

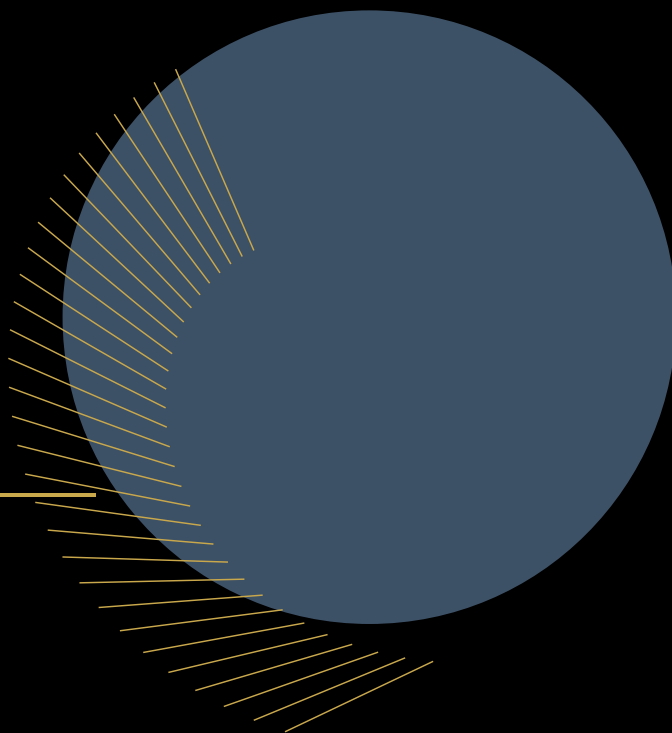
CÂNCER DE PRÓSTATA — TRILHA 4

mHSPC e mCRPC

Cenário Metastático
Aprofundado

ADT • Intensificação • Novos Agentes

BRCA • PARP • 177Lu-PSMA



Dr.

ALEXANDRE SATO

Urologia e Cirurgia Robótica

SUMÁRIO

01 mHSPC — Definição e Classificação

- Volume alto vs. baixo (CHAARTED)
- Alto risco (LATITUDE)
- Sincrônico vs. metacrônico

02 mHSPC — Intensificação Terapêutica

- ADT + docetaxel, abiraterona, enzalutamida, apalutamida
- Tripla terapia: darolutamida e enzalutamida + docetaxel
- ARASENS, PEACE-1, TITAN, ARCHES

03 mCRPC — Definição (Critérios PCWG3)

- Critérios de PSA, radiológicos e clínicos
- Confirmação de castração
- Transição do cenário hormônio-sensível

04 mCRPC — Linhas Terapêuticas

- NHA: abiraterona, enzalutamida, darolutamida
- Quimioterapia: docetaxel e cabazitaxel
- Sequenciamento e critérios de troca

05 Testes Moleculares no mCRPC

- HRR: BRCA1/2, ATM, CDK12
- Inibidores de PARP: olaparibe, rucaparibe, niraparibe
- MSI-H/dMMR e pembrolizumabe

06 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

- Mecanismo e seleção pelo PET-PSMA
- VISION e TheraP — resultados-chave
- Toxicidade e sequenciamento



CAPÍTULO 1

Classificação

mHSPC — Definição e

Volume • Risco • Sincrônico / Metacrônico

mHSPC — Definição e Classificação

O câncer de próstata **metastático hormônio-sensível** (mHSPC) engloba todos os pacientes com doença metastática comprovada ainda responsiva à supressão androgênica. A classificação por volume e risco orienta diretamente a intensidade do tratamento e emerge dos grandes ensaios clínicos que definiram o padrão atual.

Classificação	Critérios	Significado prognóstico
Alto volume (CHAARTED)	≥ 4 metástases ósseas (com ≥1 fora de coluna/pelve) OU metástase visceral	Maior benefício absoluto da intensificação precoce
Baixo volume (CHAARTED)	Não preenche critérios de alto volume	Benefício de intensificação também presente, mas menor em magnitude absoluta
Alto risco (LATITUDE)	≥ 2 de 3: Gleason ≥ 8, ≥ 3 lesões ósseas, metástase visceral	Definição alternativa usada no ensaio LATITUDE (abiraterona)
Sincrônico (de novo)	Metástases presentes no diagnóstico inicial do câncer de próstata	Representam maioria dos mHSPC; pior prognóstico que metacrônico
Metacrônico	Metástases surgem após tratamento local com intenção curativa	Melhor prognóstico geral; corresponde à recidiva metastática

A classificação de volume (CHAARTED) e a de risco (LATITUDE) não são equivalentes, mas possuem alta sobreposição prática. Ambas identificam pacientes com pior prognóstico e maior benefício absoluto da intensificação terapêutica.

2

CAPÍTULO 2

Terapêutica mHSPC — Intensificação

Docetaxel • NHA • Tripla Terapia

mHSPC — Intensificação Terapêutica

A monoterapia com ADT não é mais o padrão de tratamento para o mHSPC. Os grandes estudos randomizados demonstraram de forma consistente que a **adição de um agente intensificador** — seja quimioterapia com docetaxel ou um novo agente hormonal (NHA) — melhora significativamente a sobrevida global.

