

Strahlentherapie versus OP beim Prostata-Ca

PACE A-Studie

European Urol 2024 (epub ahead of print)

CyberKnife vs. DaVinci: „The battle of the robots“

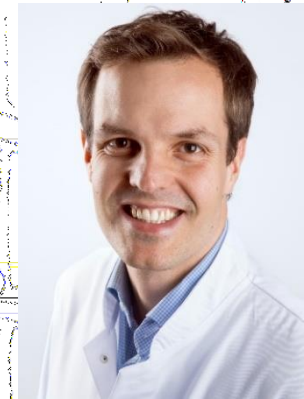


PD Dr. Oliver Blanck

&

Prof. Dr. Jürgen Dunst

Klinik für Strahlentherapie
CAU Kiel & UKSH, Campus Kiel



PD Dr. David Krug

Ambulanzzentrum & Klinik für
Strahlentherapie und Radioonkologie
UKE Hamburg

Hintergrund

- Dass die Strahlentherapie als lokale Therapie des Prostatakarzinoms Tumorkontrollraten wie eine Operation erreicht, aber im Hinblick auf Sexualfunktion und Harninkontinenz schonender ist als diese, ist mittlerweile durch zahlreiche Daten sehr gut belegt.
- Dennoch wird in Behandlungsempfehlungen zum Thema „Lokale Therapie“ weltweit (auch in der deutschen S3-Leitlinie) immer mit der Operation begonnen. Mögliche Risiken der Radiotherapie (z.B. Sekundärmalignome; diese Daten stammen aus historischen Serien) werden aus radioonkologischer Sicht überbetont.
- Ein wichtiger Meilenstein für die Strahlentherapie war die ProtecT-Studie, die die bessere Kontinenz- und Sexualfunktion nach RT bestätigte. In der ProtecT-Studie (Rekrutierung 1999 bis 2009) wurden aber damals übliche Therapieverfahren (RT: 3D-CRT, 37x2Gy) eingesetzt. Ein Vergleich moderner Verfahren stand bisher also aus.
- Eine solche “moderne“ Studie ist PACE-A, ein direkter Vergleich zwischen roboter-assistierter Prostatektomie (DaVinci-Roboter) und roboter-assistierter Radiochirurgie (mit dem CyberKnife). Die Daten zum primären Endpunkt wurden erstmals 2023 auf dem ESTRO-Kongress vorgestellt und sind jetzt publiziert.

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



European Association of Urology

Neue Arbeit, online seit 10.09.2024

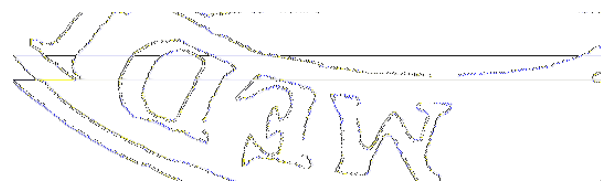


Original Article

Radical Prostatectomy Versus Stereotactic Radiotherapy for Clinically Localised Prostate Cancer: Results of the PACE-A Randomised Trial

Nicholas van As^{a,b,*}, Binnaz Yasar^{a,b}, Clare Griffin^b, Jaymini Patel^b, Alison C. Tree^{a,b}, Peter Ostler^c, Hans van der Voet^d, Daniel Ford^e, Shaun Tolan^f, Paula Wells^g, Rana Mahmood^h, Mathias Winklerⁱ, Andrew Chan^j, Alan Thompson^a, Chris Ogden^a, Olivia Naismith^{a,k}, Julia Pugh^b, Georgina Manning^b, Stephanie Brown^b, Stephanie Burnett^b, Emma Hall^b

^aThe Royal Marsden Hospital, London, UK; ^bThe Institute of Cancer Research, London, UK; ^cMount Vernon Cancer Centre, Northwood, UK; ^dThe James Cook University Hospital, Middlesbrough, UK; ^eUniversity Hospitals Birmingham, Birmingham, UK; ^fThe Clatterbridge Cancer Centre, Liverpool, UK; ^gSt. Bartholomew's Hospital, London, UK; ^hColchester General Hospital, Colchester, UK; ⁱCharing Cross Hospital, London, UK; ^jUniversity Hospitals Coventry & Warwickshire, Warwickshire, Coventry, UK; ^kRadiotherapy Trials QA Group, London, UK



Übersicht über die britischen PACE-Studien

PACE

International randomised study of prostatectomy vs stereotactic body radiotherapy (SBRT) and conventional radiotherapy vs SBRT for organ-confined prostate cancer

