

# Cancer de prostate localisé: Essais GETUG/AFU

C. Hennequin,  
Responsable Groupe RT-GETUG



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE  
**AFU**  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# Localized prostate cancers

- Prostate irradiation
- Adjuvant or salvage irradiation after prostatectomy
- Role of radiotherapy in metastatic prostate cancers  
(Oligo-metastases; local treatment of the primary tumour)



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# Localized prostate cancer

Risk	Low	Intermediate	High
Running:	TEMPOS (Px)	P05	G23
Work in progress	Prostate-SIB		
Closed	G01 – G06	G01 – G06 G14	G12 G18



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE  
**AFU**  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# Localized prostate cancer

Trials closed and analysed



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# GETUG 01: nodal RT

## Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Update of the Long-Term Survival Results of the GETUG-01 Randomized Study

Pascal Pommier, MD, PhD,\* Sylvie Chabaud, PhD,<sup>†</sup>  
Jean-Leon Lagrange, MD, PhD,<sup>‡</sup> Pierre Richaud, MD,<sup>§</sup>  
Elisabeth Le Prise, MD,<sup>||</sup> Jean-Philippe Wagner, MD,<sup>¶</sup> David A.  
PhD,<sup>#</sup> Veronique Beckendorf, MD,<sup>\*\*</sup> Jean-Philippe Suchaud,  
Valerie Bernier, MD,<sup>††</sup> David Perol, MD,<sup>†</sup> and Christian Carrie,

RT prostatique (70 Gy)  
± RT ganglionnaire (46 Gy)  
Hormonothérapie autorisée pour  
les hauts risques

Inclusion:

Low risk group: cT1-T2, PSA  $\leq$  12 ng/ml, Gleason 6 (# 20%)

High risk group: cT3 or PSA  $\geq$  12, Gleason  $\geq$  7 (# 80%)

HT: 58% in high risk patients

Pommier, IJROBP, 96: 759-769, 2016



VENDREDI 30 MARS 2018

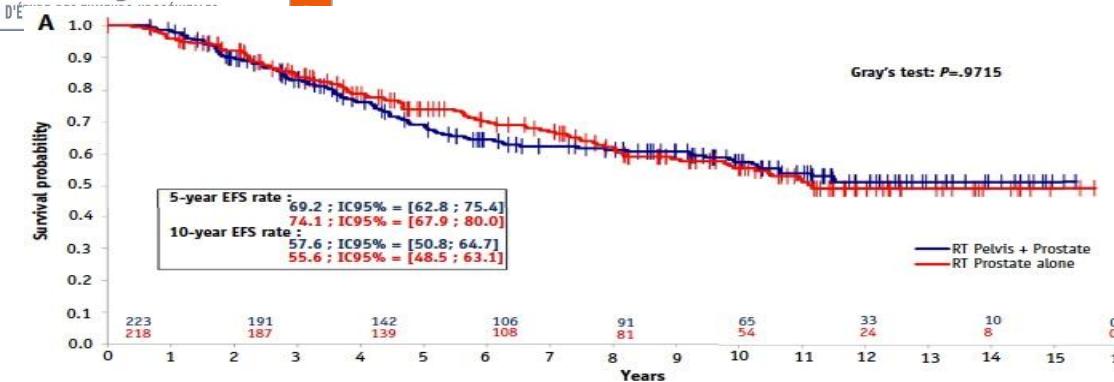
MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

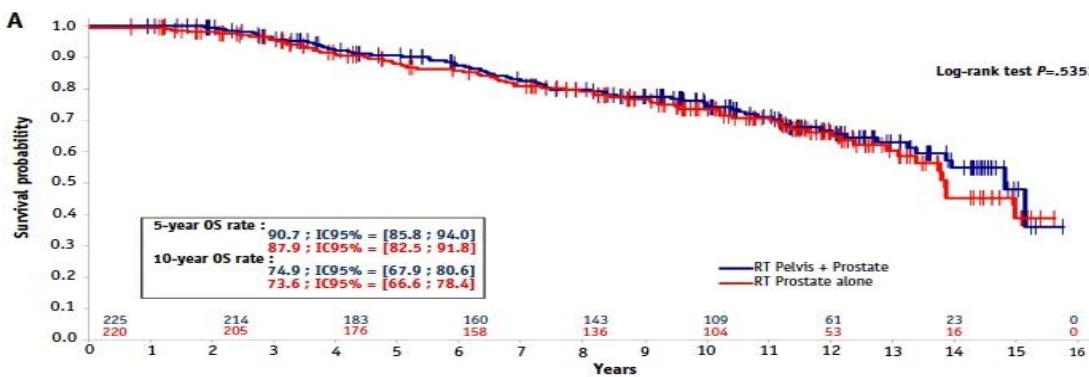
AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# GETUG 01: RT ganglionnaire

