

24. Juli 2012

---

## Stellenwert der Chirurgie im Hinblick auf Spätfunktionalität

### *Multimodale Therapieansätze bei Kopf-Hals-Tumoren:*

Die jüngsten internationalen Bemühungen in der Verbesserung der Therapieergebnisse bei den Kopf-Hals-Tumoren haben den Blick auf die mehr funktionell orientierte Outcome-Betrachtung geschärft. Dies ist Folge verschiedener propagierter Therapieansätze, die maßgeblich das Überleben ohne relevante Berücksichtigung der späten Schluck- und Stimmqualität nach multimodalen Therapieoptionen bewerteten. Dies führte teilweise zu Empfehlungen, wie beispielsweise der „ASCO recommendation 2006“ (1), die zwischenzeitlich stark kritisiert wurde, da hier die 3-Jahres-Ergebnisse der RTOG-91-11-Studie überbewertet wurden. Ohne relevante Beachtung der Kehlkopffunktion wurde lediglich der Aspekt des Organerhalts in den Vordergrund gestellt, der eine vermeintliche Überlegenheit der Platin-basierten simultanen Radiochemotherapie propagierte und damit zum Goldstandard der Alternative zur operativen Kehlkopferentfernung erhoben wurde. Die 5-Jahres-Ergebnisse der RTOG 91-11 geben heute den Induktionsprotokollen mit deutlich geringerer Spättoxizität und tumorunabhängiger Spätmortalität Recht, wurden aber bislang von der ASCO in der Empfehlung nicht aktualisiert. Führende Autoren wie J.L. Lefebvre, A. Forastiere, G. Wolf, K. Ang gehen mittlerweile auf Distanz zur unkritischen Empfehlung der Platin-basierten simultanen Radiochemotherapie für den Larynxorganerhalt bei resektablen Kopf-Hals-Tumoren (2). Es steht außer Frage, dass die primäre simultane Platin-basierte Radiochemotherapie für nicht resektable Tumoren als unstrittiger Standard anerkannt ist. Der folgende Artikel soll den Blick auf die funktionelle Abwägung von Therapieprotokollen schärfen und damit eine differenziertere Betrachtung auf das heute zur Verfügung stehende Therapiespektrum bei den Kopf-Hals-Tumoren (hier ausschließlich Plattenepithelkarzinome) erlauben.

**Prinzipielle Betrachtung der Kopf-Hals-Tumorthherapie**

Die Literatur der zurückliegenden Jahre bewegt sich überwiegend in den Feldern der Feinjustierung und der Diversifikation multimodaler Therapieansätze in der Kopf-Hals-Onkologie. Die standardisierte Therapie von Kopf-Hals-Tumoren, die hier primär auf die Plattenepithelkarzinome des Larynx, Hypo-, Oropharynx und der Mundhöhle abzielt, basiert auf den 3 Modalitäten Chirurgie, Strahlentherapie und Chemo- bzw. Targeted Therapie. In Abb. 1 ist ein schematischer Überblick zu den prinzipiellen Entscheidungswegen und modalen Therapieoptionen für Plattenepithelkarzinome des Larynx, Pharynx (exklusive Nasopharynx) und der Mundhöhle, also im engeren Sinne der Kopf-Hals-Karzinome (Head and Neck cancer) dargestellt.

