

**FORSCHUNGSBERICHTE DER  
ABTEILUNG MEDIZINISCHE BIOMETRIE,  
UNIVERSITÄT HEIDELBERG**



**Nr. 57**

**Induktionschemotherapie mit Paclitaxel und Cisplatin mit  
anschließender akzelerierter-hyperfraktionierter  
Strahlentherapie bei Respondern auf die Chemotherapie**

**Dezember 2007**

**INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE BIOMETRIE  
UND INFORMATIK**

**RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG**



Forschungsberichte der  
Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg

**Nr. 57**

**Induktionschemotherapie mit Paclitaxel und Cisplatin mit  
anschließender akzelerierter-hyperfraktionierter  
Strahlentherapie bei Respondern auf die Chemotherapie**

Biometrischer Abschlussbericht

Dr. Jens Dreyhaupt

Anja Schröder

Sabrina Brucher

Dr. Maria Pritsch

Institute für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI) der Medizinischen Fakultät der  
Universität Heidelberg

In Zusammenarbeit mit der DeLOS Studienleitung

Prof. Dr. A. Dietz

Prof. Dr. M. Flentje

Prof. Dr. F. Hoppe

Dr. L. Pfreundner

Heidelberg, Dezember 2007

**Impressum:**

Reihentitel: Forschungsberichte der Abteilung Medizinische Biometrie,  
Universität Heidelberg

Herausgeber: Prof. Dr. Norbert Victor

Anschrift: Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg

Druck: Hausdruckerei der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

elektronischer Bezug: <http://www.biometrie.uni-heidelberg.de>

ISSN: 1619-5833

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Ziele der Studie .....</b>	<b>9</b>
1.1	Stand der Forschung bei Beginn der Studie .....	9
1.2	Ziele der Studie .....	10
<b>2</b>	<b>Studienprotokoll.....</b>	<b>11</b>
2.1	Studiendesign .....	11
2.2	Patienten.....	11
2.3	Therapie .....	12
2.4	Zielkriterien.....	12
2.5	Untersuchungen .....	12
2.6	Statistische Methoden .....	13
2.7	Dauer der Studie.....	14
2.8	Änderungen zum geplanten Verlauf der Studie .....	14
<b>3</b>	<b>Durchführung der Studie .....</b>	<b>16</b>
3.1	Patienteneinbringung.....	16
3.2	Untersuchung vor Therapiebeginn.....	17
3.3	Induktionstherapie .....	17
3.4	Restaging.....	17
3.5	Radiotherapie .....	17
3.6	Reassessment .....	18
3.7	Follow-Up-Phase .....	19
3.7.1	Follow-Up 6 Monate nach Reassessment .....	19
3.7.2	Follow-Up 12 Monate nach Reassessment .....	20
3.7.3	Follow-Up 18 Monate nach Reassessment .....	22
3.7.4	Follow-Up 24 Monate nach Reassessment .....	24
3.7.5	Follow-Up 30 Monate nach Reassessment .....	26
3.7.6	Follow-Up 36 Monate nach Reassessment .....	28
3.8	Lebensqualitätserhebung.....	30
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>33</b>
4.1	Verletzung der Ein-/Ausschlusskriterien .....	33
4.2	Beschreibung des Studienkollektivs und Status vor Therapiebeginn .....	33
4.3	Therapiedurchführung und Restaging .....	38
4.3.1	Induktionstherapie .....	38
4.3.2	Restaging.....	39
4.3.3	Hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie .....	40
4.3.4	Therapien der Non-Responder .....	41
4.3.4.1	Salvage-Operation direkt nach dem Restaging.....	41
4.3.4.2	Therapiemaßnahmen nach der Salvage-Operation .....	41
4.3.4.3	Therapien außerhalb des DeLOS Protokolls.....	42
4.4	Wirksamkeit .....	44
4.4.1	Reassessment .....	44

4.4.1.1	Status im Reassessment .....	44
4.4.1.2	Secondline-Therapien .....	45
4.4.2	Follow-Up Phase.....	46
4.4.2.1	Status im Follow-Up 6 Monate nach Reassessment .....	46
4.4.2.2	Status im Follow-Up 12 Monate nach Reassessment .....	48
4.4.2.3	Status im Follow-Up 18 Monate nach Reassessment .....	50
4.4.2.4	Status im Follow-Up 24 Monate nach Reassessment .....	52
4.4.2.5	Status im Follow-Up 30 Monate nach Reassessment .....	54
4.4.2.6	Status im Follow-Up 36 Monate nach Reassessment .....	56
4.4.3	Krankheitsverläufe.....	58
4.4.4	Überleben mit intaktem Larynx .....	64
4.4.5	Gesamtüberleben.....	66
4.5	Sicherheit .....	68
4.5.1	Akute Nebenwirkungen nach Common Toxicity Criteria .....	68
4.5.2	Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up Phase.....	74
4.5.3	Unerwünschte Ereignisse.....	87
4.6	Lebensqualität .....	90
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>92</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>93</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Patienteneinbringung über die Zeit.....	16
Abbildung 2:	Patienteneinbringung der einzelnen Kliniken.....	17
Abbildung 3:	Patientenflussdiagramm.....	60
Abbildung 4:	Überleben mit intaktem Larynx.....	64
Abbildung 5:	Überleben mit intaktem Larynx – Tumorlokalisierung vor Therapiebeginn.....	65
Abbildung 6:	Überleben mit intaktem Larynx – UICC Stadium vor Therapiebeginn.....	65
Abbildung 7:	Gesamtüberleben.....	66
Abbildung 8:	Gesamtüberleben – Tumorlokalisierung vor Therapiebeginn.....	67
Abbildung 9:	Gesamtüberleben – UICC Stadium vor Therapiebeginn.....	67

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Durchführung der Untersuchungen beim Reassessment.....	19
Tabelle 2:	Durchführung der Untersuchungen beim 6-Monats-Follow-Up.....	20
Tabelle 3:	Durchführung der Untersuchungen beim 6-Monats-Follow-Up Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score.....	20
Tabelle 4:	Durchführung der Untersuchungen beim 12-Monats-Follow-Up.....	21
Tabelle 5:	Durchführung der Untersuchungen beim 12-Monats-Follow-Up zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score.....	22
Tabelle 6:	Durchführung der Untersuchungen beim 18-Monats-Follow-Up.....	23
Tabelle 7:	Durchführung der Untersuchungen beim 18-Monats-Follow-Up zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score.....	24
Tabelle 8:	Durchführung der Untersuchungen beim 24-Monats-Follow-Up.....	25
Tabelle 9:	Durchführung der Untersuchungen beim 24-Monats-Follow-Up zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score.....	26
Tabelle 10:	Durchführung der Untersuchungen beim 30-Monats-Follow-Up.....	27
Tabelle 11:	Durchführung der Untersuchungen beim 30-Monats-Follow-Up zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score.....	28
Tabelle 12:	Durchführung der Untersuchungen beim 36-Monats-Follow-Up.....	29
Tabelle 13:	Durchführung der Untersuchungen beim 36-Monats-Follow-Up zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score.....	30
Tabelle 14:	Durchführung der Lebensqualitätserhebung.....	31
Tabelle 15:	Durchführung der Lebensqualitätserhebung, getrennt nach Gesamtremission.....	32
Tabelle 16:	Charakterisierung des Studienkollektivs: Alter, Körpergröße, Gewicht.....	33
Tabelle 17:	Charakterisierung des Studienkollektivs – Sozialanamnestische Parameter .....	33
Tabelle 18:	Tumorlokalisierung .....	34
Tabelle 19:	Lymphknotenlevel (nach AJCC) .....	35
Tabelle 20:	TNM-Klassifikation (UICC 1997).....	36
Tabelle 21:	Begleiterkrankungen und Karnofsky-Index.....	38
Tabelle 22:	Laborparameter vor Therapiebeginn.....	38
Tabelle 23:	Status im Restaging und Tumorlokalisierung vor Therapie.....	39
Tabelle 24:	Status im Restaging und UICC Stadium vor Therapie .....	40
Tabelle 25:	Dauer der hyperfraktionierten akzelerierten Radiotherapie .....	40
Tabelle 26:	Gründe für die Überschreitung der Dauer der Radiotherapie um mehr als 8 Tage.....	41
Tabelle 27:	Salvage-Operationen und ergänzende Therapien vor dem Restaging oder direkt im Anschluss an das Restaging.....	42
Tabelle 28:	Patienten mit Therapien außerhalb des DeLOS Protokolls.....	43
Tabelle 29:	Ergebnis des Reassessments .....	44
Tabelle 30:	Status im Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie.....	45
Tabelle 31:	Secondline-Therapien .....	45
Tabelle 32:	Patienten mit Indikation zur Secondline-Therapie, aber Secondline-Therapie wurde nicht ausgeführt .....	46

Tabelle 33:	Ergebnis des Follow-Up 6 Monate nach Reassessment.....	47
Tabelle 34:	Status im Follow-Up 6 Monate nach Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie....	48
Tabelle 35:	Ergebnis des Follow-Up 12 Monate nach Reassessment.....	49
Tabelle 36:	Status im Follow-Up 12 Monate nach Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie..	50
Tabelle 37:	Ergebnis des Follow-Up 18 Monate nach Reassessment.....	51
Tabelle 38:	Status im Follow-Up 18 Monate nach Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie..	52
Tabelle 39:	Ergebnis des Follow-Up 24 Monate nach Reassessment.....	53
Tabelle 40:	Status im Follow-Up 24 Monate nach Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie..	54
Tabelle 41:	Ergebnis des Follow-Up 30 Monate nach Reassessment.....	55
Tabelle 42:	Status im Follow-Up 30 Monate nach Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie..	56
Tabelle 43:	Ergebnis des Follow-Up 36 Monate nach Reassessment.....	57
Tabelle 44:	Status im Follow-Up 36 Monate nach Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie..	58
Tabelle 45:	Akute Nebenwirkungen nach der Chemotherapie (CTC).....	69
Tabelle 46:	Akute Nebenwirkungen nach der Strahlentherapie (CTC) .....	71
Tabelle 47:	Akute Nebenwirkungen nach der hyperfraktionierten akzelerierten Strahlentherapie beim Reassessment (CTC).....	72
Tabelle 48:	Akute Nebenwirkungen beim Reassessment (CTC) bei Non-Respondern mit Salvageoperation nach dem Restaging .....	73
Tabelle 49:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 6-Monate nach Reassessment .....	75
Tabelle 50:	Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 12 Monate nach Reassessment .....	77
Tabelle 51:	Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 18 Monate nach Reassessment .....	79
Tabelle 52:	Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 24 Monate nach Reassessment .....	81
Tabelle 53:	Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 30 Monate nach Reassessment .....	83
Tabelle 54:	Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 36 Monate nach Reassessment .....	85
Tabelle 55:	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	87
Tabelle 56:	Lebensqualität – Beeinträchtigung während der letzten 4 Wochen .....	91

## Anhang

Tabelle A 1:	Patienten mit nur einem Zyklus Induktionstherapie.....	93
Tabelle A 2:	Unterschiedliche Applikationsformen der Chemotherapie.....	93
Tabelle A 3:	Ergebnis des Restagings (PT, LK).....	94
Tabelle A 4:	Ergebnis des Reassessments (PT, LK).....	95
Tabelle A 5:	Ergebnis des Follow-Up 6 Monate nach Reassessment (PT, LK).....	96
Tabelle A 6:	Ergebnis des Follow-Up 12 Monate nach Reassessment (PT, LK).....	97
Tabelle A 7:	Ergebnis des Follow-Up 18 Monate nach Reassessment (PT, LK).....	98
Tabelle A 8:	Ergebnis des Follow-Up 24 Monate nach Reassessment (PT, LK).....	99
Tabelle A 9:	Ergebnis des Follow-Up 30 Monate nach Reassessment (PT, LK).....	100
Tabelle A 10:	Ergebnis des Follow-Up 36 Monate nach Reassessment (PT, LK).....	101
Tabelle A 11:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 6-Monate nach Reassessment (Non-Responder).....	102
Tabelle A 12:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 6-Monate nach Reassessment (Responder).....	104
Tabelle A 13:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 12-Monate nach Reassessment (Non-Responder).....	106
Tabelle A 14:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 12-Monate nach Reassessment (Responder) (Forts.).....	108
Tabelle A 15:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 18-Monate nach Reassessment (Non-Responder).....	110
Tabelle A 16:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 18-Monate nach Reassessment (Responder).....	112
Tabelle A 17:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 24-Monate nach Reassessment (Non-Responder).....	114
Tabelle A 18:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 24-Monate nach Reassessment (Responder).....	116
Tabelle A 19:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 30-Monate nach Reassessment (Non-Responder).....	118
Tabelle A 20:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 30-Monate nach Reassessment (Responder).....	120
Tabelle A 21:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 36-Monate nach Reassessment (Non-Responder).....	122
Tabelle A 22:	Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 36-Monate nach Reassessment (Responder).....	124
Tabelle A 23:	Salvage-Operationen.....	126
Tabelle A 24:	Akute sonstige Nebenwirkungen – 1 Woche nach 1. Zyklus Chemotherapie.....	131
Tabelle A 25:	Akute sonstige Nebenwirkungen – 1 Woche nach 2. Zyklus Chemotherapie.....	132
Tabelle A 26:	Akute sonstige Nebenwirkungen – 1 Woche nach Strahlentherapie.....	133
Tabelle A 27:	Akute sonstige Nebenwirkungen – Woche 6 nach Therapie.....	134
Tabelle A 28:	Unerwünschte Ereignisse.....	135

Tabelle A 29:	Todesfälle.....	141
Tabelle A 30:	Auftreten und Behandlung von Rezidiven /Zweitkarzinomen/neuen Karzinomen während der Follow Up Phase.....	142
Tabelle A 31:	Ansprechen auf Behandlung: Patienten mit protokollgemäßer Beendigung der Studie 144	
Tabelle A 32:	Studienabbrecher.....	146
Tabelle A 33:	Deutsche Übersetzung des Fragebogens von Terrell (1997) sowie eine Frage zur Einnahme von Schmerzmitteln.....	147

## VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

CR	complete remission
CT	Chemotherapie (in Tabelle 55 und Tabelle A 28 als Zeitbezug), sonst: Computertomografie
FU	Follow-Up
GR	Gesamtremission
LE	Laryngektomie
LK	Regionäre Lymphknoten, Lymphknoten
LQ	Lebensqualität
MR	minor response
n.b.	nicht beurteilbar
NC	no change
PD	progressive disease
PR	partial remission
PT	Primärtumor
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
RT	Radiotherapie
SL	Secondline-Therapie
Std.-Abw.	Standardabweichung

## VERZEICHNIS WICHTIGER BEGRIFFE

**Non-Responder:** Patient, der nach der Induktionschemotherapie im Restaging keine CR/PR erreicht hat.

**Non-Responder mit Therapie außerhalb des DeLOS – Protokolls:** Patient der trotz Indikation zur Laryngektomie nach dem Restaging nicht laryngektomiert wurde und statt dessen eine vom Protokoll abweichende Therapie erhielt.

**Responder:** Patient, der nach der Induktionschemotherapie im Restaging CR oder PR erreicht hat.

**Secondline-Therapie:** Therapie die im Anschluss an die protokollgemäße Therapie (Induktionschemotherapie mit anschließender akzelerierter hyperfraktionierter Strahlentherapie) gegeben wurde, wenn keine CR am Therapieende (zum Reassessment) erreicht wurde.

**Therapie Zweitkarzinom/Rezidiv/Neukarzinom:** Therapie die in der in der Follow-Up-Phase zur Behandlung von Zweitkarzinomen oder Rezidiven oder neuen Karzinomen durchgeführt wurde.

# 1 Einleitung und Ziele der Studie

## 1.1 Stand der Forschung bei Beginn der Studie

Die in der Bundesrepublik Deutschland geltende Standardtherapie beim fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinom ist - neben den enormen Fortschritten der larynxerhaltenden chirurgischen Therapie- die primäre komplette Laryngektomie. Eine Alternative zur kompletten Laryngektomie wird derzeit in Deutschland bei Patienten, bei denen eine organerhaltende primär chirurgische Behandlung nicht möglich ist, als Standard nicht empfohlen. Im internationalen Schrifttum rückt der Ansatz näher, durch den Einsatz von Chemo-/Radiotherapie eine therapeutische Modalität zu etablieren, die bei ähnlich guten Überlebensraten wie der Standardtherapie (Laryngektomie und postoperative Strahlentherapie) einem Teil der Patienten den Kehlkopferhalt ermöglicht.

Bislang sind drei randomisierte prospektive Studien veröffentlicht worden, die eine komplette Laryngektomie mit einer Chemo-Radiotherapie verglichen. Diese Studien wurden durchgeführt von dem "Department of Veterans Affairs (VA)" [1], "European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)" [2], und der "Groupe d'Etudes des Tumeurs de la Tete et du Cou" (GETTEC) [3]. Alle drei Studien hatten einen weitgehend gleichen Aufbau. In dem experimentellen Arm erhielten die Patienten 2-3 Zyklen einer Induktionstherapie mit Cisplatin/5-FU. Sogenannte Responder (Patienten, die eine Tumolvolumenreduktion von mindestens 50% bzw. eine komplette Remission zeigten) wurden anschließend einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie zugeführt, Non-Responder erhielten eine Laryngektomie. Der Kontrollarm bestand jeweils aus einer Laryngektomie mit oder ohne post-operativer Strahlentherapie. Insgesamt wurden weit über 500 Patienten in diesen Studien behandelt. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren konnte bei der Hälfte bis Zweidrittel der überlebenden Patienten, die in den Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, ein funktioneller Larynx erhalten werden. Das Überleben der Patienten war in beiden Armen statistisch äquivalent.

In Deutschland wurden zum Larynx-Organerhalt bislang zwei Pilot-Studien durchgeführt. Im Gegensatz zu den o.g. VA, EORTC und GETTEC-Studien kam bei beiden Pilot-Studien eine akzelerierte-hyperfraktionierte Strahlentherapie zur Anwendung. Die vor kurzem publizierte RTOG 9003 Studie mit über 1000 randomisierten Patienten [4] sowie mehrere randomisierte Studien [5] zeigten, dass eine akzelerierte-hyperfraktionierte Strahlentherapie einer konventionell (2 Gy fünf mal pro Woche) fraktionierten Strahlentherapie im Hinblick auf die lokale Kontrolle signifikant überlegen ist.

Bei der einen deutschen Studiengruppe wurde in einem prospektiven und multizentrischen Studiendesign eine primäre, simultane akzelerierte-hyperfraktionierte Radiochemotherapie als Alternative zur Laryngektomie durchgeführt ("Multizentrische Pilotstudie zur primären kombinierten Radiochemotherapie mit Carboplatin beim bislang nur durch Laryngektomie beherrschbaren Larynx- und Hypopharynxkarzinom - ein Organerhaltungsprogramm", Studienleitung: A. Dietz, HNO, Universität Heidelberg und V. Rudat, Strahlentherapie Universität Heidelberg). Bei der anderen Pilotstudie wurde in einem unizentrischen, prospektiven und randomisierten Studiendesign eine larynxerhaltende Therapie durch Induktionstherapie mit Paclitaxel und Cisplatin mit anschließender akzelerierter hyperfraktionierter Strahlentherapie bei Respondern auf die Chemotherapie verglichen mit einer primären Laryngektomie ("Prospektive, randomisierte Studie zur funktionserhaltenden Therapie beim Larynx- und Hypopharynx-Karzinom". Studienleitung: F. Hoppe, HNO Universität Würzburg, L. Pfreundner, Strahlentherapie Universität Würzburg).

Beide Studien belegten die Durchführbarkeit der jeweiligen Therapiekonzepte. Ein Vergleich der Rate an funktionellem Larynxerhalt deutet auf eine Überlegenheit des an der Universität Würzburg verfolgten Ansatzes hin (funktioneller Larynxerhalt bei 43 von 50 larynxerhaltend behandelten Patienten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten versus 20 von 28 Patienten zum Zeitpunkt ein Jahr nach Radiochemotherapie). Die mögliche Überlegenheit des Würzburger Protokolls beruht wahrscheinlich auf der Schalterfunktion der Induktionschemotherapie, die eine bessere Selektion der Patienten für die Strahlenbehandlung mit Larynxerhalt oder für die Operation zulässt. Zudem scheint die Induktionschemotherapie mit Paclitaxel/Cisplatin Protokollen mit Cis(Carbo)platin/5-Fluorouracil durch eine höhere Remissionsrate überlegen.

## **1.2 Ziele der Studie**

Hauptziel der Studie ist die Gewinnung von Erkenntnissen zur Durchführbarkeit und Effektivität einer Induktionschemotherapie mit Paclitaxel und Cisplatin mit anschließender akzelerierter-hyperfraktionierter Strahlentherapie bei Respondern auf die Chemotherapie als Alternative zur Laryngektomie mit dem Vorteil des funktionellen Larynxerhaltes.

Primärer Endpunkt ist die Durchführbarkeit des Behandlungskonzeptes, bemessen an der Rate der Responder auf die Induktionschemotherapie (PR/CR) sowie an der Rate der Responder auf die Radiotherapie (CR) bei Patienten mit initialem Ansprechen.

Sekundäre Endpunkte sind das Überleben mit anatomisch intaktem funktionstüchtigen Larynx, das Gesamtüberleben, die lokale und globale Tumorkontrolle sowie die Nebenwirkungen der Chemo- und Radiotherapie.

Im wissenschaftlichen Begleitprogramm wird der Einfluss des prätherapeutischen Tumorzvolumens auf die lokale Rezidivrate überprüft, weiterhin werden Untersuchungen zur Lebensqualität vor und nach Therapie sowie im Follow-Up Zeitraum durchgeführt.

## 2 Studienprotokoll

Im folgenden werden die wesentlichen Punkte des Studienprotokolls beschrieben. Abweichungen in der konkreten Durchführung der Studie finden sich in Abschnitt 2.8.

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, nicht randomisierte Therapieoptimierungsstudie.

### 2.2 Patienten

Aufgenommen werden in die Studie sollen alle Patienten der beteiligten Zentren, die folgende Auswahlkriterien erfüllen bzw. nicht erfüllen:

#### **Einschlusskriterien:**

- Histologisch nachgewiesenes, primär resektables Plattenepithelkarzinom des Larynx oder Hypopharynx.
- T3-T4 Glottiskarzinome.
- T2-T4 Supraglottische Karzinome, die nur durch Laryngektomie und ggf. Zungengrundteilresektion beherrschbar sind.
- T2-T4 Hypopharynxkarzinome, die nur durch eine Laryngektomie (z.B. T2, postcricoidal) und Hypopharynxteilresektion beherrschbar sind.
- N-Status: Zervikale Metastasen (N0-N3) müssen durch standardisierte chirurgische Verfahren sanierbar sein.
- Alter > 18 Jahre und < 75 Jahre bei Diagnosestellung.
- Allgemeinzustand nach WHO Grad 0 bis maximal 2.
- Blutbild: Leukozyten > 4000/mm<sup>3</sup> einschl. Granulozyten > 2000/mm<sup>3</sup>, Thrombozyten > 100000/mm<sup>3</sup>.
- Labor: adäquate Nierenfunktion, definiert mit Serumkreatinin und Harnstoff im Normbereich, Kreatininclearance > 60 ml/min/1.72 m<sup>2</sup>; adäquate Leberfunktion mit SGOT, SGPT und Bilirubin im Normbereich, im Normbereich liegende Elektrolyte.
- Narkoserisiko normal bis geringgradig erhöht.
- Keine akuten Infektionen, kein Fieber.
- Einverständnis des Patienten.
- Der Hb-Wert sollte vor Beginn der Radiotherapie über 13 g/dl liegen und während der Therapie einen Wert von 12 g/dl nicht unterschreiten. Eine Korrektur der Hämoglobinkonzentration wird gegebenenfalls empfohlen.

#### **Ausschlusskriterien:**

- Der Primärtumor ist durch larynxerhaltende operative Verfahren behandelbar.
- Fernmetastasen (M1-Status).
- Gesamt-Tumorvolumen größer 80 ml.
- Tumorspezifische Vorbehandlung.
- Metachrones oder synchrones Malignom (Ausnahme Basaliom).
- Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Bekannte HIV-Infektion oder sonstige Immunsuppression.
- Schwere kardiopulmonale Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz Grad III und IV nach NYHA, Status nach Herzinfarkt, Angina pectoris, respiratorische Globalinsuffizienz).
- Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance < 60 ml/min/1.72 m<sup>2</sup>).

- Chronische Erkrankungen mit Dauertherapie (unkontrollierter Diabetes, rheumatoide Arthritis), insbesondere Steroiddauertherapie.
- Zu erwartende fehlende Patientencompliance.
- Regelmäßiges Follow-Up nicht möglich (z.B. Wohnsitz außerhalb Deutschlands).

### **2.3 Therapie**

Die Therapie beginnt mit einer Induktionschemotherapie aus zwei Zyklen mit jeweils 200mg/m<sup>2</sup> Taxol und 100mg/m<sup>2</sup> Cisplatin, die in dreiwöchigem Abstand appliziert werden. Zwei Wochen nach Ende des zweiten Zyklus erfolgt ein Restaging.

Bei Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission schließt sich eine akzelerierte-hyperfraktionierte Strahlentherapie über 5 ½ Wochen mit folgender Dosierung an: Tag 1-15: 2 Gy/d, Tag 16–27: 1,8 Gy/d + Concomitant boost: 1,5 Gy/d.

Bei Patienten mit “no change“ oder einer Progression des Primärtumors im Restaging erfolgt eine Laryngektomie mit anschließender konventionell fraktionierter Strahlentherapie.

### **2.4 Zielkriterien**

Hauptzielkriterien sind der Response auf die Induktionschemotherapie (komplette Remission oder partielle Remission) sowie der Response (komplette Remission) nach der Radiotherapie.

Sekundäre Zielkriterien sind das laryngektomiefreie Überleben und das Gesamtüberleben, die lokale und globale Tumorkontrolle sowie die Nebenwirkungen der Chemo- und Radiotherapie.

### **2.5 Untersuchungen**

#### **Untersuchungen vor Therapiebeginn**

- Panendoskopie in Narkose mit Probeexcisionen, histopathologische Begutachtung mit Angabe des Differenzierungsgrades, graphische Dokumentation des Befundes.
- Computertomographie der Gesicht-/Halsregion mit Angabe des Gesamttumorzvolumens bzw. des Primärtumor- und Lymphknotenvolumens.
- Röntgenkontrast-Untersuchung der Speiseröhre.
- Sonographie des Halses und der Supraklavikulargruben.
- Einordnung des Primärtumors und befallener Lymphknoten in das TNM-System gemäß UICC (1997).
- Skelettszintigraphie.
- Oberbauchsonographie.
- Röntgen Thorax in 2 Ebenen.
- Ausführlicher internistischer Status.
- EKG in Ruhe, bei Verdacht auf Herzinsuffizienz Echokardiogramm.
- Blutbild mit Differenzierung, Elektrolyte, Nierenwerte (Harnstoff, Kreatinin) und Kreatinin-clearance, Leberenzyme (GOT, GPT, Gamma-GT) einschließlich Bilirubin, AP, LDH, Gesamteiweiß, Gerinnungsstatus (Quick, PTT, TZ).
- Audiogramm.
- Zahnsanierung.
- Optional: 18-F-FDG-PET (z.B. in Köln und Heidelberg).

- Phoniatischer Status.
- “Quality of life” – Messungen.

### **Untersuchungen während der Induktionschemotherapie**

Zur Kontrolle und Dokumentation der Nebenwirkungen und des Ansprechens auf die Therapie ist eine stationäre Überwachung bei jedem Chemotherapiezyklus für 1 Woche vorgesehen. Vor jedem Zyklus Chemotherapie erfolgt ein Audiogramm. Am 3. und 5. Tag nach Chemotherapieapplikation erfolgt eine Blutbildkontrolle mit Differentialblutbild und eine Bestimmung von Quick-Wert und PTT, am 7. Tag zusätzlich eine Elektrolytkontrolle. Nach Entlassung erfolgt im wöchentlichen Abstand eine ambulante Untersuchung mit Erhebung des Lokalbefundes und einer Blutbild- und Elektrolytkontrolle.

### **Restaging**

Zwei Wochen nach dem 2. Zyklus Induktionschemotherapie erfolgt eine Endoskopie und Computertomographie, um festzustellen, ob der Primärtumor oder die Lymphknotenmetastasen eine Remission zeigen oder nicht. Zusätzlich soll eine Probeexcision aus dem Residualtumor vorgenommen werden, um den Nachweis vitaler Tumorzellen zu führen.

### **Untersuchungen während der Strahlentherapie**

- Klinische Untersuchung einschließlich Beurteilung der akuten Nebenwirkung nach CTC (Haut, Schleimhäute, Magen-Darmtrakt, Neurotoxizität, Knochenmark, mindestens 1 mal wöchentlich).
- Blutbild, Elektrolyte (mindestens 1 mal wöchentlich).

### **Nachbeobachtung und Follow-Up**

- Unmittelbar nach Abschluss der Therapie ist ein Sicherheitslabor vorgesehen: Blutbild mit Differenzierung, Elektrolyte, Nierenwerte (Harnstoff, Kreatinin) und Kreatininclearance, Leberenzyme (GOT, GPT, Gamma-GT) einschließlich Bilirubin, AP, LDH, Gesamteiweiß, Gerinnungsstatus (Quick, PTT, TZ).
- Kontrolluntersuchungen mit klinischer Untersuchung, ambulanter Endoskopie (Lupenlaryngoskopie/transnasale flexible Endoskopie in örtlicher Betäubung) und eine Sonographie der Halsweichteile in 6-wöchigem Abstand.
- Nach 6 Monaten zusätzliche Untersuchung mit Schnittbildverfahren wie der CT oder MR.
- Weiteren Kontrolluntersuchungen erfolgen in den ersten 2 Jahren im Abstand von 6 Monaten.
- Ein Jahr nach Abschluss der Primärtherapie: Starre Endoskopie zur Kontrolle des Lokalbefundes und zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms.

## **2.6 Statistische Methoden**

Hauptzielkriterium ist die Durchführbarkeit der larynxerhaltenden Behandlung. Zielkriterien auf individueller Ebene sind das Ansprechen auf die Induktionschemotherapie (PR/CR vs. NC/PD) sowie das Ansprechen auf die Radiotherapie (CR vs. PR/NC/PD) bei Patienten mit initialem Ansprechen auf die Induktionstherapie.

Die Ansprechraten werden unter Angabe von Konfidenzintervallen berichtet. Diese werden mit den zum Zeitpunkt der Auswertung vorliegenden aktuellen Ergebnissen anderer (internationaler) Studiengruppen verglichen. Insbesondere ist die in der Studie erhaltene untere Grenze des (einseitigen) 95%-Konfidenzintervalles mit einer

anhand aktueller Studienergebnisse festzulegenden „Inakzeptanzgrenze“ zu vergleichen. Eine Beurteilung der Durchführbarkeit einer vergleichenden Studie mit Parallelgruppen ist insbesondere daran zu orientieren.

Nebenzielkriterien sind die Zeit des funktionellen Larynxerhaltes, die regionäre und lokoregionäre Tumorkontrollzeit sowie die Überlebenszeit. Die zugehörigen Raten werden gemäß der Methode von Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt.

Die organspezifische Toxizität der Behandlung wird mittels Häufigkeiten dargestellt. Insbesondere wird der Anteil der schweren Nebenwirkungen (Grad 3-4) ermittelt.

Die Fallzahlkalkulation wurde unter Berücksichtigung der Erfahrungen aus den Heidelberger und Würzburger Pilotstudien zum Larynxerhalt durchgeführt und basiert auf der Überlegung, dass die Responder-Raten mit einer Genauigkeit geschätzt werden sollen, welche einen Vergleich mit einer Inakzeptanzgrenze ermöglichen. Unter Annahme einer tatsächlichen Responder-Rate von 70% und unter Festlegung (bzw. Annahme, s.o.) einer Inakzeptanzgrenze von 50% sind zur statistischen Absicherung auf dem 95%-Niveau (einseitig) bei einem Fehler 2. Art von 10% eine Fallzahl von ca. 60 Patienten erforderlich.

## 2.7 Dauer der Studie

Die Patientenrekrutierung ist beendet, wenn 60 Patienten in die Studie aufgenommen wurden oder wenn 1 Jahr nach Rekrutierung des ersten Patienten verstrichen ist. Die Nachbeobachtungszeit beträgt 3 Jahre.

