



Dosisreduktion der elektiven Lymphabflussbestrahlung bei Kopf-Hals-Karzinomen: bereit für die klinische Routine?

Justus Kaufmann^{1,2} · Alexander Rühle³ · Simon Böke⁴

Eingegangen: 28. August 2025 / Angenommen: 1. September 2025 / Online publiziert: 14. Oktober 2025
© The Author(s) 2025

Hintergrund der Arbeit Die Bestrahlung der elektiven Lymphabflusswege ist ein nicht unwesentlicher Faktor für die Entwicklung von Langzeitnebenwirkungen einer Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren. Die hier diskutierte Studie untersucht die Sicherheit und Effektivität einer Bestrahlung mit reduzierter Dosis im elektiven Lymphabflussgebiet.

Patienten und Methodik In die multizentrische randomisiert-kontrollierte UPGRADE-RT-Studie wurden Patienten mit neu diagnostizierten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen im Oropharynx, Larynx oder Hypopharynx (cT2–4 cN0–2c cM0, 7. TNM-Klassifikation) eingeschlossen, die sich nicht für eine simultane Chemotherapie qualifizierten [1]. Die Patienten wurden in einem 2:1-Verhältnis (43 Gy vs. 50 Gy, jeweils in 33–34 Fraktionen, im elektiven Lymphabflussgebiet) randomisiert. Primärer Endpunkt war die normale Ernährungsfunktion nach einem Jahr, bestimmt anhand der *Performance Status Scale for Head and*

Neck (PSS-HN), sekundärer Endpunkt die Häufigkeit von Rezidiven im elektiv bestrahlten Lymphabflussgebiet.

Ergebnisse Zwischen 2016 und 2022 wurden 300 Patienten randomisiert, von denen 295 in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen, sowohl bezüglich des primären Endpunkts, der regulären Ernährung nach einem Jahr (Dosisreduktion: 91,6 Punkte vs. Standarddosis: 92,6 Punkte), als auch bezüglich der 2-Jahres-Rezidivrate im elektiven Lymphabflussgebiet (Dosisreduktion: 4,9 % vs. Standarddosis: 4,3 %). In einer explorativen Analyse zeigten sich jedoch eine niedrigere Rate an höhergradiger Dysphagie und eine bessere xerostomiebezogene Lebensqualität in der Gruppe, welche die reduzierte Dosis im elektiven Lymphabflussgebiet erhalten hatte.

Schlussfolgerungen der Autoren der Originalarbeit Die UPGRADE-RT-Studie ist die zweite randomisierte Studie, die zeigt, dass eine Dosisreduktion im Bereich der elektiven Lymphabflusswege bei der definitiven Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren sicher ist.

Originalpublikation van den Bosch S, Doornaert PAH, Hoebers FJP, Kreike B, Vergeer MR, Zwijnenburg EM et al (2025) Clinical Benefit and Safety of Reduced Elective Dose in Definitive Radiotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The UPGRADE-RT Multicenter Randomized Controlled Trial. *JCO*. 2025 Apr 15; 0(0):JCO-24-02194.

✉ Justus Kaufmann
Justus.Kaufmann@unimedizin-mainz.de

¹ Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

² Arbeitsgruppe junge DEGRO der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO), Berlin, Deutschland

³ Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

⁴ Universitätsklinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

Kommentar

Ein Großteil der prospektiven Deeskalationsstudien zur Radio(chemo)therapie von Kopf-Hals-Karzinomen befasst sich mit den strahlensensiblen humanes-Papillomavirus(HPV)-assoziierten Oropharynxkarzinomen [2]. Im Gegensatz dazu sind HPV-negative Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome deutlich weniger strahlensensibel, und viele Studien befassen sich daher eher mit Versuchen einer Therapieeskalation – beispielsweise über fokale Dosiseskalation oder Intensivierung der Systemtherapie [3, 4]. Dass der niederländischen Gruppe in diesem Kontext dennoch eine erfolgreiche Deeskalation mit Verbesserung der Lebensqualität bei gleicher onkologischer Effektivität gelungen ist, ist bemerkenswert und verdient Anerkennung.

