

PROTEUS-vizsgálat: a magas rizikójú prosztatarák kezelésének jövője?

Fazekas Tamás dr.^{1,2}, Küronya Zsófia dr.^{3,4}

¹Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest, Magyarország

²Semmelweis Egyetem, Transzlációs Medicina Központ, Budapest, Magyarország

³Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest, Magyarország

⁴Semmelweis Egyetem, Klinikai Onkológiai Tanszék, Budapest, Magyarország



Levelező szerző: Dr. Fazekas Tamás, e-mail: fazekas.tamas@semmelweis.hu

Összefoglalás

A PROTEUS-vizsgálat az utóbbi évek egyik legfontosabb prosztatarákkal kapcsolatos vizsgálata, mely potenciálisan paradigmaváltást eredményezhet a magas rizikójú prosztatarák kezelésében. A fázis III randomizált, placebo-kontrollált, kettős vak vizsgálat elsőként igazolta, hogy a magas rizikójú, lokalizált vagy lokálisan előrehaladott prosztatarákban a radikális prostatectomiához társított perioperatív kombinált szisztémás androgén-deprivációs kezelés (ADT) és apalutamid javítja a patológiai válaszarányt (8,9% vs. 1,0%; OR: 10,17; 95% CI: 5,27–19,64; $p < 0,001$) és a metasztázismentes túlélést (5 éves MFS: 78,2% vs. 73,5%; HR: 0,80; 95% CI: 0,67–0,96; $p = 0,02$) az ADT + placebo kontrollcsoportéhoz képest. Az eredményeket ugyanakkor árnyalja, hogy a kontrollkaron alkalmazott perioperatív ADT-kezelés nem tükrözi a jelenlegi standard sebészeti gyakorlatot. A PROTEUS ezért bár fontos bizonyítékot szolgáltat a perioperatív szisztémás intenzifikáció biológiai és klinikai hatásosságára, ugyanakkor a stratégia rutinszerű alkalmazásához további betegválasztási, biomarker-, funkcionális és hosszú távú túlélési adatok szükségesek.

KULCSSZAVAK

PROSZTATARÁK, UROONKOLÓGIA

PROTEUS Trial – The Future of High-Risk Prostate Cancer Treatment?

SUMMARY

The PROTEUS trial is one of the most important prostate cancer studies of recent years and has the potential to result in a paradigm shift in the treatment of high-risk prostate cancer. This phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial was the first to demonstrate that, in patients with high-risk localized or locally advanced prostate cancer, perioperative systemic treatment with androgen deprivation therapy (ADT) plus apalutamide in conjunction with radical prostatectomy improves pathological response rates (8.9% vs. 1.0%; OR 10.17; 95% CI 5.27–19.64; $p < 0.001$) and metastasis-free survival (5-year MFS: 78.2% vs. 73.5%; HR 0.80; 95% CI 0.67–0.96; $p = 0.02$) compared with ADT plus placebo.

However, interpretation of these findings is complicated by the fact that perioperative ADT used in the control arm does not reflect current standard surgical practice. Thus, although PROTEUS provides important evidence for the biological and clinical efficacy of perioperative systemic treatment intensification, further data on patient selection, biomarkers, functional outcomes, and long-term survival are required before this strategy can be routinely implemented in clinical practice.

KEYWORDS

PROSTATE CANCER, UROONCOLOGY

A PROTEUS felépítése

A PROTEUS egy fázis III randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat, amelybe 18 országból, 184 centrumból összesen 2109 beteget vontak be. A betegeket 1:1 arányban rando-

mizálták ADT + apalutamid (240 mg/nap) kombinációra vagy ADT + placebo-ra (1). A beválogatott betegek összesen hat-hat, 28 napos ciklusból álló kezelésben részesültek a radikális prostatectomia és a kismencedei lymphadenectomy előtt, illetve azt követően. A medián követési idő 61,7 hónap volt. A kettős

