

Die Behandlung fortgeschrittener HNO-Tumoren

Radio-(chemo-)therapeutische und medikamentöse Optionen

Die Behandlung bösartiger Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ist komplex und sollte immer interdisziplinär festgelegt werden. Neben abgeänderten Fraktionierungsschemata der Radiotherapie kommen immer häufiger kombinierte Therapiekonzepte zum Einsatz. Die simultane Radiochemotherapie hat sowohl in der Primärbehandlung als auch in der postoperativen Situation einen festen Stellenwert; neu hinzugekommen sind molekularbiologische Ansätze. Dies wird am Beispiel des Cetuximab aufgezeigt.

GÜNTHER GRUBER, CHRISTIAN VON BRIEL

Grösse und Ausdehnung, vor allem aber auch Ursprungsort und Histologie entscheiden meist darüber, ob primär einer Operation oder einer Radiotherapie und/oder einer systemischen Therapie der Vorzug gegeben wird. Hinzu kommt, dass die einzelnen Therapien in zeitlich unterschiedlicher Abfolge kombiniert werden können. Die Radio-(+/-System-)therapie kann deshalb einer Operation vorangehen (neoadjuvant), diese sogar ersetzen (z.B. für Larynx-erhalt) oder aber postoperativ eingesetzt werden (z.B. bei fortgeschrittenen Tumoren mit Risikofaktoren).

Zusätzlich kann die Radiotherapie unterschiedlich gewählt werden. Zum einen sind Einzeldosis (Standard: 2 Gray [Gy] pro Fraktion), Fraktionierung (Standard: 1 Fraktion pro Tag) und Gesamtdosis (Standard: 66 bis 70 Gy in ca. 7 Wochen) veränderbar, zum anderen gibt es Unterschiede in der Bestrahlungstechnik. Als Stichwort sei hier die **intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)** erwähnt, die besonders bei grossvolumiger Behandlung klinische Vorteile hinsichtlich Schonung von Risikoorganen (z.B. Speicheldrüsen) bringt. Hinsichtlich moderner Applikationstechniken (z.B. IMRT, interstitielle Brachytherapie) möchten wir auf einen vorangegangenen Beitrag in dieser Zeitschrift verweisen (1).

Der vorliegende Artikel soll eine kurze Übersicht über die radioonkologischen Möglichkeiten bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich geben. Das Schwergewicht wird dabei auf die Behandlung lokoregionär fortgeschrittener Stadien gelegt.

Alleinige Radiotherapie

Standardfraktionierung

Die Gesamtdosis einer konventionell fraktionierten Radiotherapie mit lokal radikaler Intention beträgt zirka 66 bis 70 Gy. Damit lassen sich in frühen Stadien von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich längerfristige Kontrollraten von 70% bis mehr als 90% erreichen, was die grundsätzliche Strahlensensitivität dieser Tumoren belegt. Bei einer täglichen Fraktionsgrösse von 2 Gy montags bis freitags (10 Gy Wochendosis) beläuft sich die Gesamtbehandlungsdauer damit auf zirka sieben Wochen.

Trotz guter Kontrollraten bei Tumoren mit günstiger Ausgangssituation sind die Ergebnisse für lokoregionär fortgeschrittene Stadien weniger zufriedenstellend. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren im Stadium III/IV sinkt die Fünf-Jahres-Überlebensrate trotz hoch dosierter, konventionell fraktionierter Strahlentherapie auf 17 bis 46% (2). Eine wesentlich über 70 Gy hinausgehende Dosiserhöhung am Tumor innerhalb eines Behandlungszeitraums von sieben Wochen verbietet sich, da die Rate schwerer Spät komplikationen (Weichteil- oder Osteoradionekrosen, Fisteln, hochgradige Fibrosen) deutlich zunimmt (3).

Aus diesem Grund versucht man die Wirkung der Radiotherapie mit anderen Ansätzen zu steigern.

