



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FILIPA ALEXANDRA CHAVES GONÇALVES

Metastização óssea do cancro da próstata

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Dr. CARLOS JORGE CASTILHO RABAÇA CORREIA CORDEIRO

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

MAIO 2020

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

METASTIZAÇÃO ÓSSEA DO CANCRO DA PRÓSTATA
BONE METASTIZATION IN PROSTATIC CANCER

Filipa Chaves¹, Anabela Mota-Pinto¹, Carlos Rabaça¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Morada institucional do Orientador:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,

Laboratório de Patologia Geral

Rua Larga

3004-504, Coimbra

E-mail do Orientador:

crabaca@fmed.uc.pt

Índice

Resumo.....	1
Abstract.....	2
1 – Introdução.....	3
2 – Materiais e Métodos.....	5
3 – Cancro da próstata.....	6
3.1 – Epidemiologia e fatores de risco.....	6
3.2 – Classificação histológica das neoplasias prostáticas.....	7
3.3 – Diagnóstico e estadiamento.....	8
3.4 – Tratamento do carcinoma prostático.....	12
4 – Metastização óssea.....	15
4.1 – Metabolismo ósseo.....	15
4.2 – Fisiopatologia da metastização óssea.....	17
4.3 – Metastização do cancro da próstata e metabolismo ósseo.....	22
5 – Tratamento da metastização.....	25
5.1 – Tratamento do cancro da próstata metastático.....	25
5.1.1 – Cancro da próstata metastático hormono-sensível.....	25
5.1.2 – Cancro da próstata metastático resistente à castração.....	27
5.1.2.1 – Docetaxel.....	28
5.1.2.2 – Abiraterona.....	28
5.1.2.3 – Enzalutamida.....	29
5.1.2.4 – Carbazitaxel.....	29
5.1.2.5 – Rádio-223.....	29
5.2 – Tratamento paliativo ósseo.....	30
5.2.1 – Rádio-223.....	30
5.2.2 – Ácido Zoledrónico.....	30
5.2.3 – Denosumab.....	31
6 – Discussão e Conclusões.....	32
Agradecimentos.....	35
Referências Bibliográficas.....	36

Resumo

O cancro da próstata é um tumor maligno, muito frequente na população masculina. Em Portugal, tem elevada prevalência e incidência, ocupando a terceira posição em termos de mortalidade, sendo apenas ultrapassado pelos cancros do pulmão e colo-retal. A maior causa para a mortalidade registada reside no desenvolvimento da doença para cancro da próstata metastizado, sendo a maioria das metástases observadas, lesões ósseas.

O osso é um tecido bastante complexo em que todos os processos envolvidos no metabolismo ósseo são essenciais para a homeostase do osso. Os osteoblastos estão cometidos à formação de osso e os osteoclastos envolvidos na reabsorção óssea. É através da interação destas células que ocorre o crescimento, manutenção e reparação do osso. O desenvolvimento de cancro da próstata metastático tem como consequência o comprometimento desta interação osteoblastos-osteoclastos. Para a progressão desta patologia é também muito importante considerar o microambiente tumoral ósseo. Assim, o aparecimento e desenvolvimento de metástases ósseas é um mecanismo complexo molecular e fisiopatológico, o qual é extremamente importante de ser investigado de forma a ser possível descobrir novos métodos moleculares de diagnóstico, prognóstico e o desenvolvimento de novas terapias, nomeadamente terapias dirigidas. Este tipo de estudos reveste-se de extrema importância para a melhoria das condições de vida de doentes.

Este documento pretende assim ser uma revisão sistemática dos trabalhos mais recentes nos mecanismos fisiopatológicos da metastização óssea do cancro da próstata. No final é apresentado uma discussão e conclusão crítica acerca das limitações ainda existentes no tratamento destes doentes nomeadamente num diagnóstico ainda deficiente ao nível da sua testagem genética e na existência de terapias adequadas, principalmente para os doentes com cancro da próstata metastizado com resistência à castração.

Palavras-chave: Cancro da Próstata; Metabolismo ósseo; Metastização óssea; Cancro da Próstata Metastizado; Diagnóstico do Cancro da Próstata; Prognóstico do Cancro da Próstata; Terapias para o Cancro da Próstata.

Abstract

Prostate cancer is a malignant tumor, very common in the male population. In Portugal, it has a high prevalence and incidence, occupying the third position in terms of mortality, being only surpassed by lung and colorectal cancers. The main cause for the mortality disclosed lies in the development of the disease for metastatic prostate cancer, with the majority of metastases observed as bone lesions.

Bone is a very complex tissue in which all the processes involved in bone metabolism are essential for bone homeostasis. Osteoblasts are involved in bone formation, and osteoclasts are involved in bone resorption. It is through the interaction of these cells that bone growth, maintenance and repair occurs. In metastatic prostate cancer development the osteoblast-osteoclast interaction is compromised. For the progression of this pathology it is also very important to consider the bone tumor microenvironment. Thus, the appearance and development of bone metastases is a complex molecular and pathophysiological mechanism, which is extremely important to be investigated in order to discover new molecular methods of diagnosis, prognosis and the development of new therapies, namely targeted therapies. This type of studies is of high importance to improve the living conditions of these patients.

This document intends to be a systematic review of the most recent work on the pathophysiological mechanisms of bone metastasis of prostate cancer. At the end, a discussion and critical conclusion about the drawbacks that still exist in the treatment of these patients is presented specifically in a deficient diagnosis in terms of genetic testing and in the existence of adequate therapies, mainly for patients with metastatic prostate cancer with resistance to castration.

Keywords: Prostate cancer; Bone metabolism; Bone metastasis; Metastatic Prostate Cancer; Diagnosis of Prostate Cancer; Prognosis of Prostate Cancer; Prostate Cancer therapies.

1 – Introdução

O CaP (cancro da próstata) é um tumor maligno bastante frequente no sexo masculino, apresentando uma grande importância, relativamente a esta população, em termos epidemiológicos. É o tipo de cancro mais prevalente a nível Mundial nos últimos 5 anos (17,7%), segundo os dados da GLOBOCAN de 2018 e, além disso, este corresponde ao segundo carcinoma com maior incidência (13,5%), logo a seguir ao carcinoma do pulmão, e o quinto com maior mortalidade (6,7%) [1]. Referindo valores concretos, em 2018 de um total de 18.079 novos casos de cancro, 1276 corresponderam a CaP [2]. Especificamente em Portugal, é igualmente o cancro com maior prevalência no período de 5 anos (27,8%) e também com maior incidência (20,4%), ocupando a terceira posição em termos de mortalidade (10,7%), sendo ultrapassado pelo cancro do pulmão e colo-retal, respetivamente [1].

Relativamente às mortes ocorridas no âmbito do CaP, é importante referir que a grande maioria destes doentes apresentam cancro já metastizado, correspondendo a maioria a lesões ósseas [3]. Deste modo, nesta patologia tumoral em específico, verifica-se que o alvo preferencial de invasão à distância corresponde ao osso, quando comparado com metástases ao nível das vísceras [4].

O osso é um tecido bastante complexo e, ao contrário do que possa aparentar, é um tecido que apresenta atividade intrínseca, com um ambiente metabólico muito dinâmico. O funcionamento adequado de todos os processos envolvidos no metabolismo ósseo é essencial para a homeostase do osso. É através da interação entre as células que fazem parte do osso, designadamente os osteoblastos, que estão encarregues da formação de osso, e os osteoclastos, implicados na reabsorção óssea, que é possível o crescimento, manutenção e reparação do osso [5].

A partir do momento em que a metastização óssea se desenvolve, esta interação osteoblastos-osteoclastos encontra-se comprometida e, conseqüentemente, encontra-se favorecida a proliferação de células neoplásicas [6]. Os avanços científicos demonstram que o microambiente tumoral ósseo promove a progressão desta doença [7]. As interações entre as células neoplásicas do CaP e as células dos tecidos circundantes (osteoblastos; osteoclastos; células endoteliais, adiposas e imunitárias) são essenciais para o crescimento tumoral [7, 8]. Para que ocorra o aparecimento de metástases é necessário que um conjunto de condições estejam presentes, refletindo também a complexidade existente no mecanismo de metástases ósseas [4]. A metastização ocorre mediante um conjunto de etapas sequencialmente organizadas, nomeadamente as células cancerígenas necessitam de se destacar do tumor primário, estimular a formação de novos vasos através da angiogénese, invadir e sobreviver na circulação sanguínea e, posteriormente, colonizar o tecido ósseo [9].

O cancro da próstata metastizado ao nível ósseo é caracterizado por lesões maioritariamente osteoblásticas com formação de osso, contudo o neo-osso é mais frágil comparativamente ao osso normal [10].

Relativamente ao tratamento do CaP metastizado, a terapia hormonal, designada terapia de privação androgénica, é o tratamento inicial mais eficaz, uma vez que nesta fase estamos perante um carcinoma da próstata hormono-sensível. No entanto, após haver uma resposta inicial a esta terapia caracterizada por um défice hormonal total, com baixos níveis de testosterona, quase todos os pacientes apresentam progressão da doença para CRPC (*castrate-resistant prostate cancer*), pois há resistência à terapia hormonal [11, 12]. Nesta fase da doença, existem diversos tratamentos disponíveis e que permitem prolongar a sobrevivência dos doentes, terapias das quais se podem enumerar a quimioterapia, novos fármacos anti-androgénicos e ainda o rádio-223. O facto de não existirem tratamentos curativos para este estado avançado da doença deu origem a uma intensa investigação com o objetivo de encontrar alternativas, para assim ser possível encontrar novos agentes terapêuticos. O conhecimento do processo fisiopatológico da metastização aliado ao conhecimento do metabolismo ósseo permitiu a descoberta de novos fármacos com uma ação mais direcionada [13]. Apesar disto, nos doentes que se encontram numa fase da patologia oncológica em que não existe resposta às terapêuticas disponíveis, a única opção que se pode oferecer é o tratamento paliativo ósseo. O tratamento é essencialmente efetuar a palição da dor, com o objetivo de tratar e prevenir a dor e prevenir os eventos relacionados com o esqueleto (*skeletal-related events* – SREs), o que permite aumentar a qualidade de vida dos doentes [13].

Os principais objetivos deste artigo de revisão consistem em esclarecer: os principais mecanismos fisiopatológicos da metastização óssea no CaP avançado; o estado de arte relativamente à terapêutica atualmente existente para o tratamento do CaP avançado; e o tratamento paliativo no alívio da dor. No final apresenta-se uma perspetiva futura no âmbito deste tema nomeadamente do tratamento do cancro da próstata metastático.

2 – Materiais e Métodos

O presente trabalho foi efetuado através de pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed. Foram aplicados os seguintes filtros na pesquisa: espécie humana, bibliografia dos últimos 10 anos, língua inglesa e língua portuguesa. Analisaram-se os artigos de: revisão, científicos originais, meta-análises, estudos clínicos e ensaios clínicos. Ao se fazer a pesquisa com a palavra-chave “Prostate cancer” obtiveram-se 58,527 resultados. Uma vez que é um número muito elevado de artigos para analisar, optou-se por usar palavras-chave combinadas. Assim, a pesquisa foi realizada com a seguinte combinação de palavras chaves: “Prostate cancer AND Bone metastases”, “Prostate cancer” AND “Bone metastases” AND “metastatic prostate cancer”. No caso da pesquisa por palavras-chave combinadas “Prostate cancer” AND “therapy” AND “metastatic” restringiu-se aos últimos 5 anos para se ter um número aceitável de artigos para consultar. Para a parte da discussão e conclusão realizou-se uma pesquisa direcionada para novas tecnologias de sequenciação e cancro. Na base de dados do PubMed incluíram-se as palavras-chave “Cancer” AND “nanopore sequencing technology” e “Prostate Cancer” AND “Next-generation sequencing” com os seguintes filtros: referências do último ano, língua inglesa, espécie humana, artigos de revisão e apenas do MEDLINE. Nesta pesquisa inicial foram obtidos 8557 resultados. Destes, selecionaram-se os artigos mais adequados com base nos títulos/resumos e no seu enquadramento no tema em estudo. Posteriormente, ainda se averiguaram alguns artigos através da seleção de referências bibliográficas relevantes incluídas nos artigos obtidos inicialmente. No total foram analisados 46 artigos.

Foram ainda consultados livros, “Recomendações Clínicas no tratamento do Carcinoma da Próstata” [19] e “AJCC Cancer Staging Manual” [21]; o documento “Consenso nacional de Cancro da Próstata” [23]; as bases de dados disponíveis na internet, “Globocan” [1], “EAU Guidelines: Prostate Cancer” [13], “American Cancer Society: Prostate Cancer” [17], “My Cancer Genome” [54]; e ainda, normas do INFARMED [53].

3 – Cancro da próstata

3.1 – Epidemiologia e fatores de risco

O carcinoma da próstata (CaP) é uma doença heterogénea, que apresenta um grande impacto social e económico em termos globais [14]. Atualmente é uma neoplasia maligna que apresenta uma elevada incidência, não só em Portugal, mas também a nível Mundial. Esta consiste numa das patologias oncológicas mais comuns entre os homens (Fig. 1) e está associado a uma taxa de mortalidade significativa [2].

Através de estudos epidemiológicos foi possível determinar que o CaP aparece mais frequentemente em homens provenientes da América do Norte e da Europa [1].