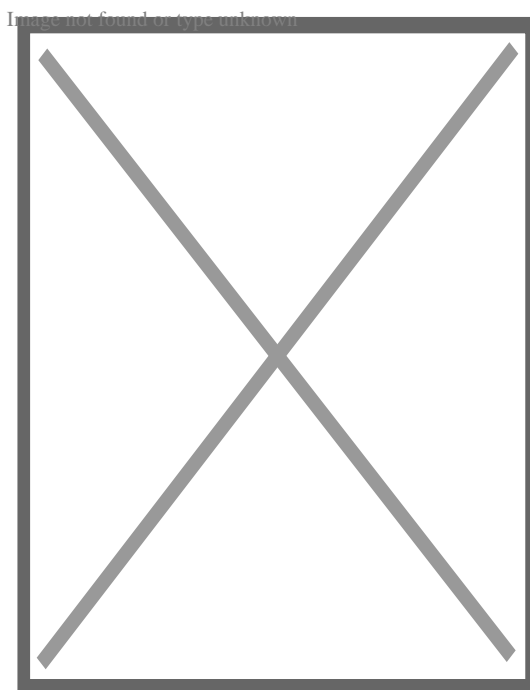


Abb. 1: Aktuelle Therapieprinzipien in der Onkologie der Plattenepithelkarzinome des Larynx, Pharynx und der Mundhöhle (Übersicht).

### **Die Chirurgie innerhalb multimodaler Therapiekonzepte**

Nachdem nicht alle Patienten nach Radio- bzw. Radiochemotherapie geheilt werden können und insbesondere bei resektablen Tumoren im angloamerikanischen Raum die Rettungschirurgie als Notanker innerhalb mehr radiotherapielastiger Konzepte propagiert wird, stellt die Chirurgie unverändert weltweit eine wichtige Säule in der Therapie der Kopf-Hals-Tumore dar. Wegen der im Folgenden etwas intensiver diskutierten Spättoxizitäten nach multimodalen Therapieverfahren, ist jedoch die Wundheilungsstörung im Rahmen von Salvage-chirurgischen Maßnahmen hoch gefürchtet. Darüber hinaus erzeugt die Radiochemotherapie per se eine gewisse Morbidität, die die Möglichkeiten der Salvage-Chirurgie einschränkt. Leider gibt es zum Thema Rettungschirurgie wenig Studien, so dass v.a. auch die elektive Salvage-Neck-dissection bislang nicht standardisiert werden konnte. Einigkeit herrscht jedoch darüber, dass eine Resektion des residualen Primärtumors nach primärer

Radiochemotherapie unbedingt in den alten Tumorgrenzen erfolgen muss. Ein Downstaging wird überwiegend abgelehnt (3). Nicht zuletzt aus diesem Grund wird im deutschsprachigen Raum, wenn immer irgendwie möglich, der primär chirurgischen Therapie von Kopf-Hals-Tumoren der Vorzug gegeben.

Generell kann festgestellt werden, dass sekundär chirurgische Maßnahmen insbesondere nach erfolgter Radiochemotherapie zu deutlichen Funktionseinbußen führen, die in erheblich höherem Maße als in der Primärsituation auftreten. Eine radiogen verursachte Dysphagie lässt sich nur schwer und teilweise nicht chirurgisch beheben. Auch Stimmfunktionsstörungen nach multimodalen Therapieverfahren lassen sich nur selten durch chirurgische Ansätze beheben. Ziel aller therapeutischen Überlegung muss also sein, die Entscheidung über den ersten therapeutischen Schritt sehr bedacht zu fällen. Insbesondere, wenn chirurgisch rekonstruktiv organerhaltende Ansätze möglich sind, ist abwägend eine alternative multimodale Therapie zu durchdenken. Insofern ist das Thema der Integration von chirurgischen Konzepten in multimodale Therapieverfahren eher in der Form zu korrigieren, dass gerade in der Therapie der Kopf-Hals-Tumore die richtige Indikation der Primärtherapie im Vordergrund stehen muss. Da wir heute noch keine verlässlichen Marker, außer eine Induktionschemotherapie selbst haben, die uns in etwa einen Anhalt für die zu erwartende Response auf die Radio- bzw.

