

Strahlenther Onkol 2014 · 190:694–695
 DOI 10.1007/s00066-014-0663-8
 Online publiziert: 26. April 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Martina Becker-Schiebe¹ · Hans Christiansen²

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie Braunschweig, Akadem. Lehrkrankenhaus der MHH, Braunschweig, Deutschland

²Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Moderat hypofraktionierte Bestrahlung des glottischen T1/T2-Larynxkarzinoms der Normofraktionierung nicht unterlegen

Originalbeitrag

Moon SH et al (2013) A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1–2 glottic squamous cell carcinomas: results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. *Radiother Oncol* 110:98–103

Ziel. Die Parameter der Fraktionierung haben einen erheblichen Einfluss auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Radiotherapie (RT). Die Studie der Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) analysiert den klinischen Effekt einer Hypofraktionierung (HYPO) im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung (CONV) beim glottischen T1/2-Larynxkarzinom.

Studiendesign. Insgesamt 156 Patienten mit einem glottisches Larynxkarzinom im Stadium T1/2 N0 wurden in eine randomisierte, multizentrische Studie eingeschlossen. Im HYPO-Arm wurden 74 Patienten bis zu einer Zielvolumendosis (ZVD) von 63 Gy (T1) bzw. 67,5 Gy (T2) und Einzeldosen (ED) von 2,25 Gy 5-mal/Woche behandelt. Im Standardarm erhielten 82 Patienten 66 Gy (T1) bzw. 70 Gy (T2) in konventioneller Fraktionierung (ED 2 Gy). Der primäre Endpunkt dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie

war das lokale progressionsfreie Überleben (LPFS). Als weitere Endpunkte wurden die Akut- und Spättoxizität sowie das Gesamtüberleben (OS) gewählt.

Ergebnisse. Nach einem mittleren Follow-up von 67 Monaten (2–122 Monate) lag das 5-Jahres-LPFS bei 77,8 % (CONV), verglichen mit 88,5 % im HYPO-Arm ($p = 0,231$). In der Subgruppenanalyse der Stadien T1a zeigte sich ein Trend zur besseren lokalen Kontrolle durch HYPO (5-Jahres-LPFS: 93 % HYPO vs. 76,7 % CONV, $p = 0,056$). Von den insgesamt 24 Patienten mit Lokalrezidiv wurden 17 einer Salvage-Operation zugeführt, so dass eine lokale Kontrollrate von 94,6 % erreicht wurde. Das Überleben war in beiden Gruppen vergleichbar bei einem 5-Jahres-OS von 86,6 % (HYPO) vs. 82,5 % (CONV; $p = 0,34$). Es zeigten sich keine Unterschiede im akuten und chronischen Toxizitätsprofil. Grad-3-Toxizitäten wurden nicht beobachtet. In einem Drittel der Fälle kam es zu Hautreaktionen vom Grad 1 und 2.

Schlussfolgerung der Autoren. Die HYPO ist beim glottischen Karzinom im Frühstadium der konventionellen RT nicht unterlegen. Das Toxizitätsprofil beider Gruppen ist vergleichbar und die HYPO somit vorteilhaft wegen der kürzeren Gesamtbehandlungszeit und möglicher-

weise auch einer besseren lokalen Kontrolle.

Kommentar

Die definitive RT beim glottischen Larynxkarzinom T1/2 N0 erreicht 5-Jahres-Kontrollraten zwischen 95 und 76 % [5]. In einer Reihe von zumeist retrospektiven Analysen wurde bereits dabei der Einfluss der Fraktionierung untersucht [3–5]. Mit der hier publizierten Studie liegen nun für das T1/2-Larynxkarzinom die Ergebnisse der inzwischen zweiten prospektiv randomisierten Studie vor.

Hauptkritikpunkt, der bei der Beurteilung auffällt, sind die statistischen Schwächen der Studie. Der primäre Endpunkt dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie war das lokale progressionsfreie Überleben. Dieser kann aber wegen der mangelhaften Rekrutierung von nur 156 anstatt der eigentlich notwendigen 282 Patienten nicht evaluiert werden. Zudem wurden 5 Patienten trotz RT-Abbruch mit in die Auswertung einbezogen. Die Rekrutierung erfolgte über einen Zeitraum von 8 Jahren, das mittlere Follow-up betrug somit zwar 67 Monate, minimal allerdings nur 2 Monate. Daher ist auch eine sichere Einschätzung der chronischen Toxizitäten nur eingeschränkt möglich. Eine Subgruppenanalyse weiterer Risikofaktoren, wie Befall der vorderen Kommissur oder

Tumorbulk, erfolgte nur partiell, weil die entsprechenden Daten nicht für alle Tumorstadien vorlagen.

