

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

## Perioperative Apalutamide in High-Risk Localized Prostate Cancer

M.-E. Taplin,<sup>1</sup> M. Gleave,<sup>2</sup> N.D. Shore,<sup>3</sup> A. Lopez-Gitlitz,<sup>4</sup> A. Kretschmer,<sup>5</sup> E. Efstathiou,<sup>6</sup> P.L. Nguyen,<sup>7,8</sup> R. Damião,<sup>9</sup> T. Kamoto,<sup>10</sup> A. Ross,<sup>11</sup> A. Briganti,<sup>12</sup> B.A. Hadaschik,<sup>13,14</sup> A. Heidenreich,<sup>15</sup> Á. Juárez Soto,<sup>16</sup> H. Ye,<sup>17</sup> G. Gotto,<sup>18,19</sup> B. Rooney,<sup>20</sup> S.K. Tian,<sup>5</sup> L. Wetherhold,<sup>5</sup> B. Miladinovic,<sup>21</sup> S.A. McCarthy,<sup>5</sup> C.P. Evans,<sup>22,23</sup> and A.S. Kibel,<sup>7,8</sup> for the PROTEUS Investigators\*

## PROTEUS Trial

### ADT + Apalutamide perioperatori nel CaP localizzato ad alto rischio

#### BACKGROUND

- Carcinoma prostatico localizzato ad alto rischio → elevato rischio di recidiva dopo prostatectomia radicale (fino al 50% di recidiva entro 5 anni) → necessità di intensificazione sistemica precoce
- Razionale:
  - riduzione burden tumorale
  - trattamento micrometastasi
  - miglioramento outcome oncologici

#### DISEGNO DELLO STUDIO

- Studio di fase III
- Doppio cieco
- Randomizzato
- Multicentrico internazionale

#### CRITERI DI INCLUSIONE

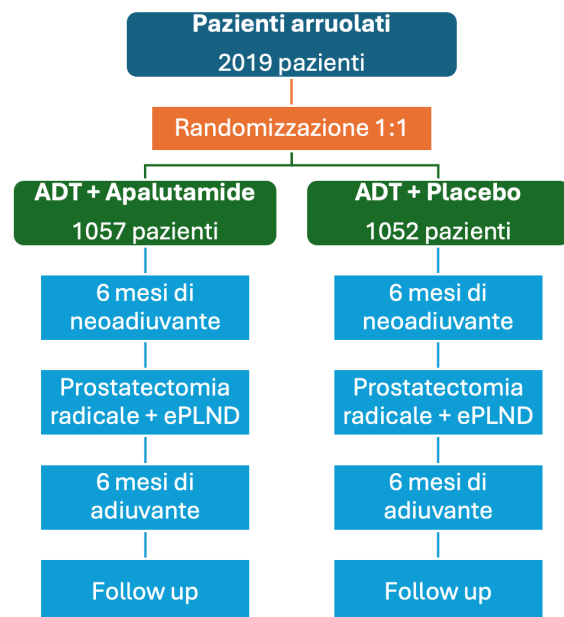
- Carcinoma prostatico ad alto rischio/localmente avanzato sec. NCCN
- Adenocarcinoma istologicamente confermato
- Candidati a prostatectomia radicale
- Assenza di metastasi a distanza
- ECOG 0-1

#### ENDPOINT PRINCIPALI

- **Pathologic response** (pCR / Minimal Residual Disease): ypT0 oppure residuo tumorale  $\leq 5$  mm + malattia confinata alla prostata ( $\leq$ ypT2)
- **Metastasis-Free Survival** (MFS) dalla randomizzazione

#### ENDPOINT SECONDARI

- Event-Free Survival (EFS)
- Time to subsequent treatment
- Time to distant metastasis
- Freedom from disease a 4 anni



## RISULTATI PRINCIPALI

1

### Miglior risposta patologica

L'aggiunta di apalutamide ad ADT ha determinato un netto miglioramento della risposta patologica rispetto al placebo, con un tasso di pCR/MRD pari all'8.9% contro l'1.0% del gruppo controllo (OR 10.17;  $p < 0.001$ ).

2

### Downstaging chirurgico

Il trattamento perioperatorio con apalutamide ha ridotto significativamente la presenza di margini chirurgici positivi (20.9% vs 42.7%) e di malattia patologica avanzata  $>ypT2$  (53.1% vs 70.6%).

3

### Miglior controllo metastatico

Il trial ha dimostrato un miglioramento significativo della metastasis-free survival, con una riduzione del rischio di metastasi o morte del 20% rispetto al placebo (HR 0.80;  $p = 0.02$ ).

4

### Riduzione della progressione di malattia

Apalutamide ha migliorato significativamente gli outcome secondari, con riduzione del rischio di progressione (EFS HR 0.71), metastasi a distanza (HR 0.68) e necessità di trattamenti successivi (HR 0.65).

5

### Tossicità gestibile

Il trattamento con apalutamide ha determinato un aumento degli eventi avversi G3-G4 (39.6% vs 31.0%), principalmente correlati al rash cutaneo, senza nuovi safety signals rilevanti.

6

### Nuovo paradigma terapeutico

PROTEUS rappresenta il primo trial di fase III a dimostrare che una strategia perioperatoria con ARPI può migliorare gli outcome oncologici nel carcinoma prostatico localizzato ad alto rischio, aprendo la strada ad un approccio multimodale sistemico precoce.

7

### Prospettive future

PROTEUS apre la strada a un possibile nuovo standard terapeutico nel carcinoma prostatico localized high-risk, supportando il concetto di intensificazione sistemica perioperatoria e l'integrazione di imaging molecolare, biomarcatori e strategie multimodali personalizzate.

## PROTEUS VS STAMPEDE

Non si tratta di un confronto diretto head-to-head, ma è possibile trarre alcune riflessioni:

ASPETTO	PROTEUS	STAMPEDE
<b>STRATEGIA</b>	Apalutamide + prostatectomia radicale (+ ePLND)	Abiraterone + radioterapia (prostata ± pelvi)
<b>ARPI E DURATA</b>	Apalutamide perioperatorio (~12 mesi)	Abiraterone (± enzalutamide) per 2 anni
<b>POPOLAZIONE</b>	Localizzato alto rischio / localmente avanzato candidabile a chirurgia	Alto rischio M0; spesso N+ o very high-risk
<b>BENEFICIO METASTASIS FREE SURVIVAL (MFS)</b>	5-year: 78.2% vs 73.5% Beneficio assoluto ~4.7%	6-year MFS: 82% vs 69% Beneficio assoluto ~13%
<b>BENEFICIO OVERALL SURVIVAL (OS)</b>	OS ancora immatura \ Miglioramento Event Free Survival e riduzione trattamenti successivi	Chiaro beneficio in OS \ ~9-10% incremento OS a 6 anni
<b>ALTRI VANTAGGI</b>	Maggiore risposta patologica (pCR/MRD): 8.9% vs 1.0%	Importante miglioramento di Progression Free Survival e PCa-specific survival
<b>TOSSICITÀ</b>	Maggiore incidenza di eventi avversi G3-G4 Principalmente rash	Incremento eventi avversi G3-G4 Profilo considerato gestibile

### Take home message

Entrambi gli studi supportano l'intensificazione con ARPI nel carcinoma prostatico high-risk M0.

La vera domanda non è quale trial sia "migliore", ma a quale paziente offrire il trattamento migliore.