Para o paciente: Quando o câncer de próstata se espalha para outros órgãos mas ainda responde ao bloqueio hormonal, combinamos o hormônio com medicamentos mais potentes — isso prolonga muito mais o tempo de controle da doença.

Combinação	Estudo-chave	Indicação preferencial
ADT + Docetaxel	CHAARTED, STAMPEDE	Alto volume, sincrônico, paciente com bom PS; opção em baixo volume
ADT + Abiraterona + Prednisolona	LATITUDE, STAMPEDE	Alto risco (LATITUDE) ou qualquer volume; padrão amplamente adotado
ADT + Enzalutamida	ARCHES, ENZAMET	Qualquer volume; opção quando abiraterona não disponível ou tolerabilidade
ADT + Apalutamida	TITAN	Qualquer volume; melhora SG e SLD em sincrônico e metacrônico
ADT + Darolutamida + Docetaxel	ARASENS	Tripla terapia em alto volume — redução de mortalidade vs. ADT+docetaxel
ADT + Enzalutamida + Docetaxel	PEACE-1, ENZAMET (subgrupo)	Tripla terapia em alto risco/volume — máxima intensificação disponível

A escolha entre NHA e docetaxel como segundo agente deve considerar: volume tumoral (docetaxel favorecido em alto volume com bom PS), comorbidades, disponibilidade e preferência do paciente. A tripla terapia (ADT + NHA + docetaxel) representa a máxima intensificação e é padrão em centros de referência para doença de alto volume.



CAPÍTULO 3

(PCWG3)

mCRPC — Definição

PSA • Radiológico • Castração Confirmada

mCRPC — Definição (Critérios PCWG3)

A progressão para **mCRPC** (câncer de próstata metastático resistente à castração) marca uma transição crucial na história natural da doença — o tumor adquire mecanismos de resistência à supressão androgênica e exige mudança de estratégia terapêutica. O diagnóstico é fundamentalmente clínico e laboratorial.

Critério PCWG3	Definição
Progressão do PSA	Três elevações consecutivas com intervalo ≥ 1 semana, com PSA > 1 ng/ml, na vigência de castração (testosterona < 50 ng/dl)
Progressão radiológica	≥ 2 novas lesões ósseas na cintilografia (critério RECIST modificado) OU progressão de lesão de partes moles (RECIST 1.1)
Castração confirmada	Testosterona sérica < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/L) — orquidectomia ou análogo de LHRH em uso contínuo
Progressão clínica	Sintomas novos relacionados à doença ou deterioração do PS — não suficiente isoladamente, mas reforça o diagnóstico em combinação com outros critérios

Ao confirmar mCRPC, é fundamental verificar se a supressão androgênica está realmente efetiva (testosterona < 50 ng/dl) — falha de aderência ao análogo de LHRH pode mimetizar resistência. Manter a supressão androgênica ao longo de todas as linhas de tratamento do mCRPC é prática padrão.



4

CAPÍTULO 4

Terapêuticas

mCRPC — Linhas

NHA • Docetaxel • Cabazitaxel • Lu-PSMA

mCRPC — Linhas Terapêuticas

O mCRPC possui múltiplas linhas de tratamento com eficácia comprovada. A escolha e o sequenciamento dependem de exposições prévias no cenário mHSPC, performance status, comorbidades, disponibilidade de biomarcadores e preferência do paciente.

Linha	Agente	Mecanismo	Evidência-chave
1ª linha	Abiraterona + Prednisona	Inibidor da síntese de andrógenos (CYP17A1)	COU-AA-302 (pré-químio); COU-AA-301 (pós-docetaxel)
1ª linha	Enzalutamida	Inibidor do receptor de andrógeno (AR) de 2ª geração	PREVAIL (pré-químio); AFFIRM (pós-docetaxel)
1ª linha	Darolutamida	Inibidor AR estruturalmente distinto — menor penetração no SNC	ARAMIS (nmCRPC); uso em mCRPC em expansão
Quimioterapia	Docetaxel (75 mg/m ²)	Estabilizador de microtúbulos	Referência histórica; TAX 327, SWOG 9916
2ª linha pós s-taxano	Cabazitaxel	Taxano de 2ª geração — menor afinidade pela P-glicoproteína	TROPIC (vs. mitoxantrona); CARD (vs. enza/abira após docetaxel)
2ª linha pós s-taxano	Lu-PSMA-617	Terapia com radionuclídeo ligado ao PSMA	VISION; TheraP

Pacientes que progrediram após NHA no mHSPC (ex.: abiraterona) podem apresentar resistência cruzada com enzalutamida no mCRPC, e vice-versa. Nesse contexto, o estudo CARD demonstrou superioridade do cabazitaxel sobre NHA pós-docetaxel — embasando a priorização do cabazitaxel nessa situação.



