

HPV-pos. Oropharynx-Ca

De-eskalierte OP (TORS + ND + RT) vs. De-eskalierte RT

Aktuelle Ergebnisse der ORATOR-2-Studie



PD Dr. David Krug

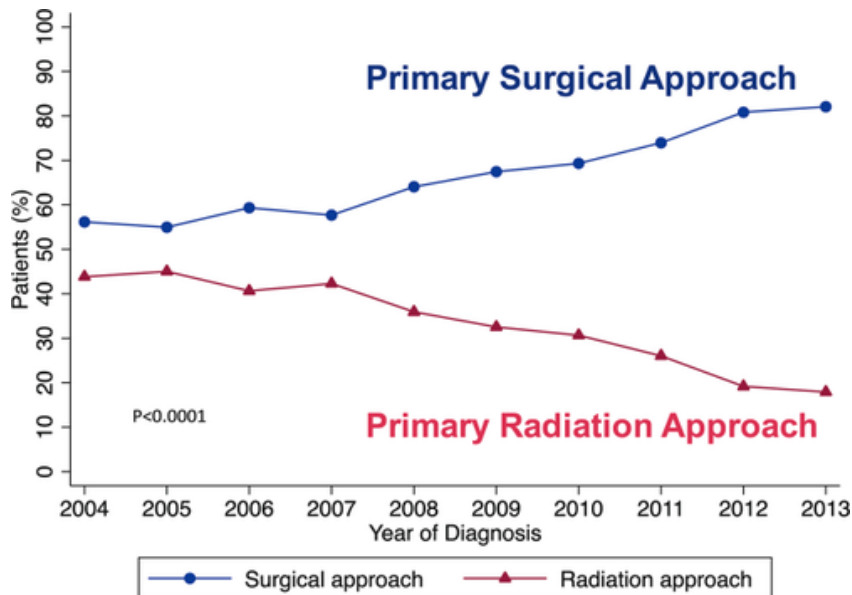


Prof. Dr. Jürgen Dunst

Klinik für Strahlentherapie
CAU Kiel & UKSH, Campus Kiel

Hintergrund: Ausgangslage

- Steigende Inzidenz von HPV-assoziierten Tumoren im (Oro-)Pharynx
- primäre Radio(chemo)therapie und transorale OP gelten als gleichwertige Alternativen, randomisierter Vergleich fehlte aber bis 2019
- transorale minimal-invasive Chirurgie (Laserchirurgie oder **TORS**= transoral robotic surgery) hat sich seit etwa 15 Jahren zunehmend als primäres Vorgehen etabliert