### Vorzeitiger Studienabbruch

Ein Abbruch der gesamten Studie ist vorgesehen, wenn

- innerhalb der ersten 6 Monate weniger als 20 Patienten in die Studie eingebracht wurden,
- die Anzahl der Non-Responder nach der Induktionstherapie (NC/PD) die in der folgenden Tabelle angegebenen Schranken überschreitet:

Non-Responder	Eingebrachte Patienten
5	10
9	20
14	30
17	40

- wenn sich bei den nach einer Induktionstherapie operierten Patienten eine überdurchschnittliche hohe Quote an schwerwiegenden post-operativen Komplikationen (schwer zu beherrschende Infektionen, stark verzögerte Wundheilung, stark erhöhte Rate an Pharynxfisteln mit konsekutiven Störungen der Schluckfunktion, überdurchschnittlich hohe Abstoßung von freien Transplantaten u.a.) ergibt.

Die Synopsis und Wertung der Nebenwirkungen erfolgt durch die Studienleitung.

## 2.8 Änderungen zum geplanten Verlauf der Studie

Obwohl ein Jahr nach Beginn der Studie nur 41 Patienten rekrutiert waren, wurde die Studie fortgeführt. Nach Erreichen der geplanten Anzahl von 60 Patienten wurde darüber hinaus in der Studienleitung die Vereinbarung getroffen, noch weitere 3 Monate zu rekrutieren, um keine zu große Lücke zu einer nachfolgenden randomisierten Studie entstehen zu lassen. Da nach dieser Zeit abzusehen war, dass die Antragstellung für die randomisierte

Folgestudie längere Zeit in Anspruch nehmen würde, wurde die Einbringung nach diesen 3 Monaten Verlängerung beendet. Zu diesem Zeitpunkt waren 73 Patienten in die Studie eingebracht.

### 3 Durchführung der Studie

#### 3.1 Patienteneinbringung

In der Zeit vom 15.01.2002 bis 8.10.2003 wurden 73 Patienten in die Studie eingebracht. Abbildung 1 zeigt die weitgehend gleichmäßige Rekrutierung über den gesamten Zeitraum.

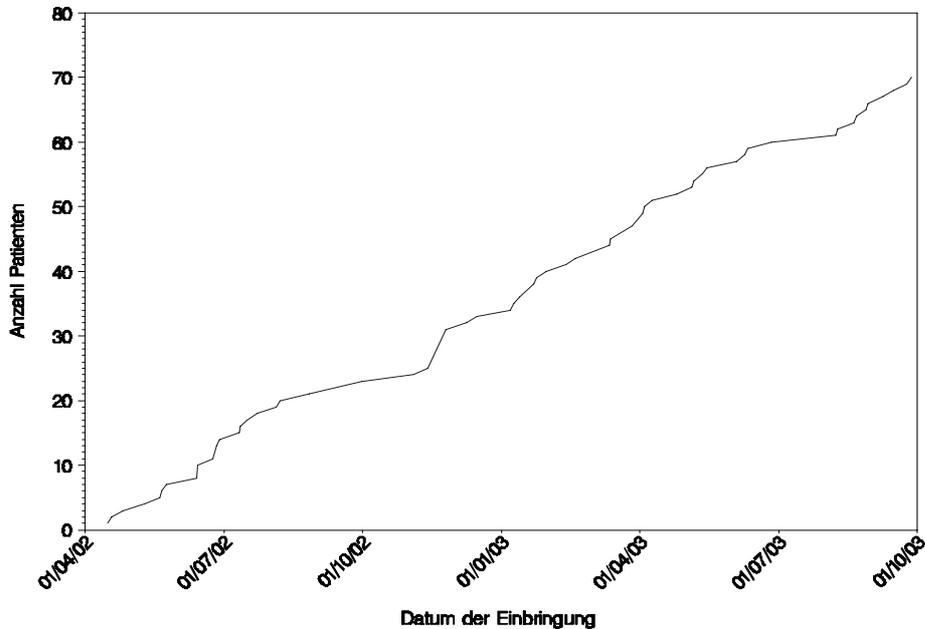


Abbildung 1: Patienteneinbringung über die Zeit

Zwei der 73 Patienten wurden nach Aufnahme wieder ausgeschlossen. Bei einem Patienten (patnr 517) lag mit einer schweren kardiopulmonalen Begleiterkrankung ein Ausschlusskriterium vor, das eine protokollgerechte Therapie unmöglich machte. Der zweite Patient (patnr 1203) erlitt nach Aufnahme und vor Therapiebeginn einen Pneumothorax mit Atemstillstand und folgender Reanimation und konnte ebenfalls nicht nach Protokoll behandelt werden. Alle folgenden Auswertungen beziehen sich auf die 71 verbleibenden Patienten.

Wie Abbildung 2 zu entnehmen ist, wurde die Hälfte der Patienten von drei der insgesamt 12 teilnehmenden Kliniken eingebracht.

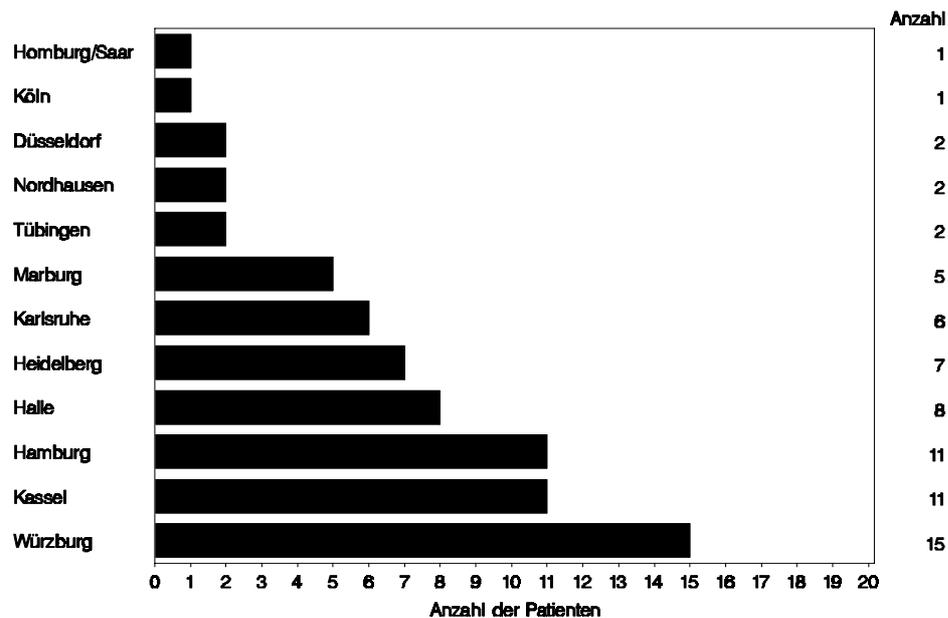


Abbildung 2: Patienteneinbringung der einzelnen Kliniken

### 3.2 Untersuchung vor Therapiebeginn

Von allen 71 Patienten liegt eine vollständige detaillierte Beschreibung der Tumorausbreitung und Erhebung anamnestischer Daten vor. Von den Laborparametern wurden nur das Hämoglobin, Natrium und Kalium bei allen Patienten bestimmt. Die anderen Parameter fehlen bei einem beachtlichen Teil (siehe auch Tabelle 22).

### 3.3 Induktionschemotherapie

Sechsendsechzig der 71 Patienten erhielten beide Zyklen Chemotherapie. Bei den übrigen 5 Patienten lagen medizinische Gründe für den Verzicht auf die Applikation des zweiten Zyklus vor (siehe auch Tabelle A 1). Der Abstand zwischen den beiden Zyklen betrug im Median 21 Tage (Minimum 20, Maximum 54 Tage). Bei 3 Patienten verzögerte sich die Gabe des zweiten Zyklus um mehr als eine Woche.

### 3.4 Restaging

Das Restaging wurde bei 69 Patienten durchgeführt. Ein Patient wurde unmittelbar nach dem ersten Chemotherapiezyklus operiert (patnr 516), ein zweiter Patient brach die Teilnahme an der Studie vor dem Restaging ab (patnr 511). Die Zeit zwischen dem zweiten Chemotherapiezyklus und dem Restaging betrug im Median 16 Tage (Minimum 4, Maximum 35 Tage).

### 3.5 Radiotherapie

Die hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie wurde bei 53 der 54 Patienten mit Remission nach der Induktionschemotherapie durchgeführt. Bei einem Patienten mit Remission wurde kurz nach dem Restaging eine Progression festgestellt (patnr 1005). Er wurde mit einer Therapie außerhalb des DeLOS Protokolls (kombinierte Radio-/ Chemotherapie) weiterbehandelt. Weiterhin wurde ein Patient, der keine Remission hatte, nach

Rücksprache mit der Studienleitung mit der hyperfraktionierten akzelerierten Strahlentherapie weiterbehandelt (patnr 305). Der Abstand zwischen dem 2. Zyklus der Chemotherapie und der Radiotherapie betrug im Median 33.5 Tage (Minimum 20, Maximum 64 Tage), der Abstand zwischen dem Restaging und dem Beginn der Radiotherapie war im Median 16 Tage (Minimum 2, Maximum 48 Tage).

### **3.6 Reassessment**

Bei 53 der 54 nach Protokoll Bestrahlten wurde zumindest eine Untersuchung des Reassessments durchgeführt. Ein Patient (patnr 1003) erschien allerdings nur zu der klinischen Untersuchung und nahm den Termin zur Laryngoskopie und den bildgebenden Verfahren nicht wahr (er ist daher in dem Flussdiagramm beim Reassessment mit „nein“ angegeben, siehe Abbildung 3). Bei einem weiteren Patienten fehlen die Angaben über die Durchführung der bildgebenden Verfahren (patnr 307). Ein Patient erschien überhaupt nicht zum Reassessment und brach die Teilnahme an der Studie unmittelbar nach dem vorgesehenen, aber nicht wahrgenommenen Termin ab (patnr 1004). Das Reassessment war 6 Wochen nach Ende der Radiotherapie vorgesehen. Im Median erfolgte es 45 Tage nach Ende der Bestrahlung (Minimum 19, Maximum 74 Tage).

Acht der 10 Patienten, die im Anschluss an das Restaging operiert und zum Teil anschließend bestrahlt wurden, hatten ein Reassessment, das im Median 79 Tage nach der Operation (Minimum 28, Maximum 152 Tage) stattfand. Ein Patient wurde erst wieder beim 6-Monats Follow-Up untersucht (patnr 401), ein weiterer Patient verstarb vor dem Reassessment (patnr 304).

Von den fünf Patienten, die nach dem Restaging nicht nach Protokoll behandelt wurden und eine Therapie außerhalb des DeLOS Protokolls erhielten, wurde nur bei einem ein Reassessment durchgeführt (patnr 805). Zwei Patienten verstarben vorher (patnr 106, 208), ein Patient wurde erst wieder beim 6-Monats-Follow-Up untersucht. Ein weiterer Patient hat weder das Reassessment noch die nachfolgenden Follow-Up Untersuchungen wahrgenommen (patnr 1001). Dieser Patient ist zwischen dem 24 – Monats-Follow-Up und 30-Monats-Follow-Up verstorben. Die Vollständigkeit der durchgeführten Untersuchungen zeigt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Durchführung der Untersuchungen beim Reassessment**

	N	%		N	%
<b>Stützlaryngoskopie (Biopsie)</b>			<b>NMR</b>		
Keine Angabe	1	1.6	Keine Angabe	2	3.2
ja	53	85.4	ja	5	8.0
nein	8	12.9	nein	55	88.7
<b>CT (Hals)</b>			<b>Röntgen (Lunge)</b>		
Keine Angabe	1	1.6	Keine Angabe	2	3.2
ja	49	79.0	ja	20	32.2
nein	12	19.3	nein	40	64.5
<b>Sonographie (Hals/Oberbauch)</b>			<b>Röntgen (Speiseröhre)</b>		
Keine Angabe	2	3.2	Keine Angabe	2	3.2
ja	24	38.7	ja	10	16.1
nein	36	58.0	nein	50	80.6

Die obligaten Blutparameter Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten wurden bei 57 Patienten bestimmt, bei 4 Patienten definitiv nicht, und bei einem Patienten liegt keine Angabe darüber vor. Die Common Toxicity Criteria (CTC) wurden bei 60 Patienten bewertet, bei zwei Patienten wurden definitiv keine Angaben dazu erhoben.

### 3.7 Follow-Up-Phase

Follow-Up Untersuchungen erfolgten nach dem Reassessment im Abstand von 6 Monaten über einen Zeitraum von drei Jahren. Details zu den Untersuchungen sind Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

#### 3.7.1 Follow-Up 6 Monate nach Reassessment

Nach dem Reassessment und vor dem 6 Monats-Follow-Up verstarben insgesamt 8 Patienten: 6 Patienten, die mit der akzelerierten hyperfraktionierten Bestrahlung behandelt worden waren (patnr 209, 211, 801, 804, 1002, 1003) und zwei Patienten, die nach dem Restaging laryngektomiert wurden (patnr 104, 1902). Zwei Patienten brachen die Teilnahme an der Studie ab (patnr 214, 1004), ein Patient erschien nicht zum Follow-Up 6 Monate (patnr 1001), so dass bei insgesamt 55 Patienten mindestens eine der geforderten Untersuchungen zum Zeitpunkt 6 Monate nach Reassessment vorliegt. Die Vollständigkeit der Untersuchungen zeigt Tabelle 2. Die Durchführung der Untersuchungen zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score ist in Tabelle 3 enthalten.

**Tabelle 2: Durchführung der Untersuchungen beim 6-Monats-Follow-Up**

	N	%
<b>HNO-Spiegelung</b>		
ja	52	94.5
nein	3	5.4
<b>Sonographie (Hals)</b>		
Keine Angabe	1	1.8
ja	27	49.0
nein	27	49.0
<b>CT</b>		
ja	33	60.0
nein	22	40.0

**Tabelle 3: Durchführung der Untersuchungen beim 6-Monats-Follow-Up Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score**

	<b>6 Monate nach Reassessment</b>	
	N	%
. x . .	1	1.8
o o o o	1	1.8
o o x o	3	5.4
o x o o	6	10.9
o x o x	1	1.8
o x x o	1	1.8
x . x o	1	1.8
x o o o	5	9.0
x o x o	10	18.1
x x o o	7	12.7
x x o x	2	3.6
x x x o	17	30.9
<b>Gesamt</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

Untersuchungen: Indirekte Laryngoskopie, Direkte Laryngoskopie, CT, MRI  
 x = Untersuchung durchgeführt, o = Untersuchung nicht durchgeführt, . = keine Angabe

### 3.7.2 Follow-Up 12 Monate nach Reassessment

Zwischen dem 6-Monats-Follow-Up und dem 12-Monats-Follow-Up verstarb ein Patient der mit der akzelerierten hyperfraktionierten Bestrahlung behandelt worden ist (patnr 210). Ein Patient brach die Teilnahme an der Studie ab

(patnr 515), zwei Patienten sind zum 12-Monats-Follow-Up nicht erschienen (patnr 1001, 1005). Bei insgesamt 52 Patienten liegt mindestens eine der geforderten Untersuchungen zum Zeitpunkt 12 Monate nach Reassessment vor. Die Vollständigkeit der Untersuchungen zeigt Tabelle 4.

Die Vollständigkeit der Untersuchungen zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score beim 12-Monats-Follow-Up zeigt Tabelle 5. Bei zwei von den 52 Patienten wurden keine Untersuchungen „A“ am Kehlkopf dokumentiert (patnr 401, 1701).

**Tabelle 4: Durchführung der Untersuchungen beim 12-Monats-Follow-Up**

	N	%
<b>HNO-Spiegelung</b>		
Keine Angabe	0	0.0
ja	51	98.0
nein	1	1.9
<b>Sonographie (Hals)</b>		
Keine Angabe	3	5.7
ja	26	50.0
nein	23	44.2
<b>CT</b>		
Keine Angabe	1	1.9
ja	31	59.6
nein	20	38.4

**Tabelle 5: Durchführung der Untersuchungen beim 12-Monats-Follow-Up zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score**

	12 Monate nach Reassessment	
	N	%
....	2	3.8
..oo	1	1.9
.x..	0	0.0
o.oo	0	0.0
oooo	0	0.0
ooxo	2	3.8
oxoo	4	7.6
oxox	0	0.0
oxxo	3	5.7
x.xo	0	0.0
xooo	3	5.7
xoxo	8	15.3
xx.o	1	1.9
xxoo	12	23.0
xxox	0	0.0
xxx.	1	1.9
xxxo	15	28.8
<b>Gesamt</b>	<b>52</b>	<b>100.0</b>

Untersuchungen: Indirekte Laryngoskopie, Direkte Laryngoskopie, CT, MRI  
 x = Untersuchung durchgeführt, o = Untersuchung nicht durchgeführt, . = keine Angabe

### 3.7.3 Follow-Up 18 Monate nach Reassessment

Zwischen dem 12-Monats-Follow-Up und dem 18-Monats-Follow-Up verstarben insgesamt fünf Patienten: vier Patienten die mit der akzelerierten hyperfraktionierten Bestrahlung behandelt worden sind (patnr 216, 305, 512, 1901) und ein Patient der nach dem Reassessment laryngektomiert wurde und später noch eine weitere Salvage Operation erhalten hat (patnr 103). Zwei Patienten brachen nach dem 12-Monats-Follow-Up die Teilnahme an der Studie ab (patnr 514, 1602). Vier Patienten sind zum 18-Monats-Follow-Up nicht erschienen (patnr 202, 311, 1001, 1005), so dass bei insgesamt 43 Patienten mindestens eine der geforderten Untersuchungen zum Zeitpunkt 18 Monate nach Reassessment vorliegt. Die Vollständigkeit der Untersuchungen zeigen Tabelle 6.

Bei zwei der 43 Patienten wurden keine Untersuchungen nach dem LENT-SOMA Score dokumentiert (patnr 307 und 310). Von den verbliebenen 41 Patienten wurden bei einem Patienten keine Untersuchungen „A“ am Kehlkopf dokumentiert (patnr 401). Die Vollständigkeit der Untersuchungen zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score beim 18-Monats Follow-Up zeigt Tabelle 7.

**Tabelle 6: Durchführung der Untersuchungen beim 18-Monats-Follow-Up**

	N	%
<b>HNO-Spiegelung</b>		
Keine Angabe	0	0.0
ja	43	100.0
nein	0	0.0
<b>Sonographie (Hals)</b>		
Keine Angabe	0	0.0
ja	26	60.4
nein	17	39.5
<b>CT</b>		
Keine Angabe	2	4.6
ja	18	41.8
nein	23	53.4

**Tabelle 7: Durchführung der Untersuchungen beim 18-Monats-Follow-Up zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score**

	18 Monate nach Reassessment	
	N	%
....	1	2.4
..oo	0	0.0
.x..	0	0.0
o.oo	0	0.0
oooo	2	4.8
ooxo	0	0.0
oxoo	6	14.6
oxox	0	0.0
oxxo	2	4.8
x.xo	0	0.0
xooo	1	2.4
xoxo	7	17.0
xx.o	0	0.0
xxoo	13	31.7
xxox	0	0.0
xxx.	2	4.8
xxxo	7	17.0
<b>Gesamt</b>	<b>41</b>	<b>100.0</b>

Untersuchungen: Indirekte Laryngoskopie, Direkte Laryngoskopie, CT, MRI  
 x = Untersuchung durchgeführt, o = Untersuchung nicht durchgeführt, . = keine Angabe

#### 3.7.4 Follow-Up 24 Monate nach Reassessment

Zwischen dem 18-Monats-Follow-Up und dem 24-Monats-Follow-Up verstarben zwei Patienten die mit der akzelerierten hyperfraktionierten Bestrahlung behandelt wurden (patnr 205, 1207). Sechs Patienten sind zum 24-Monats-Follow-Up nicht erschienen (patnr 102, 202, 311, 1001, 1005, 1205), so dass bei insgesamt 39 Patienten mindestens eine der geforderten Untersuchungen zum Zeitpunkt 24 Monate nach Reassessment vorliegt. Die Vollständigkeit dieser Untersuchungen zeigt Tabelle 8.

Bei zwei von den 39 Patienten wurden keine Untersuchungen nach dem LENT-SOMA Score dokumentiert (patnr 307 und 310). Von den verbliebenen 37 Patienten wurden bei vier Patienten keine Untersuchungen „A“ am Kehlkopf dokumentiert (patnr 401, 901, 1601, 1701). Die Vollständigkeit der Untersuchungen zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score beim 24-Monats-Follow-Up zeigt Tabelle 9.

**Tabelle 8: Durchführung der Untersuchungen beim 24-Monats-Follow-Up**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>HNO-Spiegelung</b>		
Keine Angabe	0	0.0
ja	39	100.0
nein	0	0.0
<b>Sonographie (Hals)</b>		
Keine Angabe	0	0.0
ja	25	64.1
nein	14	35.8
<b>CT</b>		
Keine Angabe	0	0.0
ja	11	28.2
nein	28	71.7

**Tabelle 9: Durchführung der Untersuchungen beim 24-Monats-Follow-Up zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score**

	24 Monate nach Reassessment	
	N	%
....	4	10.8
..oo	0	0.0
.x..	0	0.0
o.oo	0	0.0
oooo	1	2.7
ooxo	0	0.0
oxoo	5	13.5
oxox	0	0.0
oxxo	2	5.4
x.xo	0	0.0
xooo	3	8.1
xoxo	4	10.8
xx.o	0	0.0
xxoo	14	37.8
xxox	0	0.0
xxx.	1	2.7
xxxo	3	8.1
<b>Gesamt</b>	<b>37</b>	<b>100.0</b>

Untersuchungen: Indirekte Laryngoskopie, Direkte Laryngoskopie, CT, MRI  
 x = Untersuchung durchgeführt, o = Untersuchung nicht durchgeführt, . = keine Angabe

### 3.7.5 Follow-Up 30 Monate nach Reassessment

Zwischen dem 24-Monats-Follow-Up und dem 30-Monats-Follow-Up verstarben sieben Patienten: sechs Patienten, die mit der akzelerierten hyperfraktionierten Bestrahlung behandelt wurden (patnr 203, 204, 301, 303, 310, 1202) und ein Non-Responder, der nach dem Restaging eine Strahlentherapie erhalten hat (patnr 1001). Vier Patienten sind zum 30-Monats-Follow-Up nicht erschienen, so dass bei insgesamt 33 Patienten mindestens eine der geforderten Untersuchungen zum Zeitpunkt 30 Monate nach Reassessment vorliegt. Die Vollständigkeit der Untersuchungen zeigt Tabelle 10.

Bei drei von den 33 Patienten wurden keine Untersuchungen nach dem LENT-SOMA Score dokumentiert (patnr 307, 508, 1005). Von den verbliebenen 30 Patienten wurden bei drei Patienten keine Untersuchungen „A“ am Kehlkopf dokumentiert (patnr 401, 901, 1601). Die Vollständigkeit der Untersuchungen zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score beim 30-Monats-Follow-up zeigt Tabelle 11.

**Tabelle 10: Durchführung der Untersuchungen beim 30-Monats-Follow-Up**

	N	%
<b>HNO-Spiegelung</b>		
Keine Angabe	0	0.0
ja	33	100.0
nein	0	0.0
<b>Sonographie (Hals)</b>		
Keine Angabe	0	0.0
ja	16	48.4
nein	17	51.5
<b>CT</b>		
Keine Angabe	1	3.0
ja	8	24.2
nein	24	72.7

**Tabelle 11: Durchführung der Untersuchungen beim 30-Monats-Follow-Up zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score**

	30 Monate nach Reassessment	
	N	%
....	3	10.0
..oo	0	0.0
.x..	1	3.3
o.oo	1	3.3
oooo	0	0.0
ooxo	0	0.0
oxoo	3	10.0
oxox	0	0.0
oxxo	2	6.6
x.xo	0	0.0
xooo	2	6.6
xoxo	3	10.0
xx.o	0	0.0
xxoo	11	36.6
xxox	0	0.0
xxx.	0	0.0
xxxo	4	13.3
<b>Gesamt</b>	30	100.0

Untersuchungen: Indirekte Laryngoskopie, Direkte Laryngoskopie, CT, MRI  
x = Untersuchung durchgeführt, o = Untersuchung nicht durchgeführt, . = keine Angabe

### 3.7.6 Follow-Up 36 Monate nach Reassessment

Zwischen dem 30-Monats-Follow-Up und dem 36-Monats-Follow-Up verstarben zwei Patienten die mit der akzelerierten hyperfraktionierten Bestrahlung behandelt wurden (patnr 217, 802). Ein Patient ist zum 36-Monats-Follow-Up nicht erschienen, so dass bei insgesamt 34 Patienten mindestens eine der geforderten Untersuchungen zum Zeitpunkt 36 Monate nach Reassessment vorliegt. Die Vollständigkeit der Untersuchungen zeigt Tabelle 12.

Bei drei von den 34 Patienten wurden keine Untersuchungen nach dem LENT-SOMA Score dokumentiert (patnr 307, 508, 1005). Von den verbliebenen 31 Patienten wurden bei drei Patienten keine Untersuchungen „A“ am Kehlkopf dokumentiert (patnr 401, 901, 1601). Die Vollständigkeit der Untersuchungen zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score beim 36-Monats-Follow-Up zeigt Tabelle 13.

**Tabelle 12: Durchführung der Untersuchungen beim 36-Monats-Follow-Up**

	N	%
<b>HNO-Spiegelung</b>		
Keine Angabe	0	0.0
ja	32	94.1
nein	2	5.8
<b>Sonographie (Hals)</b>		
Keine Angabe	0	0.0
Ja	23	67.6
nein	11	32.3
<b>CT</b>		
Keine Angabe	1	2.9
ja	7	20.5
nein	26	76.4

**Tabelle 13: Durchführung der Untersuchungen beim 36-Monats-Follow-Up zur Bewertung der Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score**

<b>36 Monate nach Reassessment</b>		
	N	%
....	3	9.6
..oo	0	0.0
.x..	0	0.0
o.oo	0	0.0
oooo	0	0.0
ooxo	2	6.4
oxoo	4	12.9
oxox	0	0.0
oxxo	1	3.2
x.xo	0	0.0
xooo	5	16.1
xoxo	3	9.6
xx.o	0	0.0
xxoo	11	35.4
xxox	0	0.0
xxx.	0	0.0
xxxo	2	6.4
<b>Gesamt</b>	<b>31</b>	<b>100.0</b>

Untersuchungen: Indirekte Laryngoskopie, Direkte Laryngoskopie, CT, MRI  
 x = Untersuchung durchgeführt, o = Untersuchung nicht durchgeführt, . = keine Angabe

### **3.8 Lebensqualitätserhebung**

Die Vollständigkeit der Lebensqualitätserhebung zeigt Tabelle 14. Als Bezugs Kollektiv (Zeile ‚Insgesamt‘) wurden alle Patienten betrachtet, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren.

In Tabelle 15 ist die Vollständigkeit in Abhängigkeit des Tumorstatus dargestellt.

**Tabelle 14: Durchführung der Lebensqualitätserhebung**

	Zeitpunkt																	
	vor Therapie		nach Therapie		6-Monats FU		12-Monats FU		18-Monats FU		24-Monats FU		30-Monats FU		36-Monats FU		Insgesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Tatsächlich vorhandene LQ-Bogen																		
Nicht vorhanden	11	15.4	20	30.3	15	26.7	18	33.3	19	40.4	22	48.8	18	48.6	18	51.4	141	34.3
Vorhanden	60	84.5	46	69.6	41	73.2	36	66.6	28	59.5	23	51.1	19	51.3	17	48.5	270	65.6
Insgesamt	71	100.0	66	100.0	56	100.0	54	100.0	47	100.0	45	100.0	37	100.0	35	100.0	411	100.0

**Tabelle 15: Durchführung der Lebensqualitätserhebung, getrennt nach Gesamtremission**

		Vorhandene Untersuchungen															
		nach Therapie		6-Monats FU		12-Monats FU		18-Monats FU		24-Monats FU		30-Monats FU		36-Monats FU		Insgesamt	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
LQ-Bogen	Gesamtremission																
Nicht vorhanden	k.A.	3	15.0	1	6.6	2	11.1	4	21.0	6	27.2	4	22.2	1	5.5	21	16.1
	CR	8	40.0	8	53.3	8	44.4	8	42.1	9	40.9	9	50.0	9	50.0	59	45.3
	PR	3	15.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.3
	PD	0	0.0	1	6.6	1	5.5	1	5.2	0	0.0	1	5.5	1	5.5	5	3.8
	nicht beurteilbar	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	LE	5	25.0	5	33.3	7	38.8	6	31.5	7	31.8	4	22.2	7	38.8	41	31.5
Insgesamt		20	100.0	15	100.0	18	100.0	19	100.0	22	100.0	18	100.0	18	100.0	130	100.0
LQ-Bogen	CR	33	71.7	30	73.1	25	69.4	20	71.4	17	73.9	14	73.6	15	88.2	154	73.3
Vorhanden	PR	8	17.3	3	7.3	2	5.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	13	6.1
	MR	1	2.1	0	0.0	0	0.0	1	3.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.9
	PD	0	0.0	2	4.8	1	2.7	1	3.5	1	4.3	0	0.0	1	5.8	6	2.8
	nicht beurteilbar	1	2.1	1	2.4	1	2.7	0	0.0	1	4.3	1	5.2	0	0.0	5	2.3
	LE	3	6.5	5	12.1	7	19.4	6	21.4	4	17.3	4	21.0	1	5.8	30	14.2
Insgesamt		46	100.0	41	100.0	36	100.0	28	100.0	23	100.0	19	100.0	17	100.0	210	100.0

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Verletzung der Ein-/Ausschlusskriterien

Bei einem der 71 Patienten des Studienkollektivs wurden die Fragen nach ausreichender Nierenfunktion und einem normalen Narkoserisiko verneint. Die übrigen Patienten erfüllten alle Auswahlkriterien.

### 4.2 Beschreibung des Studienkollektivs und Status vor Therapiebeginn

Das Studienkollektiv setzt sich aus 8 weiblichen und 63 männlichen Patienten zusammen. Die Verteilung von Alter, Körpergröße und Gewicht ist in Tabelle 16 wiedergegeben. Sozialanamnestische Parameter sind in Tabelle 17 dargestellt.

**Tabelle 16: Charakterisierung des Studienkollektivs: Alter, Körpergröße, Gewicht**

	N	Mittelwert	Std.-Abw.	Median	Q1	Q3	Minimum	Maximum
<b>Alter (Jahre)</b>	71	58.3	8.4	60.9	51.3	63.9	37.8	73.2
<b>Größe (cm)</b>	71	173.2	7.7	173.0	168.0	178.0	140.0	188.0
<b>Gewicht (kg)</b>	71	74.4	16.6	71.0	64.3	82.0	41.0	133.0

**Tabelle 17: Charakterisierung des Studienkollektivs – Sozialanamnestische Parameter**

	N	%		N	%
<b>Geschlecht</b>			<b>berufliche Situation</b>		
weiblich	8	11.2	in Ausbildung/Umschulung	1	1.4
männlich	63	88.7	berufstätig	3	4.2
<b>Familienstand</b>			berufstätig, aber krankgeschrieben	17	23.9
ledig	14	19.7	arbeitslos	11	15.4
verheiratet	41	57.7	in Rente/Pension, altersbedingt	26	36.6
geschieden/getrennt	13	18.3	in Rente/Pension, vorzeitig	9	12.6
verwitwet	3	4.2	Hausfrau/-mann	2	2.8
<b>lebt allein oder mit jmd. zusammen</b>			Patient/in lebt von Sozialhilfe	2	2.8
allein	19	26.7	sonstiges	0	0.0
mit anderen	52	73.2			
<b>Schulabschluss</b>					
Keine Angabe	3	4.2			
Hauptschule ohne Abschluss	11	15.4			
Hauptschule mit Abschluss	38	53.5			
Mittlere Reife, Fachhochschulreife	14	19.7			
Abitur	2	2.8			
Universitäts-/Fachhochschulabschluss	3	4.2			

Die Kategorisierung der Patienten hinsichtlich der Tumorlokalisation (Larynx / Hypopharynx) erfolgte anhand der dokumentierten Befallsmuster (Glottis / Supraglottis / Hypopharynx) wie folgt:

<b>Glottis</b>	<b>Supraglottis</b>	<b>Hypopharynx</b>	<b>Lokalisation</b>
ja	Ja	ja	Larynxkarzinom
nein	Ja	ja	* individuelle Zuordnung anhand der Zeichnung im CRF
nein	nein	ja	Hypopharynxkarzinom
nein	Ja	nein	Larynxkarzinom
ja	Ja	nein	Larynxkarzinom
ja	nein	ja	* individuelle Zuordnung anhand der Zeichnung im CRF
ja	nein	nein	Larynxkarzinom

\* Bei Vorliegen des zweiten bzw. sechsten Befallsmusters wurde die Einteilung in jedem Einzelfall von Prof. Dr. A. Dietz anhand der auf Seite 2 des Case Report Forms dokumentierten Zeichnung vorgenommen.

