

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comum em homens no Brasil, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Segundo dados do INCA, 72 mil casos novos são estimados a cada ano do próximo triênio (2023 a 2025). Conforme a posição da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.

### I- ASSISTENCIAL

#### 1. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA INICIAL

A suspeita clínica de câncer de próstata deve desencadear investigação diagnóstica dirigida, que inclui:

- Anamnese dirigida com histórico familiar de neoplasias
- Exame físico completo
- Biópsia sistemática da próstata, via transretal ou transperineal, guiada por ultrassonografia, com ou sem direcionamento de lesões
- Vistas previamente na ressonância magnética pré-biópsia (fusão).
- Dosagem sérica de PSA

#### 2. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E ESTADIAMENTO

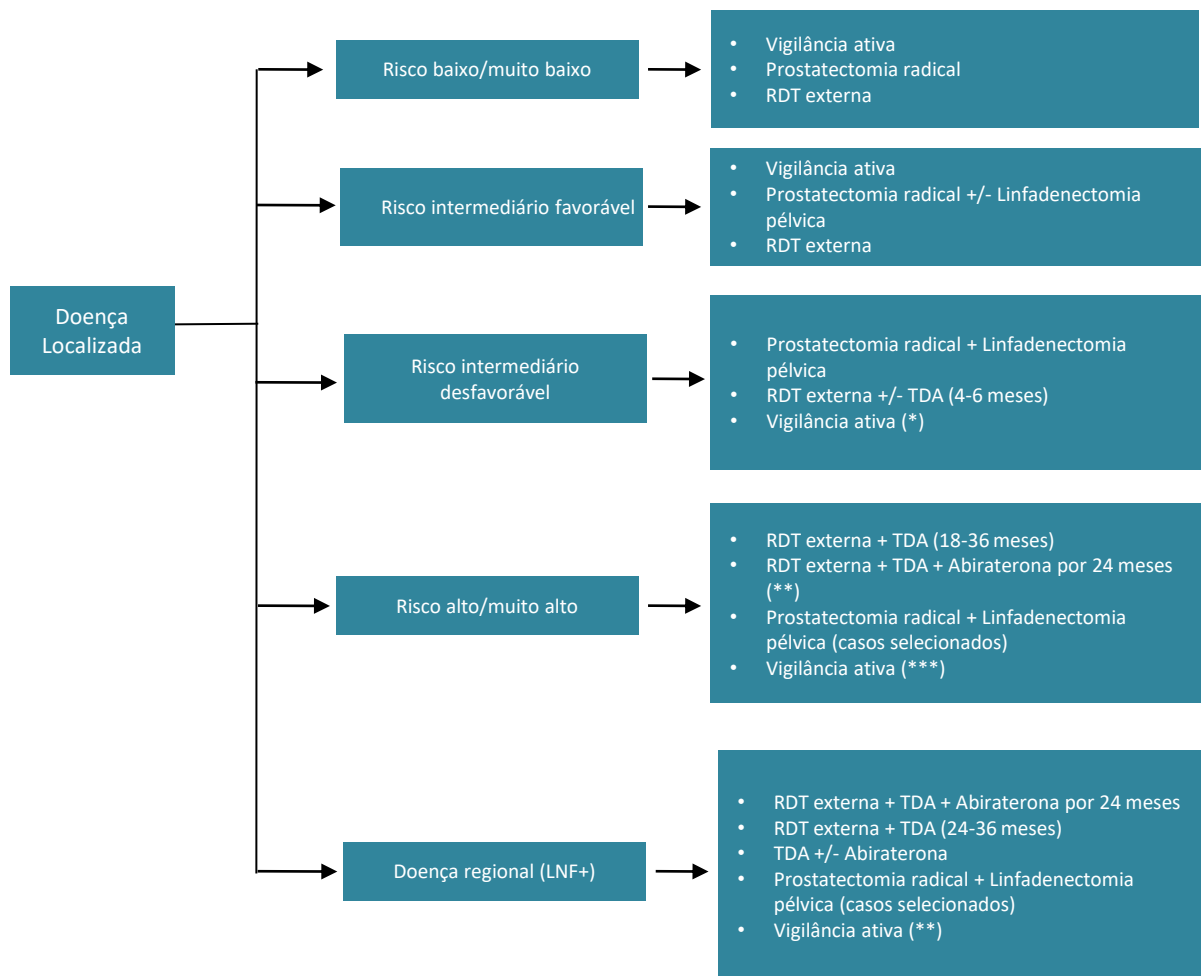
Todos os pacientes devem realizar:

- ▶ Exames laboratoriais: hemograma, função hepática, enzimas hepáticas e canaliculares, fosfatase alcalina, função renal, PSA e testosterona
- ▶ RNM multiparamétrica de próstata, em caso de suspeita de doença localizada/localmente avançada

Exames adicionais de estadiamento podem ser necessários, a depender da estratificação de risco estabelecida pelos critérios NCCN:

- I. **Muito baixo risco:** Estádio T1c e escore de Gleason  $\leq 6$  (ou ISUP Grau 1) e PSA  $< 10$  ng/mL e menos de 3 fragmentos de biópsia positivos com  $\leq 50\%$  de comprometimento em cada fragmento e densidade do PSA  $< 0,15$  ng/mL/g.
- II. **Baixo risco:** não se encaixa no Risco muito baixo e se apresentam como Estádio  $\leq T2a$  e escore de Gleason  $\leq 6$  (ou ISUP Grau 1) e PSA  $< 10$  ng/mL
- III. **Risco intermediário:** não tem características de risco alto ou risco muito alto, e tem um ou mais dos seguintes critérios de risco intermediário: estágio T2b ou T2c, escore de Gleason  $3 + 4 = 7$  (ISUP Grau 2) ou  $4 + 3 = 7$  (ISUP Grau 3) ou PSA 10-20ng/dL. Pode ser adicionalmente subclassificado em:
  - i. **Risco intermediário favorável:** apresenta todos os seguintes critérios: apenas um critério de risco intermediário (acima), e Gleason 6 (ISUP Grau 1) ou  $3 + 4 = 7$  (ISUP Grau 2) e menos de 50% de biópsias comprometidas.
  - ii. **Risco intermediário desfavorável:** apresenta um ou mais dos seguintes critérios: dois ou três critérios de risco de intermediário (acima), escore de Gleason  $4 + 3 = 7$  (ISUP Grau 3) e/ou  $\geq 50\%$  de biópsias comprometidas.
- IV. **Risco alto:** não se encaixa como risco muito alto e apresenta somente um dos seguintes critérios de risco alto: estágio T3a, ou escore de Gleason 8 (ISUP Grau 4), ou escore de Gleason 9 ou 10 (ISUP Grau 5), ou PSA  $> 20$  ng/mL.
- V. **Muito alto risco:** apresenta ao menos um critério entre: estágio T3b ou T4; padrão do escore de Gleason primário 5; presença de 2 ou 3 critérios de alto risco (acima); mais de 4 fragmentos com Gleason escore 8-10 (ISUP 4 ou 5).
  - ▶ Pacientes de risco intermediário desfavorável, risco alto e risco muito alto devem realizar os seguintes exames de imagem adicionais: (1) PET-CT com gálio-68-PSMA (preferencial); ou (2) Cintilografia óssea associada a TC de tórax + TC ou RNM de abdome total (a RNM multiparamétrica da próstata é preferível para estadiamento pélvico).
  - ▶ O estadiamento TNM do câncer de próstata é estabelecido pela AJCC 8a edição e pode ser encontrado no apêndice A.
  - ▶ Pacientes de risco intermediário com histologia intraductal e cribriforme e os de risco alto em diante devem realizar **pesquisa de síndrome de predisposição hereditária ao câncer**, conforme recomendação descrita no apêndice C.
  - ▶ Realizar **análise somática** dos genes da via de recombinação homóloga e a pesquisa de instabilidade de microssatélites ou expressão das enzimas de reparo em pacientes M1 (considerar em pacientes N1), conforme recomendação descrita no apêndice D.

### 3. DOENÇA LOCALIZADA



(\*) Para pacientes com expectativa de vida menor que 10 anos

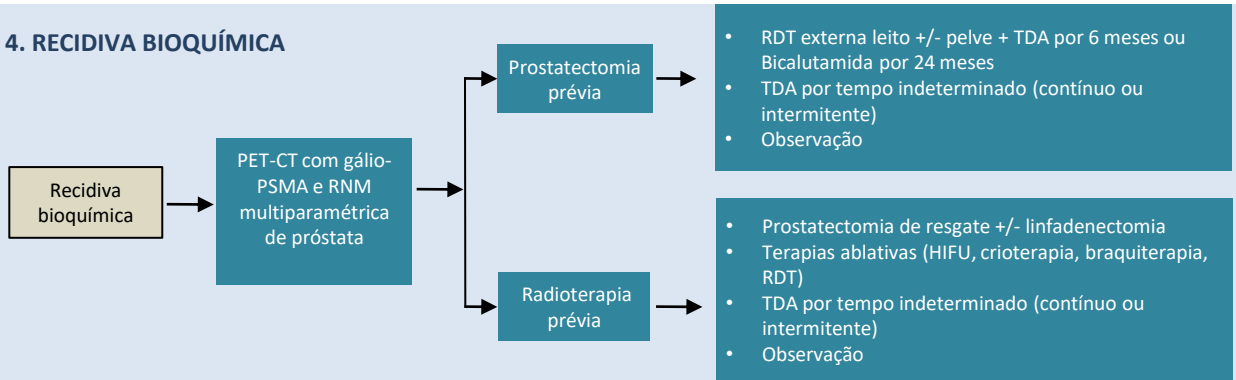
(\*\*) Se ao menos dois critérios entre: cT3-4; ISUP de grau 4 ou 5; PSA > 40 ng/mL (conforme STAMPEDE).

