

Terapia sistémica neoadyuvante + cirugía en cáncer de próstata de alto riesgo

Neoadjuvant systemic therapy + surgery for high-risk prostate cancer

Álvaro Juárez Soto

La prostatectomía es la base del tratamiento

Pero su techo oncológico está definido

50%

recidiva a 5 años

21%

metástasis a distancia a 5 años

30% en centros con PET-PSMA

Mejorar estos resultados es una necesidad por cubrir.

El proyecto PROTEUS



Los resultados no se leen solo con el NEJM.

Publicado en el New England Journal of Medicine

2

Primer ensayo fase 3 que intensifica el tratamiento sistémico alrededor de la prostatectomía

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Perioperative Apalutamide in High-Risk Localized Prostate Cancer

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

CONFLICTOS DE INTERÉS

116

pacientes reclutados

Primer reclutador mundial del ensayo · investigador principal y coautor de la publicación

Baseline Characteristics Were Well Balanced

		APA + ADT (n=1057)	PBO + ADT (n=1052)
Median age (IQR), years		66.0 (62-71)	66.0 (61-70)
≥75, n (%)		106 (10.0)	94 (8.9)
Gleason score at initial diagnosis, n (%)	7	45 (4.3)	44 (4.2)
	≥8	1012 (95.7)	1008 (95.8)
Baseline PSA ^a	Median (IQR), ng/mL	14.4 (8.3-29.2) ^b	15.1 (8.1-33.7) ^c
	<20, n (%)	630 (61.5)	604 (58.5)
	≥20, n (%)	395 (38.5)	429 (41.5)
Tumor stage at diagnosis, n (%) ^d	≤T2	684 (64.7)	667 (63.4)
	≥T3	371 (35.1)	377 (35.8)
Regional lymph node stage at diagnosis, n (%)	N0	928 (87.8)	922 (87.6)
	N1	129 (12.2)	130 (12.4)

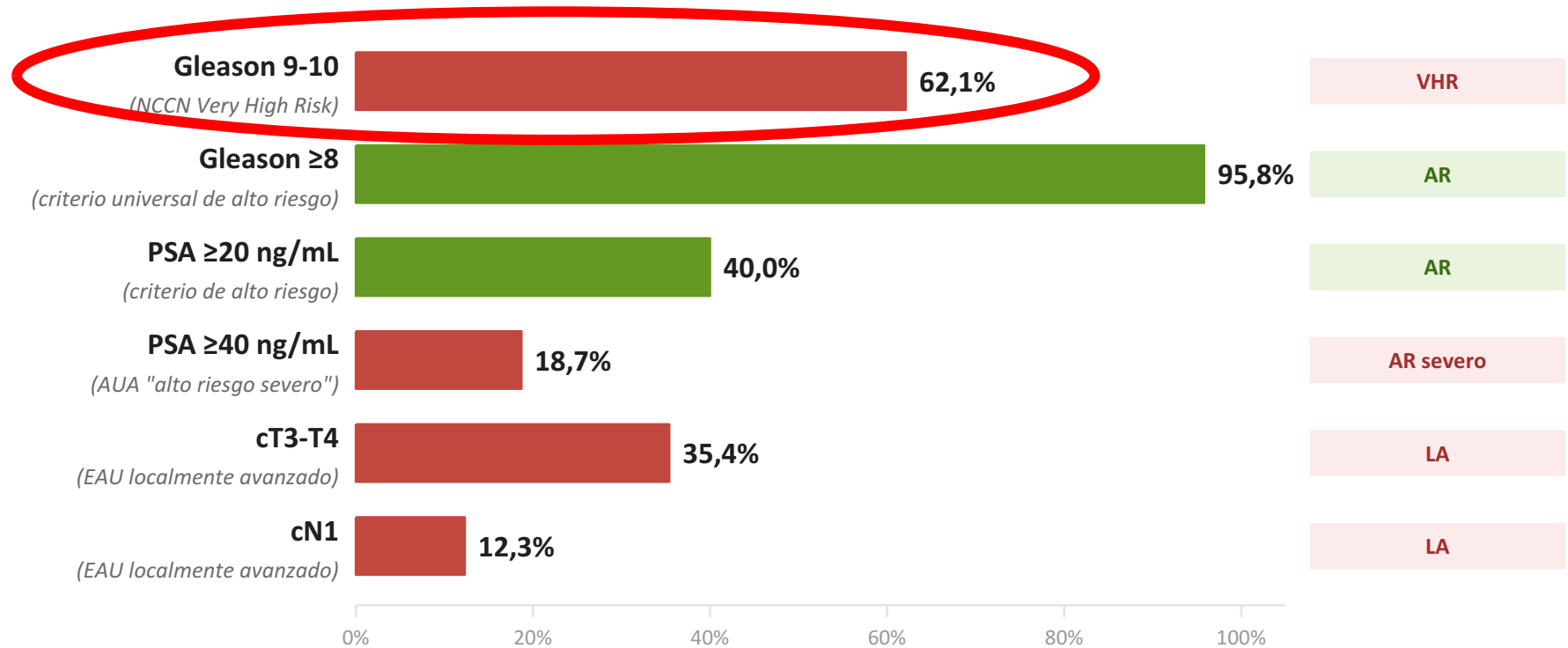
- **Median follow-up:** 61.7 months at clinical cutoff: (February 2, 2026); 85.1% (APA + ADT, n=899) and 87.6% (PBO + ADT, n=922) were still on the study

IQR, interquartile range.

^aPSA before first dose was the closest value assessment on or prior to ADT or APA start date. ^bn=1025. ^cn=1033. ^dTx: APA + ADT, 2 (0.2); PBO + ADT, 8 (0.8).

PROTEUS: una población enriquecida en very high risk

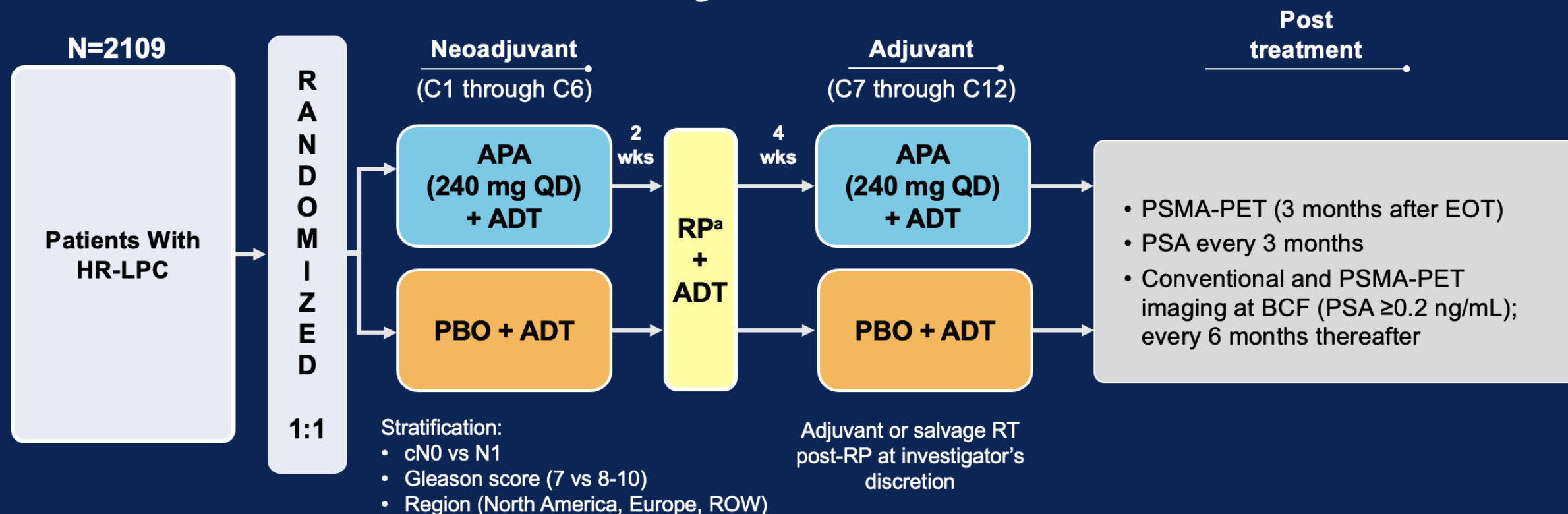
Aunque el protocolo no exigía formalmente criterios VHR, las características de la cohorte cumplen ampliamente los rasgos del extremo más severo · N = 2.109