Radiochemotherapie geben können, ist es mitunter nahezu unmöglich, die Patienten tumorbiologisch individuell zu beraten. Wenn also über Alternativen zur primären Chirurgie nachgedacht wird, sollte im Tumorboard hinreichend Kenntnis über die Spätfunktionalität nach den einzelnen Modalitäten bestehen. Es steht außer Frage, dass die hier angesprochene Schnittstelle in vielen Fragen dringenden Studienbedarf aufwirft, der unsere interdisziplinären Gremien aktuell beschäftigt.

### **Spättoxizität nach primärer Radiochemotherapie**

Nach zahlreichen randomisierten Studien, in denen eine Radiochemotherapie (vorrangig Platin-basiert) mit einer alleinigen Strahlentherapie verglichen wurde, steht heute fest, dass durch die zusätzliche Chemotherapie die Toxizität, insbesondere die Spättoxizität deutlich zugenommen hat. In der Tendenz, durch höher dosierte Protokolle bessere onkologische Ergebnisse zu erzielen, sind mittlerweile auch bei den Kopf-Hals-Karzinomen die Grenzen der maximalen Toxizität erreicht. Vorrangig haben akute und chronische Schluckstörungen zugenommen (4, 5).

Die Dokumentation der Spättoxizität ist im internationalen Studienkontext noch nicht einheitlich geregelt und daher schwer vergleichbar. Die Intergroup-Studiengruppe berichtete am Rande einer großen Phase-III-Studie über eine 30%ige Gefahr hochgradiger Toxizitäten nach 5 Jahren im Strahlentherapiearm, im Vergleich zu 56% im Chemoradiotherapiearm (6, 7). Zur Erfassung dieser Spättoxizitäten wurde die RTOG/EORTC-Toxizitätsklassifikation (8) und die NCI/CTC-Klassifikation für Spättoxizitäten, die über das System der RTOG/EORTC nicht abgedeckt sind, angewendet. In der Bemühung, die Klassifikationen der unterschiedlichen Spättoxizitäten zu vergleichen, wurden 55 (5-Jahres-überlebende) Patienten der gleichen Studie systematisch mit den Klassifikationsskalen von 3 verschiedenen Klassifikationssystemen ausgewertet (das RTOG/EORTC-System, das NCI/CTC- und das LENT-SOMA-System (9)). Sie fanden, dass jedes System einige nicht überlappende Toxizitätsbereiche umfasste. Das LENT-SOMA-System schien das umfangreichste und möglicherweise auch beste für die Einteilung der Gewebsfibrosen zu sein. Bei Benutzung aller 3 Skalen stieg die Rate von Spätkomplikationen auf 82% (10). Nach Trotti und Bentzen (4) werden die Spättoxizitäten in den aktuell diskutierten klinischen Studien in der Regel unterschätzt. Bei genauerer Auswertung ergeben sich drastische Unterschiede, berücksichtigt man allein die GORTEC-Erfahrung, wobei durch Anwendung mehrerer Instrumente deutlich höhere Spättoxizitäten dokumentiert wurden.

Welche Spättoxizitäten treten im Hinblick auf die Therapie des Larynx-, Oro- und Hypopharynxkarzinoms vorwiegend auf? Gerade im Hinblick auf den Larynxorganerhalt durch multimodale Therapieansätze spielt die Spättoxizität für die Funktionalität eine entscheidende Rolle. Fibrosen der Halsmuskulatur mit Einschränkung der Larynxelation, Spätödeme im Bereich des gesamten Larynx (11), Neuropathien mit deutlichem Sensibilitätsverlust für die Steuerung der Schluck- und Stimmfunktion und Vernarbungen der Mukosa tragen zu einer über mehrere Monate langsam zunehmenden Dysphagie mit ggf. latenter Aspiration bei, die in manchen Fällen zu dauerhafter Tracheotomie führen kann. Die Mehrzahl der Untersuchungen in der Literatur hat jedoch gezeigt, dass auch die Trachealkanüle selbst ein Schluckhindernis darstellen kann (12). Als Ursachen dafür sind die eingeschränkte Larynxelation, der fehlende subglottische Druck, die Einengung des Ösophagus durch die Tubusmanschette, die Abnahme der Sensibilität sowie die Reduktion der Schlucktriggerung und der Schutzmechanismen Husten und Räuspern zu nennen. Diese komplexen Veränderungen werden oft als therapierefraktär erlebt, fälschlicherweise als Ösophaguseingangstenosen beschrieben und führen nach zunehmendem Einsatz multimodaler Therapieansätze die Dysphagiesprechstunden der HNO-Kliniken. Andererseits nimmt das Tracheostoma in der Dysphagietherapie eine zentrale Stellung ein, um ein Absaugen von aspiriertem Speichel oder von Nahrungsanteilen zu ermöglichen. In Kombination mit einem differenzierten Sekretmanagement insbesondere des Speichels und einem Training der laryngealen Reinigungsmechanismen Husten und Räuspern kann oft eine Verbesserung der Ernährung und damit der Teilnahme am Leben erreicht werden.