Insgesamt deutet die Studie aber doch darauf hin, dass die Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit mit einer moderaten Hypofraktionierung (ED 2,25 Gy) um eine Woche zumindest eine gleichwertige lokale Tumorkontrolle erreicht, bei vergleichbarer Toxizität mit einer konventionellen Fraktionierung. Bei Frühkarzinomen T1a gab es sogar einen Trend zu besseren lokalen Kontrollraten (5-Jahres-LPFS: 93 % bei HYPO vs. 76,7 % bei CONV; $p=0,056$). Die Ergebnisse bestätigen somit die bereits 2006 publizierten prospektiven Daten von Yamazaka et al. [11]. Sie berichten von einer signifikanten Verbesserung des 5-Jahres-LPFS mit 92 vs. 77 %, die sie mit einer Hypofraktionierung (2,25 vs. 2,0 Gy/Tag) erreichten. Auch retrospektive Daten belegen den prognostischen Wert der Einzeldosis und der Behandlungsdauer. Für T1-Larynxkarzinome werden lokale Kontrollraten nach 5 Jahren von bis zu 98–100 % bei ED >2 Gy vs. 80–85 % (ED 2 Gy) bei biologisch äquivalenten Gesamtdosen beschrieben [3–7]. In mehreren multivariaten Analysen wird die Gesamtbehandlungszeit als signifikanter Faktor für die lokale Kontrolle bestätigt [6, 10]. Auch die Verkürzung der RT (≤ 54 Tage vs. > 54 Tage) durch Hyperfraktionierung erbrachte retrospektiv für T2-Larynxkarzinome einen signifikanten Benefit (5-Jahres-LPFS 87 vs. 71 %; $p=0,023$; [7]). Entsprechendes fand sich auch in der dänischen Studie mit einer akzelerierten Gesamtbehandlungsdauer von 39 Tagen (ED 2 Gy, GD 62 Gy, 6-mal/Woche) im Vergleich mit 46 Tagen (ED 2 Gy, 5-mal/Woche): Benefit durch die kürzere Therapiedauer [8].

Strahlenbiologisch zeigt sich somit vor allem die kürzere Gesamtbehandlungszeit als relevant, weniger die Einzeldosis, da Larynxkarzinome bei einem postulierten α/β -Wert der Tumorzellen von 10 Gy eigentlich als weniger fraktionierungssensitiv einzustufen sind. In klinischen und präklinischen Studien wurde augenfällig, dass Plattenepithelkarzinome Dosen um 0,35–1,2 Gy pro Tag durch Repopulierung kompensieren können [9]. Eine Hypofraktionierung mit einer ED

von 2,25 Gy (ZVD für T1 63 Gy, für T2 67,5 Gy) erscheint also als eine biologisch äquivalente Dosis bei einer angestrebten Verkürzung der Behandlungszeit.

Bei einem angenommenen α/β -Wert von 2 Gy für spät reagierendes Gewebe dürfte diese Form der Hypofraktionierung die chronische Toxizität nicht wesentlich erhöhen.

Entsprechend berichten die Autoren der hier kommentierten Arbeit nur über Grad-1- und -2-Toxizitäten. Akut und chronisch kam es im HYPO-Arm in nur 21 bzw. 18 % der Fälle zu Grad-1-Reaktionen am Kehlkopf, ohne signifikante Unterschiede zur Normofraktionierung. Auch weitere retrospektive Auswertungen bestätigten, dass ED von 2,5 oder 2,3 Gy hinsichtlich chronischer Normalgewebsreaktionen sicher sind [2, 3]. Im Vergleich dazu traten bei der italienischen Studiengruppe [1] mit ED >2,4 Gy häufiger radiogene Spättoxizitäten auf.

Fazit

Trotz ihrer statistischen Schwächen zeigt die vorliegende Arbeit, dass eine moderate Hypofraktionierung mit 2,25 Gy/Tag über 5–6 Wochen bei der kurativen Strahlentherapie des glottischen Larynxkarzinoms im Stadium T1/2 N0 hinsichtlich der lokoregionären Tumorkontrolle der Normofraktionierung nicht unterlegen ist. Sie scheint auch in der Zusammenschau mit anderen bereits vorliegenden zumeist retrospektiven Daten die Akut- und Langzeittoxizitäten nicht zu erhöhen. Ein relevanter Vorteil für die Patienten ist der geringere Zeitaufwand, was auch wegen der damit verbundenen geringeren Kosten sozioökonomisch interessant ist. Weitere prospektive multizentrische Studien müssen abschließend klären, ob durch die Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit auch eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden kann.

Martina Becker-Schiebe und Hans Christiansen, Hannover

Korrespondenzadresse

PD Dr. M. Becker-Schiebe

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Braunschweig
Akadem. Lehrkrankenhaus der MHH
Celler Straße 38, 38114 Braunschweig
m.schiebe@klinikum-braunschweig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Becker-Schiebe und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Cellai E, Frata P, Magrini SM et al (2005) Radical radiotherapy for early glottic cancer: results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1378–1386
2. Gultekin M, Ozyar E, Cengiz M et al (2012) High daily fraction dose external radiotherapy for T1 glottic carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Head Neck* 34:1009–1014
3. Karasawa K, Kunogi H, Hirai T et al (2013) Radiotherapy with fraction size of 2.25 Gy in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *J Radiat Res* 54:684–689
4. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR et al (1988) T1–T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dose fractionation factors to local control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:1267–1273
5. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW et al (2004) Management of T1–T2 glottic carcinomas. *Cancer* 100:1786–1792
6. Nishimura Y, Nagata Y, Okajima K et al (1996) Radiation therapy for T1–2 glottic carcinoma: impact of overall treatment time on local control. *Radiation Oncol* 40:225–232
7. Nomiya T, Nemoto K, Wada H et al (2006) Advantage of accelerated fractionation regimens in definitive radiotherapy for stage II glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115:727–732
8. Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al (2003) Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 362:933–940
9. Saarialahti K, Kajanti M, Lehtonen H et al (1998) Repopulation during radical radiotherapy for T1 glottic cancer. *Radiation Oncol* 47:155–159
10. van der Voet JC, Keus, Hart AA et al (1998) The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:247–255
11. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E et al (2006) Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:77–82