(\*\*\*) Para pacientes assintomáticos e com expectativa de vida menor que 5 anos

#### Obs:

- Considerar RDT externa adjuvante independentemente do nível de PSA pós-prostatectomia se presença concomitante de vários fatores patológicos adversos na peça cirúrgica (escore de Gleason 8-10, margem comprometida, pT3b ou pT4) e/ou naqueles em que há risco de má adesão ao seguimento.
- Considerar também o número de linfonodos comprometidos. Pacientes que apresentam 1 ou 2 linfonodos positivos, Gleason > ou = 7 e pT3b/4 ou margens positivas, assim como aqueles pacientes com 3 ou 4 linfonodos, independente das características do tumor, podem se beneficiar do tratamento adjuvante com radioterapia associado ao bloqueio hormonal.

#### 4. RECIDIVA BIOQUÍMICA

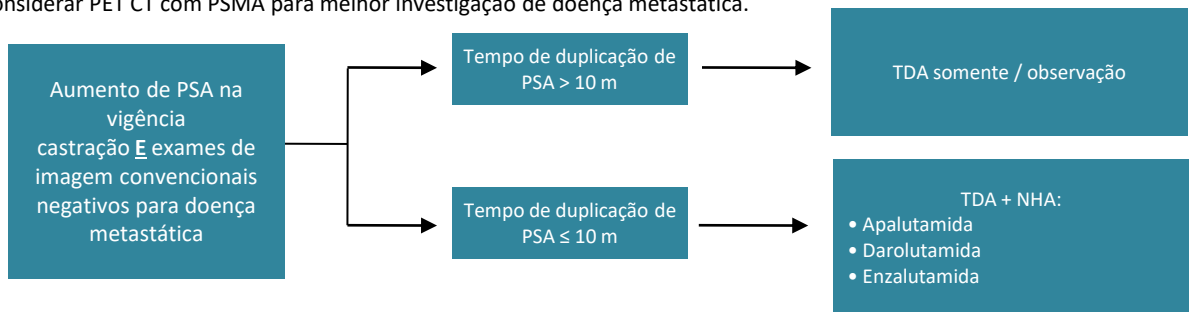


#### 5. DOENÇA NÃO-METASTÁTICA RESISTENTE À CASTRAÇÃO

**Definição:** pacientes sem evidência de metástases por exames de imagens convencionais (tomografia, ressonância, cintilografia óssea),

mas com aumento do PSA em vigência de nível sérico de testosterona menor que 50 ng/dL.

Considerar PET CT com PSMA para melhor investigação de doença metastática.



#### 6. DOENÇA METASTÁTICA SENSÍVEL À CASTRAÇÃO

- A escolha da terapia deve levar em conta: idade, performance, comorbidades, sintomas, volume de doença, apresentação (“de novo” ou recorrente), acesso, preferências do paciente, entre outros.

##### Opções

- **ADT:**
  - Agonista ou Antagonista de GnRH
  - Orquiectomia Bilateral
- **ADT + NHA:**
  - Abiraterona/Pred (LATITUDE/STAMPEDE G)
  - Apalutamida (TITAN)
  - Enzalutamida (ARCHES/ENZAMET)
- **Terapias Triplas**
  - TDA + Docetaxel + Abiraterona/Prednisona (PEACE-1)
  - TDA + Docetaxel + Darolutamida (ARASENS)

- Uso de **ADT (TDA) somente é conduta de exceção**, reservada para pacientes que não toleram qualquer intensificação do tratamento.
- Para aqueles considerados para quimioterapia, deve-se discutir acréscimo de NHA (**terapia tripla**).
- Nos casos de baixo volume de doença pelos critérios do estudo CHARTED, deve-se discutir **tratamento do tumor primário** com RDT preferencialmente ou cirurgia (casos selecionados).
- SBRT direcionada para oligometástases (≤3 lesões) identificadas por PET-PSMA pode ser considerada.

