U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Implicações da mutação BRCA na neoplasia da próstata

Diogo Filipe Leite Vieira

M

2023



Implicações da mutação BRCA na neoplasia da próstata

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Diogo Filipe Leite Vieira

Aluno do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Número mecanográfico: 201707304

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Travessa Joaquim Lopes Pintor, nº 42, 4405-869 Vila Nova de Gaia

Endereço eletrónico: up201707304@edu.icbas.up.pt

Orientador: Doutora Joana Teresa Febra Gonçalves

Assistente Hospitalar de Oncologia Médica – Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Assistente convidada, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Afiliação: Centro Hospitalar Universitário de Santo António e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Coorientador: Professor Doutor António Manuel Ferreira Araújo

Diretor do serviço de Oncologia Médica – Centro Hospitalar Universitário de Santo António

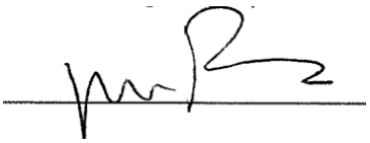
Professor Catedrático convidado, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Afiliação: Centro Hospitalar Universitário de Santo António e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço: Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Diogo Filipe Leite Vieira

Assinatura do Estudante



Assinatura do Orientador

António Araújo

Assinado de forma digital por António Araújo
Dados: 2022.10.19 13:41:35 +01'00'

Assinatura do Coorientador

Porto, Junho 2023

Agradecimentos

Em primeiro lugar, um especial agradecimento à Doutora Joana Teresa Febra Gonçalves por todo o acompanhamento, disponibilidade e dedicação na orientação desta dissertação. Aproveito para agradecer, igualmente, ao Professor Doutor António Manuel Ferreira Araújo pelo acompanhamento e auxílio prestados.

Em segundo lugar, quero agradecer à minha família e amigos por todo o apoio, acompanhamento e paciência demonstrada ao longo deste meu percurso pessoal e académico.

Ao senhor M. e respetiva família, o meu singelo agradecimento pela simpatia e por me permitir acompanhar e conhecer a sua história. Foram uma peça importante que me possibilitou aprofundar os meus conhecimentos não só sobre o cancro da próstata, mas também sobre a prática da Medicina em si, que vai muito além de "tratar doenças".

Por fim, agradecer aos meus colegas e professores de curso por me inspirarem a ser cada vez melhor.

Resumo

O cancro da próstata é uma neoplasia frequente com relativamente bom prognóstico sendo diagnosticada na maioria das vezes na sua forma localizada. Estes doentes vivem relativamente bem com o tumor, acabando muitas vezes por falecer devido a causas extra oncológicas. Não obstante, o problema surge quando a doença evolui para a forma disseminada, com especial atenção para a variante resistente à castração. Nestes casos, o prognóstico é mais sombrio com uma evolução rápida da doença e uma fraca resposta às terapêuticas habituais, nomeadamente à hormonoterapia.

A solução para estes casos poderá estar no genoma das células neoplásicas, atendendo à elevada incidência de mutações que estas apresentam e que poderão ser alvo de intervenções terapêuticas. Um caso específico é a mutação no gene BRCA, presente numa percentagem considerável de casos de cancro da próstata metastizado resistente à castração, e que está igualmente presente em tumores de outra índole, como por exemplo o cancro da mama. Nestes casos, o recurso a inibidores da PARP tem vindo a demonstrar resultados promissores.

Assim, os objetivos desta dissertação passam por descrever o que existe até à data na literatura em relação à influência da mutação no gene BRCA no desenvolvimento e progressão da neoplasia da próstata, bem como averiguar o impacto dos inibidores da PARP no tratamento do cancro da próstata com esta mutação. A literatura de interesse foi selecionada a partir das plataformas PubMed, Google Scholar e Science Direct.

Será ainda apresentado um caso clínico representativo da temática em questão e discutida a abordagem e seguimento preconizado ao mesmo, tendo por base os conhecimentos retirados da revisão bibliográfica feita previamente.

Palavras-chave: *Prostate cancer, BRCA mutations, PARP inhibitors, DNA Damage repair*

Abstract

Prostate Cancer is a frequent tumour among men and it is diagnosed most of the times in its localized form. Consequently, its prognostic is usually favourable. Prostate cancer patients often die due to other causes rather than cancer. In spite of, when the disease progresses to its advanced form, more specifically the castration resistant variant, the outcome is usually not so positive. Castrate Resistant Prostate Cancer is related with poor response to the conventional therapies, such as hormonotherapy, which complicates the management of these patients.

The solution may well be in the neoplastic cells' genome owing to the fact that these cells typically present with a vast number of mutations that can be used as a target to more specific therapies. An example of what has been previously said is the BRCA mutation, that is present in a considerable number of Castrate Resistant Prostate Cancer cases. It is also present in other types of cancer, such as the breast cancer. In these cases, the use of a novel therapy based on PARP inhibitors has shown promising results.

Therefore, in this article it will be discussed the influence of BRCA mutations in the development of prostate cancer and its clinical outcomes. It will also be point of discussion the impact that the use of PARP inhibitors might have in this situation. Literature searches were conducted using the PubMed, Google Scholar and Science Direct databases.

It will also be presented a case report where it will be discussed the patient's management taking into consideration what is said in the literature.

Keywords: *Prostate cancer, BRCA mutations, PARP inhibitors, DNA Damage repair*

Lista de Abreviaturas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ADT – Terapia de Privação de Androgénios

AR – Recetores Adrenais

ATM – Gene Ataxia Telangiectasia Mutado

ATR – Gene Ataxia Telangiectasia e proteína relacionada Rad 3

BRCA – *Breast Cancer Gene*

CHUdSA – Centro Hospitalar Universitário de Santo António

CHEK2 – *Checkpoint* Kinase *2*

CSS – *Cause Specific Overall Survival*

DDR – *DNA Damage Response*

DNA-PKcs – Proteína Quinase dependente de ADN, subunidade catalítica

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*

ECOG PS - *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale*

ESMO – Sociedade Europeia de Oncologia Médica

IFN - Interferão

IPO-Porto – Instituto Português de Oncologia do Porto

LUTS – Sintomas do aparelho urinário inferior

MED12 – *Mediator Complex subunit 12*

PALB2 – *Partner and Localizer of BRCA2*

PAP – Programa de Acesso Precoce

PARP – Poli (ADP-ribose) Polimerase

PD-1 – Proteína de morte celular programada

PD-L1 – Ligando da Proteína de morte celular programada

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

PMSA – Antigénio específico da membrana da próstata

PSA – Antigénio específico da próstata

RPA – *Replication Protein A*

RB1 – *Retinoblastoma 1 Gene*

RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*

RM – Ressonância Magnética

SLM – Sobrevivência livre de metastização

TAC – Tomografia Axial Computorizada

Tp53 – Gene proteína tumoral p53

TRO – Taxa de resposta objetiva

Lista de Figuras

Figura 1 – Cintigrafia Óssea com captação difusa de 99mTc-Hidroxidifosfonato sugestiva de metastização óssea no esqueleto axial e apendicular

Figura 2 –Evolução temporal do valor de PSA

Figura 3 – TAC pulmonar demonstrativa da evolução da afetação do parênquima pulmonar

Índice

Agradecimentos i
Resumo ii
Abstract iii
Lista de Abreviaturas iv
Lista de Figuras vi
1. Introdução 1
2. Cancro da Próstata 2
2.1) Conceitos gerais 2
2.2) Diagnóstico e rastreio 3
2.3) Cancro da próstata metastizado 5
2.3.1) Cancro da próstata resistente à castração 6
2.4) Tratamento do cancro da próstata 7
3.*DNA Damage Response* 8
3.1) Sistemas de reparação de lesões na dupla hélice do ADN 9
3.2) Genes BRCA 10
4.Neoplasia da próstata e mutação BRCA 11
4.1) Incidência da mutação BRCA no cancro da próstata 11
4.2) Influência da mutação BRCA 12
4.3) Tratamento da variante com mutação BRCA 14
4.3.1) Estudos clínicos da eficácia dos inibidores da PARP 14
4.3.2) Mecanismo de ação 17
4.3.3) Da teoria à prática 17
4.4) Estudo genético: sim ou não? 21
5.Caso clínico 22
5.1) Discussão 24
6.Conclusão 26
7. Apêndice Figuras 28
8. Referências 30

1. Introdução

A grande maioria dos tumores malignos da próstata são adenocarcinomas que se localizam preferencialmente na zona periférica deste órgão. A idade média de diagnóstico situa-se em torno dos 60 anos.[1, 2]

Apesar da sua alta incidência, é um cancro relativamente benigno devido ao seu desenvolvimento lento o que leva a que muitas vezes seja detetado nas formas localizadas e, consequentemente, passível de tratamento curativo.[1] O problema surge quando a neoplasia evolui para as formas metastizadas, que requerem abordagens terapêuticas mais abrangentes e agressivas, com mais efeitos adversos e resultados terapêuticos não tão satisfatórios.[1, 3] Existe uma variante destas formas metastizadas, a resistente à castração, que torna o panorama ainda mais sombrio.[4] Esta situação deve-se à perda de viabilidade das estratégias terapêuticas convencionais para as formas disseminadas da doença, como por exemplo a hormonoterapia, e à ausência de alternativas viáveis, não obstante o advento de novas modalidades terapêuticas.[4, 5] Desta forma, torna-se imperativo a procura e descoberta de novas estratégias para fazer face a esta problemática.