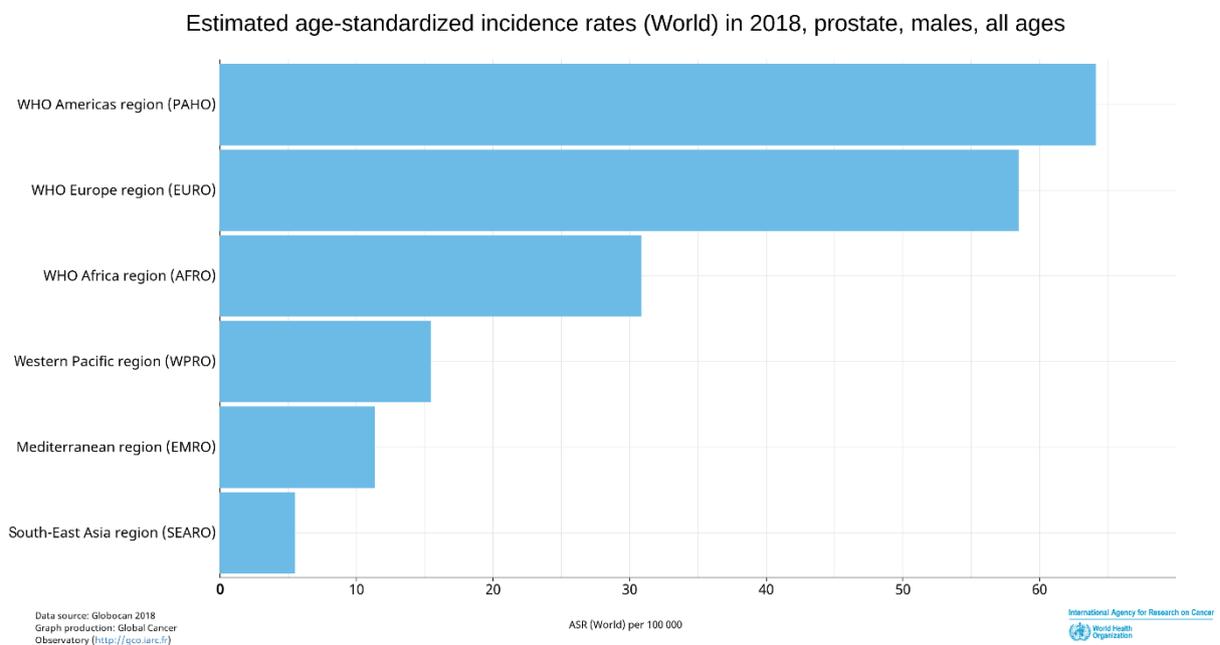


Figura 1 - Incidência estimada do carcinoma da próstata a nível Mundial em 2018, na população masculina em todas as idades. Dados adquiridos na base de dados GLOBOCAN 2018 [1].

Relativamente aos fatores de risco, já foram identificados fatores genéticos e ambientais como principais influências no aparecimento desta patologia [15].

A raça negra, principalmente os afro-americanos, têm um maior risco de desenvolver esta doença e apresentar uma forma mais agressiva, com uma mortalidade superior. As causas que justificam esta diferença racial não estão bem caracterizadas. Todavia, têm surgido algumas hipóteses, designadamente a existência de piores condições económicas, que impossibilitam o acesso a cuidados de saúde e, desta forma, a um diagnóstico tardio; o

ambiente com as diferentes exposições a que os indivíduos estão sujeitos; e finalmente o *pool* genético [15].

Uma proporção significativa dos indivíduos diagnosticados com CaP parece estar associada a uma forte componente hereditária. Assim, homens com múltiplos polimorfismos em genes de cópia única e um histórico familiar de cancro de próstata apresentam um risco significativamente maior de desenvolver esta patologia. Existe assim, um maior risco de aparecimento desta neoplasia em indivíduos com familiares já diagnosticados com CaP, principalmente familiares diretos que foram diagnosticados antes dos 55 anos [16]. Relativamente, à identificação dos genes associados ao CaP, têm sido identificados vários, nomeadamente os genes BRCA1 e BRCA2 (*breast cancer genes 1 e 2*, respetivamente), MLH1 (*mutL homolog 1*), MSH2 e MSH6 (*mutS homologs 2 e 6*, respetivamente), PMS2 (*postmeiotic segregation increased 2*), HOXB13 (*homeobox B13*), CHEK2 (*checkpoint kinase 2*), NBN (*nibrin*), BRIP1 (*BRCA1-interacting protein C terminal helicase 1*) e ATM (*ataxia telangiectasia mutated*) [17].

A idade é igualmente um fator de risco a considerar, uma vez que o aumento da idade aumenta a probabilidade de aparecimento deste tumor. De notar que homens com idade superior a 65 anos têm um risco relativo superior [16].

Por outro lado, na componente ambiental, é importante atentar na dieta, na medida em que o consumo de carne vermelha e de gordura animal contribuem para o aparecimento desta doença oncológica. Além disso, é importante referir que a obesidade e o sedentarismo podem também aumentar o risco de desenvolvimento deste tumor [16].

Em conclusão, torna-se crucial conhecer os vários fatores de risco que são passíveis de ser identificados e alterados, para assim diminuir o risco individual. Partindo deste princípio, posteriormente, é necessário adotar comportamentos de vida saudáveis, tais como ingerir maior quantidade de vegetais e frutas, fazer exercício físico regular e manter um peso adequado para a altura correspondente [16].

3.2 – Classificação histológica das neoplasias prostáticas

Existem diferentes tipos histológicos de CaP, com características bem distintas entre si. O mais comum é o adenocarcinoma, que tem origem nas células epiteliais do tecido glandular e é responsável por cerca de 90-95% dos casos diagnosticados. Na figura seguinte (Fig. 2), são apresentados de forma esquemática os tipos e subtipos histológicos do cancro da

próstata, segundo a classificação da WHO (World Health Organization) que foi revista em 2016 [18].

Neoplasias Glandulares

- Adenocarcinoma acinar
- Carcinoma intraductal
- Adenocarcinoma ductal

Carcinoma Urotelial

Neoplasias Escamosas

- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma de células escamosas

Carcinoma de Células Basais

Tumores Neuroendócrinos

- Adenocarcinoma com diferenciação neuroendócrina
- Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
- Carcinoma neuroendócrino de grandes células

Figura 2 – Classificação histológica do carcinoma da próstata. Adaptado de Inamura [18].

O maior conhecimento acerca das características moleculares do cancro da próstata permitiu a elaboração desta classificação histológica do carcinoma da próstata. No futuro, a compreensão cada vez maior das características moleculares e genéticas de cada subtipo de CaP poderá ser uma mais valia, uma vez que pode tornar possível o desenvolvimento de tratamentos personalizados e direcionados para cada doente [18].

Em conclusão, o presente trabalho explora essencialmente o adenocarcinoma prostático, devido ao facto de ser o tipo de CaP mais frequentemente diagnosticado.

3.3 – Diagnóstico e estadiamento

A maioria dos doentes em fases iniciais desta doença são assintomáticos, não apresentando qualquer sintoma ou sinal que permita suspeitar da doença, o que transforma o seu diagnóstico num desafio. O diagnóstico do CaP é baseado em quatro procedimentos principais que são explorados de seguida.

O Antígeno Específico da Próstata (*prostate-specific antigen* - PSA) consiste numa proteína que é essencialmente produzida pela próstata. O seu doseamento sérico em indivíduos assintomáticos pode levar a uma deteção precoce do cancro da próstata, o que permite diminuir a mortalidade individual e, conseqüentemente, a mortalidade da população em geral. O PSA é o marcador bioquímico da próstata mais importante e clinicamente o mais

útil [14]. Porém, é importante referir que outras doenças, nomeadamente prostatite, enfartes, hiperplasia da próstata e ainda após a ocorrência de traumatismos prostáticos, seja por instrumentação, algaliação ou biópsia, provocam um aumento dos níveis de PSA. Por isso, apesar de nem todas as elevações de PSA significarem que o indivíduo tem carcinoma da próstata, a principal causa deste aumento é o adenocarcinoma da próstata [14, 19].

Adicionalmente, deve ainda ser efetuado o toque retal com o mesmo objetivo, ou seja, o diagnóstico precoce. É um procedimento barato, contudo tem baixa sensibilidade e a sua interpretação é dependente do médico que o executa. Limites mal definidos, assimetria glandular, áreas de consistência dura, palpação de nódulos são sinais de toque retal suspeito e associado a um maior risco de estar perante uma neoplasia com pior prognóstico, havendo indicação para realizar biópsia [13, 19].

A ecografia trans-retal é um exame imagiológico que permite visualizar a próstata e é muito utilizado, apesar de apresentar pouca resolução para visualização de tecidos moles. Em caso de existência de doença oncológica, na maioria dos casos é visível uma área hipocogénica, isto é, de baixa ecogenicidade. Contudo, este critério nem sempre se verifica e, ao invés, podem surgir zonas isoecogénicas, ou mesmo estar perante zonas bastante heterogéneas (com diferentes padrões de ecogenicidade na mesma zona). De referir que outras doenças, nomeadamente a prostatite podem aparecer igualmente como áreas hipocogénicas, significando que o diagnóstico de CaP não pode estar restringido à realização apenas deste exame complementar de diagnóstico [19].

Recentemente a Ressonância Magnética multiparamétrica (RMNmp), que difere da ressonância magnética convencional, tem estabelecido a sua importância no diagnóstico do CaP. Apesar do doseamento de PSA continuar a ser importante, a eficiente identificação de lesões suspeitas por RMNmp tem diminuído a realização desnecessária de biópsias e de tratamentos agressivos nos casos em que foram detetados níveis elevados de PSA mas que, no final, não correspondem a cancro da próstata clinicamente significativo [13, 20].

Relativamente à biópsia prostática são recolhidas amostras de tecidos da glândula da próstata com posterior análise ao microscópio no âmbito da Anatomia Patológica. A necessidade de se proceder à biópsia prostática é determinada pelo valor do PSA (superior a 4 ng/mL) e/ou toque retal suspeito e/ou resultado de exame imagiológico. Esta biópsia é realizada de forma ecoguiada por via trans-retal ou trans-perineal, ou guiada por imagens da RMNmp, essencialmente por via perineal e, por vezes trans-retal, constituindo esta a chamada biópsia de fusão [13]. A biópsia não se encontra livre de complicações, sendo as principais a hematúria, a hematoespermia e ainda infeção. A retorragia pode também ocorrer, mas tem bastante menor probabilidade de ocorrer em comparação com as anteriores [19].

O estadiamento é um processo fundamental, porque além de permitir perceber qual a localização e a extensão tumoral, permite também definir quais as possibilidades terapêuticas que podem ser aplicadas e o prognóstico individual para cada doente.

Atualmente, o sistema de estadiamento utilizado, por ser o mais aceite a nível internacional, é aquele baseado no sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer/ Union Internationale Contre le Cancer* (AJCC/ UICC). Neste sentido, tem de ser avaliada a extensão do tumor (T), se há invasão dos gânglios linfáticos (N) e se já existem metástases à distância (M) [19, 21].

O processo de estadiamento pode ser estabelecido pelo cruzamento de vários dados clínicos. Assim, o valor de PSA e o toque retal (TR) têm de ser tidos em conta. Por outro lado, tem que se considerar as análises no âmbito de Anatomia Patológica das amostras que são recolhidas após biópsia, com posterior classificação mediante o sistema de Gleason. Finalmente, os resultados adquiridos após realização de determinados exames de imagiologia terão que ser ponderados neste processo [19].

O sistema de Gleason, é um sistema de classificação indicado para o cancro da próstata, especificamente para o adenocarcinoma, baseado nos diferentes padrões [22] que são detetados após análise das amostras ao microscópio. A maioria dos tumores apresentam dois padrões histológicos distintos, por isso, primeiro é atribuído um grau ao padrão celular predominante, designado de grau primário, e outro ao segundo padrão mais observado [22]. Cada um destes graus pode variar entre 1 a 5, sendo que o grau 1 traduz a existência de um conjunto de células mais diferenciadas, em contraste com o grau 5 que tem maioritariamente células pouco diferenciadas. Estes dois graus são posteriormente somados para obter um *score* final que varia entre 2 a 10, correspondendo o 2 ao tipo histológico mais diferenciado e conseqüentemente menos agressivo e o 10 o menos diferenciado, mas mais agressivo e, por sua vez, com pior prognóstico. De referir ainda, que perante doentes com o mesmo *score* de Gleason, para se concluir qual tem pior prognóstico tem de se verificar qual tem o grau primário mais elevado. Desta forma, o sistema de Gleason consiste no sistema mais eficaz usado para concluir acerca do prognóstico no cancro da próstata. Em resumo, os graus entre 2 a 6 caracterizam-se por uma baixa agressividade, porque as células tumorais são semelhantes às células normais da próstata. O grau intermédio corresponde ao grau 7 por ser composto por células com agressividade intermédia. Nos graus 8 a 10 as células cancerígenas são muito diferentes das normais e, por isso, têm elevada agressividade [19, 22].