## 7. DOENÇA METASTÁTICA RESISTENTE À CASTRAÇÃO

**Definição:** progressão de doença em vigência de níveis séricos de testosterona menores que 50ng/dL

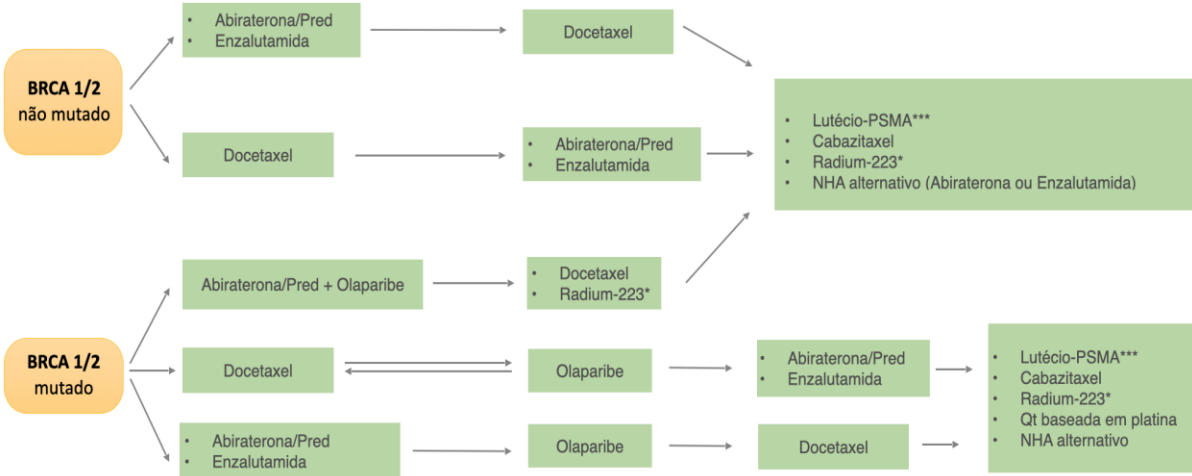
### Orientações:

- Investigar deficiência em genes de reparo do DNA (HRD) e instabilidade de microssatélites (dMMR).
- Se metástase óssea, iniciar agente protetor específico (Denosumabe mensal ou Ácido Zoledrônico mensal/trimestral), além de reposição de cálcio e vitamina D
- Se variante histológica agressiva, considerar quimioterapia com platina: Carboplatina + Docetaxel ou Cisplatina + Etoposídeo.

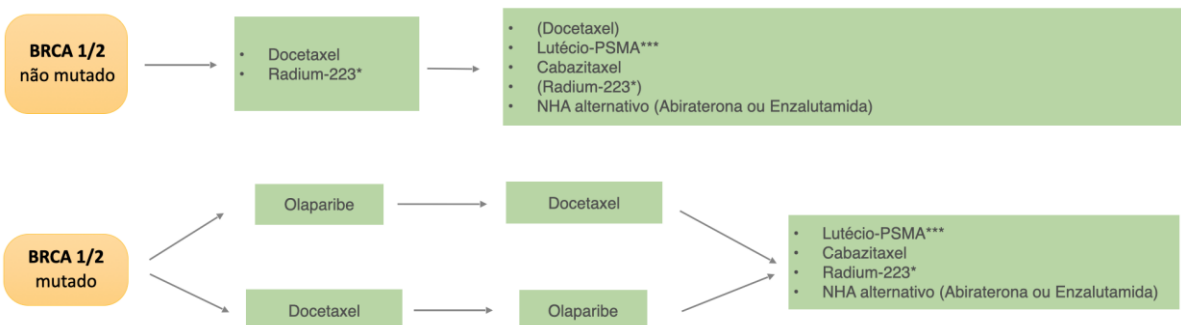
Opções (TDA associado a:)	Estudos
Docetaxel	TAX-327
Abiraterona	COU-AA-301/COU-AA-302
Enzalutamida	PREVAIL/AFFIRM
Cabazitaxel	TROPIC
Radium-223*	ALSYMPCA
Olaparibe**	PROfound
Lutécio-PSMA***	VISION
Abiraterona + Olaparibe	PROPEL

(\* ) se metástases ósseas predominantes, sintomáticas e sem doença visceral.  
 (\*\*) se mutação BRCA1/2 e ATM  
 (\*\*\*) se PET-PSMA positivo

