



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA CAROLINA PEREIRA BARGE

**METASTIZAÇÃO ÓSSEA NO CANCRO DA PRÓSTATA**

Revisão narrativa

Urologia

Trabalho realizado sob orientação de:

Carlos Rabaça

Anabela Mota Pinto

03/2021



## Índice

2. Lista de abreviaturas .....	4
3. Resumo.....	6
4. PALAVRAS-CHAVE .....	6
5. Abstract.....	6
6. Key words .....	7
7. Introdução .....	7
8. Metodologia.....	9
9. Cancro da próstata.....	9
10. A metastização do cancro na próstata.....	10
10.1. EMT (transição epitélio-mesênquima).....	10
10.2. O osso como alvo de metastização e o “ciclo vicioso” ósseo .....	12
10.3. Papel do cálcio.....	14
10.4. Papel do tecido adiposo e obesidade.....	15
11. Tratamento da metastização óssea no Cancro da Próstata.....	17
11.1. Terapia de privação de androgénios .....	17
11.2. CaP resistente à castração .....	18
11.2.1. Quimioterapia .....	18
11.2.2. Hormonoterapia com acetato de abiraterona.....	18
11.2.3. Hormonoterapia com enzalutamida .....	19
11.2.4. Ácido zoledrónico .....	20
11.2.5. Denosumab.....	20
11.2.6. Dicloreto de rádio 223.....	21
11.2.7. Imunoterapia com Sipuleucel-T .....	22
11.2.8. Apalutamida .....	22
11.2.9. Darolutamida .....	22
12. Conclusão .....	24
13. Referências .....	25

## 2. Lista de abreviaturas

CaP - Cancro da próstata

PSA - Antígeno Específico da Próstata

TGF  $\beta$ 2 - Factor de Transformação de Crescimento  $\beta$ 2

BMP1 – Bone morphogenetic protein 1

IGF - Insulin-like growth factor

PDGF - Fator de crescimento derivado de plaquetas

PLAU – Uroquinase ativador de plasminogénio

GAS6 - Growth Arrest-Specific 6

BMP7 – Proteína óssea morfogenética 7

OPG – Osteoprotegerina

RANKL - Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B

RANK - Receptor ativador do fator nuclear kappa B

CGRP - Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

AM – Adrenomedulina

TRPV2 - Transient receptor potential vanilloid 2

TRP - Transient Receptor Potential

PKA - Proteína cinase A

EMT - Epithelial-mesenchymal transition

PKA - Proteína quinase A

cAMP - Adenosina monofosfato cíclico

PAP - Fosfatase ácida prostática

ORAI3 - Calcium Release-Activated Calcium Modulator 3

CRAC - Canais de Ca<sup>2+</sup> ativados pela libertação de Ca<sup>2+</sup>

NFAT - Nuclear factor of activated T-cells

TRPV6 - Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 6

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

FABP4 - Fatty acid-binding protein 4

PI3K - Phosphoinositide 3-kinases

Akt - Protein kinase B

REDUCE - Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events

TPA - Terapia de privação androgénica

MCRPC - Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

SREs - Skeletal-related events

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

IP3R - Canal receptor do inositol 1,4,5-trifosfato

STIM1 - Stromal-interacting molecule 1'

### **3. Resumo**

O cancro da próstata representa a 2ª neoplasia mais frequente no homem, sendo a 5ª maior causa oncológica de mortalidade em todo o mundo. Nos estadios mais avançados, a metastização óssea é um grave problema, representando cerca de 90% dos casos metastáticos e é a principal causa de morte nos pacientes diagnosticados com cancro da próstata.

Assim sendo, compreende-se a elevada importância do conhecimento do microambiente ósseo neste processo e da sua relação com as células cancerígenas prostáticas para desenvolvimento de terapêuticas-alvo eficazes na doença metastática. Como exemplo desta importante relação, temos o processo de transição epitélio-mesênquima e o ciclo vicioso ósseo, etapas fundamentais para esta metastização óssea ser bem sucedida.

Esta revisão bibliográfica tem o objetivo de associar estas alterações moleculares e celulares aos mecanismos da carcinogénese da metastização óssea no cancro da próstata, sendo este conhecimento fundamental para a elaboração e aperfeiçoamento de terapias-alvo a vias celulares ou moleculares específicas. Tem igualmente o objetivo de estudar as novas terapêuticas para o tratamento desta patologia e os seus principais ensaios clínicos que levaram à sua aprovação. Estas novas terapêuticas foram particularmente importantes no cancro da próstata resistente à castração, já que possibilitaram a existência de novas modalidades de tratamento eficazes, pois antes disso estavam bastante limitadas, traduzindo-se numa elevada morbi-mortalidade nestes doentes. Desta forma, estes novos fármacos vieram revolucionar o tratamento desta doença ao proporcionar um aumento significativo da sobrevida global e da qualidade de vida destes doentes.

No entanto, esta doença metastática continua a constituir uma causa significativa de morbi-mortalidade, e por isso, é importante este estudo de forma a entender os mecanismos subjacentes a esta neoplasia e a perspetivar aumentar a sobrevida e qualidade de vida destes doentes, já que, apesar destes avanços, a terapêutica permanece limitada, tendo na grande maioria das vezes intuito paliativo.

**4. PALAVRAS-CHAVE:** metastização óssea; cancro da próstata; fisiopatologia; tratamento

### **5. Abstract**

Prostate cancer is the second most frequent neoplasm in men, being the 5th largest cancer cause of mortality worldwide. In the more advanced stages, bone metastatics is a serious

problem, representing about 90% of metastatic cases and is the leading cause of death in patients diagnosed with prostate cancer.

Therefore, it is understood the high importance of knowledge of the bone microenvironment in this process and its relationship with prostatic cancer cells for the development of effective target therapies in metastatic disease. As an example of this important relationship, we have the epithelium-mesenchyma transition process and the vicious bone cycle, fundamental steps for this bone metastatic to be successful.

This literature review aims to associate these molecular and cellular alterations with the mechanisms of carcinogenesis of bone metastatics in prostate cancer, and this knowledge is fundamental for the development and improvement of target therapies to specific cellular or molecular pathways. It also aims to study the new therapies for the treatment of this pathology and its main clinical trials that led to its approval. These new therapies were particularly important in castration-resistant prostate cancer, because before that they were quite limited, resulting in a high morbidity and mortality in these patients. Thus, these new drugs have revolutionized the treatment of this disease by providing an significant increase in the overall survival and quality of life of these patients.

Thus, as this metastatic disease is a significant cause of morbidity and mortality, this study is imperative in order to understand the mechanisms underlying this neoplasm and increase the survival and quality of life of these patients, since, despite these advances, in these cases, therapy remains limited, having a large majority of palliative intent.

**6.KEY WORDS:** bone metastases; prostate cancer; physiopathology; treatment

## **7. Introdução**

O cancro da próstata constitui a 2<sup>a</sup> neoplasia mais frequente no sexo masculino, sendo a 5<sup>a</sup> maior causa oncológica de mortalidade neste grupo populacional. Em 2018, foram diagnosticados 1,280,000 homens com esta neoplasia e morreram 359,000, em todo o mundo, constituindo uma causa significativa de morbi-mortalidade na população masculina.(1) A incidência desta neoplasia tem vindo a aumentar, devido a vários fenómenos: aumento da esperança média de vida da população, o aprimoramento dos exames complementares de diagnóstico e ainda, ao inevitável sobrediagnóstico sobretudo com a introdução do PSA.