Bemerkenswert erscheint die bereits erwähnte relativ hohe Rate an Dysphagien Grad 3 (RTOG) nach 1 Jahr im Simultanarm der 91-11-Studie (13), obgleich dieser Ansatz noch vor 3 Jahren als organerhaltende Alternative für resektable fortgeschrittene Larynxkarzinome definiert wurde. Insbesondere bei der Intention „funktioneller Larynxorganerhalt“ sollten diese Spättoxizitäten mit größter Aufmerksamkeit beobachtet und Dosierungen bzw. Multimodal-Kombinationen hiernach eingestellt werden. Bemerkenswerterweise räumt die RTOG heute ein, dass im 8-Jahres-Follow-up Simultan- und Induktionsarm gleichwertige Larynxorganerhaltungsraten in der 91-11-Studie zeigen, bei geringerer Spättoxizität im Induktionsarm (14). In einer bereits erwähnten eigenen Studie, die nach Langzeitbetrachtung über den LENT-SOMA-Score drastische fibrosebedingte Spättracheotomien nach simultaner Radiochemotherapie herausarbeiten konnte, wird diese Beobachtung bestätigt (15). Schließlich ist dieses aus

funktioneller Sicht hoch relevante Thema auch auf höchstem publikatorischen Niveau angekommen, wie die JCO-Arbeiten von Langendijk et al. (16) und Machtay et al. (17) zu den die Lebensqualität erheblich beeinträchtigenden Spättoxizitäten bezeugen.

### **Behandlung bzw. Prophylaxe der Spättoxizität**

Das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten bei Spättoxizitäten ist bislang begrenzt. Rosenthal, Lewin und Eisbruch (18) schlagen in einer bemerkenswerten Arbeit spezielle Betreuungsprotokolle vor, um das Auftreten einer chronischen Dysphagie und Aspiration zu verringern. Ihr Ansatz bezieht die enge Registrierung von Schluckbeschwerden (spezifische Diagnostik: Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing) und frühe übungstherapeutische Interventionen während und nach der Therapie mit ein, um die langfristige Funktion zu optimieren. Das setzt jedoch ein grundlegendes Verständnis der Funktionalität des Schluckaktes, eine begleitende qualifizierte Funktionsdiagnostik (Phoniatrie und HNO) und interdisziplinäre Therapiekonzepte voraus. Insbesondere das andauernde Schlucktraining unter und nach der Therapie (Cave: prophylaktische PEG-Anlage) und die frühe Rehabilitation sollen entscheidend für den Erfolg sein. Schließlich bleibt zu hoffen, dass die Strahlentherapie weiter präzisiert werden kann (Stichwort „Swallowing-IMRT“), um funktionell wichtige Halsareale vermehrt zu schonen. Erste Ansätze finden bereits hoffnungsvollen Niederschlag in der strahlentherapeutischen Literatur (19).