Uma característica que tem vindo a ser alvo de investigação é a possibilidade de usar terapêutica dirigida a alvos genéticos e moleculares das células neoplásicas, à semelhança do que se faz noutros tumores como o cancro da mama. Vários estudos têm sido realizados na tentativa de indagar a prevalência de certas mutações nas células tumorais prostáticas e respetivas metástases.[5]

Verificou-se que as formas metastizadas apresentam um maior número de mutações genéticas que as formas localizadas, sendo que uma percentagem considerável das mesmas ocorre ao nível dos genes envolvidos nos sistemas de reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN), nomeadamente no *Breast Cancer gene* (BRCA). Este facto assume a sua importância na medida em que poderá abrir portas a novas estratégias e abordagens terapêuticas para tumores com este fenótipo.[5, 6]

Com base nos resultados promissores relativos ao uso de uma classe de fármacos, conhecidos como inibidores da Poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), noutros tumores que apresentam este tipo de mutações, como acontece no cancro da mama ou ovário, tem sido estudada a possibilidade de recorrer a este grupo farmacológico em casos de cancro da próstata metastizado resistente à castração que possuam mutações nos genes envolvidos nos sistemas de reparação do ADN, especialmente os genes BRCA.[6]

2. Cancro da Próstata

2.1) Conceitos gerais

A próstata é uma glândula que faz parte do sistema reprodutor masculino. É responsável pela formação do líquido prostático, que compõe o sémen, enriquecendo-o de substâncias que aumentam a viabilidade dos espermatozóides. Do ponto de vista anatómico, a próstata localiza-se distalmente ao colo vesical, proximalmente ao diafragma pélvico e anteriormente à ampola retal, envolvendo a porção superior da uretra (uretra prostática). Está dividida em 3 porções: área central, de transição e periférica. Esta última é especialmente importante já que constitui sensivelmente 70% da glândula e onde a maioria dos tumores malignos da próstata se desenvolvem.[1, 2]

O cancro da próstata é a segunda neoplasia mais frequentemente diagnosticada e representa a quinta principal causa de morte por cancro no sexo masculino a nível mundial, sendo inclusive a principal causa de morte por cancro em alguns países ocidentais.[3, 5, 7] É uma patologia que afeta, sobretudo, os países desenvolvidos.[3, 7] Segundo os dados mais recentes da GLOBOCAN, em 2020, foram registados 1 414 259 novos casos em todo o mundo e 375 304 óbitos devido à doença.[8, 9] Em Portugal o panorama é semelhante. O cancro da próstata é o mais frequente no sexo masculino e o terceiro mais mortífero.[10, 11] Em 2020 surgiram 6759 novos casos e registados 1917 óbitos devido à doença.[10, 11] Os dados mais recentes apontam para um aumento da prevalência desta neoplasia, sendo que em 2040 estima-se que se atinjam à volta de 2 milhões de novos casos por ano e 740 mil mortes/ano em todo o mundo.[7] Este facto pode ser explicado pelo aumento da esperança média de vida, bem como pelo aumento da massa populacional.[7] Contudo, importa mencionar que este padrão de aumento dos números pode não se verificar em todos as regiões do globo, uma vez que depende de vários fatores como a suscetibilidade genética, as políticas de rastreio ou o acesso aos cuidados de saúde.[3, 7] Existe uma clara variação da incidência desta neoplasia em termos mundiais, sendo mais frequente no ocidente europeu, continente americano (centro e Sul) e África Subsariana. O continente asiático e o norte de África são as regiões com menor incidência.[7]

Existem poucos fatores de risco bem estabelecidos, sendo que a idade, a raça negra e a história familiar de neoplasia da próstata são os únicos comumente aceites.[7, 12] De facto, cada vez mais tem sido estudada a influência da genética no desenvolvimento desta neoplasia. Atualmente, é sabido que mutações em determinados genes afetam o desenvolvimento desta neoplasia, tanto no que toca à idade de apresentação, desenvolvimento/progressão da doença e capacidade de metastização.[3] Aqui, importa desde já salientar as mutações nos genes BRCA (BRCA1 e BRCA2), que estão associados a formas de neoplasia mais agressivas e com pior prognóstico, e outras comuns

como no gene da proteína tumoral p53 (Tp53) ou no gene dos recetores adrenais (AR). [6, 13] Outros fatores parecem ter influência no desenvolvimento desta patologia, tais como a obesidade, o estilo de vida, a dieta, o tabaco, entre outros.[7] Estes dados são sugeridos com base na evidência que populações com baixa incidência desta neoplasia (como a população asiática), quando emigram para países com alta incidência da doença, a taxa de deteção nestas comunidades é superior quando comparada com a população do seu país de origem.[3] Não obstante, a forma como estes fatores influenciam o aparecimento e desenvolvimento desta neoplasia ainda não é claro.[7] Importa ainda mencionar que esta é uma neoplasia, à semelhança do cancro da mama, que é fortemente influenciada pela exposição hormonal, mais precisamente a exposição a androgénios.[3, 14] A testosterona, particularmente a sua forma ativa, a dihidrotestosterona, aumenta o crescimento e proliferação celular da próstata.[1, 3, 12, 14]

É uma doença que afeta sobretudo homens na sexta década de vida, com uma idade média ao diagnóstico de 66 anos.[12] Apesar da alta incidência, é uma neoplasia com bom prognóstico pelo seu desenvolvimento lento. Ao diagnóstico, 76% dos doentes apresentam doença localizada, 13% com metastização ganglionar regional e somente 6% com metastização à distância. [14]

O prognóstico é, naturalmente, pior para os casos de doença metastizada. A sobrevivência aos 5 anos para o cancro localizado é de cerca de 99% sendo que para as formas metastizadas este valor desce para os 29,3%.[15]

2.2) Diagnóstico e rastreio

Clinicamente, a neoplasia da próstata pode-se manifestar sob a forma de hematúria e sintomas urinários de esvaziamento ou enchimento que vão desde a urgência miccional, diminuição da força do jato, sensação de esvaziamento incompleto, entre outros.[3, 12] Sintomas inespecíficos como astenia, perda ponderal ou anorexia também podem estar presentes, fazendo parte do chamado síndrome consumptivo.[3, 12] No entanto, estes sintomas só costumam aparecer em fases avançadas da doença, acabando os doentes por permanecer assintomáticos na grande maioria das vezes.[3] A suspeita deste diagnóstico pode ser feita com base nos dados obtidos no exame do toque retal e nos valores do antigénio específico da próstata (PSA) no sangue.[3, 16] Importa salientar este último tendo em conta a controvérsia que existe no seio da comunidade cientifico-clínica relativamente ao seu uso.[12] O PSA é uma glicoproteína secretada pelas células epiteliais da próstata.[3] Efetivamente, o seu valor encontra-se aumentado em casos de cancro da próstata, contudo, é um marcador

específico desta glândula e não de cancro da próstata.[3] Por outras palavras, é um teste com baixa especificidade já que pode estar aumentado noutras situações, como por exemplo na hiperplasia benigna da próstata ou na prostatite.[3] Consequentemente, são necessários mais dados para chegar ao diagnóstico, tal como a informação obtida a partir do toque retal ou exames de imagem como a Ressonância Magnética (RM).[16] Salienta-se ainda que o diagnóstico definitivo só é passível de ser feito com base numa biópsia do tecido prostático.[3, 16] A biópsia é realizada por via transperineal uma vez que deteta mais viavelmente a presença de cancro e com menos efeitos adversos quando comparada com a via transretal.[16]