Die in den 70er-Jahren von Gilbert Fletcher eingeführte elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege hat das Ziel, einen subklinischen Befall der Lymphknoten zu therapieren und lokoregionäre Rezidive zu verhindern [5]. Heutzutage wird der klinische Lymphknotenbefall jedoch nicht mehr durch eine klinische Untersuchung, sondern durch hochauflösende apparative Diagnostik – beispielsweise mittels PET-CT oder MRT – ermittelt. Gleichzeitig kam es durch die mittlerweile gängige Praxis eines simultan integrierten Boosts (SIB) in der IMRT-Planung zu einer Dosiseskala­tion. Anstelle der früher üblichen 45–50 Gy EQD2 wird im Rahmen einer SIB-Planung oft eine Dosis von 52,4 bis 56 Gy EQD2 im Bereich des elektiven Lymphabflusses appliziert [6]. Als Resultat werden die subklinischen Tumormassen zwar zunehmend kleiner, aber weiterhin mit einer höheren Dosis therapiert. Eine niedrigere Dosis sollte also wegen der deutlich verbesserten prätherapeutischen Bildgebung in der Theorie ausreichen, um die subklinischen Tumorzellen zu sterilisieren.

Die Ergebnisse der hier diskutierten Studie geben diese Überlegungen recht. Nur bei 4,9 % (9/196) der Patienten kam es während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren zu einem Rezidiv im dosisreduzierten elektiven Lymphabfluss. Zwei weitere prospektive Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen: In einer belgischen randomisierten Phase-III-Studie mit 200 Patienten, bei denen randomisiert wurde zwischen 40 Gy EQD2 und 50 Gy EQD2 im elektiven Lymphabflussgebiet, gab es keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben oder in der lokoregionären Kontrollrate nach 5 Jahren. Im elektiv bestrahlten Lymphabfluss wurden in jedem der beiden Arme sogar nur 2 isolierte Rezidive beobachtet [7]. In einer unizentrischen einarmigen Phase-II-Studie aus den USA wurden 72 Patienten mit einer dosis- und drastisch volumenreduzierten Bestrahlung der Lymphabflusswege behandelt, hier kam es bei keinem Patienten zu einem isolierten Rezidiv im elektiven Lymphabfluss [8]. Trotz unterschiedlicher Dosiskonzepte wurde in beiden Studien eine EQD2-Äquivalenzdosis von 40 Gy im Bereich der elektiven Lymphabflusswege appliziert.

In der hier vorliegenden niederländischen Studie kam es in fast allen Fällen (7/9), in denen ein lokoregionäres Rezidiv auftrat, zu einem synchronen Rezidiv des Primärtumors und/oder der initial befallenen Lymphknoten, was zur Überlegung verleitet, ob hier nicht möglicherweise eine sekundäre Metastasierung des Lymphknotens durch das Lokalrezidiv/lokoregionäre Rezidiv vorherrschte.

Bei der Dosiswahl zukünftiger Studien sollten darüber hinaus auch weitere biologische Faktoren wie Hypoxiebildung oder die unterschiedliche Radiosensibilität von HPV-assoziierten Karzinomen berücksichtigt werden. So zeigen die Erfahrungen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center, dass eine Dosis von 30 Gy in Kombination mit

zwei Gaben 100 mg/m² Cisplatin im Bereich des elektiven Lymphabflusses bei HPV-assoziierten Oropharynxtumoren zu einer lokalen Kontrollrate von 97 % und einem progressionsfreien Überleben von 88 % nach 2 Jahren führt [9].

Auch wenn die Ergebnisse der niederländischen Studie vielversprechend sind, müssen vor der breiten Einführung in die klinische Routine einige Punkte adressiert werden. Bei der Patientenselektion muss berücksichtigt werden, dass in der hier diskutierten Studie Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen ausgeschlossen wurden und auch cT4-Tumoren fast nicht (ca. 5 %) vertreten waren. 63 % der Patienten hatten ein cN0-Stadium und weitere 18 % ein cN1-Stadium, sodass die Ergebnisse für Patienten mit einem ausgedehnteren Lymphknotenbefall nur begrenzt angewendet werden können. Zusätzlich war die Rezidivrate im elektiven Lymphabfluss nur sekundärer Endpunkt, die Studie hatte also keine ausreichende statistische Power, um einen Unterschied bezüglich der Rezidivrate festzustellen.

Mit einer alleinigen akzelerierten Radiotherapie weicht die Therapie in beiden Armen tendenziell vom Standard in vielen anderen Ländern ab. Auch wenn europäische Leitlinien bei T3N0-Larynxkarzinomen (25 % der Studienpatienten) eine alleinige akzelerierte Radiotherapie erlauben, wird hier häufig ab einem T2b-Stadium eine Chemotherapie ergänzt. Auch ein Patientenalter von über 70 Jahren ist hierzulande prinzipiell keine Kontraindikation *per se* für eine simultane Chemotherapie [10]. Da die onkologische Sicherheit in einem Kollektiv ohne Anwendung einer radiosensibilisierenden Chemotherapie gezeigt werden konnte, spricht aus strahlenbiologischen Erwägungen jedoch nichts dagegen, das Konzept auch für Patienten zu diskutieren, die eine simultane Chemotherapie erhalten.