### **Spät mortalität nach einer Radiochemotherapie**

Nachdem von A. Forastiere die weiteren Daten aus der RTOG-91-11-Studie bekannt wurden (ASCO-Präsentation 2006, bislang nicht publiziert), wonach die nicht-tumorbedingte Mortalitätsrate im Follow-up in den 3 Studienarmen (simultane Platin-basierte Radiochemotherapie 36%, Induktionstherapie mit anschließender Radiatio 18% und alleinige Radiatio 18%) sehr unterschiedlich zu Lasten der simultanen Radiochemotherapie ausfiel, wurde jetzt eine umfangreiche populationsbasierte Analyse zu konkurrierenden Todesursachen bei Kopf-Hals-Tumorpatienten veröffentlicht (20). In die Analyse flossen Daten von 34.568 Patienten (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry public-use data) mit nicht metastasierenden Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs unterschiedlicher Lokalisationen im Behandlungszeitraum von 1994-2003 ein. Die kumulativen 5-Jahres-Inzidenzen der gesamten Mortalität, tumorbezogenen Mortalität und der konkurrierenden Mortalität (Zweitkarzinome 14,6% + tumorunabhängige Todesursachen 13,0%) waren 51,3% (95% CI, 50,8%-51,9%), 23,8% (95% CI, 23,3%-24,2%), und 27,6% (95% CI, 26,8%-28,3%). Speziell die konkurrierende Mortalität wurde näher untersucht. Die Zweitkarzinome waren in 45,8% Lunge, 10,3% Ösophagus, 4,9% kolorektal und 3,6% Prostata. Die nicht-Tumor-assoziierten Todesursachen waren: 28,2% kardiovaskuläre Erkrankungen, 8,5% COPD, 5,6% zerebrovaskuläre Erkrankungen.

In der multivariaten Betrachtung ergab als Risikoprofil, dass eine erhöhte nicht-Tumor-spezifische Mortalität assoziiert war mit:

- höheres Alter, männlich, schwarze Hautfarbe, unverheirateter Familienstatus, höherer sozioökonomischer Status, höheres Tumorstadium, nicht-chirurgische Primärtherapie, Lokalisationen Hypopharynx, Mundhöhle.

In der monovariaten Betrachtung zeigte sich auch bei der tumorspezifischen Mortalität ein erhöhtes Risiko für den Faktor „non-surgical treatment“ (Abb. 2).

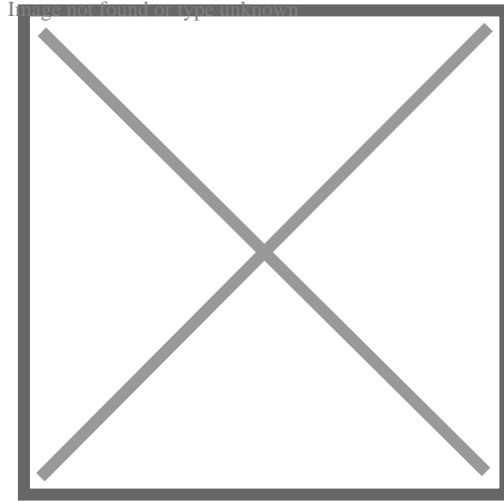


Abb. 2: Die beiden Kurven zeigen unter A den Vergleich der tumorspezifischen (HNCSM) und der konkurrierenden (CM) Mortalität ohne die im Text genannten Risikofaktoren und unter B mit den Risikofaktoren [20].

### **Kriterien für eine bessere Patientenselektion**

Aufgrund der nicht unstrittigen Betrachtung multimodaler Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, aber durch Laryngektomie gut (R0) resektablen Larynx-/Hypopharynxkarzinom, fällt in jeder Studie auf, dass es einen gewissen Anteil von sehr guten Respondern gibt, die mit sehr guter Spätfunktionalität alle Wunschziele dieser Therapie erfüllen. Andere dagegen sprechen schlecht an, bieten frühe Rezidive und fallen durch massive Komplikationen im Rahmen der Salvage-Chirurgie auf. Wie steht es also aktuell mit den Empfehlungen zur besseren Patientenselektion?

