

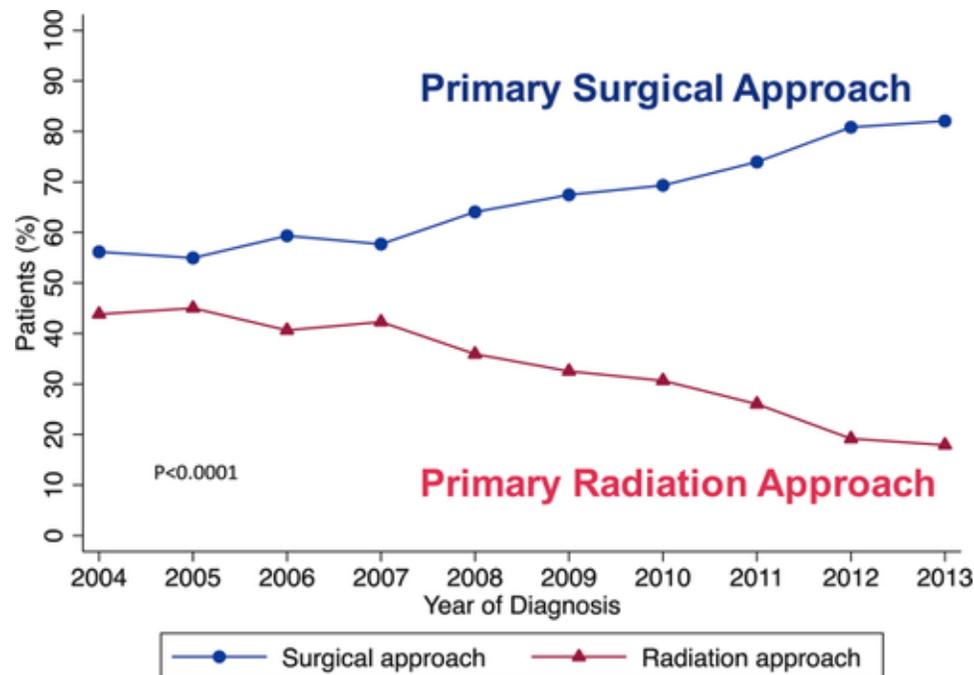
Primärtherapie des Oropharynxkarzinoms – Radio(chemo)therapie vs. roboter-assistierte transorale Chirurgie

Ergebnisse einer randomisierten Phase II Studie
„ORATOR“
(Nichols *et al.*, Lancet Oncology 2019)

Alexander Fabian, David Krug
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Klinik für Strahlentherapie am UKSH Kiel

Oropharynkarzinom:

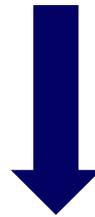
- Steigende Inzidenz, insbesondere HPV-assoziiierter Tumore
- Nach Leitlinien primäre Radio(chemo)therapie und transorale OP gleichwertige Alternativen (Mehanna 2016)
- Randomisierter Vergleich fehlte bislang
- roboterassistierte transorale Chirurgie (TORS) bzw. transorale Lasermikrochirurgie zunehmend etabliert



Cracchiolo et al. 2016 :

- Deutliche Zunahme primär operierter Patienten

? Ermöglicht ein primär chirurgisches Vorgehen (TORS)
eine verbesserte Lebensqualität in Bezug auf die Schluckfunktion
im Vergleich zur primären Radio(chemo)therapie



ORATOR - Studie

Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial
Nichols *et. al* Lancet Oncology 2019

multizentrisch, Phase II, randomisiert, open-label

- ✓ plattenepitheliales Oropharynxkarzinom
- ✓ ECOG 0-2
- ✓ T1-2, N0-2 ($\leq 4\text{cm}$, ohne extrakapsuläres Wachstum)

