

Protokolle und Indikationen für die Induktionschemotherapie

R.Knecht,Hamburg

Die sequentielle Induktionschemotherapie, also die Applikation von Chemotherapeutika vor der eigentlichen Radiochemotherapie, wurde in den vergangenen Jahrzehnten vor allem für die Substanzen Cisplatin und 5-Fluoruracil (PF) häufig untersucht. Man erhoffte sich bei nicht vorbehandelten Patienten in dem noch gut vaskularisierten Tumor höhere Chemotherapeutikakonzentration zu erlangen und gleichzeitig den Grad der Toxizität bei besserem Allgemeinzustand des Patienten zu verringern. Studien hierzu waren unter anderen die bekannten Larynxerhaltstudien (1,2,3). Allerdings wurde das Prinzip der Induktionschemotherapie mit PF trotz niedriger Inzidenz von Fernmetastasen aufgrund einer fehlenden Steigerung in der Gesamtüberlebenszeit zwischenzeitlich wieder verlassen.

Eine Erkenntnis aus dieser Zeit, die aber heute noch von Interesse bleibt, ist die Chemoselektion. So kann die Induktionschemotherapie neben der eigentlichen Therapie auch als Chemoselektionstool dienen um Non-Responder aus dem Patientengut rechtzeitig zu isolieren und wenn möglich einer frühen Salvagechirurgie zu unterziehen. Dabei ist anzumerken, dass bis heute keine Studie existiert, in der das Gesamtüberleben von chemoselektierten Patienten nach Induktionschemotherapie mit früher Salvagetherapie versus normaler Chemotherapie mit später Salvagetherapie, untersucht wurde.

Neuere Ansätze in der Induktionschemotherapie

Neuere Ansätze in der Induktionschemotherapie verwenden zusätzlich zum PF ein Taxan. Seit Veröffentlichung der TAX323 und TAX324 Studien in 2007 stellt die Induktionschemotherapie bestehend aus TPF (Docetaxel 75 mg/m², Cisplatin 75 -100 mg/m² und 5-Fluoruracil 750 -1000 mg/m²) vor kombinierter Radiochemotherapie (CRT) in einigen Zentren das bevorzugte Behandlungsregime in lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Halsregion dar. Die oben genannten Phase III Studien wiesen mit dem TPF Induktionsregime einen signifikanten Überlebensvorteil im direkten Vergleich zur traditionellen Induktionschemotherapie mit PF (Cisplatin 100 mg/m² und 5-FU 1000 mg/m²) auf (4,5). Vergleicht man die beiden Studien miteinander, so lag sowohl die Gesamtüberlebenszeit, als auch das progressionsfreie Überleben nach 24 Monaten mit ca. 70% und ca. 55% in der TAX324 Studie deutlich höher als in der TAX323 Studie. In der letzteren erfolgte die Konsolidierung nach Induktionschemotherapie mit Radiotherapie (bis 70Gy), wohingegen die TAX324 eine konkomittante RCT mit Cisplatin 1.5 AUC wöchentlich und eine Radiatio bis 70 Gy über dem Primärtumor einsetzte.

In einer neuen Subanalyse aus der TAX324-Studie haben Posner et al. noch einmal den Vorteil einer TPF-Induktion mit CRT nachgewiesen in dem sie sich in ihrer Analyse auf Larynx- und Hypopharynxkarzinome konzentrierten. Von insgesamt 501 Patienten in der TAX324-Studie handelte es sich bei 89 Patienten um ein Larynxkarzinom und bei 77 Patienten um ein Hypopharynxkarzinom. Von diesen 166 Patienten wurden 90 in die TPF-Gruppe und 76 in die PF-Gruppe randomisiert. Zur Konsolidierung erfolgte in beiden Gruppen eine anschließende CRT (Dosierungen siehe oben). Beide Gruppen waren vergleichbar bezüglich Alter, Geschlecht, Tumorausdehnung, Resektabilität und Nodalstatus. Bei lokal fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen war die Mortalität in der TPF-Gruppe verglichen zur PF-Gruppe deutlich geringer und das progressionsfreie Überleben erhöht. Bei operablen Tumorgrößen bestand zudem ein signifikanter Vorteil im Laryngektomiefreien Überleben. Bei 41 Monaten mittlerer

follow-up Zeit lag das mittlere Gesamtüberleben für die entsprechende Behandlung mit TPF oder PF-Induktion bei 59 (31-NR) Monaten vs. 24 (13-42) Monaten, Hazard Ratio (HR) 0.62 (0.41-0.94, $p=0.02$); das mittlere progressionsfreie Überleben bei 21 (12-58) Monaten vs. 11 (8-14) Monaten, HR 0.66 (0.45-0.97, $p=0.03$). Zwischen 67 operablen Patienten aus der TPF-Gruppe und 56 operablen Patienten aus der PF-Gruppe war das Laryngektomiefreie Überleben bei der TPF-Gruppe signifikant höher; HR 0.59 (0.37-0.95, $p=0.03$). Die 3-Jahres Laryngektomiefreie Überlebenszeit war 52% (39-65%) vs. 32% (19-45%) zugunsten der TPF-Gruppe. Die Ergebnisse favorisieren die kombinierte Induktionschemotherapie mit TPF gefolgt von Carboplatin/CRT als Behandlungsansatz zum Organerhalt bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen. (6)

Bereits in der Ausgabe von Update 2007 stellte sich die Frage, ob die TPF-Induktionschemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie, gegenüber der alleinigen Radiochemotherapie die lokoregionäre Tumorkontrolle, das tumorfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant steigern kann?

Insgesamt fehlen auch in 2008 die Ergebnisse von Phase III Studien welche die oben genannten Fragen beantworten könnten.

