

Standards und häufige Fragen

Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs

Bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs stellen Plattenepithelkarzinome (Head & Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSCC) die häufigste Histologie dar und machen mehr als 90% aller malignen Erkrankungen dieser Region aus. Die durch die «klassischen» Risikofaktoren, Nikotin- und Alkoholkonsum, verursachten HNSCC treten im ganzen oberen Aerodigestivtrakt auf.



Dr. med. Tamara Rordorf
Zürich

+ Pour les tumeurs de la région de la tête et du cou les carcinomes squameux (Head & Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSCC) représentent l'histologie la plus courante et font plus de 90% de toutes les tumeurs malignes de cette région. Les HNSCC causés par les facteurs de risque « classiques », la nicotine et l'alcool, se produisent tout au long des voies aérodigestives supérieures.

In den letzten Jahrzehnten beobachtet man eine zunehmende Anzahl jüngerer Patienten mit humanem Papilloma-Virus (HPV)-assoziierten HNSCC im Sinne einer sexuell übertragenen Erkrankung. Diese Tumoren findet man vor allem im Oropharynx, insbesondere im Zungengrund und den Gaumentonsillen. Die HPV-assoziierten Karzinome haben eine deutlich bessere Prognose.

Wie entsteht ein HPV assoziiertes HNSCC?

Die HP-Viren sind kleine unverhüllte Viren mit zirkulärer Doppelstrang-DNA. Sie infizieren die Epithelzellen der Haut oder der Schleimhaut, was zu einer Dauerinfektion führen kann. Eine Dauerinfektion durch high-risk-Subtypen (16, 18, 31, 33) kann zu einer Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom und zu malignen Transformationen führen.

Hat der HPV-Status einen Einfluss auf die Therapie?

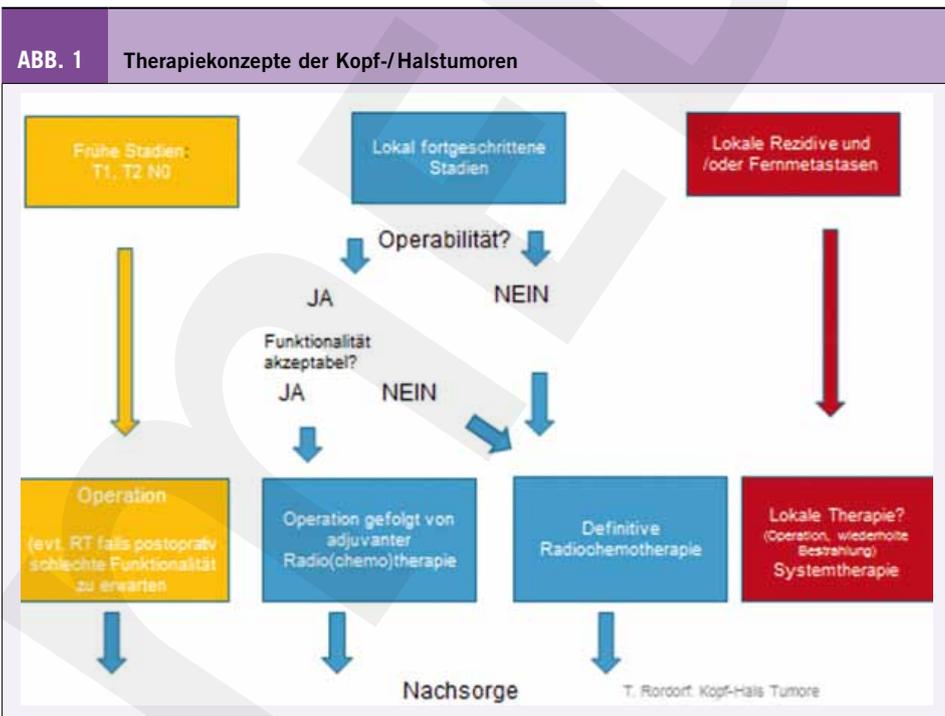
Es gibt noch keine Daten, welche Therapieänderungen aufgrund des HPV-Status unterstützen würden. In mehreren laufenden Studien wird für HPV-assoziierte Tumoren eine Therapie-De-Eskalation geprüft. Dabei wird entweder bei definitiver konkomitierender Radiochemotherapie Cisplatin durch Cetuximab ersetzt, oder bei postoperativer (adjuvanter) Radiotherapie die Bestrahlungsdosis reduziert.

