

Decision Regret Analysis von Hals-Nasen-Ohren-Tumorpatienten nach Strahlentherapie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Leonard Rudolf Martim Saur

aus Rostock

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Eleni Gkika
2. Gutachter: Prof. Dr. Ralph Bundschuh

Tage der Mündlichen Prüfung: 22.04.2024

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Direktorin: Prof. Dr. med. Eleni Gkika

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1.	Einleitung	9
1.1	Epidemiologie und Ätiologie von Kopf-Hals-Tumoren	9
1.2	Therapieoptionen	11
1.2.1	Radiotherapie	12
1.2.1.1	Dosis- und Fraktionsschemata	12
1.2.1.2	Technik und Durchführung der Radiotherapie	14
1.2.1.3	Nebenwirkungen der Radiotherapie	17
1.2.2	Operation	18
1.2.3	Chemotherapie	20
1.2.4	Moderne Ansätze: Immuntherapie und Targeted Therapies	21
1.3	Decision Regret	23
1.4	Fragestellung	24
2.	Material und Methoden	26
2.1	Datenerhebung	26
2.2	Patientenkollektiv	26
2.3	Therapeutische und patienteneigene Charakteristika	27
2.4	Nebenwirkungen und Decision Regret: Der Fragebogen	29
2.4.1	Designgrundlagen von Fragebogen und Interview	29
2.4.2	Inspiration für Items im Fragebogen	33
2.4.2.1	Symptomitems im Fragebogen	34
2.4.2.2	Ausgeschlossene Items	41
2.4.2.3	Gestaltung der Fragen zu Symptomen	42
2.4.2.4	Quantifizierung von Decision Regret	44
2.4.3	Struktur des Interviewprotokolls	46
2.5	Statistische Auswertung	47
3.	Ergebnisse	49
3.1	Decision Regret Score (DRS)	49

3.2	Korrelation zwischen DRS und metrischen/ordinalskalierten Variablen	49
3.3	Einfluss dichotom kategorialer Variablen auf DRS	50
3.4	Einfluss mehrkategorialer Variablen auf DRS	55
3.5	Korrelation von Symptomen mit DRS	57
3.6	Multiple lineare Regression mit DRS als abhängige Variable.....	60
3.7	Vergleich von DRS mit Reue bezüglich Chemotherapie und Operation.....	68
4.	Diskussion	70
4.1	Die Ergebnisse im Kontext bisheriger wissenschaftlicher Erkenntnisse.....	70
4.2	Decision Regret und Fraktionsdosis: Assoziation und Diskussion	74
4.3	Implementierung in der Praxis.....	77
4.4	Limitationen der Studie.....	78
5.	Zusammenfassung.....	83
6.	Abbildungsverzeichnis	85
7.	Tabellenverzeichnis	86
8.	Literaturverzeichnis	87
9.	Appendix.....	104
9.1	Appendix A – Fragebogen.....	104
9.2	Appendix B – Interviewprotokoll	105
10.	Danksagung.....	109

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
ANOVA	Varianzanalyse (<i><u>A</u>Nalysis <u>O</u>f <u>V</u>ariance</i>)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
df	Freiheitsgrade (<i><u>D</u>egrees of <u>F</u>reedom</i>)
DRS	Decision Regret Scale / Decision Regret Score
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GTV	Gross Tumor Volume
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humanes Papillomavirus
IGRT	Image-Guided Radiotherapy
IMRT	Intensity-Modulated Radiotherapy
IQA	Interquartilabstand
KOF	Körperoberfläche
LAW	Lymphabflusswege
LENT/SOMA	Late Effects Normal Tissue/Subjective Objective Management Analytic (Score Criteria)
MLC	Multi-Leaf Collimator

MRT	Magnetresonanztomographie
ND	Neck Dissection
OP	(chirurgische) Operation
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1/2	programmed death-ligand 1/2
p.r.	post radiationem (=nach <i>Strahlentherapie</i>)
PRO	Patient Reported Outcome
PTV	Planned Target Volume
RDS	Regret and Disappointment Scale
Vgl.	Vergleich
VIF	Variance Inflation Factor

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie von Kopf-Hals-Tumoren

Hals-Nasen-Ohren-Tumore sind Malignome, die im Kopf-Hals-Bereich auftreten. Zu diesen Lokalisationen gehören Mundhöhle (einschließlich Lippe), Zunge, Pharynx, Larynx, Speicheldrüsen, Nase und Nasennebenhöhlen (Barnes et al., 2016). Im Jahr 2018 erkrankten weltweit fast 900.000 Menschen neu an Krebsarten im Kopf-Hals-Bereich. Etwa 450.000 weitere verstarben an solchen Tumoren (Bray et al., 2018). In der Literatur wird der Begriff „Kopf-Hals-Bereich“ oft unterschiedlich oder ungenau beschrieben, da die Subgruppen der dort auftretenden Tumore sehr heterogene Charakteristika aufweisen. Als Konsequenz sind weltweit genaue epidemiologische Parameter schwer zu finden, von denen viele auf Schätzungen oder unvollständigen Datensätzen basieren. Lediglich die spezifischeren untergeordneten Kategorien sind, in Ländern mit entsprechenden Datenbanken, genau dokumentiert.

In Deutschland betrug im Jahr 2016 die Inzidenz für Karzinome der Mundhöhle und des Rachens 9720 für Männer und 4180 für Frauen. Die Rate an neu aufgetretenen Malignomen des Kehlkopfes lag bei 3130 für Männer und 510 für Frauen, mit einer relativ konstanten Inzidenzrate über die letzten Jahre (s. Abb. 1). Zur kombinierten Mortalität dieser Lokalisationen beider Geschlechter wurden zusammen 6931 Fälle dokumentiert. Das mittlere Erkrankungsalter bei Männern beträgt 63,8 Jahre, das der Frauen 66,2 Jahre. Das relative 5-Jahres-Überleben der Männer liegt mit 51 Prozent weit unter dem der Frauen mit 61 Prozent (Barnes et al., 2016). Erwähnenswert ist, dass insbesondere für das männliche Geschlecht in Deutschland im Vergleich zum Durchschnitt in der übrigen Europäischen Union, die Inzidenz und Sterblichkeit in Bezug auf Kopf-Hals-Tumore ungünstiger ausfällt. Diese Diskrepanz ist nicht durch einen singulären Auslöser erklärbar, sondern wahrscheinlicher bedingt durch ein Zusammenspiel mehrerer Einflussfaktoren (Barnes et al., 2016).

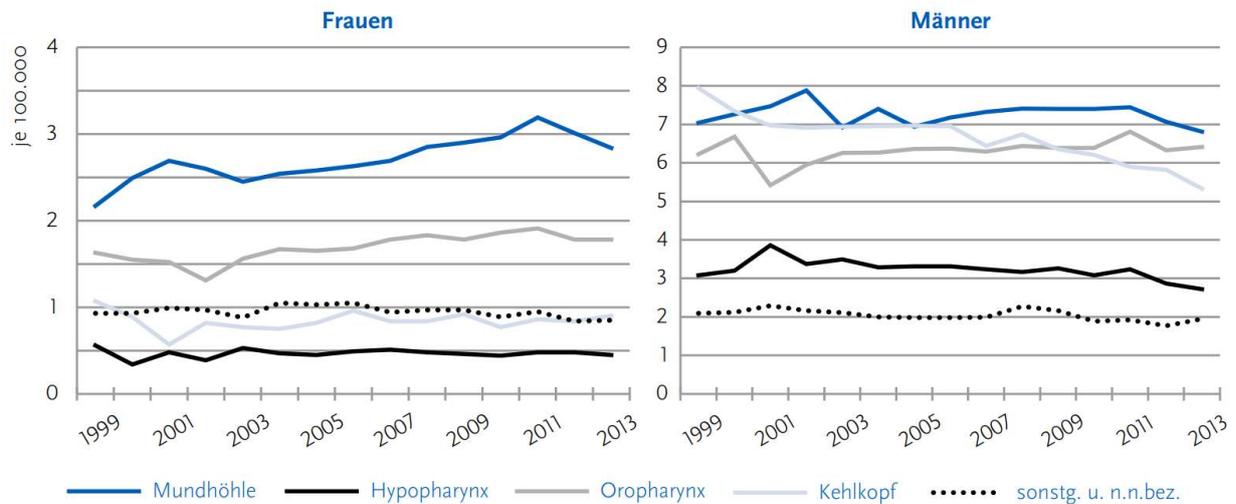


Abb. 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für bösartige Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland nach Lokalisation und Geschlecht, 1999 – 2013 (Barnes et al., 2016)

Die Ätiologie der Kopf-Hals-Tumoren ist entsprechend komplex und je nach Tumorentität sehr unterschiedlich. Zusätzlich sind Faktoren, die mit der Entstehung und Entwicklung von Malignomen assoziiert sind, entscheidend für die Prognose. Entsprechend müssen derartige Faktoren in der Vorbeugung, den Behandlungsmöglichkeiten und der Nachsorge dieser onkologischen Erkrankungen berücksichtigt werden. Ein Risikofaktor in der Entstehung des Oropharynxkarzinoms, dem im Verlauf der letzten Jahrzehnte zunehmende Bedeutung beigemessen wurde, ist das Humane Papillomavirus (HPV). Ang et al. (2010) konnte in einer retrospektiven Analyse nachweisen, dass HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome eine deutlich verbesserte Prognose in Bezug auf das 3-Jahres-Überleben (HPV-positiv: 82,4 % zu HPV-negativ: 57,1 %) aufweisen. Als zuverlässiger prognosebestimmender Faktor ist das HPV einer der wenigen allein stehend gültigen Prädiktoren in der Onkologie. Tabak- und Alkoholkonsum wurden früh als klassische karzinogene Hauptrisikofaktoren erkannt. Das Rauchen von Tabak ist insbesondere für Plattenepithelkarzinome aller HNO-Lokalisationen, auch unabhängig vom HPV-Status, ein prognostisch ungünstiger Faktor, der von Dauer und Intensität des Konsums abhängig ist (Rettig und D'Souza, 2015; Tribius und Hoffmann, 2013). Diese zwei Risikofaktoren sind in über 75 Prozent der Patienten vorhanden und spielen, zusammen mit anderen sozioökonomischen Faktoren wie schlechte orale Hygiene, höheres Alter und eine vitamin- und ballaststoffarme Diät, eine große Rolle bei der Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren (Blot et al.,

1988; Macfarlane et al., 1995; Stöver und Feyer, 2018). Für Karzinome auf der Hautoberfläche im Kopf-Hals-Bereich sind insbesondere UV-Strahlung für das Lippenkarzinom und ionisierende Strahlung für das Speicheldrüsenkarzinom zu nennen (Stöver und Feyer, 2018). Dem gegenübergestellt stehen wenige protektive Faktoren, zu denen essentiell lediglich der regelmäßige, langjährige Verzehr von Obst und Gemüse zählt (Toporcov et al., 2015).

1.2 Therapieoptionen

Die Basisbehandlung von Kopf-Hals-Tumoren besteht aus drei Therapiesäulen: chirurgische Resektion, Radiotherapie und Chemotherapie. In der Praxis kommt eine Kombination dieser Therapieformen im Rahmen der multimodalen Tumorbehandlung zur Anwendung. Darüber hinaus werden moderne medikamentöse Ansätze wie Immuntherapien und Targeted Therapies untersucht. Die Behandlung wird individuell konzipiert, je nach Tumorlokalisation mit allen anatomischen und funktionell relevanten Lageverhältnissen, Tumorhistologie, Staging, Grading und persönlicher Präferenz des Patienten. Zusätzlich finden Komorbiditäten, Patientenalter und die Frage nach möglichen organerhaltenden Verfahren Berücksichtigung. Letzteres ist von essentieller Bedeutung, da anatomische Strukturen mit signifikanten funktionellen Ansprüchen wie Oesophagus, Trachea, Larynx (inklusive Stimmlippen für Phonation) und Schilddrüse aufgrund ihrer Nähe durch therapeutische Intervention gefährdet werden können. Bei Karzinomen der Mundhöhle ist die Frage der Zungeninfiltration zwecks gegebenenfalls erhaltbarer Artikulation zu berücksichtigen. Diese Vielzahl an einzuplanenden Faktoren setzt eine enge interdisziplinäre Absprache und Zusammenarbeit zwischen Radiologen, Onkologen, Pathologen, Chirurgen, Zahnärzten und Strahlentherapeuten voraus. Bei Infiltration von lymphatischem Gewebe wird oft eine weitere Operation, die Neck Dissection, durchgeführt. Der betroffene Bereich kann folgend mit einer Bestrahlung nachbehandelt werden. Grundsätzlich ist das Ziel die kurative Therapie mit kompletter Resektion oder Zerstörung des Tumorgewebes bei gleichzeitig möglichst vollständigem Erhalt der physiologischen Funktionen aller benachbarten Strukturen.

1.2.1 Radiotherapie

Die Radiotherapie, auch als Strahlentherapie, Bestrahlung oder Radiatio bezeichnet, ist eine Therapieform, die sich die Eigenschaften energiereicher, ionisierender Strahlen zunutze macht. Hierbei werden Röntgen- oder Gammastrahlen aus einer radioaktiven Quelle auf die sich teilenden Zellen freigesetzt. Wegen ihrer hohen Teilungsrate reagieren Tumorzellen besonders sensibel (Aigner et al., 2016). Innerhalb der letzten Jahrzehnte hat sich die Strahlentherapie kontinuierlich weiterentwickelt, hin zu einer personalisierten Therapiestrategie, die auf jeden Patienten individuell zugeschnitten ist. Einbezogen werden zahlreiche Faktoren wie Bestrahlungsdosis, Fraktionsdosis, Bestrahlungsregion, Tumorsubtyp und -stadium, Histologie, kombinierte Therapien und Patientenwünsche. Diese Form der Behandlung ist heutzutage eine der potentesten und meist genutzten Therapiemöglichkeiten gegen Krebs weltweit (Caudell et al., 2017). Zusätzlich zu unterschiedlichen Therapieschemata wie Fraktionierung, Boost und Brachytherapie, wurde die perkutane Bestrahlung selbst stets durch Anwendung von Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT), Image-Guided Radiotherapy (IGRT), stereotaktische Radiochirurgie oder den Einsatz von Multi-Leaf Collimatoren (MLC) weiter optimiert. Die Strahlentherapie kann als primäre Therapie, adjuvante Therapie und definitive Monotherapie verwendet werden. In den meisten Fällen wird sie mit anderen Therapieformen, wie der Chemotherapie oder Operation, kombiniert.

1.2.1.1 Dosis- und Fraktionsschemata

Die ionisierenden Strahlen werden im Laufe der Therapie eine kumulierte Gesamtdosis erreichen, die sich aus den mehrfachen Sitzungen mit einzelnen Fraktionsdosen summiert. Bei Kopf-Hals-Karzinomen ist die konventionelle Fraktionierung typischerweise in 1,8 – 2,0 Gy Fraktionen täglich aufgeteilt, die fünfmal pro Woche verabreicht werden und eine Gesamtdosis von 50 – 70 Gy erreichen (AWMF, 2012; AWMF, 2019). Modifikationen dieser Therapieform beinhalten unter anderem die Hypofraktionierung, welche eine höhere Fraktionsdosis (>2,0 Gy) bei gleichbleibender oder niedrigerer Gesamtdosis vorsieht. Alternativ kann eine Hyperfraktionierung eine gleiche oder gar höhere Gesamtdosis durch die Aufteilung in Unterfraktionen mit niedrigeren aber zahlreicheren Fraktionsdosen erreichen. Im Gegensatz zur Hyperfraktionierung bietet die Akzelerierung bei gleichblei-

bender Dosis und erhöhter Frequenz eine Möglichkeit zur Verkürzung der Behandlungsdauer (AWMF, 2012). Zusätzlich kann man in diesen Therapieschemata den Boost nutzen, der die Bestrahlung in einem spezifisch definierten Bereich durch Dosisaufsättigung intensiviert. Realisiert wird der Boost durch eine sequentielle oder konkomitante Applikation. So wird eine größere biologisch wirksame Dosis im Tumorgebiet erreicht. Insbesondere bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Radiochemotherapie bietet der simultane Boost eine effektive Alternative (Narvaez, 2021). Dies ist sehr wertvoll, da alternative Fraktionierungen wie die Akzelerierung keine angemessene Substitution für eine Radiochemotherapie darstellen (Bourhis et al., 2012).

Bei allen Kopf-Hals-Tumoren ist die Untersuchung der Halslymphknoten essentiell um auf lymphatische Metastasierung zu prüfen. Diese wird mittels CT oder MRT durchgeführt und bei Bedarf mithilfe der Sonographie oder Feinnadelbiopsie bestätigt (Bootz und Gresschus, 2017). Bei Befall der Lymphbahnen und/oder Lymphknoten wird eine Neck Dissection, eine Bestrahlung der Lymphabflusswege (LAW) oder eine Kombination beider Therapien verwendet. Zur Bestrahlung sind die LAW in sechs separate Level aufgeteilt, analog zu denen der Neck Dissection (s. Abschnitt 1.2.2, S. 19, Abb. 3). Je nach Befallsmuster werden einzelne Level der Lymphbahnen und darin enthaltene Lymphknoten zusätzlich mitbestrahlt. Die Dosis- und Fraktionsschemata für alle LAW sind abhängig vom Rezidivrisiko und den histopathologischen Tumoreigenschaften. Tumoren mit erhöhtem Rezidivrisiko werden durch unterschiedliche Faktoren definiert. Dazu gehören extrakapsuläres Wachstum, Lymphknoten >3 cm Durchmesser (ab Stadium N2a) und positiven Resektionsrändern nach Neck Dissection (Brasilino de Carvahlo, 1998; Woolgar et al., 2003). Ebenso sind Gefäß- und Perineuralscheideninfiltration sowie multipler Lymphknotenbefall maßgeblich beteiligt zur Prognose der lokalen Tumorkontrolle (Close et al., 1989; Hinerman et al., 2004). Entsprechend soll in solchen Fällen ein radikalerer Behandlungsansatz mit Dosiserhöhungen bis 63 Gy in akzelerierten 1,8 Gy-Fraktionen oder 66 Gy in 2,0 Gy-Fraktionen erfolgen, welche in Bezug auf das Gesamtüberleben gleichwertig sind (AWMF, 2012). Für Areale mit potentiell mikroskopischem Tumorbefall werden Gesamtdosen von 50 – 54 Gy verwendet. Hingegen ist bei makroskopisch nachweisbaren Tumorresten eine Bestrahlungsdosis von bis zu 70 Gy vorgesehen (Giordano, 2019). Bei

Rezidivrisikoerhöhungen durch eine entsprechende Histopathologie ist zusätzlich eine Radiochemotherapie empfohlen.

1.2.1.2 Technik und Durchführung der Radiotherapie

Eine frühe Innovation im Bereich der Strahlentherapie stellt die Image-Guided Radiotherapy (IGRT) dar. Im Rahmen der IGRT wird durch „verification imaging“ (Überprüfungsbildgebung) mittels CT (oder seltener MRT) vor, nach und insbesondere während der Bestrahlung, die Position des Patienten in Relation zum Strahlengang überprüft. Dies erlaubt die Korrektur einer möglichen Fehlausrichtung des Patienten und sorgt für eine erhöhte Behandlungsqualität. Durch die IGRT erhält der Kliniker auch Informationen über Organbewegungen durch physiologische Atembewegungen, Unruhe des Patienten und möglicherweise Gewichtsab- oder zunahme im Therapieverlauf (Dawson und Sharpe, 2006). Eine der häufigsten Veränderungen ist die Gewichtsabnahme der Patienten, welche mit einem vergrößerten PTV im Relativvolumen einhergeht. Alternativ kann es vorkommen, dass mit fortschreitendem Behandlungserfolg das Tumolvolumen abnimmt, sodass in beiden Szenarien neue Zielvolumina festgelegt werden müssen (Alterio et al., 2019). Vor der Therapie wird eine CT oder eine MRT durchgeführt, in denen das „gross tumor volume“ (GTV) und „clinical target volume“ (CTV) festgelegt werden. Während das GTV das messbare Tumolvolumen darstellt, ist das CTV eine Extension dieses Gebietes, welches voraussichtlich auf mikroskopischer Ebene mit Tumorzellen infiltriert ist (Leer, 2005). Da aber trotz Fixierung des Patienten kleinste Unterschiede in der täglichen Lagerung auftreten, wird auch das CTV erweitert, sodass das Zielvolumen trotz minimaler Diskrepanzen in der Positionierung abgedeckt wird. Aus dieser Erweiterung des CTV entsteht das „planned target volume“ (PTV), das mithilfe der IGRT statt mehrerer Zentimeter nur noch wenige Millimeter größer als das CTV sein muss (Verellen et al., 2007).

Die perkutane stereotaktische Radiotherapie („stereotactic body radiation therapy“, SBRT) nutzt Koordinatensysteme, in denen verschiedene Punkte im dreidimensionalen Raum (Voxel) mit einem Kartesischen Koordinatensystem exakt beschrieben und lokalisiert werden können (Ma et al., 2017). Dieses Prinzip lässt sich auch auf die CT oder MRT Bilder anwenden, sodass eine äußerst präzise Strahlenausrichtung auf das Zielgewebe erreicht wird. So kann eine hohe Einzeldosis auf den Tumor appliziert werden, während

das umliegende Gewebe maximal geschont wird. Diese Form der perkutanen Radiochirurgie beinhaltet im Wesentlichen zwei Techniken: die sphärenartige Anordnung von Kobalt-60-Quellen (Gamma-Knife) oder mithilfe eines Linearbeschleunigers (Debus et al., 1999). In der konventionellen dreidimensionalen (3D) Strahlentherapie erlaubt die stereotaktische Radiochirurgie eine verbesserte Präzision. Trotz dieser Innovation ist bei einer Strahlendosis über ca. 60 Gy die Toxizität für das umliegende Gewebe so erhöht, dass eine überlegenere Form der Strahlentherapie entwickelt wurde: die fluenzmodulierte Strahlentherapie (Intensity Modulated Radiotherapy; Kurzform: IMRT).

Die IMRT unterscheidet sich im Wesentlichen von der konventionellen konformalen 3D-Strahlentherapie durch zwei Eigenschaften. Zum einen besitzen die Strahlenbündel keine durchgehend uniforme Intensität. Erreicht wird dieses Phänomen, indem ein einzelner Strahl in hunderte kleinere Strahlen unterschiedlicher Intensität aufgeteilt wird, sodass hochkomplexe Muster unterschiedlicher Streuung erzeugt werden können (Taylor und Powell, 2004). Zum anderen wird statt „forward planning“ das sogenannte „inverse planning“ verwendet. Der Begriff „inverse planning“ bezeichnet ein Verfahren, in dem der Therapeut die gewünschte Zielregion mit zugehöriger Dosis, einschließlich Maximaldosis umliegender Strukturen, definiert. Anschließend berechnet ein Computersystem die optimalen Strahlungsverteilungen und Intensitäten um das vorgegebene Ziel bestmöglich zu erreichen. Diese Methodik ist sehr viel genauer und zielorientierter als das zuvor verwandte „forward planning“, in dem der Planer die Anzahl, Ausrichtung, Form und Intensität der Strahlung selber aussuchen muss. Dieses Verfahren ist dementsprechend ungenauer und äußerst abhängig vom jeweiligen Bearbeiter (Taylor und Powell, 2004). In Abbildung 2 ist im CT-Bild am Beispiel der Bestrahlung von Lymphabflusswegen bei einem Prostatakarzinom abgebildet, wie die Strahlungsintensität beim IMRT (Abb. rechts), im Vergleich zur konventionellen 3D-Strahlentherapie (Abb. links), deutlich fokussierter auf das Zielvolumen (weiß umrandet) ist, bei gleichzeitig verminderter Intensität im Bereich der umgebenden anatomischen Strukturen wie Blase und Rektum. Die anatomische Komplexität im Kopf-Hals-Bereich mit Gefäßen, Oesophagus, Trachea, Speicheldrüse, Rückenmark bzw. Hirnstamm, Larynx und Lymphabflusswegen, prädestiniert diese Therapieform speziell für Tumore in dieser Region.

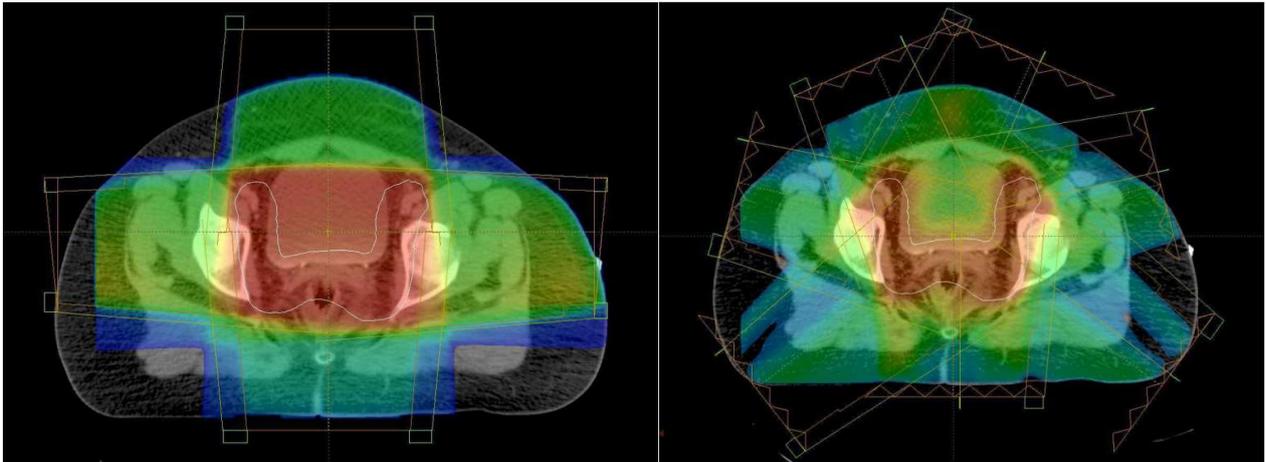


Abb. 2: Vergleich von konventioneller 3D-Strahlentherapie (links) und IMRT (rechts) im Lymphabflussbereich vom Prostatakarzinom (Taylor und Powell, 2004)

Durch moderne Computersysteme kann der Kliniker beim inverse planning in die, mittels CT oder MRT gewonnenen Bilder Bereiche einzeichnen und mit unterschiedlichen Strahlenintensitäten beziffern. Dieser Vorgang wird auch als „dose painting“ bezeichnet (Bentzen und Gregoire, 2011; Taylor und Powell, 2004). Für „dose painting“ wurden mehrere Strategien entwickelt. Die beiden häufigsten sind „sub-volume boosting“ und „dose painting by numbers“. Beim sub-volume boosting werden Volumina im Bild markiert und mithilfe von einem Boost bestrahlt. Im Gegensatz hierzu werden beim dose painting by numbers in einem 3D Modell verschiedene Voxel mit eigenen Intensitäten versehen, so dass der Computer einen ungefähren vollständigen Bestrahlungsplan errechnen kann. Heutzutage ist eine Kombination beider Techniken üblich (Bentzen und Gregoire, 2011).

Zudem werden seit 1948 immer noch Systeme wie Multi-Leaf Collimatoren (MLC) genutzt um die Strahlenintensität je nach Region besser regulieren zu können. Diese Geräte bestehen aus mehreren parallel angeordneten Wolfram-Platten, welche die Strahlen absorbieren können. Durch Änderung der Plattenlängen kann so ein zweidimensionales Schild vor die Strahlenquelle gesetzt werden. Unterschieden wird hier die segmentale Technik von der dynamischen Technik. Bei der segmentalen Technik wird bei der Bestrahlung aus unterschiedlichen Winkeln der MLC neu konfiguriert. Im Gegensatz hierzu ist es in der dynamischen Technik gängig, die einzelnen Platten während der Bestrahlung zu adjustieren um eine Strahlenregulation zu ermöglichen (Taylor und Powell, 2004).

Durch Kombination dieser Techniken entstand die helikale, bildgesteuerte, volumetrische, dynamische, intensitätsmodulierte Tomotherapie. Sie ist neben der sehr ähnlichen volumetric modulated arc therapy (VMAT) eine der modernsten Formen der Strahlentherapie, die großflächig eingesetzt und als extrem genaue und schonende Therapieform gilt. Bei der helikalen Tomotherapie ist der 6-MV-Linearbeschleuniger in einem Ringgerüst befestigt, welches kontinuierlich 360 Grad um die Patienten rotiert, während diese zur Behandlung durch die zentrale Öffnung im Ring gefahren werden. Das System beinhaltet ebenso eine CT, welche im Rahmen der IGRT die korrekte Lage des Patienten abhängig vom resultierenden spiralförmigen Dosierungsmuster verifizieren kann (Rong und Welsh, 2011; Saw et al., 2018; Tomé et al., 2007).

1.2.1.3 Nebenwirkungen der Radiotherapie

Limitierender Faktor der Bestrahlungsdosis sind die normalgewebstoxischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Durch radiogene Schädigung anatomischer Strukturen folgen Symptome bestehend aus, aber nicht beschränkt auf, Hautreizungen bis hin zur Epitheliolyse, Xerostomie, Geschmacksverlust, Schluckbeschwerden, Innenohrschäden mit Schwerhörigkeit und Tinnitus, Mukositis, Dysphagie, Trismus und Heiserkeit. Seltene Symptome resultieren aus Schädigung der Retina mit Sehstörungen, Rückenmarkschäden mit neurogener Dysfunktion, Knorpel- oder Osteoradionekrose und Hypothyreoidismus durch Schilddrüsenschäden (Giordano, 2019). Diese Nebenwirkungen können akut auftreten, sich sehr viel später nach der Strahlentherapie manifestieren, und sowohl abschwächen, gänzlich verschwinden oder chronifizieren (Hamilton et al., 2019; Langendijk et al., 2008). Insbesondere die Xerostomie ist häufig eine langfristige, wenn auch abnehmende Nebenwirkung, welche durch Schonung der Speicheldrüsen durch Gabe einer maximalen Strahlendosis von 25 Gy mittels IMRT beträchtlich gesenkt werden kann (Owosho et al., 2017). Derartige Toleranzdosen wurden für alle Organe zur Minimierung potentieller Nebenwirkungen definiert, bei gleichzeitig maximal realisierbarer Bestrahlungsdosis im Zielvolumen. Solche Dosis-Wirkungs-Beziehungen mit Toleranzparametern, Folgen und Häufigkeiten sind im QUANTEC-Projekt festgehalten (Marks et al., 2010). Nebenwirkungen bleiben über den posttherapeutischen Verlauf nicht stabil. Beispielsweise treten Dysphagie, Xerostomie und Fibrose im Halsbereich auch bei sehr späten Kontrollterminen noch neu auf und sind hochprävalent (Baudalet et al., 2019). Vor

allem bedürfen toxische Nebenwirkungen wie die Osteoradionekrose und orale Mukositis einer angemessenen Prophylaxe. Die Auftretenswahrscheinlichkeit und der Schweregrad einer Mukositis sind durch gute orale Hygiene und Mundpflege reduzierbar (Kawashita et al., 2020). Die Osteoradionekrose ist weitaus seltener, jedoch sehr viel problematischer, da sie ein schweres Krankheitsbild darstellt, welches sich nur in Einzelfällen spontan zurückbildet. Entsprechend ist eine prätherapeutische Inspektion beim Zahnarzt notwendig, sodass faule, geschädigte, risikobehaftete oder kariesbefallene Zähne vorher entfernt werden können. Jegliche weitere oralen oder dentalen Krankheiten sollten ebenfalls vor der Bestrahlung erkannt und therapiert werden (Kawashita et al., 2020).