### Pacientes que progridem ao uso de TDA apenas no cenário do CPSCm:

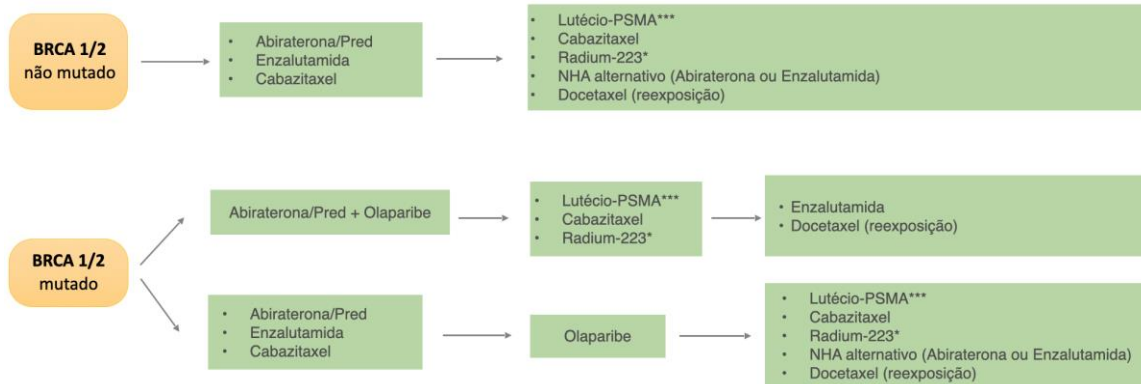


### Pacientes que progridem ao uso de TDA + NHA no cenário do CPSCm:

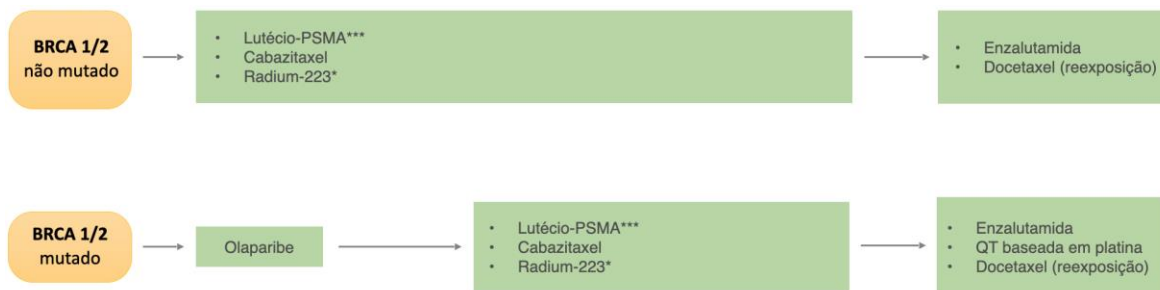


## 7. DOENÇA METASTÁTICA RESISTENTE À CASTRAÇÃO

Pacientes que progridem ao uso de **TDA + Docetaxel** no cenário do CPSCm:



Pacientes que progridem ao uso de **TDA + Docetaxel + NHA (terapia tripla)** no cenário do CPSCm:



## II- GLOSSÁRIO:

- INCA: Instituto Nacional do Câncer
- PSA: antígeno prostático específico
- RNM: ressonância nuclear magnética
- ISUP: International Society of Urological Pathology
- TNM: classificação de tumores malignos
- TC: tomografia computadorizada
- RDT: radioterapia
- TDA: terapia de derivação androgênica
- SBRT: Sociedade Brasileira de Radioterapia
- CPSCm: Câncer de próstata sensível à castração

## III- HISTÓRICO DE REVISÃO:

### Versão 4:

- alteração nos itens 4. Recidiva Bioquímica, 5. Doença Não-metastática Resistente à Castração 6. Doença Metastática Sensível à Castração 7. Doença Metastática Resistente à Castração
- Inclusão do glossário

#### IV - REFERÊNCIAS

- [1] Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
- [2] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, et al. Pretreatment nomogram for prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Jan;17(1):168–72.
- [3] Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122–7.
- [4] Aggarwal R, Zhang T, Small EJ, Armstrong AJ. Neuroendocrine prostate cancer: subtypes, biology, and clinical outcomes. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014 May;12(5):719–26.
- [5] Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, Bratt O, Bill-Axelsson A, Stattin P. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol.* 2015 Feb;67(2):233–8.
- [6] Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 20;33(3):272–7.
- [7] Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1;28(1):126–31.
- [8] Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol.* 2013 Dec;64(6):895–902.
- [9] Potosky AL, Haque R, Cassidy-Bushrow AE, Ulcickas Yood M, Jiang M, Tsai H-T, et al. Effectiveness of primary androgen-deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1324–30.
- [10] D'Amico AV. Personalizing the duration of androgen-deprivation therapy use in the management of intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 1;33(4):301–3.
- [11] Keane FK, Chen M-H, Zhang D, Loffredo MJ, Kantoff PW, Renshaw AA, et al. The likelihood of death from prostate cancer in men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease. *Cancer.* 2014 Jun 15;120(12):1787–93.
- [12] Roach M. Current trends for the use of androgen deprivation therapy in conjunction with radiotherapy for patients with unfavorable intermediate-risk, high-risk, localized, and locally advanced prostate cancer. *Cancer.* 2014 Jun 1;120(11):1620–9.
- [13] D'Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2008 Jan 23;299(3):289–95.
- [14] Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 Jul 14;365(2):107–18.
- [15] Nguyen PL, Chen M-H, Beard CJ, Suh WW, Renshaw AA, Loffredo M, et al. Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate and high-risk clinically localized prostate cancer: a post randomization analysis by risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul 15;77(4):1046–52.
- [16] Pierorazio PM, Ross AE, Lin BM, Epstein JI, Han M, Walsh PC, et al. Preoperative characteristics of high-Gleason disease predictive of favourable pathological and clinical outcomes at radical prostatectomy. *BJU Int.* 2012 Oct;110(8):1122–8.
- [17] Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 10;32(35):3939–47.
- [18] Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019 Feb 14;
- [19] Pompeo ACL, Nardi AC. Recomendações em Câncer de Próstata. Sociedade Brasileira de Urologia; 2013.
- [20] Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012 May;61(5):961–71.
- [21] Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfeld MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1596–605.
- [22] Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant
- [23] Gillessen S, Omlin A, Attard G, de Bono JS, Efstathiou E, Fizazi K, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1589–604.
- [24] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):138–48.
- [25] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424–33.