Eine detaillierte Beschreibung der Tumorausbreitung geben Tabelle 18, Tabelle 19 und Tabelle 20.

**Tabelle 18: Tumorlokalisation**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Lokalisation</b>		
Larynx	40	56.3
Hypopharynx	31	43.6

**Tabelle 19: Lymphknotenlevel (nach AJCC)**

<b>Tumorlokalisation Larynx</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>rechts</b>		
II	8	50.0
III	3	18.7
II+III+IV	1	6.2
II+III	2	12.5
I+II+III	1	6.2
I+V	1	6.2
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>links</b>		
II	7	50.0
III	2	14.2
II+III	3	21.4
II+III+IV+V	1	7.1
I+II+III	1	7.1

<b>Tumorlokalisation Hypopharynx</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>rechts</b>		
I	1	5.8
II	3	17.6
III	3	17.6
II+III+IV	2	11.7
II+III	5	29.4
II+III+IV+V	1	5.8
IV+V	1	5.8
I+II	1	5.8
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>links</b>		
II	4	30.7
III	2	15.3
II+III+V	2	15.3
II+III	2	15.3
III+IV	1	7.6
II+IV	2	15.3

**Tabelle 20: TNM-Klassifikation (UICC 1997)**

<b>Lokalisation Larynx</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>T-Status</b>	0	0.0
T1	0	0.0
T2	5	12.5
T3	20	50.0
T4	15	37.5
<b>N-Status</b>	0	0.0
N0	18	45.0
N1	10	25.0
N2	0	0.0
N2a	0	0.0
N2b	5	12.5
N2c	7	17.5
<b>M-Status</b>	0	0.0
M0	40	100.0
Mx	0	0.0
<b>TNM-Status</b>		
T2N0M0	5	12.5
T3N0M0	8	20.0
T3N1M0	7	17.5
T3N2bM0	2	5.0
T3N2cM0	3	7.5
T4N0M0	5	12.5
T4N1M0	3	7.5
T4N2bM0	3	7.5
T4N2cM0	4	10.0
<b>Stadium (UICC 2003)</b>		
Stadium I	0	0.0
Stadium II	5	12.5
Stadium III	15	37.5
Stadium IV	20	50.0

**Tabelle 20: TNM-Klassifikation (UICC 1997) (Forts.)**

<b>Lokalisation Hypopharynx</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>T-Status</b>	0	0.0
T1	0	0.0
T2	6	19.3
T3	13	41.9
T4	12	38.7
<b>N-Status</b>	0	0.0
N0	4	12.9
N1	6	19.3
N2	3	9.6
N2a	1	3.2
N2b	14	45.1
N2c	3	9.6
<b>M-Status</b>	0	0.0
M0	30	96.7
Mx	1	3.2
<b>TNM-Status</b>		
T2N0M0	2	6.4
T2N1M0	1	3.2
T2N2M0	1	3.2
T2N2bM0	2	6.4
T3N0M0	2	6.4
T3N1M0	4	12.9
T3N2M0	2	6.4
T3N2bM0	3	9.6
T3N2cM0	2	6.4
T4N1M0	1	3.2
T4N2aM0	1	3.2
T4N2bM0	8	25.8
T4N2bMx	1	3.2
T4N2cM0	1	3.2
<b>Stadium (UICC 2003)</b>		
Stadium I	0	0.0
Stadium II	2	6.4
Stadium III	7	22.5
Stadium IV	22	70.9

Angaben zum Allgemeinzustand, das Vorliegen von Begleiterkrankungen und der Laborstatus vor Therapiebeginn sind Tabelle 21 und Tabelle 22 zu entnehmen.

**Tabelle 21: Begleiterkrankungen und Karnofsky-Index**

	N	%
<b>Begleiterkrankungen (j/n)</b>		
ja	33	46.4
nein	38	53.5
<b>Karnofsky-Index</b>		
100	22	30.9
90	37	52.1
80	8	11.2
70	4	5.6

**Tabelle 22: Laborparameter vor Therapiebeginn**

	N	Mittelwert	Std.-Abw.	Median	Q1	Q3	Minimum	Maximum
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	71	14.1	1.4	14.2	13.1	15.0	10.6	17.6
<b>Hämatokrit (l/l)</b>	69	0.4	0.0	0.4	0.4	0.4	0.3	0.5
<b>Erythrozyten (/nl)</b>	70	45.1	5.7	45.5	41.0	49.0	33.0	62.0
<b>Leukozyten (/nl)</b>	70	8.8	2.1	8.2	7.4	10.3	4.5	14.4
<b>Lymphozyten (%)</b>	56	23.9	9.0	23.6	17.3	28.6	3.3	48.3
<b>Neutrophile (%)</b>	56	65.2	13.3	66.9	62.1	71.9	5.7	85.9
<b>Thrombozyten (/nl)</b>	70	303.8	88.1	291.0	239.0	366.0	96.0	495.0
<b>Natrium (mmol/l)</b>	71	139.0	3.7	139.0	137.0	142.0	127.0	147.0
<b>Kalium (mmol/l)</b>	71	4.4	0.4	4.3	4.0	4.6	3.7	5.5
<b>Calcium (mmol/l)</b>	65	2.4	0.1	2.4	2.3	2.5	2.0	2.8
<b>SGPT (U/l)</b>	68	17.1	10.2	14.5	11.0	20.0	5.0	72.0
<b>SGOT (U/l)</b>	66	18.8	17.2	16.1	10.0	20.4	4.0	129.0
<b>Gamma GT (U/l)</b>	69	44.6	78.7	27.0	20.0	37.0	5.0	632.0
<b>Harnsäure (mg/dl)</b>	53	6.1	2.3	5.6	4.7	6.8	2.8	16.0
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	59	22.0	13.1	19.0	12.0	29.0	4.0	71.0
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	70	2.5	13.2	0.8	0.7	1.0	0.5	111.0
<b>Ges.-Bilirubin (mg/dl)</b>	55	0.5	0.2	0.4	0.3	0.6	0.2	1.2
<b>Alk. Phosphatase (U/l)</b>	49	137.2	63.3	114.0	86.0	179.4	62.0	316.0
<b>LDH (U/l)</b>	45	224.2	118.8	175.0	157.0	234.0	103.0	605.0
<b>Gesamteiweiß (g/dl)</b>	57	7.5	0.6	7.5	7.2	7.7	6.2	9.2
<b>Albuminanteil (g/l)</b>	20	45.5	6.5	45.5	41.5	50.0	35.0	57.0

### 4.3 Therapiedurchführung und Restaging

#### 4.3.1 Induktionschemotherapie

Sechsendsechzig der 71 Patienten erhielten beide, die übrigen 5 Patienten aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion nur einen Zyklus der Induktionschemotherapie (siehe Tabelle A 1 im Anhang). Ein Patient erhielt, ebenfalls aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion, in beiden Zyklen nur Taxol (siehe auch Abschnitt

4.1). Ein weiterer Patient erhielt im zweiten Zyklus aufgrund abgefallener Kreatinin-Clearance kein Cisplatin und ein Patient wurde im zweiten Zyklus mit Carboplatin statt Cisplatin behandelt. Allen übrigen 63 Patienten wurde in beiden Zyklen die protokollgemäßen Substanzen in vorgesehener Dosierung (Toleranzbereich  $\pm 10\%$ ) verabreicht.

Insgesamt wurden in verschiedenen Kliniken fünf verschiedene Applikationsformen der Chemotherapie angewandt (siehe Tabelle A 2 im Anhang).

#### 4.3.2 Restaging

Das Restaging bei insgesamt 69 der 71 Patienten zeigte bei 5 Patienten (7.0%) eine komplette Remission, bei 49 (69.0%) eine partielle Remission. Bei 11 Patienten (15.4%) konnte nur ein „no change“ und bei 4 Patienten (5.6%) eine Progression des Tumors beobachtet werden. Die Remissionsrate beträgt damit 76.1% mit dem 95%-Konfidenzintervall (66.1% ; 86.0%). Eine differenzierte Darstellung des Ansprechens in Primärtumor und Lymphknoten zeigt Tabelle A 3 im Anhang.

Den Remissionsstatus in Abhängigkeit vom Befall bei Studieneintritt (Larynx / Hypopharynx) und dem UICC-Stadium zeigen Tabelle 23 und Tabelle 24.

**Tabelle 23: Status im Restaging und Tumorlokalisation vor Therapie**

	Tumorlokalisation vor Therapie			
	Larynx		Hypopharynx	
Status/Gesamtremission	N	%	N	%
Keine Angabe	1	2.5	0	0.0
CR	2	7.1	3	6.9
PR	25	62.5	24	77.4
NC	10	25.0	1	3.2
PD	2	5.0	2	6.4
Tod	0	0.0	0	0.0
Abbruch	0	0.0	1	3.2
LE	0	0.0	0	0.0
<b>Gesamt</b>	40	100.0	31	100.0

**Tabelle 24: Status im Restaging und UICC Stadium vor Therapie**

	UICC Stadium vor Therapie					
	Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4	
Status/Gesamtremission	N	%	N	%	N	%
Keine Angabe	0	0.0	1	4.5	0	0.0
CR	1	14.2	3	13.6	1	2.3
PR	3	42.8	13	59.0	33	78.5
NC	3	42.8	3	13.6	5	11.9
PD	0	0.0	2	9.0	2	4.7
Tod	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Abbruch	0	0.0	0	0.0	1	2.3
LE	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>	<b>22</b>	<b>100.0</b>	<b>42</b>	<b>100.0</b>

#### 4.3.3 Hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie

Dreiundfünfzig der 54 Patienten mit einer Remission im Restaging wurden protokollgemäß der hyperfraktionierten akzelerierten Strahlentherapie zugeführt. Ein weiterer Patient mit „NC“ im Restaging wurde nach Rücksprache mit der Studienleitung nach diesem Protokoll bestrahlt (patnr 305). Gibt man einen Toleranzbereich von 4 Gy bei der hyperfraktionierten Bestrahlung und 2 Gy beim Concomitant Boost vor, so gab es keine Unterdosierung und nur in einem Fall eine Überdosierung und zwar bei der Concomitant Boost Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 22 Gy.

Bei 22 Patienten konnte die Therapie genau in der vorgesehenen Zeit durchgeführt werden, bei 29 Patienten wurde sie um 1-8 Tage überschritten (siehe Tabelle 25). Eine beachtliche Überschreitung erfolgte bei 3 Patienten. Die Gründe dafür sind in Tabelle 26 aufgeführt.

**Tabelle 25: Dauer der hyperfraktionierten akzelerierten Radiotherapie**

Überschreitung der protokollgemäßen Therapiedauer		
(Tage)	N	%
<b>0</b>	22	40.7
<b>1</b>	9	16.6
<b>2</b>	7	12.9
<b>3</b>	2	3.7
<b>4</b>	5	9.2
<b>5</b>	4	7.4

Überschreitung der protokollgemäßen Therapiedauer		
(Tage)	N	%
<b>6</b>	1	1.8
<b>8</b>	1	1.8
<b>15</b>	1	1.8
<b>22</b>	1	1.8
<b>25</b>	1	1.8

**Tabelle 26: Gründe für die Überschreitung der Dauer der Radiotherapie um mehr als 8 Tage**

Patnr	Therapie- dauer [Tage]	Überschrei- tung [Tage]	Kommentar
0508	62	25	Am 11.11.02 stationaer wegen PEG AZ Verschlechterung. Ab 19.11.02 wuenschte Pat. nur 1x tgl. Radiatio
0510	59	22	folgt in den naechsten Tagen
1002	52	15	26.3.-10.4.: Therapieunterbrechung wegen Unterkieferosteomyelitis (vorderer Mandibula - auserhalb des Bestrahlungsfeldes!)

#### 4.3.4 Therapien der Non-Responder

##### 4.3.4.1 Salvage-Operation direkt nach dem Restaging

Von den 15 Patienten ohne Remission im Restaging wurden 9 Patienten operiert, dabei wurde bei 8 Patienten eine totale Laryngektomie durchgeführt, bei einem Patienten nur eine Teilresektion mit Neck Dissection, da der Patient die totale Resektion ablehnte (patnr 515). Ein weiterer Patient wurde unmittelbar nach dem ersten Chemotherapiezyklus laryngektomiert (patnr 516). Einen Überblick über die Salvage-Operationen bis zum Zeitpunkt direkt nach dem Restaging gibt Tabelle 27.

##### 4.3.4.2 Therapiemaßnahmen nach der Salvage-Operation

Nach der Salvage-Operation schloss sich bei einigen Patienten eine Radiotherapie an, andere erhielten eine Chemo-/Radiotherapie. Zwei Patienten wurden nicht weiter behandelt (patnr 105 und patnr 401, siehe auch Tabelle 27).

**Tabelle 27: Salvage-Operationen und ergänzende Therapien vor dem Restaging oder direkt im Anschluss an das Restaging**

Patnr	Unter-suchung	Ergebnis			Art der OP	Histo-logie		Ergänzende Therapie/ Bemerkungen
		PT	LK	GR				
103	Restaging	PD	NC	PD	LE + Sel. Neck Diss. links	R0	N+	Radiotherapie vom 06.03.03 bis 24.04.2003; Gesamtdosis Primärt. + LAW: 60 Gy
104	Restaging	NC		NC	LE + Mod. Rad. Neck Diss. Typ III, rechts und links.	R0	N0	Radiotherapie vom 22.08.03 bis 03.10.2003; Gesamtdosis Primärt. + LAW: 60 Gy
105	Restaging	NC		NC	LE + Mod. Rad. Neck Diss. Typ III, rechts und links	R0	N0	
304	Restaging	PD	PD	PD	LE + Rad. Neck Diss. rechts + Selektive Neck Diss. links	R2	N+	Radiotherapie vom 10.02.03 bis 27.03.2003; Gesamtdosis Primärt. + LAW: 60 Gy
401	Restaging	NC	NC	NC	LE + Mod. Rad. Neck Diss. Typ III, rechts und links + Sprechfistel links	R0	N0	
514	Restaging	NC	NC	NC	LE + Sel. Neck Diss. links + Sprechfistel links	R0	N+	Anschluß Radiotherapie
515	Restaging	NC	NC	NC	Mod. Rad. Neck Diss. Typ I rechts + Sel. Neck Diss. links + Sprechfistel links	R0	N+	kombinierte Radio-Chemotherapie nach OP
516	vor Restaging; nach 1. Zyklus Chemo				LE + Rad. Neck Diss. rechts + Sel. Neck Diss. links + Sprechfistel links	R0		adjuvante Strahlentherapie + adjuvante Chemotherapie; Beginn: Wo. 08/04
806	Restaging	PD	PD	PD	LE + Mod. Rad. Neck Diss. Typ III, rechts und links + Sprechfistel links	R0	N0	Radiotherapie vom 25.02.03 bis 10.04.2003; Gesamtdosis: 64 Gy; Primärt. + LAW: 50 Gy, Boost 14 Gy
1902	Restaging	PD	NC	NC	LE + Mod. Rad. Neck Diss. Typ II, rechts+ links	R0	N+	adjuvante Radiotherapie vom 04.08.03 bis 18.09.03, PT: 50.4 Gy, boost 9 Gy

#### 4.3.4.3 Therapien außerhalb des DeLOS Protokolls

Fünf der 15 Patienten ohne Remission nach dem Restaging wurden nicht operiert. Ein Patient wurde nach Rücksprache mit der Studienleitung der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie zugeführt (patnr 305, siehe Abschnitt 3.5). Ein junger Patient mit gutem Allgemeinzustand erhielt nach Rücksprache mit der Studienleitung eine simultane Radiochemotherapie (patnr 805). Die anderen Patienten lehnten die Operation trotz Indikation ab. Einer dieser Patienten verließ danach die Klinik und brach die Studie ab (patnr 1204). Bei einem Patienten mit Remission im Restaging wurde kurz danach eine Progression festgestellt (patnr 1005). Er erhielt eine simultane Radiochemotherapie. Tabelle 28 zeigt eine Übersicht der Therapien außerhalb des DeLOS Protokolls.

**Tabelle 28: Patienten mit Therapien außerhalb des DeLOS Protokolls**

Patnr	Unter-suchung	Ergebnis			Grund f. keine Salvage OP	Therapie
		PT	LK	GR		
106	Restaging	NC	PR	NC	Patient lehnt ab	Radiatio von 01.07.03 - 22.08.03, Primaer-TU + LAW 60 Gy, Boost 10 Gy
208	Restaging	NC	CR	NC	Patient lehnt ab	Anschließende Bestrahlungstherapie ab 23.1.03 (Strahlenklinik Schweinfurt)
805	Restaging	PR	PD	PD	Aufgrund Alter AZ/ EZ, sehr guter PR am Larynx Entscheidung zur sim. Radio-chemotherapie	Simultane Radiochemotherapie
1001	Restaging	NC	NC	NC	Patient lehnt ab	Radiatio
1005	kurz nach Restaging: Progress der Erkrankung					kombinierte RT/ CT: 70 Gy + Chemo 5 FU: 600 mg/m <sup>2</sup> / Tag 1-5 und Mitomycin C: 10 mg Tag5/ Tag 36

## 4.4 Wirksamkeit

### 4.4.1 Reassessment

#### 4.4.1.1 Status im Reassessment

Das Ergebnis des Reassessments zeigt Tabelle 29. Die Angaben zum Remissionsstatus beziehen sich auf die dokumentierte Gesamtremission.

**Tabelle 29: Ergebnis des Reassessments**

	Tumorlokalisation					
	Larynx		Hypopharynx		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
<b>Status / Gesamtremission</b>						
Keine Angabe	1	2.5	3	9.6	4	5.6
CR	23	57.5	18	58.0	41	57.7
PR	5	12.5	6	19.3	11	15.4
MR	1	2.5	0	0.0	1	1.4
PD	0	0.0	0	0.0	0	0.0
nicht beurteilbar	0	0.0	2	6.4	2	2.8
Tod	3	7.5	0	0.0	3	4.2
Abbruch	1	2.5	1	3.2	2	2.8
LE	6	15.0	1	3.2	7	9.9
<i>LE / CR</i>	4	10.0	1	3.2	5	7.0
<i>LE / PR</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / MR</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / PD</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / nicht beurt.</i>	1	2.5	0	0.0	1	1.4
<i>LE / keine Angabe</i>	1	2.5	0	0.0	1	1.4
<b>Gesamt</b>	40	100.0	31	100.0	71	100.0

Ein laryngektomierter Patient sowie zwei Non-Responder die mit einer Therapie außerhalb des DeLOS Protokolls behandelt wurden, verstarben vor dem Reassessment (patnr 304 und 106, 208, siehe Abbildung 3).

Die Rate der durch larynxerhaltende Therapie zum Reassessment erreichten kompletten Remissionen (ohne Laryngektomien) beträgt 57.7% mit 95%-Konfidenzintervall (46.3% ; 69.2%).

Eine differenzierte Darstellung des Ansprechens in Primärtumor und Lymphknoten zeigt Tabelle A 4 im Anhang.

Die Darstellung des Status in Abhängigkeit von dem UICC Stadium vor Therapiebeginn zeigt Tabelle 30.

**Tabelle 30: Status im Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie**

	UICC Stadium vor Therapie					
	Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4	
Status	N	%	N	%	N	%
Keine Angabe	1	14.2	1	4.5	2	4.7
CR	2	28.5	17	77.2	22	52.3
PR	1	14.2	1	4.5	9	21.4
MR	0	0.0	0	0.0	1	2.3
nicht beurteilbar	1	14.2	0	0.0	1	2.3
PD	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Tod	0	0.0	1	4.5	2	4.7
Abbruch	1	14.2	0	0.0	1	2.3
LE	1	14.2	2	9.0	4	9.5
<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>	<b>22</b>	<b>100.0</b>	<b>42</b>	<b>100.0</b>

#### 4.4.1.2 Secondline-Therapien

12 Patienten, welche die hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie erhielten, erreichten im Reassessment keine Komplettremission (PR/MR/PD/./k.A.). Bei sechs von diesen Patienten wurde nach dem Reassessment eine Secondline-Therapie durchgeführt, zwei Patienten wurden laryngektomiert (siehe auch Tabelle 31 und Abbildung 3).

**Tabelle 31: Secondline-Therapien**

Patnr	Unter-suchung	Ergebnis			Therapie	Hist.		Ergänzende Therapie/ Bemerkungen
		PT	LK	GR				
204	Reassessment	CR	PR	PR	Mod. Radikale Neck Diss. Typ I links	R0	N0	
209	Reassessment	CR	PR	PR	Radikale Neck Diss. rechts		N+	CHEMOTHERAPIE (5-FU+CISPLATIN) 1. ZYKLUS 11.8.03, DARUNTER ENTGLEISUNG UND EXITUS
210	Reassessment	CR	PR	PR	Mod. Radikale Neck Diss. Typ III rechts	R0	N0	
512	Reassessment	PR	CR	PR	LE + Rad. Neck Diss. rechts + Sel. Neck Diss. links + Sprechfistel links.	R0	N+	adjuvante Chemotherapie mit Taxol/Carboplatin
804	Reassessment	PR	CR	PR	LE + Mod. Rad. Neck Diss. Typ II rechts + links + Sprechfistel links	R0	N0	nach LE im Juni 03 Nachweis Lokalrezidiv Hals+Lungenmetastasen -> nochmalige RT+CT
1002	Reassessment	CR	PR	PR	sel. Neck diss. li. + re.	R1	N+	

Bei den übrigen sechs Patienten mit Indikation einer Secondline-Therapie wurde diese Therapie nicht durchgeführt: diese Patienten wurde nach dem Reassessment beobachtet und erhielten teilweise später weitere Therapien, siehe Tabelle 32.

**Tabelle 32: Patienten mit Indikation zur Secondline-Therapie, aber Secondline-Therapie wurde nicht ausgeführt**

Patnr	Unter-suchung	Ergebnis			Bemerkung
		PT	LK	GR	
302	Reassessment	PR	k.A.	PR	Ödem zum Reassessment, keine patholog. Vergrößerung der LK, später: hochdosierte Solo-Decotin H - Gabe und antibiotische Therapie mit Augmentan (4 Tage): Abschwellung der Schleimhautschwellung
307	Reassessment	n.b.	n.b.	n.b.	LE + Neck Diss. nach 6-Monats-Follow-Up
309	Reassessment	PR	CR	PR	Ödem zum Reassessment und Schwellung im Halsbereich
310	Reassessment	PR	PR	PR	LE + Neck Diss. nach 6-Monats-Follow-Up
311	Reassessment	MR	PR	PR	klinisch kein sicherer Anhalt für Tumorpersistenz
807	Reassessment	PR	CR	PR	Patient lehnte LE ab

#### 4.4.2 Follow-Up Phase

In den folgenden Abschnitten ist der Remissionsstatus zu allen Follow Up-Zeitpunkten dargestellt. Der in Tabelle 33, Tabelle 35, Tabelle 37, Tabelle 39, Tabelle 41 und Tabelle 43 enthaltene Status der Gesamtremission kann für Patienten mit CR von den in Tabelle A 5, Tabelle A 6, Tabelle A 7, Tabelle A 8, Tabelle A 9 und Tabelle A 10 enthaltenen Anzahlen der Patienten mit CR abweichen, da bei folgenden Patienten eine Progression an anderen Lokalisationen als Primärtumor und regionären Lymphknoten in die Beurteilung der Gesamtremission eingegangen ist:

Patnr	Zeit-punkt	Ergebnis			Bemerkung
		PT	LK	GR	
510	FU 12	CR	CR	n.b	in Thorax-CT Lungen-Filiae bds, derzeit palliative Chemotherapie mit Taxol/Carboplatin
510	FU 18	CR	CR	MR	Lungen-Filiae, palliative Chemo Taxol/Carboplatin
217	FU 24	CR	CR	n.b	Rem.-Beurt.: Z. n. Lungenteilresektion (Keilresektion rechter Lungenunterlappen) hier pulmonalen Metastasen am 11.5.05, Am 27.9.05 computertomographisch erneut dringender Verdacht auf Lungenfiliae, Vorstellung in Thoraxchirurgie geplant
510	FU 24	CR	CR	PD	wg. Lungen-Filiae
207	FU 30	CR	CR	n.b	am 7.1.05 Thoraektomie und Keilresektion aus rechter Lunge (Mittel- u. Oberlappen) - > Histo: Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms, vereinbar mit Metastasen des Larynxkarzinoms
510	FU 30	CR	CR	PD	Lungenfiliae
207	FU 36	CR	CR	PD	am 15.6.05 erneute Thorakotomie + Resektion von Lungenmetastasen, postoperative Radiotherapie der Thoraxwand bis 7/05 am 1.9.05 Tracheotomie bei Recurrensparese beidseits, perkutane Radiotherapie der Thoraxwand re u. Paravertebralregion mit 10x3 Gy bis 7/05

##### 4.4.2.1 Status im Follow-Up 6 Monate nach Reassessment

Das Ergebnis des Follow-Up 6 Monate nach Reassessment zeigt Tabelle 33. Die Angaben zum Remissionsstatus beziehen sich auf die im CRF dokumentierte Gesamtremission.

**Tabelle 33: Ergebnis des Follow-Up 6 Monate nach Reassessment**

	Tumorlokalisation				Gesamt	
	Larynx		Hypopharynx			
	N	%	N	%	N	%
<b>Status / Gesamtremission</b>						
Keine Angabe	0	0.0	1	3.2	1	1.4
CR	21	52.5	17	54.8	38	53.5
PR	2	5.0	1	3.2	3	4.2
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	1	2.5	2	6.4	3	4.2
nicht beurteilbar	0	0.0	1	3.2	1	1.4
Tod	7	17.5	4	12.9	11	15.4
Abbruch	2	5.0	2	6.4	4	5.6
LE	7	17.5	3	9.7	10	14.1
<i>LE / CR</i>	5	12.5	1	3.2	6	8.4
<i>LE / PR</i>	1	2.5	0	0.0	1	1.4
<i>LE / MR</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / PD</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / nicht beurt.</i>	0	0.0	1	3.2	1	1.4
<i>LE / keine Angabe</i>	1	2.5	1	3.2	2	2.8
<b>Gesamt</b>	40	100.0	31	100.0	71	100.0

Ein Non-Responder der mit einer Therapie außerhalb des DeLOS Protokolls behandelt wurde, erschien nicht zum 6-Monats-Follow-Up (patnr 1001: Gesamtremission keine Angabe).

Ein Non-Responder der mit einer Therapie außerhalb des DeLOS Protokolls behandelt wurde und bereits zum Reassessment nicht erschienen war, brach die Studie unmittelbar danach ab (patnr 1004). Ein weiterer Patient, der nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden war, brach die Studie zwischen dem Reassessment und dem Follow-Up 6 Monate ab (patnr 214).

Bei einem nach dem Restaging laryngektomierten Non-Responder wurde zwischen dem Reassessment und dem Follow-Up 6 Monate eine weitere Salvage Operation durchgeführt (patnr 103: selektive neck dissection links; Gesamtremission zum Follow-Up 6 Monate: nicht beurteilbar). Bei einem Non-Responder der mit einer Therapie außerhalb des DeLOS Protokolls behandelt wurde musste vor dem Follow-Up 6 Monate eine Salvage Operation durchgeführt werden (patnr 805, radikale neck dissection rechts und selektive neck dissection links: Gesamtremission zum Follow-Up 6 Monate: CR). Sechs Patienten, die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren und im Reassessment keine Komplettremission hatten, erhielten nach dem Reassessment eine Secondline-Therapie (siehe Abschnitt 4.4.1.2).

Zwei Non-Responder, die nach dem Restaging laryngektomiert wurden, verstarben zwischen Reassessment und dem Follow-Up 6 Monate (patnr 104, 1902). Sechs Patienten, die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren, verstarben zwischen Reassessment und 6-Monats-Follow-Up. Von diesen hatten zwei im Reassessment eine CR (patnr 211, 801), von einem Patienten liegt kein

Reassessment vor (patnr 1003), die anderen drei Patienten erhielten nach dem Reassessment eine Secondline-Therapie (patnr 209, 512, 804).

Eine differenzierte Darstellung des Ansprechens in Primärtumor und Lymphknoten zeigt Tabelle A 5 im Anhang.

Die Darstellung des Status zum 6-Monats-Follow-Up in Abhängigkeit von dem UICC Stadium vor Therapiebeginn zeigt Tabelle 34.

**Tabelle 34: Status im Follow-Up 6 Monate nach Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie**

	UICC Stadium vor Therapie					
	Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4	
Status	N	%	N	%	N	%
Keine Angabe	1	14.2	0	0.0	0	0.0
CR	2	28.5	15	68.1	21	50.0
PR	1	14.2	0	0.0	2	4.8
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	1	2.4
PD	0	0.0	1	4.5	2	4.8
Tod	0	0.0	1	4.5	10	23.8
Abbruch	2	28.5	0	0.0	2	4.8
LE	1	14.2	5	22.7	4	9.5
<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>	<b>22</b>	<b>100.0</b>	<b>42</b>	<b>100.0</b>

#### 4.4.2.2 Status im Follow-Up 12 Monate nach Reassessment

Das Ergebnis des Follow-Up 12 Monate nach Reassessment zeigt Tabelle 35. Die Angaben zum Remissionsstatus beziehen sich auf die im CRF dokumentierte Gesamtremission.

**Tabelle 35: Ergebnis des Follow-Up 12 Monate nach Reassessment**

	Tumorlokalisation				Gesamt	
	Larynx		Hypopharynx			
	N	%	N	%	N	%
<b>Status / Gesamtremission</b>						
Keine Angabe	0	0.0	2	6.4	2	2.8
CR	20	50.0	13	41.9	33	46.4
PR	1	2.5	1	3.2	2	2.8
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	1	2.5	1	3.2	2	2.8
nicht beurteilbar	0	0.0	1	3.2	1	1.4
Tod	7	17.5	5	16.1	12	16.9
Abbruch	3	7.5	2	6.4	5	7.0
LE	8	20.0	6	19.3	14	19.7
<i>LE / CR</i>	6	15.0	1	3.2	7	9.8
<i>LE / PR</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / MR</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / PD</i>	0	0.0	2	6.4	2	2.8
<i>LE / nicht beurt.</i>	2	5.0	1	3.2	3	4.2
<i>LE / keine Angabe</i>	0	0.0	2	6.4	2	2.8
<b>Gesamt</b>	40	100.0	31	100.0	71	100.0

Zwei Non-Responder, die mit einer Therapie außerhalb des DeLOS Protokolls behandelt wurden, erschienen nicht zum 12-Monats-Follow-Up (patnr 1001, 1005: Gesamtremission keine Angabe).

Ein Non-Responder, der nach dem Restaging mit einer neck dissection behandelt wurde, brach die Teilnahme an der Studie zwischen dem Follow-Up 6 Monate und dem Follow-Up 12 Monate ab (patnr 515).

Vier weitere Patienten, die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren, mussten zwischen dem Follow-Up 6 Monate und dem Follow-Up 12 Monate laryngektomiert werden (patnr 107, 203, 307, 310). Drei von diesen Patienten hatten zum Follow-Up 6 Monate keine Komplettremission. Bei zwei weiteren Patienten, die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren, wurden zwischen dem Follow-Up 6 Monate und dem Follow-Up 12 Monate zusätzliche Therapien wegen eines Rezidivs (patnr 216: palliative Chemotherapie), bzw. eines Zweitkarzinoms (patnr 1207: sanierende Operation durch Lobektomie) notwendig.