1.2.2 Operation

Die beste Therapieform für Kopf-Hals-Tumore besteht oftmals nicht aus einer isolierten Monotherapie. Obwohl die Radiotherapie bei der Behandlung häufig im Vordergrund steht, ist die chirurgische Intervention ein ebenso wichtiger Grundstein der Basistherapie. Bei der Wahl der Primärtherapie werden funktionelle Beeinträchtigungen, Resektabilität des Tumors, Allgemeinzustand und Wünsche des Patienten berücksichtigt. Resektionstechniken variieren von Teilresektionen und Lasermikrochirurgie bis zu radikaleren Ausräumungen in Abhängigkeit der Tumorentität, der Tumorausbreitung und der präferierten Methode des Chirurgen (AWMF, 2012; AWMF, 2019). Je nach Lokalisation und Stadium sind die Zugangswege im Kopf-Hals-Bereich sehr unterschiedlich, jedoch kommen oft transorale Zugänge ggf. mit zusätzlicher Pharyngotomie infrage (Bootz und Franzen, 2020). Bei der Resektion sind Sicherheitsabstände von einem Zentimeter zur Rezidivprophylaxe angemessen (McMahon et al., 2003).

Wichtigster prognostischer Faktor von Kopf-Hals-Karzinomen ist der Halslymphknotenstatus, da eine Infiltration durch das Karzinom die Überlebensrate um etwa 50 Prozent senkt (Holmes 2008; Teymoortash und Werner, 2012). Sollten diese infiltriert sein, kann auch statt einer Bestrahlung der Lymphabflusswege die Neck Dissection (ND) oder eine Kombination beider Therapien erfolgen. Hierbei werden im Wesentlichen die selektive, funktionelle, und radikale Neck Dissection unterschieden. Auch wenn sich die Begrifflichkeiten einschließlich deren Definitionen im Verlauf der Geschichte geändert haben, und andere Termini hinzugefügt und wieder verworfen wurden, folgt die Wissenschaft aktuell

eher den vom Committee for Neck Dissection Classification der American Head and Neck Society festgelegten Fachbegriffen: radikale ND, modifizierte radikale ND, selektive ND und erweiterte ND. Die radikale ND ist das Standardverfahren; alle anderen Verfahren beschreiben Abwandlungen dieser Operationstechnik. Bei dieser Operation werden alle ipsilateralen zervikalen Lymphknotenpakete (alle Level I – V) von der Mandibula zur Clavicula und vom lateralen Musculus sternohyoideus, Os hyoideum und kontralateralen Musculus digastricus (caput medialis) zum Musculus trapezius entfernt. Die Resektion beinhaltet auch den Nervus accessorius, die Vena jugularis interna und den Musculus sternocleidomastoideus. Als modifizierte radikale ND wird eine radikale ND bezeichnet, bei der eine oder mehrere nicht-lymphatische Strukturen erhalten werden, aber alle Lymphknotenlevel I – V trotzdem entfernt werden. Bei der selektiven ND werden nicht alle Level entfernt, sondern nur diejenigen, bei denen es aufgrund des Musters der Metastasierung erforderlich ist (Robbins et al., 2002; Robbins et al., 2008). Es existiert auch das Level VI, welches im Rahmen der ND jedoch für gewöhnlich nicht entfernt wird. Die Unterteilung der Level ist in Abbildung 3 dargestellt.

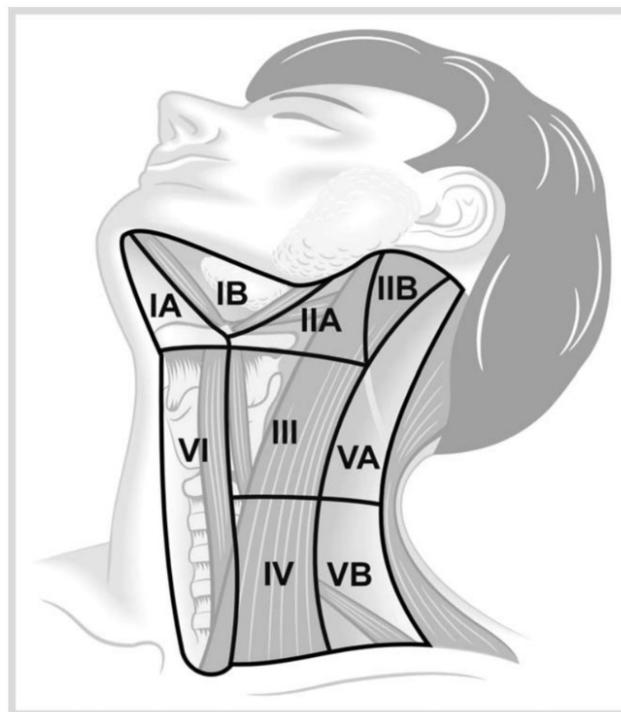


Abb. 3: Topographie der Halslymphknotenregionen Level I - VI unter Darstellung der für die Einteilung relevanten Halsmuskulatur (Teymoortash und Werner, 2012)

1.2.3 Chemotherapie

Inoperable Tumoren werden meistens mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie, der Radiochemotherapie, behandelt. Als Chemotherapie wird eine systemische medikamentöse Therapie bezeichnet, deren Ziel die Hemmung des Tumorzellwachstums ist. Im Kopf-Hals-Bereich verwendete Chemotherapeutika sind primär Cisplatin-basiert, mit Alternativen wie Carboplatin, 5-Fluorouracil und Taxanen (Paclitaxel oder Docetaxel). Diese Wirkstoffe können neoadjuvant (vor der Radiotherapie), simultan oder adjuvant (nach der Radiotherapie) eingesetzt werden (AWMF, 2012; Gibson et al., 2005; Vermorken et al., 2007). Eine Metaanalyse von Blanchard et al. (2011) hat verschiedene Therapieformen für Karzinome der Mundhöhle, Hypopharynx, Oropharynx und Larynx mit und ohne Chemotherapie verglichen. Evident war, dass die Chemotherapie sich in Kombination mit allen anderen Therapieformen vorteilhaft auf das Therapieergebnis aller Lokalisationen ausgewirkt hat. Insbesondere bei Larynx Tumoren und Hypopharynxkarzinomen wies die zeitgleiche Chemotherapie bessere Ergebnisse auf als die Induktionschemotherapie. Der heutige Standard beinhaltet ungeachtet der Lokalisation keine neoadjuvante Chemotherapie, da in vielen Studien inzwischen bestätigt wurde, dass im Kopf-Hals-Bereich die Induktionschemotherapie grundsätzlich als inferior zu werten ist. Eine Metaanalyse von 87 Studien mit insgesamt 16.485 Patienten hat diese Aussagen bestätigt (Pignon et al., 2009). Chemotherapeutika können in unterschiedlichen Schemata verabreicht werden, welche folgend am gängigsten Beispiel von Cisplatin veranschaulicht werden. Dazu gehören die Bolusgabe (100 mg/m² KOF an Tagen 1, 22, 42), eine tägliche Applikation in selektierten Therapiewochen (20 mg/m² KOF täglich an 5 Tagen in Wochen 1 und 5) oder das wöchentliche Schema (40 mg/m² KOF 1x/Woche für 7 Wochen) (Giordano, 2019).

Die genauen Therapieschemata zum breiten Spektrum an spezifischen Tumorlokalisationen, -stadien und lymphogener Metastasierung werden fortlaufend miteinander verglichen. Bernier et al. (2004) hat in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 334 Patienten nachgewiesen, dass sich bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren die postoperative Radiochemotherapie (Dosis: 66 Gy in 6½ Wochen; Wirkstoff: 3 x Cisplatin, 100 mg/m² KOF), im Vergleich zur alleinigen postoperativen Strahlentherapie, vorteilhaft auf

Überleben und eine verminderte Rezidivrate. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 53 Prozent für Patienten mit Radiochemotherapie im Vergleich zu 40 Prozent für jene mit primärer Strahlentherapie ($p = 0,02$). Patienten mit Radiochemotherapie hatten eine progressionsfreie 5-Jahres-Rate von 47 Prozent im Vergleich zu 36 Prozent bei Patienten mit primärer Strahlentherapie ($p = 0,04$). Auch wenn zahlreiche weitere Studien zu dieser Thematik existieren, muss die Vielzahl an unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten bei spezifischen Tumorcharakteristika weiterhin erforscht werden.

1.2.4 Moderne Ansätze: Immuntherapie und Targeted Therapies

Zielgerichtete Therapien, auch als Targeted Therapies bezeichnet, sind wie die Chemotherapie eine medikamentöse Behandlungsform, die statt einer zytostatischen Wirkung spezifisch in Signalkaskaden der Zellen eingreifen soll. Da die Tumorphistologie im Kopf-Hals-Bereich zu über 90 Prozent aus Plattenepithelkarzinomen besteht, und bei mehr als 90 Prozent der Plattenepithelkarzinome sowie einigen Adenokarzinomen eine Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors EGFR vorhanden ist, besteht die Möglichkeit, gezielt Tumorzellen mit EGFR-Überexpression anzugreifen (Stöver und Feyer, 2018). Da der EGFR nach Aktivierung das Krebszellwachstum fördert, ist die Blockade der Rezeptorbindungsstelle eine effektive Therapiestrategie. Cetuximab ist ein monoklonaler chimärer Antikörper vom IgG1-Typ, der gegen die extrazelluläre Domäne des EGFR gerichtet ist (Pysrri und Dafni, 2014). Durch die Rezeptorblockade kommt es zu einer Inhibition von Zellzyklusprogression, verminderter Angiogenese, Induktion der Apoptose, Inhibition der Metastasierung, erhöhtem Ansprechen auf Chemotherapie und Strahlentherapie sowie verstärkter antikörperabhängiger zellvermittelter Zytotoxizität (Harari und Huang, 2001). Für Patienten mit platinresistenten, metastasierten oder rezidivierenden Kopf-Hals-Karzinomen ist eine kombinierte Therapie von Cetuximab zusammen mit Chemotherapeutika wie Cisplatin oder 5-Fluorouracil effektiver als die alleinige Chemotherapie. In einer Studie wurde das mediane Überleben durch Gabe von Cetuximab von 7,4 Monaten auf 10,1 Monate erhöht (Hazard Ratio für Tod: 0,80; 95 % Konfidenzintervall: 0,64 - 0,99; $p = 0,04$). Das progressionsfreie Intervall betrug bei den Patienten mit Cetuximab 5,6 Monate im Vergleich zu 3,3 Monaten für Patienten mit alleiniger Chemotherapie (Hazard Ratio für Progression: 0,54; $p < 0,001$) (Vermorken et al., 2008).

Eine hochaktuelle Innovation der Krebsbekämpfung liegt im Bereich der Immuntherapie. Tumore besitzen mehrere wichtige Haupteigenschaften, zu denen die Vermeidung von Abbau und Angriff durch das körpereigene Immunsystem gehören (Hanahan und Weinberg, 2011). Ein extrem wichtiger Rezeptor, der für die Regulation von T-Zellen und damit der Immunantwort verantwortlich ist, ist der PD-1-Rezeptor (auch CD279 oder „programmed cell death 1“). Dieses Transmembranprotein wird auf T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Monozyten, natürlichen Killerzellen, dendritischen Zellen und antigenpräsentierenden Zellen exprimiert (Agata et al., 1996; Keir et al., 2008; Yamazaki et al., 2002). Liganden für den PD-1-Rezeptor sind der PD-L1 (B7-H1, CD274) und PD-L2 (B7-DC, CD273), die ihrerseits auf einer Vielzahl von Immunzellen und nicht-hämatopoetischen Zellen exprimiert werden (Guleria et al., 2005; Keir et al., 2008; Yamazaki et al., 2002). Die Interaktion zwischen PD-1 und seinen Liganden hemmt die Aktivierung von T-Lymphozyten und anderen Immunzellen, wodurch die Immunflucht der Tumorzellen ermöglicht wird (Latchman et al., 2001). Durch Einsatz von monoklonalen Antikörpern können sowohl der PD-1-Rezeptor als auch der Ligand gehemmt werden, sodass das körpereigene Immunsystem sich verstärkt bzw. erneut reaktiviert gegen die Krebszellen richtet. Die bekanntesten und meistgenutzten PD-1-Inhibitoren sind Nivolumab, Pembrolizumab und Cemiplimab, während Atezolizumab, Durvalumab und Avelumab Vertreter der PD-L1-Inhibitoren sind (Callahan et al., 2016). Ferris et al. (2016) hat in einer randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie für Patienten mit rezidivierenden oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren die Wirksamkeit von Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie mit der Standardchemotherapie als Monotherapie verglichen. Patienten mit Nivolumab hatten eine bessere mediane Überlebensrate von 7,5 Monaten (95 % KI: 5,5 - 9,1) verglichen mit der Kontrollgruppe von 5,1 Monaten (95 % KI: 4,0 - 6,0). Sowohl für das Gesamtüberleben (Hazard Ratio für Tod: 0,70; 97,73 % KI: 0,51-0,96; $p = 0,01$) als auch die progressionsfreie 6-Monatsrate (13,3 % für Nivolumab-Gruppe versus 5,8 % für Standardtherapiegruppe) wurden in der Patientengruppe, die mit Nivolumab behandelt wurden, deutlich bessere Ergebnisse erzielt. In anderen Studien wurde die Vorteilhaftigkeit von Nivolumab mit einer 2,2-fachen Erhöhung der 1-Jahres-Überlebensrate bestätigt. Auch die simultane Gabe von Pembrolizumab hatte bessere Resultate in der medianen Überlebenszeit im Vergleich zu Cetuximab-Platin-Fluorouracil Kombinationstherapien ohne Immuntherapie (Kok, 2020).

Es gilt allerdings zu beachten, dass Kopf-Hals-Tumore eine erhöhte Rate an Resistenzen gegenüber Immuntherapien aufweisen. Etwa 64 Prozent der Patienten werden von einer Immuntherapie nicht profitieren. Leider ist nach heutigem Kenntnisstand noch nicht absehbar, welche Charakteristika dazu beitragen, ob der Tumor diese Immunresistenz besitzt oder nicht. Dies ist den hochkomplexen Prozessen geschuldet, die der Bestimmung solcher Eigenschaften zu Grunde liegen. Es wird vermutet, dass vier grundlegende Mechanismen für die Resistenz verantwortlich sind. Tumorzelladaptation, Beeinträchtigung der T-Zell-Antwort und Proliferation, Veränderung der Zytokine und Metabolite im Mikromilieu sowie gesteigerte Aktivierung alternativer Immuncheckpoints (Kok, 2020). Die Umgehung der Resistenzen bzw. Ausschöpfung immuntherapeutischer Möglichkeiten ist essentiell für diese Therapieform und Gegenstand aktueller Forschung (Cohen et al., 2019).

1.3 Decision Regret

„Decision Regret“ hat sich in der wissenschaftlichen Literatur bereits als eigenständiger Begriff durchgesetzt. Deswegen wird im Verlauf der Arbeit dieser Terminus weiterhin in seiner englischen Bezeichnung verwendet. Übersetzt bedeutet er „Entscheidungsreue“. Reue ist definiert als „tiefes Bedauern über etwas, was nachträglich als Unrecht, als [moralisch] falsch empfunden wird“ (Dudenredaktion, o.J.). Es wird davon ausgegangen, dass die Entscheidung zur Therapie, um zu kurieren, Lebensqualität zu verbessern und Überlebenszeit zu verlängern, moralisch richtig ist. Entsprechend bezieht sich hier Decision Regret auf das Bedauern der Patienten zur Therapieentscheidung, da sie diese nachträglich aus unterschiedlichen Gründen als falsch empfinden.

Es ist bereits bewiesen, dass mehrere Faktoren Decision Regret beeinflussen. Dazu gehören Vernachlässigung von Patienteninvolvierung bei Therapieentscheidungen, verminderte Lebensqualität und die große Vielzahl an unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten (Clark et al., 2001; Goepfert et al., 2017; Wilding et al., 2020). Dies gilt sowohl für Betroffene von Kopf-Hals-Tumoren als auch Krebspatienten im Allgemeinen. Da die Lebensqualität unter anderem stark mit Schwere und Art der Symptomatik zusammenhängt, ist es naheliegend, dass die mittel- bis langfristigen Nebenwirkungen der Strahlentherapie unmittelbaren Einfluss auf Decision Regret ausüben (Goepfert et al., 2017; Langendijk et al., 2008). Um die Lebensqualität als Mediatorvariable auszuschließen, werden in dieser

Studie die Korrelationen einzelner therapie-assoziiertes Symptome direkt mit Decision Regret ermittelt. Zudem sind Studien über die Assoziation einzelner Patienten- und Therapiecharakteristika mit Decision Regret bei Kopf-Hals-Tumoren selten und limitiert in der Anzahl untersuchter Faktoren. Entsprechend ist eine spezifische Decision Regret Analysis zu Kopf-Hals-Tumorpatienten notwendig um valide Schlussfolgerungen über den Ursprung von Patientenunzufriedenheit zu ziehen.

1.4 Fragestellung

Vieles weist darauf hin, dass Decision Regret wesentlich durch Lebensqualität und die anhaltenden Therapienebenwirkungen beeinflusst wird. Es existieren bereits Studien darüber, welche Symptomatik die Lebensqualität am meisten beeinträchtigt, welche Prioritäten die Patienten für sich setzen und inwiefern funktionserhaltende Ansprüche an die Therapie gestellt werden. Bislang existiert aber keine Studie, die Assoziationen zwischen langfristigen strahlentherapeutischen Nebenwirkungen im Kopf-Hals-Bereich mit Decision Regret ohne Mediatoren, wie die Lebensqualität, überprüft. Die einzige annähernd vergleichbare Studie, die die Thematik aus diesem Blickwinkel streift, ist von Goepfert et al. (2017) veröffentlicht worden. Allerdings betrachtet Goepfert et al. (2017) lediglich Patienten mit Oropharynxkarzinomen, welche auch andere Therapien ohne Radiatio erhalten haben. Zudem bezog sich Decision Regret auf die gesamttherapeutischen Maßnahmen, und nicht differenziert auf die Strahlentherapie alleine. Im Gegensatz dazu beinhaltet die eigene Arbeit, welche ihren Schwerpunkt auf die Strahlentherapie legt, auch andere HNO-Tumorentitäten. Da die strahlentherapeutischen Nebenwirkungen anderer HNO-Tumoren ein fast identisches Profil aufweisen, werden in dieser Arbeit zusätzliche Lokalisationen mitbetrachtet. Ferner resultierte aus der Studie von Goepfert et al. (2017) eine lineare Regression mit relativ geringer Varianzaufklärung ($R^2 = 0,188$), welche die Aussagekraft der Ergebnisse mindert. Darüber hinaus fehlen bisher Analysen, die sich der Fragestellung widmen, ob und inwieweit einzelne Therapiecharakteristika mit einer erhöhten Entscheidungsreue korrelieren. Demzufolge fehlen Therapeuten entscheidungsrelevante Aspekte bei der Patientenberatung und Entscheidungsfindung. Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Assoziationen zwischen strahlentherapeutischen Charakteristika, wie z.B. Gesamt- oder Fraktionsdosis, und langfristigen HNO-spezifischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie unmittelbar, mit Decision Regret zu erforschen. Mit einem besseren Verständnis

dieser Zusammenhänge können zukünftige radiologische Therapieempfehlungen zum Wohl der Patienten optimiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

In diesem retrospektiven Format wurden objektiv bestimmbare Daten aus dem Patientenmanagementsystem und des radiologie-internen Softwareprogramms des Universitätsklinikums Bonn entnommen. Hier wurden Arztbriefe, histologische Befunde der Pathologie, Radiologiebefunde, Patientenbögen, Nachsorgeuntersuchungsberichte, OP-Berichte und frei formulierte Dokumentationen durchsucht. Für subjektive, nicht fest bestimmbare Daten bezüglich Symptomen und deren Intensität, wurde ein Fragebogen entwickelt. Dieser wurde im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorge gemäß Empfehlung der Strahlenschutzkommission durchgeführt. Das Ethikvotum Nr. 024-21 der Ethikkommission wurde eingeholt. Mithilfe dieses Mediums konnten Patienten ihre Symptomatik bestmöglich objektivieren und standardisiert vermitteln. Um eine möglichst hohe Beteiligungsquote zu erreichen, wurde auf eine einfache Umfrage per Email, die weniger aufwändig gewesen wäre, verzichtet. Stattdessen sollte der Fragebogen im Rahmen eines Telefongesprächs zusammen mit einem Interviewer beantwortet werden. Dieses Prozedere ermöglichte zusätzlich, auf Rückfragen seitens der Patienten sofort und unter Ausräumung von Missverständnissen einzugehen. Da die Interviews zur Zeit der Covid-19 Pandemie stattfanden, mussten alle Befragungen per Telefon durchgeführt werden, um die Gesundheit der Patienten und Mitarbeiter nicht zu gefährden.

2.2 Patientenkollektiv

Das Kollektiv besteht aus Patienten, die am Universitätsklinikum Bonn aufgrund von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich eine Strahlentherapie erhalten haben. Alle Patienten wurden fünfmal die Woche mit hochenergetischen 6 MV-Photonen im Rahmen einer helikalen, image-guided, intensity-modulated Tomotherapie behandelt. Da für diese Studie die mittel- bis langfristigen radiotherapeutisch bedingten Symptome von Interesse sind, wurde der Zeitraum der beinhalteten Patienten vom 1. Januar 2018 bis zum 25. Februar 2021 festgelegt. Innerhalb dieses Intervalls haben alle Probanden die Radiotherapie begonnen und vollständig abgeschlossen. Die ersten Telefonate fanden am 26. April, 2021 statt, sodass die zur Zeit des Interviews dokumentierten Symptome mindestens 2 Monate,

maximal 3 Jahre und 4 Monate bestanden. Das letzte Interview wurde am 11. Juni, 2021 abgeschlossen.

Einschlusskriterium war ausschließlich die Radiotherapie für HNO-Tumore. Patienten mit Kombinationstherapien, die eine Bestrahlung beinhalteten, wurden miteingeschlossen. Als einzige Ausnahme sind hier Schilddrüsentumore zu nennen. Die Entscheidung, diese Subgruppe von Karzinomen auszuschließen, stammt von deren ausgesprochen differenter Histologie und anderweitigen abweichenden Charakteristika. Beispielsweise entstehen Schilddrüsenkarzinome meist aus Follikelepithel, während über 90 Prozent der anderen Kopf-Hals-Tumoren histologisch als Plattenepithelkarzinom zu klassifizieren sind (Stöver und Feyer, 2018). Zusätzlich existieren für Schilddrüsentumore bereits hochaktuelle, spezifische und von anderen HNO-Tumoren sehr unterschiedliche Therapieleitlinien (Francis et al., 2015; Haugen et al., 2016). Unter anderem werden Schilddrüsentumore aus diesen Gründen in der gegenwärtigen Literatur gänzlich separat von anderen Kopf-Hals-Tumoren besprochen (Barnes et al., 2016). Die Inklusion der Schilddrüsentumoren würde das bereits verhältnismäßig heterogene Bild an Kopf-Hals-Tumoren so verzerren, dass die Verwertbarkeit der gewonnenen Daten stark eingeschränkt wäre.

2.3 Therapeutische und patienteneigene Charakteristika

Als objektive Charakteristika wurden patienteneigene und therapiebezogene Daten gesammelt. Patientenbezogene Daten beinhalten Alter, Geschlecht und das Erfordernis einer posttherapeutischen Stimmrehabilitation. Initial gesammelte Therapieeigenschaften bestanden aus Art der Strahlentherapie [primär vs. adjuvant], Nutzung von Boost [ja vs. nein], Anzahl der Therapiewochen, Gesamtdosis [≤ 60 Gy vs. > 60 Gy], Fraktionsdosis [≤ 2 Gy vs. > 2 Gy], Bestrahlung der Lymphabflusswege (LAW) [keine, einseitig oder beidseits], Bestrahlung der LAW Level 1 – 5 [jeweils ja vs. nein], LAW Dosis [< 60 Gy vs. ≥ 60 Gy], LAW Fraktion [< 2 Gy vs. ≥ 2 Gy], Neck Dissection [keine, einseitig oder beidseits], Neck Dissection Level 1 – 5 [jeweils ja vs. nein], Anzahl an chirurgischen Eingriffen [1, 2 oder ≥ 3], Chemotherapie [ja vs. nein], Chemotherapeutika, Immuntherapie [ja vs. nein], Immuntherapeutika, Therapieschema, Tumorlokalisation, Tumorhistologie, G-Stadium [1&2 vs. 3&4], T-Stadium [1&is, 2, 3 oder 4], N-Stadium [0&1 vs. 2&3], M-Stadium [0 vs. 1], HPV-Status [positiv vs. negativ], Alkoholkonsum [ja vs. nein], Tabakkonsum [ja vs. nein],

Pack Years, Anzahl an chronischen Komorbiditäten, Anzahl an unmittelbar posttherapeutischen kurzfristigen Nebenwirkungen nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Klassifikation (National Cancer Institute, 2017) und Grade der Ausprägung von bestimmten CTCAE (Mukositis, Stomatitis, Erythem, Dysphagie, Dermatitis, Odynophagie, Epitheliolysen). Nach ihrer Erhebung konnten manche Parameter nicht weiter genutzt werden, da die Anzahl für statistisch aussagekräftige Analysen nicht ausreicht hat. Von 55 Patienten mit Chemotherapie wurden 46 ausschließlich mit Cisplatin behandelt; fünf haben zusätzlich weitere Wirkstoffe erhalten. Die restlichen vier wurden mit gänzlich anderen Medikamenten therapiert. Diese Verteilung ist nicht angemessen nutzbar, sodass hier eine statistische Auswertung nicht aussagekräftig ist. Gleiches gilt für die Tumorphistologie. Nur zehn der 126 Proben ergaben ein anderes Ergebnis als Plattenepithelkarzinom. Obwohl man bei dieser Art zwischen verhornendem und nicht-verhornendem Plattenepithelkarzinom unterscheiden kann, sind 53 der Proben nicht auf diese Weise differenziert worden. Dementsprechend kann, bzw. muss auch bei der Histologie auf eine statistische Analyse verzichtet werden. Von den 78 Patienten, deren M-Stadium dokumentiert wurde, waren nur zwei im Stadium M1, alle anderen M0. Diese Stichprobengröße reicht zur Aufstellung einer statistisch signifikanten Aussage nicht aus. Ähnlich verhält es sich mit vielen dokumentierten Symptomen nach CTCAE-Klassifikation. Diese sind die unmittelbar nach Radiotherapie festgehaltenen Nebenwirkungen, die oft nur von kurzer Dauer sind. Dysphagien wurden in der radiologischen Dokumentation bei zwölf Patienten beschrieben. Einer hatte eine Dysphagie 1. Grades, zehn 2. Grades und ein weiterer 3. Grades. Dermatitis wurde bei 13 Patienten dokumentiert, davon einer mit 1. Grades, acht mit Grad 2 und vier mit Grad 3. Insgesamt sieben Patienten entwickelten eine Odynophagie, allesamt 2. Grades. Bei 22 Patienten traten Epitheliolysen im bestrahlten Bereich auf, davon drei mit Grad 1, die restlichen 22 mit Grad 2. Diese Datensätze sind aufgrund ihrer geringen Menge bestimmter Grade für statistische Aussagen nicht geeignet. Obwohl für Mukositis und Stomatitis ebenfalls nur kleine Datensätze bestehen, werden diese kurzfristigen Nebenwirkungen dennoch mit den Ergebnissen besprochen. Für das posttherapeutische Erythem ergaben sich quantitativ ausreichend belegte Fälle, sodass hierfür eine angemessene statistische Verwertbarkeit besteht.

2.4 Nebenwirkungen und Decision Regret: Der Fragebogen

Daten zu mittel- bis langfristigen Nebenwirkungen der Strahlentherapie und Decision Regret wurden mithilfe eines Fragebogens ermittelt. Diese Methode der quantitativen Datenerhebung erlaubt dem Patienten das eigene Urteil zum Ausdruck zu bringen. Dementsprechend nimmt diese Studie zur Datenerfassung das Konzept des Patient Reported Outcome (PRO) an. Hier wird die Dokumentation durch die Patienten selber, statt durch Therapeuten oder andere, die Patienten versorgende Personen, vorgenommen. Diese patientenzentrierte Herangehensweise gewann in den vergangenen Jahren immer mehr an internationaler Bedeutung, unter anderem aufgrund ihrer Validität (Weldring und Smith, 2013). Auch wenn manche Symptome durch klinische Experten objektiv beurteilt werden können, trifft diese Tatsache nicht auf jede Symptomatik zu. Zusätzlich lässt eine Begutachtung durch Dritte keine Aussage über den dadurch verursachten Leidensdruck der Patienten zu. Mittels eines Systems, das sich PRO zunutze macht, kann der tatsächliche Leidensdruck durch den Patienten selber definiert und angegeben werden. Als Konsequenz dieser Erkenntnisse, inklusive des Umstandes, Patienten ausschließlich per Telefonat befragen zu können, wurden sämtliche Symptome durch den Patienten direkt beurteilt und vom Interviewer dokumentiert.

2.4.1 Designbedingungen von Fragebogen und Interview

Schwerpunkt war, den Fragebogen so zu gestalten, dass ein hoher wissenschaftlicher Standard erreicht wird. Dies war essentiell um mögliche Bias zu minimieren. Zur Standardisierung wurden Sachbücher, Richtlinien und Empfehlungen zur Fragebogenerstellung herangezogen. Prinzipiell gilt, dass Antwortkategorien im Gegensatz zu offenen Fragen zu bevorzugen sind, da sie für die statistische Analyse geeigneter sind und die Objektivität erhöhen (Steiner und Benesch, 2018). Es sollte ein mehrkategorielles, geschlossenes Antwortformat verwendet werden, mit Nutzung von unipolaren und symmetrisch bipolaren Ratingskalen, auch in Form einer Likert-Skala, zur Selbstbeurteilung durch die Patienten (Steiner und Benesch, 2018). Ein Vorteil der Likert-Skala ist die Möglichkeit, einzelne Antwortstufen mit verbalen Beschreibungen ausdrücken zu können (hier: „stimme zu“ = 5, „stimme eher zu“ = 4, „unentschlossen“ = 3, „stimme eher nicht zu“ = 2, „stimme nicht zu“ = 1). Folglich erlaubt die Kombination der numerischen und sprachlichen Bezeichnung eine intersubjektive Vereinheitlichung, unter Erleichterung des Verständnisses aller Werte

für kognitiv eingeschränkte Teilnehmer. Diese Form der Fragestellung wurde genutzt, um eine Translation von Decision Regret in einen statistisch verwertbaren Wert vornehmen zu können. Fragen, die sich darauf bezogen, ob eine bestimmte Symptomatik vorhanden ist, sollten zuerst mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Lag das Symptom nicht vor („Nein“), wurde mit der nächsten Symptomfrage weiter verfahren. Im Datenregister zur statistischen Auswertung wurde hierfür ein Wert von 0 eingetragen. Wenn das Symptom vorlag („Ja“), sollte die Symptomschwere mit den Werten 1 – 5 auf einer unipolaren Ratingskala operationalisiert werden. Die Werte dienten zur Angabe des Schweregrades, sodass 1 als „leicht“, 3 als „mittel“, und 5 als „stark“ definiert wurden. Solche Angaben wurden für die statistische Auswertung ohne Translation in einen anderen Wert übernommen. Aufgrund der erwarteten Teilnehmerzahl zwischen 40 und 150 Probanden, erschien diese Spannweite geeignet, um eine angemessene Präzision der Symptomintensität zu gewährleisten, ohne den Patienten ein überflüssig breites Intervall zuzumuten.