- [26] de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2020 May 4]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911440>
- [27] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502–12.
- [28] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213–23.
- [29] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995–2005.
- [30] Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187–97.
- [31] de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147–54.
- [32] Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, Wen S, Araujo JC, Tu S-M, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Jul 1;19(13):3621–30.
- [33] Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Oct 2;94(19):1458–68.
- [34] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer V2.2023. Principles of Genetics.
- [35] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic.2023. Hereditary Cancer Testing Criteria.
- [36] Smith, Matthew R et al. “Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer.” *The New England journal of medicine* vol. 386,12 (2022): 1132-1142. doi:10.1056/NEJMoa2119115
- [37] Fizazi, Karim et al. “Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design.” *Lancet (London, England)* vol. 399,10336 (2022): 1695-1707. doi:10.1016/S0140-6736(22)00367-1.
- [38] Parker, Chris C et al. “Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: Long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial.” *PLoS medicine* vol. 19,6 e1003998. 7 Jun. 2022, doi:10.1371/journal.pmed.1003998
- [39] Phillips, Ryan et al. “Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial.” *JAMA oncology* vol. 6,5 (2020): 650-659. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0147
- [40] Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):446-453. doi:10.1200/JCO.2017.75.4853
- [41] Chinniah S, Stish B, Costello BA, et al. Radiation Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;114(4):684-692. doi:10.1016/j.ijrobp.2022.07.014
- [42] Boevé, Liselotte et al. “Patient-reported Quality of Life in Patients with Primary Metastatic Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy with and Without Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in a Prospective Randomised Clinical Trial; Data from the HORRAD Trial.” *European urology* vol. 79,2 (2021): 188-197. doi:10.1016/j.eururo.2020.08.023

<b>Código Documento:</b> CPTW185.4	<b>Elaboradores:</b> André Paternò Castello Roberto Pestana Ana Paula Cardoso Patrícia Taranto	<b>Revisor:</b> Juliana Todaro	<b>Aprovador:</b> Giancarlo Colombo	<b>Data de Elaboração:</b> 12/08/2021  <b>Data de atualização:</b> 16/11/2023	<b>Data de Aprovação:</b> 16/11/2023
---------------------------------------	---	-----------------------------------	--	---	---

## Apêndice A - Estadiamento pela AJCC 8th edition

### 1. Estadiamento do tumor primário

#### 1.1 Estadiamento clínico

- T1: tumor não palpável clinicamente e não visível por imagem; T1a: achado histológico incidental em  $\leq 5\%$  do tecido ressecado; T1b: achado histológico incidental em  $> 5\%$  do tecido ressecado; T1c: tumor identificado através de biópsia por agulha em um ou dois lobos [por elevação de antígeno prostático específico (PSA)]; T2: tumor confinado à próstata; T2a: tumor envolve metade de um lobo ou menos; T2b: tumor envolve mais da metade de um lobo; T2c: tumor envolve ambos os lobos; T3: tumor extra prostático que não é fixo ou não invade estruturas adjacentes; T3a: extensão extracapsular; T3b: tumor invade a vesícula seminal; T4: tumor fixo ou com invasão de estrutura adjacente: bexiga, reto, parede pélvica, músculos elevadores;

#### 1.2 Estadiamento patológico

- T2: tumor confinado à próstata; T3: tumor extraprostático; T3a: extensão extracapsular ou invasão microscópica do colo vesical; T3b: tumor invade a vesícula seminal; T4: tumor fixo ou com invasão de estrutura adjacente: bexiga, reto, parede pélvica, músculos elevadores;

### 2. Estadiamento linfonodal

- **N0**: sem metástase em linfonodo regional;
- **N1**: metástase em linfonodo regional;

### 3. Estadiamento da doença metastática

- M1: metástase à distância; M1a: metástase em LNs não regionais; M1b: metástase óssea; M1c: outros locais de metástase com ou sem lesões ósseas.

### 4. Agrupamento por estádios

I: T1a-2aN0M0 ou pT2N0M0, PSA  $< 10$  ng/mL, Gleason  $\leq 6$  (ISUP 1) ou PSA X ou Gleason X; IIA: T1a-c, T2aN0M0 ou pT2N0M0, PSA  $< 20$  ng/mL, Gleason  $\leq 6$  (ISUP 1) ou Gleason X; T2b-cN0M0, PSA  $< 20$  ng/mL, Gleason  $\leq 6$  ou Gleason X; IIB: T1-2N0M0, PSA  $< 20$  ng/mL e Gleason 7 (3 + 4) (ISUP 2); IIC: T1-2 N0M0, PSA  $< 20$  ng/mL e Gleason 7 (4 + 3) (ISUP 3) ou Gleason 8 (ISUP 4); IIIA: T1-2N0M0 PSA  $\geq 20$  ng/mL e Gleason  $\leq 8$  (ISUP 1-4); IIIB: T3-4N0M0 qqPSA Gleason  $\leq 8$  (ISUP 1-4); IIIC: qqTN0M0 qqPSA Gleason 9-10 (ISUP 5); IVA: qqTN1M0 qqPSA qqGleason; IVB: qqTqqNM1 qqPSA qqGleason

## Apêndice B - Regimes de terapia sistêmica

Abiraterona 1.000mg/dia VO + Prednisona 5mg VO 1x/dia, continuamente.