Por toda a questão inerente à validade do PSA como teste de rastreio, não existe um rastreio populacional preconizado para esta neoplasia.[16] Por um lado, o rastreio aumentaria a taxa de deteção em fases precoces da doença e, consequentemente, diminuía a mortalidade. Por outro lado, a alta probabilidade de ocorrerem falsos positivos e o risco de sobrediagnóstico e sobretratamento sobrepõem-se ao benefício da deteção precoce da doença.[3, 16]

Na prática, o que acontece em diversos países, inclusive em Portugal, é que há um rastreio oportunístico.[17] Em doentes com idades compreendida entre os 50 e os 75 anos é possível determinar o PSA juntamente com a palpação da próstata após discussão com os doentes dos riscos e benefícios dessa prática.[17] A Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) recomenda que o rastreio com PSA seja iniciado aos 50 anos na população em geral, aos 45 anos naqueles que tenham história familiar da neoplasia ou sejam de raça negra e a partir dos 40 anos a quem tenha sido detetada a mutação no gene BRCA1/2.[16] Posteriormente, o algoritmo varia conforme os níveis de PSA e os achados no toque retal. Em suma, se o toque retal evidenciar achados sugestivos de neoplasia (consistência dura, aumento de tamanho, irregularidade ao toque), há indicação para realização de biópsia.[17] Se o toque retal for inocente, avaliam-se os valores de PSA total: caso seja superior a 10 ng/mL, uma vez que o risco de ter malignidade é superior a 50%, tem indicação para biópsia.[3, 17] Se os valores forem inferiores a 2.5 ng/mL, o risco de malignidade é baixo e, portanto, não é necessário prosseguir o estudo, recomendando-se a reavaliação de 2 em 2 anos. Se o valor estiver entre 2.5 e 4 ng/mL, também não há indicação para prosseguir o estudo, no entanto reavalia-se com uma periodicidade anual. Se os valores estiverem entre 4 e 10 ng/mL, a chamada zona cinzenta, como o risco de malignidade é de cerca de 25%, considera-se o rácio PSA livre/total.[3, 17] Nestes casos, se o rácio for inferior a 25% prossegue-se o estudo, caso seja superior a 25% está recomendado o controlo anual.[17] Importa ainda mencionar que antes da realização de biópsia é necessário um exame de imagem para identificar a lesão, especialmente a RM multiparamétrica.[3, 16]

A biópsia, para além de permitir realizar o diagnóstico, possibilita também a avaliação da agressividade do tumor e, naturalmente, do seu prognóstico.[18] A partir da análise do grau de diferenciação celular e da arquitetura celular, os tumores são estratificados em 5 graus de risco, sendo o grau 1 o menos indiferenciado e o grau 5 o mais indiferenciado.[19] Pela elevada variação celular encontrada nas peças histológicas, consideram-se os dois tipos de diferenciação celular mais frequentes na peça histológica, realizando a soma dos mesmos.[18] A este sistema de classificação designamos por *score de Gleason*.[18, 19] Assim, um *Gleason* até 6 representa uma neoplasia de baixo grau, um *Gleason* de 7 um tumor de médio grau e um *Gleason* superior a 8, representa um cancro de alto grau.[1, 18, 20] Importa ainda clarificar que um *Gleason* de 7 (4+3) é diferente de um *Gleason* igualmente de 7 (3+4). A primeira situação é mais grave já que indica que o tipo celular mais frequentemente detetado, encontra-se num estadio mais indiferenciado.[20, 21]

Feito o diagnóstico de neoplasia da próstata é necessário estadiar a doença, isto é, avaliar a extensão do envolvimento da neoplasia quer pela invasão dos tecidos adjacentes quer pela presença de tecido tumoral à distância. Este passo é importante na medida em que irá orientar o tratamento. À semelhança de outras neoplasias, o sistema de estadiamento TNM é o utilizado (T-Tumor primário; N-Envolvimento ganglionar; M-Metástases à distância).[22] Os exames de imagem assumem especial preponderância neste casos. Os mais frequentemente utilizados são a RM multiparamétrica que permite a avaliação da extensão local do tumor, com análise do tecido periprostático. A Cintigrafia Óssea é útil para despistar envolvimento ósseo pelo tumor e a Tomografia Axial Computorizada (TAC) é um exame válido para avaliar envolvimento ganglionar e metastização à distância. Para detetar recorrências, a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) com radioisótopos, nomeadamente o antigénio específico da membrana da próstata (PMSA), é um exame com maior sensibilidade e especificidade, útil em algumas situações.[23, 24]

2.3) Cancro da próstata metastizado

Quando há extensão do tumor para outras áreas do corpo como gânglios linfáticos ou órgãos dizemos estar perante doença metastizada.[3, 12] Mesmo em doentes que tenham sido submetidos a tratamento curativo, como a prostatectomia radical, pode haver recidiva de doença, sendo detetada pela presença do tumor regionalmente, à distância ou somente por um aumento do valor de PSA, sem que sejam verificadas lesões neoplásicas.[3, 25]

O tumor pode expandir e invadir outras áreas de três formas: por contiguidade dos tecidos, por via linfática ou por via hematogénea.[26] A metastização ocorre mais frequentemente a nível ósseo (84%), nomeadamente para os ossos pélvicos, coluna e costelas. De seguida, os locais mais comumente metastizados são os gânglios linfáticos (10,6%) e fígado (10,2%).[27, 28]

Para a correta identificação e localização das metástases são necessários exames complementares de diagnóstico, nomeadamente exames de imagem, como o TAC e a Cintigrafia Óssea. Efetivamente, um dos principais indicadores de recorrência da doença após tratamento é a subida do valor de PSA e durante alguns anos estudou-se a possibilidade de usar o seu valor para confirmar ou excluir doença metastizada, tendo-se chegado à seguinte conclusão: um valor de PSA superior a 100ng/mL representa um valor preditivo positivo para a presença de metástases de 74% e, quando inferior a 10ng/dL, o valor preditivo negativo é de 98%.[29] No entanto, só o valor de PSA não é suficiente para determinar a presença das mesmas já que dependerá de outros fatores como o estadio T e o *score de Gleason* e, mesmo tendo estas variáveis em consideração, não se consegue confirmar a presença de metastização sem o recurso a exames de imagem.[30] Assim, a imagiologia assume especial importância para o diagnóstico de doença metastizada.[30]

2.3.1) Cancro da próstata resistente à castração

Ocasionalmente, assiste-se a uma progressão da doença em indivíduos com cancro da próstata metastizado sob tratamento hormonal, que tenha sido inicialmente eficaz.[31] Por definição, entende-se estar perante um cancro da próstata resistente à castração quando os níveis de testosterona são inferiores a 50ng/dL e verifica-se uma das seguintes situações: Progressão bioquímica da doença (3 elevações consecutivas de PSA com intervalos mínimos de 1 semana, sendo que pelo menos duas das elevações sejam no mínimo 50 % do valor do *nadir* e um PSA > 2ng/mL) ou progressão imagiológica (identificação de duas novas lesões ósseas ou uma visceral).[4, 31]

O mecanismo pelo qual esta resistência se desenvolve ainda não é claro. No entanto, algumas teorias têm surgido nesse âmbito e podem ser agrupadas em: dependentes dos recetores adrenais ou independentes destes mesmos recetores.[32] A primeira situação é a mais comum e resulta de diversos fatores: mutações no gene codificante dos recetores adrenais; sobreexpressão dos mesmos recetores; capacidade do recetor funcionar sem que esteja acoplado ao seu ligando; produção intraprostática de testosterona a partir dos androgénios adrenais (relembrar que as suprarrenais continuam a produzir androgénios mesmo sob hormonoterapia que bloqueia o eixo hipotálamo-

hipófise-testículo). Todas estas situações culminam na ativação do recetor adrenal mesmo com níveis de androgénios baixos.[32, 33]

Já em relação aos mecanismos não dependentes dos recetores adrenais, a literatura não é tão clara, sendo uma temática que só recentemente tem sido foco de investigação. Algumas teorias sugerem que o próprio ambiente privado do estímulo adrenal favorece o crescimento de células prostáticas que apresentam baixos níveis destes recetores e que, por isso, não dependem destes para o seu crescimento. Ora a aquisição de características neoplásicas por parte destas células (como por exemplo os tumores neuroendócrinos) leva à recorrência da neoplasia sem que, contudo, responda à terapêutica hormonal existente. Outras teorias assentam na diferenciação celular para um estado prévio do desenvolvimento celular, tais como as células estaminais, em que não há expressão dos recetores adrenais e, como consequência, a influência destes recetores no crescimento da célula é nula.[32, 34]