34 Patienten

1:1 Randomisierung
Stratifikation nach
p16-Status

34 Patienten

Primäre Radiotherapie

70 Gy in 35 fx: makroskopischer Tumor
56 Gy Niedrigrisiko-Lymphabflusswege
 \pm 63 Gy Hochrisiko-Lymphabflusswege

- ✓ N+
=> simultane Chemosensibilisierung
100 mg/m² Cisplatin alle 3 Wochen
(alternativ wöchentl.:
Cisplatin, Carboplatin oder Cetuximab)

TORS

1 cm Randsaum, selekt. Neck dissection
Tracheotomie stark empfohlen

- ✓ pT3/4, knappe Resektion, N+,
lymphovaskuläre Invasion
=> adj. Radiotherapie 60 Gy in 30 fx
- ✓ R+, extrakapsuläres Nodalwachstum
=> simultane Chemosensibilisierung



Endpunkte



? Primär: Lebensqualität bezogen auf die Schluckfunktion nach einem Jahr => MDADI-Score
(*MD Anderson Dysphagia Inventory*)

besteht aus 4 Subkategorien

! Auswertung: 20-100 Punkte, je höher desto besser
„klinisch bedeutsamer Unterschied“ = 10 Punkte

? Sekundär: Gesamtüberleben (OS),
progressionsfreies Überleben (PFS),
MDADI-Scores zu anderen Zeitpunkten,
objektive Schluckfunktion (Einsatz Magensonde
und *functional oral intake scale* - FOIS),
weitere Lebensqualitätsscores (u.a. EORTC QLQ-C30),
Toxizität

Hintergrund

Studiendesign

Ergebnisse

Schlussfolgerung

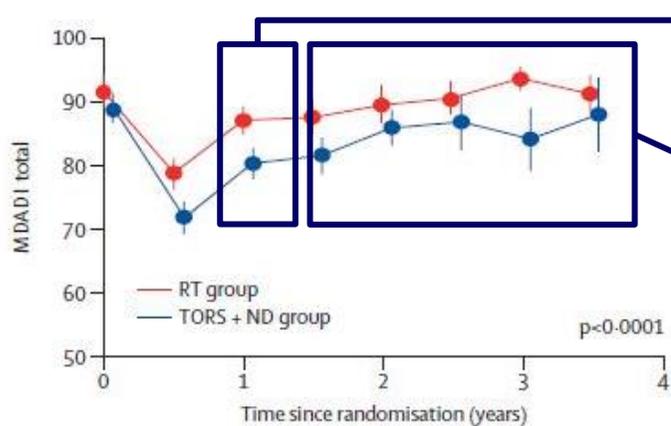
	All patients (n=68)	RT group (n=34)	TORS + ND group (n=34)
Age, median (IQR)	58.5 (52.9-65.2)	60.0 (53.2-65.2)	58.1 (52.6-64.5)
Sex			
Male	59 (87%)	31 (91%)	28 (82%)
Female	9 (13%)	3 (9%)	6 (18%)
Smoking history	49 (72%)	28 (82%)	21 (62%)
>21 drinks per week	7/40 (18%)	1/18 (6%)	6/22 (27%)
Primary site			
Tonsil or tonsillar foss	50 (74%)	26 (76%)	24 (71%)
Base of tongue	18 (26%)	8 (24%)	10 (29%)
Clinical T stage			
T1	30 (44%)	13 (38%)	17 (50%)
T2	38 (56%)	21 (62%)	17 (50%)
Clinical N stage			
N0	21 (31%)	12 (35%)	9 (26%)
N1	12 (18%)	5 (15%)	7 (21%)
N2	35 (51%)	17 (50%)	18 (53%)
Baseline ECOG			
0	60 (88%)	30 (88%)	30 (88%)
1	8 (12%)	4 (12%)	4 (12%)
Baseline scan			
CT head, neck, and chest	40 (59%)	22 (65%)	18 (53%)
CT chest and MRI head and neck	6 (9%)	2 (6%)	4 (12%)
CT neck and chest	9 (13%)	4 (12%)	5 (15%)
PET and CT neck and chest	13 (19%)	6 (18%)	7 (21%)
p16 positive	60 (88%)	30 (88%)	30 (88%)
Radiotherapy	56 (82%)	32 (94%)	24 (71%)
Chemotherapy	31 (46%)	23 (68%)	8 (24%)
Chemotherapy regimen			
Cisplatin	24/31 (77%)	19/23 (83%)	5/8 (63%)
Carboplatin	6/31 (19%)	3/23 (13%)	3/8 (38%)
Cetuximab	1/31 (3%)	1/23 (4%)	0
Chemotherapy cycles, median (IQR)	3 (3-6)	3 (2-6)	6 (4.5-6)