EFS



OS



No significant advantage  
For nodal RT

Sub-group analysis:  
Benefit for pts with a low risk  
of nodal involvement (< 15%)  
Without HT

Pommier, IJROBP,  
96: 759-769, 2016

# GETUG 06: dose escalation

## 70 GY VERSUS 80 GY IN LOCALIZED PROSTATE CANCER: 5-YEAR RESULTS OF GETUG 06 RANDOMIZED TRIAL

VÉRONIQUE BECKENDORF, M.D.,\* STÉPHANE GUERIF, M.D.,† ELISABETH LE PRISÉ, M.D.,‡  
JEAN-MARC COSSET, M.D., PH.D.,§ AGNES BOUGNOUX, M.D.,¶ BRUNO CHAUDET, M.D.,||  
NAJI SALEM, M.D.,# OLIVIER CHAPET, M.D., PH.D.,\*\* SYLVAIN BOURDAIN, M.D.,††  
JEAN-MARC BACHAUD, M.D.,††† PHILIPPE MAINGON, M.D., PH.D.,§§  
JEAN-MICHEL HANNOUN-LEVI, M.D., PH.D.,¶¶ LUC MALISSARD, M.D.,|||  
JEAN-MARC SIMON, M.D., PH.D.,## PASCAL POMMIER, M.D., PH.D.,\*\*\*  
MEN HAY, M.D.,†††† BERNARD DUBRAY, M.D., PH.D.,†††  
JEAN-LÉON LAGRANGE, M.D., PH.D.,§§§ ELISABETH LUPORSI, M.D.,\*  
AND PIERRE BEY, M.D.§

Inclusion: Intermediate risk: 75%; High risk: 25%  
N0: surgical lymphadenectomy in 50%

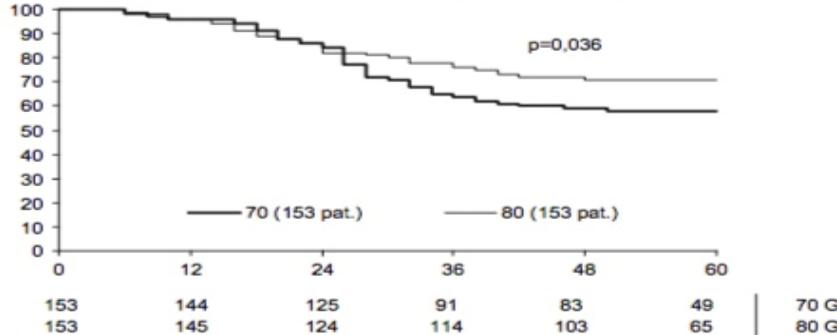
No nodal RT  
Previous Phase I-II in France  
Technical implantation of IMRT/ Dose constraint