AR = criterio universal de alto riesgo · VHR = NCCN Very High Risk · AR severo = ≥2 factores HR / AUA severo · LA = EAU localmente avanzado

No son pacientes "de alto riesgo light"

PROTEUS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study in HR-LPC



- To complement these data, a substudy is ongoing to further inform on the role of APA + ADT + RP versus RP alone

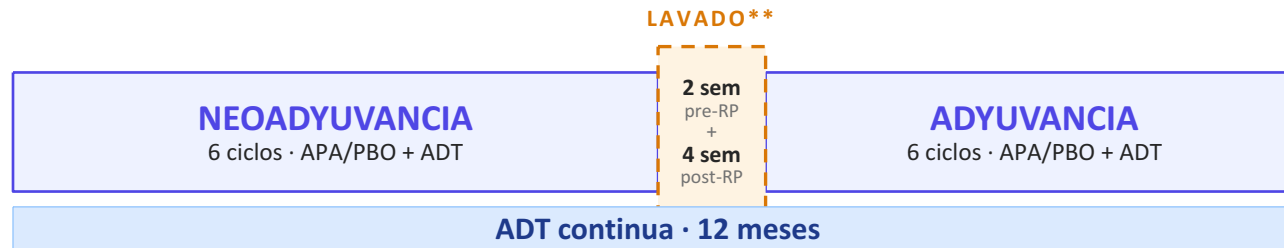
Patients randomized from July 15, 2019, to June 30, 2022.

Protocol Amendment 7 for including PSMA-PET into MFS assessment (April 14, 2022).

APA, apalutamide; BCF, biochemical failure; C, cycle; EOT, end of treatment; PBO, placebo; PSA, prostate-specific antigen; PSMA-PET, prostate-specific membrane antigen positron emission tomography; QD, daily; ROW, rest of the world; RT, radiation therapy.

^aAPA/PBO is stopped 2 weeks prior to planned RP and then resumed 4 weeks after RP. Cardiovascular risk prophylaxis and venous thromboembolism prophylaxis given based on risk.

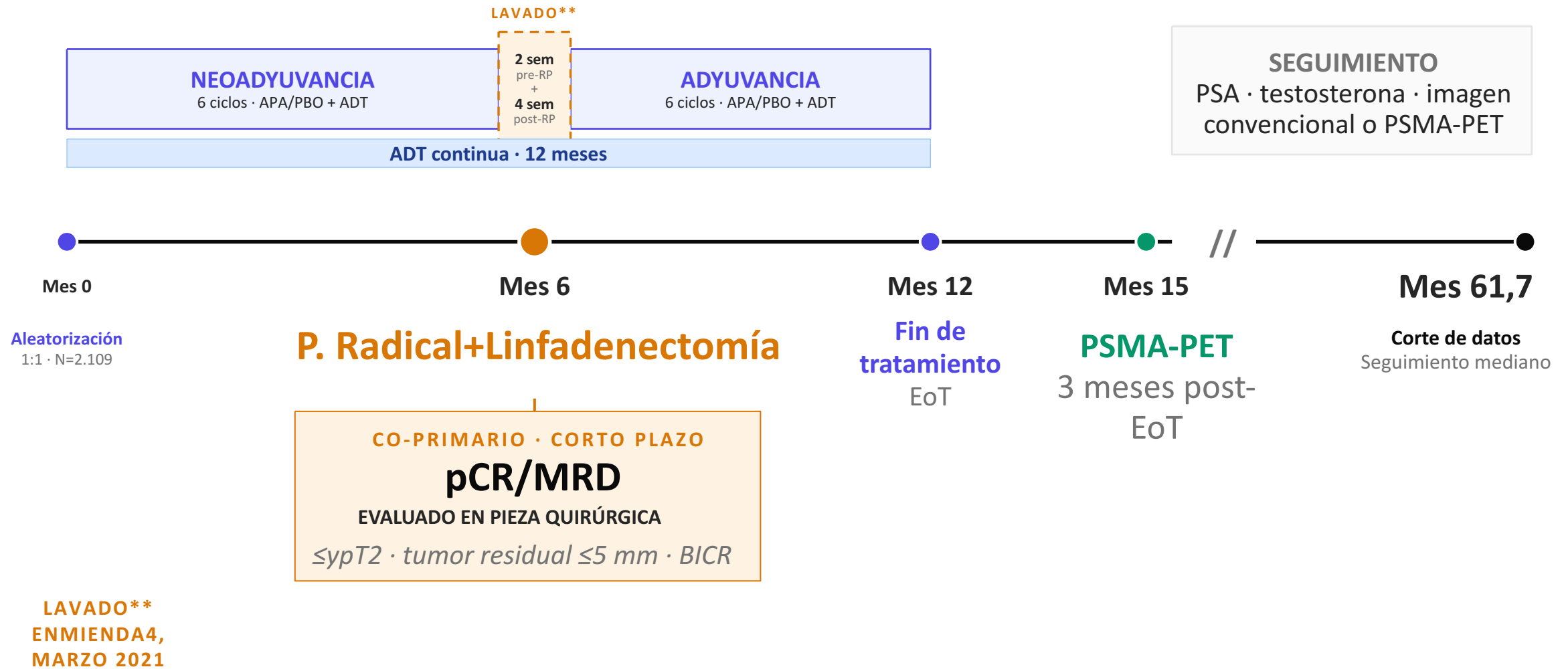
Los co-primarios, en su momento



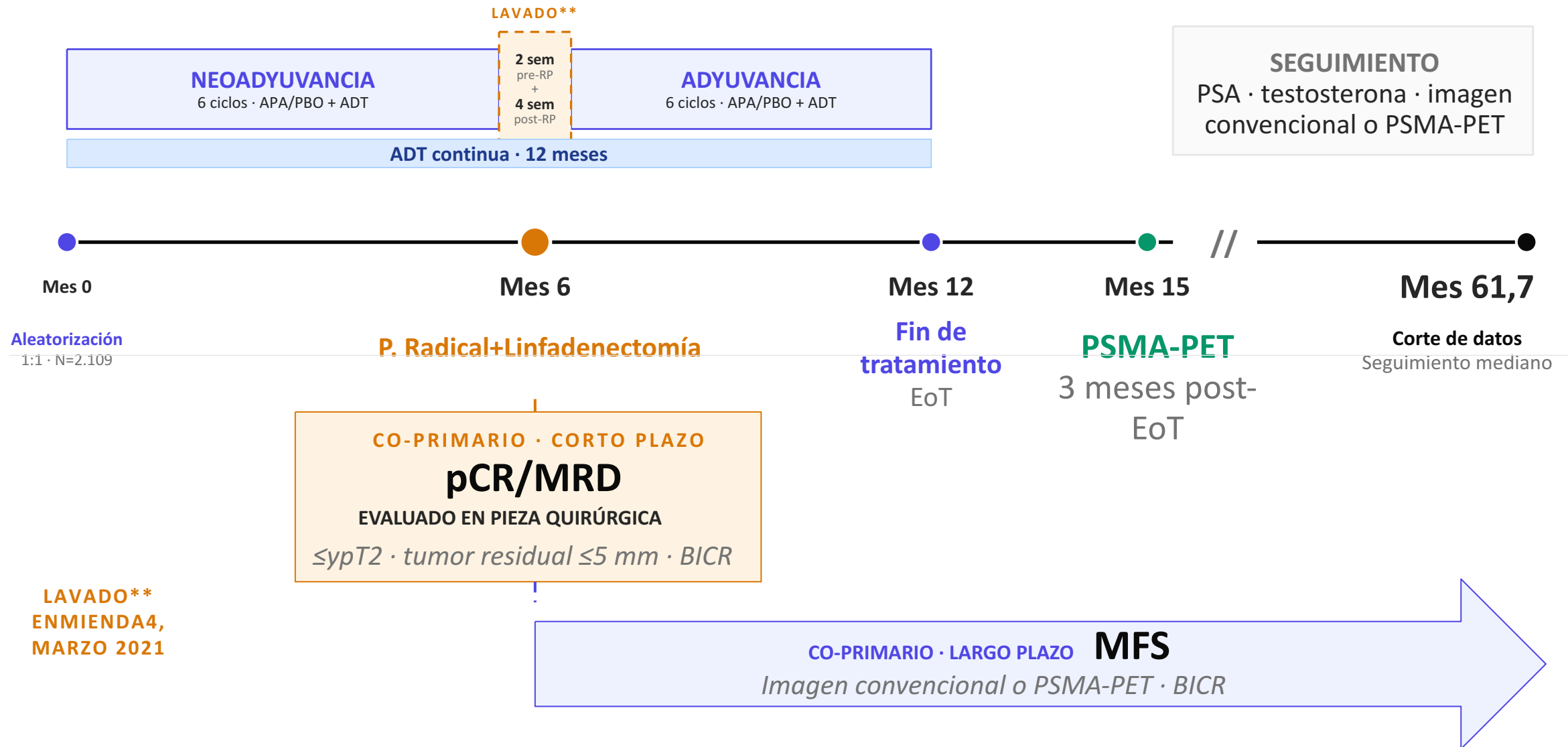
SEGUIMIENTO
PSA · testosterona · imagen convencional o PSMA-PET