In einer Phase II Studie konnten Paccagnella et al. an 101 Patienten bereits Teilaspekte dieser Fragen beantworten. In Ihrer Studie lag die Ansprechrate mit 50% in der TPF (Doxetacel 75 mg/m², Cisplatin 80 mg/m², 5-FU 800 mg/m² + CRT (Cisplatin 20 mg/m², 5-FU 800 mg/m², 66-70 Gy) Gruppe (Arm B) nach 8 Wochen deutlich höher als bei alleiniger konkomittanter CRT (Dosierung siehe oben) mit 21,2% (Arm A). Die Ansprechraten wurden radiologisch durch CT oder MRT-Diagnostik quantifiziert. Nach 8 Monaten lag die vollständige Ansprechrate in Arm A bei 40% und in der TPF-Gruppe (Arm B) bei 57,1%. Das Gesamtüberleben nach einem Jahr erhöhte sich auf 86% in der Induktionsgruppe versus 77,6% bei konkomittanter alleiniger CRT. Dabei ist zusätzliche Morbidität (Toxizität) bislang als gering einzustufen. Grad 3-4 Toxizitäten in Arm A und Arm B waren: Mukositis 38% vs. 25%, Dysphagie 21% vs. 16%, Hautreaktionen 13% vs. 15% und Gewichtsverlust 2% vs. 4%. Eine Phase III Studie mit dem Gesamtüberleben als Hauptziel ist noch nicht abgeschlossen (7).

Mehrere Phase I/II Studien haben die Effektivität des TPF-Regimes zur Induktion untersucht. Häufig sind diese nur einarmig, haben geringe Patientenzahlen oder wurden nicht randomisiert. Auch wurden verschiedene Dosierungskombinationen der einzelnen Wirkstoffe getestet und für durchführbar befunden.

Cho et al. erreichten mit einer TPF-Induktion aus 70 mg/m² Docetaxel und 75 mg/m² Cisplatin an Tag 1, sowie 1000 mg/m² 5-FU über 4 Tage in einem 3 Wochenzyklus gute Ansprechraten in Ihrer Phase II Studie mit 19 Nasopharynxkarzinompatienten. Konsolidiert wurde 100 mg/m² alle 3 Wochen und 70 Gy Radiatio über dem Primärtumor. 14 Patienten beendeten das Therapieprotokoll. Ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie lag bei 76.8% vor. Das mittlere Progressionsfreie Intervall bei 39.4±14.1 Monaten. Eine Grad 3 Neutropenie wurde bei 73.7% beobachtet und stellte die häufigste Nebenwirkung dar. Die häufigsten nicht-hämatologischen Toxizitäten waren Gewichtsabnahme und Übelkeit. Grad 3-4 Toxizitäten wurden dabei jedoch nicht beobachtet (8).

Neben der Wahl einer geeigneten Substanz sowie deren Dosierung zur Chemotherapie sind auch andere Faktoren bei der Therapie zu beachten.

In der TPF-Induktionschemotherapie scheint der Hämoglobingehalt des Patienten vor Beginn der Therapie ein wichtiger prognostischer Faktor zu sein. Baghi et al. stellten in ihrer Untersuchung von 72 Patienten fest, dass höhere Hämoglobinwerte einen signifikanten Vorhersagewert für die Ansprechrate und das Überleben darstellten (9). Diese Erkenntnis unterstützend berichtete Bhadi et al. auf der ASCO Jahresversammlung 2008 über eine retrospektive Analyse von 169 Patienten bezüglich Anämie bei sequentieller Induktionschemotherapie. Sie stellten fest, dass

Patienten die eine Bluttransfusion während Chemotherapie benötigen ein schlechteres Behandlungsergebnis aufwiesen. Daraus folgerten Baghi et al., dass Patienten mit Anämie entweder an einem aggressiveren Tumor leiden, oder aber, dass Bluttransfusionen zum Beispiel durch die Erhöhung von vascular endothelial growth factor (VEGF), eventuell einen Gegeneffekt zur Behandlung auslösen könnten (10).

Neben den stark umworbenen TPF-Regimen kommen auch andere Kombinationen von Chemotherapeutika bei der Induktionschemotherapie zum Einsatz.

Salama et al. zeigten in ihrer dreiarmligen Studie mit jeweils unterschiedlichen Dosierungen ,dass eine TP-Induktionschemotherapie (Paclitaxel 100-135 mg/m², Carboplatin AUC 2-6) vor CRT (Paclitaxel 100 mg/m², Hydroxyurea 500 mg, 5-FU 600 mg/m² mit Radiatio von 36-75 Gy) die Rate an Fernmetastasen in lokal fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren vermindern kann ohne die Kontrolle über den Primarius abzuschwächen (11).

In einer prospektiven Phase II Studie wurden 18 Patienten mit einem Stadium III-IV Zungengrundkarzinom einer Induktionschemotherapie mit Paclitaxel 175 mg/m², Ifosfamide 1000 mg/m² und Cisplatin 60 mg/m² (TIP-Schema) unterzogen. Anschließend folgte CRT (60 mg/m² Taxol, Carboplatin AUC 1, Radiatio bis 82 Gy). Die mittlere Follow-Up Zeit war 29,6 Monate. Alle Patienten, die eine Antwort nach 2 Zyklen Induktionschemotherapie zeigten (94%), hatten spätestens nach Vollendung der CRT eine vollständige Tumorremission. 13 Patienten blieben für mindestens 2 Jahre tumorfrei. 17% der Patienten entwickelten eine periphere Neuropathie, die sich aber bei Therapieende vollständig zurückbildete. Insgesamt wurde das TIP-Schema von den Autoren als gute Therapieoption bei den oben genannten Zungengrundtumoren gewertet und war mit einer geringen Toxizität gut vertretbar (12).

