

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA FRANCISCA MOREIRA E MENEZES FERRAZ DE LIZ

Fisiopatologia da Metastização Óssea do Carcinoma da Próstata

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
Dr. Carlos Jorge de Castilho Rabaça Correia Cordeiro
Profª Doutora Anabela Mota Pinto

Fevereiro 2021

FISIOPATOLOGIA DA METASTIZAÇÃO ÓSSEA DO CARCINOMA DA PRÓSTATA

Maria Francisca Moreira e Menezes Ferraz de Liz, [1]

Carlos Jorge de Castilho Rabaça Correia Cordeiro, [2]

Anabela Mota Pinto, [3]

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Assistente Convidado da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
3. Professora Catedrática de Fisiopatologia da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Endereço de correio eletrónico:

franciscaferrazdeliz97@gmail.com

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
RESUMO.....	7
PALAVRAS CHAVE.....	8
ABSTRACT.....	9
KEY WORDS.....	10
INTRODUÇÃO.....	11
MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
DESENVOLVIMENTO.....	13
1. Carcinoma da Próstata.....	13
A. Epidemiologia.....	13
B. Clínica.....	14
C. Diagnóstico.....	16
D. Tratamento.....	20
2. Osso como alvo de metastização.....	25
A. Osso Normal.....	25
B. Osso Metastizado.....	30
3. Fisiopatologia da metastização óssea no Carcinoma da Próstata.....	34
A. Mecanismos de Metastização.....	34

B. Clínica das Metástases Ósseas.....	39
C. Tratamento das Metástases Ósseas no Carcinoma da Próstata.....	41
GRÁFICOS.....	46
DISCUSSÃO.....	47
CONCLUSÃO.....	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

CPRC – Carcinoma da Próstata Resistente à Castração

CSF – Fator Estimulador de Colónias

CXC – Quimiocina C-X-C

EBRT – Radioterapia Externa

EI – Eletroporação Irreversível

ILAT – Ablação Intersticial a Laser

HIF – Fator Indutor de Hipoxia

HIFU – Ultrassom Focalizado de Alta Intensidade

HBP – Hiperplasia Benigna da Próstata

HK2 – Calicreína Humana 2

LBI – Integrina Ligadora de Laminina

LUTS – Sintomas do Trato Urinário Inferior

MMP – Metaloproteinase de Matriz

MPRM – Ressonância Magnética Multiparamétrica

OPG - Osteoprotegerina

PDT – Terapia Fotodinâmica

PTHRP - Proteína Relacionada com a Hormona da Paratiroide

PSA – Antígeno Prostático Específico

PSMA PET – Tomografia por Emissão de Positrões com Glutamato Carboxipeptidase II

RA – Recetor de Androgénios

RANK – Recetor Ativador do Fator Nuclear κ B

RANKL – Ligando do Recetor Ativador do Fator Nuclear κ B

SRE – Eventos Relacionados com o Esqueleto

TEM – Transição Epitelial para Mesenquimal

TGF – Fator de Transformação de Crescimento

TNF– Fator de Necrose Tumoral

TPA – Terapia de Privação de Androgénios

TRUS – Ultrassonografia Transretal

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

RESUMO

Atualmente, o Carcinoma da Próstata é uma doença oncológica com importante prevalência e relevância. Esta patologia possui uma mortalidade elevada e atinge, predominantemente, indivíduos a partir dos 60 anos e em países desenvolvidos. O Carcinoma da Próstata está associado a um conjunto de vários sintomas e sinais na sua fase avançada, sendo maioritariamente assintomático quando confinado à próstata. A sintomatologia do Carcinoma da Próstata é variada, podendo esta patologia apresentar-se clinicamente por alterações urinárias, como LUTS ou hematúria, alterações neurológicas, como incontinência ou disfunção erétil, entre outras.

O diagnóstico do Carcinoma da Próstata é realizado recorrendo à clínica, exame físico, exames analíticos e imagiologia. De entre todos os métodos complementares de diagnóstico acessíveis ao clínico, o toque retal, o doseamento do PSA, a biópsia prostática convencional guiada por ultrassonografia transretal (TRUS), a ressonância magnética multiparamétrica e a tomografia por emissão de positrões com glutamato carboxipeptidase II (PSMA PET) possuem especial importância, sendo os exames mais úteis e, por isso, requisitados no diagnóstico do Carcinoma da Próstata.

O tratamento do Carcinoma da Próstata é dependente do estadiamento da patologia. Na doença localizada e localmente avançada, existem várias opções terapêuticas adequadas, como a prostatectomia radical, a radioterapia, a vigilância ativa, a terapia focal e a terapia de privação de androgénios. Cada uma destas opções terapêuticas possui várias modalidades e pode ser utilizada isoladamente ou em conjunto com outras, devendo a escolha terapêutica ser adaptada a cada doente.

O Carcinoma da Próstata é uma patologia que metastiza preferencialmente para o osso. Deste modo, a compreensão do mecanismo pelo qual surgem as metástases ósseas, é dependente do estudo da normal anatomia e fisiologia do osso, incluindo o processo de renovação óssea e os seus componentes, desde células a fatores de crescimento.

A formação de metástases ósseas está dependente de um fenómeno denominado cascata metastática, que explica o processo de disseminação das células tumorais desde o tumor primário até ao órgão-alvo, o osso. A cascata metastática no Carcinoma da Próstata é caracterizada pela separação de células neoplásicas do tumor principal, seguida da sua invasão local, intravasamento, transporte pela circulação sistémica, extravasamento, colonização e crescimento no osso. A disseminação de células neoplásicas no organismo é

dependente de propriedades celulares intrínsecas e, igualmente, da adoção de mecanismos que permitam a adaptação celular tumoral aos diferentes microambientes que deverão invadir até alcançar o seu órgão-alvo.

As metástases ósseas são uma entidade patológica relacionada com um mau prognóstico e impacto negativo na qualidade de vida e autonomia dos indivíduos afetados. De facto, as metástases ósseas estão associadas a eventos clínicos definidos como *Skeletal-Related Events* (SRE) que, por si só, possuem um impacto significativo na diminuição da sobrevida dos indivíduos com Carcinoma da Próstata com metástases ósseas.

No tratamento do Carcinoma da Próstata avançado, que inclui a doença metastática, existem várias opções válidas. No caso de doença hormono-sensível, a primeira linha terapêutica é a terapia de privação de androgénios. Porém, eventualmente, o tumor tornar-se-á resistente a esta abordagem terapêutica, passando a chamar-se Carcinoma da Próstata Resistente à Castração. Uma vez nesta fase, as opções de tratamento são a quimioterapia, radioterapia e imunoterapia. Por outro lado, as opções terapêuticas das metástases ósseas são, essencialmente, medidas paliativas e de terapia óssea direcionada, nenhuma das quais com capacidade de prolongar significativamente a sobrevida global do doente. Assim, a compreensão e estudo dos mecanismos que levam à génese destas entidades patológicas poderá ser a chave para o desenvolvimento de tratamento curativo da doença metastática óssea.

PALAVRAS-CHAVE

Osso; Metástase; Microambiente tumoral; Neoplasias ósseas; Neoplasias da Próstata.

ABSTRACT

Currently, Prostate Cancer is an oncologic disease with an important prevalence and relevance. This pathology has a high mortality and affects mostly individuals in their sixties, in developed countries. Prostate Cancer is associated with a group of several symptoms and signals in its advanced stage, whilst being mainly asymptomatic when confined to the prostate. Symptomology of Prostate Cancer is varied. In fact, this disease can clinically present itself in the form of urinary alterations, as LUTS or haematuria, neurologic alterations, as incontinence or erectile dysfunction, among others.

Diagnosis of Prostate Cancer is performed through examination of patient's clinic, physical exam, analytic exams and imagiology. Among all possible tests available to a clinician, the digital rectal examination, PSA dosage, prostate biopsy guided by transrectal ultrasonography, multiparametric magnetic resonance imaging and prostate-specific membrane antigen positron emission tomography possess a special importance as they are the most useful, and thus, the most requested exams in the diagnosis of Prostate Cancer.

The treatment of Prostate Cancer depends on the staging of the pathology. Moreover, in localized or locally advanced disease, there are various appropriate therapeutic options such as radical prostatectomy, radiotherapy, active surveillance, focal therapy and androgen deprivation therapy. Each of these options has different methodologies and can be used alone or in combination with others. In this sense, the therapy of choice must be adapted to each patient.

Prostate Cancer is a pathology that primarily metastasizes to the bone. As a result, in order to understand the mechanism by which bone metastasis occur, it is necessary to comprehend normal bone anatomy and physiology, including the bone turnover process and its components, from cells to growth factors.

Bone metastasis formation depends on a phenomenon named metastatic cascade, that explains the process by which tumor cells disseminate from the primary tumor to their target, the bone. The metastatic cascade in Prostate Cancer is characterized by the separation of neoplastic cells from the original tumor, followed by their local invasion, intravasation, transport through systemic circulation, extravasation, colonization and growth in the bone. The dissemination of neoplastic cells in the organism is dependent of intrinsic cellular properties, as well as in the adoption of mechanisms, that allow tumor cell adaption to the different microenvironments that the cells will have to invade, in order to reach their target-organ.

Bone metastasis are a pathological entity related with a bad prognosis and a negative impact in affected individual's quality of life and autonomy. Furthermore, bone metastasis are associated with clinical events named Skeletal-Related Events (SRE) that, singularly, possess a significant impact in the reduction of survival in individuals with Prostate Cancer with bone metastasis.

In the treatment of advanced prostate cancer, which includes metastatic disease, there are several valid options. In the event of hormone-sensitive prostate cancer, the first line of treatment is androgen deprivation therapy. Eventually, the tumor will become resistant to this therapeutic approach, and is thus named castration resistant prostate cancer. Once in this pathological state, treatment choices are chemotherapy, radiation therapy and immunotherapy. On the other hand, bone metastasis treatment is, essentially, composed of palliative measures and targeted bone therapy, none of which has the ability to significantly increase patient overall survival. The comprehension and study of the mechanisms that lead to the genesis of these pathological entities could be key to the development of curative treatment options for metastatic bone disease.

KEY WORDS

Bone and Bones; Neoplasm Metastasis; Tumor Microenvironment; Bone Neoplasm; Prostate Neoplasm.

INTRODUÇÃO

O Carcinoma da Próstata tem uma elevada incidência a nível mundial, sendo a neoplasia mais comum no sexo masculino. Embora a maioria dos diagnósticos seja feita a partir dos 65 anos de idade, o risco de desenvolvimento deste carcinoma aumenta, significativamente, a partir dos 50 anos, representando a segunda causa de morte de origem neoplásica.

Constata-se que o Carcinoma da Próstata é uma patologia extremamente heterogénea, apresentando uma grande variabilidade relativamente à sua história natural, clínica e abordagem terapêutica. Apesar de ser uma patologia relativamente indolente e controlável na sua fase localizada, uma vez avançado, o Carcinoma da Próstata apresenta mau prognóstico e difícil tratamento.

Uma das principais complicações do Carcinoma da Próstata avançado é a sua metastização, na qual o osso assume um papel de destaque por ser o principal órgão-alvo do processo metastático, especialmente a nível do esqueleto axial (costelas, coluna e pelvis).

Embora não esteja, ainda, totalmente esclarecida, é aceite que a aquisição de capacidade migratória e invasiva por parte das células tumorais seja a base da metatização óssea do Carcinoma da Próstata. Aquando do atingimento do órgão-alvo, o osso, a interação entre as células tumorais e determinados componentes ósseos, sobretudo os osteoblastos e os osteoclastos, promove a formação de um ambiente ideal para a sobrevivência e proliferação tumoral, da qual vão surgir as lesões ósseas e consequente sintomatologia – *Skeletal Related Events* – características desta entidade patológica.

A metastização óssea assume um papel determinante no prognóstico com impacto negativo na sobrevivência e qualidade de vida dos doentes. Embora o tratamento do Carcinoma da Próstata metastizado incida, atualmente, numa abordagem paliativa, tem havido um interesse crescente no estudo de novas abordagens terapêuticas numa tentativa de não só controlar os sintomas, mas também, de prevenir e combater diretamente o processo inerente à metastização óssea e às suas complicações. Por este motivo, torna-se essencial uma compreensão mais profunda dos mecanismos inerentes à formação de metástases à distância, no caso do Carcinoma da Próstata.

MATERIAIS E MÉTODOS

De modo a reunir a informação mais recente e atual sobre o tema “Fisiopatologia da Metastização Óssea do Carcinoma da Próstata”, este artigo de revisão foi elaborado recorrendo à base de dados da PubMed. Nesta base, foram incluídos todos os trabalhos científicos publicados entre 2012 e 2021, nas línguas Portuguesa, Inglesa, Francesa e Espanhola. Para a seleção dos artigos utilizados, foram utilizados os termos: “Prostate cancer epidemiology”, “Epidemiologie du cancer de la prostate”, “Diagnosis of prostate cancer”, “Clinical symptoms of prostate cancer”, “Prostate Cancer symptoms”, “Prostate Cancer LUTS”, “Benign prostatic hyperplasia”, “Diagnosis of prostate cancer”, “Diagnostique du cancer de la prostate”, “ProPSA”, “Digital rectal exam prostate cancer”, “Prostate biopsy”, “Prostate cancer treatment”, “Radical prostatectomy”, “Radiotherapy prostate cancer”, “Bone physiology”, “Bone matrix”, “Physiology of bone metastasis”, “Cancer bone metastasis”, “Mechanisms of dissemination in metastatic prostate cancer”, “Prostate cancer homing to the bone”, “Prostate cancer metastatic cascade”, “Prostate cancer vascular entry”, “Prostate cancer intravasation”, “Metastatic colonization by circulating tumor cells”, “Skeletal related events”, “Bone metastasis symptoms”, “Treatment of bone metastasis”, “Treatment of advanced prostate cancer” e “Management of bone metastasis in prostate cancer”.

O processo de seleção dos artigos foi efetuado recorrendo à leitura dos resumos e abstracts dos mesmos, o que permitiu avaliar a informação geral de cada artigo e inferir sobre a sua relevância para este Trabalho Final. A partir deste processo, um total de 124 artigos foram lidos na íntegra, tendo apenas 78 publicações (entre as quais constam artigos de revisão, artigos científicos, casos clínicos e manuscritos) sido referenciadas nesta revisão.