LAVADO**
ENMIENDA4,
MARZO 2021
+PTE+EVALUACIÓN
RCV

Los co-primarios, en su momento



Los co-primarios, en su momento

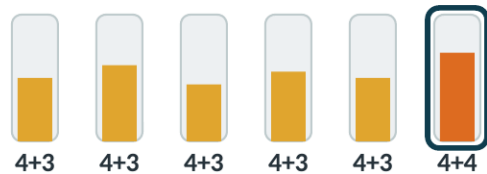


CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE INCLUSIÓN · ESTUDIO PROTEUS (NCT03767244)

Alto riesgo en PROTEUS: basta 1 de 4 criterios, “cilindro a cilindro”

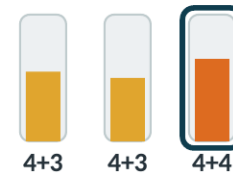
GLEASON POR CILINDRO:  4+3 (grupo 3)  Gleason 8: 4+4 / 5+3 (grupo 4)  Gleason ≥ 9 (grupo 5)

1 ≥ 6 cilindros sistemáticos



Combinación 4+3 / 8 · al menos 1 cilindro Gleason 8

2 ≥ 3 cilindros sistemáticos + PSA ≥ 20



+

PSA ≥ 20
ng/mL

Combinación 4+3 / 8 · al menos 1 cilindro Gleason 8

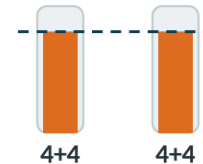
3 Gleason ≥ 9 en ≥ 1 cilindro



Basta **1 cilindro** con Gleason ≥ 9
sistemático o dirigido (RM)

El grado 5 define alto riesgo por sí solo

4 Gleason ≥ 8 continuo en ≥ 2 cilindros



$\geq 80\%$ de
afectación

Afectación tumoral continua · sistemático o dirigido

BIOLOGÍA Y CARGA ES LA CLAVE: No basta el gleason global

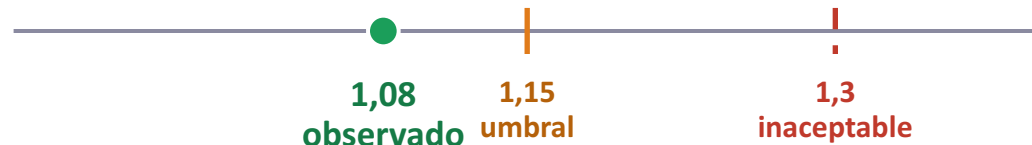
Supervivencia global: evaluada como medida alternativa de seguridad

End point exploratorio: el objetivo era descartar un efecto perjudicial, no demostrar beneficio

SUPERVIVENCIA GLOBAL (OS)

HR 1,08

Por debajo del umbral preespecificado de no-detrimento (1,15), derivado de un detrimento inaceptable de 1,3 y alineado con el IDMC.



Mortalidad total: **92 vs 87** (+5 con apalutamida)

↑ **Exceso precoz cardiovascular** (en tratamiento)

Muertes cardiacas en tratamiento: 8 vs 2

↓ **Menos muerte tardía por cáncer** (en seguimiento)

Muerte por cáncer en seguimiento: 26 vs 42

Resultado neto: los dos efectos se equilibran → mortalidad global casi idéntica. (n PROTEUS 2109 pacientes)

Enmienda 4:

- evaluación riesgo cardiovascular
- profilaxis tromboembólica reforzada
- periodo de lavado prequirúrgico
- Exclusión eventos CV previos: 6 → 12 meses

Que su MFS sea subrogado de supervivencia

La surrogación ICECaP se validó con imagen convencional — y ese es precisamente el análisis que no alcanzó significación

1 Lo que ICECaP validó

La **MFS** medida con imagen convencional se correlaciona con OS en cáncer de próstata localizado.

2 Lo que mide el coprimario

Un compuesto de imagen convencional o PSMA-PET. Es un endpoint distinto del validado.

HR 0,80

472 eventos · P = 0,02

3 Lo que ocurrió con el endpoint validado por ICECaP

La **MFS por imagen convencional sola** no alcanzó significación.

HR 0,84

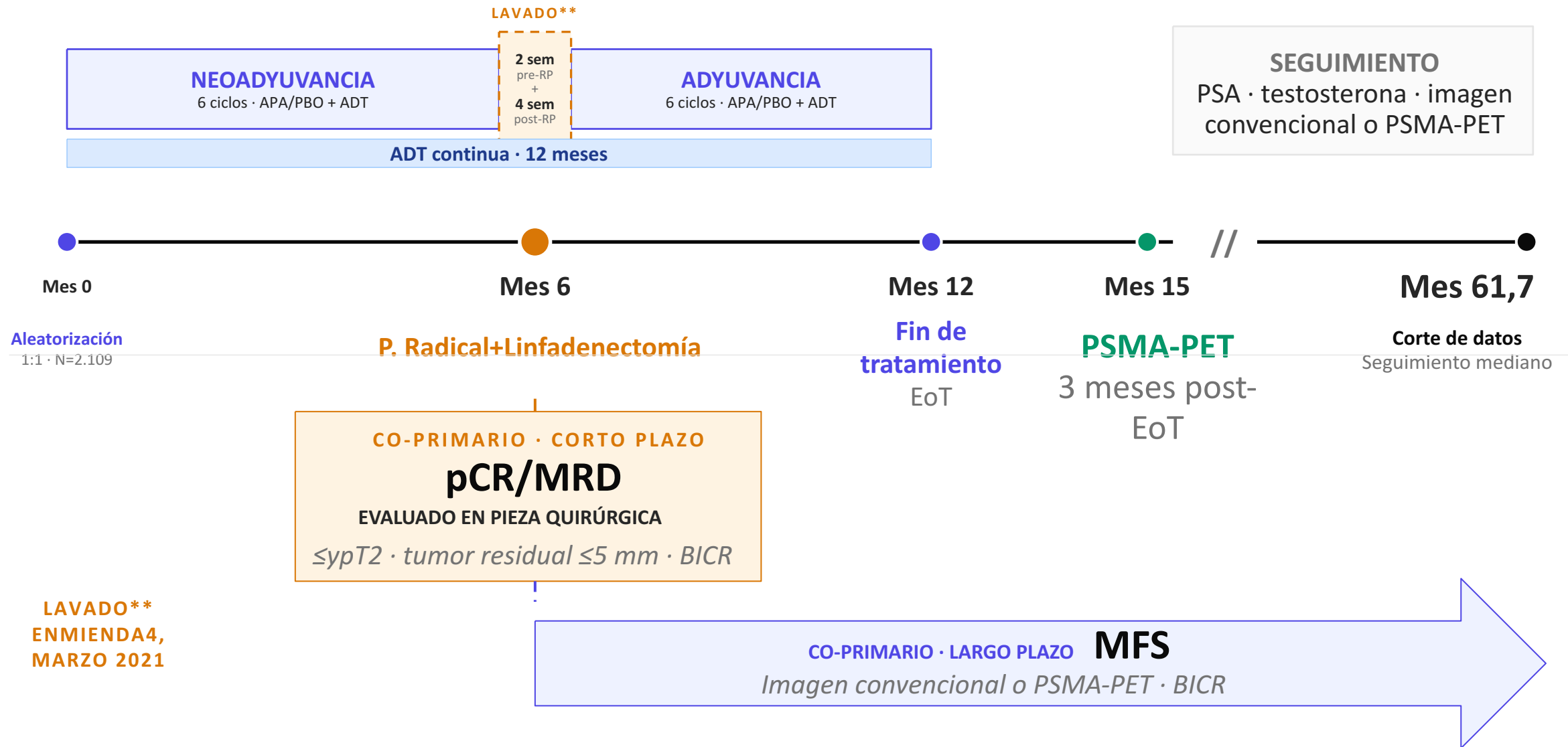
284 eventos · IC 0,67–1,07 · P = 0,15

POR QUÉ NO LLEGA LA IMAGEN CONVENCIONAL

El PSMA-PET detecta antes y a PSA más bajo ➡ La detección precoz por PSMA disparó tratamiento de rescate