Felizmente, a maioria dos cancros na próstata apresenta um crescimento lento, pouca agressividade e uma relativa baixa taxa de metastização, sobretudo se diagnosticados em estadio precoce. No entanto, quando metastizam, o osso é o local mais afetado,

constituindo 90% dos casos metastáticos, seguido pelos gânglios linfáticos pélvicos e retroperitoneais. Esta metastização óssea manifesta-se mais frequentemente através de dor óssea intensa, fraturas patológicas, hipercalcemia e/ou compressão medular.

Apesar do CaP localizado proporcionar, geralmente, uma sobrevida aos 5 anos de cerca de 99%, se for metastático reduz-se drasticamente para cerca de 28%, o que sublinha ainda mais a importância do estudo da terapêutica-alvo do osso como alvo de metastização, já que, atualmente, esta terapêutica permanece relativamente limitada, tendo na grande maioria das vezes intuito paliativo.(2)

Atualmente, o tratamento preconizado para estes doentes metastizados passa por terapia de privação androgénica por castração cirúrgica ou química. No entanto, este tratamento é apenas temporário pois, depois de uma resposta inicial ao tratamento, inicia-se a fase do carcinoma resistente à castração. A partir desta fase, há várias formas de atuação possíveis como quimioterapia e hormonoterapia que vamos aprofundar mais à frente, no entanto, pelo facto da sobrevida aos 5 anos ser relativamente baixa, é importante explorar novos caminhos e novas terapêuticas.(3)

Nos últimos anos, têm sido feitos progressos quanto ao conhecimento desta doença metastática, nomeadamente o estudo do papel dos componentes do microambiente ósseo, como os osteoclastos, osteoblastos e as células estromais. De igual forma, o processo de transição epitélio-mesênquima (EMT)(2,4) explica a mudança de fenótipo das células neoplásicas através da rutura da matriz extracelular e da barreira endotelial, promovendo a saída destas para a circulação sanguínea, processo fundamental para a colonização de um local secundário. No entanto, apenas uma pequena percentagem destas células cancerígenas circulantes vai ter capacidade de colonizar um local metastático, pelos obstáculos que enfrenta na circulação sanguínea. Um outro processo essencial para a metastização óssea, no caso da neoplasia da próstata, parece ser o “ciclo vicioso” ósseo, em que as interações entre os fatores libertados pelas células tumorais do osso, os osteoclastos e os osteoblastos originam um desequilíbrio entre estes dois últimos, levando a destruição óssea, ao mesmo tempo que há formação óssea mineralizada e perpetuação do desenvolvimento tumoral, havendo uma estreita relação entre estes três intervenientes e o eixo RANK/RANKL.

Assim, é importante compreender o papel dos vários intervenientes nas quatro etapas da metastização óssea: colonização, dormência, reativação e desenvolvimento e reconstrução e que, de certa forma, explicam a complexidade das interações entre as células cancerígenas prostáticas e as células que integram o microambiente ósseo.

Pesquisas recentes também abordaram o papel do cálcio, cuja desregulação da homeostase parece ter influência na morte de células tumorais, na sua proliferação e

invasão. Face a isto, várias terapêuticas cujo alvo são os canais e transportadores de cálcio têm sido usadas em ensaios clínicos experimentais.(5) O mesmo acontece com a calcitonina e seus recetores, que parecem também ter influência na carcinogénese e progressão tumoral.(6)

Foi feita uma correlação entre pacientes obesos, que por terem um elevado número de adipócitos, possuem maior risco de progressão tumoral, pois os adipócitos funcionam como “combustível” para as células cancerígenas. Apesar deste tema estar relativamente inexplorado, fornece novas informações sobre possíveis fatores de risco como obesidade para a progressão tumoral.(7–9)

Em suma, esta revisão bibliográfica pretende explorar pesquisas recentes sobre o osso como alvo de metastização no CaP e a sua fisiopatologia de forma a elaborar e aperfeiçoar terapêuticas-alvo a vias celulares e moleculares específicas. Com isto pretende-se perspetivar aumentar a sobrevida e qualidade de vida destes doentes, que permanece relativamente limitada.

## **8. Metodologia**

Este artigo de revisão narrativa tem por base uma pesquisa bibliográfica realizada em 2020, numa base de dados eletrónica (*Pubmed*) com artigos na língua inglesa, publicados nos últimos 5 anos, sobre a metastização óssea no cancro da próstata. As palavras-chave utilizadas nesta pesquisa bibliográfica foram: *bone metastasis*, *prostate cancer*, *physiopathology* e *treatment*. Dos resultados encontrados, foram selecionados 23 artigos através da leitura do título e do *abstract*.

## **9. Cancro da próstata**

Face à elevada prevalência e incidência do CaP na população masculina, torna-se importante estabelecer estratégias de modo ao seu diagnóstico precoce. Para além disso, a sua incidência tem vindo a aumentar devido principalmente a três fatores: ao aumento da esperança média de vida da população, ao aperfeiçoamento dos exames complementares de diagnóstico e ainda, ao sobrediagnóstico sobretudo com a introdução do PSA.

A sua incidência aumenta consideravelmente com a idade, pelo que o rastreio do CaP está direcionado para os homens a partir dos 50 anos, através do doseamento do PSA e do toque retal. Um valor de PSA elevado e/ou toque retal com alterações sugestivas de malignidade tais como palpação de uma massa endurecida, fixa e irregular levanta suspeitas de CaP e está indicada a realização de uma ecografia trans-retal prostática. Com

estes três exames, se se mantiver a suspeita de CaP está então indicada a realização de biópsia prostática, que constitui a chave para o diagnóstico desta neoplasia. A realização deste rastreio à população masculina é de extrema importância, pois permite identificar neoplasias ainda em fase inicial, assintomáticas, sem potencial metastático e, portanto, com potencial curativo.

De uma forma geral, os sintomas aparecem quando a doença se encontra disseminada, havendo sintomas como dor óssea (sobretudo no esqueleto axial), compressão de áreas nervosas ou fraturas patológicas. Nestes casos, já não existe possibilidade de cura, daí a relevância do rastreio e diagnóstico precoces.

Relativamente a fatores de risco, o principal é a idade avançada, mas também história familiar de neoplasia da próstata, raça negra e algumas áreas geográficas como EUA e Europa, sendo menos frequente nos países asiáticos.