Patientencharakteristika

Großteil
p16 positiv

in TORS-Gruppe
Großteil (75%)
adjuvant radiotherapiert
davon 24% mit Chemo-
sensibilisierung

Lebensqualität bezogen auf Schluckfunktion (MDADI)



- signifikant ($p=0,042$) besser nach **primärer Radio(chemo)therapie**
- Schwelle „klinisch bedeutsamer Unterschied“ im Gesamtscore jedoch nicht erreicht
- anhaltender Unterschied
- in allen Subkategorien **RT-Gruppe** überlegen
- in zwei Subkategorien mit „klinisch bedeutsamen Unterschied“

	1 year				Clinically meaningful decline*		
	RT group	TORS + ND group	Effect estimate (95% CI)	p value†	RT group	TORS + ND group	p value
Total (primary endpoint)	86.9 (11.4)	80.1 (13.0)	6.7 (0.2 to 13.2)	0.042	7/27 (26%)	11/27 (41%)	0.25
Global	89.6 (15.1)	79.3 (22.6)	10.3 (0.2 to 20.4)	0.046	6/27 (22%)	14/27 (52%)	0.024
Emotional	88.8 (12.0)	81.3 (12.5)	7.4 (0.9 to 14.0)	0.027	5/27 (19%)	13/27 (48%)	0.021
Functional	89.9 (11.5)	86.5 (12.0)	3.4 (-2.9 to 9.6)	0.28	7/27 (26%)	9/26 (35%)	0.49
Physical	83.1 (14.1)	75.3 (16.5)	7.9 (-0.3 to 16.0)	0.058	12/27 (44%)	16/27 (59%)	0.28
Composite (total score excluding global score)	86.7 (11.4)	80.2 (13.1)	6.5 (0.0 to 13.1)	0.049	6/27 (22%)	11/27 (41%)	0.14

Table 2: Quality-of-life scores at 1 year for the MD Anderson Dysphagia Inventory

objektive Schluckfunktion
nach 1 Jahr

orale Ernährung ohne Einschränkung nach <i>functional oral intake scale</i>	
RT	TORS+ND
27/27 (100%)	26/31 (84%)
p=0,055	

allgemeine gesundheitsbezogene
Lebensqualität nach 1 Jahr

- Gesamtscores vergleichbar
- weniger Schmerz in **RT**-Gruppe
(Unterpunkt EORTC QLQ-C30, $p = 0,018$)
- weniger Zahnprobleme in **RT**-Gruppe
(Unterpunkt EORTC H&N35, $p = 0,014$)

objektive Schluckfunktion
nach 1 Jahr

orale Ernährung nach <i>function</i>	 tendenziell bessere Schluckfunktion nach primärer Radio(chemo)therapie im Vergleich zur TORS	Lebensbezogene nach 1 Jahr
RT		
27/27 (100%)		
p=0,055		

- Gesamtscores vergleichbar
- weniger Schmerz in RT-Gruppe
(Unterpunkt EORTC QLQ-C30, $p = 0,018$)
- weniger Zahnprobleme in RT-Gruppe
(Unterpunkt EORTC H&N35, $p = 0,014$)