DESENVOLVIMENTO

1. Carcinoma da Próstata

A. Epidemiologia

Na atualidade, o Carcinoma da Próstata é uma patologia com elevada importância e impacto na sociedade. Este facto deve-se a ser uma patologia de elevada incidência e mortalidade no sexo masculino, sendo considerada como a neoplasia maligna mais prevalente neste grupo, não incluindo as neoplasias da pele [1,2,3], e como a 5ª maior causa de morte de etiologia neoplásica a nível mundial. [4]

O Carcinoma da Próstata apresenta uma forte associação com a idade. É correto afirmar que a taxa de incidência desta patologia aumenta drasticamente a partir dos 55 anos. [4] Efetivamente, 80% dos casos são diagnosticados em homens com idade superior ou igual a 65 anos, correspondendo apenas 1% dos casos diagnosticados a indivíduos com idade inferior a 50 anos. [1]

A incidência do Carcinoma da Próstata apresenta uma enorme variabilidade em relação à sua distribuição geográfica. Constata-se que esta patologia apresenta maior incidência em países ocidentais e desenvolvidos como os EUA, Austrália e países pertencentes ao Norte e Oeste da Europa, [3,4] sendo menos frequente nos continentes africano e asiático. [3]

A incidência desta patologia tem vindo a aumentar nas últimas décadas. [1,4] Este facto pode ser explicado, de modo geral, por dois grandes motivos. Por um lado, tal como previamente referido, o Carcinoma da Próstata tem uma maior incidência em faixas etárias mais elevadas. Este facto, combinado com o aumento da esperança média de vida, que surgiu com a melhoria da qualidade de vida das populações e com os avanços a nível dos cuidados gerais de saúde, levou a um aumento do número de indivíduos com maior probabilidade de desenvolver a doença. [1] Por outro lado, assistiu-se a um aumento do número de casos diagnosticados após a descoberta do Antígeno Prostático Específico (PSA) e da implementação do doseamento desta glicoproteína como rastreio do Carcinoma da Próstata. [1,4,5]

Tal como em outras neoplasias, existe um determinado grupo de fatores de risco que aumentam a probabilidade de um indivíduo potencialmente desenvolver Carcinoma da Próstata. Entre estes, a idade, a raça e a história familiar são, sem dúvida, os mais relevantes e melhor estabelecidos. [2]

Abordando, de novo, o tema “idade”, de acordo com a informação previamente abordada, é correto afirmar que grupos etários mais elevados possuem uma maior proporção de incidência de Carcinoma da Próstata. De facto, a idade média de diagnóstico desta patologia é 66 anos. [5]

Por sua vez, a raça do indivíduo é, de igual forma, um fator de risco relevante. Estudos epidemiológicos demonstraram uma maior proporção de incidência e mortalidade em indivíduos de raça negra, sobretudo em Afro-Americanos, relativamente a Caucasianos. De facto, foi confirmado que Afro-Americanos apresentam uma incidência de cerca de 200 casos por 100,000 homens e uma mortalidade de 44 por cada 100,000. Comparativamente, Caucasianos apresentam uma incidência de 120 casos por cada 100,000 homens e uma mortalidade de 19 por cada 100,000. Por sua vez, homens Asiáticos, Nativo-Americanos e Hispânicos apresentam taxas de incidência inferiores a Caucasianos embora, entre estes, apenas os Asiáticos apresentam uma taxa de mortalidade inferior. [5]

Finalmente, o fator hereditário desta patologia será o último fator de risco abordado. Efetivamente, constata-se que indivíduos com familiares de 1º grau (pai ou irmão) diagnosticado com Carcinoma da Próstata têm uma probabilidade 2 a 3 vezes superior de desenvolver a patologia, relativamente à população de base. [1,2,4,5].

B. Clínica

O Carcinoma da Próstata é uma patologia que pode ser definida, em vários aspetos, como heterogénea. Um dos fatores que demonstra esta heterogeneidade é, sem dúvida, o grande número de apresentações clínicas possíveis, inerentes a esta patologia. De facto, o Carcinoma da Próstata apresenta uma multiplicidade de sinais e sintomas, assim como uma grande disparidade a nível da intensidade dos mesmos.

Por um lado, é possível afirmar que, devido à evolução lenta e progressiva característica da maioria dos casos desta doença na sua fase localizada, um grande número de indivíduos afetados encontra-se assintomático. [6-8] Efetivamente, a maioria dos homens

com Carcinoma da Próstata encontra-se assintomático no momento do diagnóstico. [7] Deste modo, o tumor pode ser diagnosticado após um resultado do doseamento do PSA elevado, apesar de existir a probabilidade de muitos dos Carcinomas da Próstata detetados por este método poderem nunca causar sintomatologia no indivíduo afetado. [7] Por outro lado, não é incomum encontrar sinais de malignidade aquando do exame da próstata realizado em contexto de autópsia [6], o que confirma a relativa indolência e ausência de sinais e sintomas clínicos característicos desta patologia na sua fase localizada.

Apesar de, como anteriormente referido, a maioria dos doentes se encontrarem assintomáticos aquando do diagnóstico, em estados mais avançados da patologia ou em casos de doença disseminada, este evento pode não se confirmar. De facto, existem doentes que apresentam inicialmente queixas e alterações do sistema génito-urinário e gastrointestinal, que devem levantar suspeita por parte do clínico para uma possível etiologia de origem maligna. [1,7] Entre estes sintomas, podemos citar os sintomas do trato urinário inferior (LUTS), embora este tipo de sintomatologia ocorra raramente no Carcinoma da Próstata, hematúria macroscópica, disfunção erétil, disúria, retenção urinária, incontinência urinária, dor pélvica, disfunção erétil e alterações da função intestinal, [6-9] que surgem com maior frequência no contexto de patologia mais avançada.

Os LUTS são um conjunto de sintomas relacionados com a micção, frequentemente presentes em indivíduos com hiperplasia benigna da próstata (HBP) e podem ser classificados em 2 grupos diferentes: sintomas obstrutivos e sintomas irritativos. [10] Dentro do primeiro grupo, podemos referir sintomas como fluxo urinário fraco ou intermitente, hesitação miccional, esforço abdominal, gotejamento terminal ou pós-miccional e esvaziamento vesical incompleto. Relativamente aos sintomas irritativos, podemos citar a frequência urinária, noctúria, urgência urinária e incontinência de urgência. [6-8,10]

Os sintomas característicos do Carcinoma da Próstata não podem ser considerados como patognomónicos. Efetivamente, outras patologias podem partilhar um quadro clínico semelhante ao acima referido, o que pode dificultar o diagnóstico. [6] Neste contexto, a HBP, uma patologia caracterizada pelo aumento do volume prostático, destaca-se por ser uma alteração que frequentemente é clinicamente indistinguível do Carcinoma da Próstata. [10] Tal como o Carcinoma da Próstata, tem maior incidência em homens pertencentes a faixas etárias mais avançadas [10], apresenta LUTS como sintomatologia e também pode causar uma elevação anormal dos níveis de PSA. [6,8,10] Assim sendo, o clínico que se depare com um doente que desenvolva LUTS deverá ter em mente as diferentes etiologias possíveis para

estas queixas e requisitar exames complementares de diagnóstico que permitam confirmar ou refutá-las.

Em certos casos, é correto afirmar que a sintomatologia dos doentes pode surgir, não como consequência direta da patologia, mas como efeito secundário do seu tratamento. De facto, alterações como a disfunção erétil, incontinência urinária ou incontinência fecal são, geralmente, consequências do tratamento. [11] Desta forma, o doente deverá ser devidamente informado sobre os riscos e possíveis efeitos secundários inerentes a cada procedimento terapêutico, de modo a poder realizar uma escolha informada relativamente ao tratamento a seguir.

Finalmente, é necessário referir o impacto psicológico que esta doença pode ter nos indivíduos afetados. Ansiedade e stress são condições muitas vezes relacionadas com o diagnóstico de Carcinoma da Próstata, podendo estas permanecer mesmo após a remissão clínica da patologia. [11] De facto, é aceite que, independentemente do estadió, da progressão da doença ou do tipo de tratamento, 30 a 50% dos indivíduos com Carcinoma da Próstata terão algum tipo de rebate a nível social ou psicológico. [11] Existe, de igual modo, a hipótese de haver correlação entre o diagnóstico de Carcinoma da Próstata e depressão. Embora a literatura relativa a este tópico seja escassa, podemos concluir que os fatores de risco associados a depressão em homens com Carcinoma da Próstata coincidem com o perfil de fatores associados a risco de depressão na população com qualquer outro diagnóstico oncológico. [11]

C. Diagnóstico

O diagnóstico do Carcinoma da Próstata é um processo dependente de vários fatores. Efetivamente, a colaboração entre a clínica, exame físico, exames analíticos e imagiologia, permite proceder a um correto diagnóstico desta patologia. Para efetuar o diagnóstico de um indivíduo com Carcinoma da Próstata, independentemente da presença ou ausência de sintomatologia típica, o clínico dispõe de certos métodos complementares de diagnóstico que o podem auxiliar.

Inicialmente, é necessário discutir a importância do PSA. O PSA é uma protease produzida pelas células epiteliais prostáticas. [5] A concentração sérica desta glicoproteína encontra-se aumentada em indivíduos com Carcinoma da Próstata [1,2,5,12-14], razão pela qual é utilizada como método de deteção e de controlo da progressão e tratamento desta

patologia. [1,2] Globalmente, aceita-se que um resultado de doseamento de PSA acima dos 4 ng/ml é sugestivo de neoplasia [12] e que indivíduos com níveis entre os 4 e os 10 ng/ml deverão efetuar estudos adicionais, como a biópsia prostática, de modo a confirmar ou excluir esta possibilidade diagnóstica. [5] Apesar do PSA ser uma ferramenta útil na abordagem do Carcinoma da Próstata, é necessário referir que esta protease não é um marcador específico de malignidade. De facto, os níveis séricos do PSA podem-se encontrar aumentados por um elevado número de motivos, tais como a HBP, prostatite, ejaculação, massagem prostática, entre outros. [1,5,12] Adicionalmente, é importante mencionar que, devido à sua elevada sensibilidade e baixa especificidade, o doseamento de PSA pode levar ao surgimento de falsos positivos. [12] De igual modo, é aceite que cerca de 5% dos casos de Carcinoma da Próstata não cursam com um aumento significativo dos níveis de PSA. [12] Assim, o doseamento do PSA total pode indicar a presença de cancro quando este não existe ou mesmo não detetar um Carcinoma da Próstata já existente. [13] É possível concluir que, apesar de útil, a baixa especificidade do PSA obriga a que outros parâmetros, além da sua concentração sérica, sejam avaliados, de modo a que a deteção precoce do Carcinoma da Próstata seja eficaz. Por outro lado, é também necessário considerar que alguns estudos levantam a hipótese de determinados fatores, como o uso de estatinas, inibidores da 5-alfa redutase, diuréticos tiazídicos, ácido acetilsalicílico ou obesidade, poderem diminuir a concentração sérica de PSA [1], embora objetivamente, apenas os inibidores da 5-alfa redutase estejam comprovadamente correlacionados com uma diminuição sérica desta protéase.

Como previamente referido, devido à baixa especificidade e à imprevisibilidade do comportamento da concentração total de PSA, desenvolveram-se outros parâmetros, envolvendo esta glicoproteína, que podem auxiliar na deteção de uma possível neoplasia. Entre estes, podemos citar a percentagem de PSA livre, que é, por norma, menor no Carcinoma da Próstata, a velocidade do PSA [2,14] e a densidade do PSA. [14] De facto, um estudo revelou que os níveis de PSA podem aumentar até 5 anos previamente ao diagnóstico de Carcinoma da Próstata e que esse aumento é mais lento para patologias com progressão benigna. [2]

Para além do nível total de PSA sérico, outros possíveis marcadores para o Carcinoma da Próstata foram determinados. [13] Entre estes, podemos citar o teste “phi” que inclui a combinação de resultados do doseamento de PSA total, PSA livre e proPSA [13], sendo o último referido, um precursor inativo do PSA. Teoricamente, deverão existir 7 isoformas de proPSA, embora na prática apenas 5 tenham sido descobertas. Dentro destas, a [-2]proPSA (p2PSA) foi identificada como estando aumentada no tecido maligno glandular periférico e

como tendo uma concentração sérica superior especificamente em doentes com Carcinoma da Próstata, sendo, deste modo, um marcador com maior utilidade que o PSA. [14] Adicionalmente ao teste “phi”, podemos referir o teste “4kscore” que combina o resultado do PSA total, livre, intacto e a Calicreína Humana 2 (hK2), uma serina-protease positivamente correlacionada com o Carcinoma da Próstata. [15]

Na abordagem diagnóstica inicial do Carcinoma da Próstata é, também, necessário abordar o toque retal com palpação prostática. Previamente à descoberta do PSA, a biópsia prostática tinha indicação para ser realizada apenas por achado de lesão palpável ao toque retal. [16] Existem vários achados que podem suscitar preocupação aquando da palpação prostática, entre os quais podemos citar a nodularidade, a assimetria e o endurecimento difuso. [16] O toque retal é um procedimento pertencente ao exame físico, que deve ser repetido anualmente em indivíduos do sexo masculino. [17] Apesar de possuir uma boa correlação com o score de Gleason, o principal fator de agressividade tumoral [17], apresenta um baixo valor preditivo positivo (cerca de 30%) para a deteção de Carcinoma da Próstata pelo que não se deve utilizar o toque retal de modo isolado para o rastreio desta patologia. [16] De facto, no máximo, apenas 18% de todos os casos de Carcinoma da Próstata são detetados através de achados de lesão palpável ao toque retal. [12]

Tecnicamente, o diagnóstico do Carcinoma da Próstata é confirmado por biópsia de tecido prostático. [18] Assim, podemos depreender a enorme importância deste exame e compreender a razão de ser um dos procedimentos urológicos mais realizados na atualidade. [19] Tradicionalmente, a biópsia prostática encontra-se indicada em indivíduos que apresentem um toque retal com alterações palpáveis, um PSA total superior a 4 ng/ml e suspeita clínica de Carcinoma da Próstata. [16,19] A biópsia prostática convencional é guiada por ultrassonografia transretal (TRUS), que permite observar a próstata em tempo real. [14,16,18,19] Existe ainda uma outra modalidade de biópsia, a biópsia de fusão, na qual é adicionada a RM para visualizar a próstata. [18] Por convenção, definiu-se que, através da biópsia prostática guiada por TRUS, deve-se obter 10 a 12 amostras de tecido prostático [18,19] sendo o objetivo deste número obter uma correta representação do tecido de toda a próstata. [12] Após a recolha das amostras, estas deverão ser analisadas por um anatomopatologista, de modo a poder ser estabelecido um diagnóstico histológico utilizando a escala de Gleason, [12,18] que atribui a classificação histológica do tumor. [18] Esta escala é baseada na aparência e padrão arquitetural das células das amostras colhidas em biópsia [18], tendo em conta o grau de diferenciação glandular e o padrão de crescimento no estroma. [2] É uma escala classificável de 2-10, onde 2 valores são adicionados. O primeiro valor (de 1 a 5) é atribuído ao padrão histologicamente predominante e o segundo valor (igualmente de

1 a 5) é atribuído ao segundo padrão histologicamente mais prevalente. [18] Inicialmente, o diagnóstico de Carcinoma da Próstata era estratificado em baixo, médio e alto risco, tendo em conta a escala de Gleason, o nível de PSA e a apresentação clínica do indivíduo. No entanto, em 2014, ocorreu uma revisão deste sistema que culminou na divisão do estadiamento patológico em 5 estadios. Desta revisão, surgiram duas grandes alterações ao sistema previamente em uso. Inicialmente, deu-se uma recalibração do sistema de estadiamento patológico, ao designar que um score de Gleason 3+3 corresponde ao Grau 1 da doença. Adicionalmente, definiu-se uma melhor diferenciação entre um score de Gleason 3+4 (Grau 2) e Gleason 4+3 (Grau 3). Foi, ainda determinado que o Grau 4 da patologia corresponde a um Gleason 4+4, 3+5 e 5+3 e que, finalmente, o Grau 5 deverá definir tumores com um score de Gleason 4+5, 5+4 e 5+5. Este novo sistema de estadiamento patológico permitiu uma melhor correlação entre o comportamento tumoral, ou seja, o seu nível de agressividade, e a escala de Gleason, tendo sido incorporado na classificação de tumores da OMS em 2016. [18]