Objektivität ist das Ausmaß, in dem das Untersuchungsergebnis unabhängig von jeglichen Einflüssen außerhalb der untersuchten Person ist (Amelang und Zielinski, 1997). Erster Aspekt ist die Durchführungsobjektivität, die sich auf die Konstanz der Untersuchungsbedingungen bezieht. Erreicht wird sie durch eine maximale Standardisierung der Testsituation und deren Konsequenz, die Minimalisierung der sozialen Interaktion zwischen Interviewer und Patient (Amelang und Zielinski, 1997; Rammstedt, 2004). Dies erreicht einen bestmöglichen Ausschluss eventueller Störfaktoren, sodass jeder Patient das gleiche Prozedere durchläuft und die gleiche zwischenmenschliche Behandlung erfährt. Die Auswertungsobjektivität stellt den zweiten Aspekt der Gesamtobjektivität dar. Gegeben ist sie, wenn subjektive Angaben der Testperson nach Operationalisierung in numerische Relativ eindeutig quantifiziert werden (Amelang und Zielinski, 1997). Da die meisten Fragen direkt vom Patienten nach eigenem Ermessen in Zahlenwerte umgesetzt angegeben wurden, ist die Qualität der Objektivität garantiert. Ausnahmen waren der Wert 0, sofern das Symptom nicht vorliegt, sowie alle Angaben für Decision Regret in der Likert-Skala. Da die verbalen Angaben zu Decision Regret in einem geschlossenen Antwortformat fest vorgegeben wurden, mit einer einheitlichen Translation in numerische Werte, ist die Kompromittierung der Auswertungsobjektivität lediglich minimal, wenn überhaupt, vorhanden.

Die Dritte und letzte Dimension der Objektivität ist die Interpretationsobjektivität. Sie bezieht sich auf das Ausmaß, in dem identische Scores unterschiedlicher unabhängiger Probanden einen Schluss auf dasselbe Ergebnis zulässt. Auch diese letzte Bedingung ist gewährleistet, da hier die Interpretation durch die Definition der Fragen und Assoziation mit numerischen Werten vorgegeben ist. Bei Aufstellung einer Statistik ist es also möglich, die individuelle Merkmalsausprägung eines Items innerhalb der Merkmalsdimension zu ermitteln, durch Einreihung des Wertes als „hoch“ oder „niedrig“ im Vergleich zur Gesamtstichprobe (Amelang und Zielinski, 1997). Die semantische Ausdrucksweise einzelner Subgruppen dieser Kategorie ist durchaus nicht allgemeingültig, deshalb wird im Falle vom Scoring des Decision Regret mit der numerischen Skala, statt verbalen Äquivalenten gearbeitet.

Wie der Fragebogen selbst, so wurde auch der Interviewablauf vollstandardisiert. Dazu musste ein starrer Gesprächsablaufprozess kreiert werden, der die Gleichförmigkeit aller Interviews über das Telefon garantieren sollte, um externe und emotionale Einflüsse auf ein Mindestmaß zu beschränken. Antwortmöglichkeiten, Reihenfolge der Fragen und Formulierung dieser mussten bei jedem Patienten gleich sein (Steiner und Benesch, 2018). Lediglich die Interviewsituation konnte durch den Interviewer nicht vorbereitet werden, wie es in einer persönlichen Befragung der Fall gewesen wäre. Es gilt allerdings zu beachten, dass der weit umfassende situative und emotionale Kontext in keinerlei Interviewform vollständig steuerbar ist, sodass diese Verzerrung keine maßgebliche Relevanz besitzt.

Abhängig von Fragestellung, Zweck und Thematik kann die Länge unterschiedlicher Fragebögen stark variieren. Unter anderem ist diesbezüglich auch das Kollektiv der Adressaten zu berücksichtigen. Insbesondere die ältere Demographie des vorliegenden Patientenkollektivs erfordert einen kurzen, knapp formulierten Fragebogen, da Menschen höheren Alters ein verringertes Konzentrationsvermögen aufweisen. In einer Metaanalyse wurde dargestellt, dass Ältere (durchschnittliches Alter: 68 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen (durchschnittliches Alter: 23 Jahre) eine verkürzte Aufmerksamkeit besitzen (Vallesi et al., 2021). Diese Erkenntnis ist für das eigene Kollektiv von Bedeutung, da etwa 75 Prozent dieser Patienten über 60 Jahre alt sind. Dazu kommt die Lokalisation der Tumore im Kopf-Hals-Bereich, wodurch weitere Komplikationen in der Kommunikation

auftreten können. Dies betrifft z.B. Patienten mit Sprachbeschwerden durch die Operation, Radiotherapie oder den Tumor selbst im Bereich von Larynx, Pharynx und der Zunge. Andere benötigen nach der Stimmrehabilitation eine Ruktusstimme oder elektronische Artikulationshilfe. Da diese Gegebenheiten bereits zu einer zeitlichen Ausdehnung der Interviews führen können, kommt der kurzen und prägnanten Gestaltung der Fragen eine besondere Bedeutung zu. Angesichts der hohen Kommunikationsbarrieren bergen zu lange Interviews die Gefahr einer erhöhten Abbruchrate. Nach Bortz und Döring (2006) sollten spezifisch Telefoninterviews nicht länger als 20 Minuten dauern; die Erfragung der tatsächlich essentiellen Elemente nicht mehr als zehn Minuten. Diesen Richtlinien folgend, wurde der eigene Fragebogen so konzipiert, dass die Beantwortung inklusive Vorstellung und Schlusssatz zusammen voraussichtlich nicht länger als acht bis zehn Minuten benötigen sollten. Die Zeiteinhaltung wurde im Rahmen der ersten Interviews kontrolliert und war mit ganz wenigen Ausnahmen durchgehend konsistent.

Sollten Patienten nach dem ersten Anruf nicht erreichbar sein, musste eine Anzahl an maximalen erneuten Kontaktversuchen festgelegt werden. Diese wurde auf insgesamt fünf Kontaktversuche festgelegt, da noch mehr Versuche die Ausschöpfungsquote nicht nennenswert verbessern (Brückner et al., 1982). Diese Anzahl wird auch von anderen Quellen bestätigt, nach denen die optimale Anzahl an Kontaktversuchen bei Telefoninterviews zwischen zwei und fünf liegt (Blasius und Reuband, 1995). Um die Teilnahmequote zu maximieren, wurde für den eigenen Fragebogen die Anzahl der Kontaktversuche am oberen Rand des empfohlenen Spektrums gewählt. Zusätzlich wurde festgelegt, dass nach dem zweiten Versuch alle restlichen Versuche an unterschiedlichen Tagen und Tageszeiten stattfinden sollen, um die Chance zur Kontaktaufnahme zu verbessern. Bei berufstätigen Patienten wurde an Werktagen auch nach 17:00 Uhr, aufgrund der damit verbundenen steigenden Erfolgsraten, angerufen (Brückner et al., 1982). Darüber hinaus sollte, wenn vorhanden, auf dem Anrufbeantworter eine Nachricht hinterlassen werden und weitere im System dokumentierte Kontaktmöglichkeiten wie z.B. E-Mail-Adressen ausgeschöpft werden.

2.4.2 Inspiration für Items im Fragebogen

Es war essentiell sicherzustellen, dass nur etablierte und validierte Fragen für den selbst erstellten Fragebogen genutzt wurden. Es existieren bereits zahlreiche Tools zur Ermittlung von Symptomatik, Nebenwirkungen oder allgemeiner Lebensqualität, die in Form wissenschaftlicher Fragebogenformate formuliert sind. Deshalb dienen diese bereits validierten und bewährten Tools als Vorlage und Orientierungshilfe zur Gestaltung der eigenen Fragestellung. Zur Determinierung der Nutzung einzelner Fragen wurden Studien verwendet, die über spezielle Nebenwirkungen von Kopf-Hals-Tumoren und Radiotherapie, funktionelle Prioritäten der Patienten, Symptomschwere und -häufigkeit berichteten. Die wichtigsten Aspekte wurden anschließend mit Unterstützung der vorliegenden Fragebögen ausformuliert und in den eigenen Fragebogen miteinbezogen.

Exzellente Tools mit Fragestellungen zur allgemeinen Lebensqualität sind der QL-Index (Spitzer et al., 1981), der EORTC QLQ-C30 v3.0 (EORTC, 1993) und der SF-36 (RAND Health Care, o.J.). Der QL-Index weist eine gute interne Konsistenz auf (Cronbach's alpha = 0,775) und wurde von namhaften externen Autoren sowohl für Tumorpatienten als auch andere Erkrankungen weiterhin validiert (Lim und Morad, 1998; Llobera et al., 2003; Spitzer et al., 1981). Auch der SF-36 ist reliabel und valide zur Messung der Lebensqualität für Allgemeinbevölkerung und Tumorpatienten (Brazier et al., 1992; Bunevicius, 2017). Zusätzlich vermeidet dieses Tool den Ceiling-Effekt, wobei eine zu nennende Kritik in der mangelnden Berücksichtigung sozialer Fähigkeiten besteht (Anderson et al., 1996). Die internationale Erprobung dieses Fragebogens zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Bevölkerungsebene wurde im Bundesgesundheitsblatt bereits bestätigt (Bellach et al., 2000). Der QLQ-C30, entwickelt von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), wurde vielfach validiert und in über 100 Sprachen übersetzt. Jährlich wird er weltweit in etwa 5 000 Studien verwendet. Auch für die Radiotherapie und Onkologie ist diese Validierung bestätigt worden (Aaronson et al., 1993; Kaasa et al., 1995). Spezielle für die Kopf-Hals-Symptomatik werden drei weitere Tools verwendet. Dazu gehören der QLQ-H&N43 (EORTC, 2014), der MDASI-HN (MD Anderson Cancer Center, o.J.) und der LENT-SOMA H&N v5 (The Christie NHS Foundation Trust, 2001). Als weiteres potentiell Tool wurde die Dische-Scale in Betracht gezo-

gen, die ebenso strahlentherapeutisch bedingte Toxizitäten erfasst. Da sie allerdings weniger präzise und inferior zur LENT/SOMA ist, wurde darauf verzichtet, dieses Tool bei Erstellung der Fragensammlung mit einzubeziehen (Goleń et al., 2005). Der QLQ-H&N43 ist ein von der EORTC hergestellter Symptomfragebogen für spezifische Symptome der Kopf-Hals-Region. Dieser stellt eine weiterentwickelte Version des vorherigen QLQ-H&N35 dar, ist aktualisiert und bereits in einer Phase-IV-Studie validiert worden (Singer et al., 2019). Eine amerikanische Äquivalenz ist der Medical Doctor Anderson Symptom Inventory (MDASI), dessen Head-and-Neck Modul (MDASI-HN) einen ebenso qualitativ hochwertigen Fragebogen individuell für Kopf-Hals-Symptome bereitstellt (MD Anderson Cancer Center, o.J.). Mit einer guten internen Konsistenz (Cronbach's alpha zwischen 0,72 und 0,92) und validen Items, die in vielen anderen Tools nicht auftreten, ist er in hohem Maße als Inspiration für den eigenen Fragebogen geeignet (Rosenthal et al., 2007). Das Late Effects Normal Tissue/Subjective Objective Management Analytic (LENT/SOMA) System ist ein Katalog an Nebenwirkungen nach Strahlentherapie. Dieser Katalog beinhaltet alle spezifischen dazu geltenden Symptome, aufgeteilt nach Körperregion, inklusive des Kopf-Hals-Bereichs. Auf diesem, bereits mehrfach validierten Tool, basieren Systeme wie die CTCAE-Klassifikation, da sie zusätzlich sensitiv auf Verschiedenheiten der Symptomatik von Patienten mit verschiedenen Behandlungsmodalitäten ist (Ho et al., 2010).

2.4.2.1 Symptomitems im Fragebogen

Die erste Frage des Fragebogens bezieht sich auf den Alltag des Patienten. Hier wird allgemein nach einer, durch Nebenwirkungen der Strahlentherapie hervorgerufene, Einschränkung der alltäglichen Funktionsmöglichkeiten gefragt. Diese oder ähnliche Fragestellungen waren prinzipiell Teil nahezu jeden Fragebogens, wenn auch mit abgewandelter Formulierung. Insbesondere der QLQ-C30 und der QL-Index dienten hier als Vorlagen bei der Wortwahl. In der zweiten Frage wurden mögliche posttherapeutische Sprachschwierigkeiten abgefragt. Dieses Symptom wurde von Patienten als zweithäufigste symptomorientierte Priorität im Rahmen der Tumorthherapie festgelegt, mit insgesamt 41,67 Prozent von den Patienten, die eine deutliche, klare Aussprache als besonders wichtig angegeben haben (Tschiesner et al., 2013). Interessanterweise berichtet Windon et al. (2019), dass der Erhalt sprachbezogener Funktionen in ihrer Umfrage lediglich als

sechsthöchste Priorität eingestuft wurde. Allerdings ist es wichtig zu erkennen, dass Windon et al. (2019) nach „dem Erhalt der natürlichen Stimme“ gefragt hat. Hierbei ist nicht explizit der Verlust der Stimme genannt, weswegen die Aussage bei dieser Fragestellung nicht gänzlich verlässlich ist. Obwohl diese Daten von Windon et al. (2019) und Tschiesner et al. (2013) in Konflikt zueinanderstehen, ist die Berücksichtigung der Sprachschwierigkeit als exklusiv Kopf-Hals-assoziiertes und stark lebensveränderndes Symptom im eigenen Fragebogen unabdingbar. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Methodik beider Studien unterschiedlich ist. Tschiesner et al. (2013) hat Kopf-Hals-Tumorpatienten eine Auswahl an Prioritäten genannt, von denen maximal fünf gewählt werden durften. Dazu zählten auch „den Krebs überleben“, welches mit 58,00 Prozent oberste Priorität hatte, „alle Kosten decken“, welches mit 50,67 Prozent das zweitwichtigste war, „den Therapeuten trauen können“, welches mit 44,67 Prozent als viertwichtigste galt, zusammen mit den weniger wichtigen „Angehörige gut versorgt“, „Unterstützung durch Familie/Freunde“ und „stabile finanzielle Situation“. Derartige Prioritäten werden im Rahmen dieser Analyse nicht berücksichtigt, da hier ausschließlich auf symptombezogene Prioritäten geachtet wird. Wenn im Folgenden die Stelle der Priorität von Tschiesner et al. (2013) angegeben wird, ist damit der Prioritätenrang im Vergleich mit allen symptombezogenen Prioritäten gemeint. Im Gegensatz dazu hat Windon et al. (2019) bis auf „Kuriert werden“ und „Überleben verlängern“, welche ebenso die höchsten Prioritäten waren, nur Symptome in der möglichen Auswahl angegeben. Hier sollten Patienten die Symptomprioritäten in einer Reihenfolge angeben, sodass hier die Stelle als durchschnittlicher Rang angegeben wird. Ungeachtet dessen, dass das Item „Sprachschwierigkeiten“ in beiden Studien stark unterschiedliche Prioritätenränge hat, ist es ein wichtiges Symptom, dessen Abklärung in einer ähnlichen Form im eigenen Fragebogen zu beinhalten ist. Da diese Nebenwirkung im QLQ-H&N43 und MDASI-HN explizit vorkommt, dienten diese zwei Tools zur Orientierung bei der Formulierung. Anschließend wurden mögliche Atembeschwerden erörtert. Nach Tschiesner et al. (2013) ist für Patienten die Atemfunktion die drittwichtigste symptomassoziierte Priorität, mit einer Rate von 39,00 Prozent, die dieses Symptom als Priorität betrachteten. Rosenthal et al. (2007) hat 24 Symptome bei Kopf-Hals-Patienten gesammelt, davon 13 als „Kernsymptome“ und elf als „Kopf-Hals-Symptome“. Demnach wurden „Atemprobleme“ lediglich als zehntschwerstes Kernsymptom genannt, das von nur 11,3 Prozent als „moderat bis schwer“ eingestuft wurde. Trotz der verhältnismäßig

geringen Rate an Patienten mit Atembeschwerden wurde die Frage in den eigenen Fragebogen aufgenommen, da Atemprobleme auch im Rahmen anderer Erkrankungen die Lebensqualität drastisch verschlechtern (Cappa et al., 2019; Zamzam et al., 2012). Dementsprechend erschien es möglich, dass Atembeschwerden potentiell auch einen großen Einfluss auf Decision Regret haben. Die vierte Frage bezog sich auf Verlust von Geschmack seit der Bestrahlung. Dieses Phänomen war das drittschwerste Kopf-Hals-spezifische Symptom, dessen Intensität bei einem Drittel der Patienten „moderat bis schwer“ war (Rosenthal et al., 2007). Von Windon et al. (2019) wurden „Minderung von Geruch und/oder Geschmack“ als ein Symptom zusammengefasst und als sechsthöchste Priorität angegeben. Das von Rosenthal et al. (2007) häufigste, schwerwiegendste Kopf-Hals-spezifische Symptom war zusammengefasst zu „Kau- und Schluckbeschwerden“, unter dem 43,9 Prozent der Patienten mit „moderater bis schwerer Intensität“ litten. Grund dieser Zusammenfassung ist, dass der von dieser Studie utilisierte MDASI-HN eine Frage stellt, in der beide separaten Symptome gemeinsam angesprochen werden. Dies ist aus Sicht des Autors nicht angemessen. Allerdings ist der Prozess, unter dem der Verzehr von Essen und Trinken abläuft, höchst komplex, und sollte post radiationem idealerweise in seine separaten Bestandteile aufgeteilt und erfragt werden. Beispielsweise können Kauprobleme durch gänzlich unabhängige Faktoren ausgelöst werden. Ob diese eine Konsequenz des Trismus ist, der durchaus durch die Radiotherapie ausgelöst werden kann, oder durch Zahn- bzw. Zahnfleischprobleme verursacht wird, ist grundsätzlich von Bedeutung (Ichimura und Tanaka, 1993; Kawashita et al., 2020). Es ist bereits bekannt, dass Strahlentherapie zu Karies, Hypersensitivität der Zähne oder schlimmstenfalls Osteoradionekrose führen kann (Rose-Ped et al., 2002; Skiba-Tatarska et al., 2016). Gleichermaßen weisen Probleme beim Schlucken eine variierte Ätiologie auf. Exemplarisch können sowohl Muskelschwächen als auch Tonuserhöhung, neurologische Schäden oder eine Unterversorgung der Mundhöhle mit Speichel den Schluckvorgang beeinträchtigen (Philpott et al., 2017; Walther, 1998). Für den Patienten fällt die Differenzierung der ursächlichen Auslöser in diesem Fall allerdings schwerer. Gezwungenermaßen war es nötig, sich im Fragebogen allgemein auf Schluckbeschwerden und Xerostomie als separate Nebenwirkungen zu beschränken. Infolgedessen zielten Fragen fünf, sechs und sieben auf Kauschwierigkeiten, Zahnprobleme und Schluckbeschwerden ab. Die Frage zur Mundtrockenheit wurde aus methodischen Gründen an zehnter Stelle platziert. In Anbetracht der

aktuellen Literatur haben alle Fragen als eigenständiges Item ihre Berechtigung. Anders als von Rosenthal et al. (2007), wurden von Windon et al. (2019) die Kauprobleme und Schluckstörungen separat beschrieben. Demnach ist die Fähigkeit zu Schlucken für die Patienten die wichtigste zu erhaltende Funktion, während die Möglichkeit Essen kauen zu können die drittwichtigste war. Darüber hinaus ist Schluckstörungen die häufigste Radiotherapie-assoziierte Morbidität, und hat von allen Nebenwirkungen den zweitstärksten Einfluss auf die Lebensqualität (Langendijk et al., 2008). Bei Tschiesner et al. (2007) haben 35,67 Prozent der Patienten als Priorität „Essen und Trinken können“ angegeben. Auch hier fand keine Separierung der dazu benötigten Prozesse, wie Kauen und Schlucken, statt. Fragen zu Kau- und Schluckstörungen waren im LENT/SOMA, QLQ-H&N43 und MDASI-HN beinhaltet, sodass zur Fragenformulierung diese Tools als Leitfaden verwendet wurden. Ein weiteres Symptom, das beim Verzehr von Nahrungsmitteln Schwierigkeiten hervorrufen kann, die Xerostomie, ist nach Rosenthal et al. (2007) das schwerwiegendste Kernsymptom (45,1 Prozent gaben „moderat bis schwere“ Xerostomie an). Nach einer anderen Studie ist es das zweithäufigste Symptom mit der stärksten Auswirkung auf die Lebensqualität (Langendijk et al., 2008). Interessanterweise wurde es von den Patienten unterschiedlich im Rang der Prioritäten eingestuft. Nach Windon et al. (2019) ist es an letzter Stelle, während bei Tschiesner et al. (2013) 36,67 Prozent der Patienten den Ausschluss von Xerostomie als Priorität angaben, womit es hier an vierter symptomassoziierter Stelle der Liste steht. Als derart prävalentes Symptom kam Xerostomie auch in allen spezifischen Kopf-Hals-Tools vor, sodass der LENT/SOMA, QLQ-H&N43 und MDASI-HN alle als Vorlage zur Frageerstellung dienen konnten. Die letzten nahrungsaufnahmerelevanten Symptome, die Zahn- und Zahnfleischprobleme, standen als sechstschwerste auf der Liste von Kopf-Hals-spezifischen Symptomen, unter denen 18,6 Prozent der Patient mit „moderater bis schwerer“ Intensität litten (Rosenthal et al., 2007). Auf eine separate Frage zu Schwierigkeiten beim Essen wurde verzichtet, da die vorab gestellten Fragen insgesamt den Essensprozess ausmachen, sodass eine weitere Abklärung dieser Schwierigkeiten redundant gewesen wäre. Fragen acht und neun beschäftigten sich mit Hautproblemen, die ebenfalls nach der Strahlentherapie auftreten können. Die radiogene Toxizität manifestiert sich unter anderem in Hauterythemen, Atrophie der Epidermis, Wundheilungsstörungen, Desquamation und Epitheliolysen. Diese Faktoren tragen zu einer verminderten Lebensqualität bei, sodass eine Erörterung dieser

bei Patienten durchaus sinnvoll ist (Krauseneck, 2013; Singh et al., 2016). Folglich wurde im achten Item nach Hautproblemen allgemein gefragt. Aufgrund der Stichprobengröße war eine weitere Differenzierung der Erscheinungstypen nicht zweckmäßig. Da aber die Wundheilungsstörungen sich stark von den anderen hautbezogenen Merkmalen abgrenzen, wurde nach diesen in Frage neun gesondert gefragt. In beiden Analysen der Prioritäten der Patienten sind derartige Nebenwirkungen nicht abgefragt worden. Nach Rosenthal et al. (2007) sind bei 10,4 Prozent der Patienten „moderate bis schwere“ Hautirritationen oder Erytheme aufgetreten, womit es in Bezug auf die Häufigkeit fast an letzter Stelle der Kopf-Hals-Symptomatik steht. Da die dünne, trockene Haut im Kopf-Hals-Bereich besonders empfindlich ist, stellt sie eine Prädilektionsstelle für akute radiogene Nebenwirkungen der Haut dar (Stiftung Deutsche Krebshilfe, 2019). Auch wenn der zeitliche Unterschied zwischen akuten und späten Nebenwirkungen keiner einheitlichen Definition folgt, finden sich hierzu Empfehlungen der deutschen Strahlenschutzkommission. Demzufolge sind Nebenwirkungen ein bis drei Monate post radiationem (p.r.) als „Frühreaktionen“ einzustufen. Die Zeitspanne von Monat drei bis zwölf p.r. ist nicht klar zu klassifizieren und wird hier als „Übergang von Früh- zu Spätreaktionen“ bezeichnet. Ab einem Jahr p.r. sind alle verbleibenden Symptome als „Spätreaktionen“ definiert (Strahlenschutzkommission, 1998). Da in dieser Studie auch Patienten mit frühestens zwei Monaten p.r. beinhaltet sind, wurden Hautreaktionen und Wundheilungsstörungen, die gelegentlich chronifizieren können, in den Fragebogen aufgenommen. Durch deren Vorkommen im LENT/SOMA, QLQ-H&N43 und MDASI-HN konnte ein zuverlässiger, standardisierter Wortlaut für die Frage erstellt werden. In der nächsten Frage wurden chronische Schmerzen adressiert. Statistisch leiden nach der Behandlung über 30 Prozent der Patienten an moderaten bis schweren Schmerzen (Rosenthal et al., 2007). Zusätzlich besitzt Schmerzfreiheit bei Patienten eine recht hohe Priorität. Nach Tschiesner et al. (2013) stand diese Priorität bei 36,00 Prozent der Patienten mit auf der Liste, während Windon et al. (2019) Schmerzfreiheit als zweitwichtigste symptomorientierte Priorität dokumentiert. Sowohl Patienten als auch Therapeuten und Angehörige stufen Schmerzfreiheit mit in den obersten vier Prioritäten neben „kuriert werden“, „so lange wie möglich leben“ und „Essen und Trinken schlucken können“ ein (Gill et al., 2011). In Anbetracht der Bedeutung dieses Symptoms war die Inklusion dieser Frage unverzichtbar. Als Formulierungsvorlage dienten der LENT/SOMA, QLQ-C30, MDASI-HN und SF-36. Die nächste Frage sollte sich

mit eventuell neu aufgetretener Heiserkeit beschäftigen. Rosenthal et al. (2007) hat keine expliziten Daten zu dieser Fragestellung erhoben. Hierbei wurde nicht direkt Heiserkeit als solche abgefragt, sondern allgemeine „Probleme mit der Stimme“. Auch Tschiesner et al. (2013) und Windon et al. (2019) haben lediglich gefragt, ob Patienten „ihre natürliche Stimme beibehalten“ oder „deutlich sprechen können“ wollen. Ungeachtet dieser Tatsache, ist die Heiserkeit zumeist das Kardinalsymptom von Larynxkarzinomen, insbesondere im Bereich der Glottis (Licitra, 2003; Reith und Delorme, 2020). Obwohl die Dauer dieser Symptomatik temporärer Natur ist, wurde eine Frage zur Heiserkeit in den Fragebogen aufgenommen, da auch Patienten mit potentiell mittelfristigen Symptomen befragt wurden (Heinze, 1984). Fragen zu Heiserkeit sind in LENT/SOMA und QLQ-H&N43 zu finden, sodass diese beiden Tools als Leitfaden zur Formulierung verwendet wurden. Um kein wichtiges oder häufiges Symptom zu übersehen, wurde am Ende der ersten Patientengespräche gefragt, ob noch weitere Beschwerden bestünden, die explizit seit der Bestrahlung aufgetreten sind. Dieses abschließende, offene Antwortformat sollte es ermöglichen, den Fragebogen durch Feedback oder Ergänzung häufiger Symptome zu verbessern (Rattray et al., 2007). Eben dieses Szenario ist auch eingetreten. Fünf der ersten 13 Patienten benannten ausdrücklich eine subjektive Hörminderung seit der Strahlentherapie. Interessanterweise ist in keinem der existierenden, speziellen Kopf-Hals-Symptom Fragebögen die Frage nach schlechterem Hörvermögen gestellt. Lediglich im LENT/SOMA wird sich in Frage 36 nach einem Tinnitus erkundigt, nicht jedoch nach einer Hörminderung als solcher. Auch keine der analysierten Studien zur Lebensqualität p.r. oder zu Prioritäten der Patienten forschte zur Problematik der auditiven Wahrnehmung. Ein Problem dieser Thematik ist, dass sowohl ototoxische Chemotherapeutika, wie das im HNO-Bereich häufig eingesetzte Cisplatin, die Radiotherapie oder eine altersgemäß einsetzende Presbyakusis alle Auslöser dieser Symptomatik sein können (Rybak et al., 2009). Dennoch ist die Lebensqualität durch Hörminderung deutlich eingeschränkt, sodass die Aufstellung einer Statistik zu diesem Phänomen durchaus von Bedeutung wäre. Dies gilt insbesondere, da eine Prävention oder auch die Behandlung von postlingualem Hörverlust zur Wiederherstellung und Verbesserung der dadurch verlorenen Lebensqualität ausgesprochen wichtig ist (de Sousa et al., 2018). Darüber hinaus korreliert der Hörverlust mit einer alleinigen Strahlentherapie, auch wenn die Zusammenhänge hierzu erst kürzlich in den Fokus genommen wurden (Schuette et al., 2020). Die Erweiterung des

Verständnisses dieser Hintergründe ist Thema gegenwärtiger Forschung. Aus den vorhergenannten Gründen wurde eine Frage zu dieser Thematik zwischen Fragen vier (Geschmacksverlust) und fünf (Kauprobleme) eingefügt. Alle Patienten, die das Interview bereits beendet hatten, ohne Hörminderung im Abschluss zu nennen, wurden nachträglich nochmals telefonisch kontaktiert und befragt. So konnte sichergestellt werden, dass das gesamte Kollektiv explizit eine Antwort auf diese Fragestellung geben konnte.

Im Anschluss sollten Fragen zur psychosozialen Situation der Patienten folgen. Trotz des primär symptomzentrierten Fokus des Fragebogens wurde dies als notwendig erachtet, da Angstgefühle, Beunruhigungen oder Traurigkeit einen Einfluss auf Lebensqualität und Reflexion der Therapieentscheidung haben (Goepfert et al., 2017; Nallani et al., 2021). Ein allgemeines Gefühl von Stress und Unruhe ist auch eine mit der Therapie assoziierte Nebenwirkung (Rosenthal et al., 2007). Dementsprechend wurde eine Frage zur äußeren, körperlichen Selbstwahrnehmung der Patienten inkorporiert. Sie zielt darauf ab, ob die Patienten sich seit der Strahlentherapie an ihrem Aussehen stören. Insbesondere für den Kopf-Hals-Bereich ist diese Fragestellung von Bedeutung, da Kopf, Gesicht und Hals in der Öffentlichkeit und vor dem Spiegel die exponiertesten Stellen des Menschen sind und wesentlich zur Selbstwahrnehmung und Selbstbewusstsein beitragen. Der Kopf-Hals-Bereich ist prägend für das äußere Erscheinungsbild. Dennoch wurde das Aussehen von Patienten bei Windon et al. (2019) lediglich als siebthöchste (drittletzte) Priorität eingestuft. Tschiesner et al. (2013) determinierte es als allerletzte Priorität, mit nur 6,67 Prozent der Patienten, die dieses Item in ihrer Liste mit aufgenommen hatten. Eine ähnliche Frage ist im QLQ-H&N43 zu finden, sodass dieser als Vorlage diene.