Enzalutamida 160mg/dia, VO, continuamente.

Apalutamida 240mg/dia, VO, continuamente.

Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> EV a cada 3 semanas.

Darolutamida 600mg VO, 2x/dia, continuamente.

Cabazitaxel 20-25mg/m<sup>2</sup>, EV, a cada 3 semanas + Prednisona 5mg, VO, 12/12h

Mitoxantrona 12mg/m<sup>2</sup>, EV, a cada 3 semanas + Prednisona 5mg, VO, 12/12h

Radium-223 50kB/Kg, EV, a cada 4 semanas, 6 ciclos

Olaparibe 300mg, VO, 2x/dia, continuamente (para pacientes com alteração de genes de reparo do DNA)

Carboplatina AUC 5, EV, D1 + Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, EV, D1, a cada 3 semanas;

Cisplatina 25mg/m<sup>2</sup>, EV, D1 a D3 + Etoposídeo 120mg/m<sup>2</sup>, EV, D1 a D3, a cada 3 semanas.

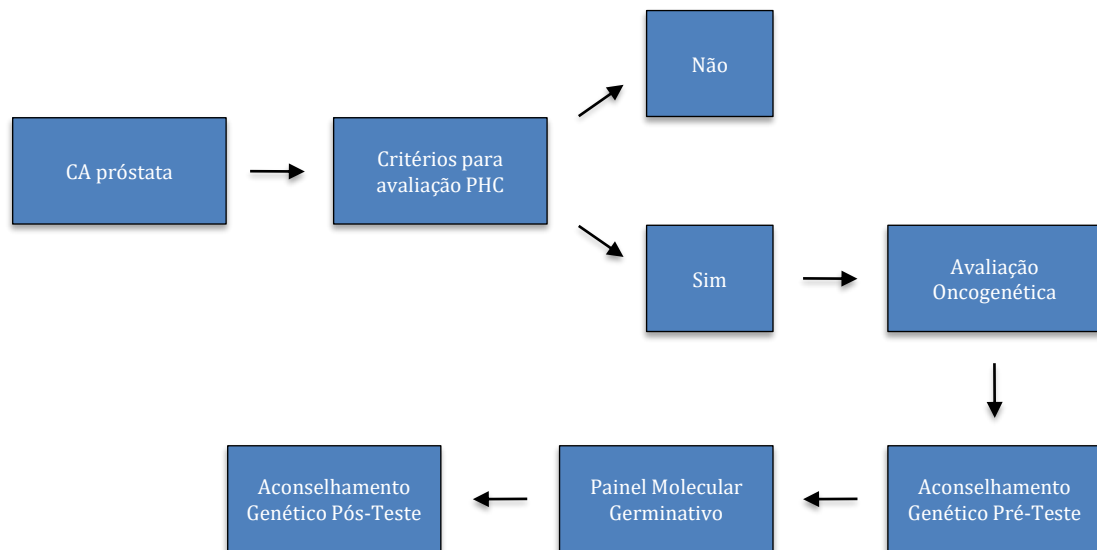
Cabazitaxel 20mg/m<sup>2</sup> + Carboplatina AUC 4, EV, D1, a cada 3 semanas;



## Apêndice C - Avaliação de Risco Hereditário

Cerca de 5 a 7% dos pacientes com câncer de próstata com doença inicial e 12 a 17% dos pacientes com doença metastática apresentam predisposição hereditária ao câncer (PHC). Entre 15 a 20% adicionais fazem parte de agrupamentos familiares de câncer, nos quais o risco de câncer de próstata, inclusive em idade mais precoce, pode ser bastante significativo a depender do histórico familiar, mesmo sem alterações germinativas detectadas.

Utilizamos as indicações do NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer - Principles of Genetics e Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (v.3.2023) - Hereditary Cancer Testing Criteria, para elaboração deste algoritmo.



### Principais critérios para testagem genética germinativa em indivíduo sem história pessoal de CAP (basta 1 critério):

- Parente de qualquer grau que sabidamente possui variante patogênica/provavelmente patogênica (P/PP) em um gene de suscetibilidade ao câncer.
- Suspeita de mutação e com teste prévio negativo, porém de abrangência limitada (ex: teste de gene único).
- Indivíduo com suspeita de Sd. de Li-Fraumeni, Cowden ou *PTEN* hamartoma tumor syndrome (PHTS).