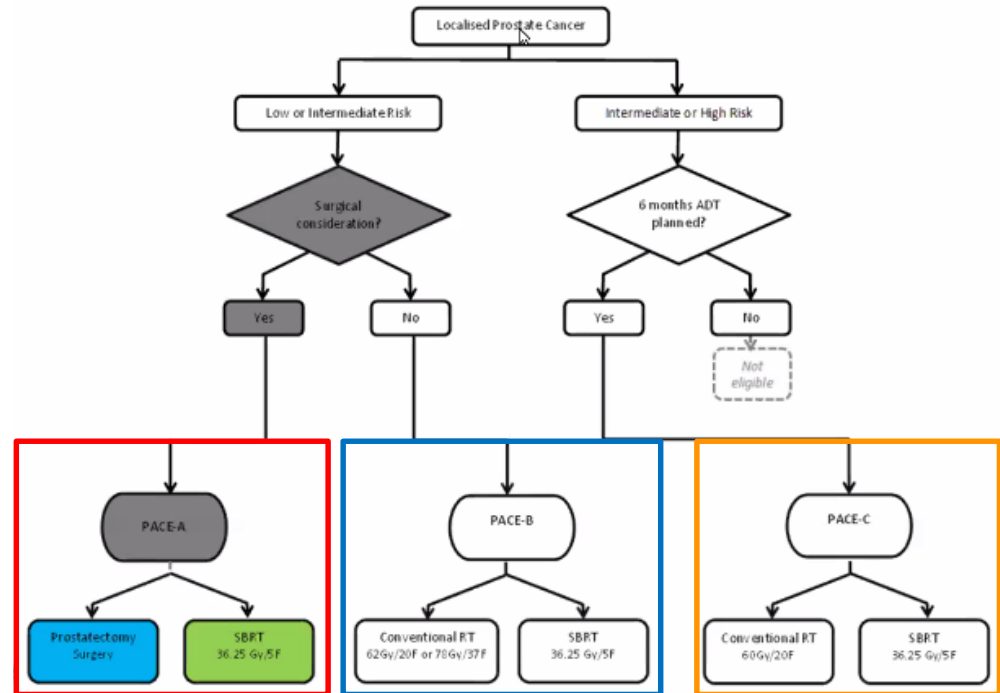
PACE: multizentrische britische Studien zum Stellenwert der SBRT (extrem hypofraktionierte Strahlentherapie) in verschiedenen klinischen Situationen

PACE A:
roboterass. OP vs.
robotergestützte Radiochirurgie

PACE B:
Ultra-hypofraktionierte RT vs. konventionell oder moderat hypofrakt. RT, erste Ergebnisse bereits publiziert

The Royal Marsden GU ASCO February 16th, 2023

The PACE trials



The Institute of Cancer Research

*Dr. Nicholas van As, Studienleiter
The Royal Marsden NHS Foundation Trust*

PACE C:
Identisches Design zu PACE-B, allerdings bei Pat. mit high risk-Prostatakarzinom

In 2011 the concept began as a battle of the “Robots”



*Dr. Nicholas van As, Studienleiter
The Royal Marsden NHS Foundation Trust
ESTRO 2023*

Das Bild stammt aus einem Vortrag des Studienleiters Dr. Nicholas van As.

PACE A-Studie

- **Randomisierte Studie für Patienten mit folgenden Einschlusskriterien:**
 - **Männer mit histologisch bestätigten Prostata-Ca (Biopsie mit ≥ 10 Stanzen), Intervall zwischen Biopsie und Randomisation max. 18 Monate**
 - **Kategorie cT1c bis cT2c N0/X M0/X**
 - **Gleason Score $\leq 3+4$ und PSA $\leq 20\text{ng/ml}$**
 - **ECOG 0-2 und OP-fähig**
- **Ausschlusskriterien waren: Vorausgegangene RT im Beckenbereich, beidseitige Hüft-TEPs (Bildgebung bei RT) und Vorliegen anderer Malignome; Therapiebedarf wegen Progression unter aktiver Überwachung war kein Ausschlusskriterium**
- **Staging: Becken-MRT. Weitere Diagnostik nicht obligat**
- **ADT: nicht erlaubt**
- **Therapiearme:**
 - **Prostatektomie mit DaVinci-Roboter (favorisiert, nicht obligat) vs.**
 - **SBRT mit 5x7,25/8 Gy (CyberKnife oder Linac, s. nächste Folie)**
- **Ko-primärer Endpunkt (nach Amendment): Inkontinenzrate (Zahl der Vorlagen/d) + Darmfunktion. Hypothese: Anzahl von Patienten, die nach 2 Jahren noch Vorlagen benötigen, beträgt 4% nach SBRT (Normalwert der Altersgruppe) vs. 15% nach OP.**