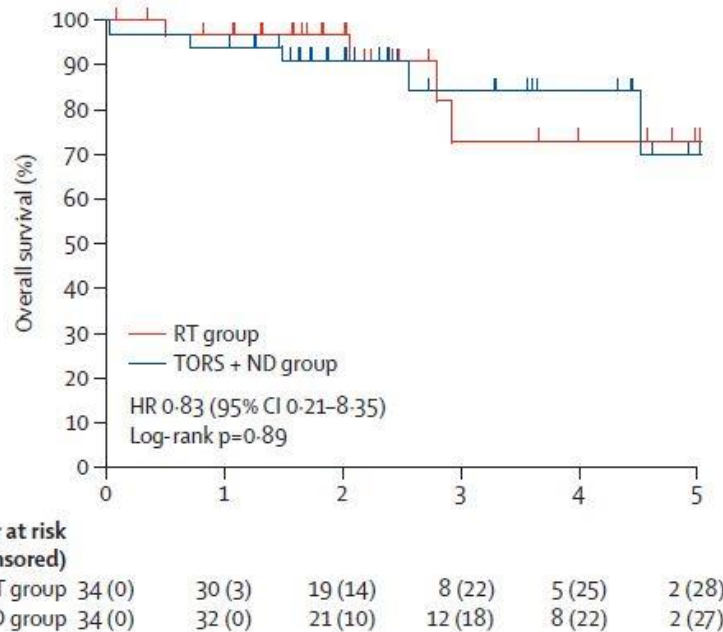


*Cracchiolo et al. 2016:
Deutliche Zunahme
primär operierter Patienten*

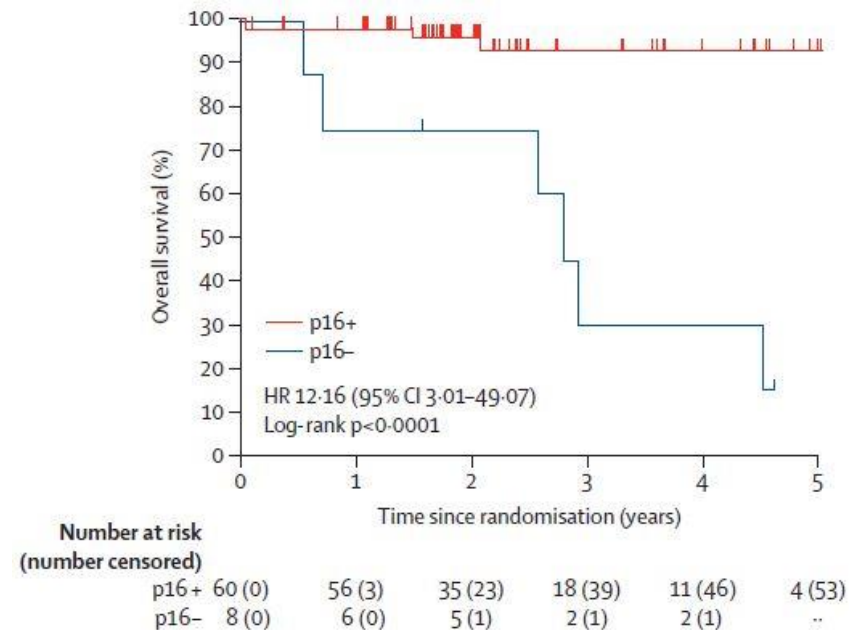
Rückblick: Ergebnisse der ORATOR-1-Studie

erster direkter Vergleich von moderner Chirurgie vs. moderner RT

1. Gleiche Überlebensraten nach primärer
RT vs. TORS (+ adjuvante RT/RCT)



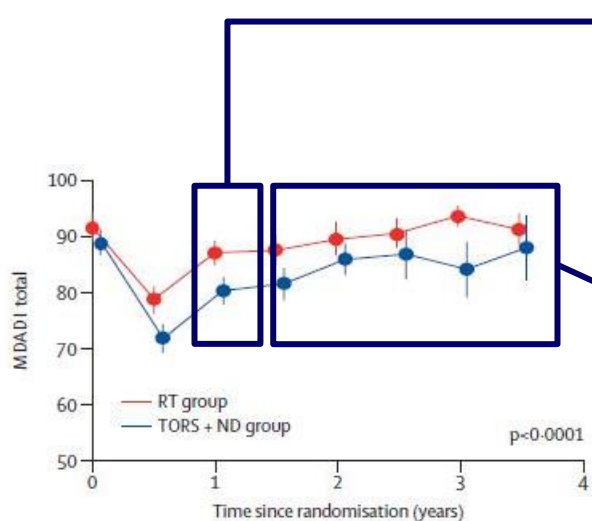
2. Exzellente Prognose von
p16-positiven vs. p16-negativen
Tumoren



Hinweis: Gesamtüberleben war sekundärer
Endpunkt. Primärer Endpunkt war
Schluckfunktion (s. nächste Folie)

Rückblick: Ergebnisse der ORATOR-1-Studie (Fortsetzung)

Bessere Schluckfunktion nach primärer RT



Schluckfunktion/Lebensqualität (gemessen mit MDADI-Score) nach primärer Radio(chemo)therapie im Vergleich zur OP

- 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		Effect estimate (95% CI)	p value†	Clinically meaningful decline*		
	RT group	TORS + ND group			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

NEU: erste Ergebnisse der ORATOR-2-Studie

erster direkter Vergleich von de-eskalierter moderner Chirurgie vs. de-eskalierter Radiochemotherapie

Research

JAMA Oncology | [Original Investigation](#)

Assessment of Toxic Effects and Survival in Treatment Deescalation With Radiotherapy vs Transoral Surgery for HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma

The ORATOR2 Phase 2 Randomized Clinical Trial

David A. Palma, MD, PhD; Eitan Prisman, MD; Eric Berthelet, MD; Eric Tran, MD; Sarah Hamilton, MD; Jonn Wu, MD; Antoine Eskander, MD, ScM; Kevin Higgins, MD, MSc; Irene Karam, MD; Ian Poon, MD; Zain Husain, MD; Danny Enepekides, MD, MPH; Michael Hier, MD; Khalil Sultanem, MD; Keith Richardson, MD; Alex Mlynarek, MD; Stephanie Johnson-Obaseki, MD, MPH; Michael Odell, MD; Andrew Bayley, MD; Samuel Dowthwaite, MBBS; James E. Jackson, MBBS, PhD; Marcin Dzienis, MBBS; John O'Neil, MBBS; Shamir Chandarana, MD; Robyn Banerjee, MD; Robert Hart, MD; Jeffson Chung, MD; Todd Tenenholtz, MD; Suren Krishnan, MD; Hien Le, MD; John Yoo, MD; Adrian Mendez, MD, PhD; Eric Winkvist, MD, MSc; Sara Kuruvilla, MD; Paul Stewart, MBBS; Andrew Warner, MSc; Sylvia Mitchell, MRT; Jeff Chen, PhD; Christina Parker, AuD; Bret Wehrli, MD; Keith Kwan, MD; Julie Theurer, PhD; Jinka Sathya, MD; J. Alex Hammond, MBCh; Nancy Read, MD; Varagur Venkatesan, MBBS; S. Danielle MacNeil, MD, MSc; Kevin Fung, MD; Anthony C. Nichols, MD

***Palma et al., JAMA Oncol 2022
(online seit 29.04.2022)***

IMPORTANCE The optimal approach for treatment deescalation in human papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal squamous cell carcinomas (OPSCCs) is unknown.

OBJECTIVE To assess a primary radiotherapy (RT) approach vs a primary transoral surgical

[+ Invited Commentary](#)

[+ Multimedia](#)

[+ Supplemental content](#)

NEU: erste Ergebnisse der ORATOR-2-Studie

erster direkter Vergleich von de-eskalierter moderner Chirurgie (deeskalierte OP=weniger adjuvante Therapie) vs. de-eskalierter Radiochemotherapie

ORATOR-2-Studie: Design

- Randomisierte Studie an 9 Strahlentherapiezentren in Kanada und Australien
 - Patienten mit **HPV-pos.* Oropharynxkarzinomen T1-2 N0**
 - Randomisation in
 - Deeskalierte transorale OP (Laserchirurgie oder roboterass.) + ipsilat. Neck diss + ggf. dosisred. RT bei Risikofaktoren (Standard 50Gy in 25 Fraktionen, 60Gy bei R1 oder LK-Befall mit Kapseldurchbruch, simultane Chemotherapie nur bei Resttumor)
- versus
- Deeskalierte Radiochemotherapie: 60Gy in 30 Fraktionen auf GTV (geringere Dosis in high/low-risk Volumina), simultane Chemotherapie (wöchentlich 40mg/m² Cisplatin) bei multiplen bef. LK oder LK >3cm)
- Primärer Endpunkt: overall survival
 - Sekundäre Endpunkte: PFS, Lebensqualität, Schluckfunktion, Spätfolgen

Palma et al., JAMA Oncol 2022

* p16-pos. oder Virusnachweis durch PCR oder in-situ-Hybridisierung

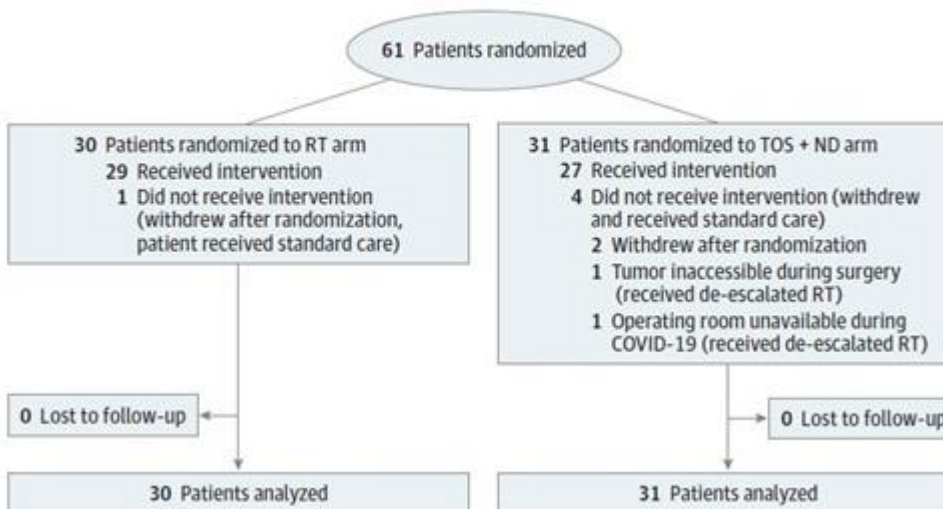
NEU: erste Ergebnisse der ORATOR-2-Studie