Chang et al. benutzen in Ihrer Phase II Studie Tegafur-Uracil (250 mg/m², 600 mg/m² 5-FU und 100 mg/m² Cisplatin) als Induktionschemotherapie. Diese pharmakokinetisch modulierte Chemotherapie (PMC) erreicht über das oral applizierte Tegafur-Uracil einen verringerten Abbau des aktiven 5-FU und führt dadurch zu einen höheren und längeren Wirkspiegel von 5-FU im Patientenserum. 43 Patienten wurden analysiert und die mittlere Follow-Up Zeit lag bei 25 Monaten. Die Ansprechrate lag bei 78%. Von den Respondern erreichten 97% vor oder nach der angeschlossenen CRT eine vollständige Tumorremission. An diesem Punkt offenbart sich wieder einmal das Potential der Induktionschemotherapie als Chemoselektionstool. Reagiert ein Patient positiv auf die Induktionschemotherapie, so ist eine vollständige Tumorremission hoch wahrscheinlich. Führende Toxizitäten waren Neutropenie (Grad 3) in 13% und orale Mukositis in 71,7% aller Patienten (13).

EGFR-Antikörper wie Cetuximab in der Induktionschemotherapie

In einer Phase III Studie haben Bonner et al. die Wirksamkeit von alleiniger Radiatio mit der Wirksamkeit von Radiatio mit Cetuximab bei lokal fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren verglichen. Dabei konnte eine Erhöhung des Gesamtüberlebens von 20 Monaten und eine mittlere Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle von 9,5 Monaten in der Cetuximabgruppe gemessen werden (14). Da bereits mehrere Studien (15, 16) einen Vorteil von kombinierten Radiochemotherapien ohne Cetuximab versus alleinige Radiotherapie feststellen konnten muss das Wirkprofil der EGFR-Antikörper verglichen zu anderen Chemotherapeutika noch genauer definiert werden. Die Radiation Oncology Group (RTOG 0522) hat dazu im letzten Jahr eine große Phase III Studie mit 720 Patienten begonnen. In der Studie soll die kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin gegen eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin und Cetuximab verglichen werden.

Der Nutzen von EGFR-Antikörper in der Induktionschemotherapie wurde bis heute nur in kleinen Phase I/II Studien untersucht. Auf dem ASCO Jahrestreffen 2006 berichteten Kies et al. über 42 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren, die eine Induktionschemotherapie aus

Cetuximab, Paclitaxel und Carboplatin erhielten. Er erzielte gute Tumoransprechraten mit 7% (PR) und 83% CR beobachtet aber auch in 50% schwere Hautreaktionen auf Grund des Cetuximab(17). Doss et al. benutzen Gefitinib, Paclitaxel, Cisplatin und 5-FU. Ihre Ansprechraten waren 53% PR und 32% CR. Eine Zunahme der Toxizität durch Gefitinib konnten sie nicht beobachten (18).

Auf dem ASCO Jahrestreffen 2008 stellten Tishler et al. ihre ersten Ergebnisse zur 5-FU Dosisfindung in einer Cetuximab + TPF (C-TPF) Induktionschemotherapie gefolgt von CRT vor. Als maximal tolerierte Dosis wurden 850 mg/m² 5-FU festgestellt. Auch diese Arbeitsgruppe bewertete ein C-TPF Induktionsregime als gut durchführbar und beschreibt eine gastroenterologische und dermatologische Toxizität für dosislimitierend (19).

Gerade bei Patienten, die EGFR-Antikörper und Radiotherapie erhalten, scheint die Toxizität der Hautreaktionen besonders ausgeprägt zu sein. Man vermutet einen pathophysiologischen Zusammenhang, da die Bestrahlung den EGFR-Rezeptor in der Haut erhöht, gleichzeitig aber Antikörper gegen dieses Target gegeben werden. Zur Therapie dieser Hautveränderungen ist ein informativer Review von Bernier et al. erhältlich (20).

Neue EGFR-Antikörper wie Panitumab wurden mit Paclitaxel und Carboplatin kombiniert und zeigten in einer Phase I Studie bei 15 Patienten eine vollständige Ansprechraten von 87% (21).

Weitere EGFR-Antikörper sind in Erprobung und können bald eine große Auswahl an Targettherapieoptionen bieten.

Fazit: Um die optimale Chemotherapie für einen Patienten ausfindig zu machen, wird die Kenntnis von spezifischen Biomarkern erkrankter Tumorpatienten in Zukunft immer wichtiger. Nur so kann für jeden Patienten eine individuelle Therapie durchgeführt werden. Um solche Biomarker zu identifizieren werden in letzter Zeit angiogenetische Faktoren, Zytokine, DNA-Reparaturenzyme und Genexpressionsmuster nach erfolgter Induktionschemotherapie und Radiochemotherapie untersucht (22, 23, 24, 25). Das Ziel ist bei Totalrespondern und Non-Respondern ein biologisches Profil zu erstellen, welches in Zukunft dem Arzt und Patienten zur Wahl der besten Krebstherapie hilft.

Organ-und Funktionserhalt mit Induktionschemotherapie

Die bereits 2003 von Forastiere et al. (26) veröffentlichte Studie an 547 Patienten mit fortgeschrittenen Larynxkarzinomen (T2 und T3) zeigte in 88% der Fälle nach 3,8 Jahren ein Laryngektomie(LE)-freies Überleben mit guter Larynxfunktion durch primäre konkomitante (Cisplatin-basierte) RCT. Eine Induktionschemotherapie mit Cisplatin und 5-FU gefolgt von alleiniger normofraktionierter RT bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gray erzielte ein LE-freies Überleben von 75%. Die alleinige Radiatio mit 70 Gray Gesamtdosis erzielte ein LE-freies Überleben von 70%. Auch die lokoregionäre Tumorkontroll-Rate war in der RCT Gruppen am höchsten (78% vs. 61% vs. 56%). Die Überlebenszeiten waren in allen drei Gruppen identisch (75% nach 2 Jahren, 55% nach 5 Jahren). Die höhergradigen Toxizitäten (III /IV) wurden in der konkomitanten RCT-Gruppen am häufigsten beobachtet (82% vs. 81% vs. 61%).