Relativamente aos exames de imagem, é feita ecografia trans-retal aquando da realização da biópsia, uma vez que esta última tem de ser eco-guiada e, além disto, permite estadiar localmente o CaP. Atualmente recorre-se principalmente à Ressonância Magnética (RM) pélvica e/ou abdominal, à Tomografia Axial Computorizada (TAC) abdominal e pélvica

e, em determinadas situações, à Cintigrafia Óssea [23]. A RM permite o estadiamento local, regional e à distância (nomeadamente osso, nódulos linfáticos, pulmão, fígado, pleura e glândulas supra-renais), permitindo até detetar pequenos volumes tumorais [23]. Apesar da RM permitir obter imagens de elevada qualidade da próstata, pois permite ver a anatomia prostática, e de ser uma técnica bastante fidedigna para estadiar, tem a desvantagem de ser muito dispendiosa. A RMN de corpo inteiro consiste no exame de eleição para a deteção de metástases ósseas, porém uma vez que é um exame imagiológico dispendioso e demorado opta-se pelo recurso à Cintigrafia óssea. Em determinadas situações em que seja necessário um melhor esclarecimento para um estadiamento mais correto poderá realizar-se outros exames, designadamente Tomografia Axial Computorizada (TAC) abdominal e Radiografia ou TAC torácica. Contudo, a TAC não permite obter imagens de qualidade para o estudo da anatomia da próstata e não possibilita a distinção entre o tecido normal deste órgão e o tecido tumoral. Por esta razão, a TAC não deve ser utilizada para diagnosticar nem estadiar localmente o tumor maligno. No entanto, deve ser utilizada para diagnosticar metástases viscerais [13, 19, 24].

Caso a opção terapêutica inclua a cirurgia, o prognóstico deverá ser ajustado através do estadiamento patológico da peça operatória e das suas margens cirúrgicas, e ainda, dos gânglios linfáticos regionais no caso de se ter efetuado linfadenectomia [16].

Reunindo todos estes dados podem-se então agrupar os doentes em 4 estadios principais, de I a IV, incluindo 2 subgrupos o estadio II-A e II-B, conforme descrito na tabela 1 [21]:

Tabela 1 - Estádios no carcinoma da próstata.

Grupo	T	N	M	Doseamento sérico de PSA	Sistema Gleason
I	T1a – T1c	N0	M0	< 10 ng/mL	Score ≤ 6
	T2a	N0	M0	< 10 ng/mL	Score ≤ 6
	T1 – T2a	N0	M0	Desconhecido	Desconhecido
II-A	T1a – T1c	N0	M0	< 20 ng/mL	Score 7
	T1a – T1c	N0	M0	≥ 10 ng/mL e < 20	Score ≤ 6
	T2a	N0	M0	ng/mL	Score ≤ 6
	T2a	N0	M0	≥ 10 ng/mL e < 20	Score 7
	T2b	N0	M0	ng/mL	Score ≤ 7
	T2b	N0	M0	< 20 ng/mL < 20 ng/mL Desconhecido	Desconhecido
II-B	T2c	N0	M0	Qualquer valor	Qualquer Score
	T1 - T2	N0	M0	≥ 20 ng/mL	Qualquer Score
	T1 - T2	N0	M0	Qualquer valor	Score ≥ 8
III	T3a – T3b	N0	M0	Qualquer valor	Qualquer Score
IV	T4	N0	M0	Qualquer valor	Qualquer Score
	Qualquer T	N1	M0	Qualquer valor	Qualquer Score
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer valor	Qualquer Score

Legenda: Estádios no carcinoma da próstata, mediante o estadiamento TNM, o valor de PSA e o score do sistema de Gleason. Adaptado de American Joint Committee on Cancer [21].

3.4 – Tratamento do carcinoma prostático

O tratamento desta patologia oncológica é definido com base no estadiamento do tumor e na idade e esperança de vida de cada doente.

A abordagem terapêutica nos doentes que são diagnosticados com CaP localizado exclusivamente na glândula da próstata, que inclui o estadio T1 a T2, tem por base a implementação de tratamentos com intenção curativa. Existem várias opções, como a intervenção cirúrgica, mais especificamente a prostatectomia radical e a radioterapia [25, 26]. Outras alternativas, consistem em optar por uma vigilância ativa ou uma observação, a chamada *watchful waiting*. Alguns critérios permitem escolher qual o procedimento terapêutico mais adequado a cada caso. Assim, deve-se ter em conta o estadio do tumor, a esperança de vida, a relação risco/benefício de cada tratamento e claro deve-se ter sempre em consideração qual a vontade e preferência do doente. Relativamente à vigilância ativa, esta é uma opção viável em casos cuja esperança de vida é inferior a 10 anos, em tumores de pequena dimensão com um score de Gleason até 6 e PSA inferior a 10 ng/mL e quando o doente expressa que não pretende um tratamento radical. Esta opção inclui um seguimento estreito e regular do doente através do exame físico com toque retal, do doseamento do PSA

e da repetição de biópsia da glândula prostática guiada por ecografia trans-retal. Se em algum destes procedimentos se verificarem alterações, o doente deverá iniciar tratamento [19].

Em homens com uma esperança de vida inferior a 10 anos e em que não seja possível optar por um tratamento com intuito curativo, recorre-se à observação (*watchful waiting*) com a finalidade de um acompanhamento paliativo do doente [19].

A prostatectomia radical é uma intervenção cirúrgica com excisão total da próstata e das vesículas seminais e, por vezes, também se removem os gânglios linfáticos da região pélvica. É um método que apresenta excelentes resultados em termos de cura e que se encontra disponível para doentes com uma neoplasia confinada à glândula prostática. Pode ser efetuada com recurso a diferentes abordagens cirúrgicas, dos quais se destacam a cirurgia aberta, a cirurgia por via laparoscópica e a cirurgia robótica. A primeira pode ser feita ou por via retropúbica, através de uma incisão no abdómen, ou por via perineal, em que é realizada uma incisão na área localizada entre o escroto e o ânus. Por sua vez, a técnica laparoscópica e a técnica com recurso à robótica são cirurgias minimamente invasivas quando comparadas com a primeira e caracterizam-se por um menor tempo de internamento. No entanto, os resultados destas três abordagens mencionadas são semelhantes no que diz respeito à sobrevida, e morbilidade, nomeadamente incontinência e impotência. Nestas técnicas são efetuadas pequenas incisões para inserção de uma microcâmara dentro da região abdominal. As possíveis complicações que podem surgir após uma prostatectomia radical incluem a disfunção erétil e a incontinência urinária, que são as mais frequentes, e ainda hemorragias intra- e pós-operatórias, entre outras. Após a realização da cirurgia, os homens têm de ter um *follow-up* regular tanto por toque retal como por determinação do valor de PSA. Caso se verifique um aumento do PSA significa que ocorreu uma recidiva bioquímica devido ao surgimento de metástases ou uma provável progressão da doença localmente ou ambas, sendo suficiente haver em duas determinações consecutivas um valor superior a 0,2 ng/mL. Se os valores de PSA tiveram um aumento muito rápido, é mais plausível que seja por presença de metástases e o seu tratamento será abordado no capítulo dedicado ao tratamento do CaP avançado (cf. capítulo 5). Por outro lado, se o PSA tiver um aumento mais lento e gradual é mais indicativo de recidiva local e, neste caso, é imperativo fazer radioterapia externa [19].

A radioterapia é uma técnica cujo objetivo consiste na eliminação das células tumorais e que, dependendo da modalidade utilizada, pode recorrer a radiação de elevada energia ou radiação de baixa dose. Em relação às modalidades de radioterapia, podem ser enumeradas duas distintas: a radioterapia externa, que se caracteriza por emissão de radiação de elevada dose, e a braquiterapia, que pode ser de elevada ou de baixa dose [13, 19].

A radioterapia externa baseia-se na emissão de radiação ionizante na próstata e nas vesículas seminais, ou apenas parte destas. O seguimento pós-radioterapia, tal como na

prostatectomia radical, é feito periodicamente apenas pelo doseamento do PSA. A recidiva após radioterapia externa continua a ser um desafio terapêutico [27]. A recidiva, neste caso, verifica-se quando há uma progressão bioquímica, definida por um doseamento de PSA superior a 2 ng/mL em relação ao nadir, que corresponde ao valor mais baixo atingido. Se esta recorrência for detetada antes do aparecimento de metástases é possível oferecer aos doentes uma terapêutica com finalidade curativa, caso contrário o tratamento resume-se a cuidados paliativos [27].

Finalmente, a braquiterapia consiste numa radioterapia intersticial com diferentes abordagens técnicas, dependendo da dose de radiação utilizada. Na braquiterapia de baixa dose de radiação, as fontes de radiação (sementes) são colocadas dentro do organismo, mais precisamente na próstata, de forma permanente, recorrendo a anestesia loco-regional ou geral. A colocação requer o uso de ecografia e a introdução destas sementes permanentes dos radioisótopos I-125 (Iodina 125) ou Pd-103 (Palladium 103) radioativos é efetuada por via transperineal. A emissão de radiação dos implantes vai diminuindo gradualmente com o tempo até que atinge uma atividade radioativa que é praticamente mínima. Por sua vez, a braquiterapia de elevada dose recorre a uma fonte de radiação, temporariamente introduzida na próstata, para assim a radiação incidir ao nível deste órgão. Nesta braquiterapia é utilizado o radioisótopo Ir-192 (Iridium 192) que é introduzido na próstata mediante cateteres ou agulhas. Homens que apresentem volumes prostáticos reduzidos, um Gleason até 6 e PSA inferior a 10 ng/mL têm indicação para a realização deste tipo de radioterapia [13, 19].

Ainda em relação à radioterapia, podem surgir complicações decorrentes da toxicidade subjacente à utilização de radiação de elevada energia. Esta toxicidade pode ser aguda e permanecer por um curto período de tempo, ou crónica, a qual se mantém durante toda a vida. As complicações da radioterapia externa não se limitam apenas ao aparelho genito-urinário e incluem a cistite, hematúria, disúria, estenose da uretra, proctite e ainda disfunção erétil, apesar de haver uma preservação maior da função sexual com esta terapêutica em comparação com a cirurgia radical. A braquiterapia tem efeitos secundários inferiores à opção cirúrgica, com um menor risco de incontinência urinária e de disfunção erétil [19].

No cancro da próstata localmente avançado estão englobados os doentes no estadio T3 e T4 com invasão extracapsular que pode incluir invasão das vesículas seminais e outras estruturas adjacentes. Neste caso, recorre-se frequentemente à hormonoterapia, para bloqueio androgénico, associada a radioterapia externa. Em determinados casos específicos pode efetuar-se cirurgia radical [19].

Para a generalidade dos homens que são diagnosticados com carcinoma prostático localizado, o prognóstico é favorável. Após os doentes serem submetidos ao tratamento mais invasivo, a prostatectomia radical, a tendência é haver uma elevada percentagem de casos de sucesso em termos de cura. É ainda importante referir, que tanto com a radioterapia

externa como com a braquiterapia, os doentes apresentam uma baixa progressão da doença [19].

Em suma, os tratamentos disponíveis para a patologia oncológica confinada à próstata, apresentam resultados animadores, com taxas de sucesso de tratamento significativas.

Os doentes com CaP localmente avançado, naturalmente, apresentam um pior prognóstico quando comparados com os homens com cancro da próstata localizado. Em conclusão, uma vez que não se trata de cancro da próstata metastizado, os homens apresentam um prognóstico mais favorável [12].

4 – Metastização óssea

4.1 – Metabolismo ósseo

O osso é um tecido vivo e complexo, mais precisamente um tipo de tecido conjuntivo, que constitui um dos elementos integrantes do sistema esquelético. Tem diversas funções fundamentais para o funcionamento correto do nosso organismo, tais como, proteção de diversos órgãos vitais, suporte do nosso corpo, contribui para a locomoção e tem uma função metabólica importante, uma vez que é um reservatório endógeno de cálcio e de outros minerais importantes, como o fósforo, e contribuem para a hematopoiese [5, 28]. Numa perspetiva microscópica, podem ser distinguidas duas componentes diferentes ao nível da matriz óssea, uma componente orgânica (35%) e uma outra inorgânica (65%) [5, 29]. A primeira apresenta uma matriz de colagénio tipo I e células ósseas [5], das quais se incluem os osteoblastos, que permitem a formação de osso, os osteoclastos que, pelo contrário, promovem a destruição óssea, e os osteócitos, células mais maduras que derivam dos osteoblastos, que desempenham o papel de manutenção do osso, coordenando a atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos. Os osteoclastos têm a sua origem em precursores da linhagem mieloide e são células multinucleadas e altamente especializadas [30]. Por sua vez, as células estaminais mesenquimatosas (*mesenchymal stem cells* - MSCs), mais precisamente os pericitos, são os precursores das células estaminais primitivas do esqueleto (*skeletal stem cells* - SSCs) dos osteoblastos [30]. Em contrapartida, a parte inorgânica é definida pela presença de cálcio e fósforo sob a forma de cristais de hidroxiapatite [5], e iões como potássio, magnésio e sódio, entre outros. Referir ainda que o cálcio é o principal constituinte da parte inorgânica da matriz. Além disto, existem dois tipos principais de osso, o osso cortical ou compacto, que é mais denso e está localizado nas camadas mais externas do osso, e o osso trabecular ou esponjoso que se encontra mais internamente no osso.

O osso é um tecido que, apesar de não aparentar, exibe atividade intrínseca, caracterizando-se por um ambiente metabólico bastante dinâmico [5]. O metabolismo ósseo ocorre de forma sequencial mediante várias etapas, permitindo a renovação deste tecido. O osso encontra-se em constante remodelação, sendo crucial para que seja possível o seu crescimento, manutenção e reparação [5]. Apesar destes processos que permitem a osteogénese serem mais rápidos na fase da infância e da adolescência, na vida adulta também se verificam, contudo de uma forma mais lenta. A sua homeostase é mantida graças a uma relação intrínseca e coordenada entre os osteoblastos e os osteoclastos [29]. Por um lado, os osteoblastos promovem a formação de osso e em contrapartida, os osteoclastos a sua destruição por reabsorção de tecido ósseo, através da acidificação do meio e da desmineralização da matriz óssea pela secreção de colagenases e outras proteases [31].