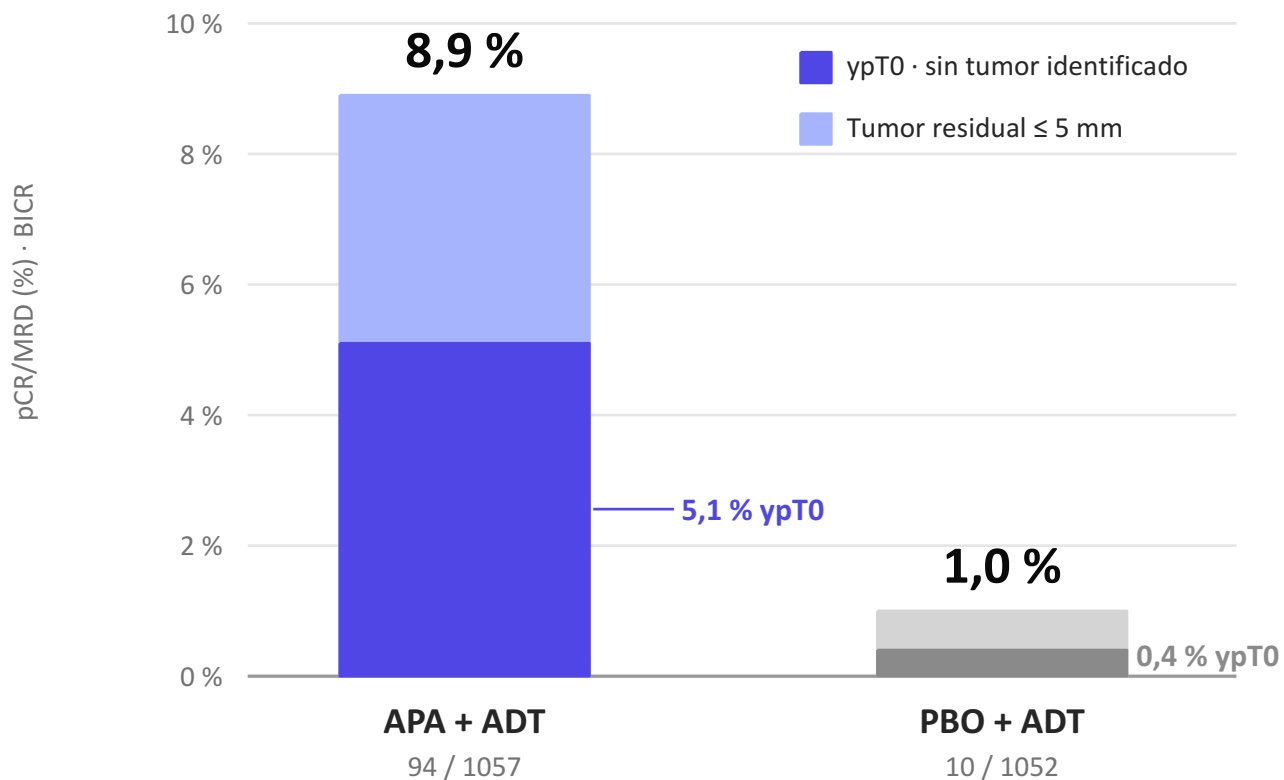
- Recibieron terapia subsiguiente el 42,4% frente al 56,7%.

Los co-primarios, en su momento



pCR/MRD: la respuesta patológica se multiplica por 9

Respuesta patológica en la pieza quirúrgica, evaluada por revisión central ciega (BICR) · N = 2.109



ODDS RATIO

10,17

IC 95 % 5,27 – 19,64
p < 0,0001

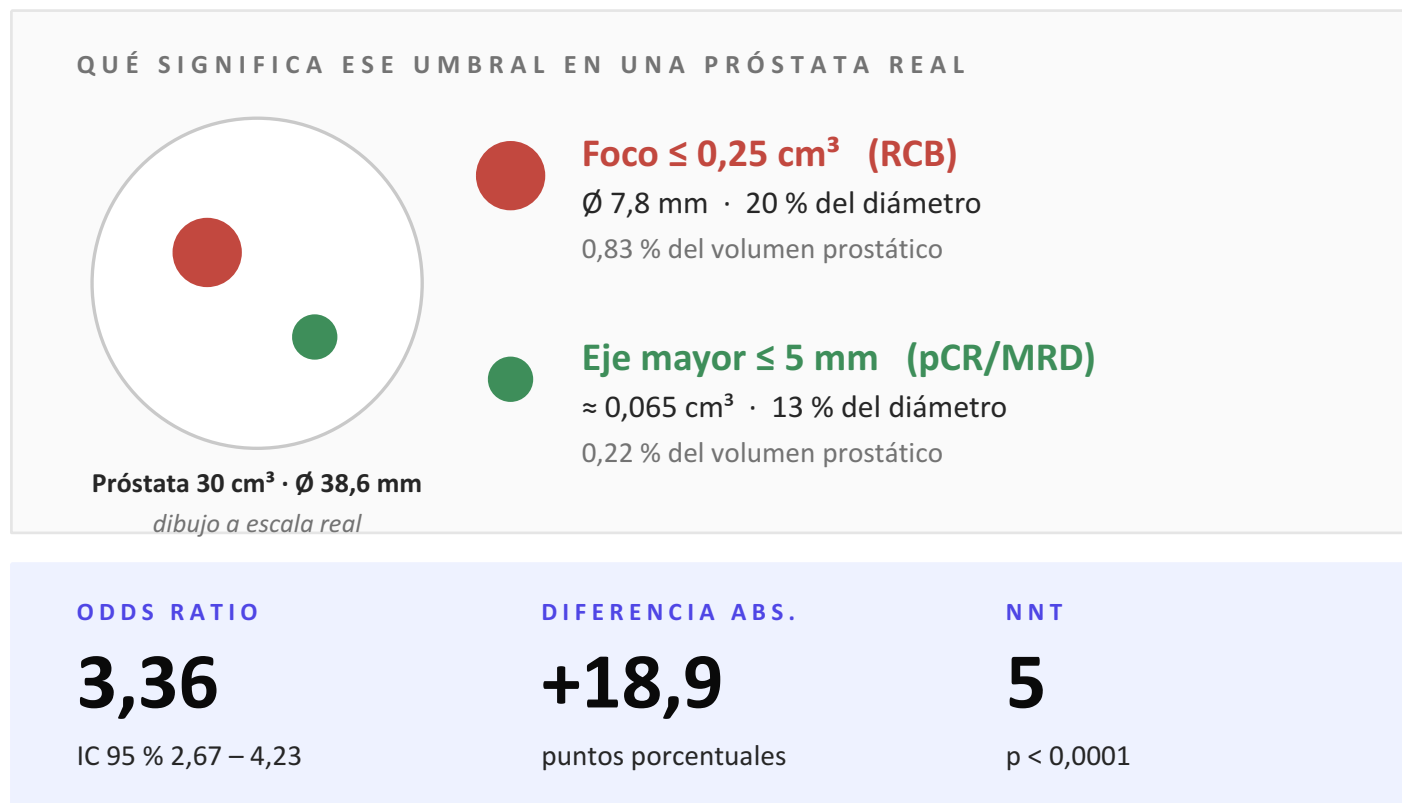
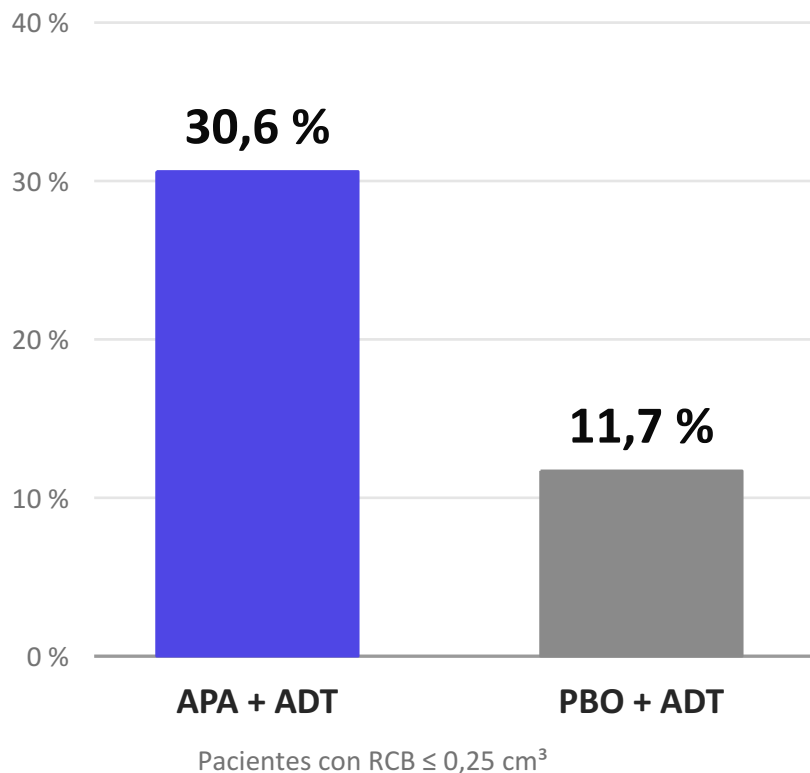
Potencia antitumoral