Von Urba et al. (27) veröffentlichte Ergebnisse einer nicht-randomisierten Studie untersuchen ein neoadjuvantes Therapieregime an 97 Patienten mit fortgeschrittenen Larynxkarzinomen (Stadien III und IV). Wurde zumindest eine partielle Tumorreduktion nach einem neoadjuvanten Zyklus (100mg Cisplatin / m²) erreicht, so erfolgte eine definitive Radiochemotherapie (70 Gy, 2Gy / Tag 7 Wochen; 100mg Cisplatin / m² an Tag 1,22 und 43) angeschlossen. Bei dann persistierendem Resttumorgewebe erfolgte eine lokale Tumorresektion bzw. Neck-Dissection. Bei Nonrespondern wurde eine chirurgische Resektion mit anschließender Radiochemotherapie durchgeführt.

Dieses Therapieregime führte zu Ansprechraten mit Tumorreduktion von mehr als 50% in 75 % der Fälle nach einem neoadjuvanten Therapie-Zyklus, bei den restlichen Patienten erfolgte die Salvage-Chirurgie. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten zeigte sich ein Gesamtüberleben von 74%. Die Gesamtrate an Larynxerhalt lag bei 70%, das Laryngektomie-freie Überleben nach 2 und 3 Jahren bei 63% bzw. 61%. Die Rate von Grad III/IV Toxizitäten war bei der Radiochemotherapie mit 23 Patienten am höchsten. 63% der Patienten konnte jedoch 3 Zyklen Cisplatin erhalten.

Somit scheint eine neoadjuvante Chemotherapie ein geeignetes Mittel zur Selektion von Patienten mit hohen Ansprechraten auf eine definitive RCT mit dem Ziel des Organerhalts zu sein.

Eine Phase II Studie von Cmelak et al. (28) untersuchte an 111 Patienten eine Taxan-basierte Induktionschemotherapie (2 Zyklen Paclitaxel 175mg/m² und 2 Zyklen Carboplatin (Tag 1, 22)) gefolgt von einer kombinierten Radiochemotherapie (Paclitaxel 30mg/m² alle 7 Tage und normofraktionierter Radiatio 70Gy (2Gy/d über 7 Wochen) bei Patienten mit fortgeschrittenen Oropharynx- oder Larynxkarzinomen (Stadien III/IVA und IVB). Die Zielvariable war Organerhalt, also die Vermeidung einer Salvage-Chirurgie und eines lokalen Tumorrezidivs. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 36,7 Monaten zeigte sich eine Organerhaltsrate von 81%. Die Zwei-Jahres Überlebensrate lag bei 76%. Insgesamt waren die Ergebnisse für Oropharynxkarzinome deutlich besser als bei Larynxkarzinomen (Organerhalt 84% vs. 74%, 2-Jahres-Überlebensrate 83% vs. 63%). Insgesamt war die Verträglichkeit des Therapieregimes sehr gut, 96% der Patienten beendeten die Induktions-Chemotherapie plangemäß, 89% die konkomitante RCT. 89% der Patienten beendeten die Studie planmäßig. Es zeigten sich hämatologische Grad 4 Toxizitäten in 40% der Fälle, zudem Grad 3 Mukositis in 46% und Dysphagie Grad 3 in 47% der Fälle. Vorteile im Langzeitüberleben durch dieses oder ähnliche Therapieschemata müssen erst durch große Studien mit langer Nachbeobachtungszeit gezeigt werden. Die hohe Rate an Organerhalt ist jedoch bezüglich der Lebensqualität für die betroffenen Patienten von großer Bedeutung.

Eine prospektive Phase II Studie von Hancock et al. (29) untersuchte an 18 Patienten mit Mundbodenkarzinomen der Stadien III und IV ein neoadjuvantes Taxan und Cisplatin-basiertes Chemotherapie-Regime (3 Zyklen mit Taxol 175mg/m², Cisplatin 60mg/m² und Ifosfamid 1000mg/m²). Bei Teilrespondern und Respondern (Tumorreduktion > 50%) wurden 3 Zyklen

durchgeführt, gefolgt von einer definitiven RCT (1 mal wöchentlich Taxol 60 mg/m² und Carboplatin über 7 Wochen; 74-82 Gy: normofraktioniert 1,8-2,0 Gy oder hyperfraktioniert 2,4 bis 2,6 Gy über 6-8 Wochen). Bei Nonrespondern (Tumor-Reduktion < 50%) wurde nach 2 neoadjuvanten Zyklen eine Salvage Chirurgie durchgeführt. 17 von 18 Patienten zeigte eine (Teil-) Remission, so dass die definitive RCT durchgeführt werden konnte. Ein Patient zeigte keinen Tumorrückgang. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten zeigt sich bei 14 Patienten Tumorfreiheit. Insgesamt zeigte sich eine gute Verträglichkeit der Therapie mit 94% Komplettierung, in 17% der Fälle trat eine periphere Neuropathie auf. Am Ort des Primärtumors war in keinem Fall eine Salvage-Chirurgie notwendig, in 5 von 18 Patienten wurde bei Persistenz von Lymphknoten-Metastasen eine Neck-dissection durchgeführt, wobei bei 4 von 5 Patienten histologisch kein Tumorgewebe nachweisbar war. Kritisch in dieser Studie sind sicherlich die kurze Nachbeobachtungszeit und die geringe Fallzahl zu sehen. Die Lanzeitergebnisse dieser Studie und weitere Untersuchungen mit höheren Fallzahlen werden die Fragen des Langzeitüberlebens und der Langzeitorganerhaltes klären müssen.