Im QL-Index, SF-36 und QLQ-H&N43 ist auch die Frage aufgeführt, ob beim Probanden Sorgen um die zukünftige Gesundheit bestünden. Diese Frage ist spezifisch zur Ermittlung der Unruhe, die Patienten posttherapeutisch verspüren können; auch sie wurde im eigenen Fragebogen gestellt. Traurigkeit, sowohl als eigenständiges als auch damit assoziiertes Gefühl, sollte ebenfalls ermittelt werden. Als achtschwerstes Kernsymptom nach der Behandlung wurde eine Frage dieser Thematik gewidmet, insbesondere aufgrund der starken Interaktion von Traurigkeit und Lebensqualität (Rosenthal et al., 2007). Diese Fragen waren notwendig um den psychologischen Zustand zu ermitteln, damit das

komplizierte Zusammenspiel von Traurigkeit und innerer Unruhe, inklusive deren voraussichtlich vermittelnden Effekt auf die generelle subjektive Wahrnehmung einzelner Symptomintensitäten, verstanden werden kann.

Die letzte Frage in dieser Sektion des Fragebogens sollte der subjektiven Erfolgskontrolle der Therapie dienen. Hier war es wichtig in Erfahrung zu bringen, ob die Patienten trotz der Nebenwirkungen eine subjektive Besserung seit der Behandlung verspürt haben. Ob diese Verbesserung rein körperlicher oder stattdessen psychischer Natur ist, war den Patienten selber überlassen. Hier musste jeder selbst abwägen, ob unter Berücksichtigung aller Faktoren das Positive oder das Negative überwog. Dieselbe oder ähnliche Fragen sind auch im QLQ-C30, QL-Index und SF-36 zu finden.

2.4.2.2 Ausgeschlossene Items

Zur Abgrenzung und zur Vollständigkeit wird im folgenden Abschnitt eine Selektion an Fragen besprochen, die in den eigenen Fragebogen aus diversen Gründen nicht übernommen wurden. Viele dieser Aspekte wurden insgesamt als weniger essentiell bewertet und deswegen zum Erhalt der Kürze des Fragebogens ausgeschieden. Die in diesem Zusammenhang wichtigste Frage ist die zu Störungen beim Essen oder Trinken. Wie bereits diskutiert, kann der Essens- bzw. Trinkvorgang in mehrere Abschnitte unterteilt werden, die von den übernommenen Fragen abgedeckt werden. Dazu gehört auch der Trismus, der allerdings bereits im Rahmen der Frage zu Kauproblemen ausreichend berücksichtigt wurde. Ebenso wäre es möglich gewesen, die Kategorie „Zahnprobleme“ in mehrere Unterfragen aufzuteilen. So sind beispielsweise im QLQ-H&N43 und LENT/SOMA H&N v5 Fragen zu generellen Zahnproblemen, Zahnausfall oder Zahnschmerzen eingeschlossen. Wegen der Größe der Grundgesamtheit zu befragender Patienten wurde jedoch auf diese Separierung verzichtet. Eine weitere Unterscheidung hätte vermutlich für eine statistische Auswertung zu kleine Gruppierungen verursacht. Letztendlich war dieses Symptom auch nicht unter den häufigsten bzw. gravierendsten Kopf-Hals-spezifischen eingeordnet (Rosenthal et al., 2007). Ähnlich verhält es sich mit der Vielzahl unterschiedlicher Hautprobleme. Diese wurden aus analogen Gründen zusammengefasst, um die bereits lange Liste an möglichen Veränderungen (Entzündungen, Jucken, Trockenheit, Ausschlag, Erytheme, Farbveränderungen, etc.) knapp und prägnant zu halten. Lediglich

Wundheilungsstörungen, die nicht zu Hautproblemen als solchen zählen, wurden hiervon abgegrenzt. Weitere, systemische Symptome wie Abgeschlagenheit, Parästhesien, Konstitution, Diarrhö und Übelkeit sind, mehr noch als die anderen Nebenwirkungen, nur unpräzise den unterschiedlichen Therapiemodalitäten oder einer Grunderkrankung zuzuordnen. Des Weiteren sind derartige Allgemeinsymptome auch anderen Erkrankungen, dem Lebensstil, allgemeinen Stressfaktoren, der Diät oder psychosomatischen Phänomenen gemein. Nach sorgfältiger Abwägung wurde evaluiert, dass die negativen Aspekte der Beinhaltung solcher, im Übrigen auch fraglichen, Nebenwirkungen die positiven Aspekte überwiegen würden. Zudem hätten zusätzliche Fragen den angedachten Umfang des Fragebogens überschritten. Zuletzt sei von den relevanten Symptomen noch der Haarausfall genannt. Dieser wurde von vielen Patienten als nicht schwerwiegendes Symptom eingestuft und ist zumeist durch die Chemotherapie bedingt (Rosenthal et al., 2007). Zusätzlich ist der Haarausfall begrenzt auf den bestrahlten Bereich und posttherapeutisch nur selten von Dauer.

2.4.2.3 Gestaltung der Fragen zu Symptomen

Bei der Formulierung einzelner Frageitems war es wichtig, die Kausalität der Strahlentherapie auf erlittene Symptome in der Fragestellung in Beziehung zueinander zu bringen bzw. zu verdeutlichen. Insbesondere in den Fällen, in denen ähnliche oder identische Beschwerden prä-therapeutisch vorhanden sein könnten, wurde dem zeitlichen Ablauf in der präzisen Definition der Frage große Bedeutung beigemessen. Zum Beispiel können Einschränkungen in der Lebensqualität, Unzufriedenheit mit dem Aussehen, Hörprobleme oder Atembeschwerden schon vor Beginn der Therapie bestanden haben. So kämpfen Raucher im vorangeschrittenen Alter bereits häufig mit Atembeschwerden und Hörminderung, die konsequent mit einer Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. In diesen Fällen müssten Patienten auf der Skala 1 – 5 einschätzen, wie stark sich die Beschwerden seit der Bestrahlung, wenn überhaupt, verschlechtert haben. Eine Differenzierung, ob die Kausalität der Symptomatik bei toxischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie, der Operation, Chemotherapie oder tumorbedingten Gewebeerstörungen liegt, ist durch das retrospektive Format leider nicht möglich. Dennoch kann dieser Bias so gut wie möglich durch eine präzise Ausdrucksweise der Fragestellung minimiert werden. Dies wurde auch durch spezielle Formulierungen eingegrenzt; wie z.B. beim Vorliegen einer

Schmerzsymptomatik. Die Frage nach Schmerzen wurde durch die Wortwahl speziell auf Schmerzen im bestrahlten Bereich fokussiert. So wird das Problem umgangen, sich für die Bereiche Mund, Hals, Zunge, Zähne und weitere separat die Bewertung nach Schmerzen erkundigen zu müssen. Genau so wurde auch bei anderen Fragestellungen die Formulierung sachgerecht angepasst, um alle Daten so akkurat wie möglich zu akkumulieren. Um generell die Deutlichkeit zu verbessern, sollten alle Sätze so kurz wie möglich gehalten werden (Steiner und Benesch, 2018). So wird die Verständlichkeit maximiert, was insbesondere aufgrund der Gesprächsführung über Telefon von hoher Relevanz war. Zudem beansprucht eine knappe und klare Wortwahl nicht unnötig das Konzentrationsvermögen der Patienten (Bortz und Döring, 2006). Des Weiteren wurden alle Items nicht als Fragen, sondern als Aussagen formuliert. So mussten die Patienten bewerten, ob eine Aussage auf sie zutrifft oder nicht. Behauptungen können die Thematik ausgeprägter und differenzierter darstellen. Sie sind grundsätzlich bei der Nachfrage zu persönlichen Positionen, Meinungen oder Einstellungen, deren Zutreffen der Befragte einzustufen hat, besser geeignet als Fragen (Bortz und Döring, 2006). Diese persönlichen Einschätzungen sind auch in den vorliegenden Problemstellungen wichtig, da die Zuordnung der Ätiologie einzelner Symptome nicht zuverlässig möglich ist. Deswegen ist es von besonderer Bedeutung, ob die Patienten selber glauben, dass die Strahlentherapie für einzelne Symptome verantwortlich ist. Sollte dies der Fall sein, würde es auch eventuell vorhandene Reue über die Entscheidung zur Strahlentherapie erklären. Wenn aber Patienten nicht davon überzeugt sind, dass die Bestrahlung Ursache für ihr Leiden ist, dann würde Reue durch die Symptomatik nicht begründet werden. So wurden sowohl die vermutete Kausalität, wie auch die Symptome an sich, dem Urteil der Patienten überlassen, wie es bei Patient-Reported Outcome (PRO) Tools der Fall ist. Alle Aussagen wurden auf die ausschließliche Verwendung einfacher, unzweideutiger Begriffe überprüft. Sie wurden so simpel wie möglich gehalten und doppelte Verneinungen wurden vermieden. Keiner der Sätze ist von suggestiver oder hypothetischer Natur. Gleichermaßen sind keinerlei unscharf definierte, quantifizierende Begriffe wie z.B. „kaum“ oder „oft“ beinhaltet. Es wurde darauf geachtet, bei allen dafür angebrachten Aussagen, den zeitlichen Bezug zur Radiotherapie hervorzuheben. Bei den Nebenwirkungen sind alle Items disjunkt, sodass keine inhaltlichen Überschneidungen auftreten. Diese Eigenschaften sicherten eine sachliche,

einheitliche und eindeutige Formulierung (Porst, 2008). Schlussendlich wurde der Fragebogen auch unter Beachtung formaler Bedingungen vollständig in Papierform gebracht. Das Design des Layouts ist klar verständlich und unkompliziert. Dies hat auf alle Eventualitäten vorbereitet, trotz der Durchführung per Telefon.

2.4.2.4 Quantifizierung von Decision Regret

Die nächste Sektion des Fragebogens sollte sich mit Decision Regret beschäftigen. Anvisiert wurde ein Antwortformat auf einer bipolaren Likert-Skala, die eine Spannweite von fünf Items beinhaltet. Eine neutrale Mitte (Item drei) wurde eingeschlossen, damit auch gänzlich unschlussige Patienten nicht gezwungen wurden, sich tendenziell in eine Richtung festzulegen. Zusätzlich sollten mehrere Kontrollfragen gestellt werden, um für Decision Regret eine Paralleltestreliabilität herzustellen. Diese Form der Reliabilität, auch Äquivalenzreliabilität genannt, stellt zu einer Thematik zwei oder mehr Fragen, um Antworten auf diese miteinander abgleichen zu können (Bortz und Döring, 2006). Wenn dann die Antworten bei einem Testteilnehmer zu diesen Fragen gegensätzlich sind, kann davon ausgegangen werden, dass die Antwort nicht zuverlässig die Realität widerspiegelt. Entweder der Teilnehmer ist sich dann seiner Antwort doch unsicher, die Konzentration war zu diesem Zeitpunkt schon stark eingeschränkt, oder mindestens eine der Fragen wurde nicht verstanden. Mit diesen Vorgaben wurde auch für diese Thematik nach validierten Fragebogen oder Fragestellungen recherchiert, die bei der Formulierung dieser Fragen als Hilfsmittel dienen könnten. Resultat dieser Recherche waren zwei Tools: die Ottawa Decision Regret Scale (DRS) und die Regret and Disappointment Scale (RDS). Dabei ist die DRS so konstruiert, dass fünf Fragen die Reue von Patienten auf einer Skala von 0 – 100 messen. Sie evaluiert das „Leid oder Reue nach einer (gesundheitsbezogenen) Entscheidung“ (Brehaut et al., 2003). Im Vergleich dazu ist das Ziel der RDS die Differenzierung der ähnlichen, schlussendlich jedoch inhomogenen Gefühle von Reue und Enttäuschung (Marcatto und Ferrante, 2008). Nach sorgfältigen Überlegungen wurde der Entschluss gefasst, die DRS vollumfänglich in den Fragebogen aufzunehmen; die RDS wurde gänzlich verworfen. Diese Entscheidung hat mehrere Gründe. Erstens ist Anzahl an Studien mit Utilisierung der RDS sehr klein. Bis auf einen Artikel zur Validierung und Konstruktion der RDS wird sie nur selten in unabhängigen wissenschaftlichen Arbeiten verwendet. Dagegen ist die Ottawa DRS weit verbreitet und in einer Vielzahl von Studien

verwendet und validiert worden. Diese Bestätigung findet sich auch für Krebspatienten mit adjuvanter Chemotherapie (Calderon et al., 2019), Prostatakarzinomen (Wilding et al., 2020), Kopf-Hals-Krebs (Windon et al., 2019), Brustkrebs (Karuturi et al., 2019) und in einer Metanalyse mit 59 eingeschlossenen Studien, die die DRS verwendet haben (Pérez et al., 2016). Eine derartige, umfassende Validierung und Bestätigung der RDS fehlt in der bis dato existierenden Studienlage. Zweitens ist die Differenzierung von Reue und Enttäuschung, wie die RDS sie messen will, für diese Studie nicht von Bedeutung. Deswegen wurde die RDS verworfen und die Ottawa Decision Regret Scale in den Fragebogen inkorporiert. Die Entscheidung, die DRS gänzlich zu übernehmen und keine eigene Fragestellung zu entwickeln, ist nicht ausschließlich durch ihre Reliabilität und Validität begründet. Vielmehr erfüllt die DRS zur Ergänzung der statistischen Robustheit auch alle Anforderungen an den eigenen Fragebogen. Die Antwortmöglichkeiten sind in einer bipolaren Likert-Skala mit fünf Items formuliert. Die Fragen sind nicht als solche, sondern als Aussagen formuliert, denen die Patienten zustimmen und nicht zustimmen sollen. Zwei der fünf Items sind umgekehrt formuliert, sodass die Patienten, die beispielsweise keine Reue verspüren, hier auf dem andern Ende der Skala Antworten müssen. Dies vermeidet die Akquieszenz, oder „Ja-Sage-Bereitschaft“, welche die Tendenz beschreibt, unabhängig vom Frageninhalt mit „Ja“ zu antworten (Brehaut et al., 2003). So bleibt weiterhin die Reliabilität gewährleistet, da auch die Patienten dann gezwungen sind aufmerksam zu bleiben. Mit einer guten internen Konsistenz (Cronbachs alpha = 0,81 – 0,92) und nachgewiesener Korrelation mit Entscheidungszufriedenheit, Reue und allgemeiner Lebensqualität ist dieses Tool äußerst geeignet zur Angliederung an den eigenen Fragebogen (Brehaut et al., 2003). So zu verfahren bleibt auch einem hohen wissenschaftlichen Anspruch besser gerecht, als ein selbst aufgestelltes, nicht validiertes Sortiment an Fragen zu kreieren. Bis dato existiert nach Kenntnis des Autors keine validierte deutsche Version der DRS, sodass die fünf Items so präzise wie möglich vom Englischen ins Deutsche übersetzt wurden. Die letzten beiden Items im Fragebogen widmen sich der Reue bezüglich der Entscheidung zur Chemotherapie und Operation. Diese Differenzierung war wichtig, da die Kombination mit anderen Therapien oder einzelne Faktoren dieser Therapien Wechselwirkungen mit der Reue zur Strahlentherapie haben können. Reue zur Immuntherapie wurde nicht zusätzlich abgefragt, da nur wenige Patienten eine Immuntherapie

erhalten haben. Zusätzlich können manche Patienten nicht zwischen einer Immuntherapie und Chemotherapie unterscheiden, sodass es hier zu Verwechslungen kommen könnte. Die Immuntherapie als solche ist ein sehr junges therapeutisches Werkzeug, das noch Veränderungen und Verbesserungen unterliegt. Unter Berücksichtigung dieser Gründe wurde eine separate Frage zur Immuntherapie nicht in den Fragebogen aufgenommen. Die Items zur Chemotherapie und Operation wurden einfach und klar formuliert mit einer bivalenten Antwortmöglichkeit: „Ja“ oder „Nein“. Da die Strahlentherapie der Fokus dieser Studie ist, wäre eine eigene DRS für diese Items unangemessen. Darüber hinaus wäre der Fragebogen unnötigerweise in die Länge gezogen worden.

2.4.3 Struktur des Interviewprotokolls

Zur Standardisierung des Interviewablaufs wurde ein Protokoll entwickelt, das die exakte Wortwahl des Interviewers ausformuliert, sodass für jeden Teilnehmer Einleitung, Fragestellung, Instruktionen und Anrede identisch waren. Dies ist eine Notwendigkeit zum Erreichen eines vollstandardisierten Telefoninterviews. Der Fragebogen (Appendix A) zusammen mit dem ausformulierten Protokoll (Appendix B) können im Appendix eingesehen werden. Das Protokoll orientiert sich an Richtlinien zur Interview- und Gesprächsführung (Bortz und Döring 2006; Steiner und Benesch, 2018). Die Einleitung besteht aus einer Begrüßung und Vorstellung des Interviewers. Alle Affiliationen des Interviewers werden offengelegt und der Zweck des Telefonats erklärt. Danach wird den Patienten die Möglichkeit gegeben, Fragen zu stellen oder Unklarheiten zu regeln. Im Anschluss wurde um eine aufrichtige Beantwortung gebeten mit der Erinnerung, dass die ehrliche Einschätzung der Patienten wichtig ist und es kein Richtig oder Falsch gibt. Danach wurden im Sinne des PRO die Fragen zur Symptomatik gestellt. Trotz sorgfältigster Formulierung aller Items wurden Erklärungen zu jeder einzelnen Frage entworfen, für den Fall, dass manche Patienten Rückfragen stellen würden und weitere Anleitung in Anspruch nehmen wollten. So wurde sichergestellt, dass auch bei Nachfragen alle Teilnehmer gleichlautende Erläuterungen erhalten würden. Auch Patienten, die aufgrund ihrer kognitiven Situation dieselbe Frage erneut mit verschiedener Formulierung benötigten, wurde geholfen. Die Erläuterungen wurden als Frage formuliert statt als Aussage, die von den Patienten beantwortet werden mussten. Trotz dieser Vorkehrungen musste in wenigen Ausnahme-

fällen vom Skript abgewichen werden wegen der nicht vorhersehbaren und flexiblen Dynamik derartiger Kommunikationssituationen. Nach Abschluss der Items zur körperlichen und psychischen Symptomatik wurde die Decision Regret Scale erklärt. Zuvor wurden die Patienten noch informiert, dass der Großteil des Interviews bereits vorbei sei. Zweck war, die Patienten zu ermuntern, sich weiterhin konzentriert mit der Thematik auseinanderzusetzen. Durch diese Perspektive sollten sie das Interview ohne Konzentrationsverlust erfolgreich abschließen. Nach Erklärung der Antwortmöglichkeiten und expliziter, mehrfacher Betonung, dass es bei der Bewertung der Fragen ausschließlich um die Strahlentherapie gehe, wurde die DRS abgefragt. Am Ende wurden noch die letzten Fragen zur Operation und zur Chemotherapie gestellt. Der Satzsatz bestand aus einer Danksagung für die Teilnahme am Interview und der Information, dass die Patienten der Klinik damit sehr geholfen haben, um ein positives Gefühl zu hinterlassen. Abschließend wurde die Möglichkeit geboten, weitere Fragen zu stellen.

2.5 Statistische Auswertung

Zentraler Schwerpunkt dieser Studie sind die Decision Regret Scores, die im Rahmen der Ottawa DRS auf einer Likert-Skala gemessen wurden. Obwohl diese Skala streng genommen ein ordinales Messinstrument darstellt, dürfen die erhobenen Daten als metrisch behandelt werden (Joshi et al., 2015; Rattray et al., 2007). Die Verteilung der Decision Regret Scores folgt keiner Normalverteilung. Sie ähnelt eher einer abnehmenden Exponentialverteilung, mit dem Häufigkeitsmaximum bei 0 und zwei weiteren Peaks bei 50 und 100 (s. Abb. 4). Somit ist die Verteilung als unbekannt vorauszusetzen. Auch die Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk Tests auf Normalverteilung geben eine Signifikanz von $p < 0,001$ ($df = 108$), welche somit die Annahme bestätigen, dass DRS nicht normalverteilt ist. Demzufolge werden Korrelationen zwischen ordinal oder metrisch verteilten Variablen mit DRS (metrisch verteilt) mittels Spearman-Korrelation ermittelt. Für ordinalskalierte Variablen wären auch Kruskal-Wallis-Tests möglich, jedoch sind diese schlechter geeignet aufgrund des Informationsverlusts der Lagebeziehungen zwischen den Gruppen. Differenzen zwischen dichotom nominalskalierten Gruppen bezüglich der zentralen Tendenz von DRS-Werten werden mithilfe von Mann-Whitney-U-Tests errechnet. Bei nominalskalierten Variablen mit multiplen Merkmalsausprägungen werden Kruskal-Wallis-Tests zur

Unterscheidung zentraler Tendenzen benutzt. Aufgrund der zahlreichen Vergleichsmerkmale wird zur Minimierung des α -Fehlers eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Zuletzt sollen mittels multipler linearer Regression mögliche Prädiktoren von Decision Regret ermittelt werden.

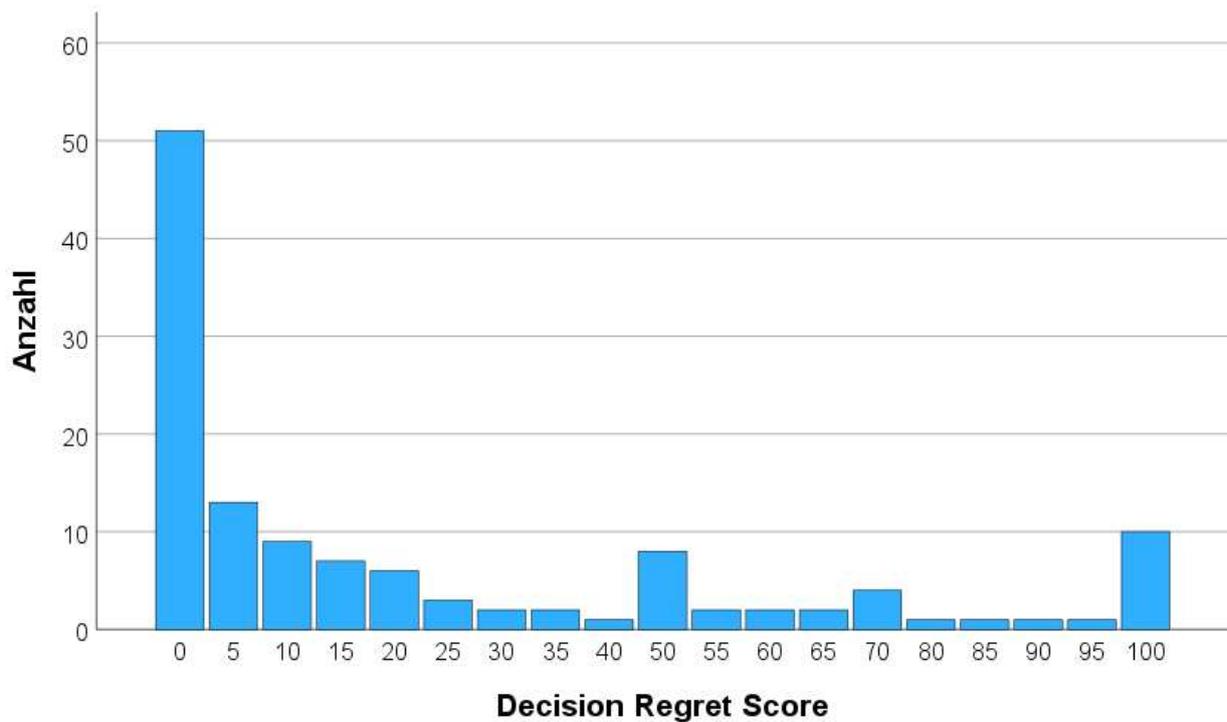


Abb. 4: Verteilung der Decision Regret Scores

Für die gesamte statistische Auswertung wurde das Programm SPSS 27.0 (Statistical Package für Social Sciences) der Firma IBM (International Business Machines Corporation) verwendet. Sämtliche Tests wurden auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ bzw. 5 % durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Decision Regret Score (DRS)

Von 234 Patienten, die im System für diese Studie infrage kamen, sind 57 seit der Therapie verstorben. Von den restlichen 177 Patienten sind 48 nach Ausschöpfung aller Anrufversuche und Nutzung von weiteren Medien, wie E-Mails oder über Betreuer, nicht erreichbar gewesen. Zwei Patienten haben das Interview abgelehnt. Einer bestand auf Zusendung des Fragebogens per E-Mail und hat nach mehrfacher Anfrage nicht mehr geantwortet. Ein Patient hat das Interview im Verlauf abgebrochen; die ausgefüllten Datenwerte wurden trotzdem für die Studie verwendet, um Drop-out-Bias zu vermeiden. Insgesamt haben 125 Patienten das Interview erfolgreich vollständig abgeschlossen, sodass inklusive des einen unvollständigen Interviews 126 Datensätze gesammelt werden konnten. Der Decision Regret ist insgesamt niedrig, mit einem Mittelwert von 23,93 (Standardabweichung: 32,59) und einem Median von 5. Insgesamt 40,5 % der Patienten (n = 51) hatten einen DRS von 0, über 70 % lagen bei 25 oder darunter. Nur 19,0 % (n = 24) hatten einen Wert über 50, von denen gesamtprozentual 7,9 % (n = 10) einen Wert von 100 erreicht haben. Die interne Konsistenz für Decision Regret Messungen aller fünf DRS Items ist für die eigene Patientengruppe exzellent (Cronbachs $\alpha = 0,952$), insbesondere auch im Vergleich zu anderen Studien mit diesem Tool (Brehaut et al., 2003).

3.2 Korrelation zwischen DRS und metrischen/ordinalskalierten Variablen

Tabelle 1 behandelt die metrischen und ordinalskalierten patienteneigenen und therapiecharakteristischen Merkmale, deren Korrelation mit dem Decision Regret Score (DRS) der Patienten analysiert werden. Keines dieser Merkmale weist eine signifikante Korrelation mit DRS auf. Es kann dementsprechend angenommen werden, dass weder Alter, Therapiedauer, Anzahl der erhaltenen Operationen, T-Stadium des Tumors, Pack Years, Anzahl an chronischen Komorbiditäten, kurzfristig nach der Radiotherapie aufgetretene Nebenwirkungen wie Mukositis, Stomatitis oder Erythem einen Einfluss auf die verspürte Reue der Patienten bewirken. Zusätzlich zu den extrem geringen Korrelationskoeffizienten sind alle *p*-Werte schon vor der Bonferroni-Korrektur nicht signifikant. Obwohl hier die Stichprobengrößen für dokumentierte kurzfristige Nebenwirkungen prinzipiell ausreichend sind, wären hierzu weitere Studien mit größeren Kollektiven empfehlenswert.

Tabelle 1: Spearman-Korrelationen zwischen DRS und metrisch/ordinalskalierten Variablen

	N	Korrelationskoeffizient / Spearman-Rho	<i>p</i> /Sig.
Alter	126	-0,021	0,815
Therapiedauer	126	-0,086	0,812
Anzahl OPs	109	0,009	0,928
T-Stadium	122	-0,045	0,621
Pack Years	53	0,069	0,623
Komorbiditäten	126	-0,077	0,394
Mukositis	35	0,170	0,330
Stomatitis	32	0,182	0,318
Erythem	53	-0,197	0,157

Alle angegebenen Signifikanzniveaus (*p*-Werte) sind vor der Bonferroni-Korrektur

3.3 Einfluss dichotom kategorialer Variablen auf DRS

Die Auswirkungen sowohl nominalskaliertes als auch ordinalskaliertes Variablen auf DRS werden hier mittels Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Die Resultate dieser Analyse sind in Tabelle 2 dargestellt. Es fällt auf, dass nur ein Merkmal einen signifikanten Einfluss auf DRS aufweist, nämlich die Fraktionsdosis. Es gilt zu bemerken, dass sowohl G-Stadium als auch Gesamtdosis vor der Bonferroni-Korrektur ein signifikantes Ergebnis aufwiesen. Diese zwei Parameter sind möglicherweise in zukünftigen Studien ebenfalls von Bedeutung. Die Therapiecharakteristika Gesamtdosis, Fraktionsdosis, LAW Dosis und LAW Fraktion sind grundsätzlich metrische Parameter, die zuvor anhand der ersten gesammelten Daten in Kategorien eingeteilt wurden. Um das vorliegende Ergebnis zu bestätigen,

wurde von allen vier Parametern mit Rohdaten ohne kategorische Aufteilung eine Spearman-Korrelation mit DRS durchgeführt. Die Konsequenz blieb hier dieselbe. Nach der Spearman-Korrelation sind LAW Dosis und LAW Fraktion beide nicht signifikant, während die Gesamtdosis lediglich nach Bonferroni-Korrektur ebenfalls nicht mehr signifikant ist. Die Fraktionsdosis bleibt als signifikanter Parameter stehen mit einem eindrücklichen Korrelationskoeffizienten von 0,562 ($p = 0,01$).

Tabelle 2: Mann-Whitney-U-Tests für dichotom ordinalskalierte/nominalskalierte Variablen und DRS

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Mann-Whitney-U	Z	$p/\text{Sig.}$
Geschlecht	43 [♀] 83 [♂]	69,15 60,57	2973,50 5027,50	1541,50	-1,296	0,195*
Therapieart	17 [primär] 109 [adjuvant]	56,44 64,60	959,50 7041,50	806,50	-0,888	0,375*
Boost	27 [Nein] 99 [Ja]	70,63 61,56	1907,00 6094,00	6094,00	-1,186	0,236*
Gesamtdosis	65 [≤ 60 Gy] 61 [> 60 Gy]	71,40 55,08	4641,00 3360,00	1469,00	-2,598	0,131
Fraktionsdosis	67 [$\leq 2,0$ Gy] 59 [$> 2,0$ Gy]	73,33 52,34	4913,00 3088,00	1318,00	-3,336	0,012 ^a
LAW Dosis	44 [< 60 Gy] 57 [≥ 60 Gy]	53,92 48,75	2372,50 2778,50	1125,50	-0,910	0,363*
LAW Fraktion	40 [$< 2,0$ Gy] 61 [$\geq 2,0$ Gy]	54,44 48,75	2177,50 2973,50	1082,50	-0,988	0,323*
LAW Level 1	110 [Nein] 16 [Ja]	62,46 70,66	6870,50 1130,50	765,50	-0,869	0,385*
LAW Level 2	90 [Nein] 36 [Ja]	66,72 55,44	6005,00 1996,00	1330,00	-1,623	0,105*

LAW Level 3	99 [Nein] 27 [Ja]	64,81 58,69	6416,50 1584,50	1206,50	-0,801	0,423*
LAW Level 4	110 [Nein] 16 [Ja]	64,76 54,84	7123,50 877,50	741,50	-1,052	0,293*
LAW Level 5	121 [Nein] 5 [Ja]	63,90 53,90	7731,50 269,50	254,50	-0,622	0,534*
ND Level 1	87 [Nein] 39 [Ja]	61,25 68,51	5329,00 2672,00	1501,00	-1,069	0,285*
ND Level 2	48 [Nein] 78 [Ja]	60,78 65,17	2917,50 5083,50	1741,50	-0,679	0,497*
ND Level 3	51 [Nein] 75 [Ja]	61,37 64,95	3130,00 4871,00	1804,00	-0,559	0,576*
ND Level 4	73 [Nein] 53 [Ja]	61,08 66,83	4459,00 3542,00	1758,00	-0,904	0,366*
ND Level 5	92 [Nein] 34 [Ja]	58,24 77,74	5358,00 2643,00	1080,00	-2,757	0,128
Chemotherapie	71 [Nein] 55 [Ja]	65,62 60,76	4659,00 3342,00	1802,00	-0,767	0,443*
Immuntherapie	99 [Nein] 27 [Ja]	62,46 67,30	6184,00 1817,00	1234,00	-0,632	0,528*
G-Stadium	61 [1&2] 55 [3&4]	64,62 51,71	3942,00 2844,00	1304,00	-2,145	0,448
N-Stadium	64 [0&1] 47 [2&3]	57,90 53,41	3705,50 2510,50	1382,50	-0,752	0,452*
HPV Status	100 [-] 26 [+]	64,40 60,04	6440,00 1561,00	1210,00	-0,562	0,574*
Tabakkonsum	12 [Nein] 65 [Ja]	31,79 40,33	281,50 2621,50	303,50	-1,278	0,201*

Stimmrehabilitation	118 [Nein] 8 [Ja]	62,58 77,06	7384,50 616,50	363,50	-1,125	0,261*
---------------------	----------------------	----------------	-------------------	--------	--------	--------

a) $p < 0,05$; *) p -Wert vor Bonferroni-Korrektur

LAW = Lymphabflusswege; ND = Neck Dissection

Konsequent haben Therapieart, Geschlecht, Boost, Gesamtdosis, LAW Dosis, LAW Fraktion, Bestrahlung der LAW Level 1 – 5, Neck Dissection Level 1 – 5, parallele Durchführung einer Chemotherapie oder Immuntherapie, G-Stadium, N-Stadium, HPV-Status, Tabakkonsum und Stimmrehabilitation keinen nennenswerten Einfluss auf Decision Regret. Als einziges signifikantes Merkmal von allen Patienten- und Therapiecharakteristika sticht die Fraktionsdosis hervor. In Abbildung 5 kann der Unterschied beider Fraktionsgruppen beim Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben in Bezug auf den jeweiligen DRS nachvollzogen werden. Die Unterschiede der beiden Fraktionsgruppen bezüglich ihrer Lageparameter und metrischen Merkmale werden in Tabelle 3 deutlich.