## **10. A metastização do cancro na próstata**

### **10.1. EMT (transição epitélio-mesênquima)**

A transição epitélio-mesênquima é um processo através do qual as células epiteliais sofrem modificações bioquímicas, moleculares e morfológicas, dando origem a um fenótipo mesenquimatoso, estando intrinsecamente relacionado com a capacidade migratória das células neoplásicas, pois há aumento da sua capacidade invasiva e metastática. Durante este processo, há ação de enzimas proteolíticas que facilitam a rutura da matriz extracelular e da barreira endotelial, promovendo a saída das células tumorais para a corrente sanguínea. Neste processo, os fatores de transcrição Snail, Slug e Twist provocam perda de expressão do marcador epitelial E-caderina, que parece ser responsável pela adesão célula-célula. Deste modo, uma redução desta glicoproteína leva à perda das capacidades adesivas das células neoplásicas, e portanto, a uma maior capacidade migratória. Por outro lado, há aumento da expressão da N-caderina, que vai ajudar as células a perderem o fenótipo epitelial para mesenquimatoso, através da  $\alpha$ -catenina e  $\beta$ -catenina.(2,4) Também a vimentina está regulada positivamente durante este processo, atuando igualmente na reorganização do citoesqueleto celular. Foi feita uma associação entre miR409 e uma maior pontuação de Gleason no CaP e também entre a perda do gene PTEN e um aumento da expressão Ras/MAPK com indução da transição epitélio-mesênquima com metastização óssea com uma penetração de 100%.

A calcitonina, uma hormona produzida pelas células parafoliculares da tiróide, tem a capacidade de diminuir a calcémia e fosfatémia, devido aos seus efeitos ósseos e renais. Muitos estudos demonstraram que o seu recetor é capaz de fosforilar a proteína PKA

através da via dependente cAMP, e que isto potencia o processo de EMT. O CGRP, entre outros peptídeos, estão expressos na próstata, sendo que muitos estudos já comprovaram que este peptídeo pode aumentar a capacidade migratória das células cancerígenas em 30-40% in vitro e que, os seus níveis se correlacionam com a progressão do CaP.(6,10) A adrenomedulina é uma hormona expressa principalmente nos tecidos pancreáticos que parece ter influência no canal TRPV2, que é um canal iônico que pertence à família dos canais TRP, que quando ativados permitem o influxo de cargas positivas, gerando uma despolarização, sendo permeáveis, na sua maioria, ao cálcio. De facto, os níveis de adrenomedulina parecem correlacionar-se de forma significativa com vários fatores prognósticos tais como a perspectiva de metastização ao fim de 5 anos e o score de Gleason.(5,6)

Diferentes tipos de estímulos dentro do microambiente cancerígeno como hipóxia e fatores de crescimento resultam na ativação de vias de sinalização que vão estimular o processo de EMT, nomeadamente a TGF- $\beta$ /MAPK, a ativação de NF-kb e a PI3K/Akt/MAPK.(1) O recetor do fator de necrose tumoral (rTNF) promove a libertação da forma ativa do NF-kb, bem como a terapêutica com privação androgénica, sendo que a resistência à terapêutica com androgénios está muitas vezes associada à progressão para a metastização óssea. O CCL5, que é secretado pela MSCs da medula óssea promove a produção de CD133, ZEB-1 e CXCR4, que são promotores da EMT. A via PI3K/Akt/MAPK é promovida pela ativação do fator de crescimento epidérmico (EGF) e pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que estimula a ativação da MAPK, e conseqüentemente da EMT.

Terminado o processo de transição epitélio-mesênquima, a partir do momento que invadem a corrente sanguínea, as células denominam-se de células tumorais circulantes (CTC), no entanto, não significa que irão formar metástases, já que, para isso, têm de ultrapassar uma série de obstáculos a partir do momento que integram a corrente sanguínea, já que se estima que menos de 0.01%(2) das células tumorais circulantes vão atingir e colonizar um local secundário. Estes obstáculos passam pelo risco de destruição mecânica induzida pela circulação sanguínea, pela ação leucocitária e óxido nítrico. Para além disso, altas concentrações de oxigénio sanguíneo provaram estimular um estado de dormência nas células neoplásicas, impedindo uma metastização bem sucedida. As células neoplásicas circulantes adquirem alguns mecanismos de sobrevivência como a diminuição da atividade da mTOR através da sua fosforilação, que vai aumentar a expressão de oct4 e VEGF.(1) Para além disso, a mTOR tem um papel importante na ativação da via PI3K/Akt/MAPK, que está implicado na EMT. Também têm a capacidade de aumentar a expressão de fatores anti-apoptóticos como Bcl2 e Mcl1 e perdem expressão de inibidores de fatores apoptóticos como caspases, Bax e Apaf1.

## 10.2. O osso como alvo de metastização e o “ciclo vicioso” ósseo

Apesar do CaP, quando localizado, ter uma sobrevida aos 5 anos de 99%, apresentando baixa taxa de metastização, quando diagnosticado em estadió avançado, aumenta a probabilidade de metastização, ocorrendo maiorariamente no osso (mais frequentemente no esqueleto axial), constituindo 90% dos casos metastáticos, sendo que, nestes casos, a sobrevida aos 5 anos diminui drasticamente para 28%.<sup>(2)</sup>

O osso é uma estrutura dinâmica, com uma capacidade de se renovar continuamente através do equilíbrio entre a atividade osteoblástica e osteoclástica, constituindo o chamado *turnover* ósseo (remodelação óssea). Este processo permite a regulação da homeostase do cálcio, reparação do osso lesado e a substituição do osso imaturo durante o crescimento. As células neoplásicas circulantes para colonizarem o osso têm de ter capacidade de aderir e atravessar o endotélio da vasculatura da medula óssea e, desta forma, constituírem um nicho metastático.

Um dos eixos mais bem estudados envolvidos na predisposição do CaP à metastização óssea é o eixo CXCL12/CXCR4.<sup>(11)</sup> As células estromais da medula óssea e os osteoblastos expressam altos níveis de CXCL12 que regulam o recrutamento de células progenitoras hematopoiéticas, que de certa forma, regulam a secreção osteoblástica. Alguns tipos de carcinoma, incluindo o CaP, apresentam uma expressão de altos níveis de CXCR4, formando assim o eixo CXCL12/CXCR4. Para além disso, este eixo também facilita a ligação das células cancerígenas às células endoteliais da medula óssea. Paralelamente, há também uma ativação da via CXCL16 que vai resultar numa expressão de altos níveis de CXCL12.

Para ocorrer esta metastização são necessárias várias etapas: colonização, dormência, reativação e desenvolvimento e por último, reconstrução. Relativamente à colonização, a medula óssea possui uma vasculatura sinusoidal abundante, o que contribui para a facilidade da propagação das células cancerígenas; para além disso, o endóstio é uma camada óssea que é composta por células-tronco hematopoiéticas, osteoblastos e osteoclastos. Quanto à dormência, as células estromais são as principais reguladoras desta etapa, que secretam TGF- $\beta$ 2 e estas, por sua vez, vão atuar na indução da proliferação, crescimento e diferenciação celular. A TGF- $\beta$ 2 é regulada pelo supressor tumoral p27 e pela proteína vitamina K-dependente GAS6.<sup>(12–14)</sup> As células tumorais secretam a proteína SPARC que estimula a libertação da proteína BMP7 que promove a dormência das células cancerígenas ao ativar a proteína cinase ativada pelo mitogénio p38 e pelo aumento da expressão de p21. Quanto à fase de reativação e desenvolvimento, trata-se de uma fase em que as células cancerígenas passam de uma fase “adormecida”

para uma fase proliferativa, sendo esta facilitada por vários fatores tais como a hipóxia, sinalizações simpáticas (como norepinefrina), angiogénese e reabsorção óssea. Por último, a reconstrução resulta do desequilíbrio entre a atividade dos osteoclastos e osteoblastos, o qual vai determinar o fenótipo da metastização óssea, sendo no caso do CaP tendencialmente osteoblástico.