Abgeänderte Fraktionierungsschemata

Durch die Einführung unkonventioneller Fraktionierungsmuster mit mehrfach täglichen und gegenüber konventioneller Fraktionierung verringerten Einzel-

dosen wurde versucht, höhere Tumordosen ohne Überschreitung der Normalgewebstoleranzen zu erzielen und damit die therapeutische Breite zu verbessern. Die zwei am häufigsten angewandten Möglichkeiten sind Hyperfraktionierung (mehr als eine Bestrahlung pro Tag) und Akzelerierung (mehr als 2 Gy Bestrahlungsdosis pro Tag). Der radiobiologische Hintergrund für die Hyperfraktionierung stellt die Annahme dar, dass sich im Gegensatz zum Tumor spät reagierendes Normalgewebe besser erholen kann, die Langzeitnebenwirkungen dadurch geringer ausfallen, und die Gesamtdosis (und somit auch die Wirkung der Radiatio) bei gleichbleibender Behandlungsdauer deshalb gesteigert werden kann. Die Akzelerierung verkürzt die Behandlungszeit und soll dadurch einer verstärkten Repopulierung von Tumorzellen entgegenwirken. Häufig werden Hyperfraktionierung und Akzelerierung kombiniert eingesetzt (z.B. 2 x 1,2 Gy pro Tag).

Mehrere grosse randomisierte Studien wurden mit diesem Ansatz durchgeführt:

- ▲ EORTC 22791 (4) schloss Patienten mit mittlerem Risiko ein und zeigte eine verbesserte lokale Kontrolle nach fünf Jahren für den hyperfraktionierten Arm (80,5 Gy in 7 Wochen) im Vergleich zur Standardfraktionierung (70 Gy in 7 Wochen), 59% versus 40%, $p = 0,02$. Der Vorteil zeigte sich für T3-, nicht aber für T2-Tumore. Kein Unterschied bestand auch hinsichtlich regionärer Kontrolle. Ein Trend für einen Vorteil im Gesamtüberleben war ebenfalls vorhanden ($p = 0,08$).
- ▲ Eine wichtige Studie wurde im Jahr 2000 publiziert (5): RTOG 90-03 verglich bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen drei verschiedene Fraktionierungsschemata mit der Standardfraktionierung. Dabei zeigten der hyperfraktionierte Arm und der akzelierte Arm mit gleichzeitiger Boostbestrahlung eine signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle (54% vs. 46% nach 2 Jahren, $p = 0,05$), allerdings gab es keinen Unterschied im Gesamtüberleben.

Diese beiden Studien unterstreichen die Arbeitshypothese, dass Änderungen in Gesamtdosis und/oder Therapiedauer die lokale Tumorkontrolle beeinflussen.

Anhaltspunkte, dass dadurch auch die Langzeittoxizität erhöht werden würde, gab es bisher nicht.

Dies wurde auch durch die DAHANCA-Studien bestätigt (6). Die Patienten erhielten die Standarddosis von 2 Gy pro Tag, fünfmal pro Woche im Kontrollarm und sechsmal pro Woche (meist mit einer zusätzlichen Bestrahlung an einem Tag) im akzelierten Arm. Die Gesamtdosis war in beiden Armen gleich (62 bis 68 Gy), die Therapiedauer im akzelierten Arm aber um eine Woche verkürzt. Nach fünf Jahren betrug die lokoregionäre Kontrolle 70% versus 60% ($p = 0,005$), die lokale Kontrolle 76% versus 64% ($p = 0,0001$) zugunsten des akzelierten Arms. Der Vorteil in der lokoregionären Kontrolle war fast ausschliesslich durch den verbesserten lokalen Effekt bedingt. Ähnlich den vorher erwähnten Studien war zwar die Akuttoxizität (Mukositis), nicht aber die Langzeittoxizität erhöht.

Akzeleration und Gesamtdosis lassen sich aber aufgrund der erhöhten Akuttoxizität (ggf. auch mit konsekutiver Auswirkung auf die Langzeittoxizität) nicht beliebig steigern. Eine Studie, die 66 Gy mit einer Einzeldosis von 2 Gy einmal versus zweimal pro Tag verglichen hat, musste frühzeitig aufgrund schwerer Nebenwirkungen abgebrochen werden (7). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine polnische Studie (8): 2 Gy wurden einmal täglich entweder fünfmal pro Woche versus siebenmal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 64 bis 68 Gy appliziert. Die zweiwöchige Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit (7 vs. 5 Wochen) führte zu einer inakzeptablen Toxizität. Eine derartige Akzelerierung ohne gleichzeitige Reduktion der Gesamtdosis kann deshalb nicht empfohlen werden.