Die in Deutschland durchgeführte multizentrische Laryngoprotekt Studie untersuchte konkurrenzfähige Radiochemotherapie-Konzept der RTOG 91-11 Studie, wobei als Induktionstherapie 3 Zyklen TPF vorangestellt werden. Die Ergebnisse stehen in Publikation, es zeigt sich ein klarer Trend, dass Tumolvolumen, Gefäßstatus (VEGFR), die Expression von Proliferationsmarkern (Ki67) und die Expression des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) mit dem Ansprechen der Therapie und teilweise auch der Prognose in signifikantem Zusammenhang stehen (30).

Eine Studie um Bertino et al. (31) untersuchte ein Organerhaltungskonzept an 46 Patienten mit fortgeschrittenem HNSCC (Stadien II-IV) mit neoadjuvanter superselektiver intraarterieller Carboplatin Infusion (3 Zyklen mit 300-350mg/m² alle 2 Wochen). Anschließend erfolgte ein Re-Staging, Patienten mit (Teil-)Remission erhielten eine Radiotherapie (66-70 Gy, 1,8-2 Gy / Tag über sieben Wochen), Non-Responder mit resektablem Tumor erhielten eine chirurgische Therapie, bei Irresektabilität erfolgte eine palliative Radiotherapie. Die Therapie zeigte insgesamt sehr geringe Toxizitäten, alle Patienten beendeten 3 Zyklen CT. Nach Abschluss der Chemotherapie zeigten 35% eine komplette Remission, 43% eine Teilremission und 22% waren Non-Responder (Tumorreduktion < 50%). Nach Therapieabschluss zeigten 83% der Patienten eine komplette Remission. Nach 51,3 Monaten Nachbeobachtung zeigte sich ein Gesamtüberleben von 50%. Diese Überlebensrate ist in etwa vergleichbar mit der 5-Jahres Überlebensrate der Cisplatin-basierten RCT-Studie von Forastiere von 55%.

Prades et al. (32) zeigen 2009 in einer randomisierten Phase III Studie bei T3M0 Karzinomen des Sinus piriformis die Überlegenheit einer Radiochemotherapie (Cisplatin basiert) gegenüber einer Induktionstherapie mit Cisplatin und 5-FU und anschließender Radiotherapie bei 71 Patienten. Primärer Endpunkt der Studie ist der Larynxerhalt, sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben und Rezidiv- / Metastasen- freies Überleben. Der Induktionstherapiearm wird mit Cisplatin 100 mg/m² am Tag 1 und 2 Zyklen 5-FU mit 100 mg/m² Tage 1-5 durchgeführt. Bei PR >80 % Fortführung einer Radiotherapie, normofraktioniert bis 70 Gy. Im anderen Arm der Studie läuft die kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin 100mg / m² Tag 1,2,4,3 und einer normofraktionierten Bestrahlung bis 70 Gy. Die Rate des Organerhaltes ist in der Induktionsgruppe nach 2 Jahren 68 %, in der primären Radiochemotherapiegruppe 92 %. Die Schluckfunktion blieb in beiden Armen erhalten, 15 % der Patienten in beiden Armen können nur weiche Kost zu sich nehmen. Die ersten Früh- und Spättoxizitäten sind in beiden Gruppen gleich.

Nishimura et al. (33) veröffentlichen 2009 Studiendaten bezüglich der Effektivität einer Radiochemotherapie bei T1 und T2 Larynxkarzinomen. Die Standardtherapie bei T1-2 Larynxkarzinomen ist neben der Laserchirurgie die alleinige Bestrahlung. Die alleinige RT wird gerade in der T2 Situation als eher unbefriedigend erachtet. Die 5 Jahres Organerhalttrate schwankt zwischen 45 und 82 %. Die lokale Kontrollrate liegt je nach Studie ebenfalls nur bei 18-80 %. Nishimura hat ein Studiendesign mit zusätzlicher Gabe von Uracil – Tegafur, einer oral zu applizierenden Substanz mit 5 FU Wirkung, vorgestellt. Im T2 Stadium wird zusätzlich zur

Radiotherapie Carboplatin i.v. injiziert. UFT wird zur normofraktionierten Bestrahlung (2Gy am Tag bis 66-72 Gy) in einer täglichen Dosis von 300 mg gegeben, Carboplatin 1x wöchentlich i.v. Insgesamt werden im T1 Stadium 46 und im Stadium T2 73 Patienten randomisiert:

Die Ansprech- und Überlebensraten weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Regimen RT und CCRT auf. Allerdings ergibt sich für den Larynxerhalt nach 5 Jahren für die T2 Karzinome ein signifikanter Vorteil gegenüber der alleinigen Bestrahlung (66,7 % vs. 93,3 %). Bezüglich der Früh- und Spättoxizitäten ist die Behandlung gut tolerabel. Es treten keine Grad 3 Toxizitäten auf, bezüglich der Grad 2 Behandlungsfolgen ergibt sich kein signifikanter Unterschied in den Therapiegruppen (40-60 %).

Franchin et al. (34) demonstriert uns seine neue Strategie bezüglich des Organerhaltes in fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen des Larynx durch Induktionstherapie mit angepassten Bestrahlungsregimes. Es wird eine Induktionstherapie bei fortgeschrittenen (Stage III und IV), operablen Larynxkarzinomen mit Cisplatin 100 mg/m², 5-FU 1000 mg/m² am Tag 1, 14, 28 vorangestellt, im Anschluss erfolgt die hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie. Die Hälfte der Patienten in 62 Fraktionen bis 74 Gy, 2x 1,2 Gy täglich mit einem Boost von 24 Gy in 20 Fraktionen, die andere Hälfte der Patienten erhielt einen konkomitanten Boost im Sinne von 72 Gy in 42 Fraktionen auf den Haupttumor und 54 Gy in 30 Fraktionen auf die Lymphbahnen innerhalb von 6 Wochen. Das Gesamtüberleben beträgt 55%, das krankheitsspezifische Überleben 75% nach 5 Jahren. Insgesamt gelingt der Organerhalt in 73,5% der Fälle. Die Toxizitäten Grad 3-4 (hämatologisch, kardiologisch oder nicht hämatologisch) treten bei 42% der Patienten durch die Induktionstherapie auf. Das Radiotherapieregime zeigt in 84% der Patienten eine Grad 3-4 Mukositis.