2.3. Treatment and assessments

For SBRT, insertion of prostatic fiducial markers was recommended. Bladder filling and bowel preparation (enemas) were advised for treatment planning. Computed tomography scan and radiotherapy planning MRI were completed, and images were fused with fiducial matching. Clinical target volume (CTV) was defined as prostate only for low-risk participants or prostate plus proximal 1 cm of seminal vesicles for intermediate-risk participants. CTV to planning target volume (PTV) margin was 4–5 mm isotropic, except 3–5 mm posteriorly. A dose of 36.25 Gy in five fractions (1–2 wk) was delivered to 95% of PTV, and a secondary target dose of 40 Gy was delivered to CTV. SBRT was permitted on CyberKnife (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) and (since protocol version 5.0, August 2014) conventional linear accelerator platforms.

A comprehensive quality assurance programme for prostatectomy and SBRT ensured consistency to trial protocol across centres. The minimum annual surgical caseload was specified as at least 25 cases. The predominant approach was robotic assisted, but non-robotic-assisted laparoscopic prostatectomy was permitted. Treatment was mandated to start within 12 wk of randomisation.

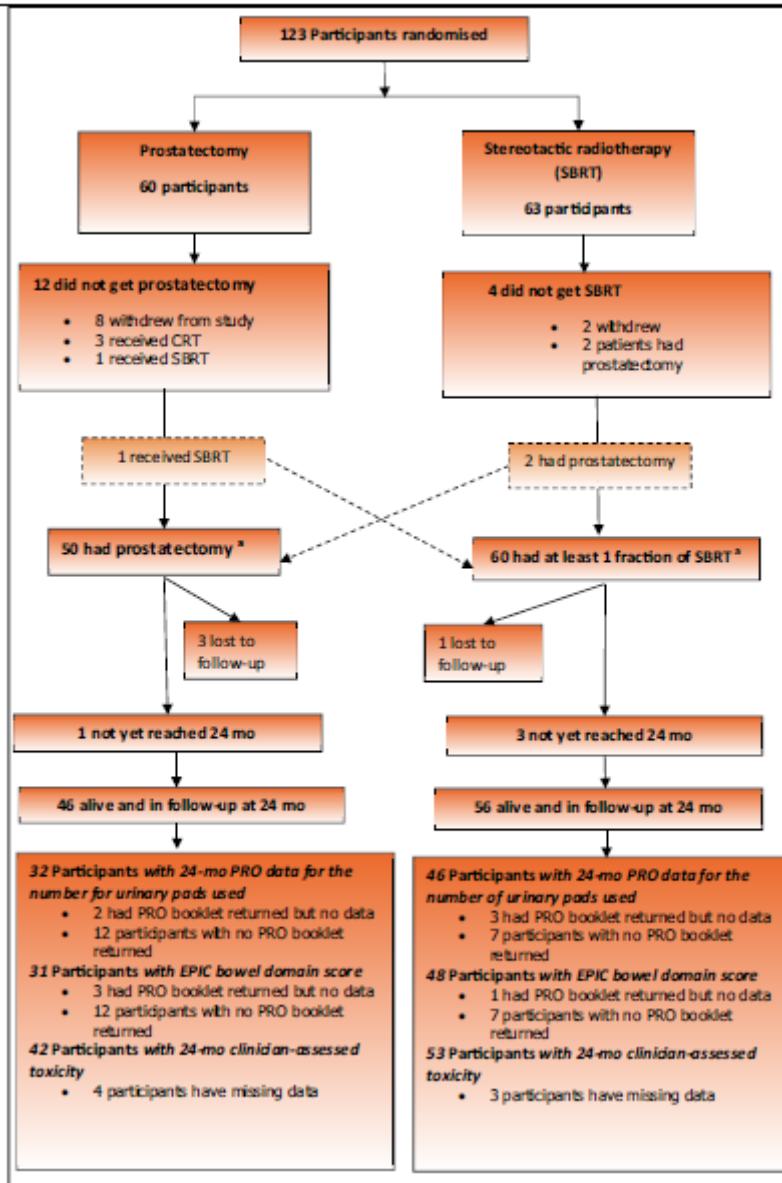
PACE A- Studie

Strahlentherapie-
Technik

PACE A-Studie

Consort-Diagramm

- Geplante Patientenzahl: N=234. Stopp der Rekrutierung im Februar 2022 auf Empfehlung des Independent Data Monitoring Committee.
- 123 Patienten wurden randomisiert (in 8 Zentren in GB) und in der Intent-to-treat-Analyse ausgewertet (Patienten-Charakteristika auf nächster Folie)
- 50 Patienten mit Prostatektomie, davon 42 (84%) mit DaVinci-Roboter, 8 laparoskopisch ohne Roboter
- 60 Patienten mit SBRT, davon 45 (75%) mit Cyberknife. 50 Patienten (83%) hatten Fiducials. Alle bestrahlten Pat. beendeten Therapie planmäßig mit 5 Fraktionen.