Beckendorf, JUROBP,  
80: 1056-63, 2011

AVEC LE SOUTIEN DE

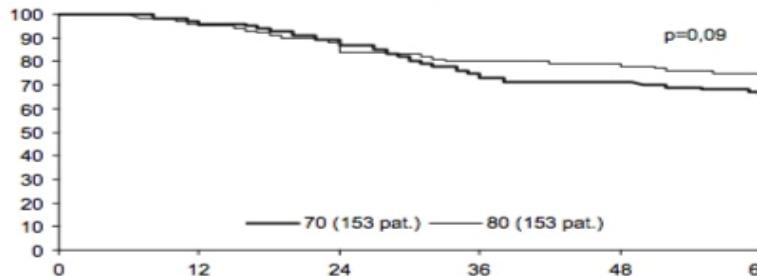
# GETUG 06: Dose escalation

Clinical or biochemical relapse-free survival - 1997 ASTRO



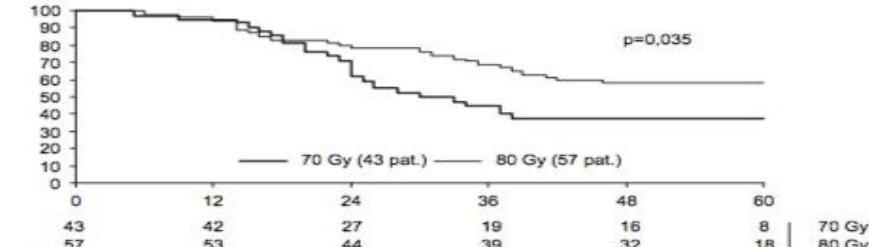
a

Clinical or biochemical relapse-free survival - PHOENIX



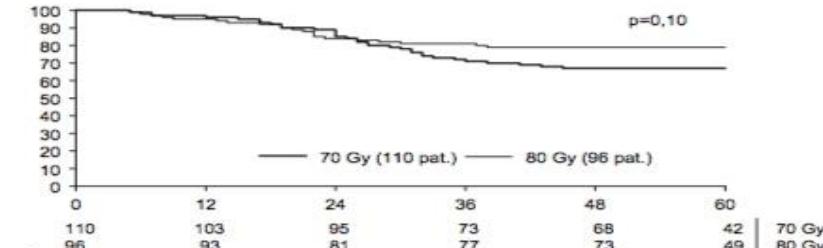
b

Clinical or biochemical relapse-free survival - 1997 ASTRO, PSA>15



a

Clinical or biochemical relapse-free survival - 1997 ASTRO, PSA <=15



b

VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

Beckendorf, IJROBP,  
80: 1056-63, 2011

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# GETUG 14: Intermediate risk group: role of ADT

**Does short-term androgen depletion add to high dose radiotherapy (80 Gy) in localized intermediate risk prostate cancer? Final analysis of GETUG 14 randomized trial (EU-20503/NCT00104741).**

Bernard M. Dubray, Julia Salleron, Stephane Gilles Guerif, Elisabeth Le Prise, Agnes Reynaud-Bougnoux, Jean-Michel Hannoun-Levi, Tan Dat Nguyen, Christophe Hennequin, Jacques Cretin, Maryse Fayolle-Campana, Jean-Leon Lagrange, Jean-Marc Bachaud, David Azria, Alain Grangirard, Pascal Pommier, Jean-Marc Simon, Muriel Habibian, Pierre Bey, Veronique Beckendorf, for the GETUG

ASCO 2016

**RT: 80 Gy ± HT: 4 mois**

**370 pts**

**5-year Results:**

**bDFS: 76% vs 84% ( $p = 0.02$ )**

**OS: 94% vs 93%**

# High risk group: Role of chemotherapy

## **Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial**

Karim Fizazi, Laura Faivre, François Lesaunier, Remy Delva, Gwenaëlle Gravis, Frédéric Rolland, Frank Priou, Jean-Marc Ferrero, Nadine Houede, Loïc Mourey, Christine Theodore, Ivan Krakowski, Jean-François Berdah, Marjorie Baciuchka, Brigitte Laguerre, Aude Fléchon, Alain Ravaud, Isabelle Cojean-Zelek, Stéphane Oudard, Jean-Luc Labourey, Paule Chinet-Charrot, Eric Legouffe, Jean-Léon Lagrange, Claude Linassier, Gaël Deplanque, Philippe Beuzeboc, Jean-Louis Davin, Anne-Laure Martin, Muriel Habibian, Agnès Laplanche, Stéphane Culiné

Androgen deprivation therapy: 3 yrs + Local treatment (RT 70-78 Gy: 87%)