Die CHART-Studie (9) versuchte, diesem Bedürfnis gerecht zu werden und verkürzte die Gesamtdosis (54 Gy) im akzelierten Arm (3 x 1,5 Gy an 12 aufeinanderfolgenden Tagen). Die Behandlung wurde mit dem Standardarm (66 Gy an 6,5 Wochen) verglichen. Die reduzierte Gesamtdosis bewahrte zwar vor überhöhter Akuttoxizität, war aber leider nicht in der Lage, die lokale Kontrolle zu verbessern. Aus diesem Grund scheint es wichtig, die Gesamtdosis konstant zu

halten. Eine Therapieverkürzung um maximal eine Woche dürfte das Limit hinsichtlich Akzelerierung darstellen.

Radiochemotherapie

Radiotherapie und begleitende Chemotherapie

Eine Dosissteigerung mit der Radiotherapie alleine hat einen begrenzten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Kombination einer Chemotherapie mit einer Radiotherapie mit 70 Gy zeigte bessere Ergebnisse im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie mit erhöhter Dosis (75 Gy) (10). Eine der ersten Studien einer simultanen Radiochemotherapie, welche zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens geführt hat, war die Intergroup-Studie (INT 0099) von Al-Sarraf et al. (11). Patienten mit fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom wurden zu einer alleinigen Radiotherapie mit 70 Gy oder einer zusätzlichen Chemotherapie (3 Zyklen Cisplatin simultan und 3 Zyklen Cisplatin/5-FU adjuvant) randomisiert. Der kombinierte Ansatz führte zu einer signifikanten Verbesserung der lokalen Kontrolle, des fernmetastasenfreien Überlebens und zu einem verbesserten Drei-Jahres-Gesamtüberleben (78% vs. 47%, $p = 0,005$). Diese sehr überzeugenden Ergebnisse beim Nasopharynxkarzinom wurden vor kurzem von einer anderen Studiengruppe aus Singapur bestätigt (12).

Mittlerweile wurden mehrere prospektive, randomisierte Studien publiziert, die eine uni- oder bifraktionierte Bestrahlung mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie verglichen haben. Viele von diesen haben nicht nur eine Verbesserung der lokalen Kontrolle, sondern auch des Gesamtüberlebens zeigen können (z.B. 13, 14, 15).

Der Einfluss einer zusätzlichen Chemotherapie zur Radiotherapie auf das Gesamtüberleben war letztlich überzeugender als in Studien mit Hyperfraktionierung/Akzelerierung, weshalb eine kombinierte Radiochemotherapie heutzutage in vielen Zentren als Standardtherapie angesehen wird. Es gibt allerdings keinen Konsens, welches strahlentherapeutische Fraktionierungsschema am besten mit einer Chemotherapie kombiniert werden sollte. Die Kombination mit einer aggressiven Radiotherapie kann zu

einer inakzeptablen Nebenwirkungsrate führen. Eine Studie aus Deutschland (16) randomisierte Patienten zu einem Radiotherapie regime mit begleitendem Boost (1,8 Gy für 3,5 Wochen, anschliessend 1,8 Gy + 1,5 Gy für 2 Wochen) bis zu einer Gesamtdosis von 69,9 Gy mit oder ohne simultane Chemotherapie mit Carboplatin/5-FU in der ersten und fünften Woche. Es war kein signifikanter Unterschied bezüglich lokoregionärer Kontrolle oder des Gesamtüberlebens zu verzeichnen, hingegen kam es zu signifikant mehr Grad-3- und -4-Mukositis (68% vs. 52%, $p = 0,01$) und zu einer längerfristigen Dysphagie mit der Notwendigkeit einer Gastrostomie (51% vs. 25%, $p = 0,02$). Das therapeutische Fenster dürfte bei einer simultanen Chemotherapie mit Carboplatin/5-FU mit akzeleriertem Radiotherapieschemata sehr eng sein. Im Gegensatz dazu konnten Budach et al. (17) zeigen, dass Mitomycin/5-FU begleitend zu einer hyperfraktionierten, akzelerierten Radiotherapie (HART) mit 70,6 Gy einer alleinigen dosisintensivierten HART mit 77,6 Gy überlegen war. Nach fünf Jahren betrug die lokoregionäre Kontrolle 49,9% versus 37,4% ($p = 0,001$) und das Gesamtüberleben 28,6% versus 23,7% ($p = 0,023$). Interessanterweise war die Akuttoxizität vergleichbar oder sogar verringert, und die Spättoxizität in beiden Armen identisch.

Metaanalysen

Die MACH-NC-Metaanalyse bestätigte einen kleinen, aber signifikanten Überlebensvorteil für eine zusätzliche Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (4% nach 5 Jahren), wobei der Effekt für den simultanen Einsatz grösser war (8% nach 5 Jahren) als für den sequenziellen oder adjuvanten Einsatz der Chemotherapie (18).