2.4) Tratamento do cancro da próstata

A escolha do melhor tratamento está dependente de diversas variáveis, desde fatores clínicos, histológicos e de condições do próprio doente. O nível de PSA à altura do diagnóstico, o *score de Gleason*, o estadio da doença, o perfil urodinâmico, a idade, as comorbilidades existentes e a própria preferência do doente são alguns dos fatores que devem ser tidos em consideração.[3]

Assim, de uma forma sumária, a abordagem às formas localizadas da neoplasia da próstata vai desde a vigilância ativa, radioterapia ou a estratégias mais invasivas como a prostatectomia radical.[3, 14] Já para as formas metastizadas ou em situações de recaída após tratamento inicial para as formas localizadas, existem opções como a castração física ou química - hormonoterapia (Terapia de Privação Androgénica, ADT) - quimioterapia ou a radioterapia.[3, 14, 26]

Nos casos avançados, a hormonoterapia é sem dúvida uma excelente arma terapêutica. No entanto, por vezes, há uma progressão da doença mesmo que o doente esteja em níveis de castração. Esta é de facto uma variante agressiva, com mau prognóstico e que até 2004 o tratamento consistia somente na paliação.[31] Contudo, na última década tem-se assistido ao surgimento de novas possibilidades direcionadas ao cancro da próstata não hormono-sensível. Opções como: quimioterapia (Docetaxel e Cabazitaxel), novos agentes de hormonoterapia (Abiraterona, Enzalutamida e mais recentemente Apalutamida/Darolutamida), terapia dirigida às metástases

ósseas (Radio223) e imunoterapia (Sipuleucel-T).[5, 31] A imunoterapia não demonstrou, até à data, resultados satisfatórios para o tratamento do cancro da próstata.[35]

Assim, este estadio de doença é preocupante, sendo que estes doentes apresentam um tempo médio de sobrevida em torno dos 18-36 meses, apesar de dados mais recentes apontarem para uma melhoria ligeira neste parâmetro (42 meses).[3, 5, 27] Por outro lado, os efeitos adversos da terapêutica atual (toxicidade medular, neuropatia periférica, disfunção sexual, desenvolvimento de resistência ao tratamento inicial, entre outros) também não são menosprezáveis.[3, 5] Desta forma, torna-se imperativo o surgimento de novas modalidades que possam fazer frente a esta problemática.

3.*DNA Damage Response*

O ADN está sujeito a diversos fatores, intrínsecos (como a oxidação ou a hidrólise) e extrínsecos (como a radiação ou agentes químicos), que podem lesar a sua estrutura molecular, comprometendo o adequado funcionamento da célula.[36, 37] Estima-se que ocorram cerca de 10^4 - 10^5 lesões genómicas por dia.[38] Consequentemente, torna-se essencial a existência de recursos que confiram proteção e garantam a viabilidade da célula de forma a evitar complicações maiores, como a carcinogénese.[37, 38] O *DNA damage response (DDR)* é um conjunto de mecanismos que a célula possui com o objetivo de manter a estabilidade genómica, corrigindo erros que ocorram na estrutura da molécula de ADN durante o ciclo celular e garantindo que há uma correta replicação e divisão do material genético durante os processos de proliferação celular.[37, 38] Existem diversos mecanismos, cada um com a sua especificidade de ação, para lidar com os vários tipos de lesões que podem ocorrer no ADN.[5] Assim, inúmeros genes estão envolvidos no processo, como por exemplo os genes BRCA, o gene Ataxia Telangiectasia mutado (ATM), o gene Ataxia Telangiectasia e proteína relacionada à Rad3 (ATR), entre outros.[37]

Como foi visto anteriormente, o cancro da próstata apresenta uma forte influência genética, quer seja por mutações germinativas, ou seja, que ocorrem ao nível da linhagem germinativa, estando, por isso, presente em todas as células do organismo. Estas podem passar para a descendência. Quer seja por mutações somáticas, que só estão presentes nas células tumorais e assim não são passíveis de serem transmitidas para a descendência.[5, 39, 40] O cancro da próstata metastizado resistente à castração, a variante com pior prognóstico, apresenta alterações genómicas em mais de 90% dos

casos detetados sendo que destas, cerca de 25%, localizam-se nos genes responsáveis pela reparação do ADN, com os genes BRCA a serem os mais frequentemente mutados.[5, 37]

3.1) Sistemas de reparação de lesões na dupla hélice do ADN

Não sendo o principal foco da presente dissertação, importa abordar sucintamente o mecanismo de reparação do ADN após a quebra da sua dupla hélice já que facilitará a compreensão das estratégias terapêuticas atualmente em uso e que irão ser abordadas posteriormente.

São reconhecidos dois mecanismos principais que atuam ao nível da dupla hélice de ADN quando esta é danificada, embora haja mais processos de reparação: a recombinação homóloga e a união de extremidades não homólogas.[41] A escolha do mecanismo a ser adotado não é aleatória, mas sim justificada com base na fase do ciclo celular em que a célula se encontra.[36, 41, 42]

Começando pela união de extremidades não homólogas, este processo inicia-se com a identificação e sinalização da lesão, que é feita à custa de um complexo proteico heterodímero constituído pelas proteínas Ku70 e Ku80.[36] Posteriormente, outra enzima, a Proteína Quinase dependente de ADN, subunidade catalítica (*DNA-PKcs*) irá remover a zona lesada. Por fim, através da ADN ligase, os pólos remanescentes unir-se-ão.[36] Ora, naturalmente, que um dos principais perigos da união de extremidades não homólogas consiste na perda de material genético, levando a alterações na sequência de nucleótidos, podendo comprometer a viabilidade da célula.[36, 41]

Em relação à recombinação homóloga, o mecanismo é mais complexo. De maneira a que a recombinação homóloga possa ocorrer é necessário que haja uma cópia da molécula de ADN (cromatídeo irmão ou cromossoma homólogo). Assim, este mecanismo só ocorrerá se a célula se apresentar em fase S ou G2.[42, 43] Inicialmente, há uma resseção do ADN lesado feita à custa do complexo proteico MRN (constituído pelas proteínas Mre11-Rad50-Nbs1).[41, 42, 44] Esta situação vai levar à formação de uma cadeia única de ADN.[41, 42] De forma a garantir que esta cadeia não seja danificada, há a ligação a uma proteína, a *Replication Protein A* (RPA).[41] Posteriormente, entra em ação a proteína RAD51 que não só vai ser responsável por evitar o enovelamento da cadeia única de ADN como também vai desencadear o processo de invasão.[41, 42] Este processo consiste no cruzamento da cadeia singular de ADN com a outra cadeia do cromatídeo irmão ou do cromossoma homólogo, que servirá de molde para a reparação da zona danificada.[42] De forma a evitar a polimerização precoce da cadeia de ADN, a proteína RAD51 é mantida inativa à custa da proteína

BRCA2, que chega à zona danificada à custa de um complexo formado com a proteína BRCA1 e a proteína *Partner and Localizer of BRCA2* (PALB2).[41, 42]

Com base no que foi dito, torna-se claro que o sistema de recombinação homólogo, quando presente, é o mecanismo predileto já que não apresenta o risco de perda de informação genética e, naturalmente, o risco de inviabilizar a célula.[36, 41, 42] Pode sim ser fonte de variabilidade genética, especialmente se for usado o cromossoma homólogo como molde, já que haverá cruzamento de informação entre cromossomas não 100% iguais. Consequentemente, haverá um rearranjo na sequência de nucleótidos, sem que isso signifique necessariamente comprometimento da célula.[41, 42]

3.2) Genes BRCA

Os genes BRCA (BRCA1 e BRCA2), tal como supramencionado, são genes envolvidos na reparação de danos a nível do ADN e, por isso, são considerados genes supressores tumorais.[45] O gene BRCA1 está localizado no cromossoma 17 (17q21) e o BRCA2 no cromossoma 13 (13q12).[45, 46] São transmitidos de forma autossómica dominante com penetrância incompleta.[6, 46]

Apesar de ambos atuarem no sentido de promover a estabilidade genómica, o seu modo de atuação é diferente.[43, 45] O gene BRCA1 apresenta um modelo de ação mais variado, atuando ao nível dos *checkpoints* do ciclo celular, ao inibir a transcrição da heterocromatina.[45, 47] Ao fazê-lo, impede a transcrição de material genético não codificante e, assim, evita complicações como o bloqueio da progressão celular, desenvolvimento de mutações espontâneas no ADN ou diminuição da capacidade de correção dessas mutações.[45, 47] Também atua ao nível da recombinação homóloga, promovendo a resseção de áreas lesadas e pensa-se ser também responsável por sinalizar e recrutar para a área lesada as proteínas BRCA2 e RAD51.[43] Já o gene BRCA2 tem uma ação mais restrita, atuando ao nível da recombinação homóloga.[6, 43] Aqui, juntamente com a proteína RAD51 irá proceder à correção do dano na molécula de ADN.[43, 45]