PACE A-Studie, Patientenkollektiv

6

EUROPEAN UROLOGY XXX (XXXX) XXX–XXX

Table 1 – Baseline characteristics of the study participants

Baseline characteristics	Prostatectomy		SBRT	
	(N = 60)	(60.8, 68.4)	(N = 63)	(59.3, 68.7)
Age at randomisation, median (IQR)	65.5	(60.8, 68.4)	65.0	(59.3, 68.7)
Ethnic origin, n (%)				
White British	52	(87)	53	(84)
Any other White	5	(8.3)	3	(4.8)
Asian	1	(1.7)	2	(3.2)
Caribbean	0		3	(4.8)
African	1	(1.7)	0	
Chinese	1	(1.7)	0	
Not disclosed	0		2	(3.2)
T stage, n (%)				
T1c	6	(10)	2	(3.2)
T2a	22	(37)	26	(42)
T2b	7	(12)	10	(16)
T2c	24	(41)	24	(39)
Gleason score, n (%)				
3 + 3	12	(20)	14	(22)
3 + 4	48	(80)	49	(78)
NCCN risk group, n (%)				
Low	3	(5.0)	4	(6.4)
Intermediate	57	(95)	59	(94)
Pretreatment PSA (ng/ml), median (IQR)	7.8	(6.2, 11.0)	7.9	(5.7, 11.0)
Pretreatment testosterone (nmol/l) ^a , median (IQR)	12.0	(9.2, 14.4)	11.3	(9.4, 15.0)
ASA grade ^b , n (%)				
I—normal healthy individual	26	(48)	—	—
II—Mild systemic disease that does not limit activity	27	(50)	—	—
III—Severe systemic disease that limits activity but is not incapacitating	1	(1.9)	—	—
Unobtainable	5		—	—
Not answered	1		—	—
Patients on concomitant medication at randomisation, n (%)				
Alpha blockers—yes	3	(5.0)	3	(4.8)
Anticholinergic—yes	0		4	(6.3)
5-Alpha-reductase inhibitors—yes	0		1	(1.6)
PDE5 inhibitors—yes	3	(5.0)	0	—

ASA = American Society of Anesthesiologists; IQR = interquartile range; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; PDE5 = phosphodiesterase-5; PSA = prostate-specific antigen; SBRT = stereotactic body radiotherapy.

^a Missing: prostatectomy, n = 6; SBRT, n = 5.

^b There were no participants in grade IV—incapacitating systemic disease that is constantly life threatening, and grade V—moribund, not expected to survive 24 hours with or without prostatectomy category.

PACE A-Studie, Ergebnisse

Funktionelles Outcome I

Ko-primärer Endpunkt:

1.) Anzahl von Patienten, die mindestens 1 Vorlage/Tag tragen

➔ **Signifikanter und eindrucksvoller Vorteil für RT**

Ko-primärer Endpunkt:

2.) Darmfunktion.

Kleiner, aber signifikanter Vorteil für OP, Medianwert 100 (OP) vs. 87,5 (SBRT), $p < 0,001$