### Principais critérios para testagem genética germinativa em indivíduo com história pessoal de CAP (basta 1 critério):

- Doença metastática, regional (LNF+) e localizada de alto ou muito alto risco.
- Presença de mutações somáticas no tumor que possam ser identificadas na linhagem germinativa.
- Suspeita de Sd. de Lynch (evidência de fenótipo de instabilidade de microssatélites/dMMR).
- História familiar de um ou mais entre:
  - Ascendência judaica Ashkenazi
  - $\geq 1$  familiar de 1º, 2º ou 3º grau com os seguintes tumores malignos:
    - mama  $\leq 50$  anos
    - mama triplo negativo, ovário, pâncreas ou próstata de muito alto risco/metastático (em qualquer idade para todos esses tumores).
  - $\geq 2$  familiares de 1º, 2º ou 3º grau com câncer de mama ou próstata em quaisquer idade e estadió.

### Aconselhamento Genético Pré-Teste

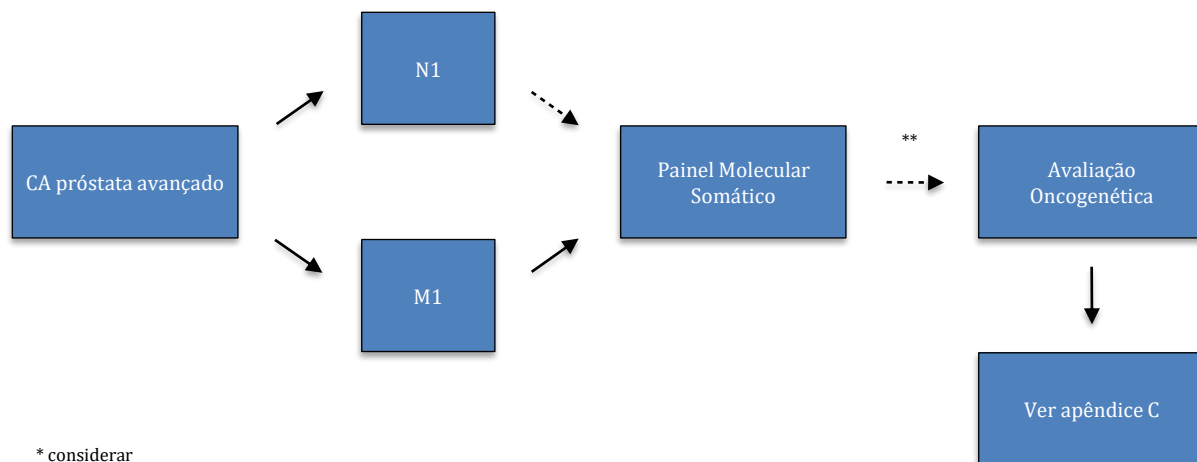
Idealmente, o paciente deve ser encaminhado para a avaliação no Ambulatório de Oncogenética.

**NOTA IMPORTANTE:** Caso o médico titular opte por realizar a avaliação de risco hereditário de câncer, deve estar seguro de conseguir realizar o aconselhamento genético pré-teste, escolher o teste adequadamente e realizar o aconselhamento pós-teste com interpretação do resultado dentro do contexto da história pessoal e familiar de câncer, discussão dos riscos e manejo do paciente, investigação complementar se necessário e testagem em cascata de familiares.

## Apêndice D - Avaliação Molecular Tumoral

- Aproximadamente 25% dos casos de câncer de próstata avançado apresentam mutações somáticas e/ou germinativas em genes da via de recombinação homóloga, informação de importância prognóstica e também preditiva de resposta aos iPARP.
- Cerca de 2 a 5% apresentam status de MSI-H / dMMR, informação importante por ser preditiva de resposta a imunoterapia.

Utilizamos as indicações do NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer v.1.2023 - Principles of Genetics para elaboração deste algoritmo.



### Critérios para solicitação de painel somático (testagem genética tumoral):

- Análise somática dos genes da via de recombinação homóloga (como BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2 e CDK12) deve ser realizada em todos os pacientes com câncer de próstata metastático e considerada nos pacientes N1.
- O teste de tumor para MSI-H ou dMMR é recomendado em pacientes com doença metastática resistente à castração, mas pode ser considerado em pacientes com doença metastática sensível à castração e com doença regional (N1).
- Avaliação da carga mutacional tumoral (TMB) pode ser considerada em pacientes com doença metastática resistente à castração.

### Amostra tumoral:

- Sempre que possível, recomenda-se fortemente realização de biópsia de sítio metastática para avaliação histológica e molecular.
- A coleta de DNA tumoral circulante (ctDNA) é uma opção, devendo preferencialmente ser coletado durante a progressão bioquímica (PSA) e/ou radiográfica, para otimizar a acurácia diagnóstica.