Staging lymphadenectomy: pN+: 29%

± Docetaxel: 70 mg/m<sup>2</sup> & estramustine – 4 cycles

Fizazi, Lancet Oncol,  
16: 787-94, 2015



VENDREDI 30 MARS 2018

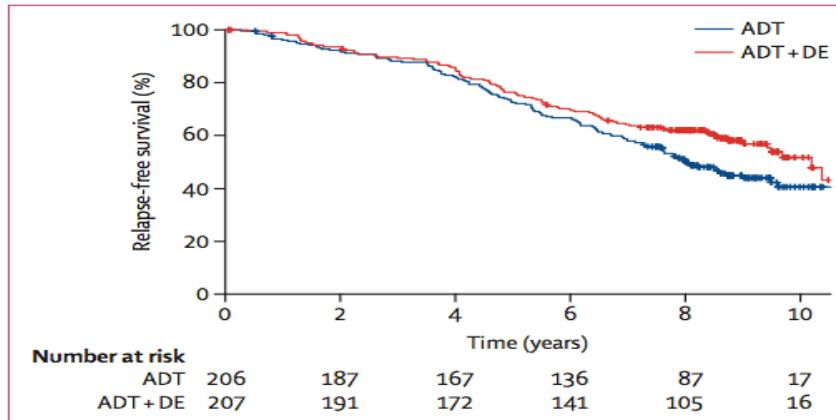
MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# High risk group: GETUG 12

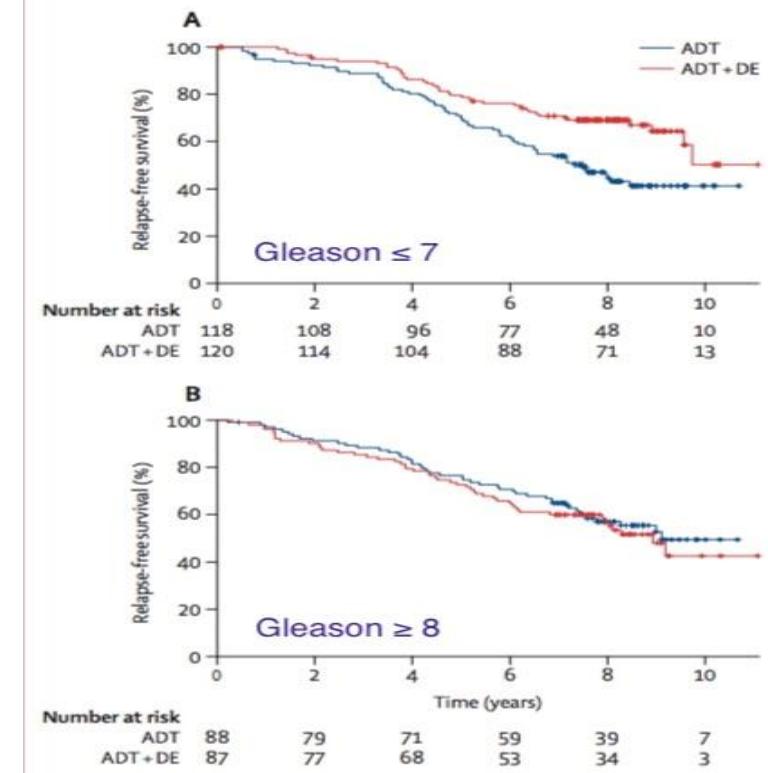
## Role of chemotherapy



**Figure 2: Relapse-free survival**  
ADT=androgen deprivation therapy. DE=docetaxel and estramustine.

bDFS: 62 vs 50%; p= 0.017

OS: non mature data



Fizazi, Lancet Oncol, 16: 787-94, 2015

# Consensus meeting for dose constraints

## Dose constraints for moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: The French Genito-Urinary Group (GETUG) recommendations

Julien Langrand-Escure<sup>1</sup>, Renaud de Crevoisier<sup>2</sup>, Camille Llagostera<sup>3</sup>, Gilles Crehange<sup>4</sup>, Guy Delaroche<sup>1</sup>, Caroline Lafond<sup>2</sup>, Caroline Bonin<sup>5</sup>, Fabienne Bideault<sup>4</sup>, Paul Sargos<sup>6</sup>, Sarah Belhomme<sup>6</sup>, David Pasquier<sup>7</sup>, Igor Latorzeff<sup>8</sup>, Stéphane Supiot<sup>3</sup>, Christophe Hennequin<sup>9</sup>