Toxizität

Toxizität	RT (n=34)				TORS + ND (n=34)			
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Höreinbußen	7 (21%)	6 (18%)	0	0	5 (15%)	0	0	0
Tinnitus	11 (32%)	1 (3%)	0	0	2 (6%)	0	0	0
Neutropenie	3 (9%)	2 (6%)	1 (3%)	0	0	0	0	0
Obstipation	9 (26%)	0	0	0	2 (6%)	0	0	0
Orale Blutung	1 (3%)	0	0	0	4 (12%)	0	1 (3%)	1 (3%)
Trismus	1 (3%)	0	0	0	8 (24%)	1 (3%)	0	0
Gesamt \geq Grad 2	31 (91%)				33 (97%)			

- Höreinbußen, Tinnitus, Neutropenie, Obstipation signifikant schlechter in RT-Gruppe
- Blutungen und Trismus signifikant schlechter in TORS-Gruppe
- Ein blutungs-bedingter Todesfall in TORS-Gruppe ←

Toxizität

	RT (n=34)				TORS+ND (n=34)			
Toxizität	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Gehörverlust	7 (21%)	6 (18%)	0	0	5 (15%)	0	0	0
Trismus	1 (3%)	0	0	0	8 (24%)	1 (3%)	0	0
Gesamt \geq Grad 2	31 (91%)				33 (97%)			



Toxizitätslast insgesamt vergleichbar
bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil

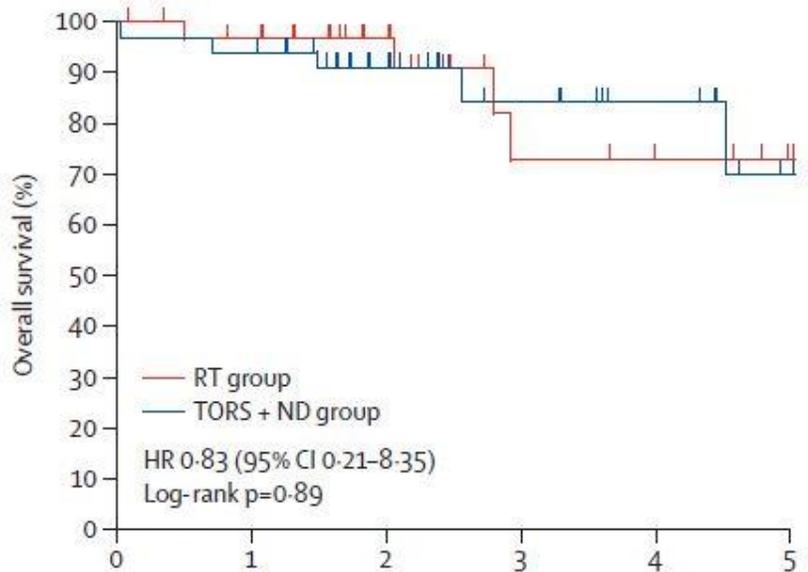
! Blutungsrisiko nach TORS ggf. höher als angenommen

- Gehörverlust, Tinnitus, Neutropenie, Obstipation signifikant schlechter in RT-Gruppe
- Blutungen und Trismus signifikant besser in RT-Gruppe
- Ein blutungs-bedingter Todesfall in TORS-Gruppe ←