N. Van As et al., European Urol 2024

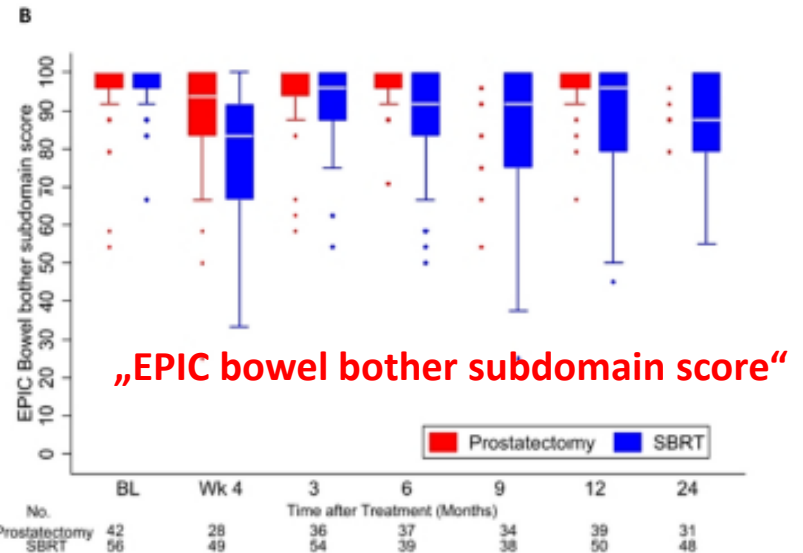
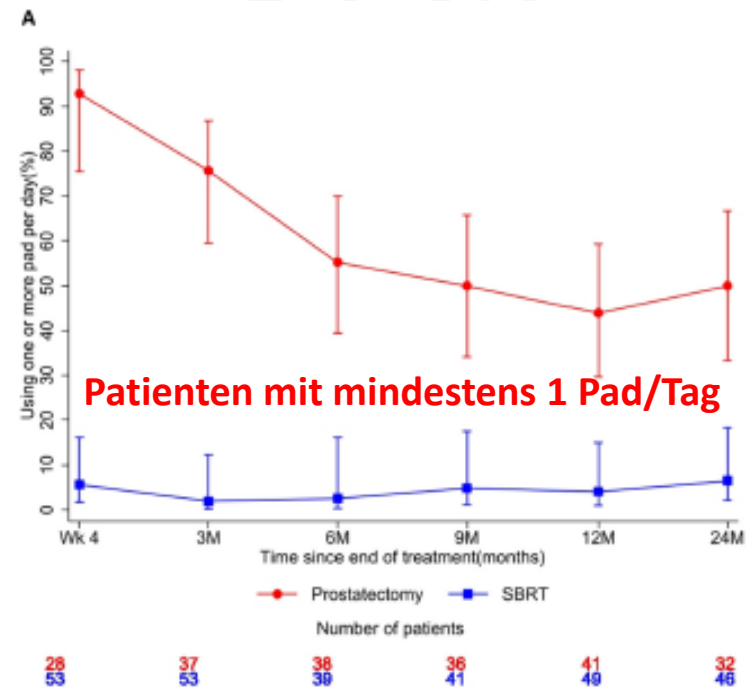
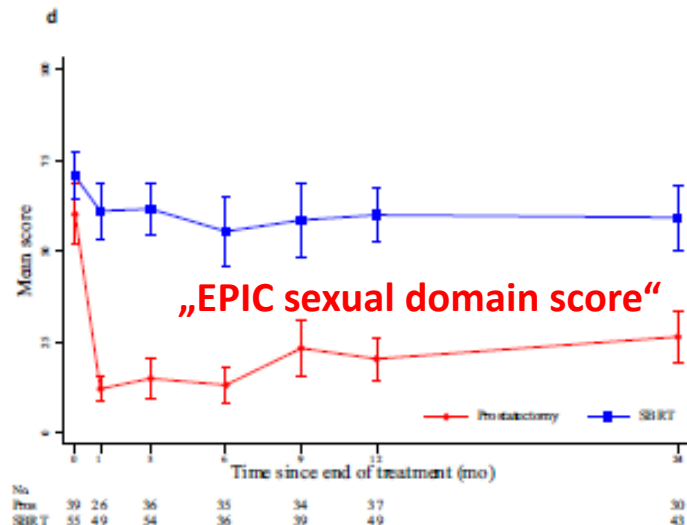
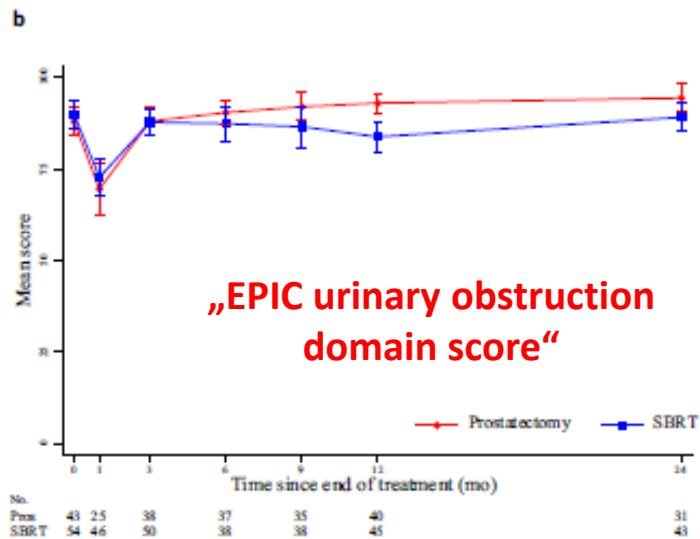
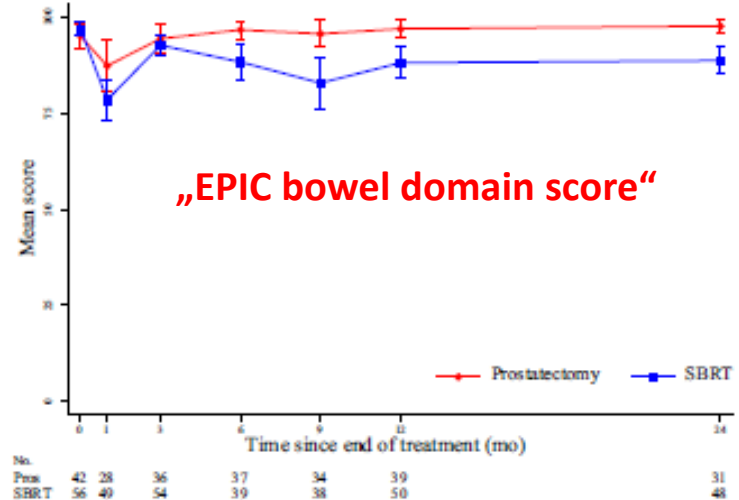
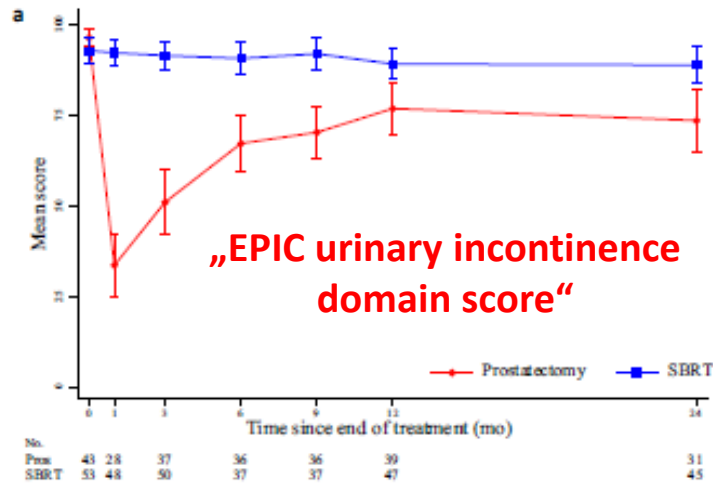