Cancer/Radioth., in press



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE  
**AFU** ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# Localized prostate cancer

## Closed trials



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# High risk group: GETUG/AFU 18 Dose escalation in case of long-term ADT

**Randomized Phase 3 Trial of Dose Escalation (80 vs 70 Gy) in High-Risk Prostate Cancers Combined With Long-term Androgen Deprivation: GETUG-AFU 18 Trial, Acute and 1-Year Toxicities**

C. Hennequin,<sup>1</sup> P.M. Richaud,<sup>2</sup> L. Roca,<sup>3</sup> M. Silva,<sup>4</sup> I. Latorzeff,<sup>5</sup>  
V. Beckendorff,<sup>6</sup> C. Carrie,<sup>7</sup> A. Benyoucef,<sup>8</sup> A. Hasbini,<sup>9</sup> S. Supiot,<sup>10</sup>  
P. Ronchin,<sup>11</sup> T. Wachter,<sup>12</sup> D. Azria,<sup>13</sup> P.E. Cailleux,<sup>14</sup> L. Cormier,<sup>15</sup>  
M. Habibian,<sup>16</sup> and G. Delaroche<sup>17</sup>;

ASTRO 2015

505 Pts included

IMRT: No toxicity even in case of 80 Gy



VENDREDI 30 MARS 2018

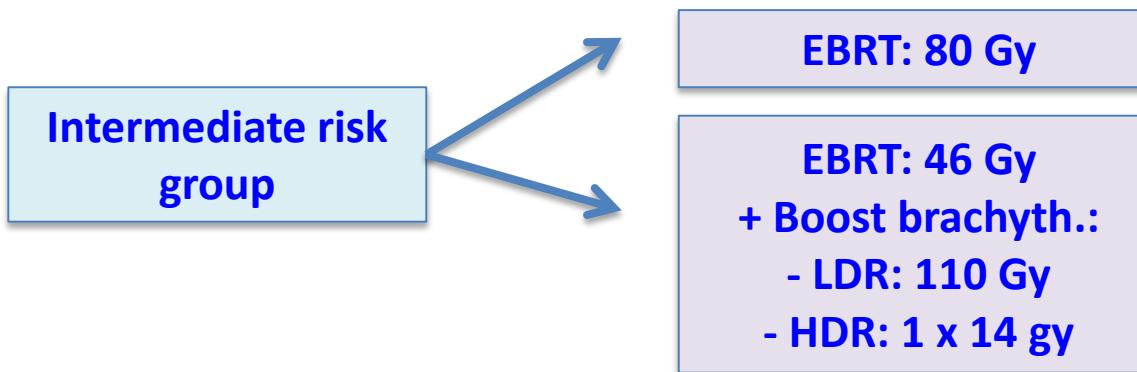
MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE  
**AFU**  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# Intermediate risk group: Boost with brachytherapy (GETUG P05)

**Evaluation médico-économique d'une radiothérapie externe première associée à un boost en curiethérapie comparée à une irradiation externe exclusive dans les cancers de la prostate de risque intermédiaire. – GETUG P05**