erster direkter Vergleich von de-eskalierter moderner Chirurgie vs. de-eskalierter Radiochemotherapie

ORATOR-2-Studie: Hypothesen

- Erwartet: 94% Überleben nach 2 Jahren in beiden Armen
- Unterschiede im Überleben maximal 10%-Punkte
- 70 Patienten pro Arm geplant
- 2x jährlich Treffen des DSMB (Data Safety Monitoring Board)
- Inakzeptable Grad-5-Toxizität (Todesfälle) <5% in jeweils beiden Armen

Figure 1. CONSORT Diagram



*Palma et al.,
JAMA Oncol 2022*

NEU: erste Ergebnisse der ORATOR-2-Studie

erster direkter Vergleich von de-eskalierter moderner Chirurgie
vs. de-eskalierter Radiochemotherapie

ORATOR-2-Studie: Studienabbruch

- Rekrutierungsbeginn am 13.02.2018
- Stop der Rekrutierung am 17.11.2020 nach Einschluss von 61 Patienten (von geplanten 140)
- Grund: 3 Todesfälle im OP-Arm (2x therapie-assoziiert, 1x Myokardinfarkt), Toxizität höher als im Prüfplan akzeptiert → Abbruch

Auswertung nach 17 Monaten Follow-up

- 3 Todesfälle, alle im OP-Arm
- 4 Progressionsereignisse (3x Tod plus 1x Lokalrezidiv), alle im OP-Arm

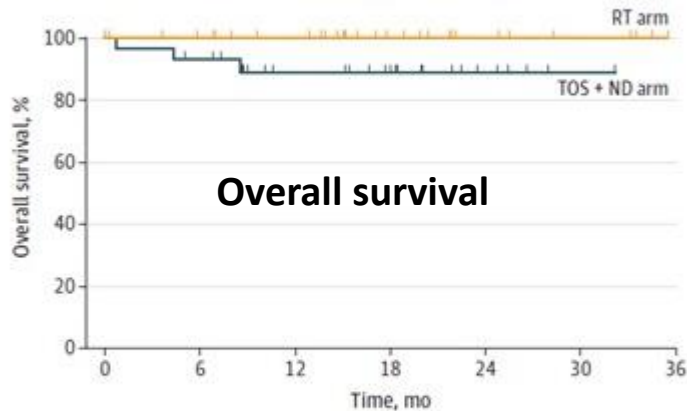
*Palma et al.,
JAMA Oncol 2022*

NEU: erste Ergebnisse der ORATOR-2-Studie

erster direkter Vergleich von de-eskalierter moderner Chirurgie vs. de-eskalierter Radiochemotherapie

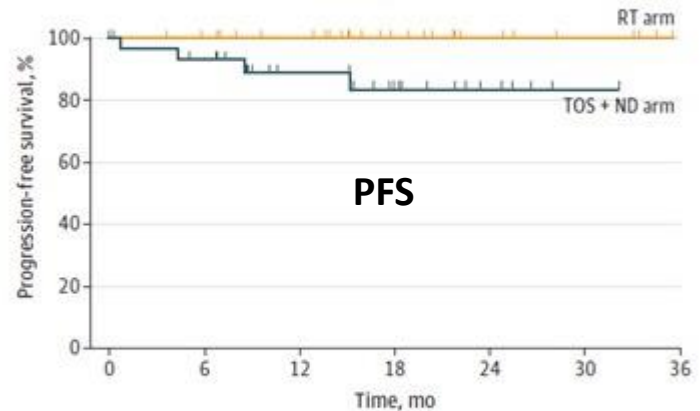
Figure 2. Preliminary Analyses of Time-to-Event Outcomes for Overall Survival and Progression-Free Survival Stratified by Treatment Arm

A Overall survival stratified by treatment arm



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
RT arm	30	27	23	13	7	4	
TOS + ND arm	31	26	17	12	5	1	

B Progression-free survival stratified by treatment arm



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
RT arm	30	27	23	13	7	4	
TOS + ND arm	31	26	17	11	5	1	

RT indicates radiotherapy; TOS + ND, transoral surgery and neck dissection.