Explorando melhor esta interação entre as células da componente orgânica, os osteoblastos e os osteoclastos influenciam-se mutuamente, não só relativamente à sua diferenciação, mas também em relação à sua atividade [32]. Inicialmente, os osteócitos que se encontram retidos ao nível do tecido ósseo iniciam a remodelação após deteção, por parte dos seus processos dendríticos, de alguma alteração, seja fratura, carga ou tensão. Posteriormente, estas células sinalizam células quiescentes que se encontram na superfície do osso, para assim dar origem a osteoblastos ativos [5]. Os osteoblastos expressam a maioria das citocinas, um conjunto de proteínas sem atividade enzimática e que monitorizam o crescimento e a diferenciação celular, as quais têm um papel crucial na biologia dos osteoclastos, pois regulam a diferenciação da célula progenitora destes últimos. Entre estas citocinas podem ser mencionados o M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor*), o RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) e a OPG (*osteoprotegerin*) [29, 30]. Assim, que ocorre diferenciação dos osteoblastos há uma alteração do nível de expressão destas proteínas, pois são os osteoblastos imaturos que produzem os níveis mais elevados de M-CSF e de RANKL [29]. Apesar disto, os osteoblastos que iniciam a sua maturação, sinalizam os precursores dos osteoclastos através da ativação do RANK pelo RANKL e, conseqüentemente, há formação de osteoclastos maduros, o que estimula a reabsorção óssea. Contrariamente, a OPG liga-se à RANKL e impede essa interação RANKL/RANK que, por sua vez inibe os osteoclastos e a destruição óssea [33, 6]. Por outro lado, diferentes estudos demonstraram que os osteoclastos promovem a sinalização das células progenitoras dos osteoblastos mediante a libertação de BMPs (*bone morphogenetic protein*) e de outros fatores de crescimento, para assim ocorrer osteogénese. É a existência desta coordenação que mantém o sistema em equilíbrio, a homeostase óssea [29]. Se, eventualmente, estes processos metabólicos ficam comprometidos, deixando de haver um processo contínuo, surgem alterações que podem comprometer a homeostasia óssea e a sua remodelação. Existem cinco tipos de distúrbios decorrentes de disfunções desse metabolismo: distúrbios da

mineralização óssea, designadamente o raquitismo nas crianças e a osteomalacia nos adultos; distúrbios da matriz óssea proteica com mutações congénitas da estrutura de colagénio; diminuição da densidade óssea, a osteoporose; densidade óssea reduzida e/ou função metabólica óssea anormal devido a fármacos ou outras doenças crónicas; e distúrbios raros que originam densidade óssea elevada [5].

4.2 – Fisiopatologia da metastização óssea

A metastização ocorre quando, numa fase precoce da doença, as células tumorais deixam de estar confinadas ao órgão de origem, o local primário, e disseminam-se para fora deste, com formação de um tumor secundário em tecidos e órgãos distantes [34]. Adicionalmente, além desta condição, é necessário que, posteriormente estas células adquiram mecanismos de sobrevivência no novo local que invadiram. Neste sentido, as células metastáticas têm de interagir com o microambiente do novo órgão ou tecido, para que seja possível a sua colonização, crescimento e sobrevivência [30].

O osso constitui o alvo ideal para o desenvolvimento de metástases graças à fisiologia do seu microambiente, pois oferece nutrientes e oxigénio essenciais para a progressão das células tumorais [28]. Em virtude da elevada prevalência de metástases ósseas decorrentes de carcinomas de diversos órgãos, torna-se essencial a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que estão por detrás da metastização óssea. Nesse sentido, após terem sido conduzidos diversos estudos, uma das hipóteses que surgiu e, que é atualmente aceite, foi proposta por Paget em 1889, a chamada teoria “seed and soil” [9, 30]. Neste caso, o microambiente do osso (*soil*), permite a sobrevivência e crescimento das células cancerígenas metastáticas (*seed*) [30]. Assim, as células tumorais metastizam apenas para órgãos específicos que apresentam o ambiente ótimo para o crescimento tumoral [9]. Com base neste modelo apresentado por Paget, estas células necessitam de ter um conjunto de características que vão permitir-lhes adaptar-se a cada microambiente distinto dos órgãos que invadem [30]. Porém, esta hipótese não explica todas as bases necessárias do mecanismo de metastização para órgãos específicos [9].

O processo de metastização óssea processa-se segundo fases biológicas sequenciais e organizadas, que vão ser abordadas seguidamente. As etapas iniciais deste processo, como se podem ver na figura seguinte (Fig. 3) incluem angiogénese, migração local, invasão local, intravasão, sobrevivência das células de cancro na circulação sanguínea, extravasão, nicho pré-metastático, micrometástases e a colonização das metástases [9, 31].

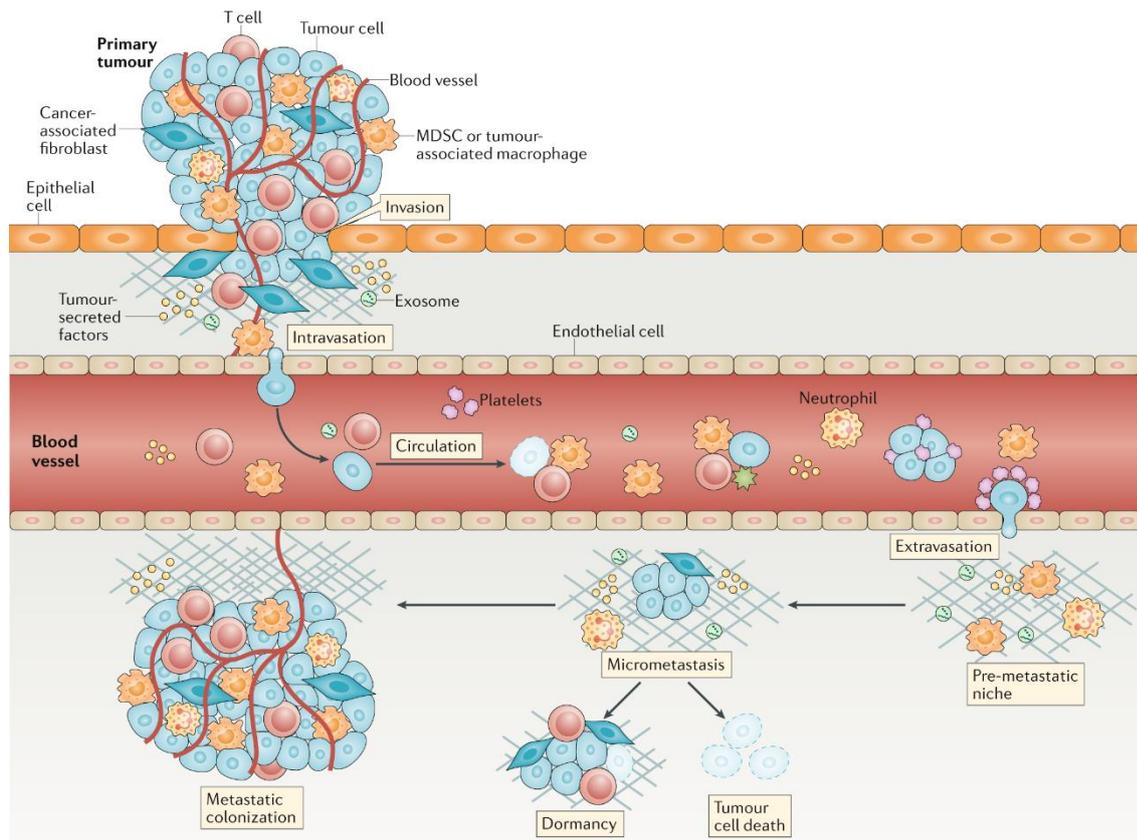


Figura 3 – Esquema geral da Metastatização onde é realçado que este processo é um processo que se dá em várias etapas como: invasão local, intravasão, sobrevivência na circulação sanguínea das células tumorais, extravasão, nicho pré-metastático, micrometástases e a colonização das metástases. Figura de Anderson et al. [35] (doi.org/10.1038/s41571-018-0134-8) reproduzida segundo a licença Creative Commons Attribution-Non Commercial - No Derivatives License (CC BY NC ND).

Primeiramente, as células cancerígenas têm de ser capazes de se dissociar do tumor primário para depois ser possível a sua migração para os gânglios linfáticos adjacentes e circulação sanguínea. Na glândula prostática normal, as células epiteliais têm uma capacidade de migração muito limitada, pois estas células estão conectadas umas às outras e estão também aderidas à matriz extracelular. Esta adesão intercelular epitelial é mantida através de *tight junctions*, que são compostas por complexos proteicos de moléculas de adesão celular, tal como a caderina [9]. Determinados fatores de transcrição, como o *Twist* e o *Snail*, são essencialmente expressos na embriogénese, mas não só, pois nos tumores malignos encontram-se sobreexpressos. De uma forma geral, estes fatores de transcrição favorecem os processos de invasão e metastatização, através da perda das junções intercelulares, da conversão de células epiteliais em células mesenquimatosas, da expressão de enzimas que degradam a matriz, do aumento da motilidade celular e da inibição da apoptose. Os fatores mencionados promovem um evento crucial para a disseminação tumoral, a transição epitélio-mesenquimal (*epithelial-mesenchymal transition* - EMT), havendo

conversão de células epiteliais em células mesenquimais (MSCs) [36]. As MSCs são células estaminais que apresentam o potencial para se diferenciarem em fibroblastos associados ao cancro (*cancer-associated fibroblasts* - CAFs). Os CAFs são os componentes majoritários do estroma tumoral e que estão envolvidos na construção e remodelação da matriz extracelular. Estes fibroblastos, através de determinados fatores que são decretados pelos CAFs, tais como MMP2 (*matrix metalloproteinase 2*), CXCL12 (*C-X-C motif chemokine*), TGF- β (*transforming growth factor β*) e IL-6 (*interleukin 6*), e através da interação CXCL12-CXCR4 (*C-X-C chemokine receptor type 4*) conseguem promover a proliferação das células estaminais cancerígenas [37]. Os fatores de transcrição induzem a diminuição da expressão da E-caderina, proteína fundamental que mantém a adesão celular epitelial e preserva as células epiteliais em quiescência, o que leva à perda dessa ligação, sendo um evento que antecede a EMT [9]. Posto isto, a mudança da expressão do tipo de caderina é o principal marcador da EMT, em que há diminuição da E-caderina e aumento da proteína mesenquimal N-caderina [38]. A comunicação entre as células tumorais e as células da matriz extracelular é imprescindível para a proliferação, sobrevivência e migração das células epiteliais. Determinadas moléculas como as integrinas, as FAK (*focal adhesion kinase*) e as SFKs (*Src family of kinases*) têm um papel importante na manutenção da comunicação celular. Por um lado, alterações na expressão das integrinas promove a metastização do CaP, uma vez que, há uma interrupção da comunicação das células epiteliais. Por outro lado, a FAK e a Src regulam o *turnover* da adesão celular, estando envolvidos na sobrevivência e migração celulares. No seguimento disto, a ativação da PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*), da Rho e da Ras promovem assim a migração das células. Especificamente, a Src ativa a via da PI3K o que leva ao aumento da sobrevivência das células, a ativação da via Rho promove a motilidade celular e a ativação da Ras está envolvida na proliferação, angiogénese e migração celulares. Adicionalmente, a desfosforilação da Src vai ativar o fator de transcrição STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) que, por sua vez, liga-se ao promotor da IL-8 (*interleukin 8*) e a IL-8 é ativada, e no final é promovida a migração celular [9]. Desta forma, no CaP metastizado este regulador tem a sua expressão aumentada. As células cancerígenas, tal como as células normais, têm necessidade de obter nutrientes e oxigénio e de eliminar produtos tóxicos e dióxido de carbono resultantes do metabolismo e da sinalização celular. Para que este processo ocorra é necessário a formação de novos vasos sanguíneos, neovascularização através da angiogénese. Este mecanismo é induzido pelo fator A de crescimento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor-A* - VEGF) e ocorre em fases mais iniciais da invasão [36].

Posteriormente, para que a metastização à distância seja possível é necessário que as células do tumor primário entrem na circulação sanguínea e que sobrevivam nesse local. Em

seguida, ocorre a extravasão, ou seja, a saída da circulação para o tecido secundário, neste caso o osso [39].

Assim, as células em circulação atingem o compartimento da medula óssea do osso-alvo e entram em contacto com o microambiente. Corresponde esta descrição à fase de colonização (Fig. 4a) e pode durar entre 1 a 2 anos. Na segunda etapa, a fase de sobrevivência e dormência (Fig. 4b), as células tumorais disseminadas têm de se adaptar ao novo microambiente, dissuadir o sistema imunitário do organismo e permanecer num estado inativo ou quiescente por um longo período de tempo, que pode chegar a décadas. A fase de reativação (Fig. 4c) caracteriza-se pela formação de uma micrometástase após as células abandonarem o seu estado de inatividade e começarem a proliferar. A fase final, designada de crescimento (Fig. 4d), caracteriza-se por uma divisão celular descontrolada, com modificação do osso. Estas últimas duas fases, reativação e crescimento (Fig. 4c e d, respetivamente), podem levar 1 a 2 anos para ocorrer [30].