Embora a biópsia prostática guiada por TRUS seja o exame de eleição para o diagnóstico do Carcinoma da Próstata, é, efetivamente, reconhecido que este exame não consegue identificar 21 a 28% dos Carcinomas da Próstata e que, em 14 a 17% dos casos pode atribuir score de Gleason inferior ao real. [18] Por outro lado, é de igual modo necessário referir que este exame pode detetar carcinomas clinicamente insignificantes, o que pode levar a sobrediagnóstico e, potencialmente, a sobretratamento, que irá ter implicações negativas na qualidade de vida do doente. [19] Estas falhas no diagnóstico devem-se, em parte, ao facto a TRUS apresentar uma baixa sensibilidade para a deteção de tumores na próstata e por não conseguir detetar áreas de alto risco. Este facto obriga à realização da biópsia de modo sistemático, que é inerentemente limitada pela possibilidade da recolha de amostras não representativas. [20] Por outro lado, é necessário reforçar que a biópsia prostática é um exame invasivo e, por este motivo, pode levar ao surgimento de certos efeitos secundários como retorragias, hematospermia, hematúria, infeções do trato urinário e sépsis. [12]

Pelos motivos acima referidos, existe atualmente um interesse crescente em otimizar a biópsia prostática. Neste contexto, descobriu-se que a ressonância magnética multiparamétrica (mpRM) prostática apresenta um forte potencial para resolver várias das limitações inerentes à biópsia prostática guiada por TRUS. [20] Por um lado, vários estudos defendem que a mpRM prostática pode ser um método eficaz de estratificação de risco pré-biópsia. [20] A estratificação do risco pré-biópsia é um procedimento útil dado que permite a identificação de homens com maior risco de desenvolver doença com manifestações clínicas, o que pode facilitar a decisão de realização da biópsia prostática e levar à evicção de atrasos

no diagnóstico e tratamento. [20] Por outro lado, a estratificação do risco pré-biópsia pode, de igual modo, identificar indivíduos com baixo risco de desenvolver Carcinoma da Próstata com rebote clínico significativo, diminuindo, assim, o número de biópsias realizadas neste grupo e, conseqüentemente, diminuindo a morbidade e custos associados a este exame. [20] A performance de detecção da mpRM para o Carcinoma da Próstata está correlacionada com o volume do tumor e com a sua escala de Gleason. [21] Lesões inferiores a 1 cm³ e com score de Gleason inferior ou igual a 6 são mais difíceis de detetar por mpRM. Por outro lado, em tumores superiores a 1 cm³ a taxa de detecção para o mesmo score de Gleason previamente referido foi de 84%, enquanto para scores de Gleason superiores ou iguais a 7 a taxa de detecção foi de 87,8%. [21] Devido à sua eficácia em detetar áreas suspeitas para carcinoma de alto risco na próstata, existe, atualmente, um interesse crescente na utilização da mpRM para guiar a biópsia prostática. [19-21]

Como previamente abordado, sabe-se que a ressonância magnética tem a capacidade de detetar tumores prostático de risco significativo, no entanto, a sua sensibilidade na detecção de doença localmente avançada (com envolvimento nodular) e metastática é limitada. Neste contexto, a tomografia por emissão de positrões com glutamato carboxipeptidase II (PSMA PET) emergiu como uma eventual possibilidade de mitigar estas falhas na avaliação da doença extra-prostática. [22] A PSMA é uma glicoproteína transmembranar com atividade de hidrolase de folato, expressa na superfície apical das células prostáticas que envolvem os ductos prostáticos e é extremamente específica para células epiteliais prostáticas malignas ou benignas. No entanto, é correto afirmar que esta glicoproteína é expressa 100 a 1000 vezes mais em células prostáticas de origem neoplásica, sendo esta expressão ainda mais acentuada durante o desenvolvimento de metástases e em casos de doença resistente à castração. [22] Deste modo, através da utilização inibidores de PSMA, marcados com Gálio-68 e Flúor-18, que se ligam rapidamente e com elevada afinidade aos recetores desta glicoproteína, a PET permite obter imagens com excelente contraste entre o tumor e o seu meio envolvente, o que poderá facilitar um correto estadiamento da patologia intra e extra-prostática. [22] Atualmente, a PSMA PET é sobretudo utilizada em contextos de recidiva bioquímica de doença, ou seja, elevação dos níveis de PSA após terapêutica inicial. No entanto, existe um interesse crescente em utilizar esta técnica para o estadiamento inicial do Carcinoma da Próstata, havendo inclusivamente, estudos que demonstram resultados promissores na utilização da PSMA PET neste contexto. [22]

D. Tratamento

Neste capítulo será preferencialmente abordado o tratamento do Carcinoma da Próstata localizado e localmente avançado. As opções terapêuticas utilizadas em casos de doença avançada e metastizada serão abordadas posteriormente, num capítulo exclusivamente dedicado a esse tema.

Após um diagnóstico de Carcinoma da Próstata, segue-se o processo de optar por um esquema terapêutico que se adegue de forma apropriada ao doente e à doença. Atualmente, existem várias opções de tratamento para esta patologia e, por este motivo, de modo a proceder à escolha da modalidade terapêutica mais adequada, vários fatores deverão ser considerados. Efetivamente, *guidelines* pertencentes à *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) defendem que, previamente à escolha do tratamento, é necessário estudar o estadiamento clínico do Carcinoma da Próstata, dado pela escala TNM, de modo a avaliar o grau de disseminação da doença. Adicionalmente, o estadiamento patológico (escala de Gleason) é igualmente importante, tal como o doseamento do PSA. De facto, pode-se considerar que um valor de PSA total de até 10 ng/dl é atribuível a patologia de baixo a muito baixo risco e que a patologia de risco intermédio apresentará mais frequentemente um valor de PSA total entre 10 e 20 ng/dl. Finalmente, um doseamento de PSA acima dos 20 ng/dl corresponde a patologia de risco elevado. De igual forma, é também necessário analisar as comorbilidades ajustadas à esperança de vida do doente. Este último parâmetro tem especial importância uma vez que o Carcinoma da Próstata é uma patologia que usualmente apresenta um padrão de crescimento lento e que, por este motivo, estudos defendem que o efeito do tratamento sobre a sobrevivência dos doentes apenas é considerável em casos de Carcinoma da Próstata com mais de 10 anos de evolução. [23]

Relativamente ao Carcinoma da Próstata localizado, ou seja, ao carcinoma ainda confinado à próstata (correspondente ao estadio T1 e T2), [23] existem, essencialmente, 5 modalidades terapêuticas passíveis de serem utilizadas. A escolha entre as várias opções de tratamento depende da caracterização da doença como sendo de risco elevado, intermédio baixo ou muito baixo.

Uma das modalidades terapêuticas para o Carcinoma da Próstata é a prostatectomia radical. Este procedimento cirúrgico foi, durante várias décadas, realizado por via cirúrgica aberta. Atualmente, desenvolveram-se novas técnicas minimamente invasivas, como a prostatectomia radical laparoscópica ou a prostatectomia radical laparoscópica roboticamente assistida, como possível alternativa à prostatectomia radical por via cirúrgica aberta. [24] Usualmente, estas técnicas cursam com internamentos de menor duração, mantendo, contudo, o mesmo resultado funcional. [24] A prostatectomia radical é útil em casos de doença

mais agressiva pois diminui a probabilidade de progressão para doença metastática. [23] É, porém, necessário reforçar que por se tratar de um procedimento invasivo, a prostatectomia radical possui um risco intrínseco de desenvolvimento de complicações, entre as quais podemos enunciar a incontinência urinária, disfunção erétil, cicatrização uretral e formação de hérnias. [23] Por outro lado, a prostatectomia radical pode, de igual forma, diminuir a fertilidade do homem, pelo que, doentes que optem por esta opção terapêutica poderão escolher realizar criopreservação de espermatozoides previamente à cirurgia. [23]

Adicionalmente à prostatectomia radical, a radioterapia é uma outra modalidade terapêutica com bom potencial curativo na doença localizada ou localmente avançada. No tratamento do Carcinoma da Próstata, a radioterapia externa (EBRT) e a braquiterapia são as técnicas de radiação mais comumente aplicadas. [23,25-27] A radioterapia pode ser utilizada como tratamento inicial ou como terapêutica adjuvante, posteriormente a prostatectomia radical realizada em doentes com doença localmente avançada. [25] A EBRT pode ser utilizada em praticamente todos os estádios clínicos do Carcinoma da Próstata e consiste na administração de feixes de radiação focalizados que destroem as células tumorais. [26] Estes feixes são administrados em volta do doente, de modo a que o tumor receba a dose máxima de radiação, preservando, no entanto, o tecido prostático saudável e as estruturas adjacentes. [26] A EBRT pode ser administrada através de vários tipos de técnicas, como a radioterapia conformacional tridimensional, radioterapia de intensidade modulada, arcoterapia volumétrica modulada, radiocirurgia estereotáxica ou estereotáxica corpórea e a terapia com modulação de intensidade de próton. [26] Na EBRT, é, adicionalmente, necessário recorrer a técnicas de imagiologia de modo a facilitar a localização da lesão maligna, delinear a zona alvo, realizar o planeamento dosimétrico e auxiliar na administração da radiação. [26] De igual modo, a braquiterapia é uma opção viável, sobretudo em casos de doença de estadio clínico baixo a intermédio [25,26], especialmente na ausência de sinais clínicos ou imagiológicos de doença extra-prostática. [25] Este tipo de tratamento pode ser administrado em regime de monoterapia, no caso de doença localizada, ou em conjunto com formas de EBRT, no caso de doença localmente avançada. [23] A braquiterapia consiste na implantação de sondas contendo isótopos radioativos no tumor ou na sua proximidade. [25,26] Existem, ainda, duas grandes modalidades de radioterapia, a de baixa e a de alta dose. No caso da primeira, são implantadas 50 a 100 sondas que ficarão permanentemente no doente. Por outro lado, no caso da segunda, as sondas são implantadas apenas durante 5 a 10 minutos, sendo removidas após esse período de tempo. [26] É necessário salientar que pode haver dificuldade na implantação das sondas de braquiterapia em doentes com obstrução do esvaziamento vesical ou em casos de existência de próstatas de dimensões muito grandes ou muito pequenas. [23] Apesar de ser uma hipótese de tratamento viável e útil, um doente

que opte pela radioterapia poderá desenvolver efeitos adversos. De facto, esta modalidade terapêutica pode causar infertilidade, cicatrização uretral, disfunção erétil e alterações gastrointestinais como diarreia, hematoquésias, incontinência fecal e dor retal. [23] Finalmente, é necessário salientar que estudos demonstram que a radioterapia apresenta uma maior mortalidade geral e específica por Carcinoma da Próstata comparativamente à prostatectomia radical. [28]

Por outro lado, em casos de doentes com patologia de risco baixo e em determinados casos de risco intermédio, a vigilância ativa é uma opção viável. [23,25] Esta modalidade terapêutica consiste numa monitorização controlada da evolução da patologia através do doseamento regular do PSA sérico, toque retal com palpação prostática, biópsias seriadas e imagiologia. [25] O objetivo da vigilância ativa é apenas oferecer tratamento no momento em que ocorra uma conversão de doença de risco baixo ou, em casos seletos, de risco intermédio para doença de alto risco, sendo o score de Gleason o maior determinante desta conversão. Deste modo, é possível adiar o início do tratamento, tal como dos seus possíveis efeitos adversos inerentes. [25] Para um doente ser elegível para um protocolo de vigilância ativa, é expectável que o mesmo nunca tenha sido submetido a tratamento ativo para o Carcinoma da Próstata [25] e que a escala de Gleason do tumor corresponda ao grupo 1 ou, em casos específicos, ao grupo 2 e 3, se menos de 50% das amostras das biópsias prostáticas seriadas forem positivas. [23] Apesar de ser uma opção viável para doentes com as características acima referidas, ao optar pela vigilância ativa, o doente deverá ser informado relativamente ao risco de surgimento de dor, sangramento e infeções secundários aos repetidos exames e biópsias prostáticas associados ao controlo clínico. Por outro lado, o doente deverá também compreender o risco de crescimento tumoral e metastização que levará, obrigatoriamente, a uma alteração da terapêutica escolhida. [23]

Como anteriormente referido, a prostatectomia radical e a radioterapia são opções terapêuticas eficazes no tratamento do Carcinoma da Próstata. É, contudo, necessário compreender que estas modalidades terapêuticas aumentam consideravelmente a morbilidade associada ao tratamento em homens, que, potencialmente, poderiam ter um carcinoma de baixo risco, sem significância na mortalidade ou qualidade de vida do doente. [29] Uma outra opção terapêutica cirúrgica menos agressiva, a terapêutica focal, está atualmente em estudo. Esta técnica poderá ser utilizada em casos de Carcinoma da Próstata de baixo risco, podendo até ser considerada como uma técnica intermédia entre a prostatectomia radical ou a radioterapia e a vigilância ativa. [25] Este tipo de tratamento consiste no direcionamento de um foco de energia na próstata com o intuito de destruir as células cancerígenas e, simultaneamente, minimizando o dano provocado a estruturas

adjacentes. A terapêutica focal pode ser utilizada para a destruição toda a próstata, de apenas 1 lobo da glândula prostática (hemi-ablação), ou até para a destruição de áreas específicas com atividade neoplásica na próstata, localizadas por biópsia prostática ou por mpRM. [25] Existem várias técnicas possíveis de terapêutica focal, entre as quais podemos enumerar o ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU), a ablação intersticial a laser (ILAT), a terapia fotodinâmica (PDT) focalizada vascular, a crioterapia (CT) e a eletroporação irreversível (EI). O HIFU consiste na transmissão de ondas ultrassom a partir de um transdutor, por via transretal. As ondas ultrassom incidem em tecido cancerígeno e aumentam a sua temperatura até mais de 60°C, tornando-o inviável. Este processo é, de seguida, repetido até se dar a completa ablação de toda a zona pretendida. Apesar de ser uma técnica menos invasiva que a prostatectomia radical, a HIFU está associada a complicações como a disfunção erétil e a obstrução do esvaziamento vesical. [25] Por outro lado, a ILAT é uma técnica que tem como objetivo a introdução, guiada por RM, de uma sonda com laser de diodo de 830 nm na próstata, por via transperineal. Este método de ablação tem como resultado a necrose tecidular circundada por uma área de tecido hemorrágico, sendo esta alteração histológica confirmada em biópsias de prostatectomia radical de doentes que iniciaram ILAT previamente à cirurgia. [25] A PDT focalizada vascular é uma técnica que consiste na injeção intravenosa de agentes fotossensibilizantes biologicamente inativos derivados de bacterioclorofilas. Estes agentes tornam-se ativos quando expostos a luz visível, correspondente ao espectro 732-763 nm, que é administrada recorrendo a fibras óticas colocadas diretamente no tecido alvo. [25] Por sua vez, a ativação dos agentes fotossensibilizantes culmina na formação de radicais de oxigénio que provocam trombose da rede vascular da área alvo, com subsequente desenvolvimento de necrose localizada. Relativamente à CT, é uma técnica que tem como objetivo destruir o tecido alvo arrefecendo-o até temperaturas de -40°C, a partir da introdução de agulhas na próstata por via transperineal. Estas agulhas vão permitir a passagem de gás frio diretamente até ao tecido alvo, formando desta forma gelo na zona pretendida, que, ao derreter, provoca destruição tecidular. [25] Finalmente, a EI é uma técnica que utiliza uma corrente elétrica direta, pulsada e de baixa intensidade que leva à formação de microporos na membrana celular, provocando apoptose. [29] Este procedimento é realizado sob anestesia geral, de modo a induzir paralisia muscular e a evitar arritmias. A sua monitorização intra-operatória apenas pode ser realizada recorrendo à ultrassonografia. [29]