Overall survival und PFS bei Radiochemotherapie: 100%

Palma et al., JAMA Oncol 2022

NEU: erste Ergebnisse der ORATOR-2-Studie

Schlussfolgerung der Autoren

Conclusions

The results of this randomized clinical trial suggest that a primary TOS approach was associated with an up-front risk of treatment-related mortality, and caution is warranted with this approach. Long-term follow-up data are forthcoming to assess oncologic and survival outcomes.

Palma et al., JAMA Oncol 2022

Kommentar zur ORATOR-2-Studie im selben Heft der Zeitschrift

The ORATOR Trials Have Spoken—Where Do We Go From Here?

Invited Commentary

Invited Commentary

The ORATOR Trials Have Spoken— Where Do We Go From Here?

Sewit Teckle, MD; Neil D. Gross, MD

In this issue of *JAMA Oncology*, Palma et al¹ present ORATOR2, a prospective randomized clinical trial designed to test the best of nonsurgical and surgical deintensification strategies in low-risk human papillomavirus (HPV)-positive oropharynx squamous cell cancer (OPSCC). The results were published after deaths in the surgical arm led to early closure of the trial.

ORATOR2¹ follows ORATOR, to our knowledge the first randomized comparison of radiation therapy (RT) and surgery for OPSCC.² Starting in 2012, Nichols et al² randomized 68 patients with T1-2, NO-2 (American Joint Committee on Cancer

+
Related article

7th edition) OPSCC to treatment with 70 Gy of RT (with or without chemotherapy) vs transoral surgery and neck dissection (with or without adjuvant RT/chemoradiation therapy). The primary end point was swallowing quality of life using the MD Anderson Dysphagia Inventory. The RT cohort having better baseline scores demonstrated statistically superior MD Anderson Dysphagia Inventory scores at 1 year, although this did not meet the predetermined threshold to qualify as a clinically meaningful

kn
ing
of
ter
me
be
ple
du
fac
wil
be
qu
giv
wil
aft

nonsurgical treatment and is lowest at high-volume centers.³ ORATOR2 also mandated prophylactic tracheostomy, a practice rarely used in contemporary transoral surgery for low-risk HPV-related OPSCC.

Given the limitations, it is difficult to know how to best

Bewertung der Kommentatoren:

- Schwierig zu bewerten für tägliche Praxis
- Kleine Patientenzahl (auch in ORATOR-1)
- Unerwartet hohe OP-Mortalität von 3,6% in dieser Studie; OP-ass. Mortalität nach TOS ist in den USA in großen Serien sehr viel niedriger (z.B. 0,2% in der kürzlich publizierte ECOG 3311-Studie)
- Gute Ergebnisse der RT sind durch Anstrengungen zur Standardisierung und flächendeckenden Qualitätssicherung der RT erklärbar.
- Fazit: noch sorgfältigere Selektion von „fitten“ Patienten für zukünftige Studien mit OP vs. RT sinnvoll.

ORATOR-2-Studie: unsere persönliche Bewertung

- 3 Todesfälle (davon 2 therapieassoziiert) im OP-Arm ist deutlich mehr als üblich (und vermutlich Zufall)
- Also: diese kleine Studie reicht (noch) nicht aus, um Überlegenheit der RT als primäre Therapie eindeutig zu belegen.
- Aber auch: 100% PFS nach RT und 100% OS ist nicht zu toppen!!!
- **Fazit: Es gibt einfach kein Gegenargument gegen primäre Radio(chemo)therapie**
- **Bei kleinstem OP-Risiko: lieber RT**



**UKSH Kiel:
die einzige Uni-Klinik direkt am Meer**