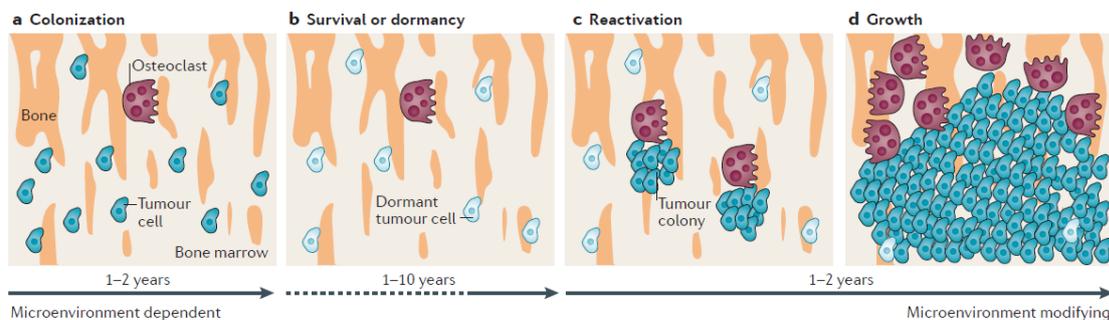


Figura 4 - Mecanismo fisiopatológico do processo de metastização óssea. Adaptado de: Croucher PI, McDonald MM, Martin TJ (2016) Bone metastasis: the importance of the neighbourhood. Figura de Anderson et al. [30] (doi.org/10.1038/s41571-018-0134-8) reproduzida segundo a licença da Springer Nature nº 4797150524584 de 27 março 2020 concedida ao presente documento.

As células cancerígenas que se desenvolvem no tecido ósseo provocam uma desregulação entre a reabsorção óssea efetuada pelos osteoclastos e a formação de osso pelos osteoblastos, estando favorecida a destruição deste tecido. As metástases osteolíticas formam-se devido a uma reabsorção óssea aumentada, estando dependentes de fatores promotores da biogénese dos osteoclastos que derivam de células tumorais, tais como IL-1 (*interleukin 1*), IL-6, PTHrP (*parathyroid hormone-related protein*), PGE2 (*prostaglandin E2*), CSF-1 e TNF α (*tumor necrosis factor- α*). O aumento da PTHrP e da IL-11 aumenta a expressão do RANKL, conseqüentemente há uma diminuição da regulação da OPG e finalmente há um aumento da atividade osteoclástica. No seguimento disto, determinados fatores mitogénicos, como TGF- β , IGFs, FGFs, PDGF e cálcio (Ca $^{2+}$), são libertados da matriz

do osso. Todos estes acontecimentos levam ao chamado ciclo vicioso caracterizado por crescimento tumoral e reabsorção óssea (Fig. 5) [6].

Por outro lado, no CaP tipicamente são formadas lesões osteoblásticas devido à ativação de osteoblastos por parte das células tumorais e, apesar de existir formação de novo osso, estas metástases estão também associadas a osteólise e o neo-osso formado é mais frágil e doente, dando origem a complicações severas. No caso da formação das lesões osteolásticas, as células cancerígenas expressam ET-1 (*endothelin-1*) que, via ETR (*endothelin A receptor*) vai levar a uma estimulação dos osteoclastos, com ativação da sinalização Wnt. Alguns fatores osteoblásticos são libertados da matriz extracelular devido a proteases tumorais, a referir MMPs, PSA, uPA (*urokinase-type plasminogen activator*). Além disso, as lesões osteoblásticas resultam também de um aumento da RANKL e diminuição de Ca^{2+} e posterior libertação da paratormona com aumento da atividade dos osteoclastos [6].

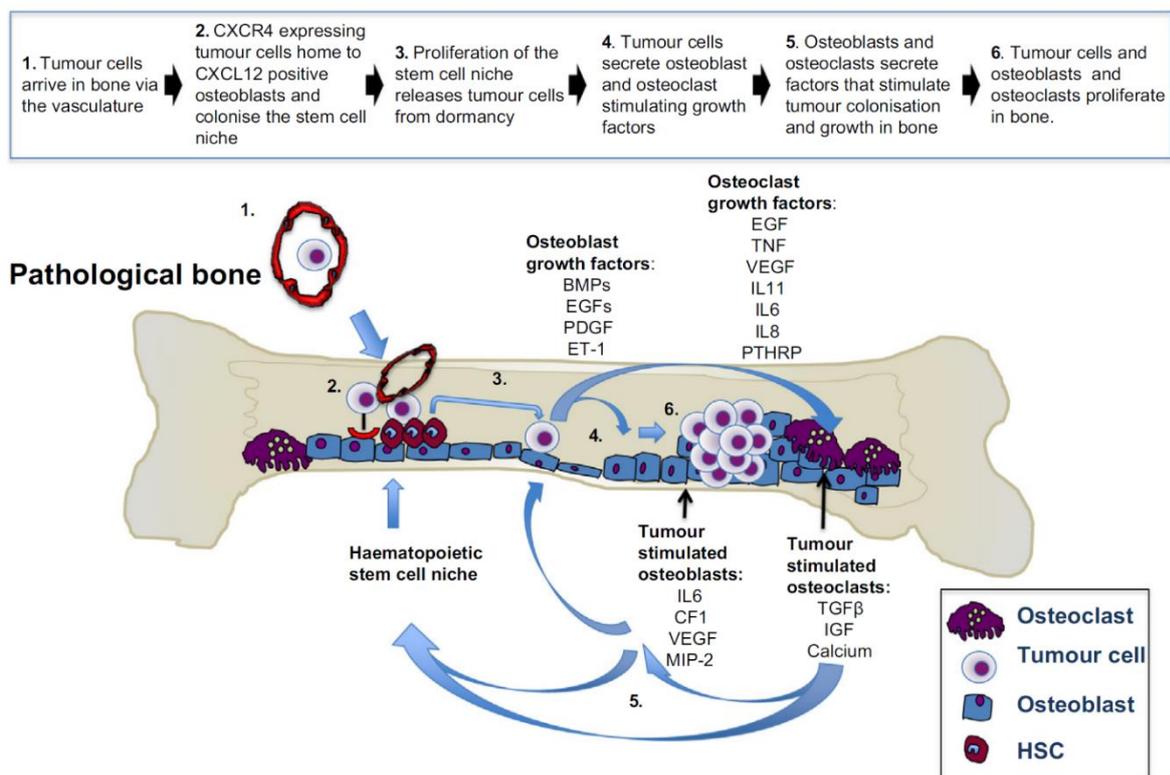


Figura 5 – Ciclo vicioso de metástases ósseas osteoblásticas. Representação esquemática das interações entre células tumorais, os osteoblastos e os osteoclastos durante os processos de homing e colonização óssea em metástases ósseas osteoblásticas. IL6 – interleukin 6, IL8 – interleukin 8, IL11 – interleukin 11, VEGF – vascular endothelial growth factor, MIP-2 – macrophage inflammatory protein 2, TGFβ - transforming growth factor beta, IGF, EGF - epidermal growth factor, TNF - tumor necrosis factor, PTHRP – parathyroid hormone-related protein, BMPs – bone morphogenetic proteins, PDGF – platelet-derived growth factor, ET-1 - endothelin-1. Figura de Ottewell [40] (doi.org/10.1016/j.jbo.2016.03.007) reproduzida segundo a licença Creative Commons Attribution-NonCommercial - No Derivatives License (CC BY NC ND).

4.3 – Metastização do cancro da próstata e metabolismo ósseo

Os tumores sólidos caracterizam-se por um período de crescimento muito lento, por isso, a maioria dos doentes apresentam-se assintomáticos ou com pouco sintomas [34].

O CaP é assim caracterizado por um crescimento lento, e em consequência permanece confinado ao órgão de origem, a glândula prostática. Contudo, se uma série de condições estiverem reunidas pode-se deixar de estar perante um tumor localizado, para se passar a ter um cancro da próstata disseminado [40].

No CaP avançado as células tumorais infiltram tecidos extra-prostáticos adjacentes e gânglios linfáticos loco-regionais, estão assim criadas condições para o desenvolvimento de metástases em vários órgãos, através de disseminação linfática e hematogénica.

Estima-se que cerca de 65% a 70% dos doentes com CaP avançado desenvolvam metástases ao nível do esqueleto [31]. Porém, ainda que raro, pode ocorrer invasão de células tumorais para outras localizações, com destaque para o fígado, os pulmões e o cérebro [9] e, com menos casos reportados que os anteriores, o aparelho gastrointestinal (GI), nomeadamente intestino delgado, esófago e estômago [3]. O osso é, sem dúvida, o alvo mais comum e frequente de metastização nesta neoplasia [9]. A invasão por via linfática é apontada como uma das possibilidades para a invasão do sistema GI, apesar de ainda não existirem muitos estudos que apoiem esta teoria [3].

As metástases ósseas resultantes do CaP são, maioritariamente, lesões osteoblásticas com formação de tecido ósseo. Apesar disso, foram já documentadas lesões osteolíticas, definidas por destruição de osso.

As lesões osteoblásticas provocam uma alteração na homeostase do osso, quebrando o normal funcionamento dos osteoclastos e dos osteoblastos [10]. Na figura seguinte (Fig. 6) apresenta-se a desregulação da função osteoblástica e osteoclástica, a qual está associada à invasão metastática do osso, sendo consistente com as alterações hipotéticas no

metabolismo ósseo mediadas pela sinalização da hormona estimuladora folicular (*follicle-stimulating hormone* - FSH).

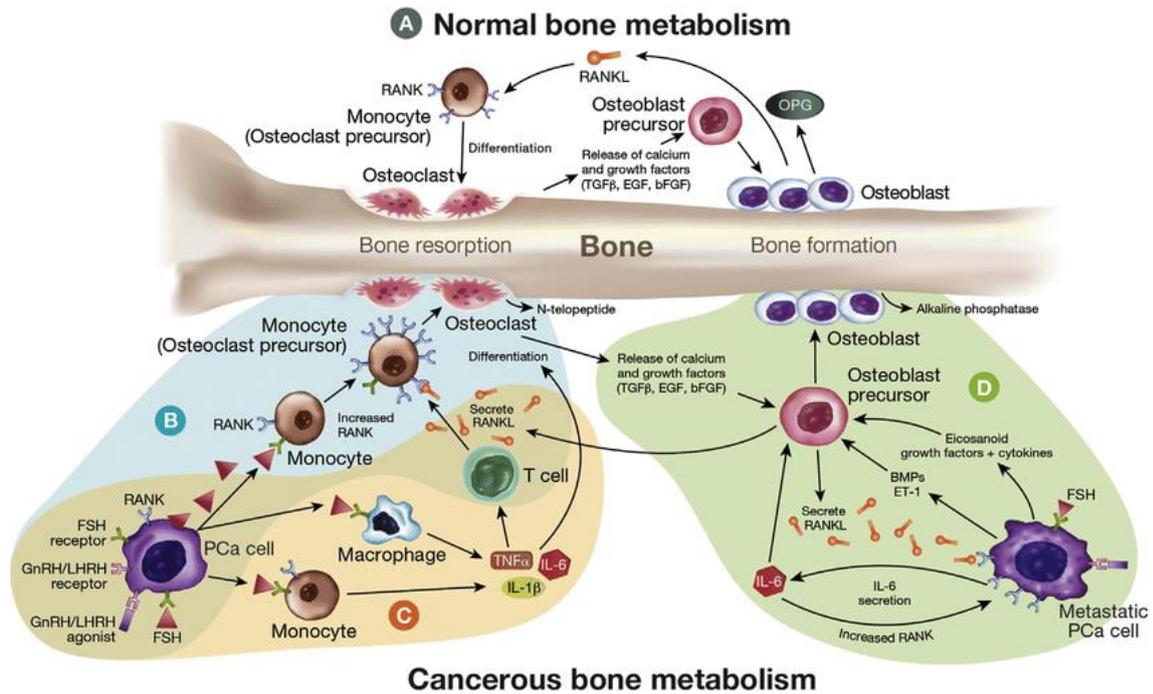


Figura 6 – (A) O metabolismo ósseo normal envolve uma complexa sequência de reabsorção óssea (via osteoclastos) e formação óssea (via osteoblastos). O RANKL liga-se ao RANK nos precursores dos osteoclastos, conduzindo à diferenciação em osteoclastos. À medida que os osteoclastos reabsorvem a matriz óssea, uma variedade de fatores de crescimento e o cálcio são libertados, estimulando a diferenciação dos precursores dos osteoblastos em osteoblastos. O OPG é um inibidor solúvel do RANKL que fornece feedback negativo sobre o processo; (B) As células cancerígenas da próstata podem libertar a FSH, aumentando a expressão de RANK nos precursores de osteoclastos, aumentando assim a probabilidade do RANKL se ligar ao RANK, conduzindo à diferenciação dos osteoclastos; (C) A FSH induz os monócitos e macrófagos a libertar o TNF α , estimulando as células T a secretar o RANKL e a diferenciar os precursores de osteoclastos. O FSH também estimula os monócitos a libertar as interleucinas IL-1 β e IL-6, estimulando ainda mais a diferenciação dos osteoclastos e a reabsorção óssea; (D) O RANKL no microambiente ósseo estimula as células cancerígenas da próstata metastática a liberar a interleucina IL-6, aumentando a expressão de RANK nas células de cancro da próstata. A IL-6 também estimula a libertação adicional de RANKL de osteoblastos e precursores de osteoblastos. Os fatores libertados da matriz óssea após reabsorção por osteoclastos e células cancerígenas da próstata metastáticas no osso estimulam a diferenciação e a atividade dos osteoblastos. Esses fatores (especialmente o fator de crescimento TGF β) também estimulam ainda mais o crescimento do cancro, levando ao "ciclo vicioso". bFGF - *basic fibroblast growth factor*; BMP - *bone morphogenetic proteins*; EGF - *epidermal growth factor*; ET-1 - *endothelin-1*; FSH (R) - *follicle-stimulating hormone (receptor)*; GnRH/LHRH - *gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone-releasing hormone*; OPG - *osteoprotegerin*; RANK (L) - *receptor activator of NF κ B (ligand)*; TGF β - *transforming growth factor beta*; TNF- α - *tumor necrosis factor alpha*. Figura

de Crawford et al. [41] (doi: 10.1016/j.urolonc.2017.01.025) reproduzida segundo a licença *Creative Commons Attribution-NonCommercial - No Derivatives License* (CC BY NC ND).