Tabelle 3: Lageparameter und metrische Maße von DRS nach Fraktionsgruppen

Fraktionsdosis	Mittelwert	Standardabweichung	Median	0,25-Quartil	0,75-Quartil	0,9-Quantil	IQA*
≤2,0 Gy	33,36	36,95	15	0	60	100	60
>2,0 Gy	13,22	22,74	0	0	15	55	15

*IQA = Interquartilabstand

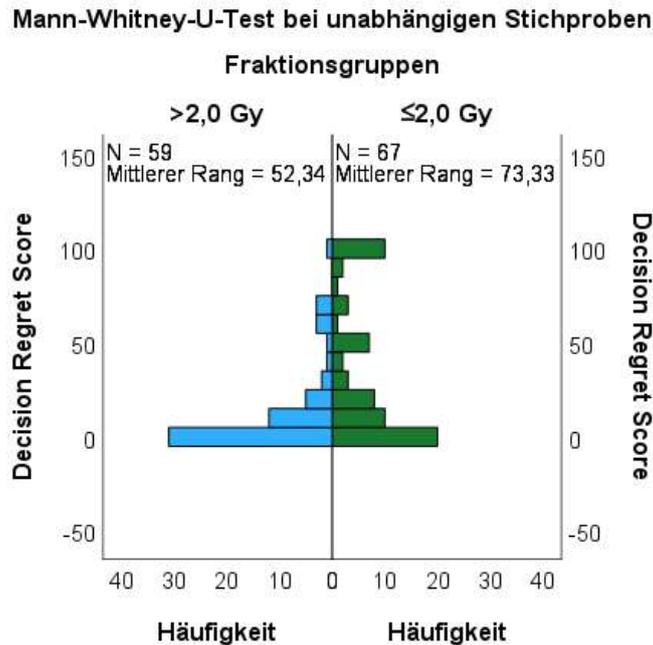


Abb. 5: Verteilung vom Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben nach Fraktionsgruppen

Abbildung 5 veranschaulicht die extreme Diskrepanz der Verteilungen nach Fraktionsdosis. Insgesamt neun der zehn Patienten mit einem DRS von 100 hatten eine Fraktionsdosis unter 2,0 Gy. Darüber hinaus sind die meisten Patienten mit einem DRS von 50 oder mehr in dieser Gruppe beinhaltet. Währenddessen sind etwa anderthalbmal so viele Patienten mit einem DRS von 0 in der Gruppe >2,0 Gy als in der Gruppe ≤2,0 Gy. Dieses Phänomen ist insbesondere bemerkenswert, da die Gruppen nicht nur etwa gleich verteilt sind, sondern die Gruppe ≤2,0 Gy über 10 Prozent mehr Patienten beinhaltet trotz der niedrigeren Anzahl an DRS-Werten von 0. Die Lagemaße aus Tabelle 3 sind in Abbildung 6 mithilfe eines Boxplots visualisiert. Hierbei ist sichtbar, dass die Gruppe mit Fraktionen >2,0 Gy eine deutlich niedrigere Verteilungslage für DRS aufweist als die Gruppe bis inklusive 2,0 Gy. In der Gruppe >2,0 Gy sind acht Ausreißer beinhaltet.

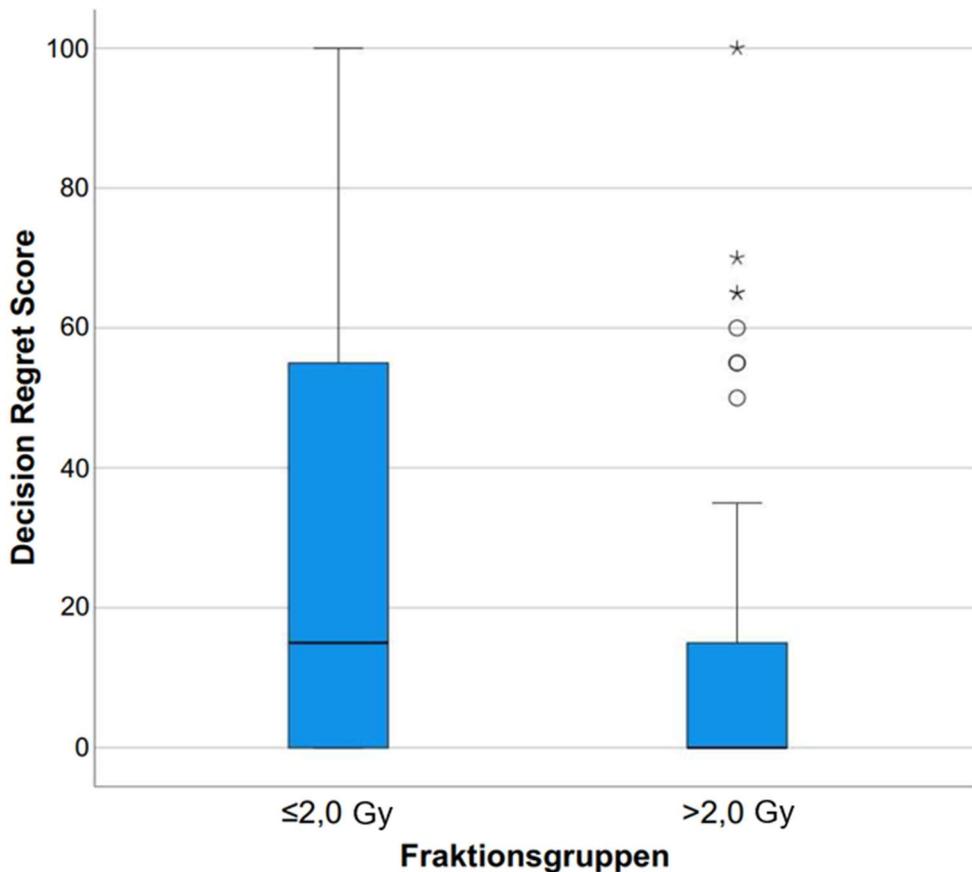


Abb. 6: Boxplot von DRS nach Fraktionsgruppen. Milde Ausreißer mit ° gekennzeichnet haben vom 3. Quartil einen Abstand zwischen $1,5 \times$ IQA (Interquartilabstand) und $3,0 \times$ IQA. Extreme Ausreißer mit * gekennzeichnet sind mehr als $3,0 \times$ IQA vom 3. Quartil entfernt. Der mittlere ° und untere * beinhalten jeweils zwei Ausreißer statt nur einem

3.4 Einfluss mehrkategorialer Variablen auf DRS

Die letzten zu analysierenden Charakteristika der Patienten und der Therapie sind mehrkategoriale Variablen. Zu diesen zählen die Bestrahlung der Lymphabflusswege (LAW), die Neck Dissection, Tumorlokalisation, Therapieschema, Anzahl an Operationen und der Alkoholkonsum. Für diese wurden Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt, um mögliche Unterschiede von DRS-Werten zwischen den Kategorien zu ermitteln. Die Resultate der Kruskal-Wallis-Tests kann in Tabelle 4 nachvollzogen werden. Keine der hier untersuchten Variablen weist einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich DRS auf. Selbst vor der Bonferroni-Korrektur waren alle Ergebnisse aus statistischer Sicht nicht von Bedeutung.

Tabelle 4: Kruskal-Wallis-Tests für mehrkategoriale nominalskalierte Variablen und DRS

	N	Mittlerer Rang	Kruskal-Wallis-H	p/Sig.
LAW	25 [Nein]	64,02	1,559	0,459
Bestrahlung	31 [Einseitig]	69,94		
	70 [Beidseits]	60,46		
Neck Dissection	37 [Nein]	59,47	0,997	0,608
	26 [Einseitig]	61,92		
	63 [Beidseits]	66,52		
Anzahl Ops	78 [1]	55,27	2,304	0,316
	21 [2]	48,60		
	10 [≥3]	66,35		
Alkoholkonsum	20 [Nein]	27,60	0,751	0,687
	11 [Ja]	29,64		
	22 [Abusus]	25,14		
Tumorlokalisation	7 [Nasopharynx]	60,64	8,619	0,281
	18 [Oropharynx]	53,00		
	10 [Hypopharynx]	54,15		
	11 [Larynx]	63,45		
	56 [Mundhöhle]	67,22		
	9 [Nase/NNH]	46,56		
	13 [Haut]	81,88		
	2 [Speicheldrüse]	67,50		
Therapie-schema	4 [RT alleine]	49,88	3,494	0,745
	54 [RT+OP]	67,41		
	29 [RT+OP+CT]	56,03		
	12 [RT+CT]	59,96		
	13 [RT+OP+CT+IT]	70,31		
	13 [RT+OP+IT]	63,04		
	1 [RT+CT+IT]	83,50		

LAW = Lymphabflusswege; NNH = Nasennebenhöhlen; RT = Radiotherapie; OP = Operation; CT = Chemotherapie; IT = Immuntherapie

Alle angegebenen Signifikanzniveaus (*p*-Werte) sind vor der Bonferroni-Korrektur

3.5 Korrelation von Symptomen mit DRS

Die im Fragebogen beinhalteten Symptomintensitäten wurden dokumentiert und mittels Spearman-Korrelation mit den DRS-Werten verglichen. Eine weitere Kategorie „Gesamtintensität“ wurde entwickelt. Sie wurde aus der Addition aller angegebenen körperlichen Symptomintensitäten errechnet, sodass sie als grober Richtwert für die insgesamt erfahrene Symptomlast dient. Zur Korrelationsanalyse wird, wie für alle anderen Symptome, der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (Spearman-Rho) herangezogen. Die Ergebnisse sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Spearman-Korrelationen zwischen DRS und Symptomen

	N	Korrelationskoeffizient / Spearman-Rho	p/Sig.
Alltag	126	0,517	<0,001 ^b
Sprechen	126	0,248	0,088
Atmen	125	0,198	0,459
Geschmack	126	0,102	0,254*
Hören	126	0,163	0,068*
Kauen	125	0,231	0,164
Zähne	125	0,119	0,186*
Schlucken	125	0,228	0,011*
Haut	125	0,219	0,197
Wundheilung	125	0,166	0,065*
Xerostomie	125	0,175	0,866
Schmerzen	125	0,456	<0,001 ^b

Heiserkeit	125	0,136	0,132*
Aussehen	126	0,338	0,002 ^b
Zukunftssorgen	125	0,438	<0,001 ^b
Traurigkeit	126	0,299	0,011 ^a
Besserung	126	-0,214	0,278
Gesamtintensität	126	0,435	<0,001 ^b

a) $p < 0,05$; b) $p < 0,01$; *) p -Wert vor Bonferroni-Korrektur

Nach der Bonferroni-Korrektur sind nur sechs Parameter statistisch gesehen von Bedeutung: Einschränkungen im Alltag („Alltag“), Schmerzen im bestrahlten Bereich („Schmerzen“), Unzufriedenheit mit dem eigenen Aussehen seit der Strahlentherapie („Aussehen“), Sorgen um die eigene zukünftige Gesundheit („Zukunftssorgen“), erhöhte Traurigkeit seit der Behandlung („Traurigkeit“) und die kombinierte Intensität aller Symptome („Gesamtintensität“). Die Signifikanzniveaus aller Werte bis auf „Traurigkeit“, welches selber nur knapp über 0,01 liegt, sind mit unter 0,01 (1 %-Fehler) weit unter dem α -Niveau von 0,05. Darüber hinaus sind von diesen alle bis auf „Aussehen“ weit unterhalb 0,01, sodass insbesondere für die Faktoren „Alltag“, „Schmerzen“, „Zukunftssorgen“ und „Gesamtintensität“ keinerlei Zweifel an deren Korrelation mit Decision Regret besteht. Von allen Parametern hat „Alltag“ die stärkste Korrelation mit einem Rangkorrelationskoeffizienten von 0,517. Erwähnenswert ist das Symptom Sprachbeschwerden („Sprechen“), welches mit einem Signifikanzniveau von 0,088 nur knapp oberhalb der festgelegten Grenze liegt. Boxplots für die statistisch signifikanten Variablen zusammen mit einem Streudiagramm für „Gesamtbeschwerden“, inklusive linearer Anpassungskurve, sind in Abbildung 7 visualisiert.

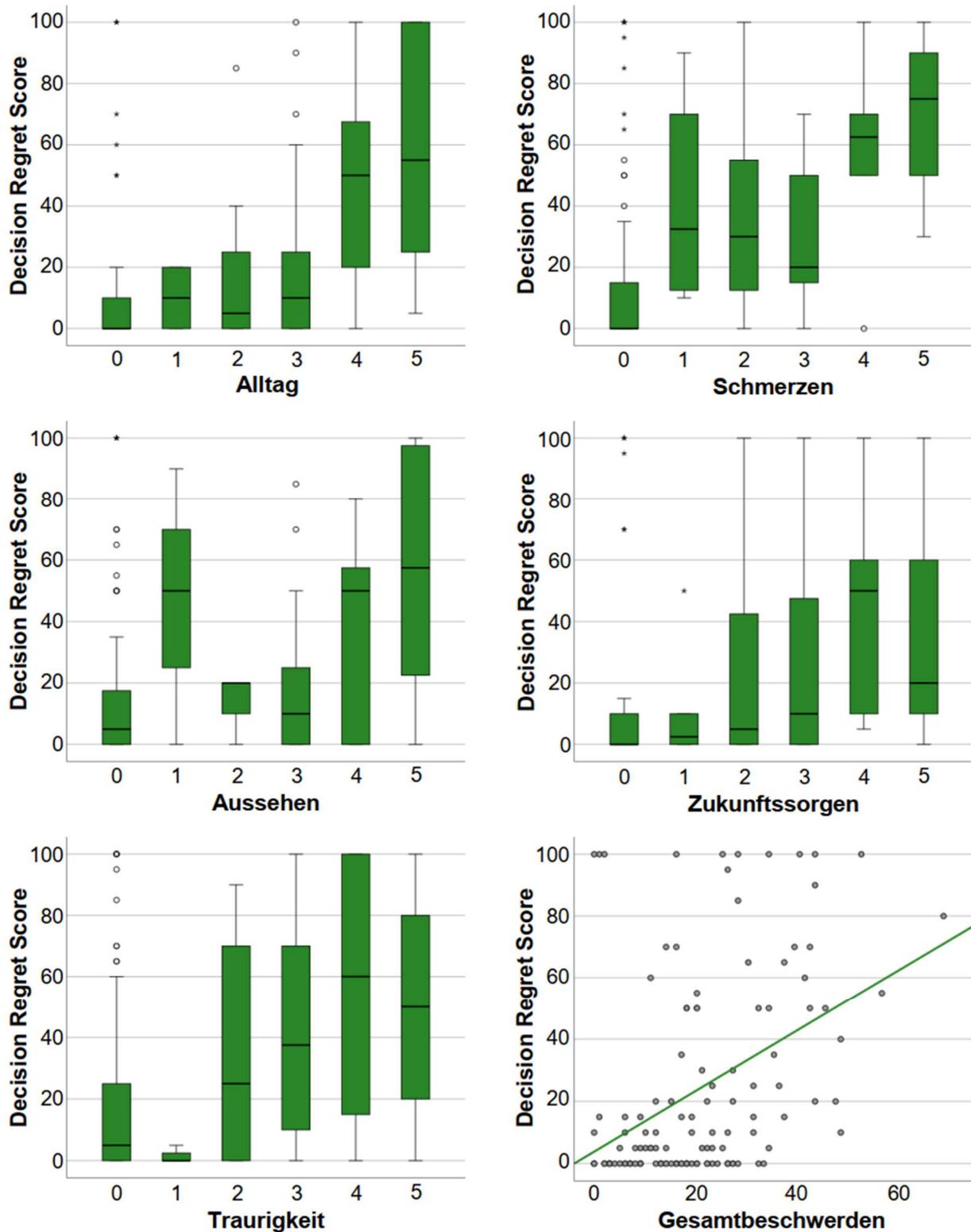


Abb. 7: Boxplot von DRS nach Schwierigkeiten im Alltag („Alltag“), Schmerzen im bestrahlten Bereich („Schmerzen“), Unzufriedenheit mit dem eigenen Aussehen („Aussehen“), Sorgen um die eigene zukünftige Gesundheit („Zukunftssorgen“), „Traurigkeit“ und Streudiagramm von DRS nach Gesamtbeschwerden

3.6 Multiple lineare Regression mit DRS als abhängige Variable

Die multivariable lineare Regression ermöglicht eine Vorhersage von DRS nach bestimmten ausgelesenen unabhängigen Variablen. Zur Variablenselektion der für dieses Modell beinhalteten Einflussfaktoren wird die Vorwärtsselektion verwendet. Diesem Prinzip folgend, werden im Modell nur diejenigen Variablen beinhaltet, die einen nennenswerten Beitrag zur Erklärung vom DRS leisten (Schneider et al., 2010). So wird ein möglichst robustes Regressionsmodell erzielt. Folglich werden ausschließlich Variablen herangezogen, die eine statistisch signifikante Korrelation mit DRS besitzen. Zu diesen gehören „Fraktionsgruppen“, „Alltag“, „Schmerzen“, „Aussehen“, „Zukunftssorgen“, „Traurigkeit“ und „Gesamtbeschwerden“. Wichtig ist, nicht zu viele Prädiktoren zu verwenden, sonst würde, trotz einer verbesserten Anpassung an den vorliegenden Datensatz, die Aussagefähigkeit auf die Allgemeinheit zu stark eingeschränkt werden (Fahrmeir et al., 2009). Da eine zu große Anzahl an Prädiktoren im Modell zu Verzerrungen oder Pseudokorrelationen führen kann, wird von Schneider et al. (2010) determiniert, dass für jede Einflussvariable etwa 20 Beobachtungen vorhanden sein sollten. In diesem Modell liegt die Fallzahl bei 125, da beim abgebrochenen Interview leider die Informationen fehlen, die für dieses Modell benötigt werden. Mit sieben untersuchten Prädiktoren liegt die Fallzahl also minimal unter dem empfohlenen Wert. Dennoch werden aufgrund der lediglich knappen Verfehlung der Zielfallanzahl zur Vermeidung von Auswahlbias gegenüber der untersuchten Variablen alle zuvor genannten Prädiktoren beinhaltet. Zusätzlich besagen mehrere Quellen, dass 10 Fälle pro Prädiktor definitiv ausreichen (Moons et al., 2014; Pavlou et al., 2016; Sathian et al., 2010). Eine Metanalyse mehrerer Studien mit niedrigen Fallzahlen pro Prädiktor hat ergeben, dass sogar 5 – 9 Fälle pro Prädiktor in den allermeisten Fällen statistisch verwertbare, signifikante Ergebnisse erbrachten (Vittinghoff und McCulloch, 2006). Derartige Studien unterstützen die Validität des eigenen Modells trotz kritischer Betrachtung der Erkenntnisse. Die Resultate der multiplen linearen Regression mit Regressionskoeffizienten, Verzerrung, Standardfehler und einzelner Signifikanzen für DRS sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Multiple lineare Regression mit DRS als abhängige Variable

	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Beta-Ko- effizient	Toleranz	VIF*	p/Sig.
<i>(Konstante)</i>	16,071	5,184				0,002
Alltag	4,742	1,734	0,274	0,562	1,781	0,007 ^a
Schmerzen	4,075	2,153	0,183	0,608	1,645	0,061
Aussehen	2,430	1,666	0,142	0,592	1,689	0,147
Zukunftssorgen	0,583	1,711	0,034	0,555	1,801	0,734
Traurigkeit	1,532	1,829	0,075	0,699	1,430	0,404
Gesamtinten- sität	-0,087	0,335	-0,038	0,272	3,673	0,795
Fraktionsgrup- pen	-16,645	4,883	-0,261	0,966	1,035	0,001 ^a

^{a)} $p < 0,01$; ^{*}) VIF = variance inflation factor

Das Modell der multivariablen linearen Regression mit den Prädiktoren „Alltag“, „Schmerzen“, „Aussehen“, „Zukunftssorgen“, „Traurigkeit“, „Gesamtintensität“ und „Fraktionsgruppe“ sagt statistisch signifikant den Decision Regret Score voraus ($F(7, 117) = 8,565$, $p < 0,001$). Der multiple Korrelationskoeffizient R beträgt 0,582. Dieser gibt die Korrelation zwischen den durch das Modell vorausgesagten Werten und den tatsächlichen Werten im Datensatz an. Gemäß der weit verbreitet genutzten Interpretation nach Cohen (1988), weist ein Korrelationskoeffizient $|R| \geq 0,50$ auf eine starke Korrelation hin. Durch das Quadrieren von R wird der multiple Determinationskoeffizient, R^2 , berechnet. Beim vorliegenden Modell ist $R^2 = 0,339$. Wegen der verhältnismäßig großen Anzahl an Prädiktoren wird der Determinationskoeffizient allerdings künstlich erhöht, sodass die Genauigkeit des

Schätzers zugunsten des Modells verzerrt wird (Schneider et al., 2010). Um diesen Effekt zu vermeiden, wird zusätzlich der korrigierte R^2 berechnet, welcher die Anzahl an unabhängigen Variablen des Modells mitberücksichtigt. Somit wird gewährleistet, dass der korrigierte Determinationskoeffizient nur steigt, wenn die unabhängigen Variablen einen angemessen starken Einfluss auf die Effektvariable (hier DRS) haben (Schneider et al., 2010). In diesem Modell ist das korrigierte $R^2 = 0,299$. Ebenfalls der Interpretation von Cohen (1988) folgend, spiegelt der korrigierte multiple Determinationskoeffizient mit $|R| \geq 0,26$ eine hohe Varianzaufklärung wieder. Die Varianzaufklärung, auch Anpassungsgüte genannt, ist der prozentuale Anteil der Varianz, der durch alle unabhängigen Variablen im Modell erklärt wird. Dementsprechend wird von diesem Modell 29,9 % der Varianz vom DRS erklärt. Bemerkenswert sind die beiden Variablen, die nach diesem Modell als Einzige noch einen individuellen signifikanten prädiktiven Wert für DRS haben: „Alltag“ ($p = 0,007$) und „Fraktionsgruppen“ ($p = 0,001$). Während „Alltag“ einen positiven Regressionskoeffizienten von 4,742 aufweist, ist „Fraktionsgruppen“ mit einem negativen Koeffizienten von -16,645 invers korrelierend mit DRS. Dies bedeutet je größer die Einschränkungen im Alltag desto größer ist auch DRS. Unterdessen ist eine höhere Fraktionsdosis (>2,0 Gy) mit niedrigeren DRS-Werten assoziiert.

Zur Sicherstellung der Robustheit des Modells müssen bestimmte Voraussetzungen überprüft werden. Dazu gehört unter anderem der Ausschluss einer zu stark ausgeprägten Multikollinearität. Multikollinearität beschreibt das Phänomen, wenn mehrere Prädiktorvariablen auch miteinander eine starke Korrelation aufweisen, sodass der Effekt dieser Variablen potenziert wird. Essentiell ist das Verständnis, dass hier als logische Konsequenz eine gewisse Multikollinearität vorliegen muss, da der Ursprung aller bzw. vieler Symptome in der Strahlentherapie oder anderen Therapiemodalitäten vermutet wird. Dieses Phänomen kann allerdings nicht verhindert werden und wirkt auf alle Studien zu dieser Thematik ein, sodass es in diesem Fall vernachlässigbar ist. Um die Multikollinearität zu quantifizieren kann aber eine statistische Berechnung durchgeführt werden. Dies erlaubt eine Aussage darüber, ob die vorliegende Multikollinearität zu einflussreich ist und das Modell konsequent entkräften könnte. Hierfür wurden in Tabelle 6 von allen Prädiktoren die Toleranz und der variance inflation factor (VIF) errechnet. Werte für Toleranz unter 0,1

oder VIF über 10 würden eine extreme Multikollinearität andeuten (Kutner und Nachtsheim, 2004). Für alle unabhängigen Variablen bis auf „Gesamtintensität“ sind diese Werte nicht annähernd im besorgniserregenden Bereich. Die „Gesamtintensität“ ist mit einer Toleranz von 0,272 und $VIF = 3,673$ stärker von den empfohlenen Werten abweichend. Dies ist die Konsequenz daraus, dass „Gesamtintensität“ mitunter von den im Modell beinhaltenen Variablen errechnet wurde. Dementsprechend ist diese Multikollinearität zu erwarten und aufgrund der noch nicht überschrittenen Grenzwerte hinnehmbar. Nächstes Kriterium ist die Homoskedastizität der Residuen, welche die Gleichheit an Varianzen unterschiedlicher Gruppen beschreibt (Hayes und Cai, 2007). Die Homoskedastizität kann visuell geprüft werden mithilfe eines Streudiagramms, welches die studentisierten Residuen mit den vorhergesagten Werten vergleicht. Bei vorliegender Homoskedastizität sollten die Datensätze gleichmäßig entlang der X-Achse von der Mittellinie entfernt sein. Abbildung 8 gibt das Diagramm wieder.

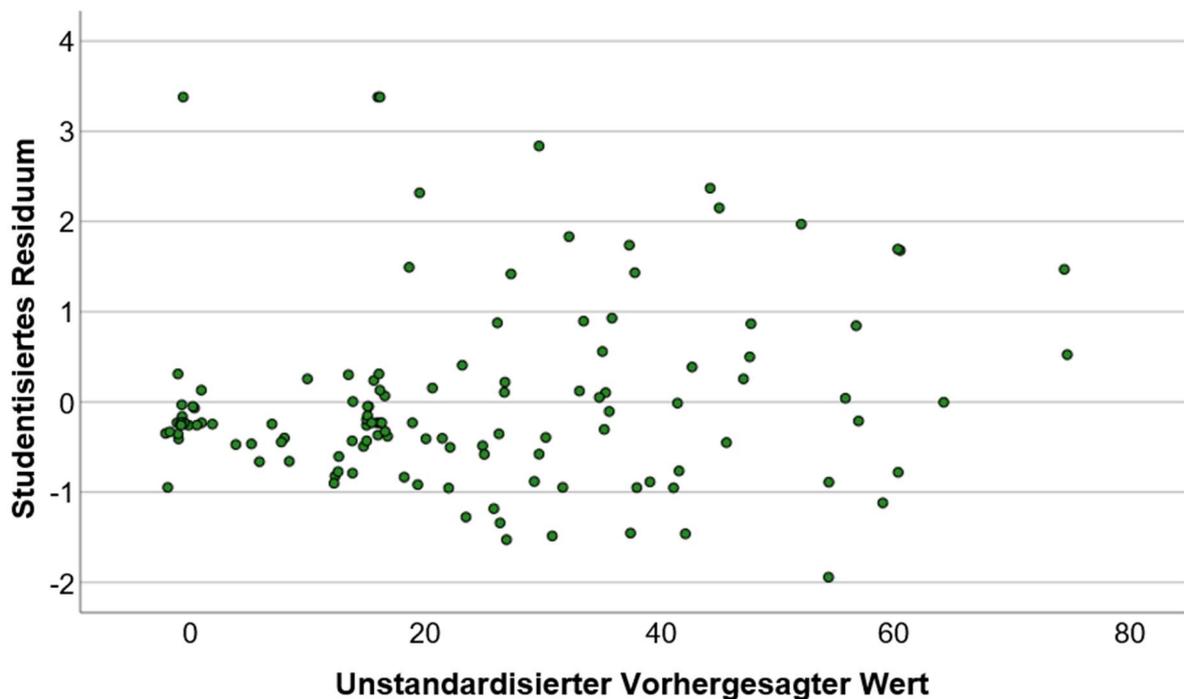


Abb. 8: Streudiagramm von studentisierten Residuen und unstandardisiert vorhergesagten Werten zur Schätzung der Homoskedastizität

Die Verteilung der Datensätze zeugt nicht unanfechtbar von einer Homoskedastizität. Ab vorhergesagten DRS-Werten von 20 ist die Homoskedastizität gegeben, allerdings sind

die Werte darunter verzerrt. Aufgrund der Verteilung von DRS war ein derartiger Effekt zu erwarten, da sehr viele Patienten im Kollektiv einen DRS unter 20 besitzen, sodass das Modell in diesem Bereich an Aussagekraft verliert. Das Modell ist dennoch brauchbar, doch es gilt zu beachten, dass die Robustheit der Vorhersagen für DRS im Bereich zwischen 0 und 20 geschwächt ist. Ungeachtet dessen kann die Robustheit ergänzend mittels Bootstrapping überprüft werden. Bootstrapping ist ein statistisches Verfahren, das aus einem Datenkollektiv zahlreiche neue Stichproben erzeugt, deren Statistik zum Abgleich mit der Ausgangsstichprobe genutzt werden (Efron, 1979). Es gehört zu den sogenannten Resampling Methoden. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse des Bootstrappings mit 1000 Stichproben. Aus dem Bootstrapping geht hervor, dass die beiden Variablen „Alltag“ und „Fraktionsgruppen“ weiterhin nicht an Signifikanz verlieren. Dem gegenübergestellt sind „Schmerzen“, „Aussehen“, „Traurigkeit“ und „Gesamtintensität“ noch weniger signifikant als vorher, was für eine korrekte ursprüngliche Signifikanzangabe vor dem Bootstrapping spricht. Währenddessen ist „Zukunftssorgen“ fortlaufend insignifikant, wenn auch minimal weniger als zuvor. Somit ist die Regression trotz der marginal suboptimalen Homoskedastizität ausreichend robust. Dies gilt insbesondere für mögliche Ausreißer, Varianzhomogenitäten und trotz unbekannter Verteilung (Efron, 1979).

