

## Pressemitteilung

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.

Dr. Bettina Albers

04.08.2022

<http://idw-online.de/de/news799438>

Buntes aus der Wissenschaft, Forschungs- / Wissenstransfer  
Medizin  
überregional



## Sehr gute Ergebnisse nach Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei frühen Karzinomen im Mund-Rachenraum

**Krebserkrankungen im Mund-Rachenraum werden chirurgisch oder strahlentherapeutisch behandelt. Neu ist die Methode der transoralen robotergestützten Chirurgie (TORS), die auch in Deutschland zunehmend zum Einsatz kommt. Eine aktuelle Studie [1] wurde vorzeitig abgebrochen. Nach aktueller Studienlage ist die Strahlentherapie ein hoch effektives Verfahren, das mit vergleichsweise wenig Nebenwirkungen einhergeht.**

In Deutschland erkranken jährlich ungefähr 10.000 Männer und 5.000 Frauen an bösartigen Tumoren des Mund-Rachenraums (Oropharynx-Karzinome/OPSCC). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt heute für alle Stadien insgesamt bei ca. 52-62% [2], bei Karzinomen in frühen Stadien bei über 80-90%. Die wichtigsten Risikofaktoren sind Nikotin, Alkohol sowie Infektionen mit humanen Papilloma-Viren (HPV). HPV-assoziierte OPSCCs betreffen häufiger jüngere Menschen, in den letzten Jahren ist ihr Anteil stark angestiegen. Die HPV-assoziierten Tumoren sprechen besser auf Strahlen- und Chemotherapie an und haben eine deutlich bessere Prognose. Neben der Strahlentherapie gibt es chirurgische Verfahren, die durch die Mundhöhle (transoral) erfolgen („transoral surgery“/TOS). Dies sind zum einen die transorale Laser-Mikrochirurgie (TLM), zum anderen die neuere, transorale roboter-gestützte Chirurgie (TORS). Diese operativen Verfahren werden meistens durch eine Halslymphknotenausräumung („neck dissection“/ND) ergänzt. In Europa ist vor allem die TLM etabliert, während in den USA die TORS bevorzugt wird. In Deutschland werden Tumoren in den frühen Stadien (CT<sub>1</sub> und cT<sub>2</sub>) fast ausschließlich operativ behandelt. In den Vereinigten Staaten wird häufiger eine Strahlentherapie oder Radiochemotherapie zur Behandlung dieser Tumoren eingesetzt, allerdings wird dieses Verfahren auch dort zunehmend durch die Operation verdrängt. An eine TORS wird in Abhängigkeit vom pathohistologischen Stadium gegebenenfalls eine adjuvante Bestrahlung oder Radiochemotherapie angeschlossen. Insgesamt sind therapiebedingte Kurz- und Langzeitfolgen oft nicht zu vermeiden wie z. B. Mundtrockenheit oder Schluckstörungen (Dysphagie). In zwei randomisierten Studien wurde die operative Therapie mit der Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie verglichen.

In die erste ORATOR-Studie [3] wurden Frühkarzinome des Oropharynx unabhängig vom HPV-Status eingeschlossen. Die Überlebensdaten waren in beiden Armen identisch mit über 80% nach fünf Jahren, die schluckfunktionsassoziierte Lebensqualität war nach Bestrahlung besser als nach der operativen Behandlung. Insbesondere zeigte sich in der Bestrahlungsgruppe eine statistische Überlegenheit im Schluckfunktionsscore, allerdings wurde der Unterschied noch nicht als klinisch bedeutsam eingeschätzt. „Vor dem Hintergrund verschiedener Therapiemöglichkeiten ist die Lebensqualität für die Betroffenen ein zunehmend wichtiger Faktor; es muss also alles getan werden, um Nebenwirkungen weiter zu reduzieren – ohne jedoch die guten Langzeitergebnisse zu gefährden“, so Univ.-Prof. Dr. Stephanie Combs, Pressesprecherin der DEGRO.

In die ORATOR-2-Untersuchung [1], eine internationale, multizentrische, open-label randomisierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign, wurden ausschließlich HPV-positive Oropharynxkarzinome (T<sub>1-2</sub>, N<sub>0-2</sub>) eingeschlossen. Im Bestrahlungsarm erfolgte eine primäre Radiotherapie (mit begleitender Chemotherapie bei positiven Lymphknoten) und im Operationsarm eine primäre TOS (TORS in 93% der Fälle oder TLM) mit ND plus adjuvante Bestrahlung abhängig von

der Histologie. Die Deeskalationen bestand in einer primär reduzierten Strahlendosis im Bestrahlungsarm und in einer reduzierten adjuvanten Bestrahlung im TOS-Arm. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben verglichen mit einer historischen Kontrollkohorte. Sekundäre Endpunkte umfassten das onkologische Outcome bzw. progressionsfreie Überleben (PFS), die Lebensqualität und toxische Effekte bzw. unerwünschte Ereignisse bei einem Follow-up von bis zu drei Jahren. Geplant waren 70 Teilnehmende pro Arm; nach jeweils 35 sollte eine Zwischenanalyse erfolgen.