Dietz et al. (35) zeigen im Rahmen der DeLOS - I - Trial die moderaten Spättoxizitäten nach einer Induktionstherapie mit Paclitaxel und Cisplatin und Radiotherapie beim fortgeschrittenen Larynx- / Hypopharynxkarzinom. Bei insgesamt 72 Patienten mit Stage III-IV Larynx oder Hypopharynxkarzinomen wird eine Induktionstherapie mit 200 mg/m² Paclitaxel und 100 mg/m² Cisplatin am Tag 1 und 22 durchgeführt. Im Anschluss folgt die akzelerierte, hyperfraktionierte Radiotherapie (69,9 Gy in 5,5 Wochen mit Boost von 1,5 Gy in der 4. und 5. Woche Tag 1-5 und Tag 1-2 in Woche 6). Das Gesamtüberleben lag nach 3 Jahren bei 60,3%, nach 42 Monaten 56,5%. Das laryngektomiefreie Überleben liegt nach 3 Jahren bei 43% und nach 42 Monaten bei 41,3 %. Die Spättoxizitäten (Dysphagie Grad 3) waren akzeptabel, nach 6 Monaten 1,8%, nach 18 Monaten 14,5%, nach 24 Monaten 8,1% und nach 36 Monaten 16%. Die Salvage Chirurgie bei 27 Patienten zeigte als Komplikation bei 4 Patienten eine pharyngokutane Fistel. Nach 3 Jahren hatten nur 6,4% der Patienten ein spätes, Grad 3/4 Larynxödem; bei keinem bestand die Notwendigkeit der Tracheotomie.

Auf die auf dem ASCO Meeting 2009 von der Gruppe um Hitt et al. (36) vorgestellten Endergebnisse einer randomisierten Phase III Studie, in welcher die Induktionstherapie mit Cisplatin und 5-FU oder Docetaxel/Cisplatin/5-FU (PF versus TPF) gefolgt von einer kombinierten Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen Tumoren des Kopf-Hals- Bereiches gegenüber gestellt wurden, wurde im Kapitel 9.3.4.2 (Neuere Ansätze in der Induktionstherapie) ausführlich eingegangen. Es darf an dieser Stelle darauf verwiesen werden.

Eine weitere neue Studie der Arbeitsgruppe Lefebvre et al. zeigt ein neues Therapieregime bezüglich des möglichen Organerhaltes bei lokal fortgeschrittenen Hypopharynx-/Larynxkarzinomen auf. Kandidaten sind Patienten mit Stage III und IV Karzinomen, welche kurativ zur Laryngektomie anstünden. Lefebvre (37) beschreibt die sequentielle Radiochemotherapie (SCRT) zum Organerhalt bei Hypopharynx-/Larynxkarzinomen im Rahmen einer randomisierten Phase II Studie (TREMPLIN). Das Studiendesign sieht zunächst eine Induktionstherapie mit 3 Zyklen 75mg/m² Docetaxel und Cisplatin am Tag 1,22,43 und 5-FU 750 mg/m² Tage 1-5 pro Zyklus. Bei mindestens 50% Ansprechen folgt die Randomisierung in die 2 Arme, ansonsten die Salvage Chirurgie. 115 Patienten können

randomisiert werden, 15% der Patienten erhielten eine Salvage OP. Arm A beinhaltet eine Radiatio bis 70 Gy und Cisplatin 100mg / m² am Tag 1,22, 43. Arm B besteht aus Cetuximab 400 mg/m² vor der Radiatio und 250 mg/m² am ersten Tag jeder Bestrahlungswoche (1-7). Als primärer Endpunkt wird der Larynxerhalt nach 3 Monaten angesehen, die Funktion nach 18 Monaten, Therapietoleranz und Funktionsqualität sind sekundäre Endpunkte. Drei Monate nach Therapieende gibt es keinen Unterschied bezüglich des Organerhaltes zwischen den Armen. In Arm A können lediglich 45 % das komplette Protokoll absolvieren, in Arm B 71%. Ähnlich verhalten sich die Größen bezüglich der Toxizitäten, 50% der Patienten in Arm A erleiden Platin bedingte Folgen, nur 26 % in Arm B beschreiben Cetuximab assoziierte Komplikationen. Bei gleichem Organerhalt nach 3 Monaten und besserer Verträglichkeit kann das Schema in Organerhaltprotokollen aufgenommen werden.