Por outro lado, a terapia de privação de androgénios (TPA) é, sem dúvida, uma técnica útil e eficaz no tratamento do Carcinoma da Próstata metastizado, e, por esse motivo, será um tema abordado de modo mais aprofundado, posteriormente. Em casos de doença localizada, estudos demonstram que este método hormonal não possui eficácia significativa quando administrado isoladamente, pelo que a sua utilização nestes casos e neste esquema

terapêutico é desaconselhada. [30] No entanto, estudos demonstram que a TPA tem utilidade na doença não metastática, quando utilizada em conjunto com terapia local. [30] Efetivamente, a terapêutica combinada com radioterapia e TPA aparenta diminuir as taxas de recidiva bioquímica, ou seja, de subida dos níveis de PSA após tratamento, no Carcinoma da Próstata localizado de baixo risco. Contudo, devido à falta de evidência científica que demonstre uma melhoria na sobrevida dos doentes utilizando a terapia combinada, a utilização de TPA em casos de doença com estas características é desencorajada. Contrariamente, estudos defendem que a mortalidade associada ao Carcinoma de Próstata localizado é menor após utilização da modalidade de terapia combinada previamente referida, em casos de patologia de risco intermédio ou elevado. Enquanto a duração do tratamento na doença de risco intermédio não aparenta ter verdadeira significância na eficácia do tratamento, no caso de doença de risco elevado, estudos demonstram que a escolha de TPA de longa duração culmina numa melhoria a nível da mortalidade geral dos doentes. [30]

No caso da abordagem terapêutica do Carcinoma da Próstata localmente avançado, as várias opções terapêuticas previamente referidas, como os procedimentos cirúrgicos, a radioterapia e a TPA, são, de igual forma, escolhas válidas. [31] Apesar de a monoterapia poder ser utilizada em determinados casos, a maioria das abordagens com intuito terapêutico assentam na utilização de estratégias multidisciplinares combinadas com TPA. [31] Um estudo demonstra que, de facto, as terapêuticas combinadas com cirurgia ou radioterapia e TPA apresentam resultados favoráveis, diminuindo a mortalidade e a taxa de recorrências bioquímicas, quando comparadas com monoterapia. [31] É, no entanto, necessário referir que certas dúvidas permanecem relativamente à duração, curta ou longa, e ao *timing*, imediatamente após tratamento local ou deferido ao momento de desenvolvimento de metástases ósseas, recomendado para a TPA na terapêutica combinada. [30,31]

2. Ossos como alvo da metastização

A. Osso normal

O osso é um órgão metabolicamente ativo constituído por tecido conectivo. Este órgão proporciona apoio estrutural ao organismo e, por constituir a base de apoio dos músculos esqueléticos, facilita a sua movimentação. [32] É, de igual forma, correto afirmar que o osso possui uma segunda função mecânica ao oferecer uma fonte de proteção adicional aos órgãos vitais. [33] Por outro lado, o osso pode ser considerado um órgão de reserva de

minerais e fatores de crescimento, de regulação da homeostase mineral e mecânica do esqueleto [34], da manutenção do equilíbrio ácido-base e, finalmente, o local da hematopoiese. [32]

Arquiteturalmente, o osso é composto por uma porção central, ou espaço medular, recoberta por tecido ósseo e periósteo. É possível classificar um osso relativamente à sua estrutura e relativamente à sua histologia. [32]

Com base na sua estrutura, é possível definir dois grandes tipos de osso, o osso cortical e o osso trabecular. [32,35] Apesar de, globalmente, ambos serem compostos por estruturas semelhantes, estes dois tipos de osso diferem um do outro a nível da sua porosidade ou densidade, da sua estrutura tridimensional e da sua atividade metabólica. [32] Por um lado, o osso cortical perfaz cerca de 80% do esqueleto do adulto. Este osso contém uma porosidade de 5 a 10% e confere resistência a forças de torção, flexão e compressão. [32] Por outro lado, o osso trabecular constitui os restantes 20% do esqueleto e a sua porosidade é de entre 50 a 90% possuindo, por isso, uma maior proporção de área de superfície por unidade de volume. Adicionalmente, este tipo de osso possui uma maior atividade metabólica e maior taxa de remodelação tecidual uma vez que, no osso trabecular, as células ósseas primárias encontram-se mais próximas da superfície e, conseqüentemente, entram mais facilmente em contacto com citocinas e fatores de crescimento circulantes. [32] A principal função do osso trabecular é permitir a deformação e absorção de carga por parte do esqueleto. [32]

Por outro lado, a nível histológico, é, também, possível distinguir dois tipos de tecido, o osso primário, ou não lamelar, e o osso secundário, ou lamelar. [32,33,35] O osso primário está presente durante a organogénese, constituindo o esqueleto embrionário, e pode igualmente ser encontrado em zonas com elevada atividade osteoblástica, por exemplo, durante a fase inicial do processo de cicatrização de fraturas. [32,33,35] Contudo, com a maturação e desenvolvimento do esqueleto, este tecido é reabsorvido e substituído, sendo, por isso, raramente encontrado no esqueleto do adulto. O osso primário é formado por um padrão desorganizado e irregular de fibras de colagénio e tecido mineralizado [32,33,35], o que lhe confere flexibilidade, mas diminui a sua resistência a cargas. [32] Por outro lado, o osso lamelar é formado por um padrão organizado, caracterizado pela existência de lâminas com orientação concêntrica, constituídas por fibras de colagénio firmemente compactadas e com uma distribuição uniforme de osteócitos e de matriz óssea. [32,33,35] Este padrão confere resistência e força ao osso secundário. O osso lamelar substitui o osso primário

durante o crescimento e, também, nas fases mais tardias de cicatrização óssea pós fratura. [32,35]

O osso lamelar pode assumir 4 formatos distintos no esqueleto, o trabecular, o intersticial, o circunferencial e o ósteon. Globalmente, é aceite que o tipo trabecular e o ósteon assumem uma posição de destaque. [32] Por um lado, os ósteons formam a unidade estrutural maior do osso cortical e constituem a maior parte da diáfise óssea. [32,35] Estas estruturas são formadas por grupos de 4 a 20 lamelas ósseas dispostas concentricamente em torno de um canal de Havers que é interiormente limitado por endóstio, uma membrana que possui vasculatura e células osteoprogenitoras e comunica diretamente com o espaço medular. Os canais de Havers contêm vasos sanguíneos, linfáticos e, ocasionalmente, nervos [32,35] e, adicionalmente, garantem a comunicação entre o endóstio e o perióstio. [33] Os ósteons encontram-se separados entre si por uma fina camada de tecido orgânico intitulada de linha de cimento, que corresponde ao local onde se deu o fim da reabsorção e o início da formação óssea. [32] De facto, quando uma fratura óssea ocorre, esta normalmente respeita as linhas de cimento, seguindo-as. [32] Adicionalmente à linha de cimento, os ósteons também são separados por tecido intersticial cortical, correspondendo a ósteons antigos e parcialmente erodidos. [33] Por outro lado, o osso trabecular contém, igualmente, osso lamelar. Neste tipo de osso, a unidade estrutural corresponde a uma junção de lamelas que se organizam seguindo um padrão arqueado [33] que, tridimensionalmente, formam as trabéculas ósseas [32,35], estando o espaço entre estas preenchido por medula óssea. [35] A deposição de novas unidades estruturais é feita usando como base antigas superfícies trabeculares, previamente erodidas, que constituem o osso trabecular intersticial. [33] As trabéculas possuem maior vascularização e atividade metabólica que os ósteons embora não estejam associadas a canais de Havers. [32] No lugar de artérias centrais, as trabéculas do osso primário, possuem sinusoides que permitem contacto entre estruturas e a medula óssea. [32]

O perióstio, uma camada de tecido fibroso conectivo [35], recobre a superfície externa do osso e encontra-se ligado ao córtex exterior pelas fibras de Sharpey, formadas por colagénio. [32] Uma das funções deste tecido é fornecer vascularização sanguínea ao osso, sendo a principal fonte de vascularização do terço exterior do córtex ósseo. [32] As células periosteais também possuem a capacidade de absorver ou formar osso em resposta a estímulos locais ou sistémicos e assumem uma importância primordial na fase inicial da cicatrização pós fraturas. [32] O perióstio é uma estrutura composta por duas camadas. A camada mais externa é densa e hipocelular, enquanto a camada mais interna, o câmbio, possui células osteoprogenitoras e plexos vasculares. [32] Com a maturação do esqueleto, o câmbio desaparece quase completamente e perde muita da sua capacidade osteogénica. [32]

A vascularização óssea é assegurada por uma complexa rede de canais interósseos e de sinusoides. De um modo geral, aceita-se que aproximadamente 10 a 20% do débito cardíaco é cedido ao esqueleto. [32] Como previamente abordado, a vascularização do terço externo do córtex é predominantemente assegurada pelo periósteo. Por outro lado, a vascularização dos dois terços internos do córtex e da medula óssea é feita pelas artérias nutriciais diafisárias e, de um modo menos relevante, por numerosas artérias metafisárias e epifisárias de pequeno calibre. [32]

O osso é um órgão que se encontra em constante remodelação, sendo este processo mediado por diferentes tipos de células, com a capacidade de formação e de absorção óssea. [33,35,36] Em condições de homeostase, existe um equilíbrio entre estes dois processos, sendo, desta forma, possível manter uma massa óssea constante. [36] As células ósseas perfazem até 10% do volume ósseo. Estas podem ser originadas a partir de duas linhas celulares distintas, as células osteoprogenitoras, de origem mesenquimatosa e que se diferenciam em osteoblastos e osteócitos enquanto os osteoclastos possuem uma origem hematopoiética. [32,35-37] Por um lado, as células osteoprogenitoras, que posteriormente irão originar células com a capacidade de formar tecido ósseo, situam-se nos canais ósseos do endósteo, no periósteo e na medula óssea. [32,37] Estas células permanecem no seu estado indiferenciado até receberem um sinal que induza a sua migração, proliferação e diferenciação em osteoblastos. As células osteoprogenitoras são, por este motivo, consideradas as células estaminais do osso. [32] Os osteoblastos limitam a superfície óssea e dispõem-se de modo compacto e adjacente uns aos outros. Após a sua ativação, estas células adquirem a função de formação e secreção de matriz óssea orgânica e de regulação do processo de mineralização. [32,33] Entre os mediadores da diferenciação e ativação osteoblástica podemos referir as proteínas ósseas morfogénicas e outros fatores de crescimento transformadores. [32] A atividade dos osteoblastos é marcada pela libertação de fosfatase alcalina [32,36,37] e, uma vez ativados, podem seguir 3 destinos distintos. Por um lado, após a ativação, os osteoblastos podem-se manter como células quiescentes presentes na superfície óssea. Por outro lado, podem diferenciar-se em osteócitos e, finalmente, podem ainda retroceder a sua diferenciação e retornar à forma de célula osteoprogenitora. [32]

Por sua vez, os osteócitos formam cerca de 90% de todas as células ósseas. Essencialmente, estas células são osteoblastos incorporados na matriz orgânica e situam-se em vacúolos chamados lacunas [32,37], que comunicam entre si através de canalículos. [35] Essencialmente, os osteócitos exercem a função de manutenção da matriz óssea, atuando como sensores e transdutores mecânicos, ao transmitirem informação aos osteoblastos e

osteócitos, quando a matriz se encontra danificada ou a necessitar de renovação. [33] Por outro lado, estas células também possuem a capacidade de manutenção da homeostase do cálcio e de reabsorção óssea, quando diretamente estimuladas pela hormona paratiroideia. [32]

Relativamente às células provenientes da outra linha germinativa, os osteoclastos são células formadas a nível da medula óssea [35] e que se situam em lacunas de Howship. [32] Os osteoclastos são células multinucleadas, de grandes dimensões e polarizadas, contendo uma porção basal e uma porção apical em contacto com a matriz, que possui atividade lisossómica. [38] Durante o processo de remodelação e de cicatrização óssea, estas células podem, adicionalmente, situar-se em cones de corte, no osso. Este tipo de células possui a função de reabsorção de osso mineralizado. [34,35,37,38] Os osteoclastos ligam-se à matriz óssea através de curtas protusões da membrana, ricas em recetores de integrina, como o recetor $\alpha V\beta 3$, que reconhece a vitronectina, uma proteína presente na matriz orgânica. [38] De seguida, a dissolução é promovida através da secreção de iões de hidrogénio, capazes de dissolver os cristais de hidroxiapatita, e de enzimas hidrolíticas que digerem a matriz orgânica. [34,35,37,38] Existem vários fatores e citocinas capazes de regular a formação e a atividade dos osteoclastos. Entre estes, podemos citar o Ligando do Recetor Ativador do Fator Nuclear κB (RANKL), a Osteoprotegerina (OPG), a Interleucina (IL) 1 e 6, o Fator Estimulador de Colónias de Macrófagos (M-CSF), a Hormona Paratiroideia, 1,25-dihidroxitamina D e a Calcitonina. [32,33,35]

A matriz óssea corresponde a 90% do volume ósseo total. Esta componente é constituída por 4 estruturas diferentes. [32] Por um lado, 65% da matriz óssea é composta por tecido mineral ou inorgânico. Este tecido é maioritariamente composto por cristais de hidroxiapatita [32,39-41], formados pela deposição de depósitos minerais de fosfato de cálcio que, posteriormente, se agregam. [40] Além de conferir força, resistência a forças compressivas [32,34] e à deformação [39], a matriz inorgânica é, ainda, a grande fonte de cálcio e fósforo do organismo, contendo 99% das reservas corporais do primeiro e 85% do segundo. [32] Adicionalmente, contém, ainda, 40 a 60% das reservas de magnésio e de sódio. [32]

Por outro lado, o tecido orgânico compõe cerca de 20% da matriz óssea, sendo os restantes 15% constituídos por água e lípidos. [32,41] O tecido orgânico é secretado pelos osteoblastos e é predominantemente composto por moléculas de colagénio tipo I, interligadas a partir da sua região terminal, constituindo um tecido extremamente denso. [32-34,36-41] Este tecido contém, ainda, proteoglicanos, glicoproteínas e fatores de crescimento, entre os

quais podemos citar IL-2, IL-6, Osteocalcina, Osteolectina, e Sialoproteína Óssea. [32,39-41] Estes fatores de crescimento estão envolvidos na osteogênese, mineralização e remodelação óssea, no entanto, das proteínas previamente listadas, a osteocalcina e a sialolectina óssea assumem um papel de destaque, dado estarem particularmente envolvidas na coordenação entre a matriz orgânica e os minerais ósseos. [37]. A matriz orgânica contribui para a capacidade de resistência do osso, uma vez que a sua composição permite a absorção de energia e carga. [39,41] Assim, é possível concluir que a colaboração entre a matriz orgânica e inorgânica confere ao osso a sua capacidade de absorver forças via deformação elástica, e, concomitantemente de suportar cargas pesadas sem se deformar. [39]

B. Osso Metastizado

O osso é um dos locais mais comuns para o surgimento de metástases à distância. Neste contexto, os ossos que constituem o esqueleto axial, ou seja, a coluna vertebral, as costelas, a bacia, o fêmur proximal e o crânio, são os mais frequentemente afetados. [42-44] No caso do Carcinoma da Próstata, as metástases surgem quase exclusivamente neste órgão, concentrando-se sobretudo nos ossos acima mencionados do esqueleto do adulto, ricos em medula. [42,44] Efetivamente, a medula óssea fornece um excelente microambiente para a proliferação de células tumorais, devido à sua vasta vascularização e abundância em células e matriz ósseas, às quais as células neoplásicas se conseguem ligar. [42] Por outro lado, o osso é, adicionalmente, extremamente rico em fatores de crescimento que, embora sejam essenciais para o processo fisiológico de remodelação óssea, facilitam o crescimento de metástases neste órgão. [43,45]