O. Chapet



Inclusion: 298 pts (closed)  
End-point: bDFS



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

# What have we missed ?

- Active Surveillance
- Hypofractionnnation
- Biology +++



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# Localized prostate cancer

## On-going trials



VENDREDI 30 MARS 2018

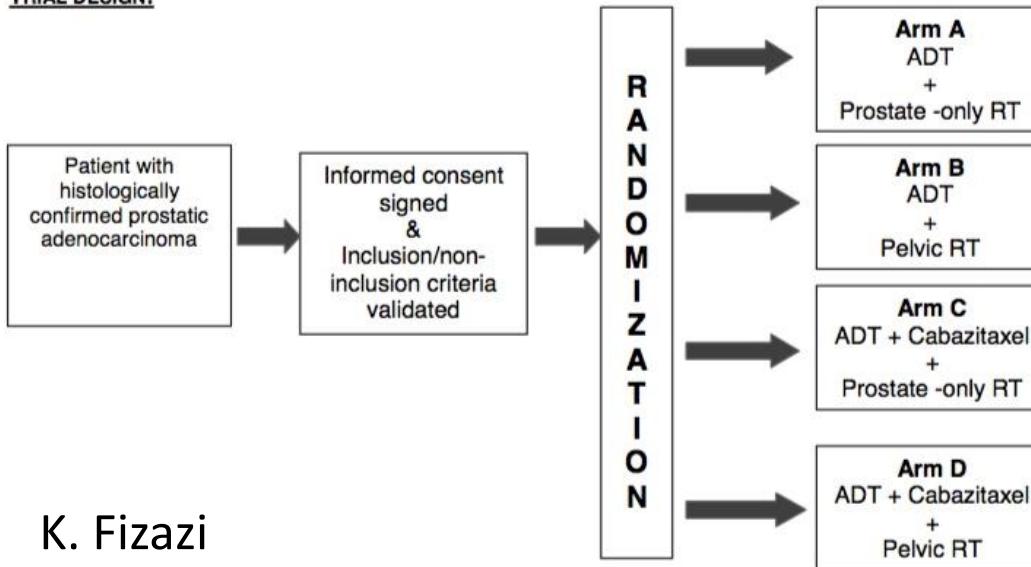
MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# High-risk group: Role of chemotherapy GETUG-AFU 23/PEACE 2

## TRIAL DESIGN:



K. Fizazi

Inclusion:  
≥ 2 risk factors

ADT: 3 years  
Cabazitaxel: 4 cycles



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

## Favorable group: Brachyth. Vs Stereotactic RT (SBRT)

**TEMPOS - Erectile dysfunction in low-risk prostate cancer: a phase III medico-economic study comparing brachytherapy to stereotactic body radiotherapy**

Inclusion:favorable group – IEEF-6  $\geq$  13

End-point: Incremental Cost-Utility Ratio (ICUR) of SBRT and brachytherapy, expressed in cost per quality adjusted life year (QALY) gained, 3 years after treatment

Quality of life: EQ-5D-3L & IEEF scales

VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

# Adjuvant/salvage RT after prostatectomy



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# Adjuvant/Salvage RT after prostatectomy

Detectable PSA	Adjuvante/ Salvage Trt	Salvage Trt for relapse after RT	Nodal relapse
On going	CARLHA 1 –phase 2 CARLHA2 (G33) PROMET (G34)		
Beginning		STEREO- REPRO (G31)	OligoPelvis2 (P12)
Closed	G22	G16 G17 – G20 CARLHA1-phase I	CAPRICUR OligoPelvis (P07)

VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# ADJUVANTE/SALVAGE RT AFTER PROSTATECTOMY

Closed trials



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# Salvage RT: With or without ADT GETUG-AFU 16

**Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial**

*Christian Carrie, Ali Hasbini, Guy de Laroche, Pierre Richaud, Stéphane Guerif, Igor Latorzeff, Stéphane Supiot, Mathieu Bosset, Jean-Léon Lagrange, Véronique Beckendorf, François Lesaunier, Bernard Dubray, Jean-Philippe Wagner, Tan Dat N'Guyen, Jean-Philippe Suchaud, Gilles Créhange, Nicolas Barbier, Muriel Habibian, Céline Ferlay, Philippe Fournieret, Alain Ruffion, Sophie Dussart*