A fosfatase ácida prostática (PAP) é uma proteína secretada pelo epitélio prostático, que se encontra em altos níveis no fluido seminal, no entanto, a sua função não está muito bem esclarecida. Sabe-se sim que, a PAP encontra-se em altos níveis em doentes com metástases osteoblásticas no CaP, demonstrando ser um bom fator de prognóstico nos casos de CaP avançado (apesar da sua substituição com o PSA). *Huggins and Hodges*(15) demonstraram que, com a castração houve uma redução significativa das metástases osteoblásticas no CaP, e conseqüentemente, dos níveis de PAP. O seu papel na metastização parece prender-se com a sua relação com o eixo RANK/RANKL/OPG, no sentido de aumento do nível de expressão de OPG que, vai inibir a atividade dos osteoclastos e portanto inibe a osteólise, havendo maior propensão para a formação óssea. O fator de transformação de crescimento beta (TGF- $\beta$ ) (bem como o IGF-1) é ativado por alguns fatores derivados do tumor como metaloproteinases da matriz (MMP), PSA e ativador do plasminogénio do tipo urocinase (uPA), e que tem ação sobre os osteoblastos, nomeadamente a replicação e estimulação da diferenciação destes.(16) É ativado quando há reabsorção óssea e uma das conseqüências é o aumento da produção de OPG, que como já vimos, vai interferir com o eixo RANK/RANKL e contribuir para a formação óssea ao inibir a osteólise. No entanto, outros estudos mostraram que o bloqueio do TGF- $\beta$  inibe os osteoblastos e a formação óssea, o que significa que o papel deste fator de transformação é complexo e tem um papel variável na homeostasia óssea. A ativina A, que é um membro da família TGF- $\beta$ , mostrou estar expresso em maior quantidade nos pacientes com CaP com metástases ósseas, comparativamente aos pacientes com CaP sem metástases, sugerindo um envolvimento na sua patogénese. Outro componente desta família TGF- $\beta$  é a BMP que vai estimular a produção osteoblástica, sendo produzidos não só pelos osteoblastos, mas também pelas células neoplásicas, sendo as de maior expressão a BMP-5 e BMP-3, no entanto as que mais estavam associadas a lesões metastáticas ósseas foram as BMP-6, que num estudo realizado em 13 pacientes com metástase ósseas, foram encontrados níveis altos desta proteína em 11 deles.

O carácter osteoblástico das metástases prostáticas foi explicado pela hipótese do “ciclo vicioso” ósseo (figura 1) que explica que, quando as células cancerígenas se instalam no osso, interagem com os componentes ósseos e produzem o peptídeo relacionado com a PTH (PTHrP), IL-1, IL-6, IL-8, TNFs e M-CSF que vão levar à ativação do eixo

RANK/RANKL.(13,16,17) Este eixo vai privilegiar a atividade osteoclástica, e portanto vai haver predomínio de reabsorção óssea, que por sua vez, vai estimular a proliferação tumoral pela produção de fatores de crescimento tais como TGF- $\beta$ , IGF, FGF (“fibroblast growth factors”), PDGF (“platelet-derived growth factor”) e proteínas morfogénicas do osso como BMP-7. Por outro lado, as células tumorais vão produzir fatores osteoblásticos como endotelina-1, FGF, proteínas morfogénicas do osso e IGF que vão estimular a formação óssea. Deste modo, o “ciclo vicioso” ósseo explica o desequilíbrio entre a reabsorção e formação óssea controlados pelos osteoclastos e osteoblastos, ao mesmo tempo que se forma uma relação autossustentada entre estas células residentes e as células tumorais invasoras.

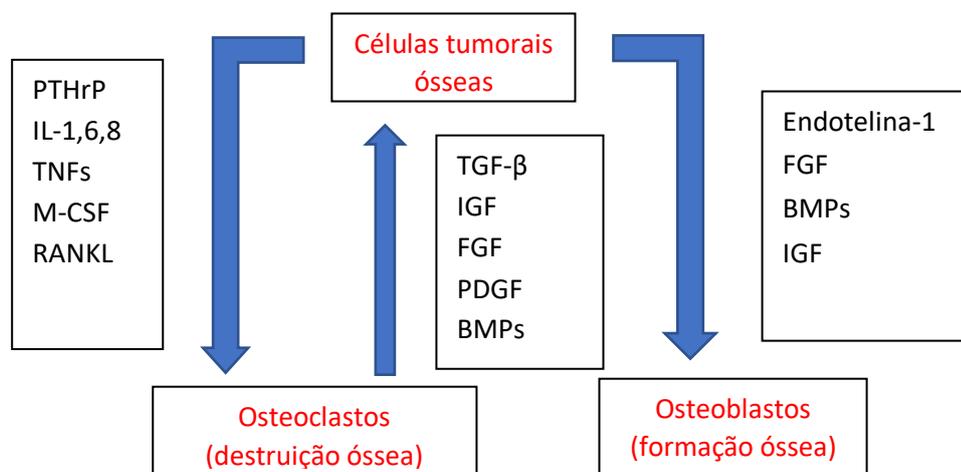


Figura 1. Principais mecanismos moleculares no “ciclo vicioso” ósseo.

A metastização óssea prostática é, então, tendencialmente osteoblástica, sendo que esta formação óssea traduz-se por um osso hipermineralizado com múltiplas camadas de fibrilhas de colágeno tipo I, com uma estrutura desorganizada, que resulta numa redução significativa da resistência e funcionalidade óssea, que se vai traduzir em dor intensa, fraturas patológicas, compressão e supressão da medula espinhal, e portanto num aumento da morbimortalidade nestes doentes.(11)

### 10.3. Papel do cálcio

A desregulação dos sinais de cálcio - nomeadamente quando há aumento dos níveis do cálcio intracelular nas células cancerígenas - associa-se a progressão tumoral, já que tem influência na apoptose de células cancerígenas, na sua migração e na sua invasão tecidual. Estes níveis de cálcio intracelular derivam de alterações na membrana plasmática, nos canais do retículo endoplasmático e nas junções GAP, sendo que oscilações dos níveis

de cálcio geralmente levam a sobrevivência e proliferação celular, enquanto que níveis estáveis levam à apoptose.

A TRPV6 é uma proteína do canal de cálcio que está envolvida na absorção de cálcio, e foi sugerido que a sua expressão seria aumentada pelos recetores de androgénios, aumentando os níveis de cálcio citosólico das células.(5) A entrada de cálcio mediada pela TRPV6 foi associada ao fator de transcrição NFAT, o que leva a um crescimento e proliferação celular. Para além disso, também está associado à ativação de osteoblastos e ao aumento da sobrevivência das células cancerígenas do CaP.

O cálcio também está envolvido no processo de angiogénese, na medida que as células do CaP secretam o fator VEGF, que é o fator mais importante para a angiogénese das neoplasias, e que vai aumentar os níveis de cálcio intracelular e, deste modo, perpetuar o crescimento neoplásico. Outra família proteica importante neste processo parece ser a família S100, que se liga ao cálcio e que está aumentado na presença de CaP e a sua ação parece ser aumentar a sobrevivência das células tumorais.