Como se pode verificar (Fig. 6), o aumento da atividade de osteoclastos mediados por FSH também tem o potencial de aumentar o crescimento e a progressão das metástases ósseas [41]. Quando as células metastáticas do cancro da próstata chegam ao osso, elas são estimuladas por fatores de crescimento como o fator de transformação do crescimento beta (*transforming growth factor beta* – TGF β), o qual está presente na medula óssea. Por sua vez, o RANKL, também presente no microambiente ósseo, estimula as células de cancro da próstata metastática a libertar a IL-6. Os fatores libertados da matriz óssea em resposta à degradação osteoclástica (por exemplo, cálcio e fatores de como o TGF β) estimulam a diferenciação e a atividade osteoblástica (Fig. 6D). Como já referido, a grande maioria das metástases ósseas do cancro da próstata são geralmente caracterizadas radiograficamente como osteoblásticas e resultam em osso novo de baixa qualidade, imaturo [41]. A combinação da função osteoblástica e osteoclástica desregulada, associada à invasão metastática do osso, é consistente com as alterações hipotéticas no metabolismo ósseo mediadas pela sinalização de FSH. Em pacientes com cancro da próstata metastático, o marcador da atividade osteoblástica, a fosfatase alcalina específica, apresenta níveis elevados, estando significativamente associada a uma menor sobrevida. Paradoxalmente, existem evidências clínicas e experimentais que indicam que a reabsorção óssea (marcador específico, N-telopeptídeo) também está aumentada nas metástases osteoblásticas. Este aspeto é também um forte preditor de morbilidade e mortalidade [41]. Assim, o quadro clínico destes doentes, caracteriza-se por dor e ainda complicações que fazem parte dos SREs, que se encontram enumerados na figura seguinte (Fig. 7) [9, 10].

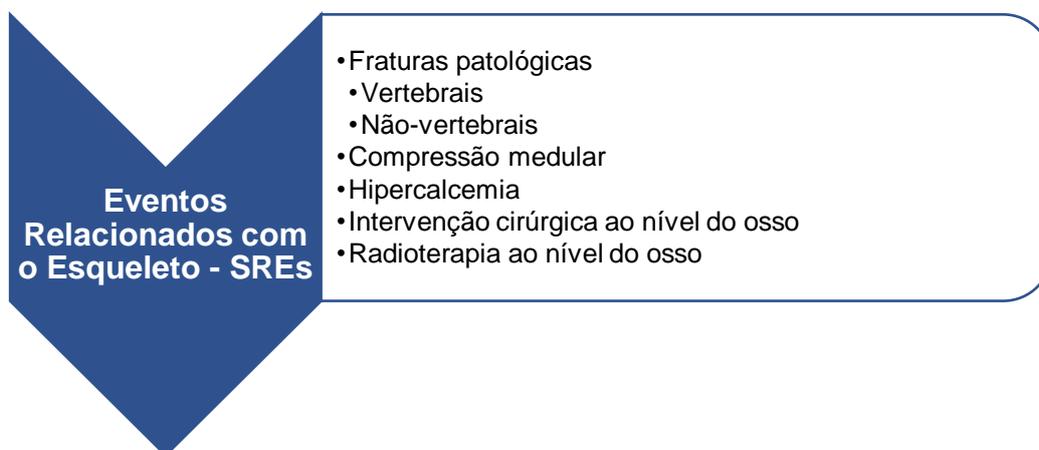


Figura 7 – Eventos relacionados com o esqueleto (SREs). Baseado em Jin et al. [9] e Zustovich et al. [10].

Assim, os SREs implicam um conjunto de alterações na vida de cada doente, pois têm um forte impacto na qualidade de vida e ainda uma diminuição da sobrevivência, causando alterações na mobilidade, sofrimento físico e psicológico, os doentes deixam de ser auto-suficientes para revelar dependência de outros e ainda aumento dos custos em cuidados de saúde [10].

Em suma, doentes com cancro da próstata metastático são caracterizados por um pior prognóstico [3].

5 – Tratamento da metastização

5.1 – Tratamento do cancro da próstata metastático

O desenvolvimento tecnológico que se tem verificado nas diversas áreas da Medicina, particularmente na Oncologia, permitiu uma evolução significativa, não só no diagnóstico, mas também no tratamento do CaP [23].

Atualmente, já se encontra provada a dependência da estimulação hormonal, especificamente de androgénios, por parte das células do cancro da próstata [9]. Os androgénios, tais como a testosterona e a dihidrotestosterona (*dihydrotestosterone* - DHT), são hormonas masculinas que se ligam ao recetor androgénico (*androgen receptor* – AR) e que relativamente às células cancerígenas promovem a sua proliferação e inibição da apoptose [9].

5.1.1 – Cancro da próstata metastático hormono-sensível

Atualmente, o tratamento inicial recomendado e mais eficaz no CaP disseminado ainda hormono-sensível, é assim o da terapia de privação androgénica [11, 12] que promove uma redução dos níveis das hormonas masculinas, na circulação sanguínea [42]. O objetivo final é alcançar um estado de défice hormonal de testosterona total ou nível de castração hormonal, com obtenção de níveis séricos inferiores a 50 ng/dL, o que posteriormente vai promover a apoptose das células malignas com conseqüente diminuição da sua proliferação [43]. Posto isto, a terapia de privação androgénica engloba duas principais abordagens, designadamente a castração cirúrgica e a castração química [9], e ambas são exploradas com maior pormenor em seguida.

No que diz respeito à castração cirúrgica, a orquidectomia bilateral é um tratamento económico, eficaz, de ação rápida, sendo a forma mais rápida de alcançar o nível de castração pretendido, e que provoca poucas complicações. Porém, este tratamento é irreversível pois

implica a remoção de ambos os testículos e, por esta razão, muitos doentes não optam por esta terapêutica [19].

A castração química envolve dois tipos de fármacos, por um lado os agonistas ou antagonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone* - LHRH) e, por outro lado os anti-androgénios [44]. A opção terapêutica que tem por base os agonistas LH-RH requer determinados fármacos injetáveis, como a goserelina e a leuprolida, em períodos mensais ou anuais. No início do tratamento, principalmente decorrente da primeira administração, vai ocorrer um aumento dos níveis da hormona luteinizante (*luteinising hormone* - LH) e da hormona folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone* - FSH). Neste seguimento, surge o fenómeno *flare-up* no qual se verifica um aumento da testosterona após cerca de três dias da administração. Posteriormente, podem surgir efeitos secundários ao tratamento, tais como, dor óssea, compressão medular, obstrução aguda vesical, entre outros. Com a continuação da terapêutica, a longo prazo, vai ocorrer a supressão dos recetores da LH-RH com inibição da secreção de LH e FSH e, com consequente inibição da testosterona. Ao fim de 4 semanas espera-se obter o nível de castração desejado [13].

Os antagonistas LH-RH permitem obter uma rápida diminuição da LH, FSH e testosterona graças à eficaz ligação destes fármacos aos recetores LH-RH. A título de exemplo, o fármaco degarelix inclui-se nesta terapêutica, sendo administrado mensalmente na forma injetável. Normalmente, o nível de castração é atingida também ao fim de três dias [13].

Para finalizar a castração química, os anti-androgénios são administrados diariamente por via oral e atuam através da sua ligação ao AR, o que resulta na manutenção ou num ligeiro aumento dos níveis de testosterona. Podem ser referidos dois tipos, os anti-androgénios esteróides, como o acetato de ciproterona, e os não-esteróides, como a nilutamida [13]. É importante referir que recentemente foi aprovado um novo fármaco promissor na abordagem do CaP hormono-sensível, a darolutamida. A darolutamida corresponde a um anti-androgénio não-esteróide com propriedades estruturais únicas e com uma grande afinidade pelo AR. É assim um antagonista AR que permite melhorar de forma significativa a sobrevida e, adicionalmente, a reduzida probabilidade de interação farmacológica é uma vantagem que deve ser salientada [13].

Em suma, nos homens com CaP metastizado, a maioria dos casos não tem indicação para se recorrer a tratamentos mais agressivos com um intuito curativo, como os que são utilizados no tumor localizado da próstata. Existe contudo uma exceção, o tumor oligometastático, que corresponde a um estado intermédio entre a doença oncológica com lesões localizadas e o cancro metastático amplamente disseminado [45]. Neste tipo tumoral, foi já provado que o recurso a tratamentos do tumor primário, especificamente por

radioterapia, permitem aumentar a sobrevida de forma significativa [45, 46]. Até este momento, a terapia de privação androgénica corresponde ainda ao tratamento de eleição na abordagem do tumor oligometastático hormono-sensível [45]. Contudo, três estratégias terapêuticas, englobadas na terapia direcionada a metástases, já demonstraram resultados promissores, nomeadamente abordagem cirúrgica, radioterapia estereotáxica corporal e radio-cirurgia robótica estereotáxica, estas duas últimas com recurso a radiação de elevada dose que incide essencialmente nas células malignas poupando bastante as células do corpo [45, 46, 47]. Além disso, alguns estudos demonstraram que a associação entre estas técnicas de radioterapia e a terapia de privação androgénica permitiu aumentar o tempo de aparecimento de metástases e assim aumentar a sobrevida dos doentes [45, 47].

É importante ter em atenção que esta terapia promove a perda óssea, o que aumenta o risco de aparecimento de fraturas, designando-se isto de CTIBL (*cancer treatment induced bone loss*) [47, 48]. Neste sentido, os doentes devem ser avaliados em relação ao risco de fratura, à densidade mineral óssea e aos níveis séricos de cálcio e vitamina D, antes e após a terapia. Além disso, existem recomendações com o objetivo de prevenir estes efeitos secundários, designadamente suplementação diária com cálcio e vitamina D, toma de ácido zoledrónico (bifosfonato) e denosumab (anticorpo monoclonal) [47]. O ácido zoledrónico é um análogo do pirofosfato endógeno que se encontra ao nível do osso. Devido à reabsorção óssea que é mediada pelos osteoclastos este bifosfonato é libertado e é englobado pelos osteoclastos, provocando a apoptose destas células. Por outro lado, o denosumab liga-se ao RANKL e este último não vai conseguir interagir com o RANK. Assim, vai ocorrer inibição da formação e da ativação dos osteoclastos, prevenindo a reabsorção de osso [44]. Portanto, verifica-se que no final tanto o ácido zoledrónico como o denosumab vão impossibilitar a atuação dos osteoclastos e assim previnem a reabsorção óssea e a consequente perda de osso.

5.1.2 – Cancro da próstata metastático resistente à castração

Tipicamente, no início a terapia de privação androgénica é eficaz, porém, invariavelmente, ocorre progressão da doença oncológica [10, 11, 12] e as células cancerígenas deixam de responder a este tratamento, desenvolvendo resistência à castração, apesar de se verificar uma diminuição da testosterona sérica [7, 11]. Nesta fase, estamos perante um CaP resistente à castração (CRPC), doença extremamente debilitante e clinicamente heterogénea, que se caracteriza pela maior frequência de aparecimento de lesões ósseas e, conseqüentemente, aumento do risco de fraturas e outras complicações do esqueleto [10, 43]. Segundo as *guidelines* da Associação Europeia de Urologia, os doentes são diagnosticados com CRPC se se obtiverem valores de testosterona compatíveis com o

nível de castração já definido anteriormente, associado a progressão bioquímica e/ou progressão radiológica. Na primeira tem que haver aumento do valor sérico do PSA, superior a 2 ng/mL, em três determinações consecutivas efetuadas semanalmente, sendo que em dois destes doseamentos tem que se verificar um aumento de 50% em relação ao nadir. Na progressão radiológica, é necessária a deteção de pelo menos duas novas lesões ósseas por cintigrafia ou uma metástase ao nível dos tecidos moles de acordo com o RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) [13]. É importante referir que, na grande maioria dos CaP, o AR é expresso nos tecidos com células tumorais, apresentando uma maior expressão deste recetor nos tumores com resistência à castração [12].

Em seguida, são exploradas as diversas abordagens terapêuticas disponíveis na atualidade para os doentes com CRPC metastático (mCRPC), que implicam a manutenção da terapia convencional de privação androgénica, com um fármaco agonista LH-RH, independentemente da opção escolhida para cada doente [13].

5.1.2.1 – Docetaxel

O docetaxel é usado no âmbito da quimioterapia e trata-se de um agente antineoplásico estabilizador dos microtúbulos e anti-mitótico e, por isso, promotor da apoptose celular, indicado para doentes que apresentam mCRPC sintomático [43, 44]. Há evidência que o tratamento combinado de docetaxel com prednisolona melhora a sobrevida [12, 44] e esta associação mantém-se ainda hoje como primeira linha de quimioterapia para os doentes com mCRPC [13, 43, 44]. Este agente está indicado como primeira linha na abordagem do mCRPC [13]. É preciso ter em atenção que o docetaxel, apesar de ser usado há mais de uma década, tem elevada toxicidade, obrigando a uma análise individual caso-a-caso para averiguar a utilização segura deste agente [12].