In einer eigenen Übersichtsarbeit wurden für glottische und supraglottische Larynxkarzinome empirische Faktoren beschrieben, welche die Einteilung in eine für eine alleinige Strahlentherapie günstige oder ungünstige Gruppe erlauben. Als Faktoren für eine ungünstige lokale Tumorkontrolle mit hohem Risiko einer Salvage-Laryngektomie wurden eine Weichteilinfiltration, Schildknorpelinfiltration, Notwendigkeit eines Tracheostomas, Infiltration des präepiglottischen Raumes, Hypopharynx oder Oropharynx und infiltratives im Gegensatz zu exophytem Wachstum identifiziert. Bis auf die Schildknorpelinfiltration handelt es sich um Faktoren, die mehr oder weniger das Tumolvolumen reflektieren. Der dominante Einfluss des Tumolvolumens auf den Therapieerfolg wurde durch Arbeiten untermauert, die speziell das auf CT-Basis quantitativ ermittelte prätherapeutische Tumolvolumen als prognostischen Faktor untersuchten (21).

Lefebvre und Ang haben 2009 ein Konsensus-Papier vorgelegt (2), in dem man sich von dem Begriff „Larynxorganerhalt“ getrennt und in großer Übereinstimmung zu dem neuen Begriff „laryngo-esophageal dysfunction free survival“ als relevantem Endpunkt für zukünftigen Studien entschlossen hat. Die Indikation für multimodale Larynxorganerhalt-Protokolle wurde hiernach weiter eingengt und der Fokus auf ausschließlich T2- und T3-Larynxkarzinome gerichtet. Faktisch aber würden in Deutschland T2-Karzinome nicht laryngektomiert

werden, sodass sich die Indikation auf die Gruppe der T3-Karzinome konzentriert, die als nicht teilresezierbar eingestuft werden. Gefordert wird auch sinnvollerweise die frühe Einbindung der Phoniatrie zur Bestimmung des Stimm- und Schluckstatus. In der laufenden DeLOS-II-Studie wird die Stadienbetrachtung in Richtung T4a „low volume“, (gesamte Tumormasse < 80 ml), erweitert. Eine Larynxknorpelinfiltration ist zulässig, allerdings darf der Larynxknorpel nicht nach außen durchbrochen sein (Abb. 3) (22).

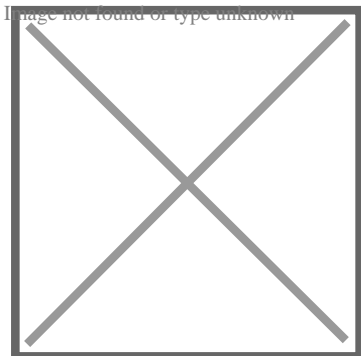


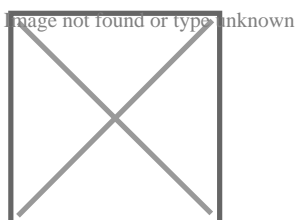
Abb. 3: Endoskopische Aufnahmen eines T3-Larynxkarzinoms (links: vor Therapie, rechts: nach einem Zyklus TPF+Cetuximab, DeLOS-II-Studie) mit sehr guter klinischer Response nach einem Zyklus TPF+Cetuximab (Responseevaluation endoskopisch durch Beurteilung der Oberflächenreduktion).