Tabelle 7: Bootstrap für Koeffizienten der linearen Regression

	Regressions- koeffizient	Verzerrung	Standardfehler	p/Sig.
<i>(Konstante)</i>	16,071	0,126	6,411	0,012
Alltag	4,742	-0,081	1,663	0,007 ^a
Schmerzen	4,075	0,043	2,435	0,094
Aussehen	2,430	0,028	1,939	0,217
Zukunftssorgen	0,583	0,014	1,466	0,699

Traurigkeit	1,532	0,119	2,231	0,476
Gesamtinten- sität	-0,087	-0,008	0,379	0,823
Fraktionsgrup- pen	-16,645	0,068	5,012	0,001 ^a

^{a)} $p < 0,01$; Bootstrap mit 1000 Stichproben

Als letztes Kriterium gilt die Normalverteilung der Residuen als Indikator für ein robustes Modell (Lumley et al., 2002). Die Residuen sind in einem standardisierten Format als Histogramm in Abbildung 9 dargestellt. Die Verteilung gleicht annähernd einer Normalverteilung trotz der wenigen Ausreißer in das Positive hin. Entgegen dieser Darstellung geben der Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk-Test jeweils eine Signifikanz unter 0,05 wieder, sodass nach statistischer Auslegung keine Normalverteilung der Residuen besteht. Damit stehen diese beiden Erkenntnisse im Konflikt zueinander. Ausschlaggebend ist dieses geringfügig abweichende Kriterium aber nicht, da es in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert wird (Schmidt und Finan, 2018). Im Regelfall sind derartige Modelle bei gegebener Bestätigung durch Bootstrapping auch gegenüber nicht normalverteilten Residuen robust. Nach Schmidt und Finan (2018) ist die Normalitätsannahme der Verteilung von linearen Modellen allgemein sinnlos, da viele Modelle auch ohne sie valide und ebenso viele trotz Erfüllung dieser nicht aussagekräftig sind. Der Vollständigkeit halber und zur vollkommenen Transparenz wurden diese statistischen Parameter dennoch besprochen.

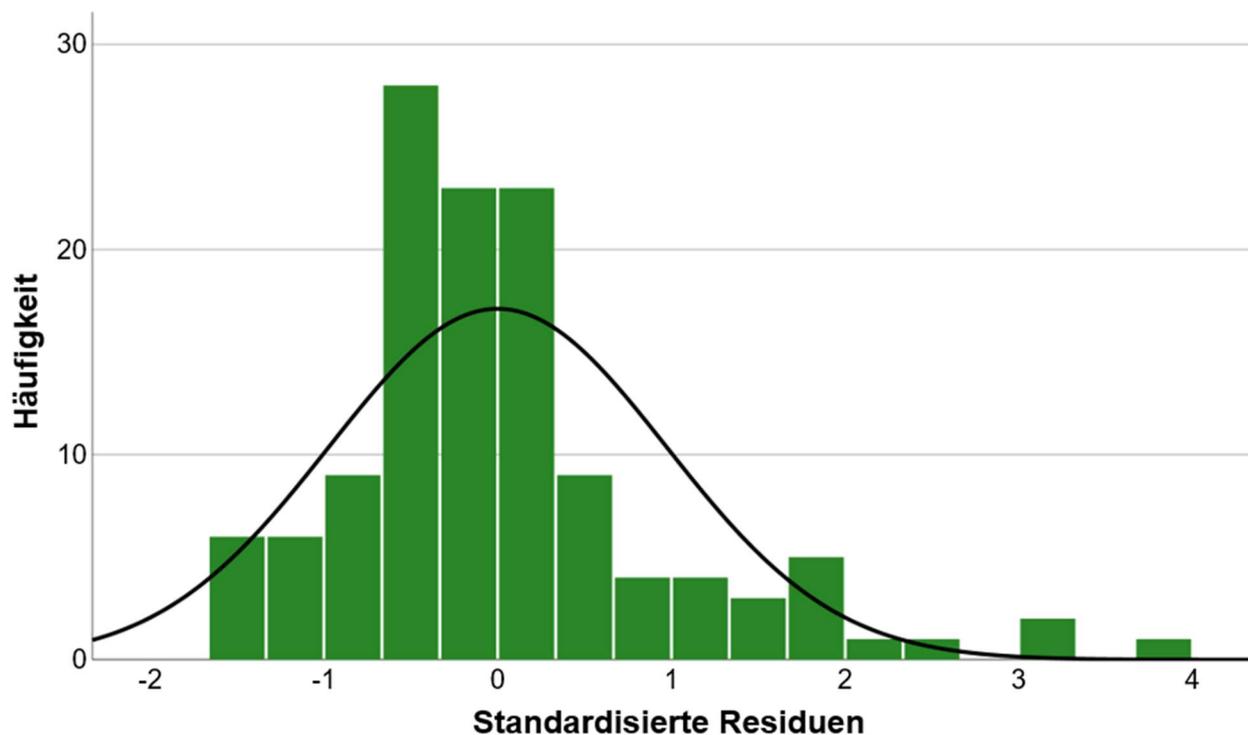


Abb. 9: Histogramm der standardisierten Residuen für die multiple lineare Regression

Abschließend darf davon ausgegangen werden, dass, trotz marginaler Verletzung mancher Robustheitskriterien, das Modell insgesamt valide und aussagekräftig ist. Das Bootstrapping mit 1000 Stichproben bestätigt diese Annahme. Demnach bestehen trotz der starken Korrelation der anderen Variablen die besten Prädiktoren aus Einschränkungen im Alltag und der Fraktionsdosis. Darauf dicht folgend stehen auch die Schmerzen im bestrahlten Bereich mit einem beträchtlichen Einfluss auf DRS im Vordergrund.

Es ist möglich, weitere lineare Regressionen mit einem unterschiedlichen Variablenpool durchzuführen. Im Falle der schrittweisen Selektion kann man bereits existierende Variablen im Modell entfernen, wenn sie einen geringen Beitrag zur Varianzerklärung liefern oder durch Multikollinearität überflüssig sind (Schneider et al., 2010). Hierbei sind die Möglichkeiten und Variationen der Regression breit aufgestellt und die Argumentation zur Inklusion bzw. Exklusion bestimmter Variablen mitunter auch subjektiver Natur. Dennoch wurden mehrere Alternativen mit unterschiedlichen Kombinationen der signifikanten Variablen ausprobiert, von denen im Folgenden die Beste beispielhaft genannt wird. Dieses

überarbeitete Regressionsmodell beinhaltet die Variablen „Aussehen“, „Alltag“, „Schmerzen“ und „Fraktionsgruppen“. Die Übersicht der einzelnen Variablen dieser Regression ist in Tabelle 8 ausgearbeitet.

Tabelle 8: Alternative multiple lineare Regression mit DRS als abhängige Variable nach schrittweiser Selektion des Vorläufermodells

	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Beta-Ko- effizient	Toleranz	VIF*	p /Sig.
<i>(Konstante)</i>	16,344	4,136				<0,001
Aussehen	2,689	1,425	0,158	0,795	1,258	0,062
Alltag	4,751	1,507	0,275	0,730	1,370	0,002 ^a
Schmerzen	4,384	1,929	0,196	0,744	1,345	0,025 ^b
Fraktionsgrup- pen	-17,119	4,810	-0,268	0,979	1,022	0,001 ^a

^{a)} $p < 0,01$; ^{b)} $p < 0,05$; *) VIF = variance inflation factor

Die alternative Regression sagt ebenfalls statistisch signifikant DRS voraus ($F(4, 120) = 15,016$; $p < 0,001$). Der multiple Korrelationskoeffizient $R = 0,578$ ist vergleichbar mit dem vorherigen Modell ($R = 0,582$). Mit einem korrigierten Determinationskoeffizienten von $R^2 = 0,311$ (Vgl. vorheriges Modell: korrigiertes $R^2 = 0,299$) ist es trotz eines kleineren Prädiktorkollektivs geringfügig besser als das erste Regressionsmodell. Die Robustheitstests bleiben vergleichbar zur vorigen Konstellation. Beim Bootstrapping mit 1000 Stichproben fällt auf, dass der Faktor „Schmerzen“ etwas an Signifikanz verloren hat ($p = 0,032$). Die anderen Variablen haben sich in ihrer Gewichtung innerhalb der Regression nach dem Bootstrapping nicht signifikant verändert. Durch Verwendung weniger unabhängiger Variablen und Exklusion von „Gesamtintensität“ ist die Kollinearitätsstatistik entsprechend besser, mit höheren Toleranz- und niedrigeren VIF-Werten.

3.7 Vergleich von DRS mit Reue bezüglich Chemotherapie und Operation

Die Auswertung der simultan bereuten Operation oder Chemotherapie dient der Erkenntnis, ob tendenziell die Strahlentherapie alleine oder die gesamte Behandlung mit sämtlichen Modalitäten bereut wird. Ein großes Problem stellt hier die Stichprobengröße dar. Da viele Patienten mit ihrer Therapie zufrieden sind, gab es von 108 Patienten nur acht, die die Operation bereut haben. Von den 58, die eine Chemotherapie erhalten haben, haben nur vier ihre Entscheidung bedauert. Oft reichen solche Fallzahlen nicht aus, um statistisch signifikante Aussagen zu treffen. Jedoch sind die vorliegenden Resultate eindrücklich genug um erwähnenswert zu sein. Dementsprechend ist die folgende Demonstration in Tabelle 9 für die Operation und Chemotherapie möglicherweise valide, jedoch sollte sie gerade wegen der kleinen Fallzahl mit einer gewissen Skepsis betrachtet werden. Deswegen sind die Aussagen als Beitrag und Anregung zu einer vertiefenden wissenschaftlichen Diskussion zu betrachten.

Tabelle 9: Mann-Whitney-U-Tests für DRS nach bereuter Operation und Chemotherapie

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Mann-Whitney-U	Z	p/Sig.
OP Bereut	100 [Nein] 8 [Ja]	52,77 76,13	5277,00 609,00	227,00	-2,099	0,036 ^a
Chemotherapie Bereut	54 [Nein] 4 [Ja]	27,97 50,13	1510,50 200,50	25,50	-2,633	0,008 ^b

^{a)} $p < 0,01$; ^{b)} $p < 0,05$

Die Signifikanzen der Mann-Whitney-U-Tests sind ohne Bonferroni-Korrektur angegeben. Entsprechend wären die Signifikanzniveaus in der Realität höher als angegeben. Zur visuellen Darstellung sind in Abbildung 10 die Verteilungen für beide Parameter dargestellt.

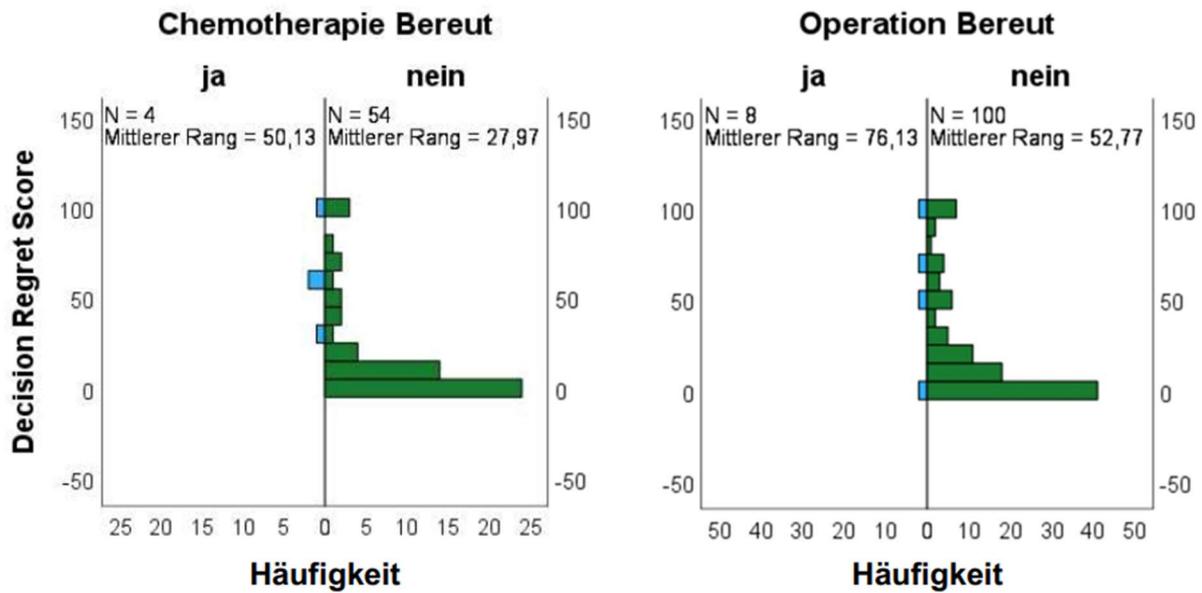


Abb. 10: Mann-Whitney-U-Tests unabhängiger Stichproben für DRS nach bereueter Chemotherapie und Operation

Trotz der mangelnden Signifikanz sind die Ergebnisse für beide Kategorien eindrucklich. Wären die Verteilungen für „ja“ und „nein“ ähnlich, ist die Verteilung von „ja“ auch mit diesen wenigen Datenpunkten extrem unwahrscheinlich. Diese Datenverteilung spricht dafür, dass die Patienten zu einer Reue der vollständigen Therapie mit allen dazugehörigen Modalitäten tendieren, statt nur der Strahlentherapie an sich. Dennoch sind alle hierfür aggregierten Resultate mit Vorsicht zu betrachten, obschon die Beobachtung einen Erkenntnisgewinn für den wissenschaftlichen Diskurs verspricht.

4. Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Studie ist, das Ausmaß an mittel- bis langfristigen Nebenwirkungen der Strahlentherapie zu ermitteln und deren Einfluss, gemeinsam mit Patientencharakteristika und Therapiemodalitäten, auf Decision Regret von Patienten mit HNO-Tumoren zu analysieren. Sie trägt dazu bei, die bislang dürftige Studienlage über den Zusammenhang von Entscheidungsreue und möglichen prädisponierenden Faktoren zu erweitern und zu ergänzen.

Die Studie ergab signifikante Korrelationen von Decision Regret mit Schwierigkeiten im Alltag, Schmerzen im bestrahlten Bereich, Unzufriedenheit mit dem eigenen Aussehen, Zukunftssorgen, Traurigkeit, Gesamtintensität aller Symptome post radiationem und der Fraktionsdosis. Die Bestrahlung der Lymphabflusswege inklusive der einzelnen Level und mögliche sekundäre Einflussfaktoren wie Neck Dissection, Neck Dissection Level, Anzahl an Operationen, Tumorlokalisierung, Stimmrehabilitation, TNM-Stadium, Alkohol- oder Tabakkonsum und Geschlecht wiesen keinen signifikanten Einfluss auf Decision Regret auf. Weitere, strahlentherapiespezifische Faktoren wie Gesamtdosis, LAW Dosis, LAW Fraktion, Therapieschema und Differenzierung zwischen primärer vs. adjuvanter Radiotherapie hatten ebenfalls keinerlei signifikante Korrelation mit Decision Regret.

4.1 Die Ergebnisse im Kontext bisheriger wissenschaftlicher Erkenntnisse

Decision Regret und Lebensqualität hängen bewiesenermaßen stark miteinander zusammen (Brehaut et al., 2003). Ebenso verursacht strahlentherapie-assoziierte Toxizität eine verminderte Lebensqualität (van der Laan et al., 2021). Entsprechend folgerichtig erschien es anzunehmen, dass auch Decision Regret und langfristige Nebenwirkungen der Radiotherapie miteinander assoziiert sind. Diese Hypothese wurde nun durch die vorliegende Studie bestätigt. Vor allem Schmerzen im bestrahlten Bereich, Einschränkungen im Alltag und die kombinierte Gesamtintensität aller erfahrenen Symptome sind statistisch signifikant korrelierend mit Decision Regret. Auch psychologische Aspekte wie Unzufriedenheit mit dem eigenen Aussehen, Sorgen über die Zukunft und Traurigkeit sind entscheidend. Zur Vorhersage von möglichem Decision Regret sind hier insbesondere Probleme der Alltagsbewältigung und eventuell Schmerzen von größerer Bedeutung.

Verglichen mit Goepfert et al. (2017), der bis dato einzigen anderen Studie zu langfristige Decision Regret bei Kopf-Hals-Tumoren, werden gewisse Gemeinsamkeiten evident. Obwohl Goepfert et al. (2017) ausschließlich Patienten mit Oropharynxkarzinomen ungeachtet der Therapiemodalität untersucht, bestätigt unsere Studie einige ihrer Ergebnisse auch übergreifend auf andere Entitäten von Kopf-Hals-Tumoren mit Fokus auf die Strahlentherapie. In Übereinstimmung mit der bisherigen Literatur korreliert Decision Regret wesentlich mit den mittel- bis langfristigen Symptomen der Patienten. Goepfert et al. (2017) beschreibt den größten Zusammenhang von Decision Regret (in abnehmender Reihenfolge) mit Schluckbeschwerden („Difficulty swallowing“), Traurigkeit („Feeling sad“), Schmerzen („Pain“), Mundtrockenheit („Dry mouth“) und Stress-/Erschöpfungsgefühle („Feeling distressed/upset“). Die Korrelationen von Decision Regret mit Traurigkeit ($p = 0,011$) und Schmerzen ($p < 0,001$) wurden unsererseits bestätigt. Auch das MDASI-HN-Item zu Stress-/Erschöpfungsgefühlen ist in mancherlei Hinsicht ähnlich zu dem statistisch signifikanten Item „Zukunftssorgen“ ($p < 0,001$), sodass auch dieses ansatzweise bestätigt werden kann. Indessen sind aus Sicht der eigenen Studie die Schluckbeschwerden ($p > 0,99$ nach Bonferroni-Korrektur) und Xerostomie ($p = 0,866$) statistisch nicht signifikant gewesen, trotz eines häufigen und teilweise intensiven Auftretens der Symptome. Die selbst bestimmten, statistisch ebenfalls signifikanten Faktoren „Einschränkungen im Alltag“ ($p < 0,001$), „Unzufriedenheit mit eigenem Aussehen“ ($p = 0,002$) und die Gesamtintensität ($p < 0,001$) sind kein Bestandteil des MDASI-HN, sodass diese von Goepfert et al. (2017) nicht berücksichtigt wurden. Obwohl alle weiteren MDASI-HN-Items, bis auf Übelkeit („Nausea“), Erbrechen („Vomiting“) und Obstipation („Constipation“), eine signifikante Korrelation mit Decision Regret aufweisen, ist deren Einfluss verhältnismäßig gering (Goepfert et al., 2017). Bedauerlicherweise sind die genauen Daten (wie Regressionskoeffizient, Korrelationskoeffizient oder individuelle Signifikanzniveaus) hierzu nicht veröffentlicht worden, sodass eine angemessen tiefgründige Analyse mit direkten Vergleichen nicht möglich ist. Insgesamt betrachtet besteht bezugnehmend auf die wichtigsten Symptomitems unsererseits ein Konsens. Hingegen ist ein Zusammenhang zwischen Decision Regret und multimodalen Behandlungsformen ($p < 0,008$ nach Goepfert et al. (2017)) unsererseits nicht replizierbar gewesen. Analysen der Strahlentherapieart (primär

vs. adjuvant; Boost vs. ohne Boost; beides $p > 0,99$), Abgrenzung zwischen stattgefunder Chemotherapie ($p > 0,99$) oder Immuntherapie ($p > 0,99$) und der Vergleich aller Therapieschemata ($p > 0,99$) haben keine statistisch signifikanten Ergebnisse ergeben. Nach eigener Erkenntnis ist bei multimodalen Therapieansätzen lediglich bei hohem Decision Regret die Reue bezüglich der Gesamttherapie illustriert, während eine isolierte Entscheidungsreue über einzelne Behandlungsformen nicht reflektiert wird. Ebenso verhält es sich mit der Rauchanamnese bei Diagnose, welche nach Goepfert et al. (2017) signifikant ist ($p < 0,003$), nach eigener Analyse aber nicht bestätigt wurde ($p > 0,99$). Hier gilt allerdings zu beachten, dass Tabakkonsum speziell bei Oropharynxkarzinomen vermutlich einen größeren Einfluss auf Krankheitsentwicklung und Symptomprogression hat als bei anderen Kopf-Hals-Karzinomen. Auch das T-Stadium hat unsererseits keine nennenswerte Korrelation mit Decision Regret ($p > 0,99$), anders als bei Goepfert et al. (2017) ($p = 0,01$). Wie bei der eigenen Studie wurde von Goepfert et al. (2017) auch eine multiple lineare Regression durchgeführt, um mögliche Prädiktoren für Decision Regret zu ermitteln. In diesem Modell, welches insgesamt signifikant ist ($p < 0,001$), wurden ausschließlich MDASI-HN Symptom Items beinhaltet. Die Kausalität von der Gesamtsymptomintensität auf Decision Regret ist in der eigenen Studie ebenfalls festgestellt worden ($p < 0,001$). Eine Kritik bezüglich des Ansatzes von Goepfert et al. (2017) ist, dass in deren Regressionsmodell die statistisch signifikanten Therapiemodalitäten und Patientencharakteristika nicht berücksichtigt wurden. Somit sind die Wechselwirkungen zwischen derartigen Variablen und den Symptomen nicht im Regressionsmodell enthalten. Zusätzlich sind die angepassten Signifikanzen einzelner Symptome nicht genannt worden. Da diese im Rahmen der Regression vermindert sind, ist die prädiktive Bedeutung der einzelnen Symptome nicht mit den Korrelationen im Rahmen der univariaten Analyse gleichzusetzen. Des Weiteren sind sehr viele Prädiktoren im Regressionsmodell vorhanden, sodass eine Kollinearität wahrscheinlich ist (Schneider et al., 2010). Eine Kollinearitätsanalyse zur Beurteilung dieses Bias wurde aber nicht durchgeführt. Viele Prädiktoren treiben außerdem den Determinationskoeffizienten (R^2 ; beschreibt die Varianzaufklärung) schnell in die Höhe (Schneider et al., 2010). Die Angabe des korrigierten R^2 würde diesen Effekt aufheben, leider ist jedoch nicht erwähnt, ob der angegebene R^2 den Ursprünglichen oder den Korrigierten wiedergibt. Eine Variablenselektion zur Aufnahme in das Regressionsmodell wäre an dieser Stelle empfehlenswert gewesen. Unterdessen ist die Varianzaufklärung

im eigenen Regressionsmodell sehr viel besser. Die mit MDASI-HN-Items ermittelte Varianzaufklärung von Goepfert et al. (2017) beträgt fast 19 %, sodass das eigene Modell mit anderthalbfacher Varianzaufklärung von 30 % ein vergleichsweise solideres Prädiktorenkollektiv darbietet. Zudem ist die eigene, extrem hohe Teilnahmequote, von 71,2 % (126 von 177) deutlich besser als die 56,2 % von Goepfert et al. (2017) (972 von 1729). Somit stellen die eigenen Ergebnisse eine geeignetere repräsentative Stichprobe für das Gesamtkollektiv dar. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass Goepfert et al. (2017) mit einer sehr viel größeren Fallzahl gegenüber Ausreißern robuster ist als die eigene Studie. Dennoch ist auch die eigene Studie in diesem Aspekt durch Bootstrapping äußerst zuverlässig.

Eine im Jahr 2020 durchgeführte Studie von Nallani et al. (2021) analysiert die mittelfristigen Decision Regret Scores von 140 Kopf-Hals-Tumorpatienten drei ($n = 140$) und sechs ($n = 82$) Monate posttherapeutisch. Hier konnte auch gezeigt werden, dass mediane Decision Regret Scores nach 3 Monaten stark nachgelassen haben im Vergleich zu unmittelbar posttherapeutisch gemessenen Decision Regret Scores ($p < 0,001$). Dies bestätigt den eigens angesetzten Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Ermittlung mittelfristiger posttherapeutischer Entscheidungsreue. Eine Korrelation zwischen Angst und Decision Regret ($p = 0,001$) wurde unsererseits bestätigt und gilt allgemein für jegliche Entscheidungen im Gesundheitssystem (Pérez et al., 2016). In der eigenen Studie sind ebenfalls Zukunftsorgen stark mit Decision Regret korrelierend ($p < 0,001$). Indessen konnte zwischen T-Stadium und Decision Regret unsererseits keinerlei Korrelation ermittelt werden. Dem gegenübergestellt zeigten Nallani et al. (2021) für fortgeschrittene Tumorstadien (3 und 4) erhöhtes Decision Regret sowohl drei ($p = 0,038$) als auch sechs Monate ($p = 0,003$) nach der Behandlung für Kopf-Hals-Tumore (Nallani et al., 2021). Entsprechend besteht für diese Variable ein Dissens, obwohl die Ergebnisse von Nallani et al. (2021) mit denen von Goepfert et al. (2017) übereinstimmen. Dennoch ist eine grundlegende Unterscheidung zwischen Decision Regret unserer eigenen Studie und Decision Regret der Vergleichsliteratur zu konstatieren, da in der eigenen Studie sich der DRS-Wert speziell auf die Strahlentherapie statt der gesamttherapeutischen Maßnahmen bezieht. Demzufolge ist es auch möglich, dass bei operativen Therapien das Tumorstadium einen größeren Einfluss auf Symptomintensität hat, und sich entsprechend auf Decision Regret auswirkt, da eine

radikalere Operation angesetzt werden muss. Indes ist bei der Strahlentherapie eine bessere Schonung des umgebenden Gewebes möglich, sodass das T-Stadium weniger Einfluss auf die Therapienebenwirkungen ausübt. Eine Studie aus dem Jahr 2019 bemerkt bei Kopf-Hals-Tumorpatienten mit einer operativen Therapie keinen Einfluss des Patientenalters auf Decision Regret (Thomas et al., 2019). In der eigenen Studie wurde dieselbe Erkenntnis für die Strahlentherapie gewonnen.

4.2 Decision Regret und Fraktionsdosis: Assoziation und Diskussion

Als neueste und möglicherweise auffallendste Erkenntnis dieser Studie steht die extreme Korrelation zwischen Decision Regret und der Fraktionsdosis im Vordergrund. Diese Assoziation ist erstaunlich, weil trotz der Korrelation ($p = 0,012$) und des starken prädiktiven Aussagewertes ($p = 0,001$), initial scheinbar kein logischer oder biologischer Zusammenhang zwischen diesen Attributen besteht. Dennoch ist in der multiplen linearen Regression die Zuordnung der Fraktionsgruppe zur Vorhersage von Decision Regret statistisch aussagekräftiger als jede andere Variable, inklusive der am stärksten korrelierenden Symptome. Die Wertediskrepanz nach Fraktionsgruppen ist gleichmäßig verteilt auf G-Stadium, T-Stadium, N-Stadium, Tumorlokalisationen, stattgefundenen Operation, Chemotherapie, Immuntherapie, Therapielänge, Art der Strahlentherapie und Boost, sodass von keinem Mediatoreffekt dieser Variablen auszugehen ist. Des Weiteren ist die Gesamtdosis nicht signifikant korrelierend mit Decision Regret, sodass der Unterschied vermutlich in einer Hypo- bzw. Hyperfraktionierung der Bestrahlung liegt. Konsequenterweise ist der Schluss zu ziehen, dass die Hypofraktionierung mit erhöhten Dosen $>2,0$ Gy eine verminderte Entscheidungsreue hervorruft. Bei Kopf-Hals-Karzinomen wird eine Standardbestrahlung in der Regel mit 2,0 Gy-Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 60 – 70 Gy durchgeführt (Afnan 2021; AWMF, 2012; AWMF, 2019). Entsprechend wäre ein Therapieschema mit höherdosiertem Fraktionsregiment als hypofraktioniert zu bezeichnen. Diese höheren Fraktionsdosen sind häufig mit einer palliativen Therapie vergesellschaftet (Afnan 2021; Mudgal et al., 2019). Die kurze Therapiedauer mit erhöhten Dosen lindert die vom Tumor erzeugte Symptomatik der Patienten mit lediglich minimaler Toxizität des umgebenden Gewebes. Leider sind hier genaue Fraktionierungsschemata noch nicht etabliert, sodass in diesem Bereich weiter geforscht werden muss (Mudgal et al., 2019).

Nach der eigenen Studie ergibt sich hierfür also eine klare Empfehlung zur Hypofraktionierung, da weniger Patienten ihre Entscheidung bereuen und erhöhte (psychische) Lebensqualität erfahren würden. Es ist davon auszugehen, dass die bessere lokale Tumorkontrolle, welche sich positiv auf die mittelfristigen tumorabhängigen Symptome auswirkt, verantwortlich ist für die niedrigeren DRS-Werte. Wahrscheinlich ist, dass diese Tumorkontrolle als Moderatorvariable zwischen Fraktionsdosis und DRS fungiert, da in einer separaten Korrelationsanalyse weder die Rohdaten der Fraktionen noch die Fraktionsgruppen eine statistisch signifikante Korrelation mit irgendeinem der Symptome aufwiesen. Die These, dass DRS aufgrund einer verkürzten Therapiedauer mit Hypofraktionierung assoziiert ist, liegt scheinbar nahe, ist jedoch durch die fehlende direkte Korrelation zwischen DRS und Therapielänge widerlegt. Eine hochaktuelle Metanalyse im Jahr 2021 mit 17 beinhalteten Studien untersuchte hypofraktionierte Therapieschemata insbesondere von älteren Kopf-Hals-Tumorpatienten (Piras et al., 2021). Die Analyse umfasste sowohl palliative als auch kurative Therapieschemata mit mindestens 2,2 Gy Fraktionsdosis bei über 65-jährigen Patienten. Resultierend ergab sich für hypofraktionierte Radiotherapien eine prolongierte Tumorkontrolle. Auch für sieben weitere untersuchte Studien, welche jüngere Patienten unter 60 Jahren betrachteten, sind positive Ergebnisse berichtet worden. Diese stellten für eine hypofraktionierte Strahlentherapie (55 Gy Gesamtdosis; 2,75 Gy Fraktionsdosis; Therapiedauer: 4 Wochen) eine verbesserte Compliance mit guter Therapietoleranz fest (Piras et al., 2021). Die gute Compliance mit strikter Termineinhaltung ist in ihrer Bedeutung für den Therapieerfolg nicht zu unterschätzen. Die Unterbrechung der Bestrahlung „soll“ (Empfehlungsgrad A) nach Leitlinie vermieden werden, da es zu einer Verschlechterung der Tumorkontrolle kommen kann (AWMF, 2012). Schlussfolgernd ist es empfehlenswert, eine Hypofraktionierung im Rahmen einer radikaleren Behandlungsabsicht anzuwenden (Piras et al., 2021). Die hypofraktionierte Strahlentherapie (ohne Gesamt- und Fraktionsdosenangabe) ist in den Leitlinien für Mundhöhlenkarzinome primär für palliative Situationen vorgesehen. Entsprechend sind verminderte Decision Regret Werte bei Hypofraktionierung eine Bestätigung derartiger Therapieregime.