5.1.2.2 – Abiraterona

O acetato de abiraterona inibe a via de síntese dos androgénios mediante o bloqueio irreversível da enzima CYP17, o que dificulta e diminui a síntese de testosterona ao nível dos órgãos que a produzem, a saber, testículos, glândulas supra-renais e ainda tumores da próstata [10, 44, 47]. Este fármaco está indicado para casos de mCRPC assintomáticos ou com sintomatologia ligeira e ainda para sintomáticos, quer tenham realizado terapêutica prévia com docetaxel ou não. Além disso, está incluído na primeira linha de tratamento para o mCRPC, mas com a inevitável progressão da doença, também corresponde a segunda linha de tratamento pós-docetaxel [13]. Este fármaco é administrado por via oral, sendo crucial a sua associação a uma baixa dose oral de prednisolona para diminuir a toxicidade associada ao excesso de mineralocorticóides que surgem devido à inibição da CYP17 [10, 43, 47]. A

retenção de fluídos, hipertensão e hipocaliemia são alguns exemplos de efeitos secundários que podem surgir após toma deste fármaco [43, 44].

5.1.2.3 – Enzalutamida

Este fármaco corresponde a um anti-androgénio não esteróide de segunda geração e o seu mecanismo de ação consiste na inibição da ligação ao AR, competindo assim pelo recetor por ter maior afinidade de ligação. Assim, permite o bloqueio da translocação nuclear do recetor, impede a ligação ao DNA cromossómico e a subsequente transcrição do recetor [10, 12, 44, 47]. A sua administração, tal como a abiraterona, está indicada para doentes mCRPC assintomáticos ou com sintomatologia ligeira e ainda para sintomáticos, quer tenham realizado terapêutica prévia com docetaxel ou não [43]. É um fármaco de primeira linha nos casos mCRPC e também segunda linha de tratamento pós-docetaxel [13]. Estão reportados alguns efeitos adversos decorrentes da enzalutamida, como cefaleias, diarreia e ainda convulsões, o que implica, devido a este último, precaução na sua administração nos doentes com história de convulsões [44].

5.1.2.4 – Carbazitaxel

O cabazitaxel constitui uma alternativa para quem desenvolveu resistência após tratamento com docetaxel. Este agente bloqueia a mitose, ou seja, é anti-mitótico e permite a estabilização dos microtúbulos. É usado no âmbito da quimioterapia como segunda linha no mCRPC [13, 44] e com indicação nos casos de mCRPC com um bom estado geral e que foram submetidos previamente a docetaxel [43]. É recomendado o uso de cabazitaxel concomitantemente com um agente fator estimulador de colónias de granulócitos (*granulocyte colony-stimulating factor* - G-CSF). Os efeitos adversos possíveis incluem neutropenia e neutropenia febril, o que implica monitorização dos doentes [13, 43, 44].

5.1.2.5 – Rádio-223

O dicloreto de rádio-223 é um radiofármaco que tem características que mimetizam o cálcio e, por isso, “marca” e liga-se seletivamente a zonas do tecido ósseo com uma atividade aumentada de *turnover* ósseo, tal como nas metástases ósseas. Constitui um emissor de partículas alfa e que permite a rutura da cadeia dupla de DNA, com posterior destruição das células malignas. A sua administração é intravenosa a cada 4 semanas, totalizando um total de seis injeções, e o seu contributo no aumento da sobrevida foi já provado. Está recomendado no mCRPC com metástases ósseas por demonstrar benefícios na sobrevida, mas o seu uso deve ser excluído se estivermos perante a presença de metástases viscerais. A sua utilização pode ter como efeitos secundários a anemia, trombocitopenia, neutropenia, entre outros [43, 44, 47].

5.2 – Tratamento paliativo ósseo

Apesar de todos os progressos feitos na área da Oncologia, no que diz respeito aos avanços terapêuticos, em determinados casos a única possibilidade a oferecer ao doente são os cuidados paliativos. Para os doentes que se encontram numa fase terminal da doença, doença essa incurável e prolongada, a opção existente consiste na palição da dor, ou seja, no tratamento sintomático. O objetivo corresponde ao controlo da dor e na prevenção dos SREs, para assim diminuir o sofrimento e aumentar a qualidade de vida [13, 48]. Os cuidados paliativos são definidos como cuidados ativos e rigorosos, que acompanham de perto cada doente que se encontra nesta situação.

A terapêutica escolhida deve estar adequada às particularidades da doença de cada indivíduo, sendo que a radioterapia externa, tratamentos endócrinos, quimioterapia, radioterapia direcionada com radioisótopos, terapias direcionadas ao osso são algumas opções disponíveis. Além disso, caso exista manifestações de SREs, como compressão medular e destruição óssea a intervenção no âmbito da Ortopedia pode ser uma mais valia [48].

5.2.1 – Rádio-223

A radioterapia externa local representa uma opção de tratamento bastante eficaz relativamente à dor decorrente da metastização óssea. Este tratamento permite o alívio da dor de forma rápida e, adicionalmente, estudos realizados mostraram que ao fim de 2 semanas é esperado uma melhoria das queixas álgicas [48].

Por outro lado, a radioterapia direcionada com radioisótopos apresenta maiores vantagens comparativamente com a radioterapia externa. A radioterapia direcionada permite irradiar essencialmente as células tumorais, poupando bastante as células normais dos tecidos. O radiofármaco utilizado para esse fim é o rádio-223, que emite partículas alfa de elevada energia, apresenta efeitos sistémicos mínimos, diminui a dor, o que justifica a sua utilização [48]. Diversos estudos realizados demonstraram que é bem tolerado, que promove o aumento da sobrevida, e apresenta uma elevada eficácia em doentes diagnosticados com metástases ao nível do osso [43].

Em suma, a radioterapia constitui a opção terapêutica de eleição para o tratamento da dor óssea localizada [48].

5.2.2 – Ácido Zoledrónico

Apesar da radioterapia ser o tratamento de eleição, a dor experienciada por muitos doentes pode ser difícil de localizar e noutras situações ao fim de algum tempo a realizar este

tratamento ocorre recorrência das queixas álgicas. Torna-se assim necessário recorrer a outras terapêuticas, sendo os bifosfonatos uma alternativa [48].

Os bifosfonatos, análogos do pirofosfato são capazes de se ligar aos cristais de hidroxiapatite, promover a interrupção da via mevalonato dos osteoclastos e alterar a função enzimática intracelular que é essencial para a ocorrência de reabsorção óssea. Há assim interrupção do ciclo vicioso, pois há bloqueio da reabsorção devido à inibição dos osteoclastos [6, 10, 49]. Desta forma, os bifosfonatos inibem a diferenciação e maturação destas células e promovem a sua apoptose. Existem duas classes de bifosfonatos os que contêm nitrogénio e os que não contêm nitrogénio. Os primeiros são mais potentes na inibição dos osteoclastos, no qual o ácido zoledrónico (AZ) está incluído [48]. O recurso ao AZ tem grande benefício, uma vez que previne o aparecimento de SREs, prolongando o tempo de aparecimento destes evento e diminui a dor, melhorando no final a qualidade de vida [43, 47].

Apesar de raros, diversos efeitos adversos podem surgir sobretudo hipocalcemia e osteonecrose da mandíbula. A incidência deste último pode ser diminuída se se reduzir a frequência de administração do AZ e além disso, o doente deve ser avaliado no âmbito da Medicina Dentária antes de iniciar a terapêutica com este bifosfonato [47].

5.2.3 – Denosumab

O denosumab, outra hipótese terapêutica, consiste num anticorpo monoclonal humano. Este liga-se com elevada afinidade ao RANKL impossibilitando a sua ligação ao RANK e, deste modo, inibe a ação dos osteoclastos, prevenindo a destruição do osso [10, 48]. O denosumab permite prolongar o tempo de aparecimento dos SREs, diminuir as queixas álgicas e, conseqüentemente, atrasar o recurso a analgésicos potentes o que revela um grande impacto positivo na qualidade de vida dos doentes [43, 47].

Relativamente a efeitos adversos, que são comparáveis aos efeitos que surgem do uso do AZ, verificou-se uma maior incidência de hipocalcemia com o denosumab, significando que estes doentes devem efetuar suplementação com cálcio e vitamina D aquando da sua administração. Pode também dar origem a osteonecrose da mandíbula, necessitando de acompanhamento dentário antes de iniciar o tratamento com este anticorpo [43, 47].

Em conclusão, é esperado que o denosumab, enquanto anticorpo, tenha uma maior distribuição ao nível do tecido ósseo, ao contrário do AZ que se liga exclusivamente à hidroxiapatite em locais com elevado *turnover* ósseo. Assim, apesar de tanto o AZ como o denosumab serem recomendados na prevenção de SREs em homens com metástases, estudos comparativos permitiram concluir que o denosumab deve ser considerado como primeira linha [43, 48].

6 – Discussão e Conclusões

Nesta dissertação tentou-se descrever criticamente o estado da arte da metastização óssea do cancro da próstata. Foi possível verificar que o cancro da próstata localizado tem um bom prognóstico. No entanto o cancro da próstata metastizado tem ainda um grande percurso pela frente ao nível do desenvolvimento científico e clínico até se poder considerar o CaP metastizado como uma doença crónica, com melhor prognóstico. As limitações no tratamento de doente com este tipo de cancro residem a vários níveis dos quais se destacam: a) um diagnóstico ainda deficiente, nomeadamente ao nível da testagem genética; b) existência de terapias adequadas, principalmente para os doentes com mCRPC.

Como foi referido nesta dissertação o cancro da próstata tem uma forte componente genética. Assim, a identificação de famílias com prevalência deste cancro é importante para um diagnóstico precoce da doença. De salientar ainda que faltam *guidelines* consensuais para a definição possível de “caso hereditário de cancro da próstata” [50]. No caso da testagem genética é necessário o desenvolvimento de painéis de testes genéticos, que se possam realizar nestas famílias e um concomitante aconselhamento genético adequado e oportuno.

Nos últimos anos têm surgido várias terapias para o tratamento do cancro da próstata metastizado como a quimioterapia baseada em taxanos, as novas terapias hormonais abiraterona e enzalutamida e tratamentos como o rádio-223. No entanto, e apesar dos numerosos avanços recentes terapêuticos, o prognóstico para o mCRPC permanece fraco, havendo a necessidade de reforçar a investigação na área terapêutica nomeadamente nas terapias dirigidas a alvos moleculares ou a biomarcadores. De evidenciar ainda, os vários trabalhos que têm sido publicados e que indicam uma crescente heterogeneidade da doença. Este facto demonstra a necessidade contínua de estratificação molecular da doença e identificação/validação de biomarcadores preditivos que deverá transformar a forma como se trata esta doença.

Em suma, e de forma a se tentar ultrapassar todas as limitações atrás referidas, a sequenciação por NGS (*Next-Generation Sequencing*) [51] ou a aplicação de novas tecnologias de sequenciação como o nanopore [52] ou o PacBio, as quais vão reduzir consideravelmente os custos de sequenciação surgem como uma oportunidade para o desenvolvimento do conhecimento acerca do cancro da próstata metastizado, nomeadamente na identificação das alterações genéticas somáticas e germinativas associadas a este cancro (Fig. 8). A identificação de painéis de genes mutados em várias fases da doença irá permitir a descoberta de biomarcadores de diagnóstico, prognóstico e preditivos. As vias celulares envolvidas poderão então ser desvendadas e a oportunidade do desenvolvimento de terapias dirigidas a alvos moleculares ou biomarcadores poderá ser a solução para o tratamento do cancro da próstata metastático. Refere-se ainda que o surgimento das biópsias líquidas de

rotina da doença metastática, permitirão um seguimento do doente ao nível molecular durante o plano terapêutico de forma não-invasiva, o qual poderá detetar atempadamente resistências à terapia (Fig. 8). Este cenário já é verificado em outros tipos de cancro, como o cancro do pulmão de não-pequenas células, em que a presença de determinadas deleções no exão 19 do gene EGFR, se traduzem numa resistência às terapias convencionais sendo estes doentes indicados para terapias mais eficazes como o afatinib, erlotinib, gefitinib, entre outros.

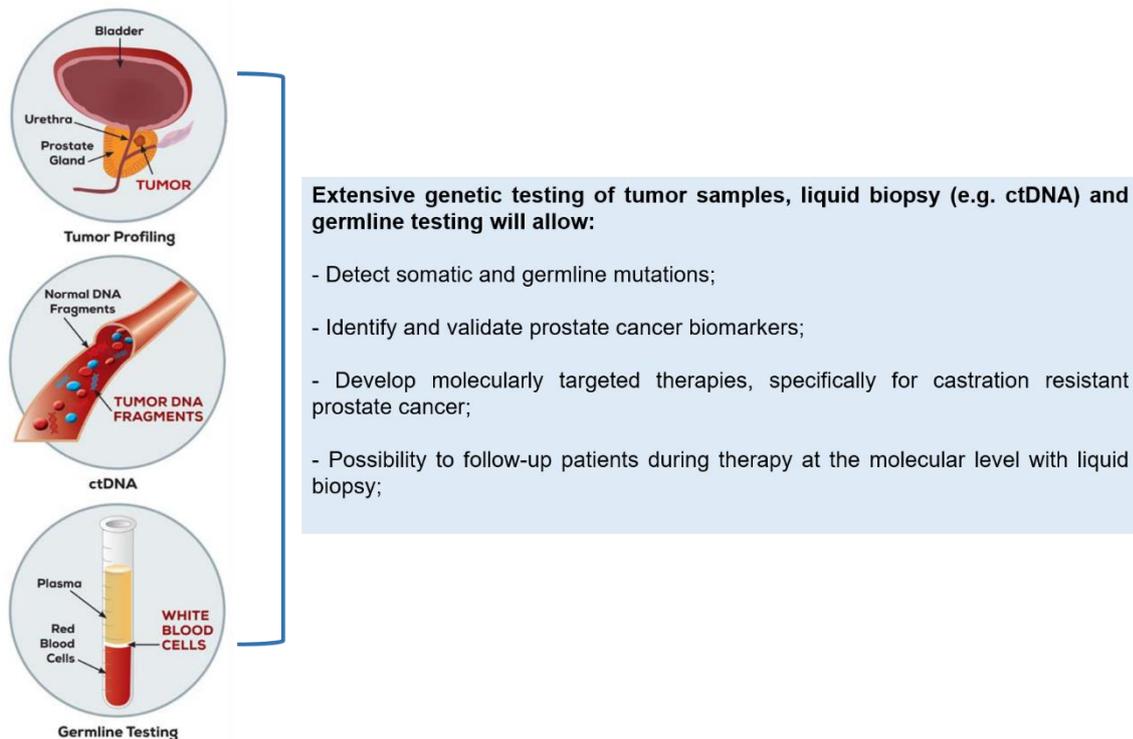


Figura 8 – Os painéis de testes genéticos e as biópsias líquidas irão permitir melhorar o diagnóstico molecular e o desenvolvimento de terapias direcionadas para o cancro da próstata metastático. Adaptado de Zhen et al. [50] (doi:10.1002/cncr.31316) segundo a licença da John Wiley and Sons nº 4797160719138 de 27 março 2020 concedida ao presente documento.