Im Rahmen der bisherigen Studien haben wir gelernt, dass das Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie nach nur 1 Zyklus als derzeit einziger prädiktiver Marker (molekulare Marker bislang ohne klinische Relevanz) herangezogen werden kann, obgleich damit bereits eine Therapierichtung eingeschlagen wurde. Worden et al. (23) konnten auf dem ASCO 2007 zeigen, dass T4-Larynxkarzinome durch lediglich 1 Zyklus Cisplatin/5-FU (PF) in gute und schlechte Kandidaten für multimodalen Organerhalt eingeteilt werden konnten (Chemoselektion). Parallel zu der klinischen „early response“ im Rahmen einer Induktion könnte flankierend die frühe Reaktion im PET/CT als zusätzliches Verfahren wertvolle Informationen liefern. Der große Vorteil dieses Selektionsansatzes liegt in der frühen Kurskorrektur, die ein primär chirurgisches Vorgehen ohne therapiebedingte Gewebeschädigung erlaubt. Als Pionier dieses Ansatzes ist Frau S. Urba zu nennen, die schon 2006 die erste, bereits angesprochene klinische Studie zu diesem Thema vorlegte (24).

Zusammengefasst kann also heute festgestellt werden, dass – bedingt durch die relativ guten Ergebnisse der Induktion und die im Vergleich zur simultanen Radiochemotherapie geringere Spättoxizität – der aktuelle Studienfokus zum multimodalen Larynxorganerhalt wieder zu Induktionsprotokollen zurückgekehrt ist. Man hat mittlerweile den Begriff „Larynxorganerhalt“ verlassen und sich in großer Übereinstimmung zu dem neuen Begriff „laryngo-esophageal dysfunction free survival“ als Endpunkt in zukünftigen Studien entschlossen. Interessanterweise wurde die Indikation für solche Protokolle weiter eingeeengt und der Fokus auf T2- und T3-Larynxkarzinome gerichtet. Hierbei kommt zur Darstellung, dass die Induktionsprotokolle in Hinblick auf

Langzeitfunktionalität den simultanen Protokollen überlegen sind. Darüber hinaus erlauben sie eine Patientenselektion, die bereits nach dem ersten Zyklus durchgeführt werden kann.

Schließlich soll in diesem Kontext der zunehmende Stellenwert von p16 (Hinweis auf HPV16) als prädiktiver Marker bei Oropharynxkarzinomen angerissen werden. Leider gibt es derzeit keine Hinweise, dass diese Patienten bessere Kandidaten für primäre Chirurgie oder primäre Radiochemotherapie, ungeachtet der Resektabilität sind. Man weiss nur, dass diese Patienten generell besser auf jegliche Arten von Kopf-Hals-Tumorthérapien ansprechen, da eine geringere genetische Alteration sowie intaktes p53 im Gegensatz zu den typischen Tabak-Alkohol-assoziierten Tumoren beobachtet wurde. In Europa muss man heute von einer anderen HPV-Durchseuchung (Prävalenz deutlich geringer) als in den USA ausgehen. Diskutiert werden in den USA bei solchen p16-positiven Niemalsrauchern zum einen eine Dosisdeeskalation der Strahlentherapie als auch eine minimal invasivere Chirurgie, wie beispielsweise endoskopische Laser (transoral laser microsurgery) oder Telemanipulator (transoral robotic surgery) zuzulassen. Aktuell laufen Studien in diesem Themenbereich an.



Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Dietz

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde / Plastische Operationen

Universität Leipzig

Liebigstraße 10-14

04103 Leipzig

Tel.: 0341/9721700

Fax: 0341/9721709

E-Mail: andreas.dietz@medizin.uni-leipzig.de

## **Abstract**

A. Dietz, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/ Plastische Operationen, Universität Leipzig

The recent international efforts to improve the treatment results in head and neck tumors have sharpened the view to more functionally oriented outcome analysis. This is a result of various therapeutic approaches propagating only the significant survival improvement without consideration of the relevant late swallowing and voice quality outcome following multimodal therapy options. This led to recommendations, such as the „recommendation ASCO 2006“, which has been criticized heavily in the meantime, since the 3-year results of the