Aquando do processo de metastização, o tumor primário possui a capacidade de criar um microambiente favorável à proliferação das células tumorais no osso, ou seja, a capacidade de formar um nicho pré-metastático. [42] De modo a concretizar este propósito, o tumor primário utiliza um conjunto de fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas, todos eles derivados do estroma ósseo, como mediadores para a formação de nichos metastáticos a partir de nichos ósseos pré-existentes [44], sendo o alvo mais comum os nicho de células estaminais hematopoiéticas. [42,46] Estes nichos contêm, entre outras, as células precursoras dos osteoblastos [44], e a sua função é manter uma reserva de células com capacidade de autorrenovação, protegidas de fontes de stress fisiológico. [47] O conjunto de interações que ocorrem entre as células do estroma, ativadas pelas células tumorais, e as restantes células do nicho pré-metastático tomam o microambiente ósseo favorável à sobrevivência das células tumorais. [47] Em parte, a última é facilitada pelo ambiente imunitário

ósseo, pobre em linfócitos T citotóxicos e NK e rico em linfócitos T reguladores e em células supressoras de origem mieloide (MDSC). [43]

A formação de um nicho pré-metastático ocorre pela secreção de determinados fatores por células derivadas da medula óssea ou por outras células do estroma, previamente à chegada das células neoplásicas ao osso. Entre os vários fatores envolvidos, podemos citar as Proteínas Ligadoras de Cálcio S100 A8 e A9 (S100A8/A9), a Proteína Amiloide Sérica A3 (SAA3), o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α), o Fator de Transformação de Crescimento Beta (TGF β), Metaloproteinases de Matriz (MMPs), Fibronectina secretada, o Fator de Crescimento Endotelial Vascular A (VEGF-A) e o Fator de Crescimento Placentário (PIGF). [42] Por outro lado, a Quimiocina C-X-C com motivo 12 (CXCL12), produzida pelas células estaminais da medula óssea e pelos osteoblastos [44,47-49], desempenha, igualmente, um papel de extrema relevância na manutenção de nichos derivados de células progenitoras hematopoiéticas que expressem o seu recetor, o Recetor 4 da Quimiocina CXC (CXCR4). [48].

Após a formação do nicho pré-metastático, o passo seguinte no processo de disseminação tumoral é a formação de micrometástases, que ocorre quando as células tumorais disseminadas colonizam os nichos recém-formados. [42] Como previamente referido, a CXCL12 é uma quimiocina que se liga ao recetor CXCR4, que por sua vez, é expresso, entre outras, pelas células tumorais disseminadas do Carcinoma da Próstata. [44,45,48-50] A CXCL12 assume um papel primordial na formação de micrometástases, uma vez que é responsável pela migração transendotelial e consequente invasão óssea das células neoplásicas. [45,48] Durante o processo inicial da formação de metástases, a adesão célula a célula é essencial e assegurada por vários mediadores. Por um lado, a integrina $\alpha\beta$ 3, expressa pelas células tumorais metastáticas, promove a adesão das últimas a componentes da matriz óssea extracelular como a Osteopontina (OPN), a Fibronectina, a Vitronectina e a Trombospondina. [44,50] Por outro lado, as células neoplásicas expressam, igualmente, a integrina α 4 β 1, que induz a atividade da Molécula de Adesão Intercelular-1 (ICAM-1) e da Proteína 1 de Adesão Vascular (VCAM-1) [44,45], e ainda a integrina α 2 β 1, também envolvida na aderência celular tumoral à matriz óssea. [45] Estes processos de adesão mediados por integrinas demonstraram promover a sobrevivência, proliferação e a expressão de sinais de ativação osteoclástica, que irão auxiliar a conversão das células neoplásicas disseminadas em metástases de grandes dimensões. [44]

As micrometástases possuem a capacidade de permanecer num estado de latência durante anos previamente a iniciarem a sua verdadeira proliferação. [42,43] Durante o período

de latência, as células malignas ficam retidas na fase G0 do ciclo de replicação celular, mantendo, no entanto, a capacidade de reentrar posteriormente no ciclo e de concluir o seu processo de proliferação. [47] O estado de latência celular tumoral ocorre devido ao estabelecimento de um equilíbrio no nicho metastático entre a apoptose e proliferação celular neoplásica. Este período é, igualmente, caracterizado pela incapacidade do tumor de estabelecer o recrutamento vascular necessário para a sua proliferação e de superar a resposta imune. [42] Os mecanismos que promovem a emergência das células tumorais disseminadas do seu estado de latência ainda não se encontram inteiramente definidos, no entanto, aceita-se que estejam relacionados com processos de sinalização que advêm da TNF β , da Wnt e da Notch. [46] Por um lado, a via de sinalização da TNF β está ativa durante todo o processo metastático e é funcionalmente relacionada com o crescimento das células tumorais e osteoclastogênese. [46] Adicionalmente, a sinalização Wnt parece estar envolvida no processo de formação de metástases, dado que, a sua supressão pela Proteína 1 Relacionada com a Dickkopf, codificada pelo gene DKK1, é essencial para a manutenção do estado de latência das células tumorais. [46] Finalmente, a ativação Notch parece ser a mais relevante, de entre as referidas previamente, nos acontecimentos iniciais da colonização óssea pelas células tumorais disseminadas e na osteólise. [46]

Finalmente, após a reintrodução das células tumorais disseminadas no ciclo de replicação celular, dá-se a formação de macrometástases. Este processo ocorre pela ação das células progenitoras endoteliais, responsáveis pela regulação da angiogénese graças a fatores como o VEGF e o PlGF. [42] No caso de metástases ósseas, as células mieloides e estromais (como osteoblastos e osteoclastos) associadas ao tumor são as envolvidas neste processo. [42] As SIBLINGS (*small integrin binding N-linked glycoproteins*) são glicofosfoproteínas solúveis detetadas em cancros osteotrópicos, como no cancro da mama, do pulmão e da próstata. [42] Estas proteínas medeiam a adesão, mobilidade e sobrevivência celular em tecidos normais ao agirem como transdutores de sinal, após a sua ligação com integrinas e com a CD44. [42] Deste modo, é possível concluir que a ligação de SIBLINGSs com integrinas e CD44 pode, igualmente, potenciar a mobilidade e o aumento da sobrevivência das células tumorais que exprimam proteínas pertencentes a esta família. [42] Proteínas como a Osteopontina (OPN), Sialoproteína Óssea (BSP), a Proteína da Matriz da Dentina 1 (DMP1), a Sialo-Fosfoproteína da Dentina (DSPP) e a Fosfoproteína da Matriz Extracelular (MEPE) pertencem à família SIBLING. Por outro lado, as SIBLINGSs estão também envolvidas na ativação de MMPs e impedem a ativação do complemento ao ligarem-se ao seu fator H. [42] As SIBLINGSs podem ser consideradas mediadoras das metástases ósseas. Por exemplo, a OPN pode induzir o crescimento tumoral, bloquear o Ligando Indutor da Apoptose Mediada por TNF (TRAIL) e estimular o crescimento de células endoteliais. [42]

O mecanismo de formação de metástases envolve interações recíprocas e complexas que ocorrem entre as células tumorais, os osteoblastos, os osteoclastos e a matriz óssea mineralizada. [51] De facto, uma vez no nicho, a interação que se estabelece entre as células neoplásicas e as células ósseas é capaz de desregular a normal fisiologia do tecido ósseo. [51] Efetivamente, durante o processo de invasão do órgão-alvo, as metástases adquirem a capacidade de subverter o normal funcionamento dos processos responsáveis pela estrutura do osso, a osteólise e a osteogénese. Deste modo, as metástases ósseas passam a ser capazes de causar lesões de natureza osteoblástica, osteoclástica ou mista. [42,46,49,51,52]

Para que uma lesão metastática adquira características osteolíticas, ou seja, para que uma metástase cause lesões no osso a partir da reabsorção de tecido ósseo mineralizado, é necessário que ocorra uma ativação dos osteoclastos. [42] De modo a cumprir este objetivo, as células neoplásicas secretam fatores como a Proteína Relacionada com a Hormona da Paratiroide (PTHrP), capazes de estimular a atividade osteoblástica. [51] De facto, o processo da ativação dos osteoclastos é dependente da secreção de RANKL e de M-CSF por parte dos osteoblastos, em resposta à estimulação pela Hormona Paratiroideia (PTH) [47], mas também por parte dos osteócitos e células imunes. [42,43,47,53] Adicionalmente aos anteriormente referidos, outros fatores possuem a capacidade de induzir a formação e maturação de osteoclastos como a IL-6, a IL-11, ligandos Notch, a ICAM-1, a MSP ou a PTHrP. [43] Efetivamente, foi demonstrado que determinadas células tumorais metastáticas são capazes de produzir muitos destes fatores ativadores de osteoclastos. [43,53,54] Após a sua secreção, o RANKL interage com o seu recetor, o Recetor Ativador do Fator Nuclear κ B (RANK), que por sua vez, se encontra expresso à superfície das células precursoras de osteoclastos. Deste modo, a via RANK/RANKL é capaz de induzir a ativação das últimas e, finalmente, de promover a sua diferenciação em osteoclastos maduros. [42,48,49,51] Por outro lado, é necessário referir que os osteoblastos produzem igualmente fatores que inibem atividade osteoclástica, como a OPG, um bloqueador do sistema RANK/RANKL por competir com o RANKL pela ligação com o recetor RANK. [42,49,53] Adicionalmente a promover a diferenciação dos osteoclastos, o RANKL também induz a expressão de fatores envolvidos na migração, invasão celular e angiogénese, como a MMP1 e MMP9, a IL6 e IL7, a VEGF, a ICAM-1 e a Basigina (um indutor de metaloproteinase de matriz). Por outro lado, diminui a expressão de SERPINB5, um gene supressor de metástases. [42] Finalmente, o RANKL promove a função de linfócitos T reguladores (Treg) e de macrófagos. [42]

Efetivamente, é correto afirmar que um aumento do turnover ósseo promove o crescimento das metástases neste órgão. [43] Devido à dissolução da matriz óssea induzida

pelo aumento da atividade osteoclástica, dá-se a libertação de fatores de crescimentos previamente retidos no tecido mineralizado [43,47,53], como o TGF β , o Fator de Crescimento Insulina-like 1 (IFG-1), o Fator de Crescimento dos Fibroblastos (FGF), o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF). [42,43,54] Um destes fatores, o TGF β , estimula o crescimento das células tumorais metastáticas, e induz a libertação, por parte das últimas, de fatores osteolíticos, como a PTHrP e a Jagged1.[42,46,51,54] Por um lado, a PTHrP liga osteoblastos e induz a produção de RANK, enquanto o Jagged1 induz a formação de osteoclastos [46,48], deste modo assegurando a perpetuação do ciclo vicioso de destruição óssea. [51,53]

Por outro lado, no caso do Carcinoma da Próstata, é correto afirmar que as lesões ósseas provocadas pela patologia são de natureza osteoblástica. [42] Os osteoblastos fomentam um aumento do crescimento tumoral e promovem a ativação de células neoplásicas dormentes no osso, devido à sua expressão de OPG e de Fator de Crescimento Hepatocitário (HGF). [43,53] Por outro lado, estas células formadoras de osso produzem, igualmente, IL-6, Fator de Crescimento do Tecido Conectivo (CTGF) e TGF- α , tendo todos estes fatores a capacidade de estimular o crescimento tumoral. [43] Na formação de metástases osteoblásticas, os osteoblastos são ativados pelas células neoplásicas e pelo microambiente tumoral, culminando este processo com a acumulação de tecido osteoide, ou seja, de tecido ósseo mineralizado imaturo e instável, na proximidade das metástases. [42,54] De facto, nas neoplasias que provocam lesões osteoblásticas, as células malignas têm a capacidade de secretar fatores como o BMP1, IGF, PDGF, VEGF, Endotelina 1, e a Uroquinase Ativadora de Plasminogénio (PLAU), todos eles envolvidos na proliferação e diferenciação dos osteoblastos. [53] Por outro lado, neste processo patológico, foi provado que a atividade osteolítica também se encontra desregulada.[46] O N-telopeptídeo do Colagénio Tipo 1 (NTX), libertado no processo de dissolução de matriz óssea orgânica pelos osteoclastos, encontra-se em maior abundância no caso de metástases do Carcinoma da Próstata, comparativamente a outras neoplasias com metástases osteolíticas. [46] Adicionalmente, o NTX é um preditor de morbi-mortalidade no Carcinoma da Próstata, estando níveis aumentados desta proteína relacionados com um mau prognóstico. [46]

3. Fisiopatologia da metastização óssea do Carcinoma da Próstata

A. Mecanismos de Metastização

Como previamente referido, a formação de metástases à distância é a grande condição causadora de mortalidade nos indivíduos com Carcinoma da Próstata [55,56], sendo que a taxa de sobrevivência a 5 anos para esta patologia diminuiu até apenas 30% na sua fase metastática. [55] Apesar de ainda não existirem fatores capazes de prever a capacidade metastática do Carcinoma da Próstata de um indivíduo, um estudo detectou, utilizando *microarrays* bioinformáticos, cerca de 90 genes com expressão alterada entre amostras de tecido de Carcinoma da Próstata localizado e Carcinoma da Próstata metastático, cuja análise poderá ajudar a explicar o processo pelo qual a metastização no Carcinoma da Próstata ocorre. [55]

De um modo global, a gênese de um Carcinoma da Próstata metastático é caracterizada por alterações na expressão de genes envolvidos na transdução de sinais, ciclo celular, adesão e migração celular e na mitose. [57] A cascata metastática é um processo complexo definido pela separação de células neoplásicas do tumor principal, que posteriormente se irão disseminar pelo organismo [44,49,50,54,56], pela invasão local, intravasamento, transporte pela circulação sistêmica, extravasamento, colonização e crescimento das metástases. [56,58] A disseminação de células neoplásicas no organismo é dependente de propriedades celulares intrínsecas e, igualmente, da adoção de mecanismos que permitam a adaptação celular tumoral aos diferentes microambientes que as células deverão invadir até alcançar o seu órgão-alvo. [56,59]

A grande maioria dos casos de Carcinoma da Próstata tem origem na zona periférica da glândula prostática. [59] É correto afirmar que o microambiente existente na glândula prostática é capaz de potenciar o crescimento tumoral e causar eventos pró-metastáticos. Neste contexto, as integrinas regulam a mecanotransdução da movimentação celular através da matriz extracelular e induzem a sinalização transcelular. Adicionalmente, as integrinas medeiam, ainda, a adesão e migração celular. [59,60] Por outro lado, as lamininas são um grupo de proteínas com função estrutural, presentes no estroma prostático. As células do Carcinoma da Próstata possuem, entre outras, as Integrinas Ligadoras de Laminina (LBI) $\alpha 3\beta 1$ e $\alpha 6\beta 1$, recetores de adesão com elevada importância no processo de migração, invasão e metastização [59], parcialmente reguladas pelas quimiocinas SDF-1 e CCL2. [60] Na próstata normal, as células epiteliais ligam-se ao seu substrato graças à interação que se estabelece entre a LBI $\alpha 6\beta 4$, a principal proteína deste grupo encontrada no epitélio prostático normal, e a laminina 332. No entanto, no Carcinoma da Próstata, ocorre um silenciamento da LBI $\alpha 6\beta 4$, possibilitando, desta forma, a adesão das LBI $\alpha 3\beta 1$ e $\alpha 6\beta 1$ às lamininas e promovendo, conseqüentemente, a criação de células epiteliais luminiais com um fenótipo pró-migratório. [59] Efetivamente, um aumento da expressão das LBI contendo $\alpha 6$ está associado

a um aumento do risco de progressão bioquímica, de surgimento de metástases clinicamente detetáveis e de morte relacionada com Carcinoma da Próstata. [59]