1. TÁBLÁZAT: A BEVÁLOGATOTT BETEGEK FŐ JELLEMZŐI ÉS A VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

Vizsgálati populáció	N=2109; ADT + apalutamid: 1057 beteg; ADT + placebo: 1052 beteg Medián utánkövetés: 61,7 hónap
Kiindulási rizikó	Medián életkor: 66 év Gleason ≥ 8 : 95,8% Klinikai T3/T4: 35,5% Klinikai N1: 12,3% Medián PSA: 14,8 ng/ml; a betegek kb. 60%-ának PSA-ja <20 ng/ml
Elsődleges patológiai végpont	pCR/MRD: 8,9% vs. 1,0%; OR: 10,17; 95% CI: 5,27–19,64; $p<0,001$ Valódi ypT0: 5,1% vs. 0,4%
Sebészi patológia	Pozitív sebészi szél: 20,9% vs. 42,7% ypT2 feletti stádium: 53,1% vs. 70,6% Patológiai nyirokcsomó-érintettség: 23,3% vs. 24,4%
Primer MFS végpont	5 éves MFS: 78,2% vs. 73,5%; HR: 0,80; 95% CI: 0,67–0,96; $p=0,02$ Végpontesemények száma: 20,3% vs. 24,4%
PSMA-PET hatása	Az MFS-események többségét PSMA-PET azonosította: 53,0% az apalutamidkaron és 60,7% a placebokaron. A csak konvencionális képalkotással mért MFS nem javult szignifikánsan: HR: 0,84; 95% CI: 0,67–1,07.
Szekunder végpontok	Eseménymentes túlélés: 57,1 vs. 38,4 hónap; HR: 0,71; $p<0,001$ Első következő lokális/szisztémás kezelésig eltelt idő: 74,2 vs. 41,5 hónap; HR: 0,65; $p<0,001$ Távoli metasztázis ideje: HR: 0,68; $p<0,001$
Salvage kezelés	Későbbi kezelések: 42,4% vs. 56,7% Posztoperatív radioterápia: 26,6% vs. 36,8% Hormonkezelés: 34,0% vs. 46,5%
Exploratív eredmények	Alacsony reziduális tumorteher: 30,6% vs. 11,7% Kasztrációrezisztens prosztatarák kialakulásáig eltelt idő: HR: 0,59; 95% CI: 0,46–0,76
Biztonságosság	Grade 3-4 mellékhatás: 39,6% vs. 31,0% Súlyos mellékhatás: 19,3% vs. 16,4% Kezelés megszakítása mellékhatás miatt: 7,4% vs. 2,7% Dóziscsökkentés: 14,7% vs. 7,7%
Gyakori mellékhatások	Hőhullám: 63,4% vs. 56,5% Vizeletinkontinencia: 50,2% vs. 50,9% Erectilis diszfunkció: 41,6% vs. 41,4% Fáradtság: 27,7% vs. 26,8% Kiütések: 21,2% vs. 10,0%
Halálozás	Összhalálozás: 8,8% vs. 8,3%

Rövidítések: ADT: androgénprivációs terápia; PSA: prosztataspecifikus antigén; pCR: patológiai komplett remisszió; MRD: minimális reziduális betegség; ypT: neoadjuváns kezelés utáni patológiai T-stádium; OR: esélyhányados (odds ratio); CI: konfidenciaintervallum; MFS: metasztázismentes túlélés (metastasis-free survival); HR: kockázati arány (hazard ratio); PSMA-PET: prosztataspecifikus membránantigén-pozitronemissziós tomográfia; CRPC: kasztrációrezisztens prosztatarák; SAE: súlyos nemkívánatos esemény (serious adverse event).

elsődleges végpont a patológiai komplett válasz (pCR: ypT0) vagy a minimális reziduális betegség (MRD: ypT2 – maximum 5 mm-es legnagyobb tumorátmérő), valamint a metasztázismentes túlélés (MFS) volt. Az MFS definíciója a konvencionális képalkotóval vagy patológiai igazolt távoli metasztázist, vagy a bármely okból bekövetkező halált foglalt magában. Fontos kiemelni, hogy egy protokollmódosítás után a PSMA-PET-tel kimutatott távoli metasztázisokat is bevonták az MFS-események közé.

Eredmények: biológiai válasz és klinikai haszon

A beválogatott betegek fő jellemzőit és a vizsgálat eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. A vizsgálat elérte mindkét elsődleges végpontját: az apalutamiddal történő, perioperatív kezelésintenzifikáció a pCR/MRD arányát 1,0%-ról 8,9%-ra emelte, és a pozitív sebészi szél arányát gyakorlatilag megfe-