Canais de cálcio localizados no retículo endoplasmático como os IP3R, medeiam o transporte de cálcio do RE para a mitocôndria, levando a uma sobrecarga de cálcio mitocondrial, ativando a apoptose celular. Estes canais podem ser inibidos pela proteína FBXL2, que por sua vez é inibida pelo gene PTEN – gene supressor tumoral.(5) Assim, a mutação ou silenciamento do gene PTEN leva a superexpressão da FBXL2, que vai levar a inibição dos canais IP3R, o que vai levar a uma maior sobrevivência das células cancerígenas do CaP. Assim sendo, o gene supressor tumoral PTEN, quando está mutado ou inativo, está associado a uma maior taxa de metastização e, portanto, a um pior prognóstico.

Outro grupo de proteínas que parece ter um papel importante neste processo designa-se de Orai3,(5) que fazem parte dos canais de libertação de cálcio (CRAC), e que formam canais heteromultímeros com Orai1, formando o eixo Orai3-Orai1. Este eixo tem a capacidade de levar a um aumento do cálcio citosólico em células de CaP, conferindo um fenótipo oncogénico de resistência à apoptose e a uma maior proliferação celular.

A via CAMKII(5) (cálcio/calmodulina cinase tipo II) parece ter um papel na resistência das células do CaP após a terapêutica de privação androgénica, ajudando-as a escapar à apoptose e a serem independentes da presença de androgénios. Esta resistência é mediada pela inibição das caspases 7 e 8, que são fatores pró-apóptóticos.

#### **10.4. Papel do tecido adiposo e obesidade(7–9)**

O tecido adiposo é formado por adipócitos, mas também por fibroblastos, células endoteliais, macrófagos, células estromais, células do sistema imunológico e pré-

adipócitos. Pensava-se que o tecido adiposo tivesse um papel limitado no funcionamento do corpo humano, funcionando apenas para armazenamento de energia, no entanto, foi demonstrado que tem a capacidade de regular o metabolismo e o sistema imunitário. Em situações de desequilíbrio energético, como a obesidade, vai haver uma hipertrofia dos adipócitos e portanto vai aumentar a secreção pelo tecido adiposo de fatores de crescimento, quimiocinas e adipocinas pró-inflamatórias, causando uma desregulação do metabolismo e do sistema imunitário. Esta situação também se aplica à próstata, sendo esta circundada por tecido adiposo periprostático e, portanto, a próstata também vai estar circundada de um tecido adiposo hipertrófico, contribuindo para um microambiente tumoral ótimo. Neste contexto, além da obesidade significar maior quantidade de adipócitos na próstata, também se traduz por aumento de adipócitos na medula óssea (bem como o envelhecimento), e portanto também aqui o tecido adiposo serve como “combustível” para a promoção da proliferação, migração e invasão tumoral.

As adipocinas têm várias funções importantes tais como a regulação do apetite, homeostase glicémica, resistência à insulina, resposta inflamatória, angiogénese e regulação da pressão arterial. Este grupo é formado por três tipos de adipocinas: leptina, IL-6 e adiponectina.

Quanto à leptina, esta tem uma função fundamentalmente reguladora do apetite, estando os seus níveis proporcionalmente aumentados consoante a percentagem de gordura corporal. No entanto, a sua relação com CaP continua controversa, pois alguns estudos mostram uma relação entre esta adipocina e o risco de CaP e sua migração tumoral, estando relacionada também com níveis altos de ciclina D1 e níveis baixos de p21, levando à hipótese da sua participação na regulação do ciclo celular. Apesar destes estudos, há também outros que parecem mostrar não haver relação entre a leptina e o CaP e a sua progressão, por isso o seu papel deve ser mais explorado neste contexto.

A IL-6 tem como principais fontes os macrófagos, as células estromais e os adipócitos. O seu papel no CaP foi sugerido pelo facto dos seus níveis estarem significativamente maiores em doentes com CaP relativamente a pessoas sem CaP e também pelo facto de níveis elevados foram associados a uma pontuação de Gleason superior.

A FABP4 é uma proteína produzida pelos adipócitos e está envolvida em processos como insulinoresistência, diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular e, portanto, intimamente ligada à obesidade. Um estudo *in vitro* mostrou que, inibidores da FABP4 fazem diminuir a progressão tumoral, sugerindo que esta proteína poderá ser utilizada pelas células cancerígenas como fonte de energia, através da ativação da sinalização de PI3K/Akt, que é um importante regulador do ciclo celular.

Um estudo realizado no Canadá, com uma amostragem de 565 homens com CaP, foi demonstrado que, com o aumento de 5% no IMC (considerando acima de 25kg/m<sup>2</sup>), havia um aumento de 50% de risco de progressão do CaP, o que sugere que a obesidade aumenta, além do risco de aparecimento de CaP, o risco de progressão tumoral. Um estudo holandês estudou 932 homens em tratamento com radioterapia para o CaP, no estadio T1-3N0M0, e que se verificou que os homens com maior volume de gordura periprostática apresentaram uma pontuação de Gleason 8-10, T3 ou com PSA inicial > 10ng/mL, fatores que se associam a um CaP mais avançado e de pior prognóstico. Além disso, investigadores na Escócia fizeram um estudo que concluiu que os doentes com maior volume de gordura periprostática demonstraram maiores taxas de resistência à terapêutica de privação de androgénios. Dados recentes demonstraram que os adipócitos periprostáticos secretam a quimiocina CCL7 e que estes promovem a migração tumoral. O estudo prospetivo CLUE II mostrou que, doentes com hipercolesterolemia alta (>200mg/dL) têm maior risco de CaP de alto grau em comparação a doentes com colesterol mais baixo (<200mg/dL), numa amostra com doentes com IMC elevado.

O IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina tipo I, é produzido principalmente pelo fígado e a sua produção é estimulada pela insulina. A insulinoresistência está muito associada a estados de obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Os CaP em estadio avançado parecem ter maior número de recetores de insulina do que os tumores de baixo grau, o que sublinha ainda mais o risco da obesidade e diabetes mellitus tipo 2.

Assim sendo, a obesidade parece ter um papel importante no CaP, na medida que os adipócitos parecem ter uma relação estreita com as células cancerígenas derivadas do CaP, implicando um maior risco de desenvolver CaP de alto grau e de progressão tumoral. Para além disso, com o aumento dos hábitos alimentares pouco saudáveis e sedentarismo da população, aumenta a percentagem de população obesa, podendo-se traduzir possivelmente, num maior risco de desenvolvimento e progressão de CaP. Daqui se deduz a importância de uma alimentação equilibrada e de exercício físico, e que poderá significar um impacto bastante positivo nesta patologia.

## **11. Tratamento da metastização óssea no Cancro da Próstata**

### **11.1. Terapia de privação de androgénios**

As células neoplásicas prostáticas são dependentes de androgénios (principalmente testosterona e di-hidrotestosterona). A testosterona é um androgénio que representa um

fator de crescimento para as células prostáticas, pelo que se reduzirmos a sua quantidade vamos suprimir o potencial de crescimento tumoral. Este androgénio é produzido maioritariamente pelas células de Leydig (95%) nos testículos, e a sua produção é estimulada pelas hormonas gonadotróficas libertadas pela hipófise, sendo que os outros 5% são produzidos pelas glândulas supra-renais.