EFFECTO EN TODOS LOS SUBGRUPOS

pCR/MRD: ausencia de tumor (ypT0) o tumor residual con eje mayor ≤ 5 mm en enfermedad órgano-confinada (≤ypT2, N0), por revisión central ciega. · RCB: carga tumoral residual ≤ 0,25 cm³ en enfermedad órgano-confinada (≤ypT2, N0).
OR de regresión logística ajustada por los factores de estratificación (Gleason 7 vs ≥8, N0 vs N1, región); p de Cochran-Mantel-Haenszel. · Taplin et al. N Engl J Med 2026; modificada de Taplin et al. ASCO 2026.

MRD por carga tumoral residual $\leq 0,25 \text{ cm}^3$

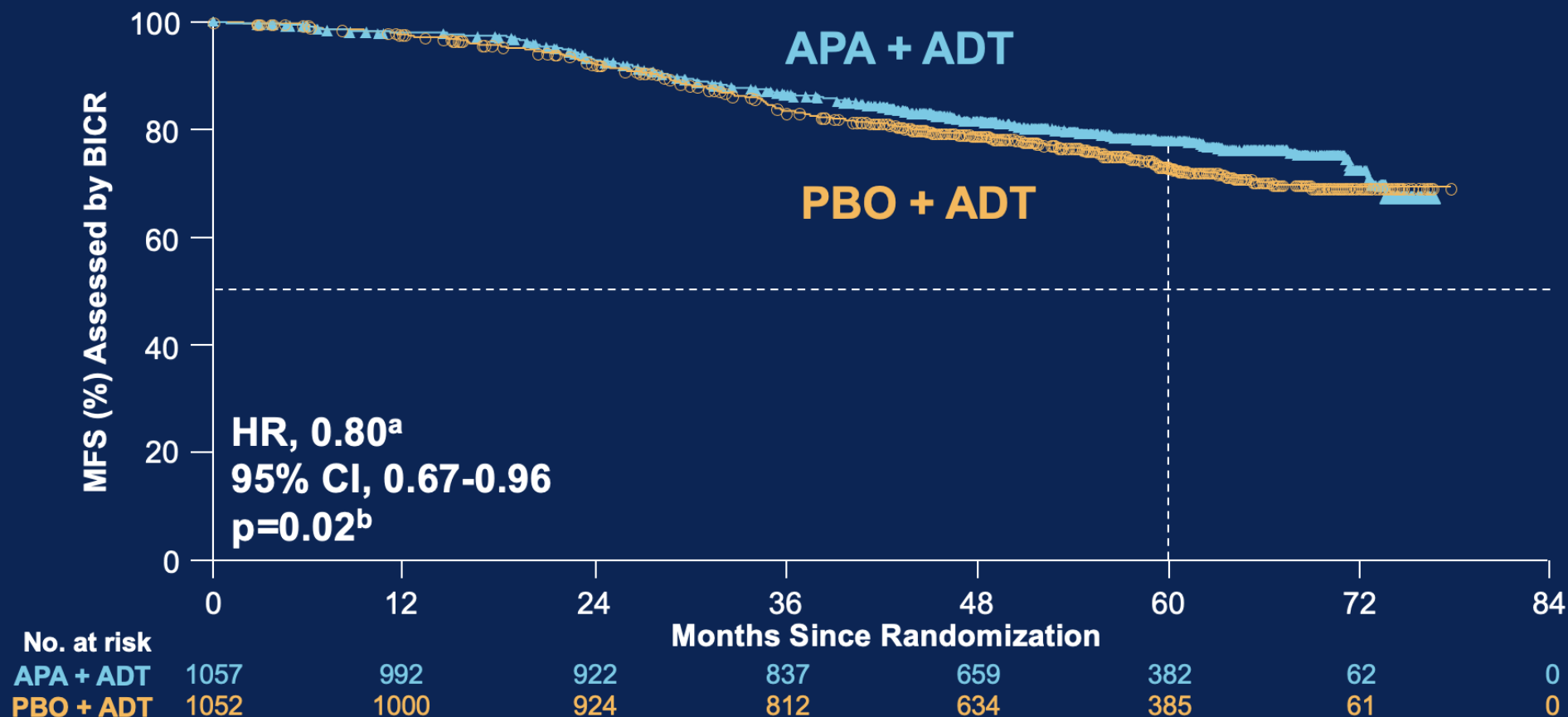
Endpoint exploratorio (RCB) · enfermedad órgano-confinada con foco residual $\leq 0,25 \text{ cm}^3$



El umbral exploratorio es casi 4 veces más ancho que el del endpoint primario ($\approx 0,065 \text{ cm}^3$): por eso captura tres veces más pacientes que el 8,9 % de la pCR/MRD.

Esferas de volumen equivalente; la próstata es un elipsoide, los diámetros son orientativos. En una próstata de 25 cm^3 el foco de $0,25 \text{ cm}^3$ representa el 1,00 % del volumen. · Taplin et al. N Engl J Med 2026.

Dual Primary End Point Met: MFS by Conventional or PSMA-PET Imaging



20% reduction in the risk of metastasis or death after 1 year of perioperative APA + ADT with RP by BICR

Investigator-assessed MFS was consistent:

- HR, 0.74;
95% CI, 0.62-0.87;
p=0.0004

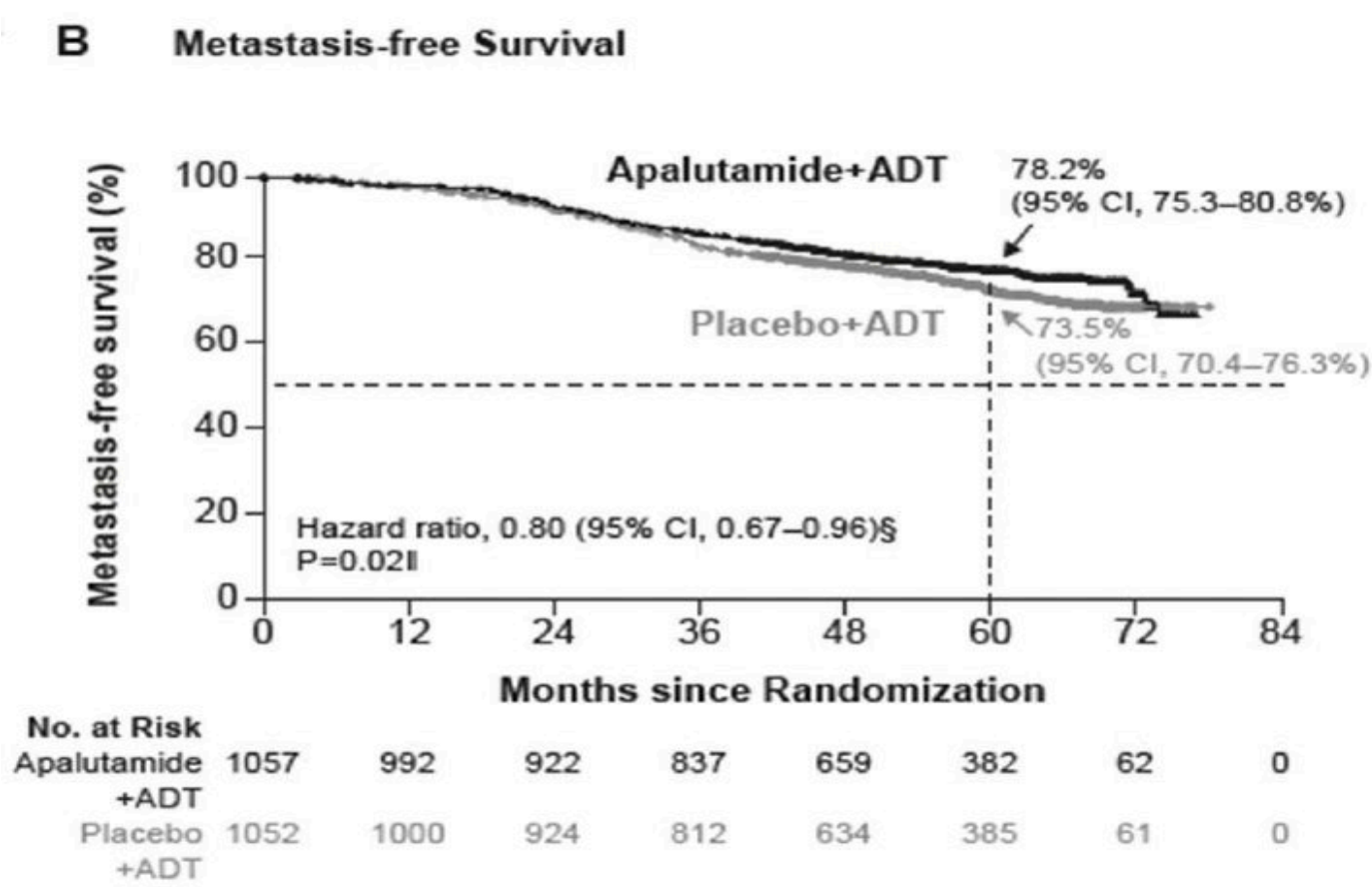
MFS: Time to first occurrence of radiographic distant metastasis based on conventional imaging or PSMA-PET imaging, pathologic finding of distant metastasis, or death from any cause

^aHazard ratio (HR) is from stratified proportional hazards model. HR <1 favors APA + ADT.

^bp Value is from a log-rank test stratified by Gleason score (7, ≥8), nodal status (N0, N1), geographic region (North America, Europe, and rest of the world).

MFS: HR 0,80, P = 0,02

Curva Kaplan-Meier del estudio · 472 eventos (99% de los planificados)



HR

0,80

IC 95% 0,67–0,96

P value

0,02

vs α 0,04

Δ absoluta 5 a

+4,7%

78,2% vs 73,5%

NNT

21

evitar 1 metástasis

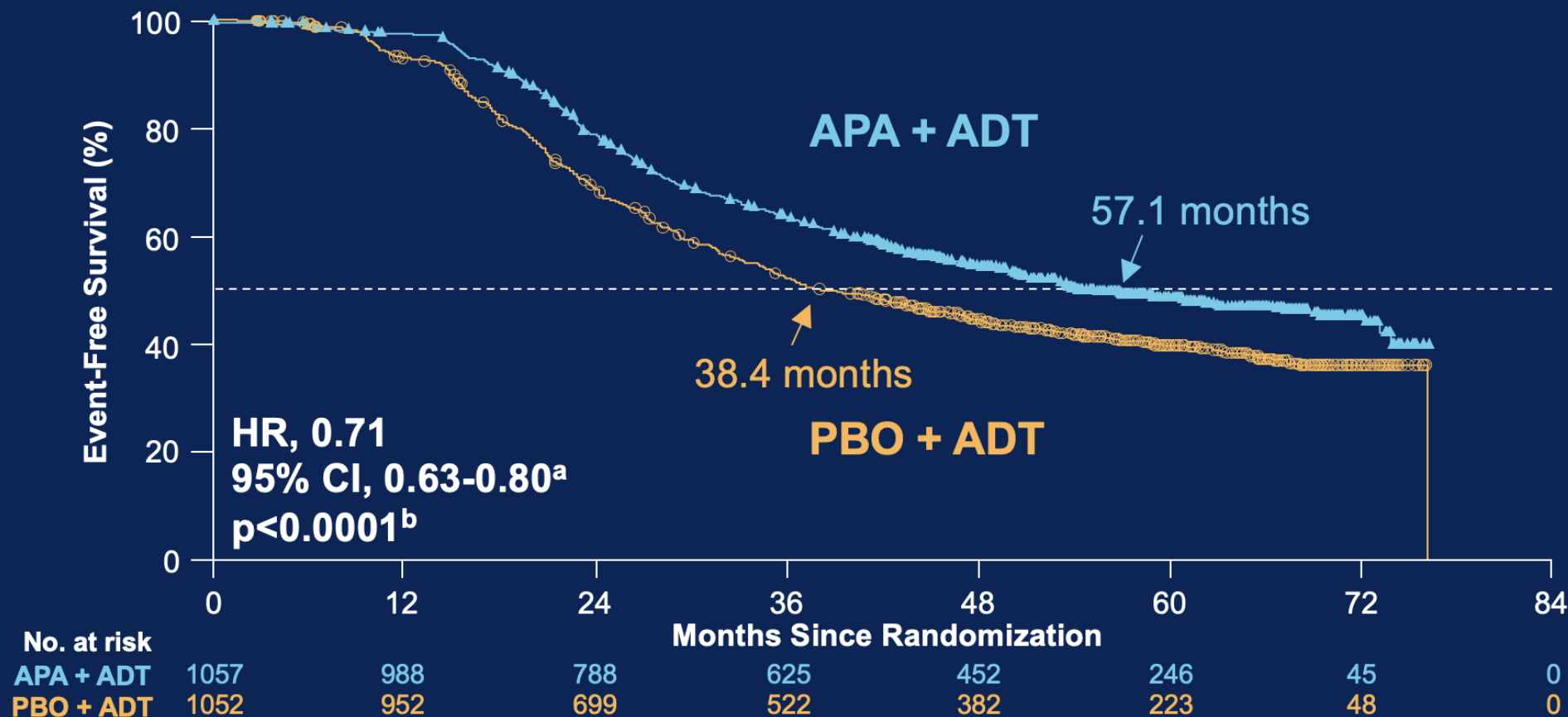
MAGNITUD COMPARABLE A ESTÁNDARES

Tamoxifeno extendido: **+4,1%** · **NNT 25**

CMF mama N– alto riesgo: **+5,0%** · **NNT 20**

PROTEUS apalutamida: **+4,7%** · **NNT 21**

Event-Free Survival



29% reduction in the risk of oncologic event or death

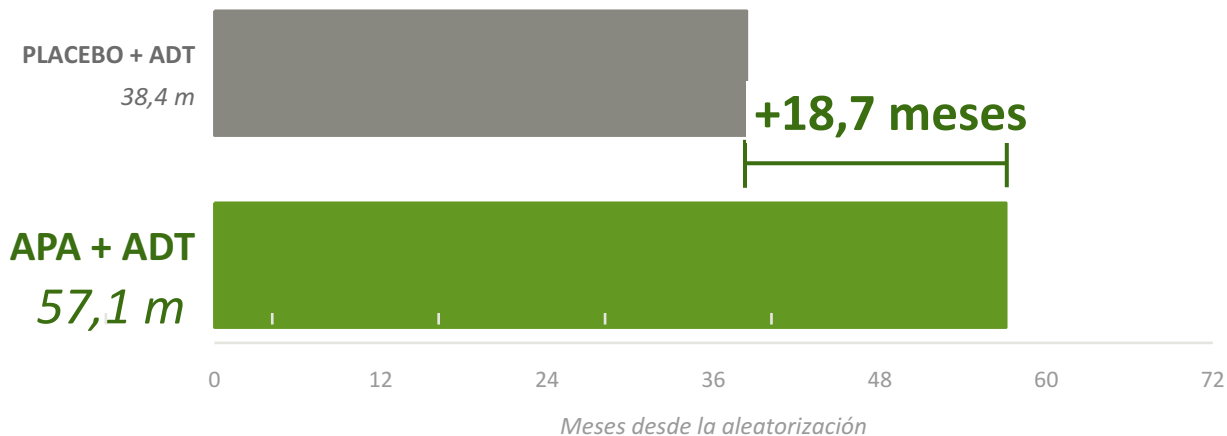
EFS: Time to first of BCF (PSA progression) or local or regional recurrences or distant metastasis, or death by any cause

^aHR is from stratified proportional hazards model; HR < 1 favors APA + ADT.