Sendo proteínas envolvidas no sistema de recombinação homóloga, estas serão necessárias no momento da replicação do ADN.[45] Este é um dado importante pois explica a razão pela qual os níveis da proteína BRCA são maiores na fase S e G2 do ciclo celular.[45]

Mutações nos genes BRCA são maioritariamente reconhecidas pelo desenvolvimento de neoplasia no sexo feminino, nomeadamente cancro da mama, ovário, trompas de Falópio mas também é um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias nos indivíduos do sexo masculino como o cancro da mama, do pâncreas e da próstata.[6]

4.Neoplasia da próstata e mutação BRCA

4.1) Incidência da mutação BRCA no cancro da próstata

Como tem vindo a ser descrito até aqui, o aparecimento de mutações, quer somáticas quer germinativas, estão implicadas no desenvolvimento e progressão do cancro da próstata. Existem mecanismos de proteção, nomeadamente o DDR, que corrigem os erros no genoma da célula ou, quando não é possível esta correção, impedem que estas células sejam capazes de proliferar e perpetuar estes mesmos erros. Contudo, por vezes, esses mecanismos falham o que leva à carcinogénese. As mutações nos genes envolvidos na DDR são possíveis etiologias para a incapacitação deste complexo sistema de identificação e correção dos erros no ADN. De facto, uma percentagem considerável das mutações encontradas no cancro da próstata ocorre ao nível dos genes envolvidos no DDR, sendo que a maioria ocorre nos genes BRCA. Tal como evidenciado num estudo desenvolvido por *Pritchard*, 11,8% dos casos de cancro da próstata metastizados estudados apresentavam mutações em 16 genes pertencentes ao DDR. O gene BRCA2 foi o mais frequentemente encontrado (em 5,3% dos casos) seguido pelo gene ATM em 1,6% dos casos. O gene BRCA1 foi detetado em 0,9% dos casos.[48]

Outros estudos, no mesmo âmbito da caracterização genómica dos tumores prostáticos primários e metastizados, têm revelado resultados semelhantes, tal como evidenciado pelo estudo de *Robinson et al*. Neste, foi realizada uma sequenciação de genes presentes em biópsias de 150 casos de cancro da próstata metastizado. Estas biópsias eram provenientes de diversos tecidos, maioritariamente de gânglios linfáticos e osso. Os resultados evidenciaram a presença de mutações nos genes BRCA e ATM em cerca de 20% dos casos. De destacar o BRCA2 que foi o mais frequentemente detetado (em 13% dos casos), seguida pela mutação ATM em 7,3%. O BRCA1 teve uma prevalência de 0,3%.[5, 49, 50]

Outra conclusão que foi possível retirar das análises genéticas foi o aumento da prevalência destas mutações em cancros metastizados em comparação com os cancros primários/localizados. Diversos estudos de sequenciação de ADN de nova geração identificaram a mutação em genes do DDR em sensivelmente 10% das amostras de cancros localizados e em 25% de metástases do cancro da próstata.[5, 50] O estudo de *Pritchard* abordado anteriormente, concluiu também que, em doentes com cancro da próstata metastizado, a incidência de mutações nos genes DDR encontrava-se na ordem dos 12%. Um valor que contrasta com os cerca de 5% detetados nos casos de cancro da próstata localizado e os 3% em indivíduos sem doença.[48, 50]

Estes dados sugerem que a presença da mutação nestes genes, nomeadamente no BRCA2 por ser mais frequente, aumentam a agressividade do tumor. Tem sido verificado que o genoma das células no cancro da próstata localizado difere dos casos de cancro metastizado, com os casos de cancro da próstata localizado a apresentar nenhuma mutação em mais de 10% dos tumores avaliados enquanto que, nos cancros metastizados, diversas mutações estão presentes.[50, 51]

Um estudo desenvolvido por *Mateo* demonstrou que, de facto, havia uma diferença em termos de incidência nas mutações dos genes AR, no *Retinoblastoma gene* (RB1) e Tp53 (sendo estas mais frequentes nos casos metastizados). Não obstante, no que toca às mutações nos genes DDR, estas estavam presentes em prevalência semelhante nas metástases e nos tumores primários.[52]

Outro estudo desenvolvido por *Abida* também revelou que a mutação no gene BRCA2 está presente em fases precoces da doença.[53] Este dado é importante na medida em que pode permitir despistar a presença de mutação BRCA em fases mais precoces, evitando a biópsia de lesões metastizadas que são mais demoradas e com risco inerente acrescido, bem como modificar a sua abordagem, tal como vai ser discutido mais adiante.

4.2) Influência da mutação BRCA

Mutações nos genes BRCA são desencadeadoras de carcinogénese uma vez que, por um lado, irão comprometer um dos mecanismos mais seguros de correção de erros que ocorram na dupla hélice do ADN e, por outro, ao inviabilizar esta via de correção, levam a que a célula opte por outros mecanismos que têm um risco inerente aumentado de induzir instabilidade genómica e, consequentemente, de induzir carcinogénese. [41, 46]

Durante vários anos considerou-se que, para a mutação no gene BRCA produzir efeito, era necessário que houvesse uma inativação do alelo *wild-type*.[6, 41, 46] No entanto, estudos mais recentes têm verificado que na realidade pode não ser necessário a perda de heterozigotia.[41, 43]

Um dos grandes desafios nos estudos realizados com o objetivo de avaliar a influência da mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 é a fraca incidência da mutação na população em geral, que se estima estar entre os 0,2% e os 0,3%.[54] Esta situação leva a que a amostra seja muitas vezes reduzida, levando a resultados controversos, não permitindo extrapolar os resultados para a população em geral. No entanto, algumas populações apresentam uma maior incidência desta mutação em comparação com a população em geral, tal como os judeus *Asquenaze* e os islandeses (estes grupos apresentam uma variante da mutação que se designa por mutação fundadora).[54]

Um estudo desenvolvido por *Castro et al*. avaliou as características clinicopatológicas do cancro da próstata em doentes com mutação BRCA1/2 e em doentes sem esta mutação, numa amostra total de 2019 doentes. Os resultados revelaram que cerca de 35% dos doentes com a mutação apresentavam um *Gleason* superior a 8 ao diagnóstico, em comparação com os 15% detetados no grupo de doentes sem mutação. O estadios tumorais avançados (T3/T4) eram também mais frequentemente detetados nos doentes com mutação (37% no grupo com mutação em comparação com os 28% do grupo sem mutação). 15% dos doentes com mutação apresentavam envolvimento ganglionar e 18% metastização à distância em comparação com os 5% e os 9%, respetivamente, detetados no grupo sem mutação. *Cause Specific Overall Survical* (CSS) era superior nos doentes sem mutação (15,7 anos vs 8,6 anos). Nos casos de cancro localizado, a CSS aos 5 anos era de 96% nos sem mutação e 82% no grupo com mutação. Também a sobrevivência livre de metastização (SLM) era superior no grupo sem mutação (93% vs 77%). Outro aspeto interessante foi que os doentes com a mutação BRCA2 tinham um valor de PSA superior ao diagnóstico (15,1 ng/dL vs 8,6 ng/dL) e uma histologia do tumor mais indiferenciada, em comparação com os doentes com mutação BRCA1 (38% vs28%).[55]

De forma a avaliar se uma mutação num dos genes BRCA está associado a formas mais agressivas de neoplasia em comparação com a mutação no outro gene, *Gallagher et al*. conduziu um estudo em que comparou doentes com mutação BRCA1, outro grupo de doentes com mutação BRCA2 e um terceiro grupo de doentes sem nenhuma das mutações. Foi possível concluir que ambas as mutações conferem pior prognóstico em comparação com os não portadores. Os casos da mutação BRCA2 demonstraram um CSS de 12,5 anos em comparação com os 13 anos no grupo BRCA1 e os 19 anos nos não portadores. Em termos de fenótipo do tumor, no grupo BRCA2 os tumores eram mais indiferenciados em comparação com os não portadores, não havendo risco acrescido neste aspeto no grupo BRCA1.[56]