5

CAPÍTULO 5

mCRPC

Testes Moleculares no

HRR • BRCA1/2 • PARP • MSI-H

Testes Moleculares no mCRPC

O mCRPC é hoje uma doença molecularmente heterogênea. A realização de **sequenciamento genômico tumoral** (NGS tecidual e/ou biópsia líquida) e **teste germinal** (especialmente para BRCA1/2) é recomendada em todos os pacientes com mCRPC, pois identifica candidatos a terapias-alvo com alta eficácia.

Aspecto	Detalhes
Prevalência de HRR	Alterações em genes de reparo homólogo (HRR) presentes em ~25–30% dos mCRPC — BRCA2 (~10%), BRCA1 (~2%), CDK12, ATM, CHEK2 e outros
Inibidores de PARP aprovados	Olaparibe (PROfound: BRCA1/2 + outros HRR); rucaparibe (TRITON2: BRCA1/2); niraparibe + abiraterona (BRCA1/2)
Quando testar	Todo mCRPC deve ser submetido a teste genômico tumoral (NGS tecidual) e considerar teste germinal (especialmente BRCA1/2, Lynch-related genes)
PROfound (Olaparibe)	SLP 7,4 vs. 3,6 meses vs. NHA em BRCA1/2; aprovado para mCRPC pós-NHA com alteração em BRCA1/2 ou outros genes HRR (coorte B)
MSI-H / dMMR	Presente em < 3% dos casos — indicação de pembrolizumabe em qualquer tumor sólido MSI-H/dMMR independente da histologia (tumor agnóstico)

O olaparibe é o inibidor de PARP com maior evidência no mCRPC — aprovado para pacientes com alteração em BRCA1/2 (coorte A) e em genes HRR adicionais (coorte B) pelo estudo PROfound. A combinação niraparibe + abiraterona mostrou benefício mesmo sem seleção por biomarcador, especialmente em BRCA1/2.



CAPÍTULO 6

177Lu-PSMA-617

VISION • TheraP • Mecanismo • Seleção

177Lu-PSMA-617 (Lutetium PSMA)

O **177Lu-PSMA-617** representa uma nova classe de tratamento em oncologia urológica: a terapia com radionuclídeo ligado a receptor (PRRT). Ao combinar a especificidade de ligação ao PSMA com a ação tóxica localizada da radiação beta, permite tratamento dirigido ao tumor com mínimo impacto em tecidos normais adjacentes.

Para o paciente: É um tratamento que usa uma substância radioativa ligada a uma molécula que se direciona especificamente às células do câncer de próstata, destruindo-as por dentro. É administrado por via intravenosa e necessita de isolamento breve para proteção radiológica dos familiares.

Aspecto	Detalhes
Mecanismo	Conjugado de ligante de PSMA com 177-Lutécio (emissor beta): liga-se ao PSMA nas células tumorais, emitindo radiação ionizante localmente com mínima toxicidade em tecidos normais adjacentes
Estudo VISION	mCRPC pós-NHA e pós-taxano; Lu-PSMA-617 + melhor tratamento de suporte vs. melhor tratamento de suporte isolado: SG 15,3 vs. 11,3 meses; SLP radiológica 8,7 vs. 3,4 meses
Estudo TheraP	Lu-PSMA-617 vs. cabazitaxel em mCRPC PSMA-positivo pós-docetaxel: maior taxa de resposta de PSA (66% vs. 37%) e menor toxicidade
Critérios de elegibilidade PSMA+	PET-PSMA com captação PSMA superior ao fígado em todas as lesões mensuráveis — excluir pacientes com doença PSMA-negativa (baixa expressão de PSMA) ou com lesões discordantes
Toxicidade principal	Xerostomia (boca seca, por captação nas glândulas salivares), fadiga, supressão medular — geralmente grau 1–2; monitorar hemograma
Sequenciamento	Indicado após NHA (enzalutamida/abiraterona) e ≥ 1 linha de taxano, em pacientes com bom PS (ECOG 0–2) e PSMA+ confirmado por PET

O VISION foi o primeiro estudo de fase 3 a demonstrar benefício em SG com 177Lu-PSMA-617, estabelecendo-o como nova opção padrão no mCRPC pós-NHA e pós-taxano. Futuros ensaios investigam seu uso em linhas mais precoces e em combinação com imunoterapia e inibidores de PARP.

REFERÊNCIAS

1. EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2024.
2. Sweeney CJ et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (CHAARTED). N Engl J Med. 2015.
3. Fizazi K et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer (LATITUDE). N Engl J Med. 2017.
4. Chi KN et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer (TITAN). N Engl J Med. 2019.
5. Smith MR et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer (ARASENS). N Engl J Med. 2022.
6. Fizazi K et al. Enzalutamide plus Docetaxel in mHSPC (PEACE-1). Lancet. 2022.
7. de Bono JS et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound). N Engl J Med. 2020.
8. Sartor O et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (VISION). N Engl J Med. 2021.
9. Hofman MS et al. 177Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with mCRPC (TheraP). Lancet. 2021.
10. de Wit R et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in mCRPC (CARD). N Engl J Med. 2019.

Dr. Alexandre Sato

Urologia e Cirurgia Robótica
urologiasato@gmail.com