Ein Patient, der nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden war, verstarb kurz nach dem 6-Monats-Follow-Up (patnr 210). Dieser Patient hatte zum Reassessment PR erreicht, erhielt eine Secondline-Therapie hatte aber zum 6-Monats-Follow-Up in der Gesamtremission PD.

Eine differenzierte Darstellung des Ansprechens in Primärtumor und Lymphknoten zeigt Tabelle A 6 im Anhang.

Die Darstellung des Status zum 12-Monats-Follow-Up in Abhängigkeit von dem UICC Stadium vor Therapiebeginn zeigt Tabelle 36.

**Tabelle 36: Status im Follow-Up 12 Monate nach Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie**

	UICC Stadium vor Therapie					
	Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4	
Status	N	%	N	%	N	%
Keine Angabe	1	14.2	0	0.0	1	2.3
CR	2	28.5	15	68.1	16	38.0
PR	1	14.2	0	0.0	1	2.3
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	1	2.3
PD	0	0.0	1	4.5	1	2.3
Tod	0	0.0	1	4.5	11	26.1
Abbruch	2	28.5	0	0.0	3	7.1
LE	1	14.2	5	22.7	8	19.0
<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>	<b>22</b>	<b>100.0</b>	<b>42</b>	<b>100.0</b>

#### **4.4.2.3 Status im Follow-Up 18 Monate nach Reassessment**

Das Ergebnis des Follow-Up 18 Monate nach Reassessment zeigt Tabelle 37. Die Angaben zum Remissionsstatus beziehen sich auf die im CRF dokumentierte Gesamtremission.

**Tabelle 37: Ergebnis des Follow-Up 18 Monate nach Reassessment**

	Tumorlokalisation				Gesamt	
	Larynx		Hypopharynx			
	N	%	N	%	N	%
<b>Status / Gesamtremission</b>						
Keine Angabe	1	2.5	3	9.6	4	5.6
CR	20	50.0	8	25.8	28	39.4
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MR	0	0.0	1	3.2	1	1.4
PD	0	0.0	2	6.4	2	2.8
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Tod	8	20.0	9	29.0	17	23.9
Abbruch	4	10.0	3	9.7	7	9.8
LE	7	17.5	5	16.1	12	16.9
<i>LE / CR</i>	4	10.0	4	12.9	8	11.2
<i>LE / PR</i>	1	2.5	0	0.0	1	1.4
<i>LE / MR</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / PD</i>	1	2.5	0	0.0	1	1.4
<i>LE / nicht beurt.</i>	1	2.5	0	0.0	1	1.4
<i>LE / keine Angabe</i>	0	0.0	1	3.2	1	1.4
<b>Gesamt</b>	40	100.0	31	100.0	71	100.0

Zwei Non-Responder, die mit einer Therapie außerhalb des DeLOS Protokolls behandelt wurden, erschienen nicht zum 18-Monats-Follow-Up (patnr 1001, 1005: Gesamtremission keine Angabe), ebenso zwei Patienten die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren (patnr 202, 311: Gesamtremission keine Angabe).

Ein Non-Responder, der nach dem Restaging laryngektomiert wurde, brach die Teilnahme an der Studie nach dem Follow-Up 12 Monate ab (patnr 514), ebenso ein Patient der nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden war (patnr 1602).

Ein Non-Responder, der nach dem Restaging laryngektomiert wurde und später nochmals operiert worden ist, verstarb zwischen dem Follow-Up 12 Monate und dem Follow-Up 18 Monate (patnr 103). Vier Patienten, die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren, verstarben nach dem 12-Monats-Follow-Up (patnr 216, 305, 512, 1901), zwei von ihnen hatten nach dem Reassessment eine Laryngektomie (patnr 305, 512). Ein Patient, der nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden war und beim 12-Monats-Follow-Up keine Komplettremission hatte, erhielt nach dem 12-Monats-Follow-Up eine palliative Chemotherapie (patnr 510). Zwei weitere Patienten, die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren, wurden nach dem 12-Monats-Follow-Up laryngektomiert (patnr 901, 1207).

Eine differenzierte Darstellung des Ansprechens in Primärtumor und Lymphknoten zeigt Tabelle A 7 im Anhang.

Die Darstellung des Status zum 18-Monats-Follow-Up in Abhängigkeit von dem UICC Stadium vor Therapiebeginn zeigt Tabelle 38.

**Tabelle 38: Status im Follow-Up 18 Monate nach Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie**

	UICC Stadium vor Therapie					
	Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4	
Status	N	%	N	%	N	%
Keine Angabe	1	14.2	0	0.0	3	7.1
CR	3	42.8	13	59.0	12	28.5
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MR	0	0.0	0	0.0	1	2.3
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	0	0.0	0	0.0	2	4.7
Tod	0	0.0	3	13.6	14	33.3
Abbruch	2	28.5	1	4.5	4	9.5
LE	1	14.2	5	22.7	6	14.3
<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>	<b>22</b>	<b>100.0</b>	<b>42</b>	<b>100.0</b>

#### 4.4.2.4 Status im Follow-Up 24 Monate nach Reassessment

Das Ergebnis des Follow-Up 24 Monate nach Reassessment zeigt Tabelle 39. Die Angaben zum Remissionsstatus beziehen sich auf die im CRF dokumentierte Gesamtremission.

**Tabelle 39: Ergebnis des Follow-Up 24 Monate nach Reassessment**

	Tumorlokalisation				Gesamt	
	Larynx		Hypopharynx			
	N	%	N	%	N	%
<b>Status / Gesamtremission</b>						
Keine Angabe	3	7.5	3	9.6	6	8.4
CR	17	42.5	9	29.0	26	36.6
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	0	0.0	1	3.2	1	1.4
nicht beurteilbar	1	2.5	0	0.0	1	1.4
Tod	9	22.5	10	32.2	19	26.7
Abbruch	4	10.0	3	9.6	7	9.8
LE	6	15.0	5	16.1	11	15.5
<i>LE / CR</i>	4	10.0	1	3.2	5	7.0
<i>LE / PR</i>	1	2.5	0	0.0	1	1.4
<i>LE / MR</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / PD</i>	0	0.0	1	3.2	1	1.4
<i>LE / nicht beurt.</i>	1	2.5	1	3.2	2	2.8
<i>LE / keine Angabe</i>	0	0.0	2	6.4	2	2.8
<b>Gesamt</b>	40	100.0	31	100.0	71	100.0

Zwei Non-Responder, die mit einer Therapie außerhalb des DeLOS Protokolls behandelt wurden, erschienen nicht zum 24-Monats-Follow-Up (patnr 1001, 1005: Gesamtremission keine Angabe), ebenso vier weitere Patienten, die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren (patnr 102, 202, 311, 1205: Gesamtremission keine Angabe).

Drei Patienten, die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren, erhielten nach dem 18-Monats-Follow-Up eine zusätzliche Therapie (patnr 205: Nachweis Rezidiv: palliative Chemotherapie; patnr 310: Chemotherapie, patnr 802: neck dissection + anschließende perkutane Radiochemotherapie). Einer dieser Patienten verstarb vor dem 24-Monats-Follow-Up (patnr 205). Ein weiterer Patient, der nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden war, verstarb nach dem 18-Monats-Follow-Up (patnr 1207).

Eine differenzierte Darstellung des Ansprechens in Primärtumor und Lymphknoten zeigt Tabelle A 8 im Anhang.

Die Darstellung des Status zum 24-Monats-Follow-Up in Abhängigkeit von dem UICC Stadium vor Therapiebeginn zeigt Tabelle 40.

**Tabelle 40: Status im Follow-Up 24 Monate nach Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie**

	UICC Stadium vor Therapie					
	Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4	
Status	N	%	N	%	N	%
Keine Angabe	2	28.5	0	0.0	4	9.5
CR	2	28.5	13	59.0	11	26.1
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	1	2.3
PD	0	0.0	0	0.0	1	2.3
Tod	0	0.0	4	18.1	15	35.7
Abbruch	2	28.5	1	4.5	4	9.5
LE	1	14.2	4	18.1	6	14.3
<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>	<b>22</b>	<b>100.0</b>	<b>42</b>	<b>100.0</b>

#### 4.4.2.5 Status im Follow-Up 30 Monate nach Reassessment

Das Ergebnis des Follow-Up 30 Monate nach Reassessment zeigt Tabelle 41. Die Angaben zum Remissionsstatus beziehen sich auf die im CRF dokumentierte Gesamtremission.

**Tabelle 41: Ergebnis des Follow-Up 30 Monate nach Reassessment**

	Tumorlokalisation				Gesamt	
	Larynx		Hypopharynx			
	N	%	N	%	N	%
<b>Status / Gesamtremission</b>						
Keine Angabe	4	10.0	0	0.0	4	5.6
CR	13	32.5	10	32.2	23	32.3
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	0	0.0	1	3.2	1	1.4
nicht beurteilbar	1	2.5	0	0.0	1	1.4
Tod	13	32.5	13	41.9	26	36.7
Abbruch	4	10.0	4	12.9	8	11.2
LE	5	12.5	3	9.6	8	11.2
<i>LE / CR</i>	5	12.5	1	3.2	6	8.4
<i>LE / PR</i>	0	2.5	0	0.0	0	0.0
<i>LE / MR</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / PD</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / nicht beurt.</i>	0	0.0	1	3.2	1	1.4
<i>LE / keine Angabe</i>	0	0.0	1	3.2	1	1.4
<b>Gesamt</b>	40	100.0	31	100.0	71	100.0

Vier Patienten, die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren, erschienen nicht zum 30-Monats-Follow-Up (patnr 102, 311, 808, 1205: Gesamtremission keine Angabe).

Ein Patient, der nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden war, hat die Teilnahme an der Studie nach dem Follow-Up 24 Monate abgebrochen (patnr 1701).

Zwei andere Patienten, die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren, erhielten nach dem Follow-Up 24 Monate weitere Therapien (patnr 203: palliative Chemotherapie, patnr 207: Lungenmetastasen, Thorakotomie und Keilresektion aus rechter Lunge). Einer dieser Patienten verstarb noch vor dem Follow-Up 30 Monate (patnr 203). Fünf weitere Patienten, die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren, verstarben ebenfalls noch vor dem Follow-Up 30 Monate (patnr 204, 301, 303, 310, 1202).

Ein Non-Responder, der mit einer Therapie außerhalb des DeLOS Protokolls behandelt wurde und sowohl zum Reassessment als auch zu den Follow-Up Untersuchungen 6, 12, 18 und 24 Monate nicht erschienen ist, verstarb im Zeitraum zwischen dem Follow-Up 24 Monate und dem Follow-Up 30 Monate (patnr 1001).

Eine differenzierte Darstellung des Ansprechens in Primärtumor und Lymphknoten zeigt Tabelle A 9 im Anhang.

Die Darstellung des Status zum 30-Monats-Follow-Up in Abhängigkeit von dem UICC Stadium vor Therapiebeginn zeigt Tabelle 42.

**Tabelle 42: Status im Follow-Up 30 Monate nach Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie**

	UICC Stadium vor Therapie					
	Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4	
Status	N	%	N	%	N	%
Keine Angabe	2	28.5	0	0.0	2	4.7
CR	1	14.2	10		12	28.5
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	1	2.3
PD	0	0.0	0	0.0	1	2.3
Tod	1	14.2	7	31.8	18	42.8
Abbruch	2	28.5	2	9.0	4	9.5
LE	1	14.2	3	13.6	4	9.5
<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>	<b>22</b>	<b>100.0</b>	<b>42</b>	<b>100.0</b>

#### **4.4.2.6 Status im Follow-Up 36 Monate nach Reassessment**

Das Ergebnis des Follow-Up 36 Monate nach Reassessment zeigt Tabelle 43. Die Angaben zum Remissionsstatus beziehen sich auf die im CRF dokumentierte Gesamtremission.

**Tabelle 43: Ergebnis des Follow-Up 36 Monate nach Reassessment**

	Tumorlokalisation				Gesamt	
	Larynx		Hypopharynx			
	N	%	N	%	N	%
<b>Status / Gesamtremission</b>						
Keine Angabe	1	2.5	0	0.0	1	1.4
CR	15	37.5	9	29.0	24	33.8
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	1	2.5	1	3.2	2	2.8
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Tod	14	35.0	14	45.3	28	39.4
Abbruch	4	10.0	4	12.9	8	11.2
LE	5	12.5	3	9.6	8	11.2
<i>LE / CR</i>	5	12.5	1	3.2	6	8.4
<i>LE / PR</i>	0	2.5	0	0.0	0	0.0
<i>LE / MR</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / PD</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>LE / nicht beurt.</i>	0	0.0	1	3.2	1	1.4
<i>LE / keine Angabe</i>	0	0.0	1	3.2	1	1.4
<b>Gesamt</b>	40	100.0	31	100.0	71	100.0

Ein Patient, der nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden war, erschien nicht zum 36-Monats-Follow-Up (patnr 311: Gesamtremission keine Angabe). Die Informationen zum Gesamtüberleben und laryngektomiefreien Überleben dieses Patienten stammen aus einem Arztbrief.

Ein weiterer Patient erhielt nach dem 30-Monats-Follow-Up eine zusätzliche Therapie (patnr 207: erneute Thorakotomie und Sektion von Lungenmetastasen, anschließend postoperative perkutane Radiotherapie der Thoraxwand). Der Patient war am Studienende in palliativer Situation. Zwei Patienten, die nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden waren, verstarben nach dem 30-Monats-Follow-Up (patnr 217, 802).

Ein Patient, der nach dem Restaging mit der akzelerierten hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt worden war und vom 6-Monats-Follow-Up bis zum 36-Monats-Follow-Up in Komplettremission war, verstarb nach dem 36-Monats-Follow-Up an einer anderen, nicht näher bekannten Erkrankung (patnr 807).

Eine differenzierte Darstellung des Ansprechens in Primärtumor und Lymphknoten zeigt Tabelle A 10 im Anhang.

Die Darstellung des Status zum 36-Monats-Follow-Up in Abhängigkeit von dem UICC Stadium vor Therapiebeginn zeigt Tabelle 44.

**Tabelle 44: Status im Follow-Up 36 Monate nach Reassessment und UICC-Stadium vor Therapie**

Status	UICC Stadium vor Therapie					
	Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4	
	N	%	N	%	N	%
Keine Angabe	0	0.0	0	0.0	1	2.3
CR	3	42.8	10	45.4	11	26.1
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	0	0.0	0	0.0	2	4.7
Tod	1	14.2	7	31.8	20	47.6
Abbruch	2	28.5	2	9.0	4	9.5
LE	1	14.2	3	13.6	4	9.5
<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>	<b>22</b>	<b>100.0</b>	<b>42</b>	<b>100.0</b>

#### 4.4.3 Krankheitsverläufe

Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Krankheits- und Therapieverläufe. Details zu relevanten Ereignissen sind diesem Abschnitt und den entsprechenden Tabellen des Anhangs zu entnehmen.

#### **Laryngektomien und Todesfälle:**

Einen Gesamtüberblick über alle Salvageoperationen gibt Tabelle A 23 im Anhang. Insgesamt wurden 20 Patienten laryngektomiert (siehe Tabelle 27, auch Tabelle 31, sowie Tabelle A 23 im Anhang).

Während der Studienteilnahme sind 29 Patienten verstorben, davon 24 Patienten tumorbedingt. Da keine reliable Dokumentation der Todesursache erfolgt ist, sind keine weiteren differenzierten Aussagen zur Todesursache möglich. Detaillierte Informationen über die Todesfälle enthält Tabelle A 29 im Anhang.

#### **Rezidive / Zweitkarzinome / neue Karzinome:**

Das Auftreten und die Therapie von Rezidiven und Zweitkarzinomen bzw. neuen Karzinomen ist in den Kliniken nicht einheitlich dokumentiert worden. Die Informationen wurden zum Teil als handschriftliche Bemerkung auf verschiedenen CRF Seiten notiert. Tabelle A 30 im Anhang gibt eine Übersicht.

#### **Ansprechen auf Behandlung:**

Insgesamt 35 Patienten haben die Studie protokollgemäß mit dem Follow-Up 36 Monate abgeschlossen. Von diesen Patienten hatten 8 während der Studienteilnahme eine Laryngektomie (patnr 105, 107, 307, 401, 516, 806, 901, 1601). Bei zwei Patienten traten bis zum 36-Monats-Follow-Up Rezidive/Zweitkarzinome/neue Karzinome auf (patnr 207, 510). Bei zwei weiteren Patienten konnte der Larynx durch eine Therapie außerhalb des DeLOS Protokolls erhalten werden (patnr 805, 1005, siehe Abschnitt 4.3.4.3). Insgesamt gibt es 23 Patienten mit erhaltenem Larynx, bei denen nach Induktionschemotherapie und anschließender akzelerierter hyperfraktionierter Strahlentherapie bis zum Studienende keine Rezidive, Zweitkarzinome oder neue Tumorerkrankungen auftraten. Von diesen 23 Patienten verstarb ein Patient ca. 8 Monate nach dem 36 Monats Follow Up (patnr 807: sonstige Todesursache; andere Erkrankung, nicht näher bekannt).

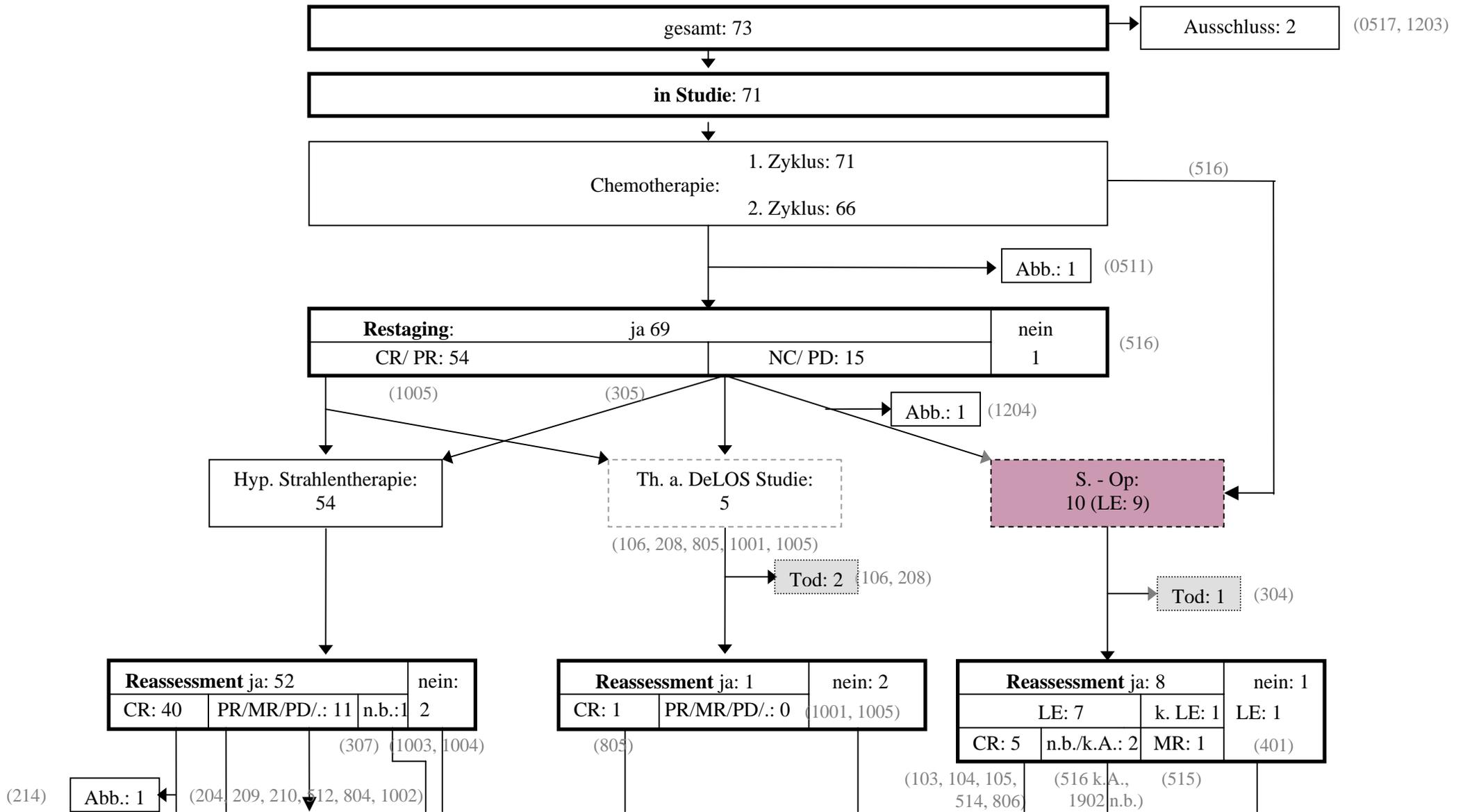
Eine Übersicht über die 35 Patienten, die die Studie protokollgemäß beendet haben, zeigt Tabelle A 31 im Anhang.

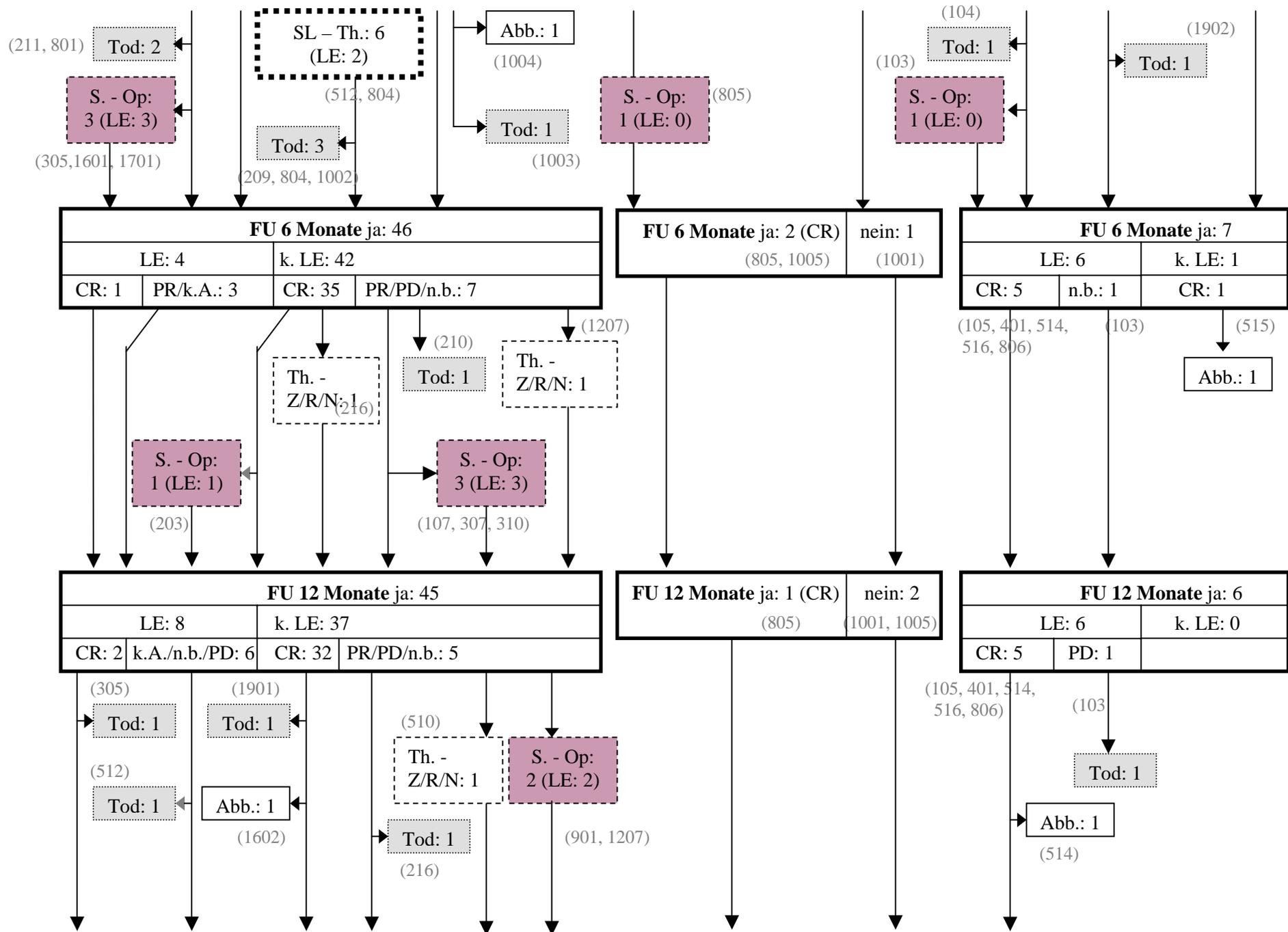
**Studienabbrecher:**

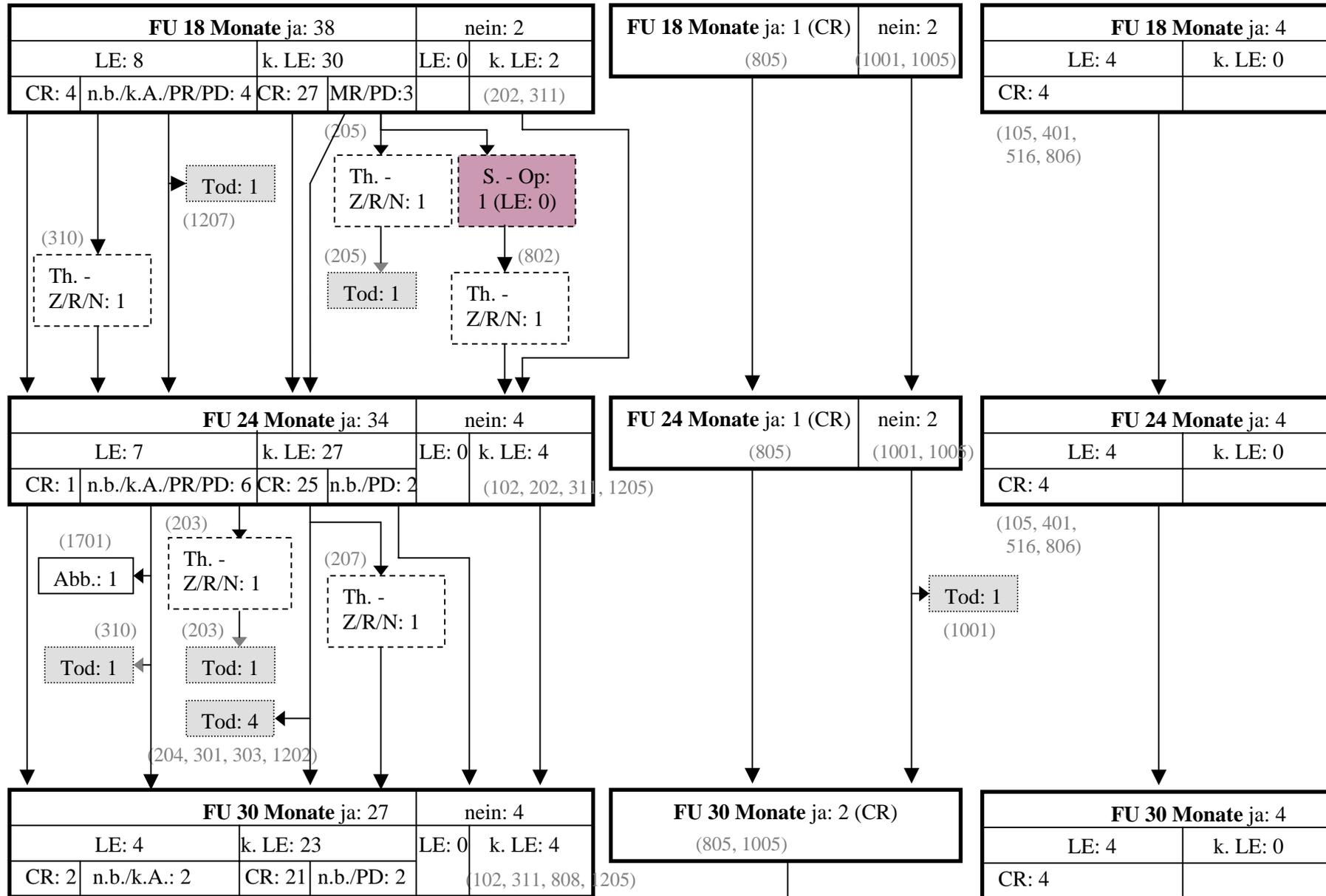
Insgesamt 8 Patienten haben die Teilnahme an der Studie abgebrochen. Zwei Patienten hatten vor dem Studienabbruch eine Laryngektomie (patnr 514, 1701). Bei 5 Patienten wurde als Grund angegeben, dass der Patient nicht mehr zu Kontroll- und Abschlussuntersuchung erschienen ist. Ein Patient hat angegeben, dass er sich anderweitig behandeln lässt (patnr 511), ein weiterer Patient wünschte bei Wohlbefinden keine Verlaufskontrolle mehr (patnr 515). Bei einem Patienten war die Ursache für den Studienabbruch eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes (patnr 1701: 2. Ca. Darm, Patient in sehr schlechtem Allgemeinzustand, infauste Situation, keine Vorstellung mehr möglich). Details zu den Studienabbrechern sind der Tabelle A 32 zu entnehmen.

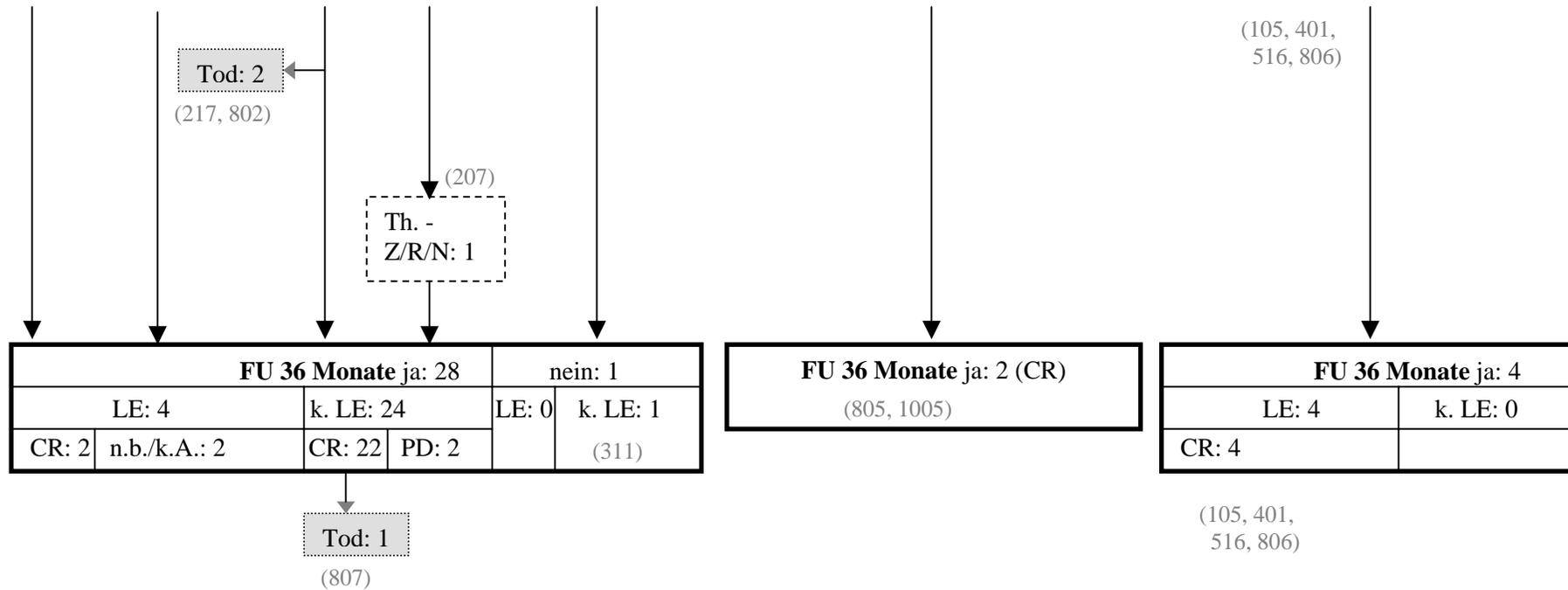
Abbildung 3: Patientenflussdiagramm

Patientenflussdiagramm DeLOS- Pilotstudie









Die auf ein Follow Up Kästchen treffenden senkrechten Pfeile sind bezogen auf das gesamte Kästchen, nicht auf einzelne Teile des Kästchens.