Outro estudo desenvolvido por *Narod et al*. comparou o prognóstico em dois grupos de doentes: os portadores da mutação BRCA1 e os portadores da mutação BRCA2. O que se verificou foi que a taxa de sobrevida aos 5 anos foi de 64% para o 1ºgrupo e de 42% para o 2º, com uma idade média de sobrevida de 15 anos para o grupo BRCA1 e de 5 anos para o grupo BRCA2.[57]

Adicionalmente, um dado interessante que importa mencionar é que a mutação BRCA confere um *pool* genético ao tumor que se assemelha ao *pool* genético da forma metastizada da neoplasia. Isto é, esta mutação confere uma instabilidade genómica de tal ordem que leva ao desenvolvimento de outras mutações nas células neoplásicas que são raras nas formas localizadas mas comuns nas formas metastizadas, embora o tumor se encontre em fases iniciais da doença. Um exemplo desta

alteração em termos genéticos é a desregulação da expressão do *Mediator Complex subunit 12* (MED12), que é comum nas formas metastizadas resistentes à castração e que foi detetada nos tumores localizados com mutação BRCA. Este fator pode explicar a alta agressividade deste tipo de neoplasias e a sua rápida progressão para a forma não hormonossensível.[58]

De um modo geral, a mutação BRCA confere um pior prognóstico aos doentes com cancro da próstata, estando associada, ao diagnóstico, a um maior tamanho tumoral, maior taxa de envolvimento ganglionar e de metastização à distância. Adicionalmente, a sobrevida nestes doentes também é inferior, independentemente dos outros fatores de prognóstico como o *score de Gleason*, o estadio tumoral ou os níveis de PSA. A mutação BRCA2 é mais frequentemente detetada que a mutação BRCA1 e está também associada a formas mais graves da neoplasia.

4.3) Tratamento da variante com mutação BRCA

4.3.1) Estudos clínicos da eficácia dos inibidores da PARP

Efetivamente, já é reconhecido o risco acrescido que a mutação BRCA confere para o desenvolvimento de cancro da próstata, estando inclusive os doentes portadores desta mutação indicados para iniciar o rastreio aos 40 anos.[16] Contudo, a abordagem deste tipo de cancros ainda não está bem estabelecida e não existem *Guidelines* específicas nesse sentido. Esta situação dificulta a abordagem a este tipo de cancros uma vez que, por exemplo, em cancros localizados onde está preconizada a vigilância ativa, o carácter agressivo que a mutação confere ao tumor poderá inviabilizar esta opção terapêutica. Não obstante, a evidência existente sobre as vantagens de iniciar um tratamento mais agressivo *ad initium* ainda permanece escassa.[59]

Uma das grandes dificuldades no tratamento do cancro da próstata é a sua forma metastizada resistente à castração, que continua a ser incurável e com prognóstico desfavorável. Como supramencionado, uma percentagem considerável de doentes com cancro da próstata não hormonossensível apresenta mutações ao nível dos genes DDR, nomeadamente nos genes BRCA. Nestes casos, uma modalidade terapêutica possível e com bons resultados demonstrados, é o uso de inibidores da PARP. Desta forma, vários estudos têm emergido no sentido de avaliar o uso destes fármacos no cancro da próstata, especialmente na forma metastizada resistente à castração.[60]

Os estudos "*Trial of PARP Inhibitor Prostate Cancer (*TOPARP*)"* A e B são ensaios clínicos de fase II que avaliaram a eficácia de um inibidor da PARP, o Olaparib. O TOPARP A, estava dividido em duas fases. Na primeira fase, foram selecionados 50 doentes com cancro da próstata metastizado não

hormonossensível, submetidos a um ou dois esquemas de quimioterapia previamente. Estes doentes não foram sujeitos a uma análise genética. Foi administrado Olaparib 400mg duas vezes por dia até que houvesse uma clara progressão da doença, toxicidade marcada, desistência por parte dos participantes ou morte dos mesmos. O *end point* primário estabelecido foi a taxa de resposta objetiva (TRO) que era definida com base nos seguintes fatores: progressão imagiológica da doença, classificada com base nos critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST); redução de pelo menos 50% dos níveis de PSA; redução das células tumorais na corrente sanguínea de pelo menos 5 células/7,5mL de sangue (nível basal) para menos de 5 células/7,5mL de sangue. Foi observada uma TRO na ordem dos 33%, 22% atingiram a diminuição do PSA desejada e 29% obtiveram a descida na contagem celular predefenida.[46, 61]

Na 2ª parte do estudo, foi feita uma análise genética dos doentes, sendo que 33% apresentavam mutação nos genes DDR - BRCA1 e 2, ATM, *Checkpoint Kinase 2* (CHEK2), PALB2 e gene da anemia de Fanconi). 88% destes doentes obtiveram resposta ao tratamento, sendo que nos casos em que a mutação BRCA foi detetada, todos eles responderam ao tratamento. Por outro lado, somente 6% dos doentes sem mutação responderam ao tratamento.[46, 61]

Já o TOPARP-B, foi o primeiro estudo prospetivo realizado a avaliar a eficácia do Olaparib em doentes com cancro da próstata metastizado não hormonossensível. 98 doentes com cancro da próstata metastizado resistente à castração e com mutação num gene DDR foram divididos em dois grupos, aleatoriamente, sendo que num dos grupos foi administrado 400mg de Olaparib e no outro grupo 300mg, ambos os grupos recebiam o fármaco duas vezes por dia. Importa salientar que em ambos os grupos os doentes fizeram, previamente, tratamento com docetaxel e 90% dos doentes fizeram ainda hormonoterapia. Os critérios de avaliação de resposta foram os mesmos acima explanados. Dos 98 participantes inicialmente escolhidos, foram avaliados 92. O que se verificou foi que nos doentes com dose superior, houve uma melhor resposta ao fármaco (54% vs 39%). Contudo, cerca de 30% dos doentes no grupo dos 400mg desenvolveu efeitos adversos de grau3/4 (sendo a anemia o efeito mais frequentemente detetado) o que levou a uma redução da dose ou mesmo descontinuação do tratamento. Foi ainda verificado que a resposta à terapêutica foi mais eficaz nos doentes com mutação BRCA em comparação com os outros doentes com mutação noutro gene DDR.[62]

Por último, o PROFOUND é um estudo de fase III que comparou a resposta ao tratamento com Olaparib vs abiraterona/enzalutamida em doentes com cancro metastizado, sem resposta à hormonoterapia realizada previamente. Os doentes foram divididos em duas coortes: Coorte A

constituída por 245 doentes (162 deles receberam Olaparib e 83 o tratamento controlo) com pelo menos uma das seguintes mutações: BRCA1/2 ou ATM. Já a coorte B era constituída por 142 doentes (94 receberam Olaparib e 48 receberam tratamento controlo) com alterações noutros genes predefinidos. O *end point* primário foi o período decorrido sem progressão imagiológica de doença, de acordo com os critérios RECIST. Os resultados demonstraram que, na coorte A, houve um período superior sem progressão da doença nos doentes tratados com Olaparib (7,4 meses vs 3,6 meses), maior sobrevida (18,5 meses vs 15,1 meses), melhor taxa objetiva de resposta (33% vs 2%) e uma descida de pelo menos 50% do valor inicial de PSA detetada mais frequentemente (43% vs 8%). Em termos globais (coorte A+B), os resultados também demonstraram uma melhoria dos parâmetros avaliados no grupo de doentes tratados com Olaparib. No entanto, a diferença foi mais marcada na coorte A, ou seja, no grupo que apresentava a mutação no gene BRCA.[63]

Outro estudo, TRITON3, avaliou outro inibidor da PARP para o tratamento do cancro metastizado resistente à castração: o Rucaparib. Neste estudo foram avaliados 405 doentes com mutação BRCA ou ATM e com a forma metastizada do cancro, que progredia apesar de tratamento prévio com hormonoterapia. Foram divididos em dois grupos numa proporção de 2:1. 270 doentes receberam rucaparib 600mg duas vezes por dia e 135 constituíram o grupo controlo (receberam docetaxel ou inibidor do eixo adrenal- acetato de abiratora ou enzalutamida). 201 indivíduos do primeiro grupo e 101 do 2º tinham a mutação BRCA. A resposta à terapêutica foi avaliada com base no tempo em que não foi detetada progressão da doença nos exames de imagem, após uma análise independente. Aos 62 meses, houve um maior tempo decorrido sem que tenha sido detetada progressão da doença no grupo tratado com Rucaparib em comparação com o grupo controlo (10,2 meses vs 6,4 meses) Nos doentes com mutação BRCA este resultado foi semelhante (11,2 meses vs 6,4 meses). Em relação aos doentes com mutação ATM, também houve resultados mais benéficos no grupo tratado com Rucaparib, embora a discrepância tenha sido mais ligeira (8,1 meses vs 6,8 meses).[64]

Uma característica comum dos doentes avaliados nos estudos anteriores é o facto de terem sido sujeitos a terapia de privação androgénica previamente. Como resultado, questiona-se se os inibidores da PARP serão igualmente eficazes sem a hormonoterapia prévia. Nesse sentido, vários estudos (TRIUMPH e ROAR, por exemplo) têm sido desenvolvidos com o objetivo de avaliar a resposta destes fármacos em cancros localizados, previamente tratados com cirurgia ou radioterapia. No entanto, estes ainda se encontram em fases muito preoces.[65]

4.3.2) Mecanismo de ação

Mas afinal como funcionam estes fármacos?