Klinische Präsentation und Diagnostik

Die häufigsten Beschwerden sind Schmerzen, Heiserkeit und Schluck- bzw. Sprachstörungen. Besteht eine Lymphadenopathie, handelt es sich bereits um ein lokal fortgeschrittenes Stadium.

Die klinische Untersuchung beinhaltet Spiegeluntersuchung der Nasen- und Mundhöhle inkl. flexible Endoskopie des gesamten Pharynx- und Larynx. Zum Ausschluss von Zweitkarzinomen wird Oesophagoskopie und Bronchoskopie durchgeführt. Ein CT oder MR des Primärtumors und des Halses zeigt die lokale Ausdehnung und Tiefe der Tumorfiltration, allfällige Mitbeteiligungen der umgebenden Strukturen sowie die Grösse und Zahl der vergrößerten Lymphknoten. Die Sonographie ist eine sehr sensitive Methode zur Beurteilung der Lymphknoten. Zur Suche

ABB. 1 Therapiekonzepte der Kopf-/Halstumoren



nach zweitem Primarius in der Lunge (CT Thorax) bzw. Metastasensuche in fortgeschrittenen Stadien werden Kontrastmittel-verstärkte CT Thorax/Abdomen oder PET-CT/MR durchgeführt.

Die Stadieneinteilung der Kopf-Hals-Tumoren erfolgt nach dem TNM (Tumor, Node, Metastases) Klassifikationssystem der AJC/UICC.

Therapiekonzepte nach Krankheitsstadien

Das Ziel der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren ist die Optimierung der Heilungschance bei bestmöglicher Erhaltung der Organfunktion. Der Einsatz von einer oder mehrerer der drei Therapiemodalitäten – Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie – ist abhängig von der Lokalisation und dem Stadium der Erkrankung (Abb. 1).

Frühe Stadien

Die Stadien I und II (T1 und 2, N0) werden mit einer Therapiemodalität – meistens alleiniger Chirurgie – behandelt. Die Radiotherapie ist bei diesen Stadien mit vergleichbaren Heilungschancen möglich, und wird meist eingesetzt bei internistischer Nicht-Narkosefähigkeit des Patienten. Da auch bei kleinen Tumoren die klinisch bzw. bildgebend negativen Lymphknoten befallen sein können, werden auch in frühen Stadien die Lymphabflusswege der entsprechenden Region mittherapiert in der Regel mit der für den Primärtumor gewählten Therapiemodalität.

Kann in frühen Stadien auf eine Therapie der lokalen Abflusswege verzichtet werden? Welche Rolle hat die Sentinellymphknotenbiopsie?

In Abhängigkeit der Tumorgroße und Tumordicke steigt das Risiko, dass regionale Halslymphknotenstationen befallen sind. Bei ganz kleinen Tumoren liegt das Risiko für lymphogene Metastasierung unter 20%. Eine vor kurzem publizierte randomisierte Studie zeigte, dass eine selektive Neck Dissection bei Tumoren im frühen Stadien (T1 und T2) das Gesamtüberleben verbessert (1). Anstelle einer elektiven Ausräumung der Halslymphknoten ist auch ein «watchful waiting», vertretbar; vor allem, bei älteren und komorbiden Patienten. Als Kompromiss steht v.a. bei Mundhöhlenkarzinomen die Möglichkeit einer Sentinellymphknotenbiopsie zur Verfügung (Abb. 2).

Lokal fortgeschrittene Stadien

Definitive konkomitierende Radiochemotherapie

Ist aufgrund der Tumorausdehnung eine R0-Resektion nicht möglich oder mit hoher Morbidität bzw. Organfunktionsverlust verbunden, ist in der Regel die primäre konkomitierende Radiochemotherapie (RCT)-Behandlung der Wahl (2). Die Radiotherapie erfolgt heutzutage mittels Intensitäts-modulierten Radiotherapie-Techniken. Konkomitierend wird meist Cisplatin oder der monoklonale Antikörper Cetuximab verabreicht (3). Der Vorteil einer konkomitierenden RCT ist für beide Substanzen nur für Patienten jünger als 70 Jahre nachgewiesen.