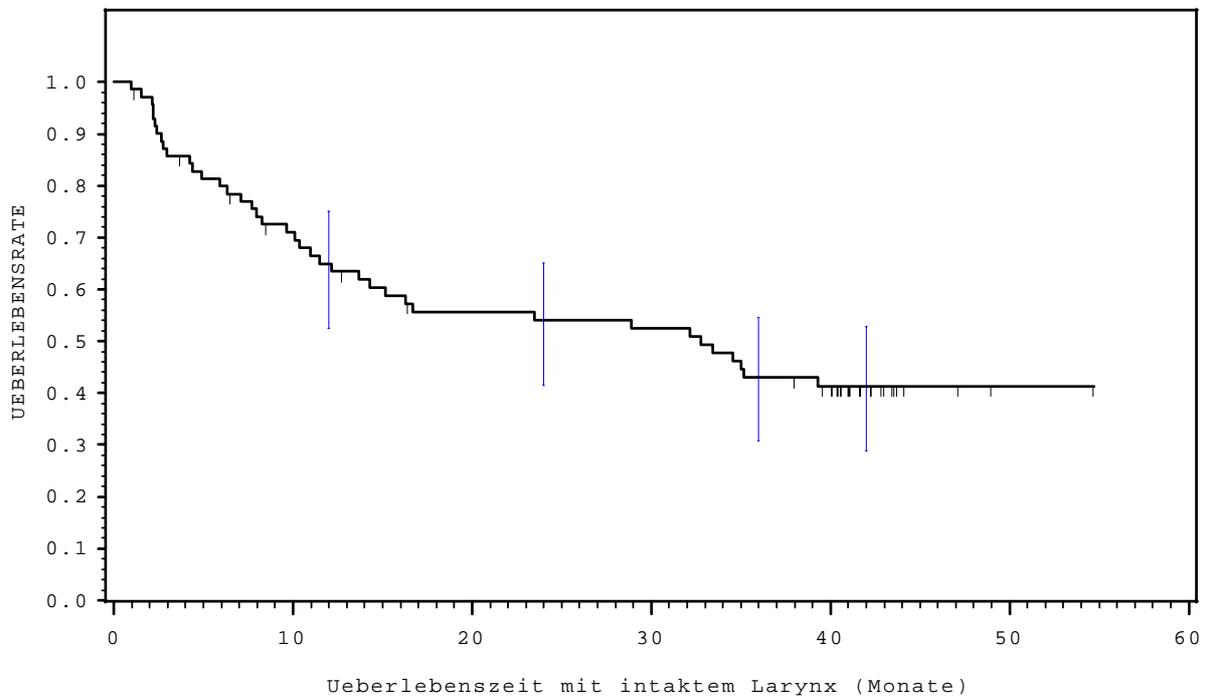
Tod:	n = 29
Abbruch:	n = 8
Salvage Op:	n = 28 (LE: 20)
Secondline Therapien:	n = 6 (LE: 2)

S. – Op:	Salvage Operation
SL – Th.:	Secondline Therapie
Th. a. DeLOS Studie:	Therapie außerhalb der DeLOS Pilotstudie
Th. - Z/R/N:	Therapie Zweitkarzinom/Rezidiv/neues Karzinom (keine einheitliche Dokumentation)
k.A.:	keine Angabe
n.b.:	nicht beurteilbar

#### 4.4.4 Überleben mit intaktem Larynx

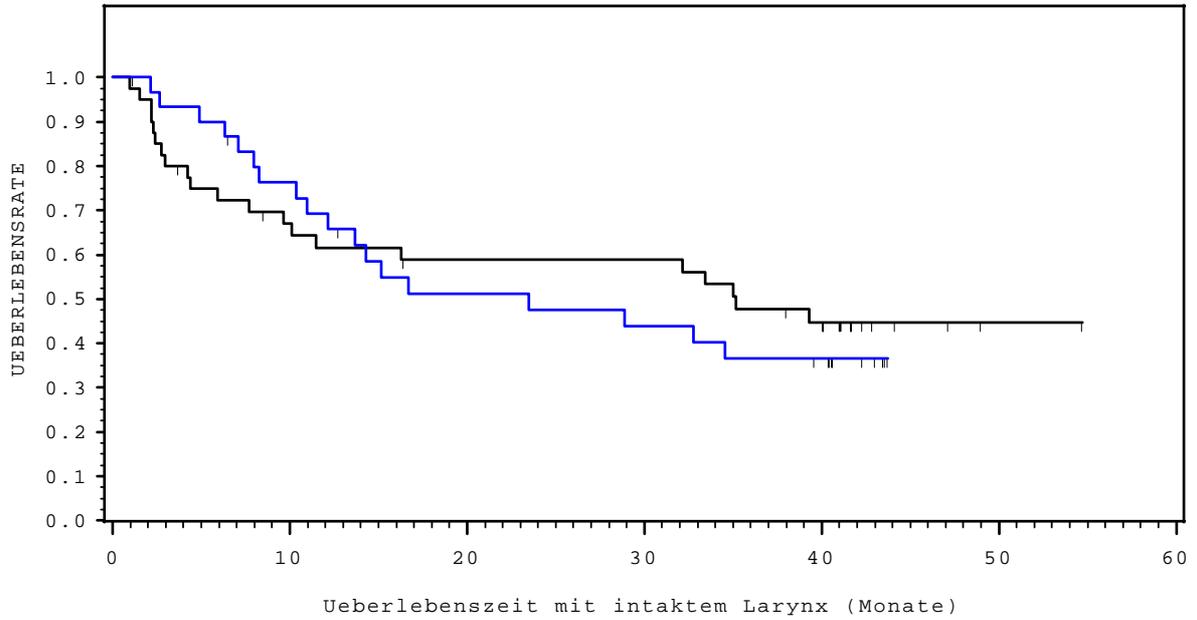
Die mediane Beobachtungszeit bezüglich der Ereignisse Laryngektomie oder Tod (bzw. Beobachtungsende wenn keines der beiden Ereignisse eingetreten ist) beträgt 16.7 Monate (Range: 1.0 – 54.7 Monate; n = 71). Die Kaplan-Meier-Kurve für das laryngektomiefreie Überleben einschließlich der 95%-Konfidenzintervalle für die Zeitpunkte 12, 24, 36 und 42 Monate zeigt Abbildung 4. Die Raten zu den einzelnen Zeitpunkten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Zeitpunkt	Rate	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
12 Monate	65.0%	53.7%	76.3%
24 Monate	54.1%	42.1%	66.0%
36 Monate	43.0%	30.9%	55.0%
42 Monate	41.3%	29.3%	53.3%



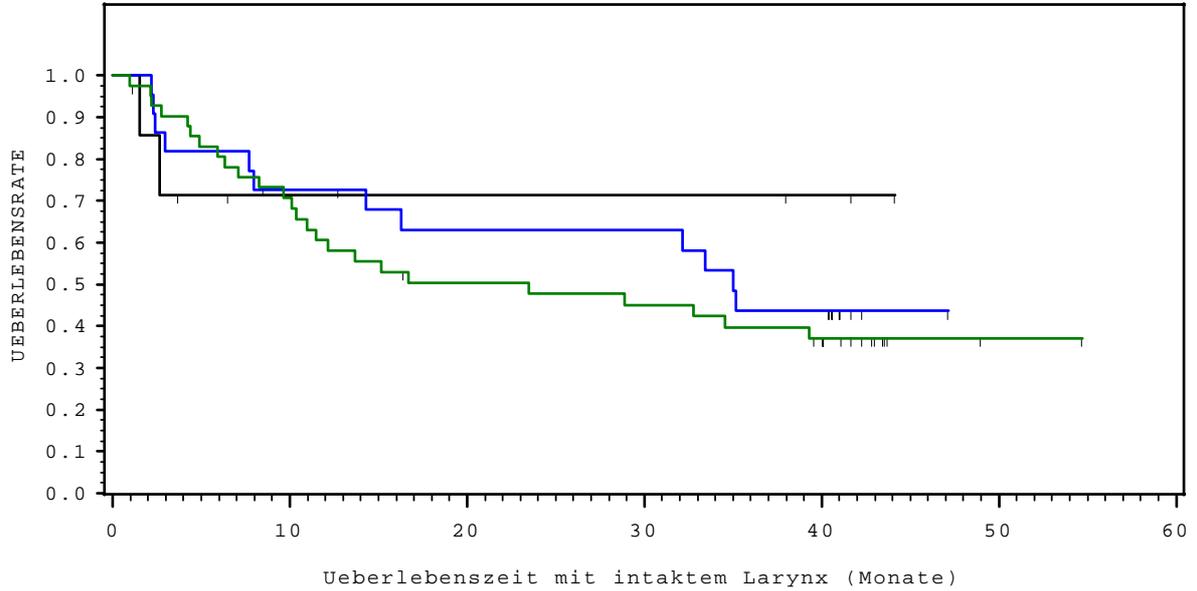
**Abbildung 4: Überleben mit intaktem Larynx**

Abbildung 5 bzw. Abbildung 6 zeigen die Kurven für das laryngektomiefreie Überleben getrennt nach Tumorlokalisation (Larynx/Hypopharynx) bzw. nach UICC Stadium vor Therapie.



Larynx: N=40 —  
 Hypopharynx: N=31 —

**Abbildung 5: Überleben mit intaktem Larynx – Tumorlokalisation vor Therapiebeginn**



Stadium II: N= 7 —  
 Stadium III N= 22 —  
 Stadium IV: N= 42 —

**Abbildung 6: Überleben mit intaktem Larynx – UICC Stadium vor Therapiebeginn**

### Explorative Analysen des Überlebens mit intaktem Larynx:

Die Unterschiede in den Überlebenskurven für die Gruppen Larynx/Hypopharynx sind zum Teil therapiebedingt (Patienten mit Primärlokalisierung ‚Larynx‘ erhielten öfter eine Laryngektomie). Eine explorative Untersuchung auf Unterschiede im Überleben mit intaktem Larynx für die durch die Tumorlokalisierung bestimmten Gruppen Larynx/Hypopharynx ist daher nicht ausgeführt.

Die explorative Analyse der Überlebenskurven für die durch das UICC Stadium bestimmten Gruppen mit dem Trend Test ergibt einen p-Wert von 0.66. Dieser p-Wert ist als deskriptives Maß zu interpretieren.

#### 4.4.5 Gesamtüberleben

Die mediane Gesamtbeobachtungszeit bezüglich des Ereignisses Tod (bzw. Beobachtungsende, wenn das Ereignis nicht eingetreten ist) beträgt 39.5 Monate (Range: 1.1 – 57.8 Monate, n = 71). Die Überlebenskurve einschließlich der 95%-Konfidenzintervalle für die Zeitpunkte 12, 24, 36 und 42 Monate zeigt Abbildung 7. Die Raten zu den einzelnen Zeitpunkten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Zeitpunkt	Rate	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
12 Monate	85.4%	77.0%	93.8%
24 Monate	74.6%	64.1%	85.0%
36 Monate	60.3%	48.4%	72.2%
42 Monate	56.5%	44.2%	68.8%

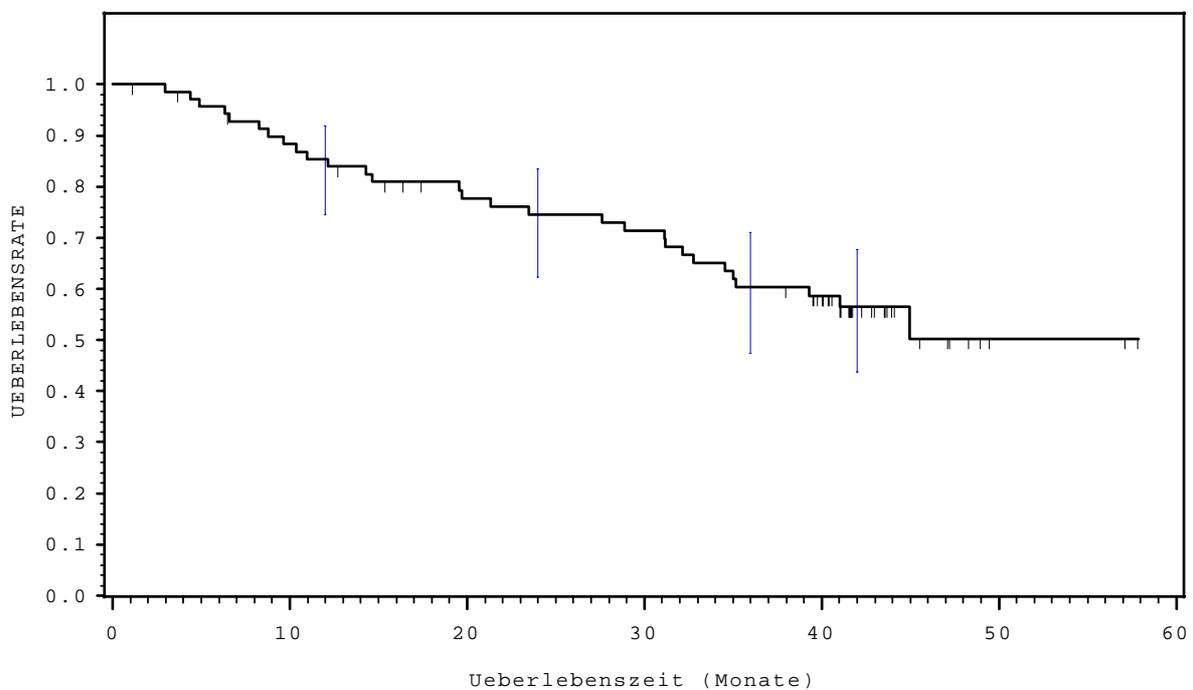
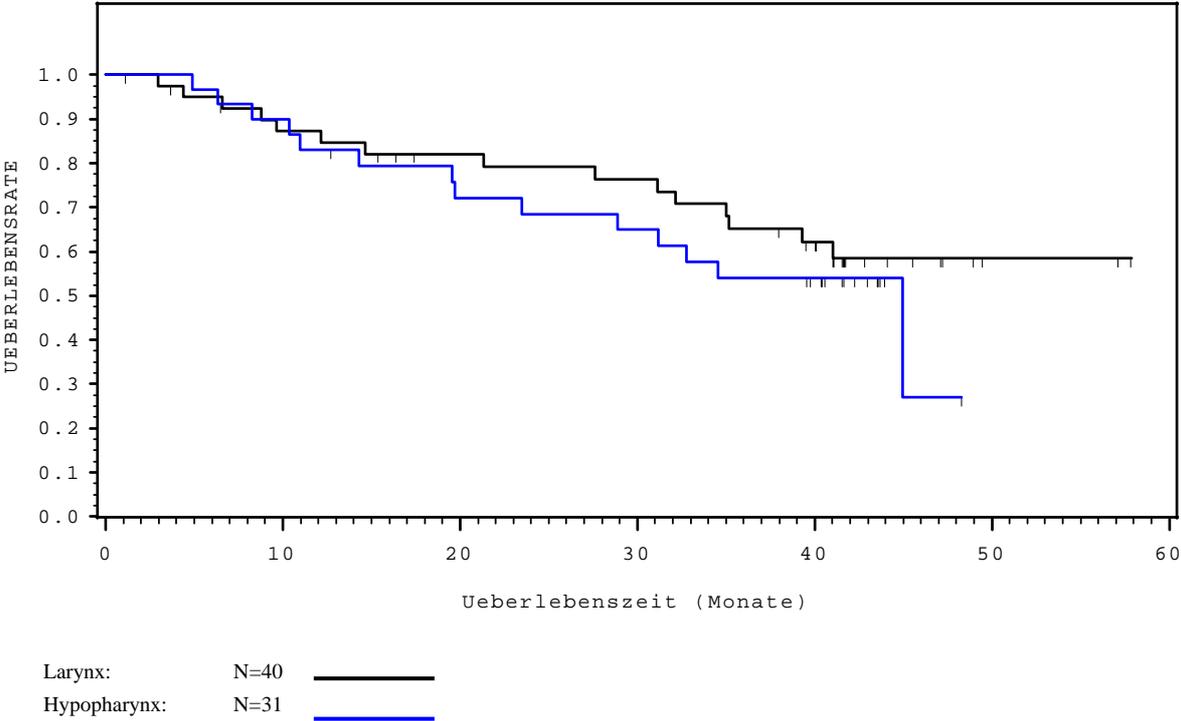
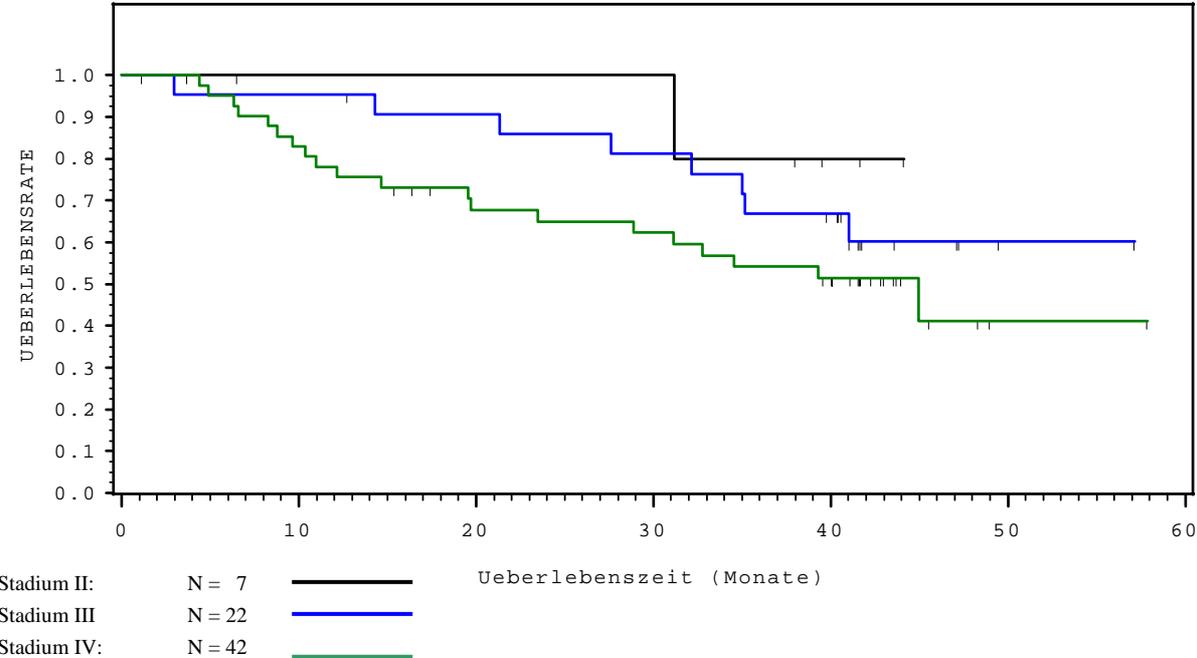


Abbildung 7: Gesamtüberleben

Abbildung 8 bzw. Abbildung 9 zeigen die Kurven für das Überleben getrennt nach Tumorlokalisation (Larynx/Hypopharynx ) bzw. nach UICC Stadium vor Therapie.



**Abbildung 8: Gesamtüberleben – Tumorlokalisation vor Therapiebeginn**



**Abbildung 9: Gesamtüberleben – UICC Stadium vor Therapiebeginn**

### **Explorative Analysen des Gesamtüberlebens:**

Der Vergleich der Überlebenskurven der durch die Tumorlokalisation bestimmten Gruppen Larynx/Hypopharynx mit dem LOG RANK Test ergibt einen p-Wert von 0.40. Der Vergleich der Überlebenskurven der durch das UICC Stadium bestimmten Gruppen mit dem TREND Test ergibt einen p-Wert von 0.26. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Analysen sind beide p-Werte nur als deskriptives Maß zu interpretieren.

## **4.5 Sicherheit**

### *4.5.1 Akute Nebenwirkungen nach Common Toxicity Criteria*

Die Verteilungen der Ausprägungen der Nebenwirkungen nach Common Toxicity Criteria (CTC) zu den verschiedenen Zeitpunkten während der Therapie und beim Reassessment zeigen Tabelle 45, Tabelle 46, Tabelle 47 und Tabelle 48.

Nach dem ersten Chemotherapiezyklus traten bei zwei Patienten Übelkeit Grad 3, bei jeweils einem Patienten eine Ösophagitis/Dysphagie Grad 3 und Grad 4, bei jeweils einem Patienten eine Dyspnoe bzw. Infektion Grad 3 auf. Als sonstige Nebenwirkungen wurden Leukopenie und Niereninsuffizienz mit Grad 3 angegeben. Alle anderen beobachteten Nebenwirkungen waren vom Grad 2 oder schwächer.

Nach dem zweiten Chemotherapiezyklus wurden folgende Nebenwirkungen vom Grad 3 und Grad 4 beobachtet: Übelkeit Grad 3 drei Patienten, Ösophagitis/ Dysphagie zwei Patienten Grad 3 und Grad 4, Dyspnoe ein Patient Grad 3, Sonstige ein Patient mit Leberinsuffizienz Grad 3.

Nach der Strahlentherapie wurden 49 Nebenwirkungen vom Grad 3 und vier Nebenwirkungen Grad 4 beobachtet, davon erwartungsgemäß überwiegend Ösophagitis/ Dysphagie (Grad 3: 17, Grad 4: 3) und Mukositis (Grad 3: 17, Grad 4: 1).

Beim Reassessment wurden bei Patienten mit hyperfraktionierter akzelerierter Strahlentherapie sieben bzw. drei mal Ösophagitis/ Dysphagie Grad 3 bzw. 4 festgestellt, drei mal Mukositis vom Grad 3 und einmal eine Beeinträchtigung der Funktion des Kehlkopfes Grad 3 beobachtet. Alle anderen Nebenwirkungen hatten, soweit aufgetreten, ein geringeren Grad.

**Tabelle 45: Akute Nebenwirkungen nach der Chemotherapie (CTC)**

1 Woche nach 1. Zyklus Chemotherapie	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		n.m.		Z.n. LE		n.d.	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Übelkeit</b>	40	59.7	19	28.3	6	8.9	2	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Erbrechen</b>	55	82.0	8	11.9	4	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Ösophagitis/Dysphagie</b>	48	71.6	16	23.8	1	1.4	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Mukositis (RTOG)</b>	57	85.0	8	11.9	2	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Dyspnoe</b>	62	92.5	1	1.4	3	4.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Kehlkopf (RTOG)</b>	35	52.2	25	37.3	7	10.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Gehör/Hörvermögen</b>	65	97.0	2	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Haut/Unterhaut lokal</b>	62	92.5	5	7.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Infektion</b>	65	97.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Sonstige</b>	31	63.2	11	22.4	2	4.0	2	4.0	0	0.0	3	6.1	0	0.0	0	0.0

n.m. = Graduierung nicht möglich

**Tabelle 45: Akute Nebenwirkungen nach der Chemotherapie (CTC) (Forts.)**

1 Woche nach Zyklus Chemotherapie	2.	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		n.m.		Z.n. LE		n.d.	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Übelkeit</b>		34	53.9	19	30.1	6	9.5	3	4.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
<b>Erbrechen</b>		50	79.3	8	12.6	4	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
<b>Ösophagitis/Dysphagie</b>		48	76.1	11	17.4	1	1.5	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
<b>Mukositis (RTOG)</b>		50	79.3	11	17.4	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
<b>Dyspnoe</b>		60	95.2	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
<b>Kehlkopf (RTOG)</b>		34	53.9	20	31.7	8	12.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
<b>Gehör/Hörvermögen</b>		59	93.6	2	3.1	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
<b>Haut/Unterhaut lokal</b>		56	88.8	6	9.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
<b>Infektion</b>		61	96.8	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
<b>Sonstige</b>		25	50.0	12	24.0	7	14.0	1	2.0	0	0.0	4	8.0	0	0.0	1	2.0

n.m. = Graduierung nicht möglich

**Tabelle 46: Akute Nebenwirkungen nach der Strahlentherapie (CTC)**

1 Woche nach erfolgter Strahlentherapie	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		n.m.		Z.n. LE		n.d.	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Übelkeit</b>	38	71.6	9	16.9	3	5.6	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.7
<b>Erbrechen</b>	47	88.6	2	3.7	2	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.7
<b>Ösophagitis/Dysphagie</b>	6	11.3	14	26.4	11	20.7	17	32.0	3	5.6	0	0.0	0	0.0	2	3.7
<b>Mukositis (RTOG)</b>	9	16.9	8	15.0	15	28.3	17	32.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0	3	5.6
<b>Dyspnoe</b>	44	83.0	5	9.4	1	1.8	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.7
<b>Kehlkopf (RTOG)</b>	11	20.7	11	20.7	22	41.5	6	11.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.6
<b>Gehör/Hörvermögen</b>	46	86.7	3	5.6	2	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.7
<b>Haut/Unterhaut lokal</b>	11	20.7	12	22.6	21	39.6	6	11.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.6
<b>Infektion</b>	45	84.9	3	5.6	2	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.6
<b>Sonstige</b>	22	52.3	9	21.4	5	11.9	1	2.3	0	0.0	3	7.1	0	0.0	2	4.7

n.m. = Graduierung nicht möglich

**Tabelle 47: Akute Nebenwirkungen nach der hyperfraktionierten akzelerierten Strahlentherapie beim Reassessment (CTC)**

Woche 6 nach hyperfr. akzel. Strahlentherapie	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		n.m.		Z.n. LE		n.d.	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Übelkeit</b>	47	92.1	3	5.8	1	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Erbrechen</b>	50	98.0	1	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Ösophagitis/Dysphagie</b>	18	35.2	15	29.4	8	15.6	7	13.7	3	5.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Mukositis (RTOG)</b>	19	37.2	22	43.1	7	13.7	3	5.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Dyspnoe</b>	41	80.3	2	3.9	8	15.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Kehlkopf (RTOG)</b>	12	23.5	24	47.0	14	27.4	1	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Gehör/Hörvermögen</b>	47	92.1	3	5.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.9
<b>Haut/Unterhaut lokal</b>	22	43.1	24	47.0	5	9.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Infektion</b>	49	96.0	1	1.9	1	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Sonstige</b>	26	72.2	6	16.6	2	5.5	0	0.0	0	0.0	2	5.5	0	0.0	0	0.0

n.m. = Graduierung nicht möglich

**Tabelle 48: Akute Nebenwirkungen beim Reassessment (CTC) bei Non-Respondern mit Salvageoperation nach dem Restaging**

Nach Salvage-Operation	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		n.m.		Z.n. LE		n.d.	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Übelkeit	7	87.5	1	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Erbrechen	8	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ösophagitis/Dysphagie	5	62.5	0	0.0	2	25.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Mukositis (RTOG)	5	62.5	3	37.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Dyspnoe	6	75.0	0	0.0	2	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Kehlkopf (RTOG)	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	87.5	0	0.0
Gehör/Hörvermögen	6	75.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0
Haut/Unterhaut lokal	3	37.5	3	37.5	2	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Infektion	6	75.0	1	12.5	1	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sonstige	6	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

n.m. = Graduierung nicht möglich

Von den 5 Non-Respondern mit einer Therapie außerhalb des DeLOS Protokolls wurde nur bei einem Patienten ein Reassessment durchgeführt (patnr 805). Dabei wurden nach einer kombinierten Radio- /Chemotherapie die Toxizitäten bei Ösophagitis/Dysphagie, Mukositis und beim Kehlkopf mit Grad 2 angegeben, alle anderen wurden mit Grad 0 beurteilt.

#### 4.5.2 Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up Phase

Die Dokumentation der Angaben zum Kehlkopf nach dem LENT-SOMA Score wurde bei den laryngektomierten Patienten unterschiedlich gehandhabt. In Tabelle 49 bis Tabelle 54 werden diese Patienten bei der Beurteilung der Nebenwirkungen für den Kehlkopf einheitlich in der Kategorie „Zustand nach Laryngektomie“ (Z.n.LE) berücksichtigt, was in der überwiegenden Anzahl der Fälle auch so dokumentiert worden war. Da nicht bei jeder Follow-Up-Untersuchung auch ein LENT-SOMA Bogen ausgefüllt worden ist, gibt es zum Teil Differenzen zu den Patientenzahlen in Abbildung 3.

Tabelle A 11, Tabelle A 13, Tabelle A 15, Tabelle A 17, Tabelle A 19, und Tabelle A 21 zeigen die Spätnebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score für die Non-Responder. Tabelle A 12, Tabelle A 14, Tabelle A 16, Tabelle A 18, Tabelle A 20 und Tabelle A 22 zeigen die Spätnebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score für die Responder.