Fig. 2 – (A) Proportion of patients requiring at least one urinary pad per day to control leakage by treatment received over time. (B) Distribution of the EPIC bowel domain scores over time for both treatment groups: quartiles with median (box), 1.5 x interquartile range (whiskers), and any outlier (+) beyond the whiskers. BL = baseline; EPIC = Expanded Prostate Index Composite; M = months; SBRT = stereotactic body radiotherapy; Wk = weeks.

PACE A-Studie, Ergebnisse: Funktionelles Outcome II



5. Conclusions

PACE-A provides level 1 evidence of better outcomes of urinary continence and sexual function with worse bowel bother for SBRT, compared with prostatectomy. Overall serious bowel and incontinence symptoms were uncommon. For men with intermediate-risk LPCa facing treatment decisions, the fear of incontinence and loss of sexual function are frequent drivers of treatment choice. PACE-A provides contemporary toxicity estimates to optimise treatment decisions and maximise individual QoL.

PACE A-Studie: Bewertung der Autoren in der Diskussion

- Erste randomisierte Studie mit Vergleich von modernen Techniken
- Deutlicher Vorteil der SBRT gegenüber roboterassistierter (laparoskopischer) Prostatektomie im Hinblick auf Kontinenz und Sexualfunktion. Signifikanter Nachteil der SBRT in Bezug auf Darmfunktion, allerdings Werte auf sehr hohem Niveau.
- Hohe Rate an Inkontinenz bzw. Gebrauch von Pads nach Prostatektomie, höher als erwartet und höher als in ProtecT, aber vergleichbar mit anderen Studien (ca. 40% in PIVOT, 52% in LAPPRO). Unterschiede könnten beruhen auf Patienten, die kontinent sind, aber Pads zur Sicherheit nutzen. Andererseits besteht ein eindrucksvoller Unterschied zur SBRT.
- Darmfunktion nach SBRT war in dieser Studie schlechter als in PACE B-Studie trotz identischer SBRT (Medianwert 87,5 in PACE A vs. 100 in PACE B): negativer Effekt der SBRT wird in PACE A möglicherweise überschätzt.
- Stärken der Studie: randomisiert, multizentrisch, moderne Techniken
- Schwächen der Studie: vorzeitiger Rekrutierungsstopp, teilweise fehlende PRO-Daten nach 2 Jahren (u.a. wegen Covid-Pandemie)
- **Zusammenfassend:** Kontinenz und Sexualfunktion sind für Patienten die „Treiber“ bei der Entscheidung für eine Therapie, und die SBRT ist in diesen Punkten überlegen.