Besteht ein direkter Effektivitäts-Vergleich von Cisplatin und Cetuximab?

Aufgrund umfangreicher Datenlage gilt Cisplatin als Standardtherapie und Cetuximab als Option wenn man Cisplatin nicht verabreichen kann. Die signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (11.0%) durch Gabe von Cisplatin zusätzlich zur Radiotherapie verglichen mit Radiotherapie alleine konnte in mehreren Studien und in einer grossen Metaanalyse gezeigt werden (2). Cetuximab



Abb. 2: Die nach Applikation des radioaktiven Kolloids detektierten Lymphknoten werden chirurgisch entfernt und auf okkulte Metastasierung untersucht. Sind die Sentinellymphknoten tumorbefallen, werden weitere Lymphknoten-Levels uni- oder bilateral entfernt. Sind die Sentinelknoten frei, ist die Wahrscheinlichkeit, dass andere Lymphknoten befallen sind, unter 4%.

ist ein chimärer monoklonaler Antikörper der sich kompetitiv an die extrazelluläre Domäne des Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) bindet. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Gabe von Cetuximab zusätzlich zur Radiotherapie konnte bisher in einer randomisierten Studie bewiesen werden (3, 4). Es ist bisher keine randomisierte Studie publiziert worden, welche diese zwei Substanzen direkt verglichen hat. Die laufende RTOG1016 Studie vergleicht Radiotherapie mit entweder Cetuximab oder Cisplatin, jedoch nur bei HPV-positiven Patienten. Die Resultate werden in 2020 erwartet.

Bestehen prädiktive Marker für ein Ansprechen auf Cetuximab?

Bis heute konnten bei Kopf-Hals-Tumoren keine solchen Marker identifiziert werden. Weder K-RAS Mutationsstatus noch EGFR copy number korrelieren mit dem Ansprechen auf eine anti-EGFR gerichtete Therapie. Ein Zusammenhang des Ansprechens mit dem HPV-Status ist auch nicht eindeutig. Im EXTREME Trial haben sowohl HPV-positive wie auch HPV-negative Patienten vom Zusatz von Cetuximab zu Chemotherapie profitiert (5). Im SPECTRUM, einer randomisierten Phase-III-Studie profitierten nur die Patienten mit HPV-negativen, nicht aber die mit HPV-positiven Tumoren vom Zusatz des monoklonalen Antikörper Panitumumab zur Chemotherapie (6). Eine nachträgliche Analyse des «Bonner-Trials» bei lokal fortgeschrittenen SCC zeigte dass sowohl die Patienten mit HPV-positiven wie auch HPV-negativen Oropharynxkarzinomen von Kombination der Radiotherapie mit Cetuximab profitiert haben (7).

Welches ist das Standardschema für die konkomitierende RCT mit Cisplatin?

Die meisten Studien sind mit 2–3 dreiwöchentlichem Cisplatin-Schema (100 mg/m²) durchgeführt worden. Wegen erheblichen Akut- und Langzeittoxizitäten werden in vielen Zentren wöchent-

liche (Cisplatin 40 mg/m²), seltener auch tägliche Schemata eingesetzt. Ein direkter Vergleich der Effektivität dieser verschiedenen Schemata liegt nicht vor. Verschiedene onkologische Gesellschaften akzeptieren wöchentliche oder tägliche Schemata als Alternative zur dreiwöchigen Gabe.

Welche sind die häufigsten Nebenwirkungen einer kurativ intendierten Radiochemotherapie?

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen sind Hautrötung und Mukositis, Mundtrockenheit und Geschmacksverlust. Spätnebenwirkungen können sich Monate bis Jahre nach Ende der Bestrahlung manifestieren. Am häufigsten sind Xerostomie, Kieferosteonekrose und Gewebeinduration.