^bp Value is from a log-rank test stratified by Gleason score (7, ≥8), nodal status (N0, N1), geographic region (North America, Europe, and rest of the world).

Event-Free Survival: el primer signo de recaída

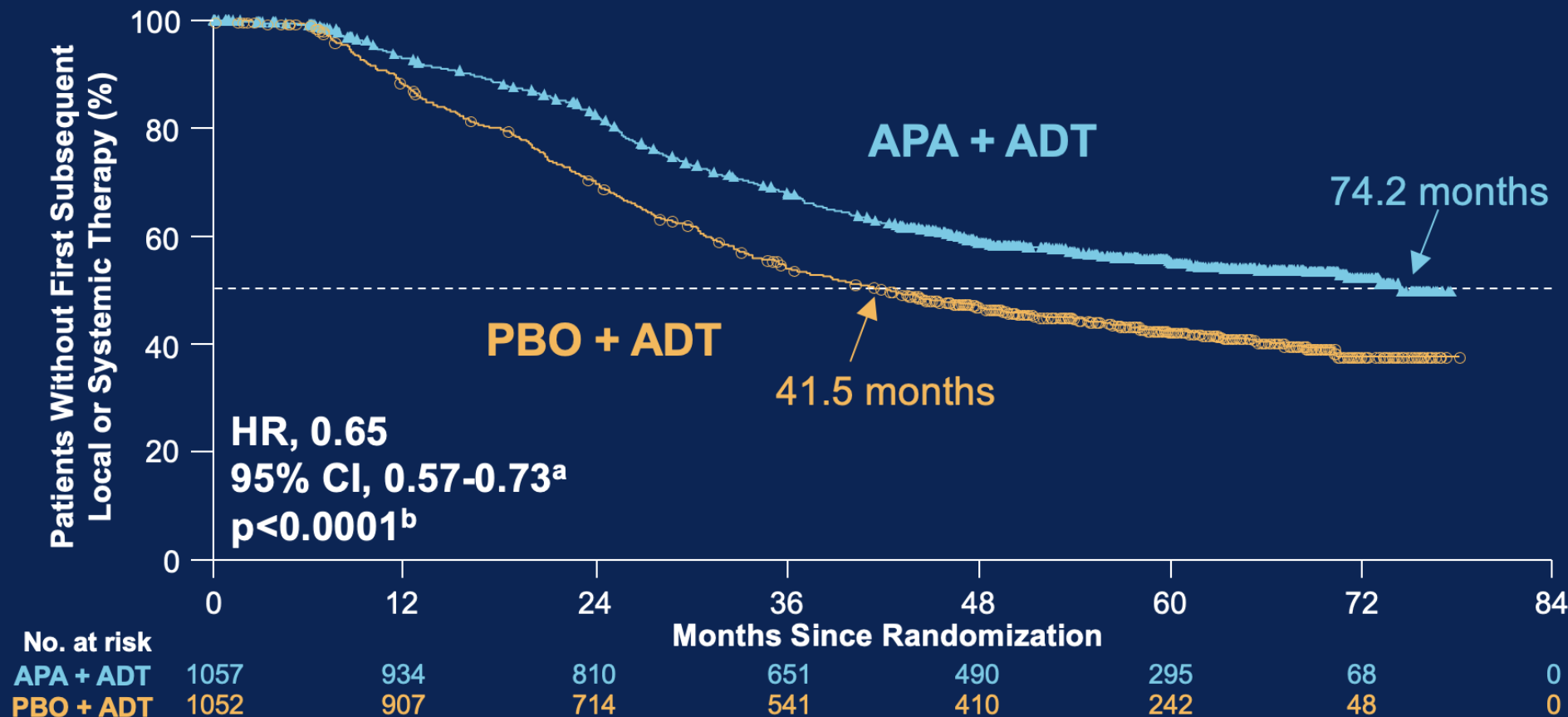
Mediana de tiempo hasta primer evento



HR 0,71 (IC 95% 0,63–0,80) · **–29% riesgo** · $p < 0,001$ · 501 vs 607 eventos

FALLO BIOQUÍMICO, RECURRENCIA LOCAL/REGIONAL, M+ o Muerte por cualquier causa

Time to First Subsequent Therapy



Nearly 3 years' treatment-free interval added with APA + ADT compared with PBO + ADT

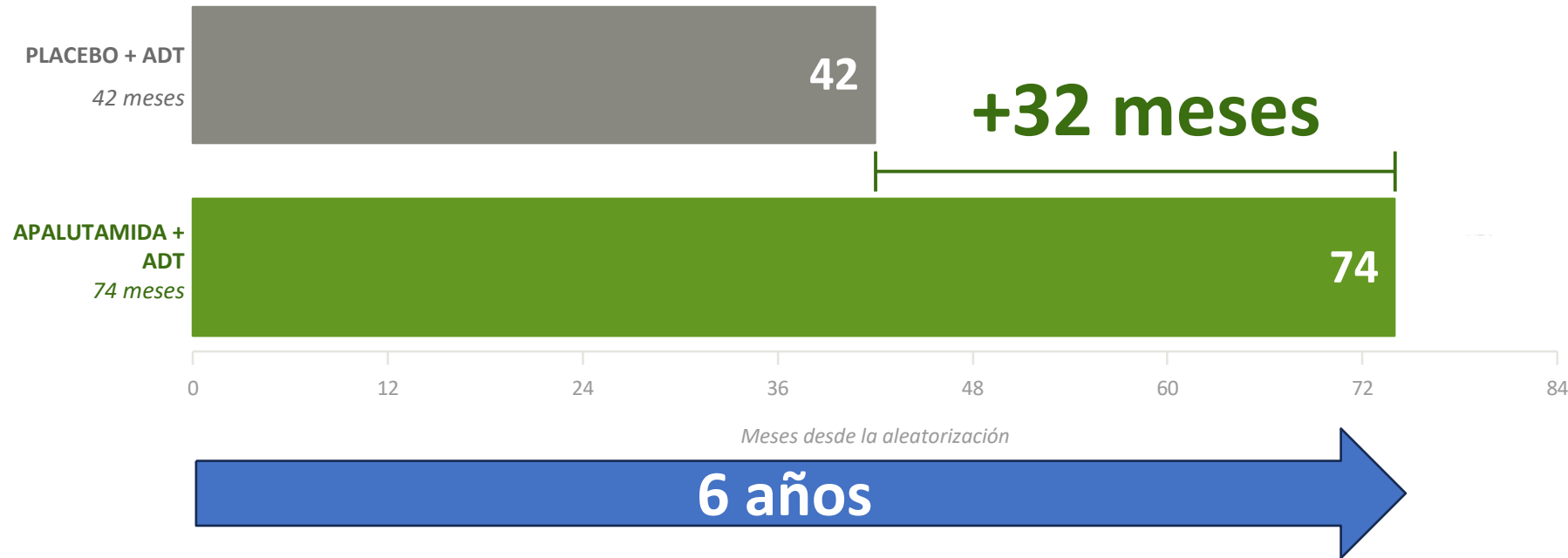
Time to first subsequent therapy: Time to local, regional, or systemic therapy, including reinstitution of ADT

^aHR is from stratified proportional hazards model; HR <1 favors APA + ADT.

^bp Value is from a log-rank test stratified by Gleason score (7, ≥8), nodal status (N0, N1), geographic region (North America, Europe, and rest of the world).

Apalutamida retrasa la necesidad del siguiente tratamiento

Mediana de 74 vs 42 meses · 32 meses más libres de tratamiento



42% vs 57% recibió algún tratamiento subsiguiente (n=448 vs 597)

Siete medidas en la misma dirección.

El único endpoint que no alcanza significación es el que menos eventos tiene

Tiempo a CRPC*	Resistencia a castración	HR 0,59	-41 %
Tiempo a tto subsiguiente	Necesidad de volver a actuar	HR 0,65	-35 %
Tiempo a metástasis	Muertes censuradas	HR 0,68	-32 %
EFS	Primer evento de cualquier tipo	HR 0,71	-29 %
MFS · investigador*	Evaluación no ciega	HR 0,74	-26 %
MFS · co-primario	Convencional o PSMA-PET	HR 0,80	-20 %
MFS · imagen convencional sola	284 eventos · IC 0,67–1,07	HR 0,84	P = 0,15

Casi 5 años

hasta el primer evento
EFS 57,1 vs 38,4 meses

Más de 6 años

hasta el siguiente tratamiento
74,2 vs 41,5 meses

*P nominal

Seis medidas que convergen entre 0,59 y 0,80. La séptima tiene 284 eventos frente a 472: misma dirección, menos potencia.