Gleichwohl gilt es zu beachten, dass bis dato bei einer definitiven Radiotherapie eine Akzelerierung oder Hyperfraktionierung empfohlen wird (AWMF, 2012; AWMF, 2019). Auch

nach der 2017 aktualisierten MARCH-Studie, einer Metanalyse zu alternativen Fraktionierungen bei Kopf-Hals-Tumoren, zeigte die Hyperfraktionierung eine minimal bessere Überlebensrate (3,1 % nach 5 Jahren) mit besserer lokaler und regionärer Tumorkontrolle als die konventionelle Strahlentherapie (Lacas et al., 2017). Diese Ergebnisse wurden seither weiterhin bestätigt (Zhu et al., 2019). Zusammen mit einer Chemotherapie wurde die Therapieeffektivität nochmals gesteigert; ohne nennenswerte Verschlechterung der Nebenwirkungen (Hausmann et al., 2019). Derartige Faktoren sind zur Festsetzung der Therapiemodalität natürlich ausschlaggebender, als eine prädiktive Decision Regret Analyse. Entsprechend geben die Ergebnisse der eigenen Studie allein keinerlei Anlass zur Änderung der Hyperfraktionierung als etabliertes, validiertes Therapieschema. Es gilt aber zu beachten, dass die Hypofraktionierung bei Kopf-Hals-Tumoren noch nicht so umfassend erforscht ist wie Hyperfraktionierung und Akzelerierung. Falls die Hypofraktionierung bezüglich Tumorkontrolle und Überlebenszeit effektiver oder ebenso effektiv ist, wie andere alternative Fraktionierungen, ist analog zu den eigenen Erkenntnissen eine Hypofraktionierung zu empfehlen, da sie in der Erfüllung der Patientenzufriedenheit als sekundäres Therapieziel überlegen ist. Eine Studie aus dem Jahr 2019 zeigte für Hypofraktionierung mit 18 x 3,0 Gy Fraktionsdosis eine bessere Tumorkontrolle gegenüber 2,0 Gy Standardfraktionierung für HPV-negative, schnell wachsende HNO-Tumore (Shuryak et al., 2019). Dasselbe galt aber auch für akzelerierte Hyperfraktionierung mit 1,8 Gy Fraktionen bei zweimaliger täglicher Anwendung. Huang et al. (2020) konnte zeigen, dass für HPV-positive T1-3, N0-2c und HPV negative T1-2, N0 Kopf-Hals-Tumore eine definitive Radiotherapie mit Hypofraktionierung (60 Gy; 2,4 Gy Fraktionen; über 5 Wochen) in Hinsicht auf lokale Kontrolle und Metastasierung ebenso effektiv ist, wie eine akzelerierte Radiotherapie (70 Gy; 2,0 Gy Fraktionen; über 6 Wochen) oder eine Radiochemotherapie. Unter Berücksichtigung der bisherigen Studien und Metaanalysen ist allgemein anerkannt, dass bei der definitiven Radiotherapie alternative Fraktionierungen in dem meisten Fällen vorteilhafter sind als die Standardfraktionierung mit 2,0 Gy. Der direkte Vergleich zwischen Hypofraktionierung, Akzelerierung und Hyperfraktionierung für einzelne Tumorentitäten und -stadien muss jedoch genauer untersucht werden.

4.3 Implementierung in der Praxis

Therapieziele wie Tumorkontrolle, Überlebenszeit und Symptomkontrolle sind zur Auswahl einer geeigneten Behandlungsmodalität ausschlaggebend. Dennoch ist im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung die Mitwirkung des Patienten an der Entscheidung sowie die damit verbundene Verantwortung und potentiell resultierende Reue nicht zu unterschätzen. Es ist bewiesen, dass Unzufriedenheit mit einer derart wichtigen Entscheidung große innerliche Konflikte auslöst und die allgemeine Lebensqualität maßgeblich negativ beeinflusst (Brehaut et al., 2003). Trotz bislang nur hypothetischer Ätiologie sprechen die Ergebnisse für eine deutliche, inverse Korrelation von Fraktionsdosis mit Decision Regret. Ergänzend zur Literatur von Piras et al. (2021) stellt die eigene Studie somit einen weiteren Grund für eine hypofraktionierte Strahlentherapie >2,0 Gy Fraktionsdosis bei Kopf-Hals-Tumorpatienten dar. Patienten mit höheren Gy-Dosen scheinen, vermutlich aufgrund guter Tumorkontrolle und Symptomminderung, nachträglich und langfristig ihre Therapieentscheidung weniger zu bereuen. Insbesondere für ältere Patienten mit radikalen Therapieansätzen oder palliativen Situationen ist diese Form der Bestrahlung bestens geeignet (Piras et al., 2021). Diese Feststellung allein ist jedoch von geringem Nutzen, solange kein expliziter Dosierungsplan entworfen und nachhaltig getestet wurde. An dieser Stelle setzt eine noch in Durchführung befindliche Studie an (Stand: Februar 2022). Die Therapieschemata mit Hypofraktionierung (55 Gy Gesamtdosis; 2,75 Gy Fraktionsdosis; 5x/Woche) vs. Normofraktionierung (66 Gy Gesamtdosis; 2,0 Gy Fraktionsdosis; 6x/Woche) für Kopf-Hals-Tumore sind Gegenstand aktueller Forschung im Rahmen einer randomisierten Interventionsstudie durch die International Atomic Energy Agency. Diese sogenannte HYPNO-Studie ist auf ClinicalTrials.gov unter der Nummer NCT0765503 registriert. Allerdings sind Patienten mit schwerwiegenden Komorbiditäten nicht in die Studie aufgenommen, sodass hier ein starkes Bias entsteht. Ebenso sind, anders als in der eigenen Studie, nur definitive Strahlentherapien beinhaltet. Ein Vergleich mit der kommenden HYPNO-Studie fällt entsprechend schwer. Das primäre Ziel der HYPNO-Studie ist die Tumorkontrolle mit T- und N-Klassifikation sowie therapieabhängige langfristige Toxizität drei Jahre nach Therapie. Eine Decision Regret Analysis der Patienten zu demselben Zeitpunkt könnte zumindest die eigenen Ergebnisse mit Vergleich zwischen Hypofraktionierung und Normofraktionierung bestätigen oder falsifizieren, auch wenn eine Hyperfraktionierung nicht in der Analyse beinhaltet wäre. Abschließend

kann unter Vorbehalt festgehalten werden, dass hypofraktionierte Bestrahlungen durch höhere Patientenzufriedenheit bestätigt werden, sodass bei unsicheren Therapieentscheidungen zu einer höheren Fraktionsdosis $>2,0$ Gy tendiert werden sollte. Genaue Dosierungspläne müssen individuell festgelegt werden, spezifiziert nach Patientensituation und Tumorentität. Diese Studie bezieht sich auf die Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich, sodass viele unterschiedliche Tumorentitäten gemeinsam das Kollektiv bilden, jedoch sollten die Therapieschemata differenziert nach Tumorlokalisierung und -stadium separat erforscht und entsprechend angewendet werden.

Zusätzlich stärken die eigenen Erkenntnisse die zentrale Rolle der posttherapeutischen Patientennachsorge. Eine angemessene Symptomkontrolle mit langfristiger Wirkung ist essentiell für die Patientenzufriedenheit und die damit verbundene Lebensqualität. Insbesondere funktionelle Einschränkungen im individuell definierten Alltag der Patienten müssen adressiert werden. Die ganzheitliche Behandlung aller radiogenen Toxizitäten verbessert die Patientenzufriedenheit mehr als die vollständige Remission einer einzelnen Nebenwirkung allein. Des Weiteren wurde die Bedeutung einer erfolgreichen analgetischen Behandlung und Meidung chronischer Schmerzsyndrome mit dieser Studie verdeutlicht. Die Reduktion oder vollständige Remission der Schmerzsymptomatik im bestrahlten Areal stellt einen wichtigen Faktor zu Besserung der Entscheidungsreue und Lebensqualität dar. Psychische Nebenwirkungen nach der Behandlung, wie allgemeine Traurigkeit oder Zukunftssorgen, sollten durch konsequente Aufklärung, Beratung und Patientenbegleitung während und nach der Behandlung intensiv vorgebeugt werden. Zufriedenheit mit dem eigenen Aussehen ist trotz niedriger Priorisierung durch die Patienten ein wichtiger Faktor während der Evaluierung möglicher Entscheidungsreue. Entsprechend sind die Operation, Neck Dissection und Strahlentherapie sorgfältig und mit Bedacht zu planen und durchzuführen.

4.4 Limitationen der Studie

Wie jede wissenschaftliche Arbeit ist auch die vorliegende Studie, inklusive Ihrer Aussagefähigkeit, im Kontext ihrer Limitationen kritisch zu betrachten. Deshalb ist es essentiell, mögliche Bias und potentielle Fehlerquellen zu benennen. Wegen ihres retrospektiven

Formats ist sie anfällig für Recall-Bias (Erinnerungseffekt), welcher auf dem teils lückenhaften Erinnerungsvermögen der Patienten beruht. Zusätzlich ist im Rahmen der multimodalen Therapie eine Mehrzahl an Faktoren potentiell für die später empfundene Symptomatik verantwortlich. Obwohl hier Irrtümern durch eine exakte Formulierung der Fragen in Bezug auf den Zeitpunkt der Bestrahlung bestmöglich vorgebeugt wurde, können sie bestenfalls nur partiell verhindert werden. Auch können die Patienten unmöglich differenzieren, aus welcher Ätiologie gewisse Symptome entstammen. Beispielsweise kommen für eine Hörminderung ursächlich sowohl Chemotherapie, insbesondere solche mit dem cochleotoxischen Wirkstoff Cisplatin, Strahlentherapie oder eine altersbedingte physiologische Presbyakusis infrage (Kros und Steyger, 2019). Zusätzlich ist im Rahmen der Patient-Reported-Outcome-Methodik eine Beurteilung des Hörvermögens anfällig für extrem subjektive Auslegungen. In Zukunft wäre die Durchführung einer Audiometrie durch den Untersucher vor und nach der Strahlentherapie objektiver und geeigneter für akkurate und unbeeinflusste Ergebnisse. Für diverse andere Symptome, unter anderem Schluckbeschwerden, Kauprobleme oder Sprachschwierigkeiten, wäre ebenfalls die Operation als Auslöser denkbar. Die ätiologische Abgrenzung ist theoretisch gut möglich, da im Durchschnitt drei Monate zwischen der letzten Operation und Abschluss der Bestrahlung lagen (Mittelwert: 91 Tage; Spanne: 42 – 275 Tage). Dennoch sind derartige Angaben ebenfalls anfällig für Recall-Bias. Beim Symptomitem zur Abfrage der Schwierigkeiten im Alltag gilt zu beachten, dass für viele Patienten der Alltag unterschiedlich verläuft. Während für manche beispielsweise Sport oder andere soziale Aktivitäten dazugehören, gestaltet sich der Alltag bei anderen lediglich aus einem Minimum an selbst durchzuführenden Handlungen. Welche funktionalen Ansprüche und Prioritäten einzelne Patienten haben ist leicht zu bestimmen und kann in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden, ist jedoch bei einem retrospektiven Format ohne explizite Nachfrage nicht generalisierbar. Folglich ist es immer nötig, bei jedem Patienten die Gestaltung des Alltags individuell zu erörtern, und diesen Kontext für mögliche Therapieansätze zu berücksichtigen. Das eigene Patientenkollektiv umfasste Patienten, bei denen zwischen Therapieabschluss und Interview knapp mehr als drei Jahre vergangen sind. Ob sich Decision Regret Werte nach den drei Jahren noch weiter ändern ist ungewiss. Bei Brustkrebspatienten wurde nachgewiesen, dass sich Decision Regret Werte ca. neun Monate nach Diagnose und weitere vier Jahre

später nicht wesentlich ändern (Martinez et al., 2015). Für HNO-Tumorpatienten trifft dies vermutlich ebenfalls zu, wurde aber noch nicht separat bestätigt.

Das Patientenkollektiv mit 126 Teilnehmern ist für statistische Aussagen eine ausreichende Grundlage, jedoch würde eine noch größere Fallzahl die Robustheit der Resultate untermauern. Die Inklusion heterogener Tumorentitäten unterschiedlicher Stadien verzerrt das Kollektiv, welches zur Verschleierung möglicher Unterschiede innerhalb der Gruppen beiträgt. Hinsichtlich des Kommunikationsmediums für das Interview bestehen weitere Bias. In Studien sind Telefoninterviews tendenziell ebenso reliabel und informationsreich wie persönliche vis-à-vis Interviews, solange für alle Teilnehmer das gleiche Medium verwendet wird (Groves, 1990; Ortiz et al., 2016). Trotz dieser Erkenntnis sind Telefoninterviews unpersönlicher und kreieren eine andere interpersonelle Dynamik als Formate, in denen Interviewer und Teilnehmer sich im selben Raum aufhalten. Hinsichtlich des vollstandardisierten Ablaufs könnte dies allerdings sogar einen Vorteil darstellen. Soziologische Theoretiker vermuten, dass die größere „soziale Distanz“ per Telefon einen verminderten Effekt zur Antworttendenz der sozialen Erwünschtheit herbeiführt (Groves 1990). Es ist möglich, dass hierdurch ehrlichere Antworten resultieren als in persönlichen Interviews. Dennoch sind derartige Kommunikationseffekte lediglich theoretische Ansätze. Hingegen ist ein konkreter Kritikpunkt die Antwortübermittlung mancher Patienten. Da sieben Teilnehmer gänzlich stumm waren, musste der Interviewverlauf angepasst werden. Solche Probanden haben ihre Antworten gestikuliert, welche dann von Verwandten für den Interviewer übersetzt wurden. Andere nutzten ein Sprachprogramm, um das Geschriebene durch eine elektronische Stimme verbalisieren zu lassen. Obwohl dies nur 5,6 Prozent der Patienten betraf, mindern derartige Interviewverläufe geringfügig die Qualität des Standardisierungsprozesses und in der Konsequenz auch die Reliabilität des dokumentierten Datensatzes.

Weitere Kritikpunkte betreffen das Tool zum Messen der Reue der Patienten, die Decision Regret Scale. Obwohl sie bis dato das beste und zuverlässigste Mittel ist, weist die DRS verschiedene Mängel auf. Als metrisches Tool zur Quantifizierung der Reue ist sie aussagefähig, allerdings sind diese numerischen Werte aber nicht in Worten zur Mengenangabe der Reue definierbar. Es wurden einige wenige Studien veröffentlicht, welche die

numerische Einteilung in Bereiche wie z.B. „wenig Reue“, „moderate bis mäßige Reue“ und „starke Reue“ eingeteilt haben, jedoch erscheinen die gewählten Bereiche willkürlich, sodass diese Praxis nicht empfehlenswert ist (Horst, 2015). Entsprechend wurde in der eigenen Studie lediglich der numerische Wert auf einer Skala von 0 – 100 analysiert, ohne diese in ausformulierte Begriffe umzuwandeln. Entsprechend ist die genaue Einteilung, was für ein Wert als „viel“ oder „wenig“ zu erachten ist, subjektiv. Des Weiteren ergibt sich aus dem Format als Likert-Skala mit neutraler Mitte das Ambivalenz-Indifferenz-Problem (Bortz und Döring, 2006). Manche Patienten wählen in allen DRS-Items die dritte Option „unentschlossen“ nicht, weil sie die Frage in bestimmten Situationen bejahen und andere Male verneinen würden, sondern weil sie keine dezidierte Meinung vertreten, also indifferent sind. Solche Patienten begründeten ihre Wahl oft mit der Argumentation, sie könnten ja nicht wissen, wie es gänzlich ohne Therapie ausgegangen wäre. Obwohl sie entsprechend keinerlei Reue verspüren, beträgt deren Decision Regret Score einen Wert von 50. Dieser Effekt ist darin verdeutlicht und bestätigt, dass es bei DRS = 50 einen sekundären Häufigkeitspeak mit 6,3 Prozent der Patienten gibt (s. Abb. 4, Seite 48). Abschließend ist das vierte Item („Die Entscheidung hat mir sehr geschadet“ / englisch: „The choice did me a lot of harm“) möglicherweise nicht vollständig zur Taxierung der Reue geeignet. Aufgrund der Nebenwirkungen der Bestrahlung war es für viele Patienten vertretbar zu sagen, dass diese Aussage zu einem gewissen Ausmaß zutrifft, ungeachtet dessen, dass sie die Entscheidung keineswegs bereut haben. Diesem Item ist aus eigener Sicht eine entsprechende Skepsis entgegenzubringen. Ein Verbesserungsvorschlag wäre die Umformulierung zu „Eine andere Entscheidung wäre besser gewesen“ (englisch: „A different decision would have been better“). Diese erfordert bei fehlender Reue ebenso eine Verneinung zur Vermeidung von Ja-Sage-Tendenzen und Reliabilitätssicherung, zusätzlich zu einer subjektiven statt objektiven Formulierung.

Soziale Aspekte stellen ebenfalls mögliche Einflussvariablen dar. Der Einfluss des sozialen Umfelds und der zwischenmenschlichen Unterstützung, die Patienten erhalten, ist mit großer Wahrscheinlichkeit einflussnehmend auf die Psyche und empfundene Entscheidungsreue. Zu solchen Variablen zählen beispielsweise Familienstand, Einkommensschicht, Bildung, Gesundheitskompetenz oder die Anzahl an engen Kontaktpersonen. Derartige und weitere Faktoren sind in der Studie nicht berücksichtigt worden, sodass

eine zukünftige Abklärung angeraten wäre. Da Korrelation kein unidirektionales Konzept ist, kann Decision Regret möglicherweise zur Entwicklung psychischer Symptomatik beitragen, statt lediglich deren Folge darzustellen. Auch die aktive Teilnahme an der Entscheidung zur Therapiemodalität variiert, sodass Patienten mit erhöhter Beteiligung ein höheres Potential an Reue erfahren könnten als solche, die keinen steuernden Einfluss auf die Entscheidung genommen haben. Solche Faktoren sind schwer objektiv zu messen, aber letztendlich zählt, wieviel Entscheidungsgewalt die Patienten subjektiv wahrgenommen haben, sodass ein retrospektives, fragendes Format in diesem Aspekt sehr geeignet wäre. Ähnlich hierzu ist die partizipative Entscheidungskompetenz des behandelnden Arztes nicht berücksichtigt. Dies kann durchaus einen Impact besitzen, da in der Onkologie besser trainierte Therapeuten die ängstliche und depressive Symptomatik ihrer Patienten reduzieren können (Härter et al., 2015).

5. Zusammenfassung

Kopf-Hals-Tumore stellen ein häufiges onkologisches Krankheitsbild dar. Die Strahlentherapie ist eine vielversprechende, gut entwickelte und bewährte Therapieform, die sich insbesondere aufgrund der komplexen anatomischen Strukturen in dieser Region hervorragend als Therapiemodalität eignet. Dennoch sind einige Patienten mit der Therapieentscheidung nachträglich und langfristig unzufrieden. Die Anteilnahme an der Gestaltung ihrer Behandlung im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung potenziert die empfundene Reue zunehmend im Vergleich zur altmodischen, paternalistischen Arzt-Patienten-Beziehung. Diese Entscheidungsreue, welche sprachübergreifend in der wissenschaftlichen Diskussion mittlerweile als Decision Regret zu einem eigenen Fachbegriff geworden ist, schmälert die zukünftige Lebensqualität der Patienten zunehmend. Die Vermeidung von Decision Regret zur Verbesserung der Patientenzufriedenheit und Lebensqualität stellt, nach den primären Herausforderungen wie Heilung, Tumorkontrolle, Überlebenszeit und Symptomkontrolle, ein wichtiges sekundäres Therapieziel dar. Diese Arbeit analysiert 126 Patienten, die nach Diagnose eines Kopf-Hals-Tumors seit 2018 am Universitätsklinikum Bonn eine Strahlentherapie erhalten haben. Als retrospektive Studie untersucht sie Assoziationen von Patientencharakteristika, Therapiecharakteristika, langfristigen Nebenwirkungen der Radiotherapie und psychosozialen Aspekten mit Decision Regret. Neben den Korrelationen wurde auch eine multiple lineare Regression zur Ermittlung prädiktiver Variablen für Decision Regret durchgeführt. Keine der patienteneigenen Charakteristika wiesen eine signifikante Korrelation mit Decision Regret auf. Von den Therapiecharakteristika hatte eine niedrigere Fraktionsdosis $\leq 2,0$ Gy eine signifikante Korrelation mit erhöhtem Decision Regret ($\leq 2,0$ Gy vs. $> 2,0$ Gy; $p = 0,012$). Die unterschiedlichen Therapieschemata sind in Bezug auf Decision Regret gleichwertig. Bei den langfristigen Nebenwirkungen der Radiotherapie sind somatisch „Schwierigkeiten im Alltag“ ($p < 0,001$), „Schmerzen im bestrahlten Bereich“ ($p < 0,001$) und „Gesamtintensität aller Symptome“ ($p < 0,001$) sowieso psychosozial „Unzufriedenheit mit dem eigenen Aussehen“ ($p = 0,002$), „Zukunftssorgen“ ($p < 0,001$) und „Traurigkeit“ ($p = 0,011$) statistisch signifikant mit Decision Regret assoziiert. Im Regressionsmodell für Decision Regret mit allen signifikanten Variablen als Prädiktoren waren nur „Schwierigkeiten im Alltag“ ($p = 0,007$) und

„Fraktionsgruppe“ ($p = 0,001$) weiterhin mit statistischer Signifikanz geeignet. Trotz kritischer Betrachtung im wissenschaftlichen Kontext ist diese Arbeit eine Bestätigung hypofraktionierter Therapieschemata mit Fraktionsdosen $>2,0$ Gy bei Kopf-Hals-Karzinomen, welche mit einer erhöhten Patientenzufriedenheit und in der Konsequenz auch verbesserter Lebensqualität einhergehen. Die hypofraktionierten Schemata mit genauen Angaben zu Fraktionsdosis, Gesamtdosis und Behandlungsdauer sollten individuell für einzelne Tumorentitäten bestimmt werden und sind Gegenstand aktueller Forschung. Auch die Nachsorge mit adäquater Symptomkontrolle trägt zu einer verbesserten Entscheidungszufriedenheit, und in Extension auch Lebensqualität, bei. Hierbei stehen vor allem die individuellen Alltagskompetenzen, eine erfolgreiche posttherapeutische Analgesie und die Reduktion aller kombinierten Gesamtsymptomintensitäten im Vordergrund. Eine angemessene prä- und posttherapeutische Patientenaufklärung und -begleitung stellen ebenfalls wichtige Verfahren zur Besserung der psychischen Verfassung dar. Andere radiogene Nebenwirkungen allein begründen keinerlei signifikante Ursache für erhöhte Entscheidungsreue. Zukünftige Nachforschungen zu Decision Regret und sozialen Aspekten, psychologischen Faktoren und Kombinationstherapien werden die eigenen Erkenntnisse im Kontext weiter vertiefen und das Verständnis zur Ätiologie der Patientenzufriedenheit erweitern.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für bösartige Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland nach Lokalisation und Geschlecht.....	10
Abbildung 2: Vergleich von konventioneller 3D Strahlentherapie und IMRT im Lymphflussbereich vom Prostatakarzinom	16
Abbildung 3: Topographie der Halslymphknotenregionen Level I - VI unter Darstellung der für die Einteilung relevanten Halsmuskulatur	19
Abbildung 4: Verteilung der Decision Regret Scores	48
Abbildung 5: Verteilung vom Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben nach Fraktionsgruppen	54
Abbildung 6: Boxplot von DRS nach Fraktionsgruppen	55
Abbildung 7: Boxplot von DRS nach Schwierigkeiten im Alltag, Schmerzen im bestrahlten Bereich, Unzufriedenheit mit dem eigenen Aussehen, Zukunftssorgen, Traurigkeit und Streudiagramm von DRS nach Gesamtbeschwerden.....	59
Abbildung 8: Streudiagramm von studentisierten Residuen und unstandardisiert vorhergesagten Werten zur Schätzung der Homoskedastizität.....	63
Abbildung 9: Histogramm der standardisierten Residuen für die multiple lineare Regression	66
Abbildung 10: Mann-Whitney-U-Tests unabhängiger Stichproben für DRS nach bereuter Chemotherapie und Operation.....	69

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Spearman-Korrelationen zwischen DRS und metrisch/ordinalskalierten Variablen	50
Tabelle 2: Mann-Whitney-U-Tests für dichotom ordinalskalierte/nominalskalierte Variablen und DRS.....	51
Tabelle 3: Lageparameter und metrische Maße von DRS nach Fraktionsgruppen.....	53
Tabelle 4: Kruskal-Wallis-Tests für mehrkategoriale nominalskalierte Variablen und DRS	56
Tabelle 5: Spearman-Korrelationen zwischen DRS und Symptomen	57
Tabelle 6: Lineare Regression mit DRS als abhängige Variable.....	61
Tabelle 7: Bootstrap für Koeffizienten der linearen Regression	64
Tabelle 8: Alternative multiple lineare Regression mit DRS als abhängige Variable nach schrittweiser Selektion des Vorläufermodells	67
Tabelle 9: Mann-Whitney-U-Tests für DRS nach bereuter Operation und Chemotherapie	68

8. Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5):365-376

Afnan AF. Radiation therapy in head and neck cancer. *Saudi Med J* 2021; 42(3):247-254

Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, Honjo T. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol* 1996; 8(5):765-772

Aigner KR, Stephens FO, Allen-Mersh T, Hortobagyi G, Khayat D, Picksley SM, Sugarbaker P, Taguchi T, Thompson JF. *Krebstherapie*. In: Aigner KR, Stephens FO, Hrsg. *Onkologie Basiswissen*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2016:77-107

Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Oncol* 2019; 46:233-245

Amelang M, Zielinski W. *Psychologische Diagnostik und Intervention*, 2., korrigierte, aktualisierte und überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1997

Anderson C, Laubscher S, Burns R. Validation of the Short Form 36 (SF-36) health survey questionnaire among stroke patients. *Stroke* 1996; 27(19):1812-1816

Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân F, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:24-35

AWMF (2012), Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“, Langversion 2.0, AWMF-Register-Nummer (007-100OL). Leitlinienprogramm Onkologie, Berlin. 2012

AWMF (2019), Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms“, Langversion 1.1, AWMF-Register-Nummer (017/076OL). Leitlinienprogramm Onkologie, Berlin. 2019

Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Fiebig J, Jordan S, Kraywinkel K, Niemann H, Nowossadeck E, Poethko-Müller C, Prütz F, Rattay P, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U. Krebserkrankungen der Lippe, der Mundhöhle, des Rachens und der oberen Atemwege (»Kopf-Hals-Tumoren«, C00-C14, C30-C32). In: Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Fiebig J, Jordan S, Kraywinkel K, Niemann H, Nowossadeck E, Poethko-Müller C, Prütz F, Rattay P, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U. Hrsg. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland in 2016. Berlin: Robert-Koch-Institut, 2016:57-60

Baudelet M, van den Stehen L, Tomassen P, Bonte K, Deron P, Huvenne W, Rottey S, De Neve W, Sundahl N, Van Nuffelen G, Duprez F. Very late xerostomie, dysphagia, and neck fibrosis after head and neck radiotherapy. *Head Neck* 2019; 41(10):3594-3603

Bellach B-M, Ellert U, Radoschewski M. Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey: Erste Ergebnisse und neue Fragen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. Springer-Verlag Berlin, 2000; 43:210-216

Bentzen SM, Gregoire V. Molecular-imaging-based dose painting – a novel paradigm for radiation therapy prescription. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21(2):101-100

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-1952

Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, Pignon J-P. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 2011; 100(1):33-40

Blasius J, Reuband K-H. Telefoninterviews in der empirischen Sozialforschung: Ausschöpfungsquoten und Antwortqualität. *ZA-Information / Zentralarchiv für Empirische Sozialforschung* 1995; 37:64-87

Blot WJ, McLaughlin KJ, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF. Smoking and Drinking in Relation to Oral and Pharyngeal Cancer. *Cancer Res* 1988; 11:3282-3287

Bootz F, Franzen A. Operative Behandlung des Oropharynxkarzinoms – Stand der Technik. *HNO* 2020; 68:657-661

Bootz F, Greschus S. Bildgebung zur Operationsplanung: Tumoroperationen einschließlich rekonstruktiver Verfahren. *HNO* 2017; 65:472-481

Bortz J, Döring N. Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften, 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2006

Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, Gery B, Martin L Alfonsi M, Desprez P, Pignon T, Bardet E, Rives M, Geoffrois L, Daly-Schweitzer N, Sen S, Tuchais C, Dupuis O, Guerif S, Lapeyre M, Favrel V, Hamoir M, Lusinchi A, Temam S, Pinna A, Tao YG, Blanchard P, Aupérin A. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(2):145-153

Brasilino de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 1998; 20(1):16-21

Bray F, Ferlay MEJ, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin* 2018; 68(6):394-424

Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305(6846):160-164

Brehaut JC, O'Connor AM, Wood TJ, Hack TF, Siminoff L, Gordon E, Feldman-Stewart D. Validation of a decision regret scale. *Med Decis Making* 2003; 23(4):281-292

Brückner E, Hormuth SE, Sagawe H. Telefoninterviews – ein alternatives Erhebungsverfahren? Ergebnisse einer Pilotstudie. ZUMA Nachrichten 1982; 6(11):9-36

Bunevicius A. Reliability and validity of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with brain tumors: a cross-sectional study. Health Qual Life Outcomes 2017; 15(1):92 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418840/> (Zugriffsdatum: 09.11.2021)

Calderon C, Ferrando PJ, Lorenzo-Seva U, Higuera O, y Cajal TR, Rogado J, Mut-Lloret M, Rodriguez-Capote A, Jara C, Jimenez-Fonseca P. Validity and Reliability of the Decision Regret Scale in Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy. J Pain Symptom Manage 2019; 57(4):828-834

Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. Targeting T Cell Co-receptors for Cancer Therapy. Immunity 2016; 44(5):1069-1078

Cappa V, Marcon A, Di Gennaro G, Chamitava L, Cazzoletti L, Bombieri C, Nicolis M, Perbellini L, Sembeni S, de Marco R, Spelta F, Ferrari M, Zanolin ME. Health-related quality of life varies in different respiratory disorders: a multi-case control population based study. BMC Pulm Med 2019; 19(1):32

Caudell JJ, Torres-Roca JF, Gillies RJ, Enderling H, Sungjune K, Rishi A, Moros EG, Harrison LB. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer. Lancet Oncol. 2017; 18(5):266-273

Clark JA, Wray NP, Ashton CM. Living with treatment decisions: regrets and quality of life among men treated for metastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2001; 19(1):72-80

Close LG, Brown PM, Vuitch MF, Reisch J, Schaefer SD. Microvascular invasion and survival in cancer of oral cavity and oropharynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115(11):1304-1309

Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2nd edition. Hillsdale, N.J: Erlbaum Associates, 1988

Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, Burtness B, Gillison M, Harrington KJ, Le Q-T, Lee NY, Leidner R, Lewis RL, Licitra L, Mehanna H, Mell LK, Raben A, Sikora AG, Uppaluri R,