Hyperfraktionierung

Als Standardfraktionierung werden bei Kopf-Hals Tumoren 2 Gy Einzeldosen in 35 Fraktionen über eine Gesamtzeit von 7 Wochen angesehen. Im Vergleich dazu erhöht die Hyperfraktionierung die Gesamtdosis, indem während 7 Wochen täglich 2 verkleinerte Fraktionen im Abstand von mindestens 6 Stunden verabreicht werden. Bei der akzelerierten Fraktionierung wird die Gesamtdosis in 5–6 anstelle von 7 Wochen verabreicht. Die beste Evidenz für den Nutzen einer angepassten Fraktionierung kommt von der grossen randomisierten Studie RTOG 9003 (8). Insgesamt wurden 1113 Patienten randomisiert zu entweder Standardfraktionierung, Hyperfraktionierung oder akzelerierter Fraktionierung. Bezüglich den Endpunkten lokoregionäre Tumorkontrolle und Gesamtüberleben nach 5 Jahren war nur die Hyperfraktionierung signifikant besser als die Standardfraktionierung. Basierend auf diesen Daten kann im Falle einer alleinigen Radiotherapie die Hyperfraktionierung als Standard angesehen werden. Allerdings ist sie eine logistische Herausforderung, da die Patienten entweder zweimal täglich für die Behandlung kommen müssen oder, bei langem Anfahrtsweg, diese sogar stationär erfolgen muss. Im Falle der Kombination mit konkomitierender Chemotherapie gibt es keine Evidenz für einen zusätzlichen Vorteil durch eine Hyperfraktionierung der Radiotherapie.

Operation gefolgt von adjuvanter (= postoperativer)

Radio(Chemo)Therapie

Bei resektablen Tumoren im lokal fortgeschrittenen Stadium erfolgt postoperativ eine adjuvante Radiotherapie oder – je nach v.a. histopathologisch definiertem Risikoprofil – eine Radiochemotherapie.

Welche Tumor-Risikofaktoren sind zu berücksichtigen für den Entscheid, ob postoperativ eine Radiotherapie oder Radiochemotherapie indiziert ist?

Diese Frage wurde in zwei grossen Studien untersucht (9,10). Die Definition der Hochrisikokriterien sowie die Endpunkte waren in den beiden Studien nicht identisch. Die Gesamtanalyse ergab nur die extranodale Ausbreitung des Tumors und R1 Resektion als die Risikofaktoren, bei welchen eine postoperative konkomitierende RCT signifikanten Vorteil gegenüber alleiniger RT erwiesen hat (11).

Welche sind die Möglichkeiten der rekonstruktiven Chirurgie?

Eine Operation sollte den Patienten weder ästhetisch noch funktionell stark einschränken. Ist dieses Ziel erreichbar, werden die Resektionsdefekte, sofern sie eine gewisse Grösse überschreiten und eine Defektheilung per secundam unmöglich ist, mit Eigen-

transplantaten, sog. «Lappen» gedeckt. Dabei wird ein dem Resektionsdefekt entsprechender Lappen mit Haut, Fett, Fascie und evtl. Knochen aus einer Körperstelle entnommen und in den Defekt eingebracht. Diese Lappentransplantate sind auf eine eigene Gefässversorgung angewiesen, und dementsprechend müssen Arterie und Vene zum Lappen am Gefässsystem des Halses angeschlossen werden. Seit wenigen Jahren können kleinere Tumoren, die früher nur über einen mutilierenden Zugangsweg (z. B. Spaltung des Unterkiefers) zu erreichen waren, mit dem Operationsroboter unter optimaler 3-D Sicht entfernt werden.

Induktionschemotherapie gefolgt von Radio(chemo)therapie

Mehrere Studien haben gezeigt dass die neoadjuvante Chemotherapie (= Induktionschemotherapie) trotz hoher Ansprechraten weder die Lokalkontrolle noch das Überleben verbessert (12). Deshalb ist die Induktionschemotherapie kein Standard in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen HNSCC.