RTOG-91-11 study were over pronounced. In the absence of studying the relevant late laryngeal function only the aspect of "organ in place" was taken as criteria for success. Therefore, concomitant radiotherapy was propagated as gold standard of an alternative to the surgical removal of the larynx. The 5-year results of the RTOG 91-11 announce today the induction protocols with significantly less late toxicity and tumor-independent late mortality in resectable larynx disease with comparable overall survival. Today, there is no question that the primary concurrent platinum-based radiochemotherapy for resectable tumors is not recognized as an undisputed standard. The following article is to focus attention on the functional assessment of treatment protocols and thus a more sophisticated observation on the spectrum of therapies available today in head and neck cancer.

Keywords: head and neck tumors, multimodal therapy options, laryngeal function

### **Literaturhinweise:**

- (1) Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 20;25(6):735-736.
- (2) Lefebvre JL, Ang KK. Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations-a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(5): 1293-303.
- (3) Dietz A, Boehm A, Horn IS, et al. Assay-based response evaluation in head and neck oncology: requirements for better decision making. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(4): 483-94. Epub 2010 Jan 6.
- (4) Trotti A, Bentzen SM. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 19-22.
- (5) Trotti A, Pajak TF, Gwede CK, et al. TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncol* 2007; 8(7): 613-24.
- (6) Adelstein D, Saxton J, Lavertu P, et al. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: Preliminary results, chemoradiotherapy vs. radiotherapy. *Head Neck* 1997; 19: 567-75.
- (7) Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92-8.
- (8) Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-6.
- (9) Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, et al. RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system.. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1041-2.
- (10) Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced stage oropharynx carcinoma: Comparison of the LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and the NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 93-8.
- (11) Dietz A, Rudat V, Nollert J, et al. Das chronische Larynxödem als Spätreaktion nach Radiochemotherapie. *HNO* 46 (1998) 731-738.
- (12) Shaker R, Milbarth M, Ren J, et al. Deglutitive Aspiration with tracheostomy: Effect of Tracheostomy on the duration of vocal chord closure. *Gastroenterology* 1995; 108: 154-9.
- (13) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-8.
- (14) Forastiere AA, Maor M, Weber RS, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11. *ASCO Annual Meeting*

Proceedings Part I. J Clin Oncol 2006; 24: Abstract No 5517.

- (15) Rudat V, Eckel H, Volling P, et al. Long-term results of a prospective multicenter phase II study to preserve the larynx function using concomitant boost radiochemotherapy with Carboplatin Radiother Oncol 2008; 89(1): 33-7.
- (16) Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. J Clin Oncol 2008; 26(22): 3770-6.
- (17) Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. J Clin Oncol 2008; 26(21): 3582-9.
- (18) Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Dysphagia after radiation therapy or chemoradiation for head and neck cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 2636-43.
- (19) Zhang HH, Meyer RR, Shi L, et al. The minimum knowledge base for predicting organ-at-risk dose-volume levels and plan-related complications in IMRT planning. Phys Med Biol 2010; 55(7): 1935-47.
- (20) Rose BS, Jeong JH, Nath SK, et al. Population-Based Study of Competing Mortality in Head and Neck Cancer J Clin Oncol. 2011 Sep 10;29(26):3503-9. Epub 2011 Aug 15.
- (21) Dietz, A. Boehm, A. Reiche, et al. Prediction of outcome of TPF with or without cetuximab induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) using the FLAVINO assay. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 5572)
- (22) Dietz A, Flentje M, Hagen R, et al. Docetaxel, cisplatin (TP), and radiation with or without cetuximab in advanced larynx carcinoma (DeLOS II trial). J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr TPS265^)
- (23) Worden FP, Wolf G, Eisbruch A, et al. Chemo-selection as a strategy for organ preservation in patients with T4 laryngeal squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Vol 25, No. 18S, 2007: 6005
- (24) Urba S, Wolf G, Eisbruch A, et al. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm. J Clin Oncol 2006; 24: 593-8.