PACE A-Studie: unsere persönliche Bewertung

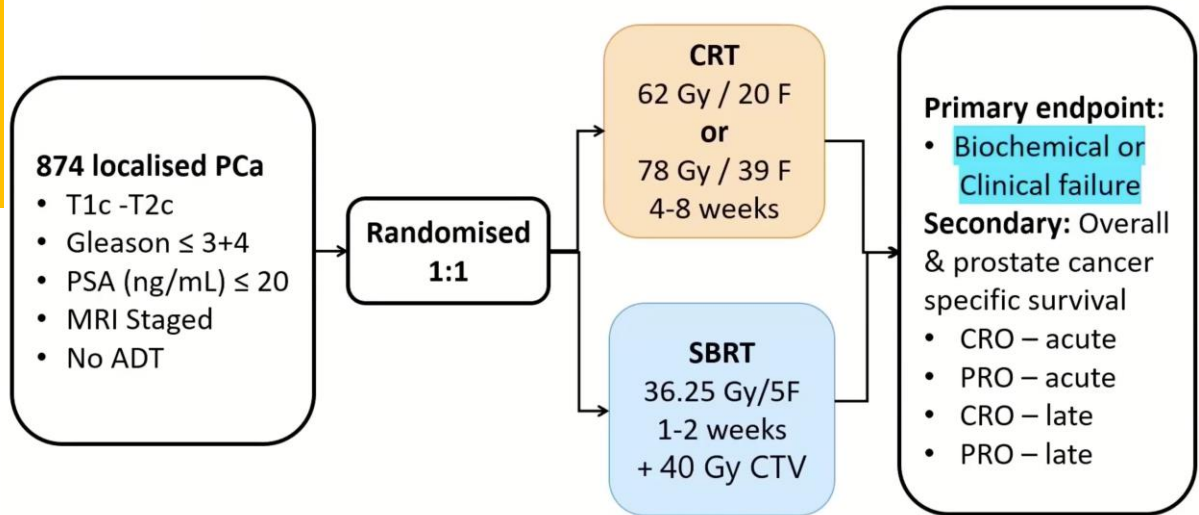
- Die Daten sprechen für sich - und sie wurden in einem urologischen Journal veröffentlicht!
- In der täglichen Praxis kann mit diesen Daten die Mär von der „schonenden“ roboterassistierten OP entlarvt werden.
- **Für alle, die bislang keine SBRT bei Prostatakarzinom anwenden:** in der PACE-B-Studie (s. folgende zwei Folien) wurde die Gleichwertigkeit von SBRT und konventionell bzw. moderat-hypofraktionierter RT mit „normalem“ Linac nachgewiesen. **Eine Interpretation kann also sein:** ultrahypofraktionierte SBRT und „normale“ RT sind vergleichbar, und beide Verfahren sind besser als OP.

Für die Zukunft:

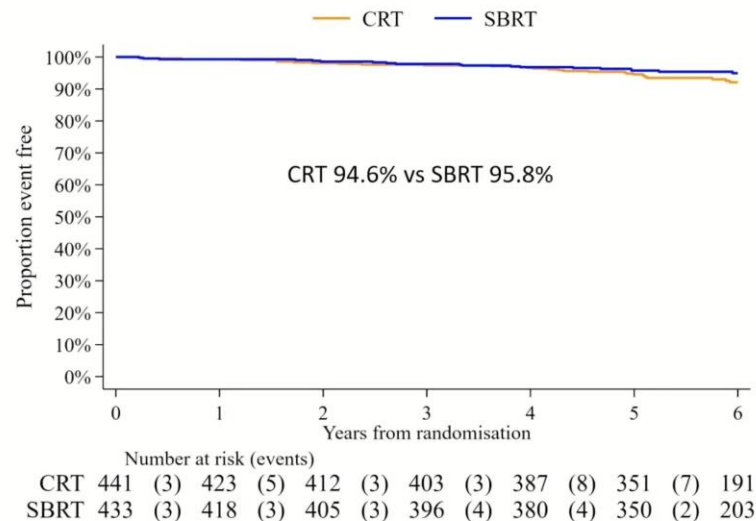
- Der Trend ist klar. Auch beim Prostata-Ca wird sich die Hypofraktionierung (moderat oder zunehmend auch extrem) nach und nach durchsetzen.
- Die Daten sind so eindeutig, dass die SBRT (mit fünf Fraktionen) in der kommenden Leitlinie als eine Standardtherapie eingestuft werden sollte.
- Weitere Optimierungen der SBRT sind denkbar, z.B. noch bessere Darmschonung durch adaptive RT.