Palliative Situation

Bei ca. 50% der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren kommt es zu Lokalrezidiven und / oder Fernmetastasen. Die Option einer «salvage surgery» oder einer Re-Radiotherapie in kurativer Absicht besteht nur in Einzelfällen. Bei vielen Patienten ist somit ein lokaler Rückfall/Persistenz gleichbedeutend mit einer palliativen Situation, in der eine Therapie eingesetzt wird mit dem Ziel der Krankheitskontrolle, Linderung der Beschwerden und Verlängerung des Überlebens. Die Wahl der Systemtherapie richtet sich nach den Symptomen, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Alter, vorangegangenen Therapien und zu erwartenden Nebenwirkungen. Die wirksamen Medikamente – welche als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt werden können – sind Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel, 5-Fluoruracil, Methotrexat, Capecitabine, Vinorelbine und der monoklonale Antikörper Cetuximab. Eine Kombinationstherapie resultiert gegenüber einer Monotherapie in höheren Ansprechraten, aber auch mehr Toxizität. Die Kombination von Platin und 5FU mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab verbesserte in einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit Rezidiv oder Fernmetastasen eines HNSCC das Tumoransprechen, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verglichen mit Chemotherapie alleine (5). In den letzten Jahren sind mehrere Studien zu mit Chemotherapie verabreichten «small molecules» negativ ausgefallen. Afatinib ist ein irreversibler Tyrosin-Kinase-Inhibitor, welcher in einer Phase-III-Studie bei Cisplatin-resistenten Patienten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Methotrexat zeigte (13). Supportive Massnahmen wie Schmerztherapie, Sicherstellung der Atemwege, und adäquate Ernährung sind wichtiger Teil der palliativen Behandlung unabhängig vom Einsatz einer allfälligen tumorgerichteten Therapie.

Welche Rolle hat die Immuntherapie in Behandlung der HNSCC?

Zurzeit laufen verschiedene klinische Studien, in welchen die Wirksamkeit von anti-PD-1 bzw. anti-PD-L1 Antikörpern bei HNSCC untersucht wird. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurden die Patienten mit Cisplatin-resistentem HNSCC mit entweder Nivolumab oder «investigator choice» Chemotherapie behandelt. Diese Studie hat die Rekrutierung abgeschlossen und die Resultate werden in 2016 erwartet. Die Phase-III-Studie mit entweder

Pembrolizumab oder Therapie nach Extreme Schema (Erbix[®], Platin, 5FU) als Erstlinientherapie bei metastasierten oder rezidierten HNSCC rekrutiert auch in der Schweiz.

Wann kann photodynamische Therapie eingesetzt werden?

Unter photodynamischer Therapie (PDT) versteht man die sauerstoffabhängige Zerstörung von Tumorzellen, die nach einer vorangegangenen Photosensibilisierung durch die Belichtung mit entsprechender Wellenlänge induziert wird. In Europa ist nur meta-Tetrahydroxy-phenylchlorin (mTHPC), auch bekannt als Temoporfin (Foscan[®]), als systemischer Photosensibilisator registriert. Zur Vorbereitung der photodynamischen Therapie (PDT) wird ein Photosensibilisator intravenös verabreicht, verteilt sich im Körper und reichert sich tumorselektiv an (14). Aufgrund der Lichtempfindlichkeit muss die weitere Behandlung in einem abgedunkelten Raum erfolgen. Nach 90-100 Stunden wird das Tumorgebiet durch einen zugelassenen Laser mit 652 nm Wellenlänge belichtet. Durch den Einsatz von Lasern in Kombination mit Lichtleitfasern lassen sich auch grössere Tumoren therapieren. Vorteile dieser Behandlung sind, dass Nerven und Gefässe nicht geschädigt werden und

die Behandlung beliebig oft wiederholt werden kann. Weiterhin gibt es bei dieser Therapie fast keine Behandlungsresistenz.