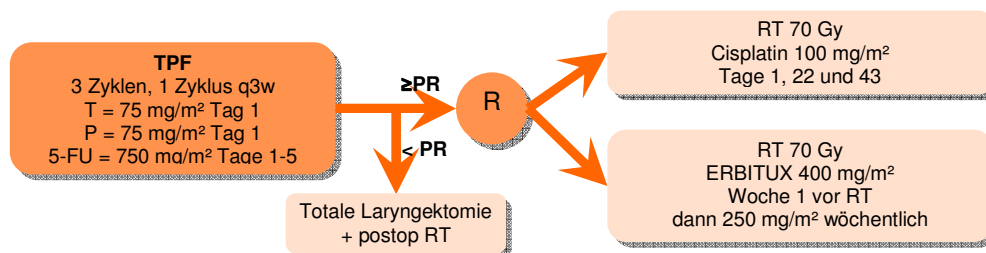


Abbildung 1: Randomisierung TREMPLIN-Studie, Lefebvre 2009

Eine weitere Phase II Studie mit einer kombinierten Radiochemotherapie mit 5-FU, Hydroxyurea und Cetuximab bei lokal fortgeschrittenen Kopf-, Hals-Karzinomen wird von der Arbeitsgruppe Kao et al. (38) vorgestellt. Das Ziel dieser Studie ist es, Cetuximab und eine SIB IMRT (simultaneous integrated boost) in ein bestehendes 5-FU und Hydroxyurea Regime einzubauen und die Verträglichkeit zu testen. Die Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben, die lokoregionäre Kontrollrate, das krankheitsfreie Überleben und die Toxizität. Patienten mit Tumoren der Stadien III und IV sind eingeschlossen worden, eine vorangehende organerhaltende chirurgische Therapie oder Induktion ist erlaubt. Die SIB IMRT wurde in schwache (43,2 bis 48 Gy), mittel (54 bis 63 Gy) und hohe (72Gy) Risikovolumina eingeteilt. Für den Tumor an sich (high risk volume) wird ein eigener Bestrahlungsplan bis 72 Gy verwendet. Die Chemotherapie in den Wochen 1,3,5 und 7 besteht aus 5-FU (600mg/m²), Hydroxyurea (500mg) und Cetuximab (250 mg/m²). Bei einem mittleren follow up von 15 Monaten zeigt sich nach einem Jahr eine lokoregionäre Kontrollrate, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben von 91, 82 und 92%. Toxizitäten 3. Grades sind bei 33% die Mukositis, Radioderm bei 15%, Anämie 15%, Leukopenie 15% und Neutropenie in 95% der Fälle aufgetreten. 64% der Patienten kommen ohne PEG aus und der Lebensqualitätsscore liegt bei 85% nach 3 und 8 Monaten. Die Autoren schlussfolgern, dass die Etablierung eines Antikörpers (Target Therapie) zur Therapie der fortgeschrittenen Kopf-, Halstumoren hinsichtlich des Organerhaltes effizient und gut möglich ist.

Fazit: Insgesamt wird die Induktionstherapie auf Taxan- Basis in den Organerhaltprotokollen als Standard angesehen. Bei insgesamt recht hohen Ansprechraten sind meist nur noch wenige Salvage Operationen nötig, die definitive Radiochemotherapie im Anschluss wird ebenfalls zunehmend Standard. Allerdings zeigt sich mittlerweile, dass die Induktionstherapie auch bei nicht resektablen Tumoren bessere Ergebnisse liefert und hier neben besserem Organerhalt / Funktionserhalt der reinen RCT überlegen scheint.

Weiterhin modifizieren sich die Induktionstherapien auf weniger toxische Stoffe, 5-FU wird

teilweise ersetzt. In der folgenden Radiochemotherapie gewinnt die Targettherapie zunehmend an Bedeutung. Hier scheinen die Ergebnisse mit z.B. Cetuximab zu besseren Verträglichkeiten zu führen. Interessant ist auch die Überlegenheit einer Radiochemotherapie gegenüber der Standardtherapie (Radiatio) vor allem in der T2 N0 Situation bei den Larynxkarzinomen. Konträr wird die Induktion mit anschließender alleiniger Radiatio gegenüber einer primären Radiochemotherapie beim T3 N0 Hypopharynxkarzinom bewertet. Insgesamt gelingt durch verbesserte Therapiestrategien die Verminderung der Toxizitäten und eine Erhöhung der Patient compliance und die Organerhaltquoten erhöhen sich und liegen oft über 80%.

Literatur

1. Group TDoVALCS: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324:1685-90
2. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:2091-8
3. 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; 88:890-9
4. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Racz LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Colevas AD, Norris CM, Jr., Haddad RI: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1705-15
5. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1695-704
6. Posner MR, Norris CM, Tishler RB, Wirth LJ, Haddad RI, TAX 324 Study Group: Sequential therapy for locally advanced larynx and hypopharynx cancer: Subgroup analysis from the TAX 324 Study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26:6031-
7. Paccagnella A, Buffoli A, Koussis H: Concomitant chemoradiotherapy (CT/RT) vs neoadjuvant chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by CT/RT in locally advanced head and neck cancer. Final results of a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 26:2008 (May 20 suppl;abstr 6000)
8. Cho S, Bae W, Hwang J, Shim H, Lee J, Lim S, Chung W, Chung I: Phase II study of docetaxel, cisplatin and 5-FU induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for advanced nasopharyngeal cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26:17010-
9. Baghi M, Wagenblast J, Hambek M, Moertel S, Gstoettner W, Strebhardt K, Knecht R: Pre-treatment haemoglobin level predicts response and survival after TPF induction polychemotherapy in advanced head and neck cancer patients. *Clin Otolaryngol* 2008; 33:245-51
10. Bhide SA, Ahmed M, Powell C, Newbold K, Nutting CM, Harrington K: Anemia during sequential induction chemotherapy and chemo-radiation for head and neck cancer: The impact of blood transfusion on treatment outcome. *J Clin Oncol* 26:2008 (May 20 suppl;abstr 6018)
11. Salama JK, Stenson KM, Kistner EO, Mittal BB, Argiris A, Witt ME, Rosen F, Brockstein BE, Cohen EE, Haraf DJ, Vokes EE: Induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer: a multi-institutional phase II trial