Vor kurzem wurde eine umfangreiche Metaanalyse publiziert (19), in der 32 Studien mit mehr als 10 000 Patienten eingeschlossen wurden: Die Zugabe einer Chemotherapie zur Radiotherapie, welcher Fraktionierung auch immer, verbesserte das Gesamtüberleben um zwölf Monate ($p < 0,001$). Dabei zeigte die Kombination aus 5-FU basierter Chemotherapie die besten Resultate (Überlebensverlängerung um 24 Monate), ge-

folgt von Cisplatin-haltigen Schemata (16,8 Monate).

Bei alleiniger Radiotherapie zeigte vor allem die Hyperfraktionierung eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (14,2 Monate, $p < 0,001$). Die akzelerierte Bestrahlung hingegen hatte keinen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben, vor allem wenn sie mit einer geplanten Pause oder mit reduzierter Gesamtdosis verabreicht wurde. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kamen Bourhis et al. (20). Interessant in dieser Arbeit war, dass ein signifikanter Vorteil lediglich auf Patienten unter 50 Jahren beschränkt war.

Postoperative Radiochemotherapie

Das Konzept der kombinierten Radiochemotherapie hat sich auch in der postoperativen Situation bei Vorliegen von Risikofaktoren durchgesetzt (21, 22). Beide Studien zeigten bessere lokoregionäre Kontrollraten zugunsten der zusätzlichen Chemotherapie, in einer Studie (21) kam es sogar zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (53% vs. 40%, $p = 0,02$). Eine gepoolte Analyse deutet darauf hin, dass extrakapsuläres Wachstum befallener Lymphknoten und mikroskopisch befallene Resektionsränder die beiden wichtigsten prognostischen Parameter darstellen, und dass eine kombinierte Radiochemotherapie bei Vorliegen eines oder beider Faktoren eingesetzt werden sollte (23).

Cetuximab in Kombination mit Radiotherapie

Nicht jeder Patient eignet sich für eine kombinierte Radiochemotherapie. Plattenepithelkarzinomzellen weisen häufig eine Überexpression des Epidermal Growth Factor Receptors (EGFR) auf, was oft mit einem schlechten Krankheitsverlauf assoziiert ist. Zudem ist bekannt, dass die Radiotherapie selbst die Expression von EGFR erhöht. Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen EGFR und sollte somit die Wirkung der Radiotherapie verbessern können. Dieser Therapieansatz wurde in einer prospektiv randomisierten und vor kurzem publizierten Studie geprüft (24). Dabei wurden 424 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren entweder mit einer alleinigen Radiotherapie oder aber

mit zusätzlich wöchentlicher Gabe von Cetuximab kurz vor und während der Bestrahlung behandelt. Radiotherapeutisch war eine Standardfraktionierung mit 70 Gy (2 Gy Einzeldosis 1 x/Tag), eine hyperfraktionierte Bestrahlung mit 72 bis 76,8 Gy (1,2 Gy Einzeldosis 2 x/Tag) und eine akzelerierte Bestrahlung mit konkometierendem Boost mit insgesamt 72 Gy (1,8 Gy Einzeldosis 1 x/Tag, für die letzten 12 Fraktionen zusätzlich 1,5 Gy am Nachmittag) erlaubt. Das mediane Überleben mit alleiniger Bestrahlung betrug 29,3 versus 49 Monate mit zusätzlicher EGFR-Blockade (relative Todesfallrisikoreduktion 26%, $p = 0,03$). In einer Subgruppenanalyse profitierten vor allem Patienten mit Oropharynxkarzinomen und Patienten, die nicht mit einer Strahlentherapie mit üblicher Standardfraktionierung behandelt wurden, von der Rezeptorblockade. Abgesehen von akneähnlichen Hautveränderungen und der Möglichkeit der allergischen Reaktion war das Cetuximab gut verträglich, insbesondere blieben die üblichen radiogenen Nebenwirkungen unbeeinflusst.

Inwieweit der zusätzliche Nutzen von Cetuximab oder anderen immuntherapeutischen Ansätzen im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie noch zum Tragen kommt, müssen weitere Studien klären.

Schlussfolgerungen

Eine alleinige konventionell fraktionierte Radiotherapie muss für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich – Frühstadien ausgenommen – als obsolet angesehen werden.