Nos casos metastáticos, a terapia preconizada atualmente passa por terapia de privação androgénica (TPA) através de castração cirúrgica ou química, que vai levar à sua diminuição ou então ao bloqueio da sua ação. A castração cirúrgica é feita através de uma orquidectomia bilateral, enquanto que a castração química (a mais usada) pode ser feita através de agonistas GnRH (leuprolida, goserrelina) – atuam por um fenómeno de *downregulation* hipofisário, antagonistas GnRH (degarelix) ou anti-androgénios (flutamida, bicalutamina, acetato de ciproterona, nilutamida). Os doentes submetidos a esta terapêutica apresentam um risco aumentado de perda de densidade mineral óssea (DMO) e de fraturas patológicas, pelo facto de provocarem hipogonadismo que vai aumentar a reabsorção óssea, sendo este risco proporcional à duração da terapia.(18)

Apesar de inicialmente a TPA mostrar ser eficaz, com 80% dos doentes a mostrar melhoria clínica e redução do PSA sérico, todos os doentes acabarão por eventualmente entrar numa fase de resistência à castração, sendo que esta terapêutica não altera a sobrevida dos doentes.

## **11.2. CaP resistente à castração**

### **11.2.1. Quimioterapia**

Até 2010, o docetaxel era o único tratamento citotóxico que estava aprovado para o tratamento de mCRPC, sendo o cabazitaxel a 2ª linha. Atualmente, há uma variedade de outras terapêuticas que foram aprovadas no tratamento destes pacientes (tabela 1), pelo seu impacto positivo nomeadamente a imunoterapia com sipuleucel-T, hormonoterapia com acetato de abiraterona e enzalutamida, terapia de ação óssea como bifosfonatos, denosumab e dicloreto de rádio 223 e inibidores dos recetores dos androgénios como a darolutamida e apalutamida.

### **11.2.2. Hormonoterapia com acetato de abiraterona**

O acetato de abiraterona é um inibidor irreversível do citocromo P450 (CYP17), enzima que é fundamental na produção de androgénios, estrogénios e glicocorticóides. Os efeitos adversos descritos foram a hipocalémia e hipertensão arterial, sobretudo pelo aumento dos

glicocorticóides. A sua aprovação foi feita em 2011, após o estudo COU-AA-301(19–21) que reuniu 797 doentes com mCRPC após administração de quimioterapia para receberem, de forma aleatória, acetato de abiraterona e placebo, ambos com prednisona. Este inibidor demonstrou uma melhoria significativa na sobrevida global (15,8 meses vs 11,2 meses), um aumento do tempo até à ocorrência do primeiro SRE (9,9 meses vs 4,9 meses) e também uma melhoria da dor sentida pelos doentes. Um segundo estudo de fase 3 - COU-AA-302 – mostrou o benefício deste fármaco em doentes com mCRPC sem administração prévia de quimioterapia, demonstrando aumento da sobrevida global (34,7 meses vs 30,3 meses), aumento do tempo sem progressão tumoral radiográfica (16,5 meses vs 8,3 meses), aumento do tempo sem necessidade de opiáceos para controlar a dor e aumento do tempo sem declínio da QoL. O estudo STAMPEDE(20) estudou o benefício deste fármaco quando associado à TPA em doentes recém-diagnosticados com metastização óssea, gânglios linfáticos invadidos, em doentes com neoplasia localmente avançada de alto risco ou recidivante. Este estudo teve a duração de 3 anos, e demonstrou um benefício na sobrevida global, mas também no tempo até o aparecimento do primeiro SRE, comparativamente à terapêutica apenas com TPA. Um outro estudo realizado (estudo LATITUDE),(20) investigou a diferença na sobrevida média de vida entre 2 grupos, 1 deles recebendo acetato de abiraterona juntamente com prednisolona e um outro grupo placebo, não tendo sido encontradas diferenças significativas entre eles (34,7 meses). Os efeitos adversos foram descritos em 5% dos doentes do estudo LATITUDE e foram os seguintes: hipertensão arterial, afrontamentos, hipocalémia, aumento da ALT e AST, cefaleias, infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior e tosse.

### **11.2.3. Hormonoterapia com enzalutamida**

A enzalutamida é um inibidor seletivo do recetor dos androgénios e foi aprovado em 2012 para o tratamento do mCRPC, depois da realização do estudo AFFIRM(20) em que foi administrado enzalutamida por via oral a um grupo de doentes em que a quimioterapia com docetaxel falhou. Comparativamente ao grupo placebo, este fármaco provou aumentar a sobrevivência (18,4 meses vs 13,6 meses) e o tempo até o aparecimento do primeiro SRE (16,7 meses vs 13,3 meses). O estudo PREVAIL(20) estudou o benefício da administração de enzalutamida antes da quimioterapia com docetaxel, e mostrou reduzir 29% o risco de morte e um aumento do tempo até o aparecimento do primeiro SRE.

A enzalutamida foi aprovada em doentes com CaP de alto risco, mas livre de metástases depois do estudo PROSPER(19,20) (com um total de 1401 doentes), que concluiu que houve uma melhoria significativa do tempo de sobrevida livre de metástases em comparação ao grupo placebo (36,6 meses vs 14,7 meses). Os efeitos adversos

associados à enzalutamida foram a fadiga, náuseas, hipertensão arterial, EAM, afrontamentos e tonturas.

#### **11.2.4. Ácido zoledrónico**

O ácido zoledrónico é um bifosfonato atualmente usado nos casos de mCRPC de modo a prevenir os eventos esqueléticos decorrentes da metastização óssea (SREs). O seu uso foi aprovado em 2002 pela FDA depois de um estudo randomizado com 643 doentes, em que, pelo menos um evento esquelético (SREs) foi diagnosticado em 44,2% pacientes com placebo e 33,2% dos pacientes no grupo com ácido zoledrónico. Relativamente às doses do ácido zoledrónico, a dose de 8mg não mostrou superioridade em relação à 4 mg – administração intravenosa a cada 3 semanas -, mostrando maior gravidade dos efeitos adversos tais como a toxicidade renal, fadiga, anemia, mialgia, febre e edema de membros inferiores, sendo necessária uma apertada monitorização renal e não devendo ser usado em pacientes com insuficiência renal. No entanto, embora este medicamento seja bem tolerado no geral, tem o efeito adverso de osteonecrose da mandíbula em 1% dos doentes. O ácido zoledrónico tem ação direta nos osteoclastos, com efeito na adesão das células cancerígenas na matriz óssea. Foi realizado um estudo deste medicamento em pacientes com CaP não metastatizado, o que não demonstrou benefício no atraso do desenvolvimento e progressão tumoral, pelo que a sua utilização demonstrou apenas ser útil no contexto de mCRPC. Deste modo, nos doentes com mCRPC vai haver uma redução das consequências da metastização óssea, como fraturas patológicas e dor óssea, aumentando a qualidade de vida nestes doentes. É importante salientar que, apesar de prevenir eventos esqueléticos relacionados com a metastização óssea, não têm efeitos em lesões já existentes, tendo então um efeito preventivo e não curativo.