Whitworth F, Zandberg DP, Ferris RL. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer* 2019; 7(1):184

Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol* 2006; 7:848-858

de Sousa AF, Couto MIV, Martinho-Carvalho AC. Quality of life and cochlear implant: results in adults with postlingual hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018; 84(4):494-499

Debus J, Pirzkall A, Schlegel W, Wannemacher M. Stereotactic radiotherapy (radiosurgery). Methods, indications, results. *Strahlenther Onkol* 1999; 175:47-56

Dudenredaktion (o.J.): "Reue" auf Duden online. <https://www.duden.de/rechtschreibung/Reue> (Zugriffsdatum: 16.09.2021)

Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *Ann Stat* 1979; 7(1):1-26

EORTC QLQ-H&N43. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2014. <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-HN43-English.pdf> (Zugriffsdatum: 14.03.2021)

EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 1993. <https://heartbeat-med.com/de/wiki/eortc-qlq-c30-fragebogen/> (Zugriffsdatum: 14.03.2021)

Fahrmeir L, Kneib T, Lang S. Regression – Modelle, Methoden und Anwendungen, 2. Edition. Berlin, Heidelberg: Springer 2009: 152-188

Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Docampo LCI, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1856-1867

Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015; 25(7):716-759

Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MHA, DeConti RC, Ensley J, Forastiere AA, Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3562-3567

Gill SS, Frew J, Fry A, Adam J, Paleri V, Dobrowsky W, Chatterjee S, Kelly CG. Priorities for the head and neck cancer patients, their companion and members of the multidisciplinary team and decision regret. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23(8):518-524

Giordano F. HNO-Tumoren. In: Giordano F, Wenz F, Hrsg. *Strahlentherapie kompakt: Praxisnah und interdisziplinär*, 3. Auflage. München: Elsevier, 2019: 49-62

Goepfert RP, Fuller CD, Gunn GB, Hanna EY, Lewin JS, Zaveri JS, Hubbard RM, Barrow MP, Hutcheson KA. Symptom burden as a driver of decisional regret in long-term oropharyngeal carcinoma survivors. *Head & Neck* 2017; 39:2151-2158

Goleń M, Składowski K, Wygoda A, Przeorek W, Pilecki B, Syguła M, Maciejewski B, Kołosza Z. A comparison of two scoring systems for late radiation toxicity in patients after radiotherapy for head and neck cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2005; 10(4):179-192

Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, Habicht A, Azuma M, Yagita H, Noelle RJ, Coyle A, Mellor AL, Khoury SJ, Sayegh MH. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. *J Exp Med* 2005; 202(2):231-237

Hamilton SN, Arshad O, Kwok J, Tran E, Howard AF, Serrano I, Goddard K. Documentation and incidence of late effects on screening recommendations for adolescent and young adult head and neck cancer survivors treated with radiotherapy. *Support Care Cancer* 2019; 27:2609-2616

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011; 144:646-674

Harari PM, Huang SM. Radiation response modification following molecular inhibition of epidermal growth factor receptor signaling. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11(4):281-289

Härter M, Buchholz A, Nicolai J, Reuter K, Komarahadi F, Kriston L, Kallinowski B, Eich W, Bieber C. Partizipative Entscheidungsfindung und Anwendung von Entscheidungshilfen. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(40):672-679

Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1):1-133

Hausmann J, Tamaskovics B, Bölke E, Djepmo-Njanang F-J, Kammers K, Corradini S, Hautmann M, Ghadjar P, Maas K, Schuler PJ, Hoffman TK, Lammering G, Budach W, Matuschek C. Addition of chemotherapy to hyperfractionated radiotherapy in advanced head and neck cancer – a meta-analysis. *Strahlenther Onkol* 2019; 195(12):1041-1049

Hayes AF, Cai L. Using heteroskedasticity-consistent standard error estimators in OLS regression: An introduction and software implementation. *Behav Res Methods* 2007; 39(4):709-722

Heinze HG. Aufklärung und Führung des Patienten. In: Becker HD, Heinze HG, Hrsg. *Maligne Schilddrüsentumoren*. Springer, Berlin-Heidelberg 1984; 301-304

Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience. *Head Neck* 2004; 26(11):984-994

Ho KF, Farnell DJJ, Routledge JA, Burns MP, Sykes AJ, Slevin NJ, Davidson SE. Comparison of patient-reported late treatment toxicity (LENT-SOMA) with quality of life

(EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35) assessment after head and neck radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010; 97(2):270-275

Holmes JD. Neck Dissection: Nomenclature, Classification, and Technique. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2008; 20(3):459-475

Horst SJ. Critical Synthesis Package: Decision Regret Scale. Association of American Medical Colleges: MedEdPORTAL, 2015. https://www.mededportal.org/doi/10.15766/mep_2374-8265.10147 (Zugriffsdatum: 16.02.2022)

Huang SH, O'Sullivan B, Su J, Ringash J, Bratman SV, Kim J, Hosni A, Bayley A, Cho J, Guiliani M, Hope A, Spreafico A, Hansen AR, Siu LL, Gilbert R, Irish JC, Goldstein D, de Almeida J, Tong L, Xu W, Waldron J. Hypofractionated radiotherapy alone with 2.4 Gy per fraction for head and neck cancer during the COVID-19 pandemic: The Princess Margaret experience and proposal. *Cancer* 2020; 126(15):3426-3437

Ichimura K, Tanaka T. Trismus in patients with malignant tumors in the head and neck. *J Laryngol Otol* 1993; 107(11):1017-1020

Joshi A, Kale S, Chandel S, Pal DK. Likert Scale: Explored and Explained. *Curr J Appl Sci Technol* 2015; 7(4):396-403

Kaasa S, Bjordal K, Aaronson N, Moum T, Wist E, Hagen S, Kvikstad A. The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. *Eu J Cancer* 1995; 31A(13-14):2260-2263

Karuturi MS, Lei X, Shen Y, Giordano SH, Swanick CW, Smith BD. Long-term decision regret surrounding systemic therapy in older breast cancer survivors: A population-based survey study. *J Geriatr Oncol* 2019; 10(6):973-979

Kawashita Y, Soutome S, Umeda M, Saito T. Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. *Jpn Dent Sci Rev* 2020; 56(1):62-67

Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26:677-704

Kok VC. Current Understanding of the Mechanisms Underlying Immune Evasion from PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Blockade in Head and Neck Cancer. *Front Oncol* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7058818/> (Zugriffsdatum: 13.09.2021)

Krauseneck P. Nebenwirkungen der Strahlentherapie. In: Jörg J, Hrsg. *Neurologische Therapie*, 2. Auflage. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 2013: 288-289

Kros CJ, Steyger PS. Aminoglycoside- and Cisplatin-Induced Ototoxicity: Mechanisms and Otoprotective Strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019; 9(11):a033548

Kutner MH, Nachtsheim JN. *Applied Linear Regression Models*. McGraw Hill Irwin, 4th edition, 2004; p. 495-497

Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, regoire V, Nankivell M, Zackrisson B, Szutkowski Z, Suwiński R, Poulsen M, O'Sullivan B, Corvo R, Laskar SG, Fallai C, Yamazaki H, Dobrowsky W, Cho H, Garden AS, Langendijk JA, Viegas CMP, Hay J, Lotayef M, Parmar MKB, Auperin A, van Herpen C, Maingon P, Trotti AM, Grau C, Pignon J-P, Blanchard P. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017; 18(9):1221-1237

Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ. Impact of Late Treatment-Related Toxicity on Quality of Life Among Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26(22):3770-3776

Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Boussiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001; 2(3):261-268

Leer JWH. What the clinician wants to know: radiation oncology perspective. *Cancer Imaging* 2005; 5(Spec No A): S1-S2
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1665310/> (Zugriffsdatum: 10.05.2022)

Licitra L, Bernier J, Grandi C, Locati L, Merlano M, Gatta G, Lefebvre J-L. Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47(1):65-80

Lim TO, Morad Z. Reliability, validity and discriminatory ability of Spitzer's QL-index in dialysis patients. *Med J Malaysia* 1998; 53(4):392-400

Llobera J, Esteva M, Benito E, Terrasa J, Rifà J, Pons O, Maya A. Quality of life for oncology patients during the terminal period. Validation of the HRCA-QL index. *Support Care Cancer* 2003; 11(5):294-303

Lumley T, Diehr P, Emerson S, Chen L. The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annu Rev Public Health* 2002; 23:151-169

Ma L, Wang L, Tseng C-L, Sahgal A. Emerging technologies in stereotactic body radiotherapy. *Chin Clin Oncol* 2017; 6(Suppl 2):S12

Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, Boffetta P, Niu S, Brasure J, Merletti F, Boyle P. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B(3):181-187

Marcatto F, Ferrante D. The Regret and Disappointment Scale: An instrument for assessing regret and disappointment in decision making. *Judgm Decis Mak* 2008; 3(1):87-99

Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Haken RKT, Constone LS, Eisbruch A, Søren MB, Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3):10-19

Martinez KA, Li Y, Resnicow K, Graff JJ, Hamilton AS, Hawley ST. Decision Regret following Treatment for Localized Breast Cancer: Is Regret Stable Over Time? *Med Decis Making* 2015; 35(4): 446-457

McMahon J, O'Brien CJ, Pathak I, Hamill R, McNeil E, Hammersley N, Gardiner S, Junor E. Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003; 41(4):224-231

MD Anderson Cancer Center, MDASI Head and Neck Cancer Module. University of Texas. <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/md-anderson-symptom-inventory-head-and-neck-cancer-module.html> (Zugriffsdatum: 14.03.2021)

Moons KGM, de Groot JAH, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, Reitsma JB, Collins GS. Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist. *PLoS Med* 2014; 11(10)

Mudgal A, Arya K, Yadav I, Chaudhary S. Role of hypofractionated palliative radiotherapy in patients with stage four head-and-neck squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2019; 15(3):528-532

Nallani R, Smith JB, Penn JP, Bur AM, Kakarala K, Shnayder Y, Villwock MR, Sykes KJ. Decision regret 3 and 6 months after treatment for head and neck cancer: An observational study of associations with clinicodemographics, anxiety, and quality of life. *Head Neck* 2021; 44(1):59-70

Narvaez CA, Schild SE, Janssen S, Schroeder U, Bruchhage KL, Hakim SG, Rades D. 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* 2021; 41(1):477-484

National Cancer Institute (2017), Division of Cancer Treatment & Diagnosis: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 (Zugriffsdatum: 27.10.2021)

Ortiz FR, dos Santos MD, Landenberger T, Emmanuelli B, Agostini BA, Ardenghi TM. Comparison of Face-to-Face Interview and Telephone Methods of Administration on the Ecohis Score. *Braz Dent J* 2016; 27(5):613-618

Owosho AA, Thor M, Oh JH, Riaz N, Tsai CJ, Rosenberg H, Varthis S, Yom SHK, Huryn JM, Lee NY, Deasy JO, Estilo CL. The role of parotid gland irradiation in the development of severe hyposalivation (xerostomia) after intensity-modulated radiation therapy for head

and neck cancer: Temporal patterns, risk factors, and testing the QUANTEC guidelines. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45(4):595-600

Pavlou M, Ambler G, Seaman S, De Iorio M, Omar RZ. Review and evaluation of penalised regression methods for risk prediction in low-dimensional data with few events. *Statist Med* 2016; 35:1159-1177

Pérez MMB, Menear M, Brehaut JC, Légaré F. Extent and Predictors of Decision Regret about Health Care Decisions: A Systematic Review. *Med Decis Making* 2016; 36(6):777-790

Philpott H, Garg M, Tomic D, Balasubramanian S, Sweis R. Dysphagia: Thinking outside the box. *World J Gastroenterol* 2017; 23(38):6942-6951

Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92(1):4-14

Piras A, Boldrini L, Menna S, Venuti V, Pernice G, Franzese C, Angileri T, Daidone A. Hypofractionated Radiotherapy in Head and Neck Cancer Elderly Patients: A Feasibility and Safety Systematic Review for the Clinician. *Front Oncol* 2021; 11:761393 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8633531/> (Zugriffsdatum: 22.02.2022)

Porst R. Fragebogen: Ein Arbeitsbuch, 1. Auflage. Wiesbaden: GWV Fachverlage GmbH, 2008

Psyrris A, Dafni U. Combining Cetuximab With Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Is More Better?. *Am J Clin Oncol* 2014; 32(27):2929-2931

Rammstedt B. Zur Bestimmung der Güte von Multi-Item-Skalen: Eine Einführung. ZUMA How-to-Reihe Nr. 12. GESIS Data Archive, Mannheim, 2004

RAND Health Care (o.J.). 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). Santa Monica, California. https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html (Zugriffsdatum: 09.03.2021)

Reith W, Delorme S. Kopf-Hals-Tumoren und Strahlentherapie. Radiologe 2020; 60:1011-1012

Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. Surg Oncol Clin N Am 2015; 24(3):379-396

Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA. Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 134(5):536-538

Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT. Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128(7):751-758

Rong Y, Welsh JS. Dosimetric and clinical review of helical tomotherapy. Expert Rev Anticancer Ther 2011; 11(2):309-320

Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, Fuchs HJ. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. Cancer Nurs 2002; 25(6):461-467

Rosenthal DI, Mendoza TR, Chambers MS, Asper JA, Gning I, Kies MS, Weber RS, Lewin JS, Garden AS, Ang KK, Wang XS, Cleeland CS. Measuring Head and Neck Cancer Symptom Burden: The Development and Validation of the M.D. Anderson Symptom Inventory, Head and Neck Module. Head Neck 2007; 29(10):923-931

Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin Ototoxicity and Protection: Clinical and Experimental Studies. Tohoku J Exp Med 2009; 219(3):177-186

Sathian B, Sreedharan J, Baboo NS, Sharan K, Abhilash ES, Rajesh E. Relevance of Sample Size Determination in Medical Research. Nepal J Epidemiology 2010; 1(1):4-10

Saw CB, Katz L, Gillette C, Koutcher L. 3D treatment planning on helical tomotherapy delivery system. Med Dosim 2018; 43(2):159-167

Schmidt AF, Finan C. Linear regression and the normality assumption. *J Clin Epidemiol* 2018; 98:146-151

Schneider A, Hommel G, Blettner M. Lineare Regressionsanalyse: Teil 14 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(44):776-782

Schuette A, Lander DP, Kallogjeri D, Collopy C, Goddu S, Wildes TM, Daly M, Piccirillo JF. Predicting Hearing Loss After Radiotherapy and Cisplatin Chemotherapy in Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146(2):106-112

Shuryak I, Hall EJ, Brenner D. Optimized Hypofractionation Can Markedly Improve Tumor Control and Decrease Late Effects for Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 104(2):272-278

Singer S, Amdal CD, Hammerlid E, Tomaszewska IM, Castro Silva J, Mehanna H, Santos M, Inhestern J, Brannan C, Yarom N, Fullerton A, Pinto M, Arraras JI, Kiyota N, Bonomo P, Sherman AC, Baumann I, Galalae R, Fernandez Gonzalez L, Nicolatou-Galitis O, Abdel-Hafeez Z, Raber-Durlacher J, Schmalz C, Zotti P, Boehm A, Hofmeister D, Krejovic Trivic S, Loo S, Chie WC, Bjordal K, Brokstad Herlofson B, Grégoire V, Licitra L, EORTC Quality of Life and the EORTC Head and Neck Cancer Groups. International validation of the revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: Phase IV. *Head Neck* 2019; 41(6):1725-1737

Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(3):277-292

Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, Battista RN, Catchlove BR. Measuring the Quality of Life of Cancer Patients: A concise QL-Index for use by Physicians. *J Chron Dis* 1981; 34:585-597

Skiba-Tatarska M, Kusa-Podkańska M, Surtel A, Wysokińska-Miszczuk J. The side-effects of head and neck tumors radiotherapy. *Pol Merkur Lekarski* 2016; 41(241):47-49

Steiner E, Benesch M. Der Fragebogen: Von der Forschungsidee zur SPSS-Auswertung, 5. Auflage. Wien: Facultas Verlags- und Buchhandels AG, 2018

Stiftung Deutsche Krebshilfe. Strahlentherapie bei einzelnen Krebsarten: Kopf-Hals-Tumoren, In: Strahlentherapie: Antworten, Hilfen, Perspektiven. 2019: 72-75

Stöver I, Feyer P. HNO-Tumoren. In: Stöver I, Feyer P, Hrsg. Praxismanual Strahlentherapie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2018:103-127

Strahlenschutzkommission. Nachsorge für Patienten nach Strahlenbehandlung: Empfehlung der Strahlenschutzkommission, Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, Band 44, 1998

Taylor A, Powell MEB. Intensity-modulated radiotherapy – what is it?. Cancer Imaging 2004; 4(2):68-73

Teymoortash A, Werner JA. Aktuelle Fortschritte in der Diagnostik und chirurgischen Therapie der Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen. Laryngo-Rhino-Otol 2012; 91:102-122

The Christie NHS Foundation Trust, LENT / SOMA H&N v5 Patient Questionnaire. <https://www.christie.nhs.uk/media/1355/legacymedia-1443-handnpqv5.pdf> (Zugriffsdatum: 14.03.2021)

Thomas CM, Sklar MC, Su J, Xu W, de Almeida JR, Gullane P, Gilbert R, Brown D, Irish J, Alibhai SMH, Goldstein DP. Evaluation of Older Age and Frailty as Factors Associated With Depression and Postoperative Decision Regret in Patients Undergoing Major Head and Neck Surgery. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019; 145(12):1170-1178

Tomé WA, Jaradat HA, Nelson IA, Ritter MA, Mehta MP. Helical tomotherapy: image guidance and adaptive dose guidance. Front Radiat Ther Oncol 2007; 40:162-178

Toporcov TN, Znaor A, Thang Z-F, Yu G-P, Winn DB, Wei Q, Vilensky M, Vaughan T, Thomson P, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Shangina O, Schwartz SM, Schantz S, Rudnai P, Richiardi L, Ramroth H, Purdue MP, Olshan AF, Eluf-Neto J, Muscat J, Moyses RA, Morgenstern H, Menezes A, McClean M, Matsuo K, Mates D, Macfarlane TV, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Lagiou P, Koifman S, Kjaerheim K, Kelsey K, Holcatova I, Herrero R, Healy C, Hayes RB, Franceschi S,

Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Curioni OA, Dal Maso L, Curado MP, Conway DI, Chen C, Carstellsague X, Canova C, Cadoni G, Brennan P, Boccia S, Antunes JLF, Ahrens W, Agudo A, Boffetta P, Hashibe M, Lee Y-Ca, Filho VW. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol* 2015; 44(1):169-185

Tribius S, Hoffmann M. Infektionen mit humanen Papillomaviren bei Kopf-Hals-Karzinomen; *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(11):184-190

Tschiesner U, Sabariego C, Linseisen E, Becker S, Stier-Jarmer M, Cieza A, Harreus U. Priorities of head and neck cancer patients: a patient survey based on the brief ICF core set for HNC. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270(12):3133-3142

Vallesi A, Tronelli V, Lomi F, Pezzetta R. Age differences in sustained attention tasks: A meta-analysis. *Psychon Bull Rev* 2021; 28(6):1755-1775

Van der Laan HP, van den Bosch L, Schuit E, Steenbakkens RJHM, van der Schaaf A, Langendijk JA. Impact of radiation-induced toxicities on quality of life of patients treated for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2021; 160:47-53

Verellen D, De Ridder M, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:949-960

Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada Ahmad, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre J-L, EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(17):1695-1704

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotny D, Kienzer H-R, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-1127

Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. *Am J Epidemiol* 2006; 165(6):710-718

Walther EK. Schluckstörungen. *HNO* 1998; 46(8):712-728

Weldring T, Smith MS. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights* 2013; 6:61-68

Wilding S, Downing A, Selby P, Cross W, Wright P, Watson EK, Wagland R, Kind P, Donnelly DW, Hounsome L, Mottram R, Allen M, Kearney T, Butcher H, Gavin A, Glaser A. Decision regret in men living with and beyond nonmetastatic prostate cancer in the United Kingdom: A population-based patient-reported outcome study. *Psycho-Oncol* 2020; 29(5):886-893

Wendon MJ, D'Souza G, Faraji F, Troy T, Koch WM, Gourin CG, Kiess AP, Pitman KT, Eisele DW, Fakhry C. Priorities, Concerns, and Regret Among Patients with Head and Neck Cancer. *Cancer* 2019; 125(8):1281-1289

Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS; Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003; 39(2):130-137

Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, Matsuda H, Aoki M, Tanno Y, Shin T, Tsuchiya H, Pardoll DM, Okomura K, Azuma M, Yagita H. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J Immunol* 2002; 169(10):5538-5545

Zamzam MA, Azab NQ, El Wahsh RA, Ragab AZ, Allam EM. Quality of life in COPD patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2012; 61(4):281-289

Zhu B, Kou C, Bai W, Yu W, Zhang L, Yu X, Xu W, Wang H, Xin Y, Jiang X. Accelerated Hyperfractionated Radiotherapy versus Conventional Fractionation Radiotherapy for Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Oncol* 2019: 7634746 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6914880/> (Zugriffsdatum: 22.02.2022)

9. Appendix

9.1 Appendix A – Fragebogen

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Fragenbogen

	Ja	Nein	(1) wenig	(2)	(3)	(4) viel	(5)
Mein Alltag ist durch die Strahlentherapie eingeschränkt	<input type="checkbox"/>						
Ich habe Schwierigkeiten beim Sprechen	<input type="checkbox"/>						
Ich habe seit der Bestrahlung neu aufgetretene Atemprobleme	<input type="checkbox"/>						
Seit der Strahlentherapie schmecke ich weniger	<input type="checkbox"/>						
Seit Beendigung der Strahlentherapie höre ich weniger	<input type="checkbox"/>						
Ich habe Probleme beim Kauen	<input type="checkbox"/>						
Ich habe seit der Therapie Probleme mit den Zähnen	<input type="checkbox"/>						
Ich habe aktuell Schluckbeschwerden	<input type="checkbox"/>						
Seit der Bestrahlung habe ich anhaltende Hautprobleme	<input type="checkbox"/>						
Seit der Bestrahlung habe ich Wundheilungsstörungen	<input type="checkbox"/>						
Ich habe Probleme mit Mundtrockenheit	<input type="checkbox"/>						
In den bestrahlten Bereichen habe ich Schmerzen	<input type="checkbox"/>						
Seit der Bestrahlung habe ich Probleme mit Heiserkeit	<input type="checkbox"/>						
Seit der Strahlentherapie bin ich mit meinem Aussehen unzufrieden	<input type="checkbox"/>						
Ich mache mir Sorgen um meine zukünftige Gesundheit	<input type="checkbox"/>						
Ich fühle mich seit der Therapie traurig	<input type="checkbox"/>						
Ich fühle mich trotz meiner körperlichen Beschwerden besser	<input type="checkbox"/>						

(„Die Entscheidung“ = „Entscheidung zur <u>Strahlentherapie</u> “)	Stimme nicht zu	Stimme eher nicht zu	Unent- schlossen	Stimme eher zu	Stimme zu
Es war die richtige Entscheidung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bereue die Entscheidung die getroffen wurde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich würde dieselbe Entscheidung treffen wenn ich es nochmal tun müsste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Entscheidung hat mir sehr geschadet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Entscheidung war weise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Ja	Nein
Ich bereue es, die Chemotherapie durchgeführt zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bereue es, eine Operation durchgeführt zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9.2 Appendix B – Interviewprotokoll

Protokoll

Anmerkung:

Dieses Protokoll dient der vollständigen Standardisierung des Interviewablaufs. Die Notwendigkeit der Standardisierung ergibt sich aus dem Format der telefonischen Übermittlung der Fragen an den Patienten. Konsequenterweise müssen die Gesprächseinleitung, die Patientenaufklärung und die Beantwortung potentieller Rückfragen zu einzelnen Fragen identisch formuliert und übermittelt werden um Bias seitens des Interviewers zu minimieren. Zur Gewährleistung der Standardisierung von Gesprächsablauf und Inhalt umfasst das Protokoll die Einleitung zur Gesprächseröffnung, potentiell erforderliche Erläuterungen bestimmter Fragen, die exakte Formulierung zu Folgefragen (z.B. Beantwortung der Graduierung 1 bis 5 bei Schmerzen im bestrahlten Bereich) sowie den Interviewabschluss einschließlich einer Danksagung als Ausdruck der Wertschätzung für die Unterstützung des Patienten. Zwischen den Fragen soll der Interviewer Rückmeldungen („Okay“, „Gut“, sonstige Interjektionen) geben um dem Patienten zu vermitteln, dass der Interviewer zuhört und die Antworten des Patienten auch dokumentiert werden. Interjektionen sind nicht im Protokoll enthalten.

Interview-Guideline

Begrüßung und Einleitung:

In diesem Abschnitt darf gegebenenfalls geringfügig vom Protokoll abgewichen werden. Die unten aufgeführten Formulierungen werden möglichst genau verwendet; situationsbedingt erforderliche Änderungen werden vorbehalten.

„Guten Tag Herr/Frau [...], mein Name ist Leonard Saur. Ich bin wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Bonn. Ich rufe Sie im Rahmen der gesetzlichen Nachsorge (bis zu 5 Jahre nach Radiotherapie) Ihrer Tumorerkrankung an. Covid-19 pandemiebedingt führen wir die Nachsorge telefonisch durch. Dazu würde ich Ihnen gerne ein paar Fragen zu langfristigen Nebenwirkungen der Strahlentherapie und Ihr aktuelles Wohlbefinden stellen.“

Antwort abwarten, ggf. einen späteren Zeitpunkt zum Telefonieren vereinbaren

Sollte der Patient/die Patientin an meiner Identität zweifeln, biete ich Ihm/Ihr an, Herrn Oberarzt Dr. Köksal unter der Rufnummer 0228 287 15875 bzw. 015118895551 zu kontaktieren, damit er meine Identität bestätigen kann

Antwort abwarten, ggf. Fragen beantworten

Die Fragen:

Dieser Abschnitt dient der Datengewinnung. Es ist besonders wichtig, hier alle Fragen einheitlich zu stellen und Rückfragen bei jedem Patienten identisch zu beantworten. Wenn der Patient die Fragen mit „ja“ beantwortet, ohne im Anschluss von sich aus die Stärke auf einer Skala von 1 bis 5 zu bewerten, muss separat nachgefragt werden. Auch das Nachfragen des Interviewers muss bei jedem Patienten identisch sein und wird hier vollständig für jede Frage ausformuliert.

„Im folgenden Abschnitt nenne ich einige Aussagen, bei denen Sie mit „ja“ oder „nein“ angeben können, ob diese Aussagen auf Sie zutreffen oder nicht. Einige Aussagen sollen mit einer Skala von 1 bis 5 bewertet werden. 1 steht hier immer für „sehr wenig“ und 5 für „sehr viel“ bzw. „sehr stark“.“

„Mein Alltag ist durch die Strahlentherapie eingeschränkt.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie sehr sind Sie in Ihrem Alltag eingeschränkt?“

„Ich habe Schwierigkeiten beim Sprechen.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie stark sind Ihre Sprachschwierigkeiten?“

„Ich habe seit der Bestrahlung neu aufgetretene Atemprobleme.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie stark sind Ihre Atemprobleme?“

„Seit der Strahlentherapie schmecke ich weniger.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie sehr ist Ihr Geschmackssinn eingeschränkt?“

„Seit Beendigung der Strahlentherapie höre ich weniger.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie stark ist ihr Gehör eingeschränkt?“

„Ich habe Probleme beim Kauen.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie groß sind Ihre Probleme beim Kauen?“

„Ich habe seit der Therapie Probleme mit den Zähnen.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, stark sind Ihre Zahnprobleme?“

„Ich habe aktuell Schluckbeschwerden.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie schwerwiegend sind Ihre Schluckbeschwerden?“

„Seit der Bestrahlung habe ich anhaltende Hautprobleme.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie stark sind Ihre Hautprobleme?“

„Seit der Bestrahlung habe ich Wundheilungsstörungen.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie stark schätzen Sie Ihre Wundheilungsstörungen ein?“

„Ich habe Probleme mit Mundtrockenheit.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie trocken ist Ihr Mund in letzter Zeit?“

„In den bestrahlten Bereichen habe ich Schmerzen.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie stark sind Ihre Schmerzen im bestrahlten Bereich?“

„Seit der Bestrahlung habe ich Probleme mit Heiserkeit.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie schwerwiegend ist Ihre Heiserkeit?“

„Seit der Strahlentherapie bin ich mit meinem Aussehen unzufrieden.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie unzufrieden sind sie mit Ihrem Aussehen?“

„Ich mache mir Sorgen um meine zukünftige Gesundheit.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie groß sind Ihre Sorgen?“

„Ich fühle mich seit der Therapie traurig.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 bis 5, wie traurig sind Sie?“

„Ich fühle mich trotz meiner körperlichen Beschwerden besser.“

(ja) – „Auf einer Skala von 1 für „etwas besser“ bis 5 für „sehr viel besser“, wie viel besser fühlen Sie sich?“

Hier wird bei jedem, der „Ja“ antwortet“, nachgefragt, da eine genauere Erläuterung der Skala von 1 bis 5 erforderlich ist (diese ist hier leicht anders formuliert im Vergleich zu den anderen Fragen).

„Wir sind fast fertig. Im Folgenden geht es ausschließlich um Ihre Entscheidung zur Durchführung der Strahlentherapie und nicht um Ihre Entscheidung zur Durchführung der OP oder der Chemotherapie. Wenn ich im Folgenden also den Begriff „Entscheidung“ verwende bezieht er sich immer ausschließlich auf die Strahlentherapie!

Ich lese Ihnen jetzt 5 Aussagen einzeln vor. Nach jeder Aussage bitte ich Sie zu bewerten ob die Aussage auf Sie zutrifft. Sie können antworten mit 5 Möglichkeiten: „Ich stimme zu“, „ich stimme eher zu“, „ich bin unentschlossen“, „ich stimme eher nicht zu“ oder „ich stimme nicht zu“ .“

Ottawa Decision Regret Scale

„Die letzten zwei Fragen beantworten Sie bitte mit „ja“ oder „nein“.“

Fragen zu Chemo/OP

Schluss und Danksagung:

„Gut, das waren alle Fragen. Ich danke Ihnen vielmals, dass Sie sich beteiligt haben. Die weitere Nachsorge erfolgt durch Ihren HNO-Arzt.“

10. Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Eleni Gkika danke ich für die Bereitstellung des interessanten Themas und der Gelegenheit, meine Doktorarbeit in ihrer Fachabteilung, der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, am Universitätsklinikum Bonn durchführen zu dürfen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Mümtaz Köksal, der mir stets mit exzellentem fachlichem Rat zur Seite stand und mich während der gesamten Arbeit hervorragend betreut hat. Danke für die intensive Einarbeitung in das Thema, die Bereitstellung der Arbeitsräume, und die wertvollen Anregungen im Rahmen der vielen Zwischenbesprechungen.

Herrn Dr. Thomas Welchowski, vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, gilt mein Dank für seine profunde Expertise und sein konstruktives Feedback zur Statistik. Sein kritischer Blick sichert die Qualität der von mir durchgeführten statistischen Auswertung.

Mein abschließender Dank gilt meiner Familie, die mir auf meinem gesamten Weg durch Studium und Dissertation immer zur Seite standen und mich stets unterstützt haben.