**Tabelle 49: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 6-Monate nach Reassessment**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	29	52.7	11	20.0	4	7.2	1	1.8	0	0.0	10	18.1
		Stimme Heiserkeit	5	9.0	13	23.6	21	38.1	6	10.9	0	0.0	10	18.1
		Atmung	30	54.5	11	20.0	1	1.8	2	3.6	1	1.8	10	18.1
	<b>O</b>	Atmung	29	52.7	4	7.2	9	16.3	3	5.4	0	0.0	10	18.1
		Ödem	12	21.8	12	21.8	11	20.0	7	12.7	3	5.4	10	18.1
		Schleimhautintegrität	23	41.8	17	30.9	3	5.4	1	1.8	1	1.8	10	18.1
	<b>M</b>	Schmerzen	30	54.5	9	16.3	3	5.4	3	5.4	0	0.0	10	18.1
		Heiserkeit	19	34.5	18	32.7	6	10.9	2	3.6	0	0.0	10	18.1
		Respiration	33	60.0	6	10.9	2	3.6	2	3.6	2	3.6	10	18.1
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	32	58.1	18	32.7	4	7.2	1	1.8	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	27	49.0	20	36.3	7	12.7	0	0.0	1	1.8	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	27	49.0	26	47.2	2	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	28	50.9	16	29.0	3	5.4	5	9.0	3	5.4	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	36	66.6	13	24.0	3	5.5	2	3.7	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	29	53.7	20	37.0	4	7.4	0	0.0	1	1.8	0	0.0
		Ulzeration	49	90.7	5	9.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle 49: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 6-Monate nach Reassessment (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	20	36.3	33	60.0	2	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
		Gefühlsstörung	37	67.2	15	27.2	2	3.6	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	17	30.9	26	47.2	10	18.1	2	3.6	0	0.0	0	0.0	
		Ulkus/Nekrose	49	89.0	5	9.0	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0
		Teleangieektasie	32	58.1	23	41.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	22	40.0	26	47.2	5	9.0	2	3.6	0	0.0	0	0.0
		Atrophie/Kontraktion	25	45.4	26	47.2	3	5.4	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b> Ödem	39	70.9	9	16.3	7	12.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
		Gefühlsstörung	42	76.3	11	20.0	2	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	35	63.6	14	25.4	6	10.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Trockenheit	28	50.9	19	34.5	6	10.9	2	3.6	0	0.0	0	0.0
	Ulkus	51	92.7	4	7.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	

**Tabelle 50: Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 12 Monate nach Reassessment**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE		n.d.	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b> Schmerzen	23	44.2	10	19.2	4	7.6	1	1.9	0	0.0	14	26.9	0	0.0
	Stimme Heiserkeit	4	7.6	11	21.1	14	26.9	9	17.3	0	0.0	14	26.9	0	0.0
	Atmung	23	44.2	10	19.2	1	1.9	3	5.7	1	1.9	14	26.9	0	0.0
	<b>O</b> Atmung	27	51.9	5	9.6	2	3.8	4	7.6	0	0.0	14	26.9	0	0.0
	Ödem	9	17.3	9	17.3	8	15.3	9	17.3	3	5.7	14	26.9	0	0.0
	Schleimhautintegrität	23	44.2	10	19.2	4	7.6	0	0.0	1	1.9	14	26.9	0	0.0
	<b>M</b> Schmerzen	20	39.2	12	23.5	3	5.8	2	3.9	0	0.0	14	27.4	0	0.0
	Heiserkeit	11	21.5	15	29.4	10	19.6	1	1.9	0	0.0	14	27.4	0	0.0
	Respiration	24	47.0	7	13.7	2	3.9	1	1.9	3	5.8	14	27.4	0	0.0
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b> Schmerzen	29	55.7	16	30.7	3	5.7	2	3.8	1	1.9	0	0.0	1	1.9
	Dysphagie	28	53.8	11	21.1	6	11.5	3	5.7	3	5.7	0	0.0	1	1.9
	<b>O</b> Schleimhautintegrität	29	55.7	16	30.7	4	7.6	1	1.9	1	1.9	0	0.0	1	1.9
	Gewicht	25	50.0	16	32.0	4	8.0	3	6.0	1	2.0	0	0.0	1	2.0
	<b>M</b> Schmerzen	27	51.9	17	32.6	3	5.7	3	5.7	1	1.9	0	0.0	1	1.9
	Dysphagie	30	57.6	10	19.2	4	7.6	2	3.8	5	9.6	0	0.0	1	1.9
	Ulzeration	45	86.5	5	9.6	0	0.0	1	1.9	0	0.0	0	0.0	1	1.9

**Tabelle 50: Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 12 Monate nach Reassessment (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE		n.d.	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	28	53.8	17	32.6	5	9.6	1	1.9	0	0.0	0	0.0	1	1.9
	Gefühlsstörung	34	65.3	12	23.0	3	5.7	2	3.8	0	0.0	0	0.0	1	1.9
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	16	30.7	29	55.7	4	7.6	1	1.9	1	1.9	0	0.0	1	1.9
	Ulkus/Nekrose	42	84.0	6	12.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0
	Teleangieektasie	29	55.7	20	38.4	1	1.9	0	0.0	1	1.9	0	0.0	1	1.9
	Fibrose/Narbe	18	34.6	26	50.0	4	7.6	2	3.8	1	1.9	0	0.0	1	1.9
	Atrophie/Kontraktion	27	51.9	17	32.6	4	7.6	2	3.8	1	1.9	0	0.0	1	1.9
	<b>M</b> Ödem	35	67.3	9	17.3	5	9.6	2	3.8	0	0.0	0	0.0	1	1.9
	Gefühlsstörung	42	80.7	7	13.4	1	1.9	1	1.9	0	0.0	0	0.0	1	1.9
	Fibrose/Narbe	34	65.3	11	21.1	3	5.7	2	3.8	1	1.9	0	0.0	1	1.9
	Trockenheit	30	57.6	15	28.8	4	7.6	2	3.8	0	0.0	0	0.0	1	1.9
	Ulkus	46	90.1	3	5.8	0	0.0	1	1.9	0	0.0	0	0.0	1	1.9

Tabelle 51: Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 18 Monate nach Reassessment

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b> Schmerzen	22	53.6	7	17.0	2	4.8	0	0.0	0	0.0	10	24.3
	Stimme Heiserkeit	3	7.3	15	36.5	9	21.9	3	7.3	1	2.4	10	24.3
	Atmung	17	41.4	10	24.3	3	7.3	0	0.0	1	2.4	10	24.3
	<b>O</b> Atmung	22	53.6	5	12.1	2	4.8	2	4.8	0	0.0	10	24.3
	Ödem	11	26.8	9	21.9	6	14.6	2	4.8	3	7.3	10	24.3
	Schleimhautintegrität	14	34.1	13	31.7	3	7.3	1	2.4	0	0.0	10	24.3
	<b>M</b> Schmerzen	22	53.6	8	19.5	0	0.0	1	2.4	0	0.0	10	24.3
	Heiserkeit	12	29.2	12	29.2	6	14.6	0	0.0	1	2.4	10	24.3
	Respiration	21	51.2	6	14.6	2	4.8	0	0.0	2	4.8	10	24.3
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b> Schmerzen	27	65.8	11	26.8	1	2.4	2	4.8	0	0.0	0	0.0
	Dysphagie	28	68.2	6	14.6	1	2.4	4	9.7	2	4.8	0	0.0
	<b>O</b> Schleimhautintegrität	25	60.9	14	34.1	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0
	Gewicht	27	67.5	8	20.0	3	7.5	2	5.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b> Schmerzen	30	73.1	9	21.9	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0
	Dysphagie	32	78.0	5	12.1	0	0.0	0	0.0	4	9.7	0	0.0
	Ulzeration	38	92.6	3	7.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle 51: Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 18 Monate nach Reassessment (Forts)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	24	58.5	13	31.7	4	9.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
		Gefühlsstörung	27	65.8	9	21.9	5	12.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	20	50.0	18	45.0	2	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
		Ulkus/Nekrose	39	95.1	2	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Teleangieektasie	29	70.7	11	26.8	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	13	31.7	21	51.2	6	14.6	1	2.4	0	0.0	0	0.0
		Atrophie/Kontraktion	21	51.2	14	34.1	3	7.3	3	7.3	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b> Ödem	29	70.7	10	24.3	2	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
		Gefühlsstörung	31	75.6	8	19.5	2	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	28	68.2	9	21.9	3	7.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0
	Trockenheit	25	60.9	13	31.7	3	7.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	Ulkus	38	92.6	3	7.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	

Tabelle 52: Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 24 Monate nach Reassessment

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	19	51.3	9	24.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	24.3
		Stimme Heiserkeit	2	5.4	11	29.7	9	24.3	6	16.2	0	0.0	9	24.3
		Atmung	14	38.8	10	27.7	2	5.5	0	0.0	1	2.7	9	25.0
	<b>O</b>	Atmung	19	51.3	6	16.2	2	5.4	1	2.7	0	0.0	9	24.3
		Ödem	11	29.7	10	27.0	5	13.5	1	2.7	1	2.7	9	24.3
		Schleimhautintegrität	13	35.1	11	29.7	4	10.8	0	0.0	0	0.0	9	24.3
	<b>M</b>	Schmerzen	21	60.0	4	11.4	0	0.0	1	2.8	0	0.0	9	25.7
		Heiserkeit	12	34.2	8	22.8	4	11.4	1	2.8	1	2.8	9	25.7
		Respiration	20	57.1	3	8.5	0	0.0	0	0.0	3	8.5	9	25.7
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	26	70.2	10	27.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	21	56.7	12	32.4	1	2.7	2	5.4	1	2.7	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	23	62.1	12	32.4	1	2.7	1	2.7	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	27	72.9	7	18.9	1	2.7	2	5.4	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	29	78.3	7	18.9	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	26	70.2	7	18.9	2	5.4	0	0.0	2	5.4	0	0.0
		Ulzeration	34	91.8	3	8.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle 52: Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 24 Monate nach Reassessment (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	17	45.9	17	45.9	1	2.7	2	5.4	0	0.0	0	0.0	
		Gefühlsstörung	19	51.3	14	37.8	3	8.1	1	2.7	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	13	35.1	20	54.0	4	10.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
		Ulkus/Nekrose	33	89.1	3	8.1	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0
		Teleangieektasie	21	56.7	12	32.4	3	8.1	1	2.7	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	13	35.1	17	45.9	4	10.8	2	5.4	1	2.7	0	0.0
		Atrophie/Kontraktion	20	54.0	10	27.0	5	13.5	1	2.7	1	2.7	0	0.0
	<b>M</b> Ödem	27	72.9	7	18.9	3	8.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
		Gefühlsstörung	28	75.6	6	16.2	3	8.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	26	70.2	5	13.5	4	10.8	1	2.7	1	2.7	0	0.0
	Trockenheit	20	54.0	13	35.1	4	10.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	Ulkus	32	86.4	3	8.1	1	2.7	1	2.7	0	0.0	0	0.0	

Tabelle 53: Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 30 Monate nach Reassessment

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	14	46.6	7	23.3	2	6.6	0	0.0	0	0.0	7	23.3
		Stimme Heiserkeit	2	6.8	11	37.9	7	24.1	2	6.8	0	0.0	7	24.1
		Atmung	12	41.3	9	31.0	1	3.4	0	0.0	0	0.0	7	24.1
	<b>O</b>	Atmung	16	55.1	3	10.3	3	10.3	0	0.0	0	0.0	7	24.1
		Ödem	7	23.3	7	23.3	4	13.3	3	10.0	2	6.6	7	23.3
		Schleimhautintegrität	10	33.3	12	40.0	1	3.3	0	0.0	0	0.0	7	23.3
	<b>M</b>	Schmerzen	13	43.3	7	23.3	2	6.6	1	3.3	0	0.0	7	23.3
		Heiserkeit	8	27.5	10	34.4	3	10.3	1	3.4	0	0.0	7	24.1
		Respiration	17	58.6	3	10.3	1	3.4	0	0.0	1	3.4	7	24.1
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	18	60.0	10	33.3	2	6.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	17	56.6	10	33.3	0	0.0	2	6.6	1	3.3	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	18	60.0	10	33.3	2	6.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	20	68.9	7	24.1	1	3.4	1	3.4	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	19	63.3	9	30.0	1	3.3	1	3.3	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	19	63.3	9	30.0	0	0.0	1	3.3	1	3.3	0	0.0
		Ulzeration	24	80.0	5	16.6	1	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle 53: Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 30 Monate nach Reassessment (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	13	43.3	15	50.0	1	3.3	1	3.3	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	14	46.6	11	36.6	4	13.3	1	3.3	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	9	30.0	18	60.0	3	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus/Nekrose	27	90.0	3	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Teleangiiektasie	15	50.0	13	43.3	2	6.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	14	46.6	13	43.3	2	6.6	1	3.3	0	0.0	0	0.0
	Atrophie/Kontraktion	16	53.3	11	36.6	2	6.6	1	3.3	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b> Ödem	20	66.6	8	26.6	1	3.3	1	3.3	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	20	66.6	9	30.0	1	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	22	75.8	5	17.2	2	6.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Trockenheit	16	53.3	12	40.0	2	6.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus	26	86.6	4	13.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle 54: Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 36 Monate nach Reassessment**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	16	51.6	4	12.9	3	9.6	1	3.2	0	0.0	7	22.5
		Stimme Heiserkeit	4	13.7	6	20.6	9	31.0	3	10.3	0	0.0	7	24.1
		Atmung	11	35.4	11	35.4	0	0.0	1	3.2	1	3.2	7	22.5
	<b>O</b>	Atmung	14	45.1	3	9.6	6	19.3	0	0.0	1	3.2	7	22.5
		Ödem	8	25.8	7	22.5	7	22.5	1	3.2	1	3.2	7	22.5
		Schleimhautintegrität	12	38.7	9	29.0	3	9.6	0	0.0	0	0.0	7	22.5
	<b>M</b>	Schmerzen	14	48.2	5	17.2	2	6.8	1	3.4	0	0.0	7	24.1
		Heiserkeit	9	31.0	7	24.1	5	17.2	1	3.4	0	0.0	7	24.1
		Respiration	13	44.8	5	17.2	2	6.8	0	0.0	2	6.8	7	24.1
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	20	64.5	10	32.2	1	3.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	16	51.6	9	29.0	1	3.2	2	6.4	3	9.6	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	17	54.8	13	41.9	1	3.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	19	61.2	8	25.8	2	6.4	1	3.2	1	3.2	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	19	61.2	10	32.2	1	3.2	1	3.2	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	20	64.5	7	22.5	0	0.0	1	3.2	3	9.6	0	0.0
		Ulzeration	26	83.8	5	16.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle 54: Späte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA Score: Follow-Up 36 Monate nach Reassessment (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	15	48.3	14	45.1	2	6.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	15	48.3	13	41.9	3	9.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	8	25.8	19	61.2	4	12.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus/Nekrose	28	90.3	3	9.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Teleangiiektasie	16	53.3	13	43.3	1	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	11	36.6	15	50.0	4	13.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Atrophie/Kontraktion	15	50.0	12	40.0	3	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b> Ödem	22	70.9	7	22.5	2	6.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	20	64.5	10	32.2	1	3.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	22	73.3	5	16.6	3	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Trockenheit	16	51.6	11	35.4	4	12.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus	27	87.0	4	12.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

### 4.5.3 Unerwünschte Ereignisse

Neben den in den LENT-SOMA Bögen erfassten Nebenwirkungen wurden 55 unerwünschte Ereignisse bei 21 Patienten dokumentiert. Ein Listing zeigt Tabelle A 28 im Anhang. 24 Ereignisse wurden als schwerwiegend klassifiziert, wovon 15 Patienten betroffen waren. Eine komprimierte Darstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die gesondert gemeldet werden sollten, zeigt Tabelle 55.

**Tabelle 55: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Patnr	Init	Unerwünschtes Ereignis	Schwere- grad	schwer- wiegend	Beginn	Ende	Zeitbezug	Zusammenhang mit Studien- behandlung	Maßnahmen bzgl. Studien- behandlung	sonstige Maßnahmen	Ausgang
203	WS	nach Salvage - Laryngektomie: Hypopharynx fistel. am 25.7.03 Einlage eines Speichelrohres	mittel	ja	24/07/03	29/08/03	nach RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		erneute Einlage eines Speichelrohres am 1.9.03	mittel	ja	01/09/03	15/01/04	nach RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Tumorblutung parasternal	mittel	ja	01/03/05	03/03/05	nach RT	nicht beurteilbar	keine	keine	bleibender Gesundheitsschaden
205	HK	Schmerzen, Zunahme	mittel	ja	.	.	vor 1. Zyklus CT	unwahrscheinlich	keine	Therapie	andauernd
		Nachweis Rezidiv	schwer	ja	07/04/04	.	nach RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar
207	JS	Dyspnoe Lungenmetastasen	mittel	ja	.	.	vor 1. Zyklus CT	.	.	.	.
		Dyspnoe Recurrensparese bds.	schwer	ja	.	.	vor 1. Zyklus CT	.	.	.	.

Patnr	Init	Unerwünschtes Ereignis	Schwere- grad	schwer- wiegend	Beginn	Ende	Zeitbezug	Zusammenhang mit Studien- behandlung	Maßnahmen bzgl. Studien- behandlung	sonstige Maßnahmen	Ausgang
208	HW	Bewusstlosigkeit mit respiratorischer Insuffizienz am 5.2.03	schwer	ja	05/02/03	.	nach RT	.	.	.	nicht anwendbar
214	HS	nach 1. Zyklus Anstieg der Nierenwerte -> Verzicht auf 2. Zyklus	mittel	ja	17/01/03	03/02/04	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	Dosisreduktion	Therapie	andauernd
301	BK	Zweit-Ca Oesophagus, rezidivierende Infekte (pulmonal); gastrointestinale Blutung	schwer	ja	25/01/05	31/05/05	nach RT	unwahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
303	EH	Oesophagus-Ca (neue RF)	schwer	ja	28/07/05	28/07/05	nach RT	unwahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
	HE	Apoplex	mittel	ja	24/09/02	25/09/02	zwischen 1. und 2. Zyklus CT	unwahrscheinlich	Studienbehand- lung unterbrochen	Therapie	nicht mehr nachweisbar
		Durchfall	schwer	ja	17/12/02	19/12/02	nach RT	unwahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar
304	RR	ausgepraegte Tumorkachexie bei Tumorrezidiv eines T4N3M0 Oro/Hypopharynx-Ca mit Infiltration des Larynx	schwer	ja	22/05/03	07/06/03	nach RT	unwahrscheinlich	Studienbehand- lung abgebrochen	Therapie	.
305	WF	Kreatinin	mittel	ja	10/12/02	14/01/03	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	Dosisreduktion	Therapie	nicht mehr nachweisbar
		Suizid	schwer	ja	01/09/04	01/09/04	nach RT	nicht beurteilbar	keine	keine	nicht anwendbar
308	UK	Xerostomie	leicht	ja	27/05/03	18/08/03	während RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar

Patnr	Init	Unerwünschtes Ereignis	Schwere- grad	schwer- wiegend	Beginn	Ende	Zeitbezug	Zusammenhang mit Studien- behandlung	Maßnahmen bzgl. Studien- behandlung	sonstige Maßnahmen	Ausgang
801	RK	Aszites, AZ- Verschlechterung	schwer	ja	23/08/02	12/09/02	nach RT	unwahrscheinlich	keine	keine	nicht anwendbar
		abdominale Schmerzen	schwer	ja	28/08/02	12/09/02	nach RT	unwahrscheinlich	keine	Therapie	bleibender Gesundheitsschaden
		Tod	schwer	ja	12/09/02	.	nach RT	unwahrscheinlich	keine	keine	nicht anwendbar
803	KP	fast kompletter Verschluss Oesophagus durch Pharyngitis/Oesophagitis, Schmerzen	schwer	ja	25/09/02	04/10/02	nach RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar
807	HH	Niereninsuffizienz	schwer	ja	13/05/03	.	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	Studienbehand- lung unterbrochen	Therapie	andauernd
808	HD	Niereninsuffizienz	schwer	ja	15/09/03	.	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	Studienbehand- lung abgebrochen	Therapie	unbekannt
901	AV	Zaehne fallen aus	schwer	ja	.	.	vor 1. Zyklus CT	wahrscheinlich	keine	Therapie	unbekannt

## 4.6 Lebensqualität

Für die Lebensqualitätsbögen existiert nur für den übersetzten Bogen von Terrel (1997) (siehe Anhang Tabelle A 33) eine Auswertung, die mehrere Fragen zu Skalen zusammenfasst. Dies sind die Fragen 1 A, B, 2 A-J, 3 A-G zu dem Befinden in den letzten 4 Wochen sowie die Frage 4 zum Schmerzmittelgebrauch in diesem Zeitraum. Die Fragen sind durch Ankreuzen auf einer 5-Punkt-Skala zu beantworten (Werte: 1 = gar nicht beeinträchtigt – 5 = sehr beeinträchtigt). Höhere Werte entsprechen damit durchgängig einer höheren Symptombelastung. Diese Fragen werden wie folgt zu Skalen zusammengefasst und ein Durchschnittswert der Antworten zu den Fragen pro Skala berechnet. (Fehlt mehr als eine Frage pro Skala, wird der durchschnittliche Wert nicht berechnet).

Skala Kommunikation: Fragen 1 A, B und 2 A, B

Skala Essen: Fragen 2 C, D, E, F, G, H

Skala Emotion: 3 A, B, C, D, E, F

Skala Schmerz: 2 J, I und 3 G und 4

Die Verteilungen der Skalenwerte zeigt Tabelle 56. Für den Zeitpunkt ‚nach Therapie‘ wurde bei den meisten Patienten die Lebensqualität zum Reassessment erhoben. Bei fehlenden Lebensqualitätsbögen zum Reassessment wurden für die Bewertung der Lebensqualität ‚nach Therapie‘ bei einzelnen Patienten folgende Zeitpunkte herangezogen:

- ‚Tag der letzten Bestrahlung‘ (patnr 1601)
- ‚unmittelbar posttherapeutisch‘ (patnr 202)
- ‚posttherapeutisch‘ (patnr 204, 205)
- ‚nach Strahlentherapie‘ (patnr 1205, 1206, 1207).

Ein Vergleich der Messungen zu den verschiedenen Zeitpunkten ist dadurch beeinträchtigt, dass der Bogen bei unterschiedlichen Anteilen an Patienten, die sonstige Untersuchungsergebnisse zu diesem Zeitpunkt hatten, nicht ausgefüllt wurde, siehe Tabelle 14 und Tabelle 15.

Darüber hinaus können die Ergebnisse nicht zu Vergleichsdaten in Beziehung gesetzt werden, da bei krankheitsspezifischen Lebensqualitätsbögen Werte von „Normkollektiven“ nicht existieren.

**Tabelle 56: Lebensqualität – Beeinträchtigung während der letzten 4 Wochen**

		<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.-Abw.</b>	<b>Median</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>Skala</b>						
vor Therapie	<b>Kommunikation</b>	59	2.7	1.2	2.8	1.0	5.0
nach Therapie	<b>Kommunikation</b>	44	3.1	1.1	3.1	1.0	5.0
6-Monats FU	<b>Kommunikation</b>	40	2.5	1.1	2.3	1.0	5.0
12-Monats FU	<b>Kommunikation</b>	35	2.6	1.2	2.3	1.0	5.0
18-Monats FU	<b>Kommunikation</b>	25	2.6	1.3	2.3	1.0	5.0
24-Monats FU	<b>Kommunikation</b>	21	2.3	1.3	2.0	1.0	5.0
30-Monats FU	<b>Kommunikation</b>	19	2.6	1.3	2.0	1.0	5.0
36-Monats FU	<b>Kommunikation</b>	17	2.2	1.0	2.0	1.0	5.0
vor Therapie	<b>Essen</b>	58	1.7	0.7	1.5	1.0	4.2
nach Therapie	<b>Essen</b>	44	2.9	0.9	2.9	1.2	5.0
6-Monats FU	<b>Essen</b>	41	2.4	1.0	2.3	1.0	4.5
12-Monats FU	<b>Essen</b>	32	2.3	1.1	2.0	1.0	5.0
18-Monats FU	<b>Essen</b>	26	2.1	1.0	1.8	1.0	5.0
24-Monats FU	<b>Essen</b>	21	1.9	0.8	1.7	1.0	3.3
30-Monats FU	<b>Essen</b>	18	1.9	0.7	1.7	1.0	3.0
36-Monats FU	<b>Essen</b>	15	1.8	0.6	1.8	1.2	3.0
vor Therapie	<b>Emotion</b>	56	2.6	0.9	2.3	1.0	4.8
nach Therapie	<b>Emotion</b>	46	2.4	1.0	2.2	1.0	4.7
6-Monats FU	<b>Emotion</b>	41	2.2	1.0	2.0	1.0	4.0
12-Monats FU	<b>Emotion</b>	35	2.1	1.1	1.8	1.0	4.8
18-Monats FU	<b>Emotion</b>	28	2.1	1.0	1.8	1.0	5.0
24-Monats FU	<b>Emotion</b>	23	1.7	0.9	1.3	1.0	5.0
30-Monats FU	<b>Emotion</b>	19	1.8	1.0	1.5	1.0	5.0
36-Monats FU	<b>Emotion</b>	15	1.7	1.0	1.3	1.0	4.8
vor Therapie	<b>Schmerz</b>	58	1.9	0.8	1.8	1.0	4.3
nach Therapie	<b>Schmerz</b>	46	2.7	1.0	2.5	1.0	5.0
6-Monats FU	<b>Schmerz</b>	41	2.2	0.9	2.0	1.0	4.3
12-Monats FU	<b>Schmerz</b>	35	2.2	1.2	1.8	1.0	5.0
18-Monats FU	<b>Schmerz</b>	27	2.0	0.8	1.8	1.0	3.8
24-Monats FU	<b>Schmerz</b>	22	1.8	0.8	1.6	1.0	3.3
30-Monats FU	<b>Schmerz</b>	19	1.8	0.7	1.8	1.0	3.3
36-Monats FU	<b>Schmerz</b>	16	1.7	0.5	1.5	1.0	3.0

## 5 Literatur

1. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324(24):1685-1690.
2. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sakhmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(13):890-899.
3. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998; 34(3):224-228.
4. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1):7-16.
5. Ang KK. Altered fractionation trials in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 1998; 8(4):230-236.

## 6 Anhang

**Tabelle A 1: Patienten mit nur einem Zyklus Induktionschemotherapie**

Patient	Init	Klinik	durchgeführte Zyklen	
214	HS	Würzburg	nur Zyklus 1	Bei akutem Nierenversagen nach 1. Chemo, jedoch >50%iger Tumorvol.reduktion bereits nach 1. Zykl. Beginn der Radiatio-Behandlg. nach nur 1 Chemozyklus.
305	WF	Hamburg	nur Zyklus 1	Kein 2. Zyklus wegen erhoelter Kreatininwerte
516	ER	Kassel	nur Zyklus 1	nach 1. Zyklus Krea-Anstieg mit drohender Niereninsuffizienz; Krea Clearance von 38 mg ml/min. =>keine 2. Chemo moeglich => LE vorgeschlagen
807	HH	Halle	nur Zyklus 1	Niereninsuffizienz nach 1. Kurs
808	HD	Halle	nur Zyklus 1	Abbruch Chemotherapie, beim 2. Kurs wegen Niereninsuffizienz, derzeitig laeuft Radiotherapie

**Tabelle A 2: Unterschiedliche Applikationsformen der Chemotherapie**

	N	%
<b>Applikationsschema</b>		
<b>Schema 1 (CRF)</b>	20	28.1
<b>Schema 2 (Protokoll)</b>	32	45.0
<b>Schema 3 (Würzburg)</b>	15	21.1
<b>Schema 4 (Karlsruhe)</b>	3	4.2
<b>Schema 5 (CRF+Protokoll)</b>	1	1.4

**Schema 1:** über 3 h: 200 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel (Taxol) in 500 ml 0.9% NaCl  
über 60 min: 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (Platinex) in 250 ml 0.9% NaCl

**Schema 2:** über 3 h: 200 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel (Taxol) in 250 ml 0.9% NaCl  
über 2 h: 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (Platinex) in 500 ml 0.9% NaCl

**Schema 3:** über 3 h: 200 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel (Taxol) in 500 ml 0.9% NaCl  
über 60 min: 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (Platinex) in 500 ml 0.9% NaCl

**Schema 4:** über 3 h: 200 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel (Taxol) in 500 ml 0.9% NaCl  
über 2 h: 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (Platinex) in 1000 ml 0.9% NaCl

**Schema 5:** 1. Zyklus mit Schema 2, 2. Zyklus mit Schema 1

**Tabelle A 3: Ergebnis des Restagings (PT, LK)**

	Primärtumor																			
	k.A.		CR		PR		NC		PD		Tod		Abbruch		LE		Gesamt			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
<b>Regionäre Lymphknoten</b>																				
k.A.	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4
N0	0	0.0	2	2.8	14	19.7	6	8.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	22	30.9
CR	0	0.0	3	4.2	6	8.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	10	14.0
PR	0	0.0	5	7.0	22	30.9	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	28	39.4
NC	0	0.0	0	0.0	2	2.8	2	2.8	2	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	8.4
PD	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	2	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.2
Tod	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Abbruch	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4
LE	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Gesamt</b>	1	1.4	10	14.0	45	63.3	10	14.0	4	5.6	0	0.0	1	1.4	0	0.0	71	100.0		

k.A. = keine Angabe

N0 = N0-Status

**Tabelle A 4: Ergebnis des Reassessments (PT, LK)**

	Primärtumor																					
	k.A.		CR		PR		MR		PD		nicht beurteilbar		Tod		Abbruch		LE		Gesamt			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Regionäre Lymphknoten</b>																						
k.A.	2	2.8	3	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	6	8.4
N0	2	2.8	8	11.2	3	4.2	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.8	16	22.5
CR	0	0.0	30	42.2	2	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.2	35	49.2
PR	0	0.0	4	5.6	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	8.4
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4
PD	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	2	2.8
Tod	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.2	0	0.0	0	0.0	3	4.2
Abbruch	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.8	0	0.0	2	2.8
LE	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Gesamt</b>	4	5.6	45	63.3	6	8.4	2	2.8	0	0.0	2	2.8	3	4.2	2	2.8	7	9.8	71	100.0		

k.A. = keine Angabe

N0 = N0-Status

**Tabelle A 5: Ergebnis des Follow-Up 6 Monate nach Reassessment (PT, LK)**

	Primärtumor																					
	k.A.		CR		PR		MR		PD		nicht beurteilbar		Tod		Abbruch		LE		Gesamt			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Regionäre Lymphknoten</b>																						
k.A.	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.8	3	4.2
N0	1	1.4	7	9.8	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.2	12	16.9
CR	0	0.0	30	42.2	1	1.4	0	0.0	2	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	7.0	38	53.5
PR	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4
Tod	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	11	15.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	11	15.4
Abbruch	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	5.6	0	0.0	4	5.6	4	5.6
LE	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Gesamt</b>	1	1.4	39	54.9	3	4.2	0	0.0	2	2.8	1	1.4	11	15.4	4	5.6	10	14.0	71	100.0	71	100.0

k.A. = keine Angabe

N0 = N0-Status

**Tabelle A 6: Ergebnis des Follow-Up 12 Monate nach Reassessment (PT, LK)**

	Primärtumor																					
	k.A.		CR		PR		MR		PD		nicht beurteilbar		Tod		Abbruch		LE		Gesamt			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Regionäre Lymphknoten</b>																						
k.A.	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	2	2.8
N0	1	1.4	7	9.8	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.2	12	16.9
CR	0	0.0	27	38.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	7.0	34	47.8
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.8	3	4.2
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.2	3	4.2
Tod	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	12	16.9	0	0.0	0	0.0	12	16.9
Abbruch	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	7.0	0	0.0	5	7.0
LE	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Gesamt</b>	2	2.8	34	47.8	2	2.8	0	0.0	2	2.8	0	0.0	0	0.0	12	16.9	5	7.0	14	19.7	71	100.0

k.A. = keine Angabe

N0 = N0-Status

**Tabelle A 7: Ergebnis des Follow-Up 18 Monate nach Reassessment (PT, LK)**

	Primärtumor																					
	k.A.		CR		PR		MR		PD		nicht beurteilbar		Tod		Abbruch		LE		Gesamt			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Regionäre Lymphknoten</b>																						
k.A.	3	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	4	5.6
N0	1	1.4	7	9.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.8	10	14.0
CR	0	0.0	22	30.9	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	9.8	30	42.2
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4
Tod	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	17	23.9	0	0.0	0	0.0	17	23.9
Abbruch	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	9.8	0	0.0	7	9.8
LE	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Gesamt</b>	4	5.6	30	42.2	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	17	23.9	7	9.8	12	16.9	71	100.0

k.A. = keine Angabe

N0 = N0-Status

**Tabelle A 8: Ergebnis des Follow-Up 24 Monate nach Reassessment (PT, LK)**

	Primärtumor																					
	k.A.		CR		PR		MR		PD		nicht beurteilbar		Tod		Abbruch		LE		Gesamt			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Regionäre Lymphknoten</b>																						
k.A.	5	7.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	6	8.4
N0	1	1.4	7	9.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.8	10	14.0
CR	0	0.0	21	29.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	8.4	27	38.0
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4
Tod	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	19	26.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	19	26.7
Abbruch	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	9.8	0	0.0	0	0.0	7	9.8
LE	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Gesamt</b>	6	8.4	28	39.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	19	26.7	7	9.8	11	15.4	71	100.0		

k.A. = keine Angabe

N0 = N0-Status

**Tabelle A 9: Ergebnis des Follow-Up 30 Monate nach Reassessment (PT, LK)**

	Primärtumor																					
	k.A.		CR		PR		MR		PD		nicht beurteilbar		Tod		Abbruch		LE		Gesamt			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Regionäre Lymphknoten</b>																						
k.A.	4	5.6	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	6	8.4
N0	0	0.0	4	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.8	6	8.4
CR	0	0.0	20	28.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	5.6	24	33.8
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4
Tod	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	26	36.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	26	36.6
Abbruch	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	11.2	0	0.0	0	0.0	8	11.2
LE	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Gesamt</b>	4	5.6	25	35.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	26	36.6	8	11.2	8	11.2	71	100.0		

k.A. = keine Angabe

N0 = N0-Status

**Tabelle A 10: Ergebnis des Follow-Up 36 Monate nach Reassessment (PT, LK)**

	Primärtumor																					
	k.A.		CR		PR		MR		PD		nicht beurteilbar		Tod		Abbruch		LE		Gesamt			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Regionäre Lymphknoten</b>																						
k.A.	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	2	2.8
N0	0	0.0	5	7.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.8	7	9.8
CR	0	0.0	20	28.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	5.6	24	33.8
PR	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MR	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PD	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4
nicht beurteilbar	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4
Tod	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	28	39.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	28	39.4
Abbruch	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	11.2	0	0.0	0	0.0	8	11.2
LE	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Gesamt</b>	1	1.4	25	35.2	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	28	39.4	8	11.2	8	11.2	8	11.2	71	100.0