investigating three radiotherapy dose levels. *Ann Oncol* 2008

12. Hancock SB, Krempel GA, Canfield V, Bogardus C, Kojouri K, Kaneaster SK, Medina JE: Treatment of base of tongue cancer with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 2008; 118:1357-61
13. Chang PM, Chen PM, Chu PY, Wang LW, Tai SK, Tsai TL, Huang JL, Wang YF, Chang SY, Yang MH: Effectiveness of pharmacokinetic modulating chemotherapy combined with cisplatin as induction chemotherapy in resectable locally advanced head and neck cancer: phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008
14. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567-78,
15. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr., Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA: 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
16. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G: Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:69-76
17. Kies MS, Garden AS, Holsinger C: Induction chemotherapy (CT) with weekly paclitaxel, carboplatin, and cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck (HN). *J Clin Oncol* 24:2006 (June 20 suppl;abstr 5520)
18. Doss HH, Greco FA, Meluch AA: Induction chemotherapy + gefitinib followed by concurrent chemotherapy/radiation therapy (gefitinib for patients (pts) with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: A phase I/II trial of the Minnie Pearl Research Network. *J Clin Oncol* 24:2006 (June 20 suppl;abstr 5543)
19. Tishler RB, Posner MR, L.J. W: Cetuximab added to docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil Induction chemotherapy (c-TPF) in patients with newly diagnosed locally advanced head and neck cancer: A phase I study. *J Clin Oncol* 26:2008 (May 20 suppl;abstr 6001)
20. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, Bensadoun RJ, Dummer R, Giralt J, Kornek G, Hartley A, Mesia R, Robert C, Segaert S, Ang KK: Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008; 19:142-9
21. Wirth LJ, Posner MR, Tishler RB: Phase I study of panitumab + chemoradiotherapy (CRT) for head and neck cancer (HNC). *J Clin Oncol* 26:2008 (May 20 suppl;abstr 6007)
22. Byers LA, Kies MS, Williams WN, Hu J, Lee JJ, El-Naggar A, Papadimitrakopoulou V, Myers JN, Lippman SM, Heymach JV: Profiling of cytokines and angiogenic factors (C/AF) in head and neck (HN) cancer correlates circulating biomarkers with clinical outcomes following induction chemotherapy. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26:6005-
23. Seiwert TY, Cohen EE, Wang X, Kocherginsky M, Bhayani M, Stenson K, Finn S, O'Regan EM, Weaver D, Vokes EE: Use of systematic analysis of DNA repair pathways in head and neck cancer (HNC) to identify XPF as a novel predictor of induction response, and pMK2 relationship to chemoradiotherapy. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26:6003-
24. Holsinger FC, Temam S, Bui D, Zhang Y, Janot F, Coombes KR, Mao L: Association of gene

expression profile and survival among patients with head and neck carcinoma treated with cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008;

25. Cullen KJ, Nikitakis N, Goloubeva O, Tan M, Taylor R, Schumaker L: Effect of elevated expression of GST- π and p53 on prognosis in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy but not radiotherapy alone: An analysis of RTOG trials 9003 and 9501. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26:6013-
26. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:2091-8
27. Urba S, Wolf G, Eisbruch A, Worden F, Lee J, Bradford C, Teknos T, Chepeha D, Prince M, Hogikyan N, Taylor J: Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm. *J Clin Oncol* 2006; 24:593-8
28. Cmelak AJ, Li S, Goldwasser MA, Murphy B, Cannon M, Pinto H, Rosenthal DI, Gillison M, Forastiere AA: Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2399. *J Clin Oncol* 2007; 25:3971-7
29. Hancock SB, Krempl GA, Canfield V, Bogardus C, Kojouri K, Kaneaster SK, Medina JE: Treatment of base of tongue cancer with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 2008; 118:1357-61
30. Knecht R BM, Hambek M, Zamboglou N, Tesch H: TPF induction chemotherapy followed by concurrent radiochemotherapy in the first line therapy of advanced carcinomas of the larynx and pharynx (phase IIb trial). *J Clin Oncol* 2006; 24(18S):5562
31. Bertino G, Benazzo M, Gatti P, Bernardo G, Corbella F, Tinelli C, Zappoli F, Mira E: Curative and organ-preserving treatment with intra-arterial carboplatin induction followed by surgery and/or radiotherapy for advanced head and neck cancer: single-center five-year results. *BMCCancer* 2007;7:67
32. Prades JM, Lallemand B, Garrel R, Reyt E, Righini C, Schmitt T, Remini N, Saban-Roche L, Timoshenko AP, Trombert B, Guerrier B: Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by radiotherapy to concomitant chemoradiotherapy for laryngeal preservation in T3M0 pyriform sinus carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2009: 1-6.
33. Nishimura G, Tsukuda M, Mikami Y, Matsuda H, Horiuchi C, Taguchi T, Takahashi M, Kawakami M, Watanabe M, Niho T, Abo H, Yamamoto S: Efficacy of concurrent chemoradiotherapy for T1 and T2 laryngeal squamous cell carcinoma regarding organ preservation. *Anticancer Res.* 2009; 29: 661-666.
34. Franchin G, Vaccher E, Politi D, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Spazzapan S, Savignano MG, Trovo MG, Barzan L: Organ preservation in locally advanced head and neck cancer of the larynx using induction chemotherapy followed by improved radiation schemes. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2009; 266: 719-726.
35. Dietz A, Rudat V, Dreyhaupt J, Pritsch M, Hoppe F, Hagen R, Pfreundner L, Schroder U, Eckel H, Hess M, Schroder M, Schneider P, Jens B, Zenner HP, Werner JA, Engenhardt-Cabillic R, Vanselow B, Plinkert P, Niewald M, Kuhnt T, Budach W, Flentje M: Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOSI-trial). *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2008.
36. Hitt R, JG, A. Lopez-Pousa, A. Berrocal, C. Garcia Giron, A. Irigoyen, J. Sastre, J. Martinez,

H. Cortes-Funes, J. Cruz-Hernandez: Final results of a randomized phase III trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin/5-FU follow by chemoradiotherapy (CRT) versus CRT alone as first-line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC). J Clin Oncol 2009; 27.

37. Lefebvre J, Pointreau Y, Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPLIN study. 2009: ASCO Abstract 2009.
38. Kao J, Policarpio M, Phase II trial of concurrent 5-fluorouracil, hydroxyurea, cetuximab and intensity modulated radiation therapy (IMRT) for locally advanced head and neck cancer. 2009:ASCOAbstract 2009.