Finalmente, é de frisar que para o cancro da próstata irressecável ou metastático existe uma terapia dirigida a biomarcador (microsatélites com elevada instabilidade), o pembrolizumab, a qual está aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) para doentes que não respondem às terapias convencionais e sem opções alternativas satisfatórias de tratamento. Em Portugal, o fármaco está aprovado pelo INFARMED para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático, carcinoma do pulmão de células não pequenas, carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, e linfoma de Hodgkin clássico, mas não para o cancro da próstata metastático [53]. Existem ainda 174 ensaios clínicos, a decorrer e aprovados pela FDA, para o carcinoma da próstata, dos quais 156 estão abertos e 18 estão completos ou fechados. Dos ensaios que contêm carcinoma da próstata como critério de

inclusão, 2 estão na fase 1 inicial (2 abertos), 63 na fase 1 (49 abertos), 34 na fase 1/fase 2 (33 abertos), 49 na fase 2 (47 abertos), 16 na fase 3 (15 em aberto), 1 na fase 4 (1 em aberto) e 9 não são especificadas em que fase se encontram (9 em aberto) [54]. Os critérios de inclusão genética mais frequentes para ensaios clínicos de carcinoma de próstata são o ERBB2, BRCA1 e BRCA2. Assim, o futuro parece estar assegurado para o tratamento do carcinoma da próstata metastático com o desenvolvimento de múltiplos tratamentos inovadores.

Agradecimentos

Ao Dr. Carlos Rabaça, meu Orientador, e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto, minha Co-orientadora, agradeço a oportunidade de desenvolver este tema e toda a disponibilidade, orientação e ajuda dadas que foram imprescindíveis para a elaboração deste artigo de revisão.

Às minhas grandes amigas Beatriz, Carolina, Isabel, Lisandra e Lucinda, agradeço a amizade e todos os bons e maus momentos que partilhamos nesta aventura. Obrigada meninas!

À minha família agradeço, do fundo do coração, todo o apoio e amor incondicional! Sinto uma profunda gratidão a todos, foram o meu “porto seguro” em todos os momentos da minha vida!

Ao meu Irmão, agradeço a cumplicidade, a preocupação pelo meu bem-estar sempre que percebias que eu não estava bem e por trazeres uma alegria imensa à minha vida! Obrigada maninho!

À minha Mãe, um obrigada gigante pelo incansável apoio ao longo de toda a minha vida! Sem ti nada disto teria sido possível! Não me canso de dizer que para mim és um orgulho e um exemplo a seguir! Obrigada mamã!

Referências Bibliográficas

- [1] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018 [consultado em 27 Março de 2020] Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>.
- [2] Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2019; 9(4): 217-222.
- [3] Ganguly SS, Li X, Miranti CK. The host microenvironment influences prostate cancer invasion, systemic spread, bone colonization, and osteoblastic metastasis. *Frontiers in Oncology* 2014; 4: 364.
- [4] Dai J, Escara-Wilke J, Keller JM, Jung Y, Taichman RS, Pienta KJ, et al. Primary prostate cancer educates bone stroma through exosomal pyruvate kinase M2 to promote bone metastasis. *The Journal of Experimental Medicine*. 2019; 216(12): 2883-2899.
- [5] Kline G, Orton D, Sadrzadeh H. Bone metabolism. In: Sadrzadeh H, Kline G, editors. *Endocrine Biomarkers: Clinical Aspects and Laboratory Determination*. Elsevier. 2017. p. 157 – 180.
- [6] Casimiro S, Ferreira AR, Mansinho A, Alho I, Costa L. Molecular mechanisms of bone metastasis: which targets came from the bench to the bedside? *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(9): 1415.
- [7] Abouharb S, Corn PG. Optimal therapy sequencing in metastatic castration - resistant prostate cancer. *Current Oncology Reports*. 2013; 15(3): 217-223.
- [8] Cappariello A, Rucci N. Tumour-derived extracellular vesicles (EVs): a dangerous “message in a bottle” for bone. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(19): 4805.
- [9] Jin J-K, Dayyani F, Gallick GE. Steps in prostate cancer progression that lead to bone metastasis. *International Journal of Cancer*. 2011; 128(11): 2545 – 2561.
- [10] Zustovich F, Fabiani F. Therapeutic opportunities for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014; 91(2): 197– 209.
- [11] Dong L, Zieren RC, Xue W, de Reijke TM, Pienta KJ. Metastatic prostate cancer remains incurable, why? *Asian Journal of Urology*. 2019; 6(1): 26-41.
- [12] Shankar E, Franco D, Iqbal O, El-Hayek V, Gupta S. Novel approach to therapeutic targeting of castration-resistant prostate cancer. *Medical Hypotheses*. 2020; 140: 109639.

- [13] Prostate Cancer (*homepage* na internet). European Association of Urology [consultado em 17 de abril de 2020]. Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>.
- [14] Singh L, Marwah N, Bhutani N, Pawar D, Kapil R, Sen R. Study the expression of CD10 in prostate carcinoma and its correlation with various clinicopathological parameters. *Iranian Journal of Pathology*. 2019; 14(2): 135 – 145.
- [15] Nicolas N, Upadhyay G, Velena A, Kallakury B, Rhim JS, Dritschilo A, et al. African-American prostate normal and cancer cells for health disparities research. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019; 1164: 101-108.
- [16] Sousa G, Figueiredo A. 100 perguntas chave no cancro da próstata. Permanyer Portugal; 2017 [citado em Fevereiro 2020]. Disponível de: Sociedade Portuguesa de Oncologia.
- [17] Prostate cancer (*homepage* na internet). American Cancer Society [consultado em 19 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/causes-risks-prevention.html>.
- [18] Inamura K. Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification. *Oncotarget*. 2018; 9(18): 14723 – 14737.
- [19] da Silva FC - Grupo Português Génito-Urinário. Recomendações clínicas no tratamento do carcinoma da próstata. 1ª ed. Sociedade Portuguesa de Oncologia; 2013.
- [20] García-Cruz E, Ramón-Barceló C, Carrión-Puig R, Alcaraz A. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer detection. *Archivos Españoles de Urología*. 2019; 72(4): 374 – 380.
- [21] American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7ª ed. New York: Springer; 2010.
- [22] Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagnostic Pathology*. 2016; 11: 25.
- [23] Órgão Oficial Sociedade Portuguesa de Oncologia. Revista portuguesa de Oncologia – Consenso Nacional de Cancro da Próstata. Suplemento de Novembro 2019.
- [24] Kilcoyne A, Price MC, McDermott S, Harisinghani MG. Imaging on nodal staging of prostate cancer. *Future Oncology*. 2017; 13(6): 551 – 565.
- [25] Boettcher AN, Usman A, Morgans A, VanderWeele DJ, Sosman J, Wu JD. Past, current, and future of immunotherapies for prostate cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019; 9: 884.
- [26] Mokbel K, Wazir U, Mokbel K. Chemoprevention of prostate cancer by natural agents: evidence from molecular and epidemiological studies. *Anticancer Research*. 2019; 39(10): 5231 – 5259.

- [27] Kollmeier MA, McBride S, Taggar A, Anderson E, Lin M, Pei X, et al. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: a comparison of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy and the importance of prostate-specific antigen doubling time. *Brachytherapy*. 2017; 16(6): 1091 – 1098.
- [28] Singh T, Kaur V, Kumar M, Kaur P, Murthy RSR, Rawal RK. The critical role of bisphosphonates to target bone cancer metastasis: an overview. *Journal of Drug Targeting*. 2015; 23(1): 1 – 15.
- [29] Morgan EF, Barnes GL, Einhorn TA. The bone organ system: form and function. In: Marcus R, Feldman D, Dempster DW, Luckey M, Cauley JA, editors. *Osteoporosis*. 4ª edição. Academic Press. 2013. p. 3 – 20.
- [30] Croucher PI, McDonald MM, Martin TJ. Bone metastasis: the importance of the neighbourhood. *Nature Reviews. Cancer*. 2016; 16(6): 373 – 386.
- [31] Salvador F, Llorente A, Gomis RR. From latency to overt bone metastasis in breast cancer: potential for treatment and prevention. *The Journal of Pathology*. 2019; 249(1): 6 – 18.
- [32] Fraser WD, Colston KW, Stevenson JC. Bone and calcium metabolism. In: Wild D, editor. *The Immunoassay Handbook*. 4ª edição. Elsevier. 2013. p. 705 – 720.
- [33] Cui Y, Zhu T, Li D, Li Z, Leng Y, Ji X, et al. Bisphosphonate-functionalized scaffolds for enhanced bone regeneration. *Advanced Healthcare Materials*. 2019; 8(23): e1901073.
- [34] Khoon MCS. Experimental models of bone metastasis: opportunities for the study of cancer dormancy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015; 94: 141-150.
- [35] Anderson RL, Balasas T, Callaghan J, Coombes RC, Evans J, Hall JA, et al. A framework for the development of effective anti-metastatic agents. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019; 16(3): 185 – 204.
- [36] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5): 646 – 674.
- [37] Liu T, Han C, Wang S, Fang P, Ma Z, Xu L, et al. Cancer-associated fibroblast: an emerging target of anti-cancer immunotherapy. *Journal of Hematology and Oncology*. 2019; 12(1): 86.
- [38] Krzeszinski JY, Wan Y. New therapeutic targets for cancer bone metastases. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015; 36(6): 360 – 373.
- [39] Ren G, Esposito M, Kang Y. Bone metastasis and the metastatic niche. *Journal of Molecular Medicine*. 2015; 93(11): 1203 – 1212.

- [40] Ottewell PD. The role of osteoblasts in bone metastasis. *Journal of Bone Oncology*. 2016; 5(3): 124 – 127.
- [41] Crawford ED, Schally AV, Pinthus JH, Block NL, Rick FG, Garnick MB, et al. The potential role of follicle-stimulating hormone in the cardiovascular, metabolic, skeletal, and cognitive effects associated with androgen deprivation therapy. *Urologic Oncology*. 2017; 35(5): 183 – 191.
- [42] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 363(5): 411-422.
- [43] Ritch CR, Cookson MS. Advances in the management of castration resistant prostate cancer. *British Medical Journal*. 2016; 355: i4405.
- [44] Kapoor A, Wu C, Shayegan B, Rybak AP. Contemporary agents in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Canadian Urological Association Journal*. 2016; 10(11-12): E414 - E423.
- [45] Miura Y, Horie S. The role of hormone therapy and chemotherapy in oligometastatic prostate cancer. *European Society for Medical Oncology open*. 2019; 4(Suppl 1): e000471.
- [46] Poulsen MH, Jakobsen JS, Mortensen MA, Hoiland-Carlsen PF, Lund L. Does therapy of the primary tumor matter in oligometastatic prostate cancer? A prospective 10-year follow-up study. *Research and Reports in Urology*. 2019; 11: 215 - 221.
- [47] Walz S, Maas M, Stenzl A, Todenhöfer T. Bone health issues in patients with prostate cancer: an evidence based review. *The World Journal of Men's Health*. 2020; 38(2): 151 – 163.
- [48] Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J; ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 2014; 25 (Suppl 3): iii124 – iii137.
- [49] Suominen MI, Wilson T, Kähkönen S-M, Scholz A. The mode-of-action of targeted alpha therapy radium-223 as an enabler for novel combinations to treat patients with bone metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(16): 3899.
- [50] Zhen JT, Syed J, Nguyen KA, Leapman MS, Agarwal N, Brierley K, et al. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. 2018; 124(15): 3105–3117.
- [51] González-Billalabeitia E, Conteduca V, Wetterskog D, Jayaram A, Attard G. Circulating tumor DNA in advanced prostate cancer: transitioning from discovery to a clinically implemented test. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2019; 22(2): 195 – 205.

[52] Ameer A, Kloosterman WP, Hestand MS. Single-molecule sequencing: towards clinical applications. *Trends in Biotechnology*. 2019; 37(1): 72 – 85.

[53] INFARMED. Circular normativa nº5657861 e nº 5691472, de 8 de março de 2018. Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar do DCI – Pembrolizumab.

[54] Vanderbilt-Ingram Cancer Center (VICC) and GenomOncology [*homepage* na internet]. My Cancer Genome – Genetically Informed Cancer Medicine. [consultado em 22 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.mycancergenome.org>.