Por outro lado, o estroma tumoral é rico em Fibroblastos Associados ao Carcinoma (CAF). Estas células mimetizam o nicho pré-metastático ósseo ao produzirem CXCL12, permitindo uma pré-seleção de células tumorais com afinidade para esta quimiocina, o que irá, por sua vez, facilitar a colonização do osso. [44,46] Adicionalmente, a CXCL12 aumenta a capacidade de migração endotelial e de invasão de células neoplásicas que expressem o receptor CXCR4, o que, como previamente abordado, se confirma no Carcinoma da Próstata. [48] Por outro lado, os CAF promovem a sobrevivência das células tumorais ao induzirem a secreção de fatores como citocinas inflamatórias, fatores angiogênicos, proteínas de matriz extracelular e fatores de crescimento, criando um nicho capaz de modular o potencial oncogênico de epitélios adjacentes ao Carcinoma da Próstata. [56]

Uma outra condição importante na criação de um microambiente tumoral com potencial metastático é a hipoxia tecidual. A hipoxia estabelece-se em resposta aos fenômenos de inflamação, angiogênese, remodelação e proliferação causados pelo processo neoplásico e, por esse motivo, é um achado frequentemente detetado na presença de tumores sólidos, sendo capaz de controlar o seu potencial metastático. [59] Efetivamente, a hipoxia pode ser considerada uma condição inicial no processo de carcinogênese da próstata e é confirmada pela presença de marcadores intrínsecos de hipoxia como o Fator Induzido pela Hipoxia 1 α (HIF-1 α), que provoca um aumento da angiogênese, pelo VEGF, Lisil Oxidase (LOX) e Transportador de Glicose 1 (GLUT1). [59]. No caso do Carcinoma da Próstata, a hipoxia é uma condição extremamente prevalente, uma vez que a própria glândula prostática é pobre em oxigênio quando comparada com os restantes tecidos moles e que se confirma a existência de uma relação diretamente proporcional entre o grau de hipoxia e o estadió tumoral. [59] Adicionalmente, estudos demonstram que a avaliação do grau de hipoxia pode ser um preditor de recorrência da patologia após prostatectomia radical e que a hipoxia está, igualmente, associada a recaídas bioquímicas e recorrência local na glândula prostática. [59]. Por outro lado, a hipoxia altera a integridade dos vasos sanguíneos, cujos componentes estruturais principais são as células endoteliais, que servem de barreira aos processos de intravasão e extravasão, causando um aumento da permeabilidade vascular. [59] É, ainda, correto afirmar que o aumento de alinhamento e rigidez da matriz extracelular são condições reguladoras fundamentais para a migração de células tumorais. [59] Neste contexto, a hipoxia é um fator microambiental importante por induzir fibrose tecidual. [59] O colagénio tipo 1 é o principal componente da matriz extracelular da próstata e a migração das células tumorais pode ocorrer ao longo das suas fibras. A ativação de HIF-1 nos fibroblastos regula a

biogénese de matriz extracelular, promovendo a formação de um ambiente rígido que aumenta a adesão, alongamento e mobilidade celular. [59] Concluindo, a hipoxia altera um grande número de processos fisiológicos que aprimoram a capacidade invasiva das células tumorais e promove, adicionalmente, a alteração do ambiente tumoral, facilitando assim a formação de metástases. [59]

Uma das teorias que tenta explicar os mecanismos inerentes ao processo de invasão e metastização tumoral defende que o destacamento de células neoplásicas do tumor primário é iniciado pela Transição Epitelial para Mesenquimal (TEM). [49,50,54,57,59,61] A TEM é caracterizada pela mudança das células tumorais de um fenótipo epitelial para mesenquimal. Esta alteração é caracterizada, entre outras, pela perda de proteínas de superfície de adesão intercelular e perda da polarização epitelial. [49,50,54,57,58,62] Efetivamente, a hipoxia promove a TEM ao induzir plasticidade tumoral e a aquisição de um fenótipo migratório através da regulação direta e indireta dos fatores de transcrição Snail, Slug, Twist e ZEB1. A repressão de Caderina Endotelial (E-caderina) é um achado característico na TEM e na hipoxia celular ocorrendo, na última, através de vias dependentes e independentes de HIF-1 e através de aumento da expressão de LOX e LOXL2, conseqüente do aumento da expressão de Snail [59]. A E-caderina é uma molécula, expressa pelas células epiteliais das junções aderentes, que promove a adesão célula a célula e privilegia a libertação de clusters tumorais relativamente a células tumorais isoladas. Deste modo, é possível depreender que a atividade da E-caderina está diretamente relacionada com a formação de tumores invasivos e metastáticos. [59] No Carcinoma da Próstata, contrariamente ao que seria esperado, a expressão de E-caderina encontra-se aumentada [59] e, por outro lado, a análise de amostras de tecidos metastáticos demonstra que as suas células possuem um fenótipo epitelial. [56] Uma hipótese que justifica estas discrepâncias de resultados defende que, enquanto as células epiteliais tumorais expressam E-caderina, as células mesenquimais não possuem essa capacidade [59] e que, de modo a efetuar um processo de invasão e colonização eficaz, as células tumorais com fenótipo mesenquimal poderão necessitar de reverter o processo de TEM e retornar ao seu fenótipo epitelial inicial. [56]

Após a libertação do tumor principal, as células tumorais necessitam de invadir o estroma e migrar através do mesmo, de modo a continuar a cascata metastática. [56] A sinalização feita pela HIF-1 altera a integridade da matriz extracelular tumoral através da regulação e secreção de enzimas proteolíticas, como MMPs, catepsinas, LOXs e Prolil-4-Hidroxilase, que possuem a função de degradação e renovação da matriz extracelular [50,59,56,62], o que permite a movimentação e eventualmente a saída das células tumorais do estroma tumoral. [49,62] As MMPs são uma família enzimática que cliva componentes da

matriz extracelular, membrana basal, fatores de crescimento e recetores de superfície celular. Estas enzimas são preferencialmente produzidas por células estromais e inflamatórias e atuam a nível do estroma e das células tumorais, assim como na regulação do microambiente tumoral. [59] A expressão de certas MMPs, como a MMP-9 e o Recetor de Uroquinase aumenta em resposta à hipoxia e encontra-se, igualmente, potenciada no Carcinoma da Próstata. A produção de MMPs face a uma condição de hipoxia promove a invasão tumoral, especialmente a nível do osso, e está correlacionada com um pior prognóstico. [59] De facto, as células malignas podem deslocar-se no estroma, isoladamente ou em clusters, através da destruição matriz extracelular, pela extensão das fibras de colagénio, como previamente abordado, ou pela extensão dos feixes nervosos da próstata. [62]

As células tumorais continuam a sua migração através de tecidos endoteliais até atingirem a circulação sistémica, através de um processo chamado intravasamento vascular. [44] Determinados fatores de crescimento, como o Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos (G-CSF) e de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF), promovem este fenómeno. [44] Uma vez situadas na circulação sistémica, as células malignas adquirem o nome de células tumorais circulantes e passam a estar sujeitas a várias fontes de stress, como a tensão de stress hemodinâmica, mecanismos de imunidade celular e o stress oxidativo. [56,61,62] Efetivamente, a criação de metástases é um processo extremamente ineficaz, um facto refletido pelo pequeno número de metástases à distância formadas comparativamente ao número de células tumorais em circulação. [62] Apenas 0,02 a 0,1% das células malignas sobrevive ao transporte nos vasos sanguíneos. [44,50] Face às condições adversas condicionadas pelo sistema circulatório, as células malignas desenvolvem mecanismos que permitam aumentar a sua capacidade de sobrevivência. [49,62] As células malignas podem ser transportadas isoladamente [58] ou em formato de cluster, formado apenas por células tumorais circulantes ou formado por células tumorais e outros tipos celulares, como macrófagos, plaquetas ou leucócitos. Estes tipos celulares podem proporcionar um fator protetor às células tumorais, agindo como proteção física ou induzindo alterações reversíveis nas células tumorais, que aumentem a sua capacidade de sobrevivência. [56,62] Adicionalmente, criou-se a hipótese de certas células tumorais possuírem a capacidade de inibir a anoikis, um processo de apoptose fisiológica que ocorre em resposta à perda de matriz extracelular ou de interações intercelulares. [49] Por outro lado, através do aumento da expressão de CD47 na sua membrana, as células tumorais conseguem escapar a destruição por células imunes como macrófagos. [49,50]

A fase seguinte do processo da cascata metastática consiste na paragem das células tumorais circulantes nos capilares dos órgãos-alvo e extravasamento nesse local. [56] No

caso do Carcinoma da Próstata, a via de sinalização CXCL12/CXCR4 assume especial importância no atingimento de capilares ósseos. [44,48]. O tumor primário induz a sobreprodução de CXCR4 e CXCR7, recetores que induzem quimiotaxia pelo gradiente do seu ligante, a CXCL12, até ao osso. [44] Adicionalmente a esta via de sinalização, outras quimiocinas e citocinas como a CCL-2 e CCL-22 medeiam o atingimento ósseo pelas células tumorais disseminadas. [44] Uma vez nos capilares da medula óssea, as células tumorais procedem à fase de extravasamento, penetrando as células endoteliais e as camadas de pericitos dos vasos e invadindo o parênquima ósseo. [56,61] Este processo é, em parte, facilitado pelo facto de as sinusoides ósseas possuírem um endotélio descontínuo. [62] Pensa-se, ainda, que as células tumorais conseguem mover-se através do endotélio medular ósseo a partir do fluxo hemodinâmico fisiológico, sendo este processo mediado pela Selectina Endotelial (E-selectina) e pelos seus ligandos e facilitado por ação das plaquetas. [58,60] Esta hipótese é corroborada pelo facto de capilares ósseos exprimirem E-selectina e pelas células metastáticas do Carcinoma da Próstata no osso apresentarem elevação da expressão de ligandos de E-selectina e de reguladores da síntese dos mesmos. [60] Efetivamente, a E-selectina não é usualmente expressa pelo endotélio, no entanto, a sua expressão pode ser induzida pela libertação tumoral de citocinas. [58] Enquanto a acoplação das células tumorais ao endotélio da medula óssea parece estar dependente da E-selectina e dos seus ligandos, a transição dessa acoplação para uma ligação forte, parece estar dependente das integrinas $\beta 1$ e $\alpha V\beta 3$, ambas expressas pelas células tumorais e pelas GTPases Rac1 e Rap1. [60] Uma vez fortemente ligadas ao endotélio, as células tumorais circulantes penetram a parede do vaso sanguíneo, após a destruição das junções endoteliais por fatores como o TGF- β e o VEGF, produzidos pelas células tumorais ou pelas células imunes que as acompanham. [58]

Após o seu extravasamento dos vasos sanguíneos, as células tumorais atingem a matriz do órgão-alvo, iniciando, de seguida, a fase de colonização e crescimento da cascata metastática, ambas previamente descritas neste trabalho.

B. Clínica das metástases ósseas

Como anteriormente descrito, o Carcinoma da Próstata metastiza, preferencialmente, para o osso. A colonização e proliferação das células tumorais neste órgão-alvo provoca a estimulação dos osteoblastos, resultando no surgimento de lesões osteoscleróticas. [63] Este processo pode induzir sintomas e sinais característicos, que terão um impacto negativo na capacidade funcional e, conseqüentemente, na autonomia dos doentes afetados. [63,64]

Por um lado, as metástases ósseas podem ser uma fonte de dor intensa nos doentes afetados. [64,65] Esta dor ocorre devido à destruição de tecido ósseo, que ocorre como consequência do processo metastático, um fenómeno que provoca irritação perióstea e lesão nervosa. [65]

Adicionalmente, as metástases ósseas aumentam o risco de ocorrência de *Skeletal-Related Events* (SRE), ou eventos relacionados com o esqueleto. Em parte, os SRE que ocorrem num doente dependem da natureza das suas metástases ósseas, podendo diferir consoante um tumor produza lesões osteolíticas ou lesões osteoclásticas. Segundo a *Food and Drugs Administration* (FDA), os SRE consistem num grupo de eventos ocorrentes no osso, causados diretamente pelas metástases ósseas ou que surgem como consequência do seu tratamento. [64] Os SRE englobam as fraturas patológicas, compressão medular espinal, que se manifesta como dor seguida de alterações neurológicas, hipercaliemia, osteoporose e cirurgia e radioterapia óssea. [64-67] O termo cirurgia óssea engloba procedimentos realizados com o objetivo de estabilizar fraturas patológicas ou compressão medular e qualquer outro tipo de cirurgia que tente prevenir a ocorrência destes SRE. [64] Por outro lado, radioterapia óssea é um termo que define o tratamento de dor, tratamento ou prevenção de fraturas patológicas iminentes ou tratamento ou prevenção de compressão medular iminente. [64] De facto, existem certos de fatores de risco para o desenvolvimento de SREs, entre os quais podemos referir um nível basal de PSA elevado ou com aumento acelerado, um grande número de metástases ósseas e elevação dos marcadores de *turnover* ósseo. [66] Enquanto os SRE podem ser detetados pela sua clínica ou por técnicas de imagiologia, os *Symptomatic-Skeletal Events* (SSR) são uma entidade que limita a sua definição apenas a eventos que afetem a experiência do doente. [67]

Um estudo demonstrou que, no caso do Carcinoma da Próstata, cerca de 40% dos indivíduos diagnosticados com patologia metastática óssea desenvolvem SREs. [65] Adicionalmente, é provável que os SREs possuam um impacto significativo na sobrevida dos indivíduos com Carcinoma da Próstata com metástases ósseas. [64] Esta hipótese foi formada após a realização de um estudo de comparação da eficácia de ácido zelodónico *versus* placebo, que concluiu que doentes com ausência de SREs nos primeiros 6 meses do estudo possuíam uma melhor taxa de sobrevida a 1 ano. [64] Adicionalmente, um segundo estudo com ácido zoledrónico demonstrou que a incidência de fraturas patológicas está associada a um aumento da mortalidade. [64]

A clínica associada a metástases ósseas possui um forte impacto negativo na qualidade de vida dos doentes [65] Adicionalmente, esta entidade clínica aumenta

significativamente os custos médicos e o risco de mortalidade associados ao Carcinoma da Próstata. [63,65,66] Assim, é possível compreender a importância da detecção precoce e tratamento preventivo da doença metastática óssea. [67]