k.A. = keine Angabe

N0 = N0-Status

**Tabelle A 11: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 6-Monate nach Reassessment (Non-Responder)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	3	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	66.6
		Stimme Heiserkeit	2	22.2	1	11.1	0	0.0	0	0.0	6	66.6
		Atmung	3	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	66.6
	<b>O</b>	Atmung	1	11.1	2	22.2	0	0.0	0	0.0	6	66.6
		Ödem	1	11.1	1	11.1	1	11.1	0	0.0	6	66.6
		Schleimhautintegrität	1	11.1	2	22.2	0	0.0	0	0.0	6	66.6
	<b>M</b>	Schmerzen	3	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	66.6
		Heiserkeit	2	22.2	1	11.1	0	0.0	0	0.0	6	66.6
		Respiration	2	22.2	1	11.1	0	0.0	0	0.0	6	66.6
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	5	55.5	2	22.2	2	22.2	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	6	66.6	2	22.2	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	4	44.4	5	55.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	6	66.6	2	22.2	0	0.0	1	11.1	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	5	62.5	3	37.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	4	50.0	4	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Ulzeration	7	87.5	1	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 11: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 6-Monate nach Reassessment (Non-Responder) (Forts.)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b>	Schuppung/Rauheit	4	44.4	5	55.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Gefühlsstörung	6	66.6	3	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b>	Änderung der Pigmentierung	3	33.3	6	66.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Ulkus/Nekrose	9	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Teleangieektasie	7	77.7	2	22.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	3	33.3	5	55.5	1	11.1	0	0.0	0	0.0
		Atrophie/Kontraktion	2	22.2	7	77.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Ödem	7	77.7	1	11.1	1	11.1	0	0.0	0	0.0
		Gefühlsstörung	6	66.6	3	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	4	44.4	5	55.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Trockenheit	4	44.4	5	55.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Ulkus	8	88.8	1	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 12: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 6-Monate nach Reassessment (Responder)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	26	56.5	11	23.9	4	8.6	1	2.1	0	0.0	4	8.6
		Stimme Heiserkeit	3	6.5	12	26.0	21	45.6	6	13.0	0	0.0	4	8.6
		Atmung	27	58.6	11	23.9	1	2.1	2	4.3	1	2.1	4	8.6
	<b>O</b>	Atmung	28	60.8	2	4.3	9	19.5	3	6.5	0	0.0	4	8.6
		Ödem	11	23.9	11	23.9	10	21.7	7	15.2	3	6.5	4	8.6
		Schleimhautintegrität	22	47.8	15	32.6	3	6.5	1	2.1	1	2.1	4	8.6
	<b>M</b>	Schmerzen	27	58.6	9	19.5	3	6.5	3	6.5	0	0.0	4	8.6
		Heiserkeit	17	36.9	17	36.9	6	13.0	2	4.3	0	0.0	4	8.6
		Respiration	31	67.3	5	10.8	2	4.3	2	4.3	2	4.3	4	8.6
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	27	58.6	16	34.7	2	4.3	1	2.1	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	21	45.6	18	39.1	6	13.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	23	50.0	21	45.6	2	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	22	47.8	14	30.4	3	6.5	4	8.6	3	6.5	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	31	67.3	10	21.7	3	6.5	2	4.3	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	25	54.3	16	34.7	4	8.6	0	0.0	1	2.1	0	0.0
		Ulzeration	42	91.3	4	8.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 12: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 6-Monate nach Reassessment (Responder) (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	16	34.7	28	60.8	2	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	31	67.3	12	26.0	2	4.3	1	2.1	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	14	30.4	20	43.4	10	21.7	2	4.3	0	0.0	0	0.0
	Ulkus/Nekrose	40	86.9	5	10.8	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0
	Teleangiiektasie	25	54.3	21	45.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	19	41.3	21	45.6	4	8.6	2	4.3	0	0.0	0	0.0
	Atrophie/Kontraktion	23	50.0	19	41.3	3	6.5	1	2.1	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b> Ödem	32	69.5	8	17.3	6	13.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	36	78.2	8	17.3	2	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	31	67.3	9	19.5	6	13.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Trockenheit	24	52.1	14	30.4	6	13.0	2	4.3	0	0.0	0	0.0
	Ulkus	43	93.4	3	6.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 13: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 12-Monate nach Reassessment (Non-Responder)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	1	14.2	0	0.0	0	0.0	6	85.7
		Stimme Heiserkeit	0	0.0	1	14.2	0	0.0	6	85.7
		Atmung	1	14.2	0	0.0	0	0.0	6	85.7
	<b>O</b>	Atmung	1	14.2	0	0.0	0	0.0	6	85.7
		Ödem	0	0.0	0	0.0	1	14.2	6	85.7
		Schleimhautintegrität	0	0.0	1	14.2	0	0.0	6	85.7
	<b>M</b>	Schmerzen	1	14.2	0	0.0	0	0.0	6	85.7
		Heiserkeit	0	0.0	1	14.2	0	0.0	6	85.7
		Respiration	1	14.2	0	0.0	0	0.0	6	85.7
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	4	57.1	2	28.5	1	14.2	0	0.0
		Dysphagie	5	71.4	2	28.5	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	4	57.1	3	42.8	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	4	66.6	2	33.3	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	4	57.1	3	42.8	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	3	42.8	3	42.8	1	14.2	0	0.0
		Ulzeration	7	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 13: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 12-Monate nach Reassessment (Non-Responder) (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Z.n. LE	
		N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	2	28.5	5	71.4	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	4	57.1	2	28.5	1	14.2	0	0.0
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	2	28.5	5	71.4	0	0.0	0	0.0
	Ulkus/Nekrose	6	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Teleangieektasie	5	71.4	2	28.5	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	2	28.5	5	71.4	0	0.0	0	0.0
	Atrophie/Kontraktion	2	28.5	5	71.4	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b> Ödem	5	71.4	0	0.0	2	28.5	0	0.0
	Gefühlsstörung	4	57.1	3	42.8	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	3	42.8	4	57.1	0	0.0	0	0.0
	Trockenheit	2	28.5	5	71.4	0	0.0	0	0.0
	Ulkus	6	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 14: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 12-Monate nach Reassessment (Responder) (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE		n.d.	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b> Schmerzen	22	48.8	10	22.2	4	8.8	1	2.2	0	0.0	8	17.7	0	0.0
	Stimme Heiserkeit	4	8.8	10	22.2	14	31.1	9	20.0	0	0.0	8	17.7	0	0.0
	Atmung	22	48.8	10	22.2	1	2.2	3	6.6	1	2.2	8	17.7	0	0.0
	<b>O</b> Atmung	26	57.7	5	11.1	2	4.4	4	8.8	0	0.0	8	17.7	0	0.0
	Ödem	9	20.0	9	20.0	7	15.5	9	20.0	3	6.6	8	17.7	0	0.0
	Schleimhautintegrität	23	51.1	9	20.0	4	8.8	0	0.0	1	2.2	8	17.7	0	0.0
	<b>M</b> Schmerzen	19	43.1	12	27.2	3	6.8	2	4.5	0	0.0	8	18.1	0	0.0
	Heiserkeit	11	25.0	14	31.8	10	22.7	1	2.2	0	0.0	8	18.1	0	0.0
	Respiration	23	52.2	7	15.9	2	4.5	1	2.2	3	6.8	8	18.1	0	0.0
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b> Schmerzen	25	55.5	14	31.1	2	4.4	2	4.4	1	2.2	0	0.0	1	2.2
	Dysphagie	23	51.1	9	20.0	6	13.3	3	6.6	3	6.6	0	0.0	1	2.2
	<b>O</b> Schleimhautintegrität	25	55.5	13	28.8	4	8.8	1	2.2	1	2.2	0	0.0	1	2.2
	Gewicht	21	47.7	14	31.8	4	9.0	3	6.8	1	2.2	0	0.0	1	2.2
	<b>M</b> Schmerzen	23	51.1	14	31.1	3	6.6	3	6.6	1	2.2	0	0.0	1	2.2
	Dysphagie	27	60.0	7	15.5	3	6.6	2	4.4	5	11.1	0	0.0	1	2.2
	Ulzeration	38	84.4	5	11.1	0	0.0	1	2.2	0	0.0	0	0.0	1	2.2

**Tabelle A 14: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 12-Monate nach Reassessment (Responder) (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE		n.d.		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b>	Schuppung/Rauheit	26	57.7	12	26.6	5	11.1	1	2.2	0	0.0	0	0.0	1	2.2
		Gefühlsstörung	30	66.6	10	22.2	2	4.4	2	4.4	0	0.0	0	0.0	1	2.2
	<b>O</b>	Änderung der Pigmentierung	14	31.1	24	53.3	4	8.8	1	2.2	1	2.2	0	0.0	1	2.2
		Ulkus/Nekrose	36	81.8	6	13.6	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.2
		Teleangieektasie	24	53.3	18	40.0	1	2.2	0	0.0	1	2.2	0	0.0	1	2.2
		Fibrose/Narbe	16	35.5	21	46.6	4	8.8	2	4.4	1	2.2	0	0.0	1	2.2
		Atrophie/Kontraktion	25	55.5	12	26.6	4	8.8	2	4.4	1	2.2	0	0.0	1	2.2
		<b>M</b>	Ödem	30	66.6	9	20.0	3	6.6	2	4.4	0	0.0	0	0.0	1
	Gefühlsstörung		38	84.4	4	8.8	1	2.2	1	2.2	0	0.0	0	0.0	1	2.2
	Fibrose/Narbe		31	68.8	7	15.5	3	6.6	2	4.4	1	2.2	0	0.0	1	2.2
	Trockenheit		28	62.2	10	22.2	4	8.8	2	4.4	0	0.0	0	0.0	1	2.2
	Ulkus		40	88.8	3	6.6	0	0.0	1	2.2	0	0.0	0	0.0	1	2.2

**Tabelle A 15: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 18-Monate nach Reassessment (Non-Responder)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Stimme Heiserkeit	0	0.0	1	20.0	0	0.0	4	80.0
		Atmung	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
	<b>O</b>	Atmung	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Ödem	0	0.0	1	20.0	0	0.0	4	80.0
		Schleimhautintegrität	0	0.0	1	20.0	0	0.0	4	80.0
	<b>M</b>	Schmerzen	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Heiserkeit	0	0.0	1	20.0	0	0.0	4	80.0
		Respiration	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Ulzeration	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 15: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 18-Monate nach Reassessment (Non-Responder) (Forts.)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b>	Schuppung/Rauheit	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Gefühlsstörung	1	20.0	2	40.0	2	40.0	0	0.0
	<b>O</b>	Änderung der Pigmentierung	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Ulkus/Nekrose	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Teleangiiektasie	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	2	40.0	3	60.0	0	0.0	0	0.0
		Atrophie/Kontraktion	2	40.0	3	60.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Ödem	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Gefühlsstörung	3	60.0	1	20.0	1	20.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Trockenheit	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Ulkus	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 16: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 18-Monate nach Reassessment (Responder)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	21	58.3	7	19.4	2	5.5	0	0.0	0	0.0	6	16.6
		Stimme Heiserkeit	3	8.3	14	38.8	9	25.0	3	8.3	1	2.7	6	16.6
		Atmung	16	44.4	10	27.7	3	8.3	0	0.0	1	2.7	6	16.6
	<b>O</b>	Atmung	21	58.3	5	13.8	2	5.5	2	5.5	0	0.0	6	16.6
		Ödem	11	30.5	8	22.2	6	16.6	2	5.5	3	8.3	6	16.6
		Schleimhautintegrität	14	38.8	12	33.3	3	8.3	1	2.7	0	0.0	6	16.6
	<b>M</b>	Schmerzen	21	58.3	8	22.2	0	0.0	1	2.7	0	0.0	6	16.6
		Heiserkeit	12	33.3	11	30.5	6	16.6	0	0.0	1	2.7	6	16.6
Respiration		20	55.5	6	16.6	2	5.5	0	0.0	2	5.5	6	16.6	
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	22	61.1	11	30.5	1	2.7	2	5.5	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	24	66.6	5	13.8	1	2.7	4	11.1	2	5.5	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	20	55.5	14	38.8	1	2.7	1	2.7	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	22	62.8	8	22.8	3	8.5	2	5.7	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	25	69.4	9	25.0	1	2.7	1	2.7	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	28	77.7	4	11.1	0	0.0	0	0.0	4	11.1	0	0.0
		Ulzeration	33	91.6	3	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 16: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 18-Monate nach Reassessment (Responder) (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	21	58.3	11	30.5	4	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	26	72.2	7	19.4	3	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	17	48.5	16	45.7	2	5.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus/Nekrose	34	94.4	2	5.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Teleangiiektasie	26	72.2	9	25.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	11	30.5	18	50.0	6	16.6	1	2.7	0	0.0	0	0.0
	Atrophie/Kontraktion	19	52.7	11	30.5	3	8.3	3	8.3	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b> Ödem	25	69.4	9	25.0	2	5.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	28	77.7	7	19.4	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	25	69.4	7	19.4	3	8.3	1	2.7	0	0.0	0	0.0
	Trockenheit	22	61.1	11	30.5	3	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus	33	91.6	3	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 17: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 24-Monate nach Reassessment (Non-Responder)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Stimme Heiserkeit	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Atmung	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
	<b>O</b>	Atmung	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Ödem	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Schleimhautintegrität	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
	<b>M</b>	Schmerzen	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Heiserkeit	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Respiration	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Ulzeration	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 17: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 24-Monate nach Reassessment (Non-Responder) (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Z.n. LE		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b>	Schuppung/Rauheit	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Gefühlsstörung	1	20.0	3	60.0	1	20.0	0	0.0
	<b>O</b>	Änderung der Pigmentierung	2	40.0	3	60.0	0	0.0	0	0.0
		Ulkus/Nekrose	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Teleangiiektasie	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Atrophie/Kontraktion	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Ödem	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Gefühlsstörung	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Trockenheit	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Ulkus	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 18: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 24-Monate nach Reassessment (Responder).**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	18	56.2	9	28.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	15.6
		Stimme Heiserkeit	1	3.1	11	34.3	9	28.1	6	18.7	0	0.0	5	15.6
		Atmung	13	41.9	10	32.2	2	6.4	0	0.0	1	3.2	5	16.1
	<b>O</b>	Atmung	18	56.2	6	18.7	2	6.2	1	3.1	0	0.0	5	15.6
		Ödem	10	31.2	10	31.2	5	15.6	1	3.1	1	3.1	5	15.6
		Schleimhautintegrität	12	37.5	11	34.3	4	12.5	0	0.0	0	0.0	5	15.6
	<b>M</b>	Schmerzen	20	66.6	4	13.3	0	0.0	1	3.3	0	0.0	5	16.6
		Heiserkeit	11	36.6	8	26.6	4	13.3	1	3.3	1	3.3	5	16.6
Respiration		19	63.3	3	10.0	0	0.0	0	0.0	3	10.0	5	16.6	
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	21	65.6	10	31.2	0	0.0	1	3.1	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	17	53.1	11	34.3	1	3.1	2	6.2	1	3.1	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	19	59.3	11	34.3	1	3.1	1	3.1	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	22	68.7	7	21.8	1	3.1	2	6.2	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	24	75.0	7	21.8	1	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	22	68.7	6	18.7	2	6.2	0	0.0	2	6.2	0	0.0
		Ulzeration	29	90.6	3	9.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 18: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 24-Monate nach Reassessment (Responder) (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	14	43.7	15	46.8	1	3.1	2	6.2	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	18	56.2	11	34.3	2	6.2	1	3.1	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	11	34.3	17	53.1	4	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus/Nekrose	28	87.5	3	9.3	0	0.0	1	3.1	0	0.0	0	0.0
	Teleangiiektasie	18	56.2	10	31.2	3	9.3	1	3.1	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	10	31.2	15	46.8	4	12.5	2	6.2	1	3.1	0	0.0
	Atrophie/Kontraktion	16	50.0	9	28.1	5	15.6	1	3.1	1	3.1	0	0.0
	<b>M</b> Ödem	23	71.8	6	18.7	3	9.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	25	78.1	4	12.5	3	9.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	23	71.8	3	9.3	4	12.5	1	3.1	1	3.1	0	0.0
	Trockenheit	17	53.1	11	34.3	4	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus	27	84.3	3	9.3	1	3.1	1	3.1	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 19: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 30-Monate nach Reassessment (Non-Responder)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Stimme Heiserkeit	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Atmung	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
	<b>O</b>	Atmung	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Ödem	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Schleimhautintegrität	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
	<b>M</b>	Schmerzen	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Heiserkeit	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Respiration	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Ulzeration	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 19: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 30-Monate nach Reassessment (Non-Responder) (Forts.)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b>	Schuppung/Rauheit	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Gefühlsstörung	0	0.0	3	60.0	2	40.0	0	0.0
	<b>O</b>	Änderung der Pigmentierung	1	20.0	3	60.0	1	20.0	0	0.0
		Ulkus/Nekrose	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Teleangiiektasie	1	20.0	4	80.0	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	2	40.0	3	60.0	0	0.0	0	0.0
		Atrophie/Kontraktion	2	40.0	3	60.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Ödem	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Gefühlsstörung	1	20.0	4	80.0	0	0.0	0	0.0
		Fibrose/Narbe	2	40.0	3	60.0	0	0.0	0	0.0
		Trockenheit	1	20.0	4	80.0	0	0.0	0	0.0
		Ulkus	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 20: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 30-Monate nach Reassessment (Responder)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	13	52.0	7	28.0	2	8.0	0	0.0	0	0.0	3	12.0
		Stimme Heiserkeit	1	4.1	11	45.8	7	29.1	2	8.3	0	0.0	3	12.5
		Atmung	11	45.8	9	37.5	1	4.1	0	0.0	0	0.0	3	12.5
	<b>O</b>	Atmung	15	62.5	3	12.5	3	12.5	0	0.0	0	0.0	3	12.5
		Ödem	6	24.0	7	28.0	4	16.0	3	12.0	2	8.0	3	12.0
		Schleimhautintegrität	9	36.0	12	48.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	3	12.0
	<b>M</b>	Schmerzen	12	48.0	7	28.0	2	8.0	1	4.0	0	0.0	3	12.0
		Heiserkeit	7	29.1	10	41.6	3	12.5	1	4.1	0	0.0	3	12.5
Respiration		16	66.6	3	12.5	1	4.1	0	0.0	1	4.1	3	12.5	
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	14	56.0	9	36.0	2	8.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	14	56.0	8	32.0	0	0.0	2	8.0	1	4.0	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	14	56.0	9	36.0	2	8.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	16	66.6	6	25.0	1	4.1	1	4.1	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	15	60.0	8	32.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	15	60.0	8	32.0	0	0.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0
		Ulzeration	20	80.0	4	16.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 20: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 30-Monate nach Reassessment (Responder) (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	10	40.0	13	52.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	14	56.0	8	32.0	2	8.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	8	32.0	15	60.0	2	8.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus/Nekrose	23	92.0	2	8.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Teleangiiektasie	14	56.0	9	36.0	2	8.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	12	48.0	10	40.0	2	8.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
	Atrophie/Kontraktion	14	56.0	8	32.0	2	8.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b> Ödem	17	68.0	6	24.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	19	76.0	5	20.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	20	83.3	2	8.3	2	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Trockenheit	15	60.0	8	32.0	2	8.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus	22	88.0	3	12.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 21: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 36-Monate nach Reassessment (Non-Responder)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Stimme Heiserkeit	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Atmung	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
	<b>O</b>	Atmung	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Ödem	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Schleimhautintegrität	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
	<b>M</b>	Schmerzen	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Heiserkeit	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
		Respiration	1	20.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		Ulzeration	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 21: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 36-Monate nach Reassessment (Non-Responder) (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Z.n. LE	
		N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	2	40.0	3	60.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	0	0.0	4	80.0	1	20.0	0	0.0
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	0	0.0	4	80.0	1	20.0	0	0.0
	Ulkus/Nekrose	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
	Teleangiiektasie	1	25.0	3	75.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	0	0.0	4	100.0	0	0.0	0	0.0
	Atrophie/Kontraktion	1	25.0	3	75.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b> Ödem	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	1	20.0	4	80.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
	Trockenheit	0	0.0	5	100.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 22: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 36-Monate nach Reassessment (Responder)**

			Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kehlkopf</b>	<b>S</b>	Schmerzen	15	57.6	4	15.3	3	11.5	1	3.8	0	0.0	3	11.5
		Stimme Heiserkeit	3	12.5	6	25.0	9	37.5	3	12.5	0	0.0	3	12.5
		Atmung	10	38.4	11	42.3	0	0.0	1	3.8	1	3.8	3	11.5
	<b>O</b>	Atmung	13	50.0	3	11.5	6	23.0	0	0.0	1	3.8	3	11.5
		Ödem	7	26.9	7	26.9	7	26.9	1	3.8	1	3.8	3	11.5
		Schleimhautintegrität	11	42.3	9	34.6	3	11.5	0	0.0	0	0.0	3	11.5
	<b>M</b>	Schmerzen	13	54.1	5	20.8	2	8.3	1	4.1	0	0.0	3	12.5
		Heiserkeit	8	33.3	7	29.1	5	20.8	1	4.1	0	0.0	3	12.5
		Respiration	12	50.0	5	20.8	2	8.3	0	0.0	2	8.3	3	12.5
<b>Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich</b>	<b>S</b>	Schmerzen	16	61.5	9	34.6	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	13	50.0	7	26.9	1	3.8	2	7.6	3	11.5	0	0.0
	<b>O</b>	Schleimhautintegrität	13	50.0	12	46.1	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Gewicht	15	57.6	7	26.9	2	7.6	1	3.8	1	3.8	0	0.0
	<b>M</b>	Schmerzen	15	57.6	9	34.6	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0
		Dysphagie	17	65.3	5	19.2	0	0.0	1	3.8	3	11.5	0	0.0
		Ulzeration	22	84.6	4	15.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 22: Späte Nebenwirkungen nach dem LENT-SOMA Score: Follow-Up 36-Monate nach Reassessment (Responder) (Forts.)**

		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Z.n. LE	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haut/subkutanes Gewebe</b>	<b>S</b> Schuppung/Rauheit	13	50.0	11	42.3	2	7.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	15	57.6	9	34.6	2	7.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	<b>O</b> Änderung der Pigmentierung	8	30.7	15	57.6	3	11.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus/Nekrose	24	92.3	2	7.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Teleangiiektasie	15	57.6	10	38.4	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	11	42.3	11	42.3	4	15.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Atrophie/Kontraktion	14	53.8	9	34.6	3	11.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	<b>M</b> Ödem	18	69.2	6	23.0	2	7.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Gefühlsstörung	19	73.0	6	23.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Fibrose/Narbe	19	76.0	3	12.0	3	12.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Trockenheit	16	61.5	6	23.0	4	15.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Ulkus	22	84.6	4	15.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

**Tabelle A 23: Salvage-Operationen**

Patnr	T	N	M	Gebdat	Untersuchung (Datum)	Ergebnis			Art der OP (Datum)	Hist.		Ergänzende Therapie	Bemerkungen
						PT	LK	GR					
103	4	2b	0	23.06.1941	27.12.2002: Restaging	PD	NC	PD	LE + Selekt. Neck Diss. links (17.01.2003)	R0	N+	Radiotherapie vom 06.03.03 bis 24.04.2003; Gesamtdosis Primärt. + LAW: 60 Gy	
103	4	2b	0	23.06.1941	Zwischen Reassessment und FU 6 Monate (10.09.2003)				Selekt. Neck Diss. Links (06.10.2003)		N+		Zweite Op.
104	4	0	0	13.02.1936	Restaging (06.05.2003)	NC		NC	LE + Mod. Rad. Neck Diss. Typ III, re. und li. (26.06.2003)	R0	N0	Radiotherapie vom 22.08.03 bis 03.10.2003; Gesamtdosis Primärt. + LAW: 60 Gy	
105	2	0	0	28.12.1937	Restaging (07.05.2003)	NC		NC	LE + Mod. Rad. Neck Diss. Typ III, re. und li. (19.05.2003)	R0	N0		
107	4	2b	0	28.06.1941	FU 6 Monate (03.11.2004)	PD	CR	PD	LE + Selekt. Neck Diss. Beiderseits + Sprechfistel re.				
203	3	2b	0	24.09.1942	zwischen 6 Monats und 12 Monats FU				LE + Selekt. Neck diss. beiderseits (14.07.2003)	R0	N+		
204	2	2b	0	19.09.1936	Reassessment (15.11.2002)	CR	PR	PR	Mod. Radikale Neck Diss. Typ I li. (16.01.2003)	R0	N0		

209	4	2b	0	03.05.1954	Reassessment (02.04.2003)	CR	PR	PR	Radikale Neck Diss. rechts (27.05.2003)		N+		
210	3	2b	0	30.12.1939	Reassessment (19.05.2003)	CR	PR	PR	Mod. Radikale Neck Diss. Typ III re. (26.05.2003)	R0	N0		
304	4	2b	0	03.03.1943	05.11.2002: Restaging	PD	PD	PD	<b>LE</b> + Rad. Neck diss. re. + selektive neck diss li. (20.01.2003)	R2	N+	Radiotherapie vom 10.02.03 bis 27.03.2003; Gesamtdosis Primärt. + LAW: 60 Gy	
305	3	0	0	14.08.1951	zwischen Reassessment und FU 6 Monate (20.06.03/ 23.06.03): CT und Panendoskopie: Verdacht auf Rezidiv				<b>LE</b> + Sprechfistel li. (14.07.2003)	R1	N0		am 20.06.2003: CT Hals: im Vergleich zum 17.04.2003: Verdacht auf transglott. Tumorrezidiv; am 23.06.2003: Panendoskopie mit Probeentnahme
307	3	2	0	05.01.1952	FU 6 Monate (17.12.2003)	n.b.	n.b.	n.b.	<b>LE</b> + Rad. Neck diss. li. + re. + Sprechfistel li. (26.01.2004)	R0	N0		
310	3	2c	0	23.11.1952	Zwischen 6 Monats und 12 Monats FU	PR	PR	PR	<b>LE</b> + Mod. Rad. Neck Diss. Typ II re. li.+Sprechfistel re. (22.07.2004)	R0			

401	3	0	0	25.10.1940	12.03.2003: Restaging	NC	NC	NC	<b>LE</b> + Mod. Radikale Neck Diss. Typ III, re. und li. + Sprechfistel li. (02.04.2003)	R0	N0		
512	4	2b	0	20.07.1949	Reassessment (03.12.2003)	PR	CR	PR	<b>LE</b> + Rad. Neck Diss. re. + Sel. Neck diss. li. + Sprechfistel li. (13.01.2004)	R0	N+	adjuvante Chemotherapie mit Taxol /Carboplatin	
514	4	1	0	08.11.1940	Restaging (08.10.2003)	NC	NC	NC	<b>LE</b> + Sel. Neck Diss. li. + Sprechfistel li. (14.10.2003)	R0	N+	Anschluß Radiotherapie	
515	3	2b	0	27.06.1956	Restaging (14.10.2003)	NC	NC	NC	Mod. Rad. Neck Diss. Typ I re. + Sel. Neck diss. li. + Sprechfistel li. (31.10.2003)	R0	N+	kombinierte Radio-Chemotherapie nach OP	LE vom Pat. Abgelehnt, Teilresektion auf Patientenwunsch
516	3	1	0	23.03.1952	vor Restaging; nach 1. Zyklus Chemo				<b>LE</b> + Rad. Neck Diss. re. + Sel. Neck Diss. li. + Sprechfistel li. (09.12.2003)	R0		adjuvante Strahlentherapie + adjuvante Chemotherapie; Beginn: Wo. 08/04	erster Zykl. Chemoth. wurde nicht vertragen -> danach OP
802	3	2c	0	14.03.1936	FU 18 Monate (06.04.2004)	CR	PD	PD	Mod. rad. neck Diss. Typ III, bds. (06.04.2004)	R0	N+	perkutane Radiochemotherapie beide Halsseiten, 2 Gy + 50 Gy + 3 x Cisplatin	Patient hatte LK-Befall; daher nach Operation Radiochemotherapie

804	4	0	0	15.11.1938	Reassessment (21.11.2002)	PR	CR	PR	LE + Mod. Rad. Neck Diss. Typ II, re. und li. + Sprechfistel li. (08.01.2003)	R0	N0		Patient hatte im Juli 03 Rezidiv (Hals und Lunge)=> Radiatio und Chemo
805	3	1	0	29.05.1960	Zwischen Reassessment und FU 6 Monate (19.02.2003: Laryngoskopie)	CR	PR	PR	Rad. Neck Diss. Rechts + selektive Neck diss. li. (04.03.2003)	R0	N0		
806	3	1	0	26.02.1937	Restaging (15.01.2003)	PD	PD	PD	LE + Mod. Rad. Neck Diss. Typ III, re. und li. + Sprechfistel li. (30.01.2003)	R0	N0	Radiotherapie vom 25.02.03 bis 10.04.2003; Gesamtdosis: 64 Gy; Primärt. + LAW: 50 Gy, Boost 14 Gy	
901	2	2b	0	02.03.1932	FU 12 Monate (18.10.2003)	PD	PD	PD	LE + Rad. Neck Diss. Li. + Sel. Neck diss. re. + Sprechfistel li. (03.11.2003)	R0	N+		
1002	2	2	0	24.01.1943	Reassessment (06.07.2003)	CR	PR	PR	sel. Neck diss. li. + re. (14.07.2003)	R1	N+		
1207	3	0	0	23.05.1955	FU 12 Monate (27.01.2005)	PD	CR	PD	LE + Rad. Neck Diss. re. + li. + Sprechfistel li. (01.02.2005)	R1	N+		
1601	4	0	0	28.08.1947	Zwischen Reassessment und FU 6 Monate				LE				kein OP Bericht erhalten, Patient war Mitte September 03 in HNO=> Notwendigkeit der LE wurde festgestellt

1701	3	1	0	21.03.1938	Zwischen Reassessment und FU 6 Monate (20.01.2003)				<b>LE</b> + Sel. Neck Diss. re + li. (11.02.2003)	<b>R0</b>	<b>N+</b>		wegen Verschlechterung des Schluckvermögens am 20.01.2003 Narkoseuntersuchung und Probeentnahme (Tel. mit Dr. Sittel am 30.07.04)
1902	3	2c	0	20.07.1940	Restaging (08.07.2003)	<b>PD</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	<b>LE</b> + mod. Rad. Neck diss. Typ II, re + li. (08.07.2003)	<b>R0</b>	<b>N+</b>	adjuvante Radiotherapie vom 04.08.03 bis 18.09.03, PT: 50.4 Gy, boost 9 Gy	Notindikation zur LE am 08.07.2003

**Tabelle A 24: Akute sonstige Nebenwirkungen – 1 Woche nach 1. Zyklus Chemotherapie**

Patnr	Init	Beschreibung
106	AS	am 2. Tag nach Chemo Kreislaufbeschwerden, Inappetenz, leichte Uebelkeit, Muedigkeit
107	MR	Mundtrockenheit (Graduierung 1)
207	JS	Durchfall 1
211	BR	Vegetative Symptome (Schwitzen/Frieren, wechselnd); Intermittierende Durchfaelle unter Chemogabe
213	IO	Vegetative Symptomatik (wechselnd Schwitzen/Frieren, Palpitationen)
301	BK	Verstopfung 1; Fatigue 1; Alopezie 1
303	HE	Durchfall 1; Hypokalaemie 1
304	RR	Fatigue 1
305	WF	Durchfall 1; Kribbeln in Fingern 2
307	HB	Durchfall 1
308	UK	Knochenschmerzen 1; Fatigue 1; Alopezie 1
309	FK	Alopezie 1
310	MS	Alopezie 1
311	HN	Verschlucken beim Trinken, haeufig bei warmen Getraenken, unabhaengig von der Tageszeit
507	AH	Muskelkraempfe, Alopezie, Juckreiz Beine/Ruecken/Brust
509	RW	Sensibilitaetsstoerung Hand nach 1. Zyklus, Schmerzen im Steissbeinbereich
515	MO	toxische interstitielle Nephritis, Krea (in Serum) 3.4 mg -> Umstellung der Chemo auf Carboplatin
516	ER	toxischer Nierenschaden
803	KP	9.7.02 Tumorblut., konservative Therapie
805	FS	Kribbeln Haende + Fuesse; Polyneuropathie
806	II	Tumorblutung mit ausgepraegtem Glottisoedem, konservative Therapie+Prednisolon, keine Quantifizierung in Grade moeglich
808	HD	1. Leukopenie CTC G 3; 2. Niereninsuffizienz CTC G 2; 3. Anaemie CTC G 1;
902	HS	Schwaechе der Beine
1001	MK	Schnupfen; Gelenkbeschwerden (Knie, Schienbein bds.)
1002	NW	V. a. Unterkieferosteomyelitis
1003	PH	Haarausfall; verminderter Bartwuchs;
1004	FK	HAARAUSFALL
1201	WM	komplette Alopezie
1204	JC	Alopezie
1207	AP	zur Infektion: Atyp. Pneumonie