743 pts inclus

RT (66 Gy) ± LH-RH 6 months

*Carrie, Lancet Oncol  
2016; 17: 747–56*



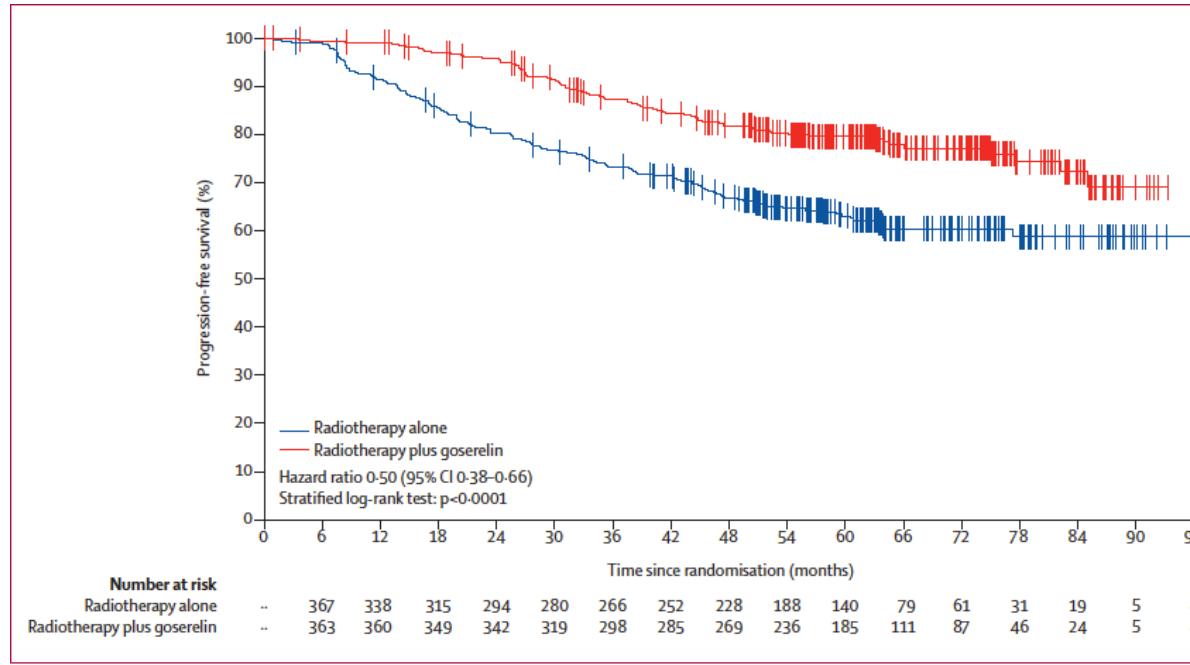
VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# Salvage RT: With or without ADT ? GETUG-AFU 16



PFS improvement  
(62% vs 80%)  
Without difference in  
overall survival

Carrie, Lancet Oncol  
2016; 17: 747-56

## Detectable PSA détectable after prostatectomy:

- Pelvic RT pelvienne 46 Gy + Boost loge: 66 Gy
- ADT 6 months (Degarelix)

Prospective randomized phase II trial:

RT vs RT+ ADT 6 months

Inclusion : 125 pts in 18 months

End-point: biological DFS



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# ADJUVANTE/SALVAGE RT AFTER PROSTATECTOMY

On-going trials



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# Re-irradiation: GETUG/AFU 31 STEREO-RE-PRO

- Multicentric Phase I/II trial
- Inclusion: local relapse after curative RT
- End-point : efficacy

D. Pasquier

Phase I: 5 x 6 Gy; 6 x 6 Gy; 5 x 5 Gy

Phase II: critère de jugement: bDFS



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE  
**AFU**  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