Eine Veränderung der Fraktionierung kann neben einer verbesserten lokalen Kontrolle auch das Gesamtüberleben positiv beeinflussen (Hyperfraktionierung mehr als Akzelerierung). Stärker und gemäss der Literatur einheitlicher zu bewerten ist der positive Effekt auf das Gesamtüberleben durch eine simultane Chemotherapie, im Idealfall kombiniert mit einem veränderten radiotherapeutischen Fraktionierungsschema. Das therapeutische Fenster ist dann je nach Kombination schmal, und es sollten nur etablierte Behandlungsschemata zur Anwendung kommen. Eine kombinierte Radiochemotherapie analog der SAKK-Stu-

die 10–94 (25) darf durchaus als valable Option gewertet werden. Als Alternative – insbesondere auch für Patienten, die sich nicht für eine Chemotherapie qualifizieren – bietet sich die Kombination aus Cetuximab und Radiotherapie an, welche am ehesten dann mit begleitendem Boost durchgeführt werden sollte. Sofern nicht bereits geschehen, wird die intensitätsmodulierte Radiotherapie bei komplexen Zielvolumina die herkömmliche Bestrahlungstechnik als Standard ablösen. ▲



Korrespondenzadresse:
Dr. med. Günther Gruber
(Korrespondenzadresse)
E-Mail:
guenther.gruber@hirslanden.ch



und
Dr. med. Christian von Briel
Institut für Radiotherapie
Klinik Hirslanden Zürich
Witellikerstrasse 4
8032 Zürich

Wir erklären: keine Interessenkonflikte.

Quellen:

1. Curschmann J, Manser P, et al.: Moderne Radiotherapie bei HNO-Tumoren. Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2005; 4: 11–15.
2. Budach W, Belka C, et al.: Konventionell und unkonventionell fraktionierte alleinige Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx und Larynx. Onkologie 2001, 7 (5): 550–555.
3. Bedwinek JM, et al.: Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and nasopharynx and oropharynx. Radiology 1976; 119: 665–667.
4. Horiot JC, Le Fur R, et al.: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol 1992; 25: 231–241.
5. Fu KK, Pajak TF, 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: 7–16.
6. Overgaard J, Hansen HS, et al.: Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 933–940.
7. Jackson SM, Weir LM, et al.: A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol 1997; 43: 39–46.
8. Maciejewski B, Skladowski K, et al.: Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity. Radiother Oncol 1996; 40: 137–145.
9. Dische S, Saunders M, et al.: A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol 1997; 44: 123–136.
10. Brizel DM, Albers ME, et al.: Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 1998; 338: 1798–1804.
11. Al-Sarraf, LeBlanc M, et al.: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998, 16: 1310–1317.
12. Wee J, Tan EH, et al.: Randomized Trial of Radiotherapy Versus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy in Patients With American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Stage III and IV Nasopharyngeal Cancer of the Endemic Variety. J Clin Oncol 2005; 23: 6730–6738.
13. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, et al.: Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 999–1004.
14. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al.: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent lowdose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective randomized trial. J Clin Oncol 2000; 18: 1458–1464.
15. Wendt TG, Grabenbauer GG, et al.: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. J Clin Oncol 1998; 16: 1318–1324.
16. Staar S, Rudat V, et al.: Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy. Results of a multicentric randomized German trial in advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 1161–1171.
17. Budach V, Stuschke M, et al.: Hyperfractionated Accelerated Chemoradiation With Concurrent Fluorouracil-Mitomycin Is More Effective Than Dose-Escalated Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy Alone in Locally Advanced Head and Neck Cancer: Final Results of the Radiotherapy Cooperative Clinical Trials Group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. J Clin Oncol 2005; 23: 1125–1135.
18. Pignon JP, Bourhis J, et al.: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 2000, 355: 949–955.
19. Budach W, Hehr T, et al.: A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC Cancer 2006; 6: 28. Internet: <http://www.biomed-central.com/1471-2407/6/28>.
20. Bourhis J, Overgaard J, et al.: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 2006; 368: 834–854.
21. Bernier J, Domezge C, et al.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004; 350(19): 1945–1952.
22. Cooper JS, Pajak TF, et al.: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004; 350(19): 1937–1944.
23. Bernier J, Cooper JS: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck. 2005; 27(10): 843–850.
24. Bonner JA, Harari PM, et al.: Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2006; 354: 567–578.
25. Huguenin P, Beer KT, et al.: Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. J Clin Oncol. 2004; 22(23): 4665–4673.