2. TÁBLÁZAT: A PROTEUS ERŐSSÉGEI ÉS LIMITÁCIÓI

Terület	Erősség	Limitáció
Vizsgálati dizájn	Nagy III. fázisú vizsgálat; kettős vak, randomizált felépítés; hosszú, kb. 5 éves medián követés.	A kontrollkar nem felel meg a teljes mai standard ellátásnak: a perioperatív ADT + placebo nem azonos a radikális prostatectomia + korai salvage RT/ADT vagy adjuváns RT/ADT stratégiával.
Primer végpont: pCR/MRD	Szignifikáns javulás: 8,9% vs. 1,0%; OR: 10,17; $p < 0,001$. A pozitív sebési szél aránya 20,9%-ra vs. 42,7%-ra csökkent.	A pCR/MRD nem betegközpontú végpont, és lokalizált prosztatákban nem validált köztes végpont a túlélésre.
Primer végpont: MFS	Szignifikáns MFS-előny: HR 0,80; $p = 0,02$; 5 éves MFS: 78,2% vs. 73,5%.	A végpont meghatározását a vizsgálat közben PSMA-PET-tel bővítették; az események többségét PET-tel detektálták. A konvencionális képalkotással mért MFS nem volt szignifikáns. A PET-alapú MFS OS-surrogatum szerepe még nem bizonyított.
Teljes túlélés	Az összesített halálozás körülbelül 8,5% volt; HR: 1,08.	Az OS exploratív biztonságossági végpont volt; a vizsgálat jelenleg nem igazolt túlélési előnyt, az adatok éretlenek.
Betegkiválasztás és általánosíthatóság	Széles magas rizikójú populáció: a betegek 95,8%-a Gleason ≥ 8 , valamint cN1 betegek is reprezentáltak.	Többnyire grade-vezérelt magas rizikó; alacsonyabb T3/T4 arány. Nincs validált prediktív biomarker arra, hogy ki profitál igazán az ADT + apalutamid intenzifikációból.
Posztoperatív radioterápia	Az adjuváns és salvage sugárkezelés megengedett volt a kezelőorvos döntése alapján, ami részben real-world jellegűvé teszi a vizsgálatot.	A sugárkezelés indikációja nem volt protokoll szerint standardizálva. A posztoperatív sugárkezelés aránya 26,6% vs. 36,8% volt, ami különbségeket mutathat a kezelési gyakorlatban.

lezte (20,9% vs. 42,7%). Ez sebészeti és biológiai szempontból kiemelkedő adat, ám fontos megjegyezni, hogy sem a patológiai válasz, sem a sebési szél nem betegközpontú végpontok, valamint lokalizált prosztatákban nem feltétlenül követik a túlélési vagy életminőségi végpontokat (2). A kombinált kezelés a másik elsődleges végpontot, az MFS-t is szignifikánsan javította (5 éves MFS: 78,2% vs. 73,5%, HR: 0,80; 95% CI: 0,67–0,96; $p = 0,02$). A szekunder végpontok következetesen az apalutamidkar előnyét támasztják alá (1. táblázat): későbbre tolódott az eseménymentes túlélés időpontja, az első további lokális vagy szisztémás kezelés, valamint a távoli metasztázisok megjelenése. Ezek a különbségek klinikailag relevánsak, mivel a PSA-relapsus, az ismételt képalkotás, a salvage radioterápia és az újabb szisztémás terápia indításának késleltetése sok beteg számára önmagában is előnyt jelenthet.

Megbeszélés, limitációk

A vizsgálat erősségeit és limitációit a 2. táblázatban foglaltuk össze. A PROTEUS az első nagy, fázis III vizsgálatok

egyike, amelyben a primer MFS-végpontba a PSMA-PET-tel kimutatott távoli metasztázisokat is bevonták. A PSMA-PET beemelése a protokollba korszerű és megfelel számos ország klinikai gyakorlatának, de egyben megnehezíti az eredmények értelmezését. A primer MFS-végpontra vonatkozó protokollmódosítás után a PSMA-PET-en észlelt távoli metasztázisokat is magában foglalt, valamint az MFS-események többsége PET-alapú volt (53 vs. 61%). Tovább árnyalja a képet, hogy a csak konvencionális képalkotással értékelt MFS nem mutatott szignifikáns különbséget (HR: 0,84; 95% CI: 0,67–1,07). A fentiek tükrében a kimutatott MFS-előny klinikai jelentőségének értelmezése nem teljesen azonos a kizárólag konvencionális képalkotáson alapuló MFS-ével. A PSMA-PET ugyanis korábban azonosíthatja a kis volumenű metasztatikus betegséget, miközben az ilyen módon igazolt progresszió hosszú távú túlélési jelentősége és a validált surrogatum értéke még nem tisztázott.