PACE B trial schema & endpoints

Exkurs und Anhang:
Daten der PACE B-Studie
ASTRO-Vortrag 2023
N. van As



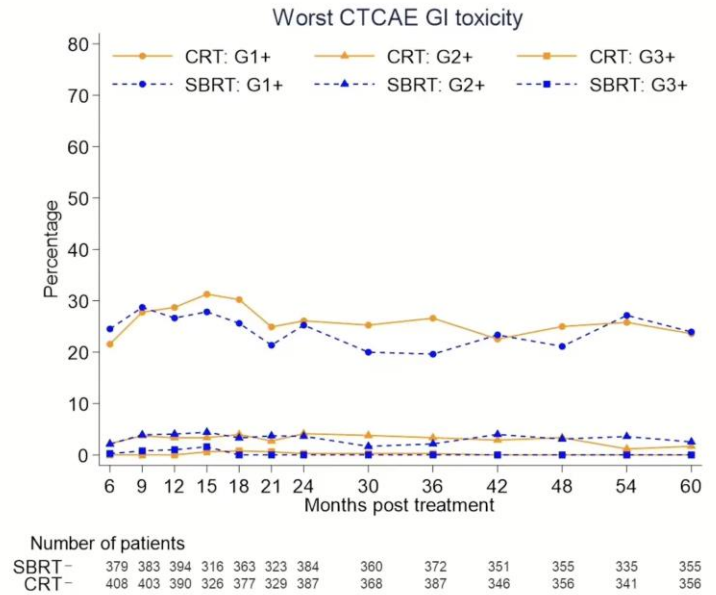
Biochemical/clinical failure – primary endpoint



**Exkurs und Anhang:
Daten der PACE B-Studie
ASTRO-Vortrag 2023
N. van As**

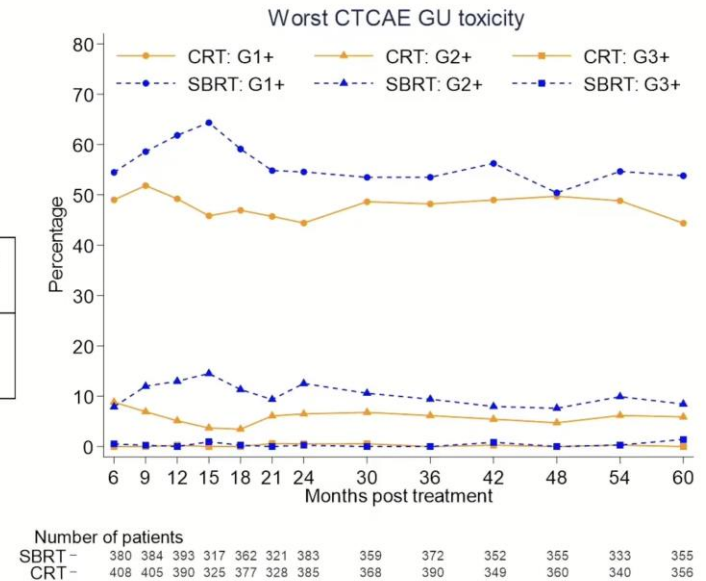
CTCAE GI toxicity – up to 5 years

CTCAE GI at 5 years	CRT N (%)	SBRT N (%)	P-value
Grade 0/1	350 (98.3)	346 (97.5)	0.43
Grade 2+	6 (1.7)	9 (2.5)	



CTCAE GU toxicity – up to 5 years

CTCAE GU at 5 years	CRT N (%)	SBRT N (%)	P-value
Grade 0/1	335 (94.1)	325 (91.5)	0.19
Grade 2+	21 (5.9)	30 (8.5)	



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



**Wie immer: Viele Grüße aus Kiel und Hamburg
Wenn Sie die ppt-Datei oder die Originalpublikation
benötigen, schreiben Sie an uns:**

oliver.blanck@uksh.de

juergen.dunst@uksh.de

d.krug@uke.de