Biochemical relapse  
PSA 0,2-2 ng/ml

**CARLHA 1**  
RT + HT +/- Zytiga

### Prognostic factors

- PSA > 0.5 ng/ml
- pT3b
- R0
- PSA DT ≤ 6 m

0 factor

= SAKK 0815

RT +/- metformine

1 or 2 + FDR rechute

= CARLHA 2

RT + HT +/- ARN509

## OBJECTIVES AND ENDPOINTS

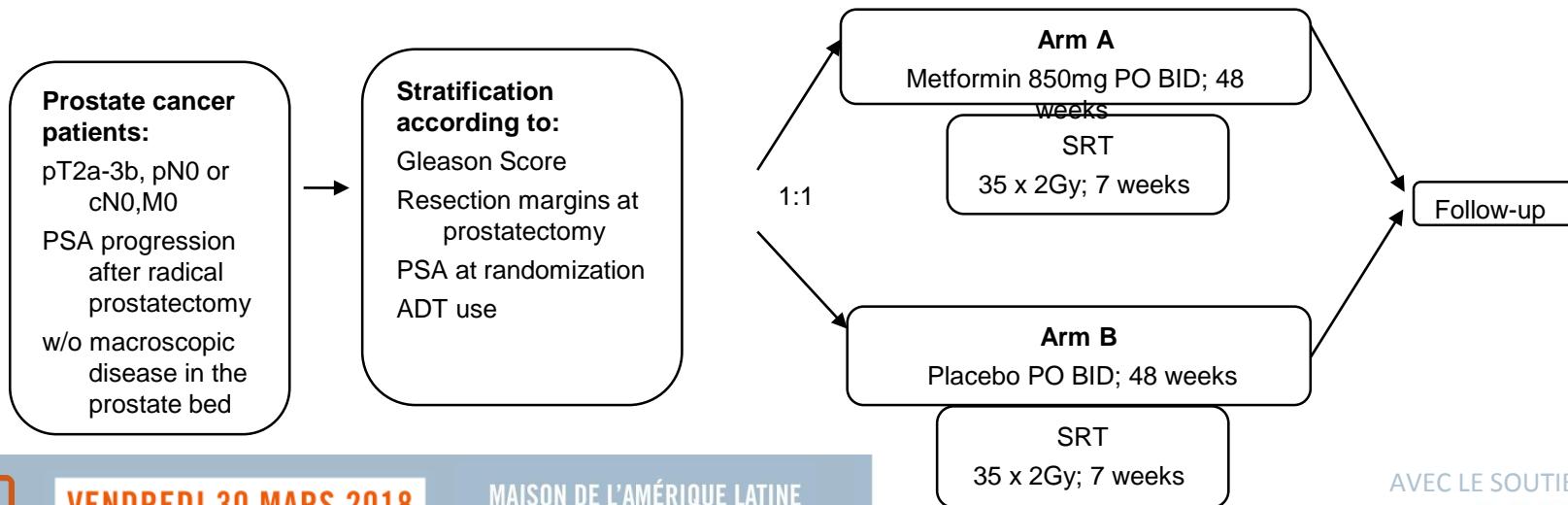
## SAKK 08/15: PROMET – Trial Design

**Objectives**

The main objective of the trial is to determine if SRT at a dose of 70 Gy plus metformin is superior to SRT at a dose of 70 Gy plus placebo in the endpoint of time to progression after prostatectomy failure.

**Trial design**

International multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial.



## Combined ARN509 (apalutamide), Radiotherapy and LH-RH Agonists in biochemically relapsing prostate cancer patients after prostatectomy

S. Supiot

Primary endpoint = Clinical progression-free survival

- Start of Salvage androgen deprivation treatment (ADT).
- Local prostate bed progression.
- Metastatic progression

490 pts

Salvage ADT can be started :

- (1) Local prostate bed progression not accessible to local salvage therapy
- (2) Metastatic progression
- (3) PSA increase with a doubling time < 3 months or an absolute PSA level > 10 ng/ml



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

# Metastatic Prostate cancer

	Synchronous and metachronous Oligomets	Metachronous Oligomets	Metastatic disease
On-going			G21 (PEACE 1)
Beginning	OligoStereo	POSTCARD (P13)	
Closed			



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# CONCLUSION

- **GETUG 01:** One of the two randomized trials evaluating the role of nodal RT
- **GETUG 06:** One of the main trials evaluating dose escalation
- **GETUG 12:** the first trial evaluating chemotherapy in high-risk localized prostate cancer
- **GETUG 16:** One of the two randomized trials evaluating the role of ADT in combination with salvage RT



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE  
**AFU**  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# PERSPECTIVES

- **Integration of biology**
- **New drugs**
- **New techniques**
- **Education - training of French radiation oncologists**



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE

# Acknowledgements

- Patients
- Investigators
- Discutants during scientific meetings
  - JL Lagrange, ...
- UNICANCER: Muriel Habibian, Soazig Nenan, ...



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE  
Paris 7<sup>e</sup>

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU  
ASSOCIATION  
FRANÇAISE  
D'UROLOGIE