In allen bisherigen Studien zur Dosisdeeskalation der elektiven Lymphabflussbestrahlung wurden hohe Ansprüche an die Staging-Untersuchungen gestellt. In der amerikanischen Studie wurde die Entscheidung nicht allein radiologisch getroffen, sondern durch einen KI-Algorithmus unterstützt [8]. In der UPGRADE-RT-Studie gab es ein klar standardisiertes Vorgehen zur Einteilung der Lymphknoten in 3 Risikostufen durch erfahrene Nuklearmediziner.

Als Alternative zur Dosisdeeskalation im elektiven Lymphabflussgebiet bietet auch die Reduktion des Bestrahlungsvolumens eine Möglichkeit der Deeskalation [11]. Auch der Verzicht auf eine kontralaterale Bestrahlung der elektiven zervikalen Lymphabflussgebiete bei eindeutig lateralisierten Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx ist eine Möglichkeit, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Bei weiteren Studien zu diesem Thema ist die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen, oder die Ergebnisse wurden bisher noch nicht voll publiziert (bspw. EVADER [NCT03822897] oder DeEscO [NCT06563362]).

Zusammenfassend liefern die prospektiven, randomisierten Phase-3-Studien aus Belgien und den Niederlanden Le-

vel-1-Evidenz, dass eine moderate Deeskalation der Dosis im elektiven Lymphabfluss möglich ist. In erfahrenen Zentren mit suffizienter nuklearmedizinischer Erfahrung im Bereich von Kopf-Hals-Tumoren kann daher bei ausgewählten Patienten eine moderate Dosisdeeskalation des elektiven Lymphabflussgebiets erfolgen.

Justus Kaufmann, Alexander Rühle, Simon Böke, Mainz, Leipzig, Tübingen

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt J. Kaufmann, A. Rühle und S. Böke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Literatur

- van den Bosch S, Doornaert PAH, Hoebers FJP et al (2025) Clinical benefit and safety of reduced elective dose in definitive radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: the UPGRADE-RT multicenter randomized controlled trial. *JCO*. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-02194>
- Rühle A, Grosu A-L, Nicolay NH (2021) De-escalation strategies of (chemo)radiation for head-and-neck squamous cell cancers—HPV and beyond. *Cancers* 13:2204. <https://doi.org/10.3390/cancers13092204>
- Uppaluri R, Campbell KM, Egloff AM et al (2020) Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in resectable locally advanced, human papillomavirus-unrelated head and neck cancer: a multicenter, phase II trial. *Clin Cancer Res* 26:5140–5152. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1695>
- Welz S, Paulsen F, Pfannenbergl C et al (2022) Dose escalation to hypoxic subvolumes in head and neck cancer: a randomized phase II study using dynamic [18F]FMISO PET/CT. *Radiother Oncol* 171:30–36. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.03.021>
- Fletcher GH (1972) Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer* 29:1450–1454. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197206\)29:6<1450::aid-cnrc2820290605>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197206)29:6<1450::aid-cnrc2820290605>3.0.co;2-q)
- Safavi AH, Lee NY, Tsai CJ (2025) Principles and paradigms of de-escalated elective nodal irradiation: boldly going towards an inflection point in head and neck radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 35:143–156. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2025.01.001>
- Deschuymer S, Nevens D, Duprez F et al (2020) Randomized clinical trial on reduction of radiotherapy dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma; update of the long-term tumor outcome. *Radiother Oncol* 143:24–29. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.01.005>
- Sher DJ, Pham N-L, Shah JL et al (2021) Prospective phase 2 study of radiation therapy dose and volume de-escalation for elective neck treatment of oropharyngeal and laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109:932–940. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.09.063>
- Tsai CJ, McBride SM, Riaz N et al (2022) Evaluation of substantial reduction in elective radiotherapy dose and field in patients with human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy. *JAMA Oncol* 8:364–372. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6416>
- Rühle A, Marschner S, Haderlein M et al (2023) Evaluation of concomitant systemic treatment in older adults with head and neck squamous cell carcinoma undergoing definitive radiotherapy. *JAMA Netw Open* 6:e230090. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0090>
- Haderlein M, von der Grün J, Balermmpas P et al (2024) De-intensification of postoperative radiotherapy in head and neck cancer irrespective of human papillomavirus status—results of a prospective multicenter phase II trial (DIREKHT Trial). *Front Oncol*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1447123>

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.