Gesamtüberleben

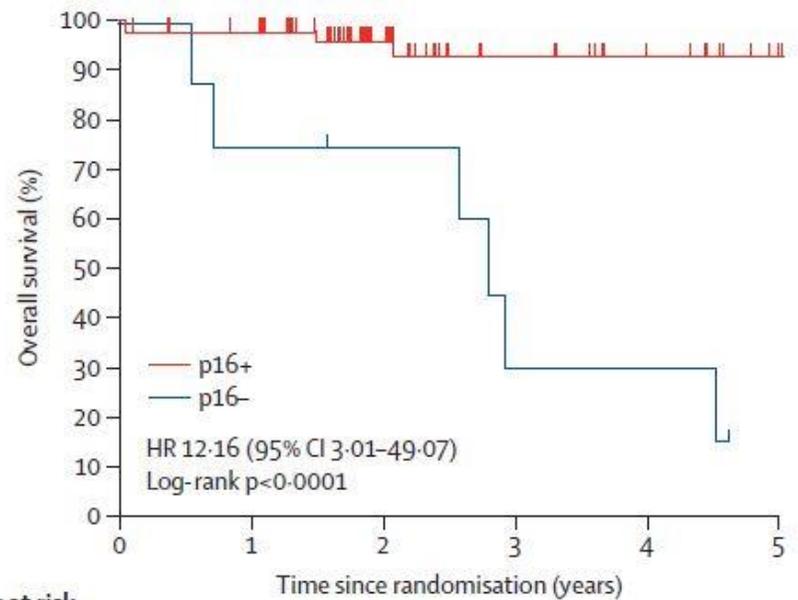
RT vs. TORS

p16+ vs. p16-



— RT group
— TORS + ND group
HR 0.83 (95% CI 0.21-8.35)
Log-rank p=0.89

	0	1	2	3	4	5
Number at risk (number censored)						
RT group	34 (0)	30 (3)	19 (14)	8 (22)	5 (25)	2 (28)
TORS+ND group	34 (0)	32 (0)	21 (10)	12 (18)	8 (22)	2 (27)



— p16+
— p16-
HR 12.16 (95% CI 3.01-49.07)
Log-rank p<0.0001

	0	1	2	3	4	5
Number at risk (number censored)						
p16+	60 (0)	56 (3)	35 (23)	18 (39)	11 (46)	4 (53)
p16-	8 (0)	6 (0)	5 (1)	2 (1)	2 (1)	..

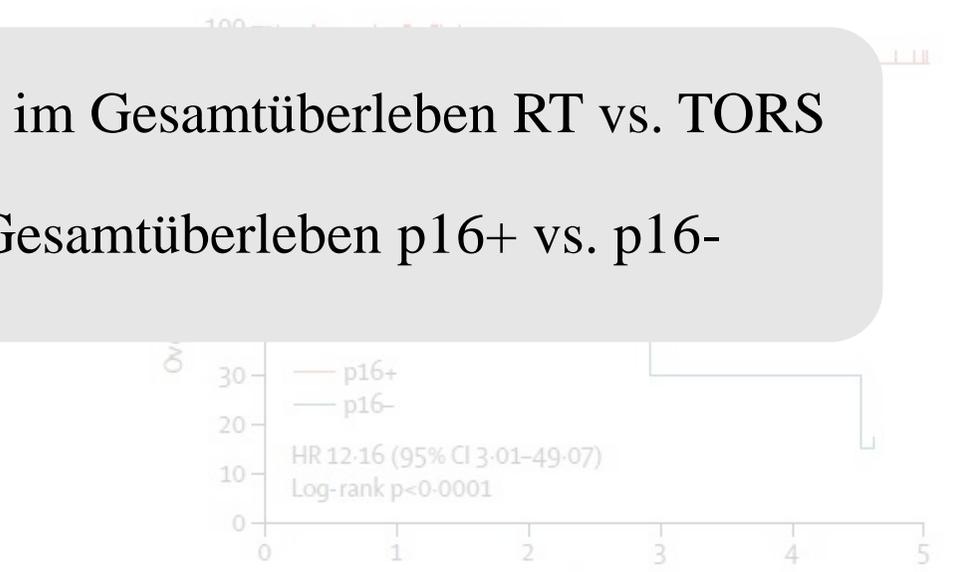
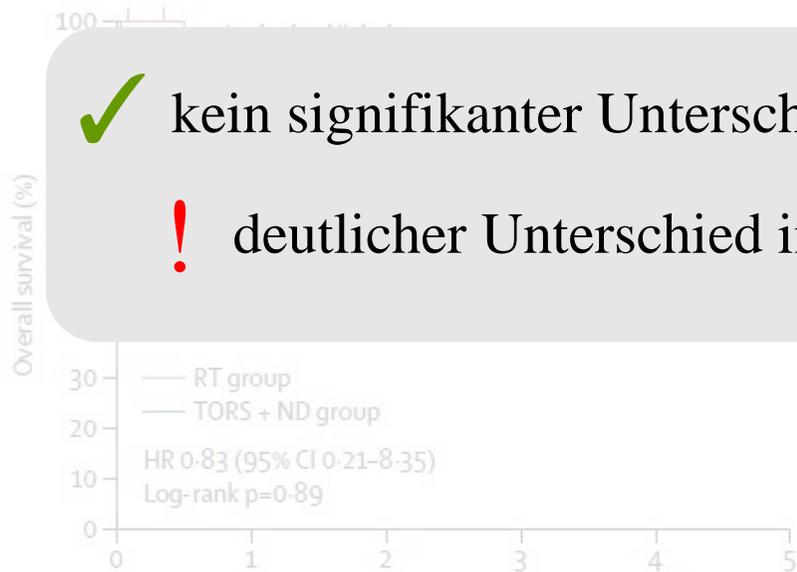
! sekundärer Endpunkt