**Tabelle A 25: Akute sonstige Nebenwirkungen – 1 Woche nach 2. Zyklus Chemotherapie**

<b>Patnr</b>	<b>Init</b>	<b>Beschreibung</b>
106	AS	am 2. Tag nach Chemo Kreislaufbeschwerden, Inappetenz, leichte Uebelkeit, Muedigkeit
107	MR	Mundtrockenheit (Graduierung 1)
204	HS	Gliederschmerzen 1
207	JS	Gliederschmerzen 1, Durchfall 1
211	BR	Vegetative Symptome (Schwitzen/Frieren, wechselnd); Intermittierende Durchfaelle unter Chemogabe
301	BK	Verstopfung 1; Fatigue 1; Alopezie 2
302	GL	Alopecie seit 31.08. Grad 1; Kribbeln in den Fuessen seit 14.09.
303	HE	Durchfall 1; Heiserkeit 1
306	UM	Muskel- und Gelenkschmerzen 1
307	HB	Alopezie 1; Gliederschmerzen 1
308	UK	Fatigue 1; Alopezie 1
309	FK	Fatigue 1
310	MS	Alopezie 1, Gliederschmerzen 1
507	AH	Muskelkraempfe, Alopezie, Juckreiz Beine/Ruecken/Brust
508	KB	Sensibilitaetsstoerung Fingerspitzen, Alopecie
509	RW	Schmerzen im Steissbeinbereich
803	KP	Neuropathie Beine Grad 2, V.a. periphere Polyneuropathie nach 2. Kurs Chemotherapie, Niereninsuffizienz CTC 2, Leberinsuffizienz CTC 3
804	HH	Alopezie vollstaendig
902	HS	Schwaeche der Beine
1201	WM	komplette Alopezie
1202	JG	komplette Alopezie
1204	JC	Alopezie, Niere Grad 2
1205	EB	komplette Alopezie
1206	OK	Alopezie
1207	AP	Alopezie
1602	WA	Schmerzen in d. Fingergelenken, Schmerzen abdominal
1901	GA	Alopecie (gesamter Kopf)

**Tabelle A 26: Akute sonstige Nebenwirkungen – 1 Woche nach Strahlentherapie**

Patnr	Init	Beschreibung
101	FS	Kaelteempfindlichkeit/Zahnschmerzen an einem Backenzahn, "Fuellung poroes", Geschmacksstoerungen
107	MR	Mundtrockenheit (Graduierung 1)
204	HS	Gliederschmerzen 1
301	BK	Verstopfung 1; Fatigue 1; Alopezie 2
303	HE	Durchfall 2; Heiserkeit 1
305	WF	Geschmacksverlust 1
306	UM	Xerostomie 1
307	HB	Xerostomie 2; Gewichtsverlust 2
308	UK	Fatigue 1
309	FK	Fatigue 1
507	AH	Muskelkraempfe, Alopezie, Juckreiz Beine/Ruecken/Brust
509	RW	Schmerzen im Steissbeinbereich
510	RB	Bestrahlungsunterbrechung wg. Leuko/Thrombopenie
808	HD	1. Leukopenie CTC G 3; 2. Niereninsuffizienz CTC G 2; 3. Anaemie CTC G 1;
1201	WM	ruecklaeufige Alopezie
1205	EB	komplette Alopezie
1206	OK	Alopezie
1207	AP	Alopezie
1602	WA	Schmerzen im Hals/Rachenbereich

**Tabelle A 27: Akute sonstige Nebenwirkungen – Woche 6 nach Therapie**

<b>Patnr</b>	<b>Init</b>	<b>Beschreibung</b>
101	FS	Geschmacksstoerung
102	EG	Inappetenz; Gewichtsabnahme
107	MR	Mundtrockenheit (Graduierung 1)
301	BK	Constipation 1; Sodbrennen 1
305	WF	Geschmacksverlust 1
306	UM	Xerostomie 1
801	RK	abdominale Schmerzen
1202	JG	Alopezie ruecklaeufig, PEG-Sonde, keine feste Nahrung
1205	EB	Larynxoedem
1206	OK	Alopezie rueckl.
1207	AP	Ausgepr. Pharynx- und Gaumensegeloedem, ruecklaeufig
1901	GA	Geschmacksirritation

**Tabelle A 28: Unerwünschte Ereignisse**

Patnr	Init	Unerwünschtes Ereignis	Schwere- grad	schwer- wiegend	Beginn	Ende	Zeitbezug	Zusammenhang mit Studien- behandlung	Maßnahmen bzgl. Studien- behandlung	sonstige Maßnah- men	Ausgang
203	WS	nach Salvage - Laryngektomie: Hypopharynx fistel. am 25.7.03 Einlage eines Speichelrohres	mittel	ja	24/07/03	29/08/03	nach RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		erneute Einlage eines Speichelrohres am 1.9.03	mittel	ja	01/09/03	15/01/04	nach RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Tumorblutung parasternal	mittel	ja	01/03/05	03/03/05	nach RT	nicht beurteilbar	keine	keine	bleibender Gesundheitsschaden
205	HK	Schmerzen, Zunahme	mittel	ja	.	.	vor 1. Zyklus CT	unwahrscheinlich	keine	Therapie	andauernd
		Schluckbeschwerden seit Erstdiagnose, trotz Vollremission. Ernährung nur ueber PEG	leicht	nein	01/10/02	.	während RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	andauernd
		Nachweis Rezidiv	schwer	ja	07/04/04	.	nach RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar
207	JS	Dyspnoe Lungenmetastasen	mittel	ja	.	.	vor 1. Zyklus CT	.	.	.	.
		Dyspnoe Recurrensparese bds.	schwer	ja	.	.	vor 1. Zyklus CT	.	.	.	.

Patnr	Init	Unerwünschtes Ereignis	Schwere- grad	schwer- wiegend	Beginn	Ende	Zeitbezug	Zusammenhang mit Studien- behandlung	Maßnahmen bzgl. Studien- behandlung	sonstige Maßnah- men	Ausgang
208	HW	Bewusstlosigkeit mit respiratorischer Insuffizienz am 5.2.03	schwer	ja	05/02/03	.	nach RT	.	.	.	nicht anwendbar
211	BR	Halslymphknoten rezidiv 6/03	.	.	.	.	vor 1. Zyklus CT	.	.	.	.
		Luftnot mit Tracheotomie 7/03	.	.	.	.	vor 1. Zyklus CT	.	.	.	.
		Schmerzen mit MST-Gabe ab 7/03	.	.	.	.	vor 1. Zyklus CT	.	.	.	.
213	IO	Schluckunfaehigkeit	schwer	nein	27/03/03	.	während RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	bleibender Gesundheitsschaden
214	HS	nach 1. Zyklus Chemo Beinoedeme entwickelt	leicht	nein	12/01/03	15/01/03	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar
		nach 1. Zyklus Anstieg der Nierenwerte -> Verzicht auf 2. Zyklus	mittel	ja	17/01/03	03/02/04	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	Dosisreduktion	Therapie	andauernd
		unter Radiatio Schluckbeschwerden+PEG -Anlage 4/03	leicht	nein	01/04/03	.	während RT	wahrscheinlich	keine	keine	.
301	BK	Zweit-Ca Oesophagus, rezidivierende Infekte (pulmonal); gastrointestinale Blutung	schwer	ja	25/01/05	31/05/05	nach RT	unwahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar

Patnr	Init	Unerwünschtes Ereignis	Schwere- grad	schwer- wiegend	Beginn	Ende	Zeitbezug	Zusammenhang mit Studien- behandlung	Maßnahmen bzgl. Studien- behandlung	sonstige Maßnah- men	Ausgang
302	GL	Alopezie	leicht	nein	31/08/02	08/10/02	zwischen 1. und 2. Zyklus CT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Geschmacksstörung	leicht	nein	14/09/02	16/09/02	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Hoerschwierigkeiten	mittel	nein	14/09/02	23/09/02	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Neuropathie/Fuesse	leicht	nein	14/09/02	23/09/02	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
303	EH	Oesophagus-Ca (neue RF)	schwer	ja	28/07/05	28/07/05	nach RT	unwahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
	HE	Durchfall	leicht	nein	09/09/02	13/11/02	zwischen 1. und 2. Zyklus CT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Hypokalaemie	leicht	nein	11/09/02	16/09/02	zwischen 1. und 2. Zyklus CT	wahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar
		Apoplex	mittel	ja	24/09/02	25/09/02	zwischen 1. und 2. Zyklus CT	unwahrscheinlich	Studienbehand- lung unterbrochen	Therapie	nicht mehr nachweisbar
		Dysphagie	mittel	nein	13/11/02	19/12/02	während RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar
		Durchfall	schwer	ja	17/12/02	19/12/02	nach RT	unwahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar

Patnr	Init	Unerwünschtes Ereignis	Schwere- grad	schwer- wiegend	Beginn	Ende	Zeitbezug	Zusammenhang mit Studien- behandlung	Maßnahmen bzgl. Studien- behandlung	sonstige Maßnah- men	Ausgang
304	RR	ausgepraegte Tumorkachexie bei Tumorrezidiv eines T4N3M0 Oro/Hypopharynx-Ca mit Infiltration des Larynx	schwer	ja	22/05/03	07/06/03	nach RT	unwahrscheinlich	Studienbehand- lung abgebrochen	Therapie	.
305	WF	Heiserkeit	mittel	nein	03/11/02	02/03/03	vor 1. Zyklus CT	unwahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		HFS	leicht	nein	03/12/02	14/01/03	während 1. Zyklus CT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Durchfall	leicht	nein	08/12/02	08/12/02	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Kreatinin	mittel	ja	10/12/02	14/01/03	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	Dosisreduktion	Therapie	nicht mehr nachweisbar
		Reizhusten	mittel	nein	17/01/03	02/05/03	während RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar
		Xerostomie	leicht	nein	20/01/03	02/03/03	während RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar
		Geschmacksverlust	leicht	nein	20/01/03	02/05/03	während RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Suizid	schwer	ja	01/09/04	01/09/04	nach RT	nicht beurteilbar	keine	keine	nicht anwendbar
308	UK	Knochenschmerzen	leicht	nein	27/03/03	29/03/03	zwischen 1. und 2. Zyklus CT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Fatigue	leicht	nein	27/03/03	18/08/03	zwischen 1. und 2. Zyklus CT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar

Patnr	Init	Unerwünschtes Ereignis	Schwere- grad	schwer- wiegend	Beginn	Ende	Zeitbezug	Zusammenhang mit Studien- behandlung	Maßnahmen bzgl. Studien- behandlung	sonstige Maßnah- men	Ausgang
		Alopezie	mittel	nein	30/03/03	19/05/03	zwischen 1. und 2. Zyklus CT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Xerostomie	leicht	ja	27/05/03	18/08/03	während RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Geschmacksverlust	leicht	nein	27/05/03	18/08/03	während RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar
		Mukositis	leicht	nein	02/06/03	10/06/03	während RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar
515	MO	Krea-Anstieg auf 3,4 mg/dl nach 1. Zyklus Chemo	leicht	nein	27/08/03	10/09/03	zwischen 1. und 2. Zyklus CT	wahrscheinlich	.	.	nicht mehr nachweisbar
801	RK	Aszites, AZ- Verschlechterung	schwer	ja	23/08/02	12/09/02	nach RT	unwahrscheinlich	keine	keine	nicht anwendbar
		abdominale Schmerzen	schwer	ja	28/08/02	12/09/02	nach RT	unwahrscheinlich	keine	Therapie	bleibender Gesundheitsschaden
		Tod	schwer	ja	12/09/02	.	nach RT	unwahrscheinlich	keine	keine	nicht anwendbar
803	KP	Anstieg Kreatinin+Harnstoff	mittel	nein	25/09/02	.	nach RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	andauernd
		Anstieg ASAT, ALAT, gamma-GT	schwer	nein	25/09/02	.	nach RT	wahrscheinlich	keine	keine	andauernd
		fast kompletter Verschluss Oesophagus durch Pharyngitis/Oesophagitis, Schmerzen	schwer	ja	25/09/02	04/10/02	nach RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar
		Anstieg Harnsaeure	leicht	nein	07/10/02	10/10/02	nach RT	wahrscheinlich	keine	keine	nicht mehr nachweisbar

Patnr	Init	Unerwünschtes Ereignis	Schwere- grad	schwer- wiegend	Beginn	Ende	Zeitbezug	Zusammenhang mit Studien- behandlung	Maßnahmen bzgl. Studien- behandlung	sonstige Maßnah- men	Ausgang
805	FS	Kribbeln Haende+Fuesse Schmerzen	mittel	nein	10/08/02	21/08/02	zwischen 1. und 2. Zyklus CT	wahrscheinlich	keine	Therapie	nicht mehr nachweisbar
807	HH	Niereninsuffizienz	schwer	ja	13/05/03	.	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	Studienbehand- lung unterbrochen	Therapie	andauernd
808	HD	Niereninsuffizienz	schwer	ja	15/09/03	.	zwischen CT und RT	wahrscheinlich	Studienbehand- lung abgebrochen	Therapie	unbekannt
901	AV	Zaehne fallen aus	schwer	ja	.	.	vor 1. Zyklus CT	wahrscheinlich	keine	Therapie	unbekannt
1204	JC	Komp. Niereninsuffizienz	mittel	nein	18/08/03	27/08/03	nach RT	wahrscheinlich	keine	Therapie	unbekannt

**Tabelle A 29: Todesfälle**

<b>Zeitraum</b>	<b>n</b>	<b>Patientennummer und Todesursache</b>
bis zum Reassessment	3	106: tumorabhängig (Tumorarrosionsblutung)
		208: tumorabhängig
		304: tumorabhängig (nach Salvage-Op. Tumorprogress)
zwischen Reassessment und FU 6	8	104: tumorabhängig (vermutl. Ateminsuffizienz bei pulm. Metastasierung)
		209: tumorabhängig (HerzKreislaufversagen bei fortgeschr. Tumorleiden)
		211: tumorabhängig
		801: tumorabhängig (laparoskopisch gesicherte Peritonealkarzinose)
		804: tumorabhängig (Tumorarrosionsblutung)
		1002: tumorabhängig (Knochenmetastasen)
		1003: sonstige Todesursache
		1902: tumorabhängig
zwischen FU 6 und FU 12	1	210: Chemotherapieeinfluss möglich (Pulmonale Dekompensation) -> Lungen-, Leber-, Hautmetastasen des Hypopharynxkarzinoms
zwischen FU 12 und FU 18	5	103: tumorabhängig
		216: tumorabhängig
		305: Suizid
		512: tumorabhängig (Tumor-Rezidiv mit Arrosionsblutung der Arteria Carotis rechts)
		1901: sonstige Todesursache (Lungenempyem)
zwischen FU 18 und FU 24	2	205: tumorabhängig
		1207: tumorabhängig (Lokoregionäres Tumorrezidiv)
zwischen FU 24 und FU 30	7	203: tumorabhängig
		204: tumorabhängig (metastasiertes kleinzelliges Bronchialkarzinom links (=Zweitkarzinom))
		301: tumorabhängig (Zweit-Ca -> Oesophagus-Ca)
		303: tumorabhängig (Oesophagus-Ca (neue RF))
		310: tumorabhängig (Tumorprogress, progredientes Tumorrezidiv)
		1001: tumorabhängig (Tumorerkrankung)
		1202: tumorabhängig (Mucoepidermoides Bronchial-Ca mit Pleurakarzinose, Erstdiagnose 09/2005)
zwischen FU 30 und FU 36	2	217: tumorabhängig (Lokalrezidiv Hypopharynx und Larynx)
		802: tumorabhängig
nach FU 36	1	807: sonstige Todesursache (andere Erkrankung nicht näher bekannt)

**Tabelle A 30: Auftreten und Behandlung von Rezidiven /Zweitkarzinomen/neuen Karzinomen während der Follow Up Phase**

<b>Zeitpunkt/Zeitraum</b>	<b>n</b>	<b>Patientennummer und Bemerkungen</b>
zwischen Reassessment und FU 6	16	103: Selektive Neck diss. links (LK Extirpation)
		104: Abschlussbogen (Todesursache): vermutl. Ateminsuff. bei pulmonaler Metastasierung
		204: Mod. radikale Neck diss. Typ I links, Endgültige Histologie nach Radikaler (modifiziert) Neck Dissektion ergibt ausnahmslos Lymphknoten mit chronisch unspezifischer Lymphadenitis -> N0-Status
		209: Radikale Neck diss.rechts, Diagnose LK-Metastasen Persistenz; später SL Therapie: CHEMOTHERAPIE (5-FU+CISPLATIN) 1. ZYKLUS 11.8.03, DARUNTER ENTGLEISUNG UND EXITUS
		210: Mod. radikale Neck diss. Typ III rechts
		211: Halslymphknotenrezidiv am 25.6.03 klinisch diagnostiziert
		305: LE, (Verdacht auf transglottisches Tumorzidiv), lokoregionärer Progress mit Infiltration eines Plattenepithel Ca's (Metastasierung)
		512: LE + Radikale Neck diss. rechts + Selektive Neck diss. + Sprechfistel links, adjuvante Chemotherapie mit Taxol/Carboplatin, (Stuetzlarngoskopie: 4.12.03 PE: Plattenepithelkarzinom!)
		801: (laparoskopisch gesicherte Peritonealkarzinose)
		804: LE + Mod. radikale Neck diss. Typ II rechts und links + Sprechfistel links, nach LE im Juni 03 Nachweis Lokalrezidiv Hals+Lungenmetastasen -> nochmalige RT+Chemotherapie
		805: Radikale Neck diss. rechts + Selektive Neck diss. links
		1001: Bemerkung auf Seite weiterer Pat. Verlauf: Progress mit Lymphknotenfiliae,
		1002: Selektive Neck diss. rechts und links, Bemerkung auf Abschlussbogen: sonstige Todesursache: Knochenmetastasen
		1601: LE
1701: LE + Selektive Neck diss. rechts und links		
1902: Patient am 8.12.03 mit Zweittumor (Zunge) aufgenommen. Diffuse Metastasierung Patient am 27.12.03 verstorben		
zum FU 6 oder zwischen FU 6 und FU 12	7	107: LE + Selektive Neck diss. rechts und links, Sprechfistel rechts
		203: LE + Selektive Neck diss. rechts und links
		210: bei FU 6: Kehlkopf: S: Atmung: (Maligner Pleuraerguss bei Lungenmetastasen); Kehlkopf: A: CT: Thorax: V. a. pulmonale + hepatische Metastasierung; Haut/subkutanes Gewebe: O: Aenderung der Pigmentierung: Rezidivmetastasen rechts zervikal mit Hautinfiltration
		216: Rezidiv festgestellt am 24.3.04; Rezidiv gesichert durch PE, Laryngektomie vom Patienten abgelehnt -> palliative Chemotherapie mit Cisplatin+5FU 5/04+7/04
		307: LE + Radikale Neck diss. + Sprechfistel links; Bemerkung auf Abschlussbogen: Laryngektomie 01/04 bei Rezidiv-Larynx-Ca
		310: LE + Mod. radikale Neck diss. Typ II + Sprechfistel links,
		1207: beim FU 6: Achtung: Metachrones Zweitkarzinom der Lunge: Primaeres Plattenepithel-Ca des linken Oberlappenbronchus. Diagnose und OP am 12.06.04. Sanierende OP durch Lobektomie, zusätzlich lokales Rezidiv im Larynx
zum FU 12 oder zwischen FU 12 und FU 18	5	103: bei FU 12: Haut/subkutanes Gewebe: O (Ulkus/Nekrose): Metastase am Tracheostoma; M (Ulkus): Metastase
		510: bei FU 12: in Thorax-CT Lungen-Filiae bds, derzeit palliative Chemotherapie mit Taxol/Carboplatin
		512: Bemerkung auf Seite 13: Patient am 31.1.05 verstorben am Tumor-Rezidiv, Rezidivsicherung am 1.10.04.

		901: LE + Radikale Neck diss. links + Selektive Neck diss. rechts + Sprechfistel links
		1207: LE + Mod. radikale Neck diss. Typ III rechts und links + Sprechfistel links
zum FU 18 oder zwischen FU 18 und FU 24	3	205: palliative Chemotherapie (Carboplatin+5FU) am 28.4.-2.5.04
		310: FU 18: CT am 22.04.05 - Tu. rezidiv/Panendoskopie am 25.04.05, Bemerkung auf Seite 8: Chemo (palliativ)-"Externe-Studie" (Arm B ohne Cetuximab) 6 Zyk. mit Cisplatin (2 Zyk. Cis) bzw. Carboplatin (3 Zyk.)+5 FU-> stat. Aufn. 6. Zyk. 10/05; FU 24, Bemerkung auf Seite 17: Remissionsbeurteilung: siehe hierzu 18 Mo. Reassessment -> progredientes Tu-rezidiv
		802: LK Befall: Mod. radikale Neck diss. Typ III rechts und links + perkutane Radiochemotherapie beide Halsseiten 2Gy->50Gy + 3xCisplatin
zum FU 24 oder zwischen FU 24 und FU 30	6	203: Gesamtremission PD: Hautmetastasen rechts supraklavikulaer, palliative Chemotherapie mit Ganzar am 24.8.04, 06.9.04, 22.9.04+04.10.04 (jeweils 1malige Gabe von 1800 mg Gemcitabine in 250 ml NaCl 0,9 %)
		207: Bemerkung zum FU 30: am 7.1.05 Thoraektomie und Keilresektion aus rechter Lunge (Mittel- u. Oberlappen) -> Histo: Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms, vereinbar mit Metastasen des Larynxkarzinoms
		217: Rem.-Beurt.: Z. n. Lungenteilresektion (Keilresektion rechter Lungenunterlappen) hier pulmonalen Metastasen am 11.5.05, Am 27.9.05 computertomographisch erneut dringender Verdacht auf Lungenfiliae, Vorstellung in Thoraxchirurgie geplant
		301: Bemerkung auf Abschlussbogen: (Zweit-Ca -> Oesophagus-Ca)
		303: Bemerkung auf Abschlussbogen: Oesophagus-Ca (neue RF)
		1202: (Mucoepidermoides Bronchial-Ca mit Pleuracarcinose)
nach FU 24	1	1701: Bemerkung auf Abschlussbogen: 2.Ca.Darm, Pat.i.s.schlechtem AZ, infauste Situation, keine Vorstellung mehr möglich
zum FU 30 oder zwischen FU 30 und FU 36	1	207: Bemerkung zum FU 36: am 15.6.05 erneute Thorakotomie + Resektion von Lungenmetastasen, postoperative Radiotherapie der Thoraxwand bis 7/05 am 1.9.05 Tracheotomie bei Recurrensparese beidseits, perkutane Radiotherapie der Thoraxwand re u. Paravertebralregion mit 10x3 Gy bis 7/05

**Tabelle A 31: Ansprechen auf Behandlung: Patienten mit protokollgemäßer Beendigung der Studie**

Patnr	Init	Klinik	Therapie	Bemerkungen
101	FS	Heidelberg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
102	EG	Heidelberg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
105	MA	Heidelberg	Induktions-chemotherapie, NC bei Restaging, danach LE und neck diss., CR bis FU 36	Patient nach LE in CR zum FU 36
107	MR	Heidelberg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, PD bei FU 6, danach LE und neck diss., n.b. bzw. CR bis FU 36	Patient nach LE in CR zum FU 36
202	DH	Würzburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op.	Patient in CR zum FU 36, FU 18 und FU 24 fehlen
207	JS	Würzburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, bis FU 24 in CR bei FU30: PD (Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms, vereinbar mit Metastasen des Larynkarzinoms), Thoraektomie und Keilresektion aus rechter Lunge (Mittel- u. Oberlappen); erneute Thorakotomie + Resektion von Lungenmetastasen, postoperative Radiotherapie der Thoraxwand bis 7/05 am 1.9.05 Tracheotomie bei Recurrensparese beidseits, perkutane Radiotherapie der Thoraxwand re u. Paravertebralregion mit 10x3 Gy bis 7/05	Thorektomie, Resektion von Lungenmetastasen, Patientin in palliativer Situation; Lungenmetastasen, Recurrensparese beiderseits
212	JZ	Würzburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
213	IO	Würzburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
215	PB	Würzburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
302	GL	Hamburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., PR bis FU 12 (Larynxödem), danach CR, Uni Kiel: hochdosierte Solo-Decotin H - Gabe und antibiotische Therapie mit Augmentan (4 Tage)	Patient in CR zum FU 36
306	UM	Hamburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
307	HB	Hamburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, n.b. bei FU 6, zwischen FU6 und FU 12 LE und neck diss. (Rezidiv Larynx-Ca.), dann Termine für FU nicht mehr wahrgenommen, Patient hat aber zum Zeitpunkt FU 36 den Kehlkopf noch (laut Auskunft/Fax des Hausarztes)	Patient nach LE in CR zum FU 36
308	UK	Hamburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
309	FK	Hamburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., PR bei FU 6 (Ödem zum Reassessment und Schwellung im Halsbereich), dann CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
311	HN	Hamburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, CR bis FU 12, dann Termine für FU nicht mehr wahrgenommen, Patient hat aber zum Zeitpunkt FU 36 den Kehlkopf noch (laut Auskunft/Fax des Hausarztes)	Patient in CR zum FU 36, Verlaufskontrolle fehlt ab FU 12
401	HW	Köln	Induktions-chemotherapie + NC bei Restaging, danach LE und neck diss., CR bis FU 36	Patient nach LE in CR zum FU 36
504	MB	Kassel	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie,	Patient in CR zum FU

			keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	36
506	WS	Kassel	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
507	HA	Kassel	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
508	KB	Kassel	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
509	RW	Kassel	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
510	RB	Kassel	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, SL Therapie nach FU 12	Patient hat pulmonale und cutane Metastasen zum FU 36
516	ER	Kassel	Induktions-chemotherapie + NC bei Restaging, danach LE und neck diss., dann CR bis FU 36	Patient nach LE in CR zum FU 36
803	KP	Halle	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
805	FS	Halle	Induktions-chemotherapie + SL Therapie nach Restaging (Radiatio), neck diss. vor FU 6 dann in CR bis FU 36	Patient nach SL Therapie in CR zum FU 36
806	II	Halle	Induktions-chemotherapie, NC bei Restaging, danach LE und neck diss. dann CR bis FU 36	Patient nach LE in CR zum FU 36
807	HH	Halle	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36, Tod ca. 8 Monate nach FU 36
808	HD	Halle	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
901	AV	Düsseldorf	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, bei FU 12 PD, dann LE und neck diss., dann CR bis FU 36	Patient nach LE in CR zum FU 36
902	HS	Düsseldorf	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
1005	GK	Marburg	Induktions-chemotherapie + SL Therapie nach Restaging (komb. Radio.- Chemotherapie), bei FU 6 in CR, dann Termine für FU nicht mehr wahrgenommen, Patient hat aber zum Zeitpunkt FU 36 den Kehlkopf noch (laut Auskunft/Fax des Hausarztes über Studienarzt)	Patient nach SL Therapie in CR zum FU 36, Verlaufskontrolle fehlt ab FU 12
1201	WM	Karlsruhe	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
1205	EB	Karlsruhe	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
1206	OK	Karlsruhe	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, keine SL Therapie, keine Salvage Op., CR bis FU 36	Patient in CR zum FU 36
1601	WK	Tübingen	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie, LE zwischen Reassessment und FU 6, dann n.b. bzw. CR bis FU 36	Patient nach LE in CR zum FU 36

**Tabelle A 32: Studienabbrecher**

<b>Patnr</b>	<b>Init</b>	<b>Klinik</b>	<b>Therapie</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Bemerkungen</b>
214	HS	Würzburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie	nach Reassessment (CR bei Reassessment)	Patient nach Berlin verzogen
511	HS	Kassel	Induktions-chemotherapie	nach 2 Zyklus Chemo (kein Restaging)	Patient erschien nicht mehr zu Kontrolluntersuchungen, Patient lässt sich anderweitig behandeln
514	HF	Kassel	Induktions-chemotherapie + LE + SL Therapie	nach FU 12 (CR bei FU 12)	Patient erschien nicht mehr zu Kontrolluntersuchungen
515	MO	Kassel	Induktions-chemotherapie + neck diss + SL Therapie	nach FU 6 (CR bei FU 6)	Patient möchte bei Wohlbefinden keine Verlaufskontrolle
1004	FK	Marburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie	nach Therapie – ende (PR bei Restaging)	Patient erschien nicht mehr zu Kontrolluntersuchungen
1204	JC	Karlsruhe	Induktions-chemotherapie	nach 2 Zyklus Chemo (NC bei Restaging)	Patient erschien nicht mehr zu Kontrolluntersuchungen (Patient verweigert Kontaktaufnahme und Therapie)
1602	WA	Tübingen	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie; CR nach Reassessment	nach FU 12 (CR bei FU 12)	Patient erschien nicht mehr zu Kontrolluntersuchungen
1701	KS	Homburg	Induktions-chemotherapie + akz. hyperfraktionierte Strahlentherapie; LE + Selektive Neck diss. rechts und links zwischen Reass. und FU 6	nach FU 24 (k.A. bei Gesamtremission zum FU 24)	Patient erschien nicht mehr zu Kontrolluntersuchungen Klinisch relevante, schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustandes: 2.Ca.Darm,Pat.i.s.schlechtem AZ, infauste Situation, keine Vorstellung mehr möglich

**Tabelle A 33: Deutsche Übersetzung des Fragebogens von Terrell (1997) sowie eine Frage zur Einnahme von Schmerzmitteln**

Während der letzten 4 Wochen...

**1. Wenn Sie Ihre Kehlkopferkrankung und deren Behandlung betrachten, wie stark fühlten Sie sich beeinträchtigt in Ihrer...**

	gar nicht	ein wenig	etwas	ziemlich stark	sehr stark
A. Fähigkeit mit anderen zu reden	<input type="checkbox"/>				
B. Fähigkeit zu telefonieren	<input type="checkbox"/>				

**2. Wenn Sie Ihre Kehlkopferkrankung oder deren Behandlung betrachten, wie sehr fühlten Sie sich beeinträchtigt...**

	gar nicht	ein wenig	etwas	ziemlich stark	sehr stark
A. in der Lautstärke Ihrer Stimme	<input type="checkbox"/>				
B. in der Klarheit Ihrer Stimme	<input type="checkbox"/>				
C. beim Öffnen Ihres Mundes	<input type="checkbox"/>				
D. durch Mundtrockenheit beim Essen	<input type="checkbox"/>				
E. beim Kauen der Nahrung (z.B. durch Schmerzen, durch Schwierigkeiten den Mund zu öffnen oder zu schließen)	<input type="checkbox"/>				
F. beim Schlucken von Flüssigkeiten	<input type="checkbox"/>				
G. beim Schlucken von Nahrung	<input type="checkbox"/>				
H. durch Einbussen, das Essen zu schmecken (Verlust des Geschmackssinns oder des Appetits)	<input type="checkbox"/>				
I. durch Schmerzen, Brennen oder andere Missempfinden im Mund, Kiefer oder im Speisegang	<input type="checkbox"/>				
J. durch Schulter- oder Nackenschmerzen	<input type="checkbox"/>				

**3. Wie sehr fühlten Sie sich beeinträchtigt durch...**

	gar nicht	ein wenig	etwas	ziemlich stark	sehr stark
A. Sorgen über Ihr Aussehen (aufgrund Ihrer Kehlkopferkrankung oder den Folgen der Behandlung)	<input type="checkbox"/>				
B. Emotionale Probleme	<input type="checkbox"/>				
C. Schamgefühle aufgrund Ihrer Symptome	<input type="checkbox"/>				
D. Ärger über Ihre Erkrankung	<input type="checkbox"/>				
E. Finanzielle Sorgen als Folge der Erkrankung	<input type="checkbox"/>				
F. Sorgen darüber, dass Ihr Zustand sich weiter verschlechtern könnte	<input type="checkbox"/>				
G. körperliche Probleme als Folge Ihrer Kehlkopferkrankung und deren Behandlung	<input type="checkbox"/>				

Während der letzten 4 Wochen...

**4. Wie regelmäßig haben Sie Schmerzmittel genommen?**

nie	selten	manchmal	meist	immer
<input type="checkbox"/>				

**Skalen:**

<b>Kommunikation:</b>	4 Items	1 A, B und 2 A, B
<b>Essen:</b>	6 Items	2 C, D, E, F, G, H
<b>Emotion</b>	6 Items	3 A, B, C, D, E, F
<b>Schmerz</b>	4 Items	2 J, I und 3 G und 4