#### **11.2.5. Denosumab**

O denosumab é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado com ligação ao RANKL, com efeito inibitório da osteoclastogénese e que foi estudado como alvo terapêutico no carcinoma da próstata resistente à castração. Foi realizado um estudo comparativo com o ácido zoledrónico num estudo randomizado de fase 3 que incluiu um total de 1904 pacientes, em que o primeiro grupo recebeu 4mg de ácido zoledrónico e o segundo grupo 120mg de denosumab a cada 4 semanas, para ver o período de tempo que demoravam a ter o primeiro evento esquelético (SRE). O denosumab demonstrou uma demora, em média, de 20,7 meses para o aparecimento do primeiro SRE e o ácido zoledrónico 17,1 meses. Assim sendo, o denosumab mostrou uma superioridade na eficácia na prevenção de eventos esqueléticos comparativamente ao ácido zoledrónico. No entanto, não houve

diferenças significativas na sobrevida global e progressão tumoral nestes doentes. Em termos de efeitos adversos deste anticorpo foram descritos anemia, anorexia, náuseas, dor óssea e fadiga, no entanto apresentou menor incidência de efeitos adversos em relação ao ácido zoledrónico (18% contra 8%). Para além disso, não apresenta toxicidade renal, pois não é excretado pelo rim, pelo que não é necessária monitorização renal e, por isso, pode ser usado em pacientes com insuficiência renal. Apesar disso, foi descrita hipocalcémia em 13% dos pacientes (vs 6% com o ácido zoledrónico), havendo maior risco no 1º mês de utilização e, sendo então importante haver uma suplementação com cálcio e vitamina D. Em relação à osteonecrose da mandíbula, foi descrito em 2% dos pacientes, sendo que no caso do ácido zoledrónico foi de 1%. Um outro estudo quis verificar o efeito do denosumab na sobrevida do doente livre de metástases (nmCRPC). Este ensaio clínico randomizado de fase 3 mostrou que, os doentes em que lhes era administrado denosumab subcutâneo 120mg a cada 4 semanas tinham uma média de mais 4,2 meses livre de metástases em comparação com o grupo placebo.

#### **11.2.6. Dicloreto de rádio 223**

O dicloreto de rádio 223 é um radioisótopo emissor de partículas  $\alpha$  administrado por via intravenosa e que forma complexos com a hidroxiapatita, graças à sua semelhança com o cálcio e tem uma ação de lesão ao DNA e conseqüente morte celular. Estudos pré-clínicos realizados em camundongos demonstraram deposição sobretudo no tecido ósseo, especialmente em zonas em que há maior atividade osteoblástica, levando à redução do crescimento ósseo osteoblástico, no entanto, com preservação da arquitetura e volume ósseo. Além disso, também houve uma redução do PSA sérico e do volume tumoral. O rádio 223 foi aprovado em 2013 pela FDA depois de um ensaio clínico randomizado de fase 3 ALSYMPCA,(19,22) que investigou o seu benefício num total de 921 doentes com mCRPC, com um grupo a receber este radiofármaco e outro grupo a receber um placebo. Os doentes incluídos neste estudo não reuniam critérios para terapêutica com docetaxel ou então esta falhou. Os resultados mostraram que este radiofármaco melhorou a sobrevida global (14,9 meses vs 11,3 meses), aumentou o tempo até ao aparecimento do primeiro SRE (15,6 meses vs 9,8 meses). Além disso, reduziu a dor nestes pacientes, sendo que no grupo de rádio 223, 50% dos pacientes reportaram dor, enquanto que no grupo placebo a percentagem subiu para 62%. O rádio 223 demonstrou apresentar uma baixa taxa de toxicidade da medula óssea, bem como um declínio na fosfatase alcalina e PSA sérico. Visto ter uma excreção gastrointestinal, alguns efeitos adversos podem ocorrer tais como náuseas, vômitos e diarreia, pelo que é necessário haver uma monitorização de hidratação. Foi realizado um estudo que demonstrou haver um aumento do risco de fratura patológica (26,0% vs 8,1%) e de mortalidade (34,4% vs 28,2%) com a combinação de rádio

223 com abiraterona, pelo que não está recomendado o uso concomitante de Ra-223 com outros fármacos sistémicos.(20)

#### **11.2.7. Imunoterapia com Sipuleucel-T**

A Sipuleucel-T é a única vacina aprovada pela FDA que mostrou benefício na sobrevida nos doentes com mCRPC, ao estimular linfócitos T a reagirem contra as células neoplásicas prostáticas. Esta vacina deve ser preparada de forma individual para cada paciente, isolando células dendríticas do sangue periférico do paciente e cultivando-as *in vitro* com GM-CSF e um antígeno específico da próstata (PAP). Esta vacina demonstrou benefício na sobrevida global dos doentes tanto no ensaio clínico D9901 (25,9 meses vs 21,4 meses) como no ensaio clínico D9902A (19,0 meses vs 15,7 meses).(19) Apesar destes benefícios, ainda não está aprovada na Europa.

#### **11.2.8. Apalutamida**

A apalutamida é um inibidor dos recetores dos androgénios, que mostrou benefício nos doentes com cancro da próstata resistente à castração não metastático em alto risco (duplicação do PSA sérico inferior ou igual a 10 meses), através do estudo SPARTAN.(19,20) Este estudo foi realizado com um total de 1207 doentes e levou à aprovação deste fármaco em 2018 pela FDA. Este estudo demonstrou um benefício muito significativo na sobrevida livre de metástases comparativamente ao grupo placebo (40,5 meses vs 16,2 meses). No entanto, ocorreram alguns efeitos secundários (10,6% no grupo apalutamida e 7,05% no grupo placebo) que obrigaram alguns doentes a parar este ensaio, nomeadamente erupção cutânea, hipotiroidismo e fratura patológica. Houve também uma diminuição de 89,7% do nível sérico de PSA no grupo dos doentes apalutamida ao fim de 12 semanas, enquanto que no grupo placebo houve um aumento de 40,2% deste marcador.

#### **11.2.9. Darolutamida**

A darolutamida é, tal como a apalutamida, um inibidor dos recetores dos androgénios que também mostrou benefício nos doentes com cancro da próstata resistente à castração não metastático em alto risco, através do estudo ARAMIS(19,20) que contou com a participação de 1509 doentes. A sua aprovação pela FDA ocorreu em 2019 e mostrou um aumento da sobrevida livre de metástases (40,4 meses vs 18,4 meses) relativamente ao grupo placebo, bem como da sobrevida global e do tempo até ao aparecimento do primeiro SRE. Os efeitos secundários foram semelhantes aos da apalutamida.