Dr. med. Tamara Rordorf¹
Marius Bredell², BChD, MBChB, MChD
PD Dr. med. Gerhard F. Huber³
PD Dr. med. Oliver Riesterer⁴
Prof. Dr. med. Gabriela Studer⁴

¹ Klinik für Onkologie
⁴ Klinik für Radio-Onkologie
 UniversitätsSpital, Rämistrasse 100, 8091 Zürich
² Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Zentrum für Zahnmedizin
 UniversitätsSpital, Plattenstrasse 11, 8032 Zürich
³ Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie
 UniversitätsSpital, Frauenklinikstrasse 24, 8091 Zürich
 tamara.rordorf@usz.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ HPV-assoziierte Karzinome entstehen im Oropharynx, betreffen jüngere Patienten und haben eine bessere Prognose. Sie werden durch high-risk Virus-Subtypen verursacht (16,18). Die durch Nikotin und Alkohol verursachten Tumoren entstehen im ganzen aerodigestiven Trakt und haben eine schlechtere Prognose.
- ◆ Die frühen Krankheitsstadien (T1/2 N0) werden in der Regel mit einer Therapiemodalität behandelt. Die Behandlung der lokal fortgeschrittenen Stadien ist immer multimodal.
- ◆ Im Falle fortgeschrittener Stadien ist die Heilungschance für eine kombinierte Radiochemotherapie höher als für eine Radiotherapie alleine, jedoch auf Kosten höherer Toxizität.
- ◆ Kann keine Chemotherapie verabreicht werden, stellt Cetuximab in Kombination mit Radiotherapie eine Therapieoption dar. In der palliativen Situation verbessert die Kombination von Cetuximab mit Platin und 5-Fluoruracil das Überleben. Die Hauptnebenwirkungen sind anaphylaktische Reaktionen, Exanthem, Mukositis und Hypomagnesiämie. Es bestehen keine prädiktiven Faktoren für das Ansprechen auf Cetuximab.
- ◆ Die Rolle von anti PD-1 und anti PD-L1-Antikörpern wird untersucht. Die Resultate der randomisierten Phase-III-Studie mit Nivolumab bei Platin-resistenten HNSCC werden für 2016 erwartet.

Message à retenir

- ◆ Les cancers associés au VPH se produisent dans l'oropharynx, affectent les patients plus jeunes et ont un meilleur pronostic. Ils sont causés par des sous-types de virus à haut risque (16,18). Les tumeurs causées par la nicotine et l'alcool se produisent tout au long des voies aérodigestives et ont un plus mauvais pronostic.
- ◆ Les premiers stades (T1 / 2 N0) sont habituellement traités avec une modalité de traitement. Le traitement des stades localement avancés est toujours multimodal.
- ◆ Dans le cas des stades avancés, les chances de guérison pour une radiochimiothérapie combinée sont plus élevées que pour la radiothérapie seule, mais au prix d'une toxicité plus élevée.
- ◆ Si une chimiothérapie peut être administrée, le cetuximab, en combinaison avec la radiothérapie, représente une option de traitement. En situation palliative, la combinaison de cetuximab avec platine et 5-fluorouracil améliore la survie. Les principaux effets secondaires sont des réactions anaphylactiques, des éruptions cutanées, la mucite et l'hypomagnésémie. Il n'y a pas de facteurs prédictifs de la réponse au cetuximab.
- ◆ Le rôle des anticorps anti-PD-L1 et anti-PD-1 est étudié. Les résultats de l'étude de phase III randomisée avec nivolumab en HNSCC résistant au platine sont attendus en 2016.

Literatur:

1. D'Cruz AK et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:521-9
2. Pignon JP et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14
3. Bonner JA et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78
4. Bonner JA et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-8
5. Vermorken JB et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27
6. Vermorken JB et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:697-710
7. Rosenthal DI et al. Association of Human Papillomavirus and p16 Status With Outcomes in the IMCL-9815 Phase III Registration Trial for Patients With Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Radiotherapy With or Without Cetuximab. *Clin Oncol*. 2015 Dec 28. pii: JCO625970. [Epub ahead of print]
8. Beitler JJ et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:13-20
9. Cooper JS et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-44
10. Bernier J et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-52
11. Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *Oncologist* 2005;10:215-24
12. Haddad R et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14: 257-64
13. Machiels JP et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:583-94
14. Bredell MG et al. The application and challenges of clinical PD-PDT in the head and neck region A short review. *J Photochem Photobiol B-Biol* 2010;101:185-90