As enzimas PARP estão envolvidas nos sistemas de reparação do ADN. Atuam ao nível dos erros numa cadeia da molécula (*Single-Strand Breaks*) e nas lesões da dupla cadeia (*Double Strand Breaks*). O primeiro mecanismo consiste na identificação da lesão e correção da mesma num processo denominado por reparação por excisão de bases. Já no segundo caso, as enzimas PARP são responsáveis pela estabilização do complexo Ku envolvido no processo de união de extremidades não homólogas.[60, 66]

Assim, ao inibir esta enzima impede-se que ocorram as correções dos erros no ADN, tanto os que ocorrem na cadeia única e que podem progredir para lesões na dupla cadeia, como os que ocorrem nas duas cadeias. Isto leva a que a célula opte por outros mecanismos de reparação. Importa relembrar que a mutação BRCA torna a via mais segura de reparação da dupla cadeia (a recombinação homóloga) inválida. Desta forma, os mecanismos de correção restantes que estão disponíveis não são tão eficazes e podem inclusive integrar mais mutações na molécula de ADN, reduzindo a viabilidade da célula.[60, 66] Este processo é denominado por letalidade sintética, onde mutações esporádicas não são letais mas quando presentes em simultâneo na mesma célula, sim.[46, 66] Numa célula que já apresenta uma via de reparação do ADN comprometida, é induzida a inativação de outra possível via. Isto favorece o aparecimento e acumulação de mutações, comprometendo a estabilidade genómica e, consequentemente, culminando na apoptose da célula.[46, 60, 66]

4.3.3) Da teoria à prática

Os resultados promissores demonstrados nos estudos acima descritos levou a que fosse aprovado o uso do Olaparib e Rucaparib no tratamento do cancro da próstata metastizado resistente à castração. Nos Estados Unidos da América, o Olaparib está recomendado em doentes que tenham realizado terapêutica prévia com um agente hormonal de 2ª geração e com mutação somática em qualquer gene envolvido na recombinação homóloga ou mutação germinativa num dos genes BRCA ou ATM. Contudo, na Europa, o uso deste fármaco só está preconizado em doentes com mutação BRCA1/2. Já o Rucaparib está indicado em doentes com mutação BRCA1 ou BRCA2 e que tenham realizado terapêutica prévia com um agente hormonal de 2ª geração e quimioterapia à base de

taxanos. Embora ainda não aprovados, outros fármacos da mesma classe, como o Niraparib e o Talazoparib, estão já em fases avançadas dos estudos clínicos.[65]

Estes fármacos podem ser usados em monoterapia ou em combinação com outras modalidades como a quimioterapia, imunoterapia, hormonoterapia, entre outras. Apesar da resposta do cancro aos inibidores da PARP em monoterapia ser boa, em combinação com outras modalidades poderá apresentar melhores resultados em termos de eficácia, à custa de uma menor toxicidade e com menos taxas de resistência desenvolvidas ao tratamento com estes inibidores.[65] Em relação a este último tópico, o desenvolvimento de resistências ocorre maioritariamente por mecanismos que levam a um restabelecimento da via de reparação homóloga, tais como mutações nos genes envolvidos nesta via que restabelecem a sua função. Por outro lado, podem ocorrer alterações em vias fora do mecanismo de reparação homóloga, tais como: uma menor quantidade de enzimas PARP, o que diminui a sensibilidade ao fármaco; expressão, por parte das células tumorais, de proteínas que expulsam o fármaco da célula; estabilização da cadeia de ADN lesada (um processo que ocorre mesmo na ausência das proteínas BRCA e PARP que são as principais responsáveis) que impede a progressão expectável para apoptose da célula tumoral; entre outros complexos mecanismos.[51, 65] Desta forma, para contornar este obstáculo do desenvolvimento de resistências, importa indagar como podem as diferentes modalidades terapêuticas, atualmente existentes, atuar conjunta e sinergicamente no tratamento deste cancro.

Teoricamente, estes fármacos podem atuar juntamente com a hormonoterapia, no sentido em que o recetor dos androgénios, quando ativado, estimula a expressão dos genes DDR. Ora, quando ocorre um bloqueio neste recetor, também a expressão de genes DDR diminui, o que, em termos práticos, funciona como a mutação BRCA, já que inibe a via de reparação homóloga. Ao inibir simultaneamente a enzima PARP, favorece-se a formação e acumulação de erros no ADN da célula tumoral. Outras teorias também defendem que as enzimas PARP aumentam a transcrição do gene AR, assim ao inibir estas enzimas evita-se a ativação destes genes. Por outro lado, a hormonoterapia aumenta a quantidade destas enzimas, tornando-as mais suscetíveis à ação dos inibidores. Posto isto, fica bem patente que a hormonoterapia e os inibidores da PARP poderão atuar sinergicamente. Diversos estudos têm revelado que, de facto, esta combinação é eficaz.[51, 65]

A título exemplificativo, o estudo MAGNITUDE é um ensaio clínico de fase III que avaliou a eficácia do Niraparib juntamente com o Acetato de Abiraterona mais Prednisolona, em indivíduos com cancro da próstata metastizado. A população do estudo foi dividia em dois grupos, com base na presença de mutação em genes envolvidos no sistema de reparação por recombinação homóloga (HRR) - 423 doentes - e na ausência de alterações genéticas a este nível - 247 doentes. Em cada um

dos grupos, os doentes foram divididos equitativamente (1:1), recebendo um dos grupos Niraparib e Acetato de Abiraterona + Prednisolona e o outro grupo um placebo e Acetato de Abiraterona + Prednisolona. O *end point* primário de comparação avaliado foi a progressão radiológica livre de doença, sendo primeiramente avaliado no subgrupo com mutação BRCA e posteriormente no grupo com mutação HRR em geral. O que se verificou foi que, no grupo com mutação nos genes HRR a progressão radiológica livre de doença foi superior no grupo submetido a tratamento com Niraparib em comparação com o placebo (16.5 meses vs 13.7 meses), com especial destaque para os que apresentavam mutação no gene BRCA (16.6 meses vs 10.9 meses). Adicionalmente, o perfil de segurança desta combinação não comprometeu o balanço de risco/benefício desta terapêutica. Por outro lado, no grupo sem mutação nos genes HRR os resultados foram estatisticamente irrelevantes, não refletindo qualquer benefício no recurso a esta associação de fármacos neste grupo de doentes. Consequentemente, foi possível concluir que a junção de Niraparib ao tratamento convencional com Abiraterona + Prednisolona é benéfico nos doentes com mutação nos genes HRR, especialmente nos com mutação BRCA.[67]

Outro estudo que tem avaliado a eficácia deste tipo de associação é o estudo PROPEL, um ensaio clínico de fase III, que analisou a influência do uso de Olaparib juntamente com a Abiraterona. 796 doentes foram divididos em dois grupos, sendo que 399 receberam Olaparib + Abiraterona e 397 receberam placebo + Abiraterona. Contudo, ao contrário do estudo MAGNITUDE, a divisão dos doentes não foi feita com base na presença ou não de mutações ao nível dos genes HRR, tendo sido feita a avaliação da presença de mutação a esse nível posteriormente à divisão. Em relação a este tópico, 28.4% apresentavam mutação num gene envolvido na HRR, 69.3% não apresentavam mutação e 2.3% apresentavam um *status* desconhecido para mutação HRR. O *end point* primário de comparação foi a progressão radiológica livre de doença. O que se verificou foi que a associação de Olaparib com Abiraterona melhorou consideravelmente este parâmetro (24.8% vs 16.6% de acordo com o investigador e 27.6% vs 16.4% com base na avaliação independente) tanto no grupo de doentes com mutação como no grupo sem mutação, apesar de ser menos pronunciado neste último. Também outros parâmetros avaliados, como a TRO, o tempo decorrido até haver progressão secundária da doença ou morte e o tempo decorrido até nova necessidade de terapêutica subsequente ou morte evidenciaram resultados superiores no ramo dos doentes tratados com Olaparib e Abiraterona. Os efeitos adversos foram mais pronunciados também neste grupo. Não obstante, estes foram semelhantes aos efeitos esperados para estes fármacos quando usados em monoterapia e não resultaram numa diminuição da qualidade de vida. Por outras palavras, a associação destes dois fármacos não pareceu aumentar a toxicidade dos mesmos. Posto isto, pode-se concluir que a associação de Olaparib e Abiraterona produziu melhores resultados no tratamento

das formas metastizadas, independentemente da presença de mutação nos genes HRR, apesar de aparentar ser mais eficaz no tratamento dos casos com mutação.[68]