Tabela 1. Novas terapêuticas para o tratamento de (n)mCRPC e principais ensaios clínicos

<b>Agente</b>	<b>Ensaio clínico</b>	<b>Resultados</b>	<b>Referências</b>
Hormonoterapia com acetato de abiraterona vs placebo	COU-AA-301 (pós-QT)	[15,8 meses vs 11,2 meses] sobrevida [9,9 meses vs 4,9 meses] até SRE	(19–21)
	COU-AA-302 (sem QT)	[34,7 meses vs 30,3 meses] sobrevida [16,5 meses vs 8,3 meses] até SRE	
Hormonoterapia com enzalutamida vs placebo	AFFIRM (QT falhou)	[18,4 meses vs 13,6 meses] sobrevida [16,7 meses vs 13,3 meses] até SRE	(19,20)
	PREVAIL (sem QT)	Diminuição de 29% risco de morte	
	PROSPER (nmCRPC)	[36,6 meses vs 14,7 meses] livre de metástases	
Ácido zoledrónico vs placebo		[33,2% vs 44,2%] tiveram SRE	(3)
Denosumab vs ácido zoledrónico		[20,7 meses vs 17,1 meses] até SRE	(3,23)
Denosumab vs placebo	(nmCRPC)	+ 4,2 meses livre de metástases	
Dicloreto de rádio 223	ALSYMPCA	[14,9 meses vs 11,3 meses] sobrevida [15,6 meses vs 9,8 meses] até SRE	(3,14,21)
Dicloreto de rádio 223 com abiraterona vs dicloreto rádio 223		[26,0% vs 8,1%] fratura patológica [34,4% vs 28,2%] mortalidade	
Imunoterapia com Sipuleucel-T vs placebo	D9901	[25,9 meses vs 21,4 meses] sobrevida	(19)
	D9902A	[19,0 meses vs 15,7 meses] sobrevida	
Apalutamida	SPARTAN (nmCRPC)	[40,5 meses vs 16,2 meses] livre de metástases	(19,20)
Darolutamida	ARAMIS (nmCRPC)	[40,4 meses vs 18,4 meses] livre de metástases	(19,20)

QT: quimioterapia; nmCRPC: Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer; SRE: skeletal related events

## **12. Conclusão**

O cancro da próstata continua a ser um problema de saúde pública, principalmente quando diagnosticado em estadios avançados. A metastização desta neoplasia é sobretudo óssea, com aumento da morbimortalidade dos doentes através do aparecimento de fraturas patológicas, hipercalcémia, compressão medular e dor óssea intensa. A terapêutica inicial passa pela privação de androgénios através da castração cirúrgica (orquidectomia bilateral) ou química, pelo uso de agonistas e antagonistas da GnRh e anti-androgénios, que apesar de proporcionarem uma boa resposta clínica no início, acabam por resultar numa fase de resistência à castração. A partir desta fase e até 2010, a quimioterapia com docetaxel era o único tratamento citotóxico aprovado como modificador de prognóstico. No entanto, com o avançar da medicina e com a realização de ensaios clínicos, a terapêutica ao mCRPC engloba hoje em dia, outras alternativas que melhoram a sobrevida e a qualidade de vida destes doentes. Estas alternativas passam por imunoterapia com sipuleucel-T, hormonoterapia com acetato de abiraterona e enzalutamida, terapia de ação óssea como bifosfonatos, denosumab e dicloreto de rádio 223 e inibidores dos recetores dos androgénios como a darolutamida e apalutamida. No entanto, a metastização óssea no CaP ainda constitui um desafio clínico e uma causa major de morbimortalidade nestes doentes, pelo que será importante encontrar novas terapêuticas que possam aumentar a sobrevida global, o tempo até o aparecimento de SRE e a qualidade de vida destes doentes.

### 13. Referências

1. Metastasis CB, Lin S, Mokgautsi N, Liu Y. Ras and Wnt Interaction Contribute in Prostate. 2020;1–17.
2. Harris KS, Kerr BA. Prostate Cancer Stem Cell Markers Drive Progression, Therapeutic Resistance, and Bone Metastasis. *Stem Cells Int.* 2017;2017.
3. Chen<sup>1</sup> R, Xin-Wen Nian<sup>1</sup> XCLW\* XSS-GP, Zhou<sup>1</sup> T, Li<sup>1</sup> H-Z, Liu<sup>2</sup> Y-W, De-Pei Kong<sup>1</sup> G-AXCG-HC-LZ, et al. Prostate cancer risk prediction models in Eastern Asian populations: current status, racial difference, and future directions. *Asian J Androl.* 2019;21(July):1–4.
4. Quispe-Tintaya W. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
5. Ardura JA, Álvarez-Carrión L, Gutiérrez-Rojas I, Alonso V. Role of calcium signaling in prostate cancer progression: Effects on cancer hallmarks and bone metastatic mechanisms. *Cancers (Basel).* 2020;12(5).
6. Warrington JI, Richards GO, Wang N. The Role of the Calcitonin Peptide Family in Prostate Cancer and Bone Metastasis. *Curr Mol Biol Reports.* 2017;3(3):197–203.
7. Papadakis GZ, Millo C SC. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2011;176(1):139–48.
8. Uehara H, Kobayashi T, Matsumoto M, Watanabe S, Yoneda A, Bando Y. Adipose tissueCritical contributor to the development of prostate cance - Uehara - 2018 - J Medical Investigation. 2018;65(24).
9. Morris E V., Edwards CM. Bone marrow adipose tissue: A new player in cancer metastasis to bone. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7(JUL):1–7.
10. Hoorn EJ. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(1):100–106.
11. Maroni P, Bendinelli P. Bone, a secondary growth site of breast and prostate carcinomas: Role of osteocytes. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1–14.
12. Zhang X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Commun [Internet].* 2019;39(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0425-1>
13. Shupp AB, Kolb AD, Mukhopadhyay D, Bussard KM. Cancer metastases to bone: Concepts, mechanisms, and interactions with bone osteoblasts. *Cancers (Basel).* 2018;10(6):1–37.
14. Casimiro S, Ferreira AR, Mansinho A, Alho I, Costa L. Molecular mechanisms of bone metastasis: Which targets came from the bench to the bedside? *Int J Mol Sci.* 2016;17(9).

15. Quiroz-Munoz M, Izadmehr S, Arumugam D, Wong B, Kirschenbaum A, Levine AC. Mechanisms of osteoblastic bone metastasis in prostate cancer: Role of prostatic acid phosphatase. *J Endocr Soc.* 2019;3(3):655–64.
16. Wong SK, Mohamad NV, Giaze TR, Chin KY, Mohamed N, Ima-Nirwana S. Prostate cancer and bone metastases: The underlying mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10).
17. Sohail A, Sherin L, Butt SI, Javed S, Li Z, Iqbal S, et al. Role of key players in paradigm shifts of prostate cancer bone metastasis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1619–26.
18. Guise TA, Brown SA. Cancer treatment-related bone disease. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009;19(1):47–60.
19. Malinowski B, Wiciński M, Musiała N, Osowska I, Szostak M. Previous, current, and future pharmacotherapy and diagnosis of prostate cancer - A comprehensive review. *Diagnostics.* 2019;9(4).
20. Walz S, Maas M, Stenzl A, Todenhöfer T. Bone health issues in patients with prostate cancer: An evidence-based review. *World J Mens Health.* 2020;38(2):151–63.
21. M. Christopher AMLS. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2016;176(1):100–106.
22. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone metastases: An overview. *Oncol Rev.* 2017;11(1).
23. D’Oronzo S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Up-date on bone metastasis management. *J Bone Oncol* [Internet]. 2019;15(October 2018):100205. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.10.004>