Gesamtüberleben

RT vs. TORS

p16+ vs. p16-

✓ kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben RT vs. TORS
 ! deutlicher Unterschied im Gesamtüberleben p16+ vs. p16-



	Number at risk (number censored)					
	0	1	2	3	4	5
RT group	34 (0)	30 (3)	19 (14)	8 (22)	5 (25)	2 (28)
TORS+ND group	34 (0)	32 (0)	21 (10)	12 (18)	8 (22)	2 (27)

	Number at risk (number censored)					
	0	1	2	3	4	5
p16+	60 (0)	56 (3)	35 (23)	18 (39)	11 (46)	4 (53)
p16-	8 (0)	6 (0)	5 (1)	2 (1)	2 (1)	..

! sekundärer Endpunkt

Schlussfolgerung der Autoren

- ✓ Lebensqualitätsdaten insgesamt zu Gunsten der primären Radio(chemo)therapie:
Schluckfunktion (MDADI, FOIS) sowie Schmerzen
- ✓/! Toxizitätsintensität ähnlich bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil
Jedoch Blutungen nach TORS ggf. häufiger als angenommen mit einem Todesfall
- ✓ Gesamtüberleben nicht signifikant unterschiedlich

➔ *„These findings suggest that the TORS should not be favoured over radiotherapy, and that the widespread adoption of TORS in some jurisdictions was premature“ (Nichols et al. 2019)*

Limitationen aus Autorensicht

- ! Patientenzahl relativ gering (34 in jeder Gruppe)
- ! Möglicher Einfluss der Adjuvanz nach TORS auf Lebensqualität
TORS jedoch in Subgruppenanalyse unabhängig vom Einsatz einer Adjuvanz unterlegen

Persönliche Bewertung

- Qualitativ gute Studie mit bislang bester Evidenz im Vergleich der Therapiemodalitäten beim Oropharynxkarzinom
 - Im Vergleich zu retrospektiven Daten funktionelles Ergebnis zu Gunsten der primären Radio(chemo)therapie eher überraschend
=> eindrucksvoller Beweis des Stellenwerts randomisierter Studien
 - Vergleichsstudien Operation vs. Bestrahlung schwierig zu initiieren und durchzuführen
erreichte Patientenzahl daher bereits gut
 - Erneuter Beweis der sehr guten Prognose von Patienten mit p16-positiven Oropharynxkarzinom
 - Beurteilung der Schluckfunktion über längeren Zeitraum als in dieser Studie beschrieben ist daher wichtig
- ➔ Beide Optionen – primäre Radio(chemo)therapie und TORS – sind im Patientengespräch nach Patientenpräferenzen und angemessenem Toxizitätprofil zu eruieren