C. Tratamento das metástases ósseas no Carcinoma da Próstata

Tal como nas células normais do tecido prostático, o crescimento das células do Carcinoma da Próstata depende da ação de androgénios. [68] Atualmente, a primeira linha terapêutica para o Carcinoma da Próstata avançado hormono-sensível, sobretudo no contexto de doença metastática, é a repressão dos recetores de androgénios (RA) pela TPA. [25,69] A TPA possui como objetivo atrasar a progressão da doença e promover o alívio sintomático. [25] Esta terapia pode ser realizada recorrendo a métodos de castração cirúrgica, através da orquidectomia bilateral [70], um método atualmente pouco utilizado, ou médica, recorrendo a fármacos bloqueadores dos RA, como agonistas e antagonistas da Hormona de Libertação da Hormona Luteínizante (LHRH) e Inibidores do Citocromo P450, em regime de monoterapia ou combinados, com fármacos antiandrogénicos. [25,69] Com a utilização da TPA, pretende-se alcançar o mais alto nível de bloqueio de androgénios possível, com níveis de testosterona inferiores a 50 ng/ml, e mantê-lo durante o máximo período de tempo. [70,71] Por outro lado, a TPA possui efeitos adversos, entre os quais é possível referenciar a osteoporose. [72] Por este motivo, durante a administração de TPA, deverão ser prescritos suplementos de vitamina D e cálcio. [72] Estudos demonstram que a associação de ácido zoledrónico ou de alendronato à TPA é capaz de diminuir a perda de densidade óssea que ocorre durante o tratamento. [72]

Apesar de a TPA ser eficaz em promover a recidiva do Carcinoma da Próstata durante uma média de 1 a 2 anos, eventualmente, a patologia irá evoluir para um novo estado patológico designado Carcinoma da Próstata Resistente à Castração (CPRC). [69,70] A progressão de Carcinoma da Próstata sensível a androgénios para doença resistente a castração é definida pelo aumento da concentração sérica de PSA apesar da manutenção de níveis de testosterona abaixo dos 50 nm/mL. [71]

Uma vez alcançado o estado de CPRC, a quimioterapia, imunoterapia, radioterapia e agentes hormonais de nova geração as principais abordagens terapêuticas utilizadas. Relativamente à imunoterapia, os métodos atualmente em uso são as vacinas terapêuticas, inibidores de checkpoints e imunoterapia combinada. [70] A radioterapia possui como objetivo a disrupção da proliferação das células tumorais através da lesão do seu DNA. Porém, a

radioterapia afeta igualmente células não tumorais, como os osteoblastos e osteoclastos, e pode provocar náuseas, vômitos e toxicidade hematológica. [73] Com o desenvolvimento de diferentes tipos de tratamento, levanta-se a questão relativamente a qual a melhor sequência terapêutica ou combinação a utilizar no caso do Carcinoma da Próstata avançado. [70]

Os principais fármacos utilizados na quimioterapia do CPRC são o docetaxel e o cabazitaxel. [25] O docetaxel é um taxano ligador de tubulina e foi o primeiro fármaco aprovado para a utilização em casos de CPRC metastático com evidência de eficácia no aumento da sobrevida do doente. [69,74] Após o seu estudo, este fármaco revelou ser útil, não só no tratamento do CPRC metastizado, mas também no Carcinoma da Próstata sensível a androgénios. Os ensaios clínicos CHARTED e STAMPEDE revelaram que a utilização de docetaxel em associação com TPA em carcinomas sensíveis a androgénios aumentou a sobrevida geral dos doentes, sobretudo em casos de doença de volume elevado [71], comparativamente ao grupo a qual foi administrada apenas TPA (GRÁFICO.1), motivo pelo qual a utilização desta modalidade terapêutica combinada neste contexto está, atualmente, a ser ponderada. [69-71] Apesar de ser eficaz no prolongamento da sobrevida dos doentes, eventualmente, as células tumorais adquirem resistência a este fármaco, sendo, por isso, necessário o estudo de novas opções terapêuticas. [69] Por outro lado, o cabazitaxel é um fármaco útil no tratamento do CPRC metastático, utilizado em casos de progressão da doença após terapia com docetaxel. [69,70,74] Este fármaco é um taxano ligador de tubulina e difere do docetaxel por possuir uma pobre afinidade pela glicoproteína P, uma bomba de efluxo farmacológica dependente de adenosina trifosfato (ATP). [69] O estudo TROPIC demonstrou a eficácia do cabazitaxel no aumento da sobrevida de indivíduos com CPRC metastático resistente ao docetaxel. Contudo, a utilização deste fármaco está contra-indicada em doentes com contagem de neutrófilos inferior a 1500 células/mm³, por possuir neutropenia febril como efeito adverso. [69]

Um outro grupo farmacológico que possui eficácia no tratamento do CPRM metastático são os agentes hormonais de nova geração, sendo os mais relevantes o acetato de abiraterona e a enzalutamina. O acetato de abiraterona é um inibidor irreversível do citocromo P150 c17 (CYP17), uma enzima envolvida no processo de formação de precursores de testosterona, que atua como 17,20 liase e como 17-alfa-hidroxilase. [69,70] Assim, o acetato de abiraterona permite a interrupção da progressão androgénica a nível suprarrenal, testicular e do próprio tumor. [69] Este fármaco foi aprovado em esquemas terapêuticos pré e pós administração de docetaxel. [69,74] Estudos demonstraram a eficácia deste fármaco no aumento da sobrevida global e na diminuição do nível de PSA em doentes com CPRC metastático. [69] A utilização do acetato de abiraterona está associada a menor utilização de

opióides para o controlo algico e a diminuição da progressão de PSA. [74] Por outro lado, ensaios clínicos reportaram a possibilidade da utilização deste fármaco em conjunto com TPA aumentar a sobrevida geral em casos de doença sensível a androgénios. [71] O efeito secundário mais comum do acetato de abiraterona é a fadiga, no entanto, a utilização deste fármaco pode causar um grande aumento dos níveis de ACTH, o que, por sua vez, provoca um excesso de mineralocorticoides associado a sintomas como retenção de fluídos, hipocaliemia e hipertensão. [70,74] Por este motivo o acetato de abiraterona é utilizado em combinação com corticosteroides, como prednisolona, de baixa dose. [69,70] Por outro lado, a enzalutamida é um bloqueador da via de sinalização de RA, atuando através da inibição da adesão de androgénios aos RA, da translocação nuclear dos RA ativados e da ligação de RA ativados ao DNA. [69,70] Este fármaco é, igualmente, uma escolha válida para o tratamento de CPRC metastático e a sua utilização foi aprovada em esquemas terapêuticos pré e pós quimioterapia com docetaxel. [69] Estudos demonstram que o enzalutamida é capaz de aumentar a sobrevida geral e a sobrevida com ausência de proliferação maligna e de atrasar o surgimento do primeiro SRE. No entanto, após a ocorrência de convulsões em doentes tratados com enzalutamida em ensaios clínicos, a FDA recomenda cautela na sua utilização em doentes com história de episódios convulsivos. [69]

O Sipuleucel-T é um tipo de imunoterapia celular aprovado para o tratamento do CPRC metastático assintomático ou minimamente sintomático. Nesta terapia realiza-se a colheita de células mononucleares autólogas do sangue periférico, após leucaferese. [69] De seguida, as células colhidas são cultivadas e ativadas utilizando a proteína de fusão PA2024, que consiste na ligação de fosfatase ácida prostática a GM-CSF [74], e posteriormente reinjetadas no doente em 3 doses intervaladas de 2 semanas. [69] Num estudo que pretendia comparar eficácia entre Sipuleucel-T e um placebo, a primeira demonstrou aumentar a sobrevida global dos doentes. [74] Esta modalidade terapêutica possui alguns efeitos secundários como febre, cefaleias e calafrios. [69]

Como previamente explicado, as metástases ósseas são uma grande fonte de morbidade e contribuem para a mortalidade do Carcinoma da Próstata. [75] No tratamento das metástases ósseas, existe uma outra modalidade terapêutica designada por terapia óssea direcionada. [70] Esta terapia tem como objetivo o tratamento direcionado das lesões ósseas metastáticas, poupando o restante tecido. Neste tipo de terapêutica inserem-se fármacos como os bifosfonatos, o denosumab e o radio-233. [70]

Os bifosfonatos são análogos orgânicos de pirofosfato utilizados pelos osteoblastos e depositados a nível da matriz óssea mineralizada. [75] Aquando da dissolução osteoclástica

da matriz, os bifosfonatos são libertados e internalizados pelos osteoclastos, alterando a sua capacidade de adesão à superfície óssea, manutenção da membrana em borda de escova e capacidade de produzir prótons suficientes para promover a acidificação do substrato, ultimamente induzindo a apoptose destas células. [75,76] O ácido zoledrónico é um bifosfonato de 3ª geração. [68,75] Estudos realizados com esta medicação *versus* placebo demonstraram que o ácido zoledrónico está associado a menor surgimento de dor de origem metastática e consequente utilização de analgesia e ao atraso de surgimento de SRE. [75] Por outro lado, este fármaco está associado a certos efeitos adversos como sintomas reativos de fase aguda (artralgias, agravamento da dor óssea, mialgias ou febrícula), anemia, edema do membro inferior, complicações renais (estando a sua utilização contraindicada em doentes com níveis de creatinina inferiores a 30 mg/min), hipocalcemia e osteonecrose do maxilar. [75] Por outro lado, o denosumab é um anticorpo monoclonal humano anti-RANKL. [75,77] Este fármaco inibe a ligação RANK/RANKL, impedindo assim a diferenciação dos precursores de osteoclastos e promovendo o atraso da reabsorção óssea excessiva. [73,75,77] A sua utilização está associada à prevenção da diminuição de densidade mineral óssea e de fraturas patológicas em doentes com osteoporose secundária a TPA. [72,75,77] Quando comparado com o ácido zoledrónico num ensaio clínico, os doentes tratados com denosumab apresentaram um menor número de SRE. [77] Os efeitos adversos associados a esta medicação são comparáveis aos do ácido zoledrónico, possuindo, no entanto, menor incidência de complicações renais e de reações de fase aguda, enquanto a hipocalcemia e reações locais relativas à inoculação da vacina ocorrem com maior frequência. [75] Finalmente, o radio-233 é um radiofármaco com emissão de partículas alfa. [69] O radio é um cálcio-mimético, ligando-se preferencialmente a áreas do osso com *turnover* aumentado, como nas metástases osteoblásticas, nas quais a radiação por emissão de partículas alfa irá causar roturas nas cadeias de DNA das células aí presentes. [69,72] Este fármaco possui um espectro de radiação restrito e direcionado, causando menor risco de complicações hematológicas que outros radionucleótidos previamente utilizados. [73] A utilização de radioterapia com radio-233 é possível após quimioterapia com docetaxel ou em regime isolado e estudos demonstram que esta medida terapêutica aumenta a sobrevivência geral do doente e atrasa o surgimento de SRE. [69] Por outro lado, o radio-233 demonstrou, ainda, possuir um efeito paliativo dose-dependente no controlo da dor. [73]

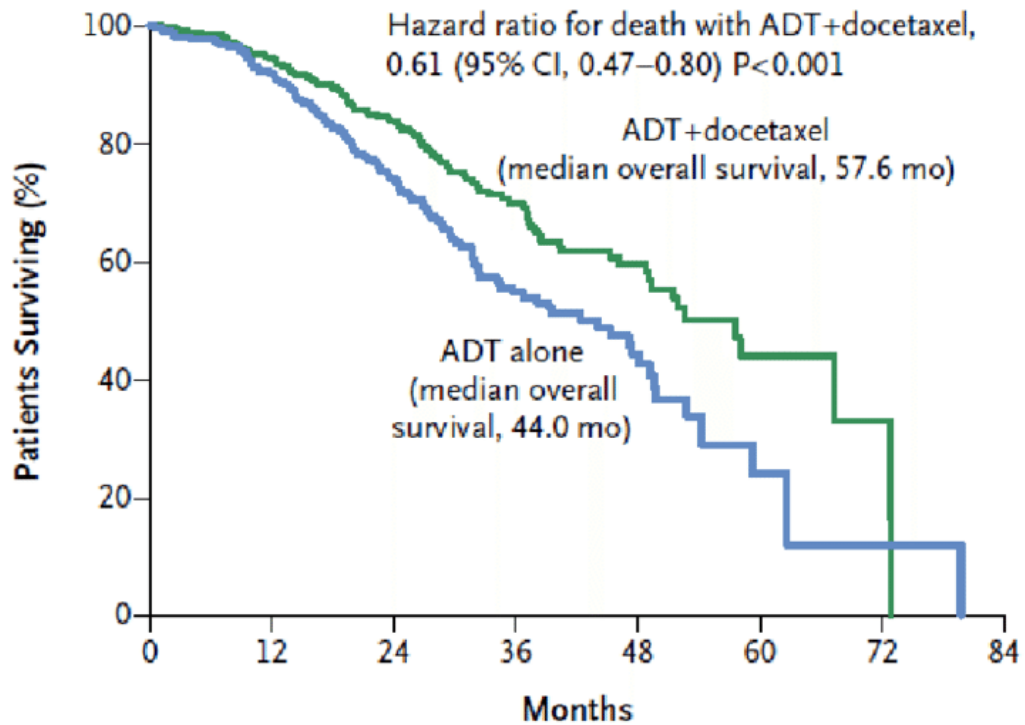
Como previamente abordado, as metástases ósseas no Carcinoma da Próstata podem provocar dor óssea intensa. Assim, a palição da dor é uma outra medida terapêutica importante no tratamento do Carcinoma da Próstata metastizado. [68] O controlo da dor é feito recorrendo a radioterapia externa incidida na lesão óssea provocante de dor ou em risco de fratura e, eventualmente, recorrendo a radionucleótidos cálcio-miméticos, como o

estrôncio-89 (Sr-89) ou o samário-153 (Sm-153) e analgésicos como opióides ou anti-inflamatórios não esteroides. [68,78] Embora a radioterapia externa seja inicialmente eficaz no controlo algico, a progressão da dor pode ocorrer. [68] De facto, o tratamento da dor óssea provocada por metástases é uma área ainda pouco estudada, devido à complexidade dos mecanismos que a causam. No entanto, novos fármacos estão a ser estudados como possíveis métodos de controlo de dor nestes doentes oncológicos. [76]

Como previamente demonstrado, apesar da descoberta de novas terapêuticas, o tratamento das metástases ósseas é, na sua base, paliativo. [73] As modalidades terapêuticas utilizadas neste contexto são principalmente métodos de controlo da sintomatologia, atraso do surgimento de SRE e de aumento discreto da sobrevida global dos doentes.

GRÁFICOS

A All Patients



No. at Risk

ADT+docetaxel	397	333	189	89	46	5	2	0
ADT alone	393	318	168	71	27	3	1	0

https://www.researchgate.net/figure/Overall-Survival-curves-from-the-CHAARTED-study-showing-136-month-improvement-in_fig13_312491329

GRÁFICO 1. RESULTADOS DO ESTUDO CHAARTED, COMPARANDO A SOBREVIDA GLOBAL DA TPA ISOLADA E COMBINADA COM DOCETAXEL

DISCUSSÃO

As metástases ósseas representam a principal fonte de morbi-mortalidade do Carcinoma da Próstata, causando uma grande diminuição da taxa de sobrevivência a 5 anos relacionada com esta patologia. [55,56]

O mecanismo que resulta na formação de metástases à distância no Carcinoma da Próstata é um processo ainda não completamente definido. [46] Admite-se que, de modo a que a formação de metástases à distância no Carcinoma da Próstata ocorra, são necessárias alterações na expressão de genes reguladores do normal ciclo celular. [57] Por outro lado, o processo metastático está dependente de propriedades celulares intrínsecas e de mecanismos celulares adaptativos que confirmam às células tumorais a capacidade de invasão de outros microambientes e de sobrevivência nos mesmos. [56,59] O processo de disseminação das células tumorais, chamado cascata metastática [44,49,50,54,56,58], até ao osso é, igualmente, um processo não totalmente esclarecido. De um modo geral, o mecanismo de formação de metástases envolve interações entre as células tumorais, os osteoblastos, os osteoclastos e a matriz óssea mineralizada. [51] No caso do Carcinoma da Próstata, as lesões ósseas são de natureza osteoblástica. [42]

O estudo continuado da fisiopatologia da metastização óssea no Carcinoma da Próstata, assume um papel primordial na compreensão desta patologia. Por um lado, destaca-se a importância de identificar todos os fatores celulares, humorais ou genéticos envolvidos neste processo. Efetivamente, esse conhecimento poderá auxiliar a descoberta de fatores de risco ou promotores da doença, que possibilitem a identificação de indivíduos predispostos a desenvolver Carcinoma da Próstata metastático. Por outro lado, a identificação destes fatores poderá ser a chave para o desenvolvimento de novos exames que promovam o diagnóstico atempado da patologia oncológica da próstata com predisposição para o desenvolvimento de metástases.