További limitáló tényező, hogy a beválogatási kritériumok nem fedték le teljes mértékben sem az Európai Urológus Társaság (EAU), sem az NCCN irányelvek alapján definiált magas rizikójú, lokalizált vagy lokálisan előrehaladott stá-

diumot, amely a vizsgálati populáció heterogenitását eredményezte. A betegek döntő többsége Gleason 8–10 daganattal rendelkezett, miközben a PSA a betegek körülbelül 60%-ában 20 ng/ml alatt volt, és csak mintegy harmaduknál szerepelt klinikai T3/T4 stádium. A PROTEUS beválasztási kritériumainak széleskörűségét jól szemlélteti a Martini-Klinik friss vizsgálata, amely szerint a 2012 és 2023 között kezelt, a PROTEUS-kritériumok alapján magas kockázatúnak minősülő betegek mindössze 58%-a tartozott az EAU, illetve 53%-a az NCCN szerinti magas kockázatú csoportba (3). Összességében a fenti adatok inkább grade-vezérelt magas rizikójú populációt jeleznek, nem pedig nagy tömegű, lokálisan előrehaladott betegséget, ezért különösen fontos feladat a későbbiekben a megfelelő, akár ultramagas rizikójú betegek definiálása, akik várhatóan a legtöbbet profitálják a kezelésből.

Végül fontos szem előtt tartani, hogy a vizsgálat megbízhatóan igazolja az apalutamid hozzáadott értékét a perioperatív ADT mellett, ugyanakkor nem hasonlítja össze közvetlenül a teljes PROTEUS-kezelési stratégiát a jelenlegi sebészi standarddal, vagyis a radikális prostatectomiával, majd PSA által vezérelt korai salvage kezeléssel. A vizsgálati elrendezésből adódóan ezért nem tudjuk megítélni, hogy az intenzívebb perioperatív kezelési stratégia jobb-e a jelenleg alkalmazott műtéti megközelítésnél. A kérdés megválaszolását segítheti a PROTEUS folyamatban lévő, mintegy 400 beteget bevonó alvizsgálata, amely a PROTEUS-kezelési stratégiát közvetlenül a radikális prostatectomiával hasonlítja össze.

Mit jelenthet ez a jövőbeli gyakorlatban?

A PROTEUS kétségtelenül mérföldkő a prosztatarák kezelésében, eredményei azonban nem ültethetők át automatikusan a jelenlegi kezelési algoritmusba. Fontos kiemelni, hogy az apalutamid és ADT kombinációja jelenleg még nem törzkönyvezett a PROTEUS-vizsgálatban alkalmazott indikációban. A vizsgálat klinikai és szabályozási értelmezésének egyik fontos korlátja, hogy a kontrollkaron alkalmazott perioperatív ADT nem tükrözi a jelenlegi standard sebészi kezelést, amely radikális prostatectomiát jelent rutin perioperatív ADT nélkül. A vizsgálat eredményei ugyanakkor egy új kezelési paradigma lehetőségét vetik fel: a sebészi kezelés köré épített szisztémás terápiás intenzifikáció a jövő egyik valós fejlesztési iránya lehet. A leginkább ígéretes célcsoportot feltehetően azok a klinikailag és/vagy molekulárisan különösen magas rizikójú betegek jelenthetik, akiknél a mikrometasztatikus progresszió valószínűsége nagy, a lokális kontroll sebészileg kihívást jelent, és a beteg várható élettartama, állapota, valamint preferenciái alapján a kezeléssel járó többletteleher vállalható. A PROTEUS-vizsgálat adatait látva a fő kérdés már nem az, hogy lehet-e perioperatívan intenzifikálni, hanem az: kinél éri meg igazán. A jövőben biomarker-vezérelt beteg kiválasztásra, standardizált PSMA-PET-alapú végpontokra, betegközpontú funkcionális adatokra és költséghatékonysági elemzésekre lesz szükség ahhoz, hogy az apalutamid + ADT valódi helye meghatározható legyen a magas rizikójú lokalizált vagy lokálisan előrehaladott prosztatarák kezelésében.

Irodalom

1. Taplin ME, Gleave M, Shore ND, Lopez-Gitlitz A, Kretschmer A, Efstathiou E, et al. Perioperative Apalutamide in High-Risk Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2026; 395(6): 546–60.
2. Miszczyk M, Rajwa P, Fazekas T, Briganti A, Karakiewicz PI, Rouprêt M, et al. The State of Intermediate Clinical Endpoints as Surrogates for Overall Survival in Prostate Cancer in 2024. *European urology oncology* 2024; 7(6): 1195–8.
3. Hoeh B, Mazzucato G, Tennstedt P, Ekrutt J, Preisser F, Budäus L, et al. Natural History of Patients Eligible for PROTEUS Diagnosed with Prostate Cancer and Treated with Radical Prostatectomy Without Perioperative Systemic Treatment. *European Urology Focus*. 2026.