Nachdem 61 Teilnehmende (86,4% männlich) randomisiert und therapiert worden waren (30 im Bestrahlungsarm und 31 im TOS-Arm) wurde die Studie aufgrund von drei Todesfällen in der TOS-Gruppe (nach TORS), abgebrochen. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag zu diesem Zeitpunkt bei 17 Monaten (IQR 15-20). Zwei der drei Todesfälle waren behandlungsassoziiert (0,7 und 4,3 Monate nach der Randomisierung). Der erste Todesfall war bedingt durch eine oropharyngeale Blutung und der zweite Todesfall nach der TORS plus Bestrahlung durch eine Halswirbel-Osteomyelitis (Spondylodiszitis). Die dritte Todesfall war ein Myokardinfarkt nach 8,5 Monaten. Im TORS-Arm gab es außerdem ein lokales Rezidiv.

Die Toxizität mit einem Schweregrad  $\geq 2$  war in beiden Armen ähnlich (67% im Bestrahlungs- und 71% im TOS-Arm). Der mittlere Dysphagie-Score nach einem Jahr unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (85,7 vs. 84,7). Die Ursachen der Todesfälle im chirurgischen Arm werden aus Sicht der (HNO-) Chirurgen sicherlich kritisch kommentiert werden. Ob dies tatsächlich einen Abbruch der Studie erforderlich gemacht hat, kann und wird womöglich kritisch diskutiert werden.

Die Publizierenden selbst betonen, dass die Daten zum Gesamtüberleben und PFS aufgrund des Studienabbruchs abschließend nicht vollständig erhoben werden konnten, auch geben sie den Hinweis, dass auf Grund der Ergebnisse die TORS-Methode nach ihrer Ansicht zurzeit vorsichtig angewendet werden sollte. Hier bleiben die fachliche Einschätzung und Kommentierungen durch chirurgische Kollegen abzuwarten.

Aus radioonkologischer Sicht ist jedoch wichtig, dass in zwei prospektiven randomisierten Studien beim Frühkarzinom des Oropharynx exzellente Ergebnisse für die Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie erreicht werden konnten, insbesondere da entsprechende Daten zumindest aus Deutschland in diesen Stadien nicht vorliegen. Die 3-Jahres-Überlebensdaten betragen in der ersten ORATOR-Studie 87,2% nach primärer Strahlentherapie [4], in der zweiten Studie 100%. Die Lebensqualität nach Strahlentherapie war nicht schlechter als nach Primäroperation in beiden Studien, die Schluckfunktion in der ersten Studie sogar etwas besser. Dies zeigt, dass die Radiochemotherapie von Frühkarzinomen des Oropharynx eine exzellente Behandlungsoption ist.

„Beide Studien unterstreichen, dass mit der Radiochemotherapie bzw. Strahlentherapie bei frühen Karzinomen des Oropharynx exzellente Ergebnisse erzielt werden können. Die Betroffenen sollten zumindest über diese Daten im Rahmen der Therapieentscheidung informiert werden“, fordert daher die derzeitige Präsidentin der DEGRO Frau Prof. Cordula Petersen aus Hamburg.

[1] Palma DA, Prisman E, Berthelet E et al. 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. JAMA Oncol 2022 Apr 28;e220615. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0615.

[2] [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/kid\\_2021\\_coo\\_c14\\_mundhoehle\\_rachen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_coo_c14_mundhoehle_rachen.pdf?__blob=publicationFile)

[3] Nichols AC, Theurer J, Prisman E et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. Lancet Oncol 2019; 20

(10): 1349-1359 doi: 10.1016/S1470-2045(19)30410-3.

[4] Nichols AC, Theurer J, Prisman E et al. Randomized Trial of Radiotherapy Versus Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Long-Term Results of the ORATOR Trial. J Clin Oncol. 2022 Mar 10; 40 (8): 866-875. doi: 10.1200/JCO.21.01961.

DEGRO-Pressestelle  
Dr. Bettina Albers  
Tel. 03643/ 776423  
Mobil 0174/2165629  
albers@albersconcept.de