Finalmente, um completo esclarecimento do mecanismo de metastização do Carcinoma da Próstata poderá levar à descoberta de novos alvos terapêuticos e ao desenvolvimento de um tratamento potencialmente curativo que possa substituir as atuais abordagens terapêuticas, fundamentalmente paliativas, utilizadas.

CONCLUSÃO

O Carcinoma da Próstata é uma doença oncológica com elevada taxa de incidência e mortalidade. Efetivamente, apesar de no seu estado localizado se tratar de uma patologia relativamente indolente, uma vez metastizado, torna-se uma doença extremamente agressiva e de prognóstico reservado. O Carcinoma da Próstata metastiza, preferencialmente, para o osso, local onde induz lesões de natureza osteoblástica que provocam um forte impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

O processo de metastização óssea do Carcinoma da Próstata continua, em vários aspetos, a ser uma fonte de mistério na comunidade científica, dado tratar-se de um mecanismo ainda não esclarecido na sua totalidade. Por este motivo, este tema mantém-se extremamente pertinente e importante na atualidade, continuando a ser alvo de vários estudos, pesquisas e ensaios clínicos.

É possível depreender que uma melhor compreensão do mecanismo fisiopatológico da metastização óssea do Carcinoma da Próstata poderá representar um enorme avanço no combate desta entidade patológica. O estudo e consequente descoberta dos mecanismos envolvidos neste processo teria repercussões, não só a nível do Carcinoma da Próstata, como igualmente, em outras doenças oncológicas metastáticas onde o osso assume o papel de órgão-alvo. Deste modo, o estudo da fisiopatologia envolvida na metastização a nível do osso, poderá culminar na redução drástica da taxa de mortalidade associada a um processo maligno, até agora considerado incurável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(22):9575-8.
2. Sathianathen NJ, Konety BR, Crook J, Saad F, Lawrentschuk N. Landmarks in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2018 Oct;15(10):627-642.
3. Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol.* 2017 Jan;27(1):3-10.
4. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Dec 3;8(12):a030361.
5. Barry MJ, Simmons LH. Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. *Med Clin North Am.* 2017 Jul;101(4):787-806.
6. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* 2018 Sep;35(9):1285-1294.
7. Huang TH, Kuo JY, Huang YH, Chung HJ, Huang WJ, Wu HH, Chang YH, Lin AT, Chen KK. Prostate cancer in young adults-Seventeen-year clinical experience of a single center. *J Chin Med Assoc.* 2017 Jan;80(1):39-43.
8. Tikkinen KAO, Dahm P, Lytvyn L, Heen AF, Vernooij RWM, Siemieniuk RAC, Wheeler R, Vaughan B, Fobuzi AC, Blanke MH, Junod N, Sommer J, Stirnemann J, Yoshimura M, Auer R, MacDonald H, Guyatt G, Vandvik PO, Agoritsas T. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018 Sep 5;362:k3581.
9. Mallin B, Røder MA, Lindh M, Frevert S, Brasso K, Lönn L. Palliative Prostate Artery Embolization for Prostate Cancer: A Case Series. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019 Oct;42(10):1405-1412.
10. Langan RC. Benign Prostatic Hyperplasia. *Prim Care.* 2019 Jun;46(2):223-232.

11. De Sousa A, Sonavane S, Mehta J. Psychological aspects of prostate cancer: a clinical review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012 Jun;15(2):120-7.
12. Castillejos-Molina RA, Gabilondo-Navarro FB. Prostate cancer. *Salud Publica Mex.* 2016 Apr;58(2):279-84.
13. Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1095:1-14.
14. Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM, Lista G, Kinzikeeva E, Fossati N, Larcher A, Dell'Oglio P, Mistretta F, Buffi N, Guazzoni G, Lazzeri M. Clinical use of [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives (%p2PSA and Prostate Health Index) for the detection of prostate cancer: a review of the literature. *Korean J Urol.* 2014 Jul;55(7):436-45.
15. Satkunasivam R, Zhang W, Trachtenberg J, Toi A, Yu C, Diamandis E, Kattan MW, Narod SA, Nam RK. Human kallikrein-2 gene and protein expression predicts prostate cancer at repeat biopsy. *Springerplus.* 2014 Jun 11;3:295.
16. Streicher J, Meyerson BL, Karivedu V, Sidana A. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. *Ther Adv Urol.* 2019 Aug 28;11:1756287219870074.
17. Mongiat-Artus P, Avenin D. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers de la prostate chez l'homme de plus de 75 ans [Management of prostate cancer in patients older than 75 years]. *Presse Med.* 2017 Oct;46(10):948-953. French.
18. Litwin MS, Tan HJ. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA.* 2017 Jun 27;317(24):2532-2542.
19. Hübner N, Shariat S, Remzi M. Prostate biopsy: guidelines and evidence. *Curr Opin Urol.* 2018 Jul;28(4):354-359.
20. Mendhiratta N, Taneja SS, Rosenkrantz AB. The role of MRI in prostate cancer diagnosis and management. *Future Oncol.* 2016 Nov;12(21):2431-2443.
21. Renard-Penna R, Mozer P, Lunelli L, Cussenot O. Place de l'imagerie IRM, des biopsies en fusion d'image et des nouveaux marqueurs dans la stratégie diagnostique des cancers

- de la prostate [Role of prostate MRI, TRUS fusion biopsies and new markers in the diagnostic strategy of prostate cancer]. *Presse Med.* 2017 Oct;46(10):928-934. French.
22. Eapen RS, Nzenza TC, Murphy DG, Hofman MS, Cooperberg M, Lawrentschuk N. PSMA PET applications in the prostate cancer journey: from diagnosis to theranostics. *World J Urol.* 2019 Jul;37(7):1255-1261.
 23. Brawley S, Mohan R, Nein CD. Localized Prostate Cancer: Treatment Options. *Am Fam Physician.* 2018 Jun 15;97(12):798-805.
 24. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol.* 2018 Apr;36(4):609-621
 25. Evans AJ. Treatment effects in prostate cancer. *Mod Pathol.* 2018 Jan;31(S1):S110-121.
 26. Podder TK, Fredman ET, Ellis RJ. Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1096:31-47.
 27. Gordon L, Dickinson A, Offredy M. Information in radiotherapy for men with localised prostate cancer: An integrative review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019 May;28(3):e13085.
 28. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R, Shah PS, Danjoux C, Nam RK. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1):21-30.
 29. Wertz RP, Eggener SE. Novel focal therapy treatment options for prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2018 Mar;28(2):178-183.
 30. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, Studer UE. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012 Jan;61(1):11-25.
 31. Amiya Y, Yamada Y, Sugiura M, Sasaki M, Shima T, Suzuki N, Nakatsu H, Murakami S, Shimazaki J. Treatment of locally advanced prostate cancer (Stage T3). *Jpn J Clin Oncol.* 2017 Mar 1;47(3):257-261.

32. Buck DW 2nd, Dumanian GA. Bone biology and physiology: Part I. The fundamentals. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Jun;129(6):1314-20.
33. Mabileau G. Interplay between bone and incretin hormones: A review. *Morphologie*. 2017 Mar;101(332):9-18.
34. Doherty AH, Ghalambor CK, Donahue SW. Evolutionary physiology of bone: bone metabolism in changing environments. *Physiology (Bethesda)*. 2015 Jan;30(1):17-29.
35. Liu Y, Zhang XL, Chen L, Lin X, Xiong D, Xu F, Yuan LQ, Liao EY. Epigenetic mechanisms of bone regeneration and homeostasis. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016 Nov;122(2):85-92.
36. Liu Y, Zhang XL, Chen L, Lin X, Xiong D, Xu F, Yuan LQ, Liao EY. Epigenetic mechanisms of bone regeneration and homeostasis. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016 Nov;122(2):85-92.
37. Blair HC, Larrouture QC, Li Y, Lin H, Beer-Stoltz D, Liu L, Tuan RS, Robinson LJ, Schlesinger PH, Nelson DJ. Osteoblast Differentiation and Bone Matrix Formation In Vivo and In Vitro. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017 Jun;23(3):268-280.
38. Rucci N, Teti A. The "love-hate" relationship between osteoclasts and bone matrix. *Matrix Biol*. 2016 May-Jul;52-54:176-190.
39. Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJ, Duarte JA. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports Med*. 2014 Jan;44(1):37-53.
40. Burr DB. Changes in bone matrix properties with aging. *Bone*. 2019 Mar;120:85-93.
41. Unal M, Creecy A, Nyman JS. The Role of Matrix Composition in the Mechanical Behavior of Bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Jun;16(3):205-215
42. Weidle UH, Birzele F, Kollmorgen G, Rürger R. Molecular Mechanisms of Bone Metastasis. *Cancer Genomics Proteomics*. 2016 Jan-Feb;13(1):1-12
43. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *J Bone Miner Res*. 2018 Dec;33(12):2099-2113. doi: 10.1002/jbmr.3618. Epub 2018 Nov 26.

44. Ren G, Esposito M, Kang Y. Bone metastasis and the metastatic niche. *J Mol Med (Berl)*. 2015 Nov;93(11):1203-12.
45. He F, Matsumoto Y. Basic and clinical associations between bone and cancer. *Immunol Med*. 2020 Sep;43(3):103-106.
46. Esposito M, Guise T, Kang Y. The Biology of Bone Metastasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jun 1;8(6):a031252.
47. DiNatale A, Fatatis A. The Bone Microenvironment in Prostate Cancer Metastasis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1210:171-184.
48. Hiraga T. Bone metastasis: Interaction between cancer cells and bone microenvironment. *J Oral Biosci*. 2019 Jun;61(2):95-98.
49. Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017 Aug 11;36(1):108.
50. Robert J. Biologie de la métastase [Biology of cancer metastasis]. *Bull Cancer*. 2013 Apr 1;100(4):333-42. French.
51. Futakuchi M, Fukamachi K, Suzui M. Heterogeneity of tumor cells in the bone microenvironment: Mechanisms and therapeutic targets for bone metastasis of prostate or breast cancer. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Apr 1;99(Pt B):206-211.
52. Buenrostro D, Mulcrone PL, Owens P, Sterling JA. The Bone Microenvironment: a Fertile Soil for Tumor Growth. *Curr Osteoporos Rep*. 2016 Aug;14(4):151-8.
53. Zhang X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019 Nov 21;39(1):76.
54. Berish RB, Ali AN, Telmer PG, Ronald JA, Leong HS. Translational models of prostate cancer bone metastasis. *Nat Rev Urol*. 2018 Jul;15(7):403-421.

55. Guo L, Lin M, Cheng Z, Chen Y, Huang Y, Xu K. Identification of key genes and multiple molecular pathways of metastatic process in prostate cancer. *PeerJ*. 2019 Oct 17;7:e7899.
56. Rycaj K, Li H, Zhou J, Chen X, Tang DG. Cellular determinants and microenvironmental regulation of prostate cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2017 Jun;44:83-97
57. Chandran UR, Ma C, Dhir R, Bisceglia M, Lyons-Weiler M, Liang W, Michalopoulos G, Becich M, Monzon FA. Gene expression profiles of prostate cancer reveal involvement of multiple molecular pathways in the metastatic process. *BMC Cancer*. 2007 Apr 12;7:64.
58. Micalizzi DS, Maheswaran S, Haber DA. A conduit to metastasis: circulating tumor cell biology. *Genes Dev*. 2017 Sep 15;31(18):1827-1840.
59. Harryman WL, Warfel NA, Nagle RB, Cress AE. The Tumor Microenvironments of Lethal Prostate Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1210:149-170.
60. Barthel SR, Hays DL, Yazawa EM, Opperman M, Walley KC, Nimrichter L, Burdick MM, Gillard BM, Moser MT, Pantel K, Foster BA, Pienta KJ, Dimitroff CJ. Definition of molecular determinants of prostate cancer cell bone extravasation. *Cancer Res*. 2013 Jan 15;73(2):942-52.
61. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018 Sep 1;32(17-18):1105-1140.
62. Massagué J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature*. 2016 Jan 21;529(7586):298-306.
63. Graff JN, Beer TM. Reducing Skeletal-Related Events in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Jun;29(6):416-23.
64. Vignani F, Bertaglia V, Buttigliero C, Tucci M, Scagliotti GV, Di Maio M. Skeletal metastases and impact of anticancer and bone-targeted agents in patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016 Mar;44:61-73.

65. Hong S, Youk T, Lee SJ, Kim KM, Vajdic CM. Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer: A Korean nationwide health insurance database study. *PLoS One*. 2020 Jul 17;15(7):e0234927.
66. Gartrell BA, Saad F. Pathologic fracture in patients with metastatic prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2014 Nov;24(6):595-600.
67. Yang M, Liu C, Yu X. Skeletal-related adverse events during bone metastasis of breast cancer: current status. *Discov Med*. 2019 May;27(149):211-220.
68. Zustovich F, Pastorelli D. Therapeutic management of bone metastasis in prostate cancer: an update. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016 Nov;16(11):1199-1211.
69. Komura K, Sweeney CJ, Inamoto T, Ibuki N, Azuma H, Kantoff PW. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int J Urol*. 2018 Mar;25(3):220-231.
70. Park JC, Eisenberger MA. Advances in the Treatment of Metastatic Prostate Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2015 Dec;90(12):1719-33.
71. Ritch C, Cookson M. Recent trends in the management of advanced prostate cancer. *F1000Res*. 2018 Sep 21;7:F1000 Faculty Rev-1513.
72. Rosino-Sánchez A. Manejo preventivo de la enfermedad ósea en cáncer de próstata avanzado [Preventive management of bone disease in advanced prostate cancer.]. *Arch Esp Urol*. 2018 Mar;71(3):258-266. Spanish.
73. Camacho A, Jerez S. Bone metastasis treatment modeling via optimal control. *J Math Biol*. 2019 Jan;78(1-2):497-526.
74. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med*. 2019 Jan 27;70:479-499.
75. Bienz M, Saad F. Management of bone metastases in prostate cancer: a review. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015 Sep;9(3):261-7.
76. Mohammad KS, Fournier PG, Guise TA, Chirgwin JM. Agents targeting prostate cancer bone metastasis. *Anticancer Agents Med Chem*. 2009 Dec;9(10):1079-88.

77. Suzman DL, Boikos SA, Carducci MA. Bone-targeting agents in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2014 Sep;33(2-3):619-28. doi: 10.1007/s10555-013-9480-2.
78. Kratochwil C, Haberkorn U, Giesel FL. Radionuclide Therapy of Metastatic Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2019 Jul;49(4):313-325.