39,6% en grado 3/4

1 · ATRIBUIBLE A APALUTAMIDA

TEAE grado 3/4 · apalutamida vs placebo **39,6%** vs 31,0%

8,6 pp

2,8 pp

5,8 pp

■ **Rash G3** 3,0% vs 0,2% — un tercio del exceso

■ Otros TEAE grado 3/4 — desglose por Tabla 3

El rash llega a G3 sobre todo por extensión (>30% de superficie corporal), no necesariamente por gravedad sistémica (CTCAE v5).

2 · CÓMO SE MANEJA (apalutamida vs placebo)

Interrupción de dosis **14,7%** vs 7,7%

Reducción de dosis **11,6%** vs 2,6%

Discontinuación **7,4%** vs 2,7%

92,6% no suspendió el tratamiento por toxicidad

Esquema con intención curativa, limitado a 1 año

Dos ensayos, dos pacientes distintos

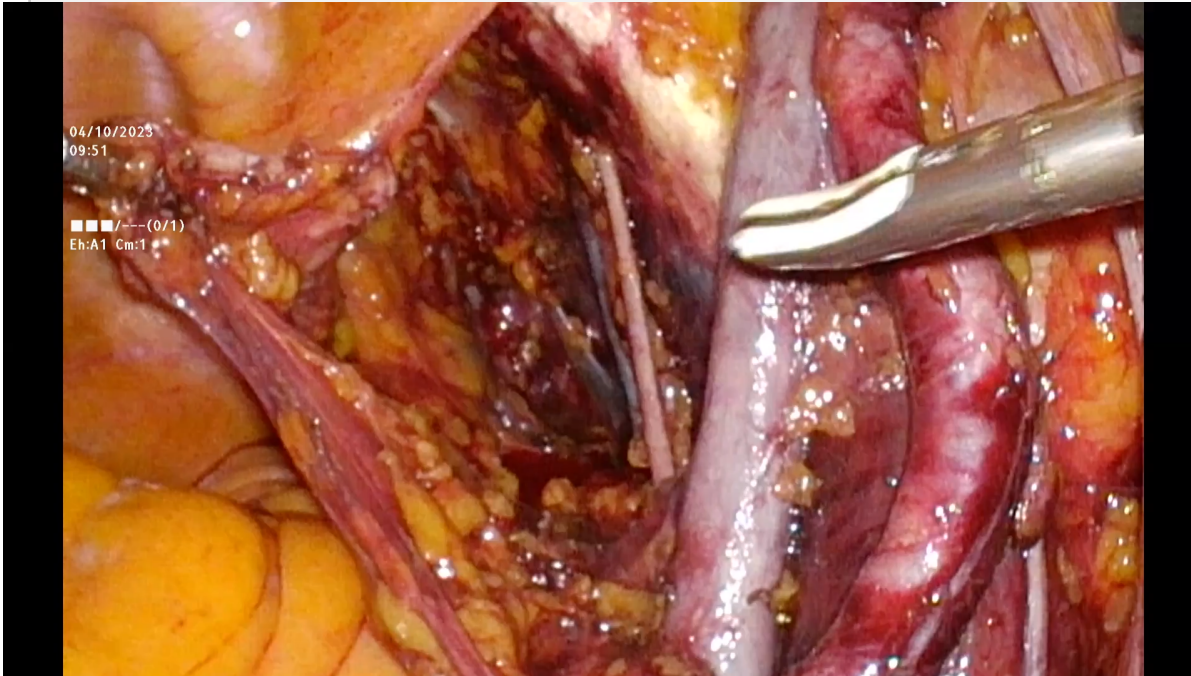
No compiten: uno tiene indicación quirúrgica y el otro no

	PROTEUS <i>agresivo y operable</i>	STAMPEDE-M0 <i>agresivo, no operable</i>
Gleason 8–10	95,8 %	79 %
cT3–T4	35,4 %	≈ 92 %
cN+	12,3 % <i>bajo bifurcación ilíaca</i>	39 % <i>sin techo anatómico</i>
PSA mediano	14,8 ng/mL	34 ng/mL
PS ≥ 1	3,4 % <i>ECOG</i>	≈ 18–19 % <i>WHO, admite PS 2</i>
Terapia local	Prostatectomía 94–96 % <i>+ linfadenectomía</i>	Radioterapia 85 % <i>en cN+, solo 71 %</i>

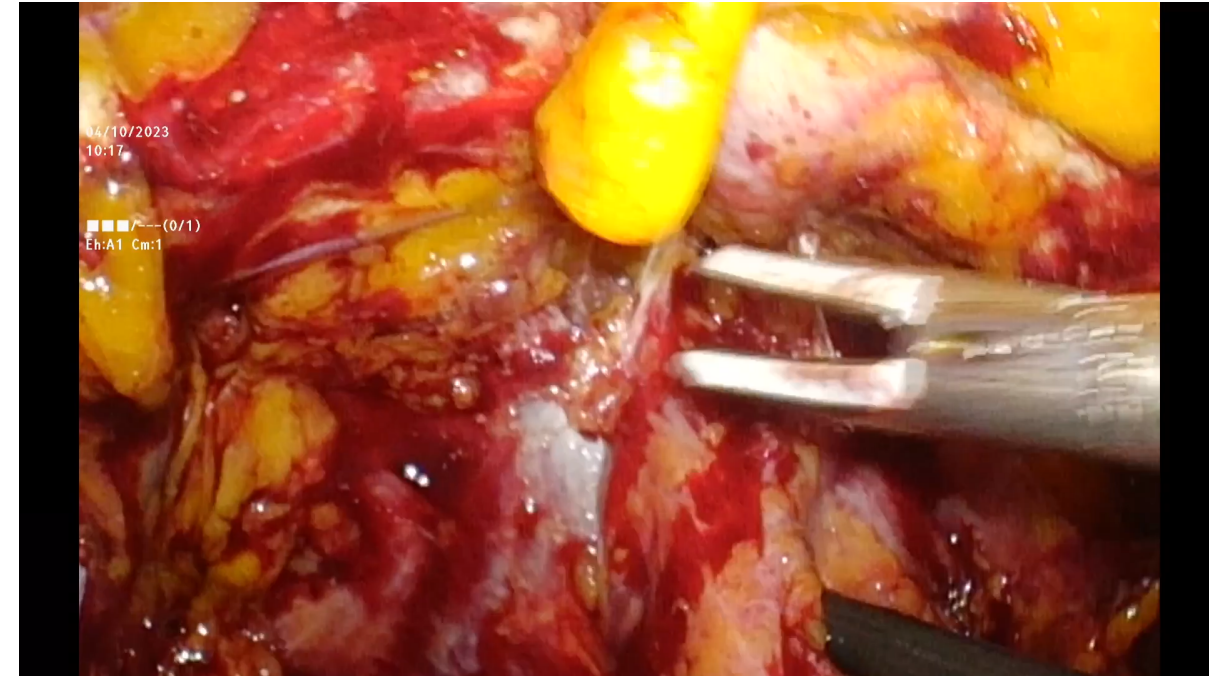
Son pacientes distintos desde el día que entran en la consulta

No es más difícil por el fármaco. Es difícil por el caso.

Dos casos operados dentro de PROTEUS · cirujano ciego al brazo de tratamiento



refuta el sangrado y la disección ganglionar



refuta la fibrosis y la pérdida de planos

116 pacientes operados

Doble ciego el cirujano no sabía el brazo

MI LECTURA DE PROTEUS

1

Cubre un hueco real

Primer fase 3 positivo en perioperatorio

2

Optimiza la cirugía

Resultados locales (ypT0/MRD 8,9% vs 1,0%, márgenes) y oncológicos (EFS, tiempo al siguiente tratamiento, MFS)

3

Toxicidad acotada

Doce meses de tratamiento, no indefinidos

4

Un ensayo que se adaptó

Incorporó el PSMA cuando cambió la práctica

La cirugía tocó techo en resultados oncológicos. PROTEUS la optimiza.

El proyecto PROTEUS



Los resultados no se leen solo con el NEJM.