Outra associação que tem sido estudada é o uso de inibidores PARP com inibidores de *Checkpoint* imunológico. A Proteína de Morte Celular Programada 1 (PD-1) é um recetor presente na superfície dos linfócitos T que, quando se une ao seu ligando (PD-L1), inibe a transcrição do recetor e impede a ativação da célula T. Este é um mecanismo pelo qual o microambiente tumoral promove a imunossupressão, já que há um aumento da expressão de PD-L1, juntamente com um aumento de células apresentadoras de antigénios. Isto leva a uma maior ativação do recetor PD-1, culminando na inativação linfocitária.[69] Pensa-se que os inibidores da PARP aumentam a expressão de PD-L1 em células com mutação BRCA, inibindo o sistema linfocítico, o que impede o reconhecimento das células tumorais por parte dos linfócitos T. Adicionalmente, pensa-se que a inibição das enzimas PARP e a consequente acumulação de danos no ADN leva a dois resultados: formação de novas moléculas que chegam à superfície da membrana e são reconhecidas pelo sistema imune como não sendo do organismo e, este, destrói a célula tumoral; ou, então, as consecutivas lesões e quebras no ADN levam à libertação de fragmentos da molécula do núcleo para o citoplasma, ativando a transcrição dos genes do interferão (IFN), aumentando a quantidade de IFN tipo 1, que dificulta a progressão celular.[46, 65, 70] Estudos neste sentido têm revelado resultados motivadores mas ainda não esclarecedores.

Apesar destes resultados promissores no que toca à terapia combinada e nos êxitos dos inibidores da PARP no tratamento das variantes com mutação BRCA, o que está preconizado atualmente é o seu uso em monoterapia, como 2ª linha, ou seja, nos casos em que a hormonoterapia e quimioterapia não foram eficazes.[65]

Em termos de efeitos adversos, na grande maioria dos casos, estes são ligeiros a moderados e melhoram com a redução da dose, sem que seja necessário descontinuar o tratamento. A astenia foi o efeito colateral mais frequentemente detetado. Sintomas gastrointestinais como náuseas, vómitos, diarreia e obstipação foram também comuns. Outro efeito adverso que ocorreu foi a mielossupressão. Esta tende a ocorrer nas fases inicias do tratamento e geralmente resolve passados uns meses. Aqui a anemia foi sem dúvida o efeito adverso mais frequente.[61-65]

4.4) Estudo genético: sim ou não?

Com base no que tem vindo a ser discutido ao longo da presente dissertação, fica claro que a mutação BRCA é um fator de risco independente para o desenvolvimento de neoplasia da próstata. Adicionalmente, esta confere uma maior agressividade ao tumor, com estádios mais avançados da doença ao diagnóstico, maior metastização ganglionar e à distância, com fraca resposta às terapêuticas convencionais e recidivas frequentes. Atendendo ainda à percentagem considerável de casos em que esta mutação está presente e à possibilidade de realizar terapêutica dirigida, o estudo genético como passo na abordagem de doentes com cancro da próstata tem sido foco de discussão.

O *Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019* serviu para analisar e responder a algumas problemáticas no que toca ao cancro da próstata, nomeadamente o estudo genético destes doentes. Daqui resultaram algumas recomendações. Está indicado o estudo genético em todos dos doentes com cancro metastizado, quer seja hormonossensível ou resistente. Para além deste caso, o estudo genético está também indicado em todos os indivíduos com história familiar marcada de cancro da próstata, definido como sendo um familiar em 1º grau ou então, se nenhum dos familiares for em 1º grau, haver pelo menos dois casos na família com uma das seguintes características: diagnóstico de cancro antes dos 60 anos, morte causada pelo cancro ou presença de doença metastizada. Segundo as mesmas normas, deve ainda ser considerado o estudo genético em doentes com cancro localizado que cumpram um dos seguintes critérios: diagnóstico antes dos 60 anos, estadio avançado da doença (T3a ou mais), avaliação histológica reveladora de morfologia intraductal ou então um *score de Gleason* superior a 8. Adicionalmente, deve ser ainda considerado em doentes com ascendência judaica ou em homens com história familiar de dois ou mais cancros dentro do espetro do síndrome hereditário do cancro da mama e ovário (pâncreas, melanoma, próstata) ou do espetro do *Síndrome de Lynch* (intestino, genitourinário), especialmente se diagnosticados antes dos 50 anos. Para os casos de cancro metastizado devem ser analisadas as mutações germinativas e somáticas, dirigidas às mutações mais frequentemente implicadas (BRCA1/2 e *mismatch repair*). Caso seja detetada uma mutação somática no gene BRCA1 ou 2, deve ser indagada a existência da mesma mutação germinativa tendo em conta as implicações que esta confere à restante família.[65, 71]

Já a ESMO recomenda o estudo genético em homens com história familiar de cancro da próstata da seguinte forma: pesquisa de mutações germinativas em doentes com história familiar de cancro. Em todos os doentes com cancro metastizado está recomendada a pesquisa de mutações somáticas e germinativas.[16, 71]

A Associação Europeia de Urologia recomenda o estudo de mutações somáticas nos genes DDR nos casos de doença metastizada de forma a avaliar a suscetibilidade ao tratamento com inibidores da PARP. O nível de recomendação para o estudo das mutações germinativas é baixo.[65, 72]

Por último, a *National Comprehensive Cancer Network* recomenda o estudo de mutações germinativas em doentes com cancro da próstata e uma das seguintes situações: forma metastizada da doença, localmente avançada (envolvimento ganglionar regional) e, nas formas localizadas, nos doentes de alto risco (T3a, grau 4 ou 5 ou PSA superior a 20ng/ml) e de muito alto risco (T3b-T4, score de Gleason principal de 5 ou, mais de 4 zonas com grupo 4 ou 5), ascendência judaica (Asquenazes), historia familiar de cancro da próstata que tenha resultado em morte do doente ou diagnóstico antes dos 60 anos e, pelo menos, 3 casos de cancro do espetro do síndrome hereditário do cancro da mama e ovário ou *Síndrome de Lynch*, documentados no mesmo lado da família.[65, 71]

5.Caso clínico

O caso que aqui é trazido é relativo a um doente, do sexo masculino, 74 anos, com hipertensão arterial como único antecedente patológico (diagnosticado há cerca de 10 anos, sob controlo farmacológico), sem história familiar de neoplasia, que é encaminhado para o Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), proveniente do Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto), por um Adenocarcinoma da Próstata.

Esta neoplasia foi diagnosticada no dia 13 de julho de 2019 no seguimento de um quadro de sintomas urinários baixo (*LUTs*) e PSA em crescendo (inicial de 3 ng/mL até 181 ng/mL). Ao diagnóstico, apresentava um valor de PSA igual a 181ng/mL, um Gleason de 8 (4+4) e metastização óssea (cT2NxM1).

Iniciou terapêutica dirigida a cancro da próstata metastizado hormonossensível, com bloqueio androgénico e Abiraterona (7/11/2019). Verificou-se uma boa resposta à terapêutica com uma queda dos valores de PSA para um nadir de 8.58 ng/mL, em janeiro de 2020. Contudo, 3 meses depois de iniciada a terapêutica (fevereiro de 2020) verificou-se uma progressão da doença, tanto clínica como bioquímica, com má resposta ao tratamento inicial, o que predizia a entrada na fase de resistência à castração. A 21 de agosto do mesmo ano, o valor de PSA era igual a 58.20 ng/mL.

Iniciou quimioterapia com Docetaxel a 8 de setembro de 2020, tendo realizado o último ciclo a 24 de fevereiro de 2021. Completou 9 ciclos de quimioterapia, não tendo cumprido o último pelos efeitos adversos da terapêutica (astenia e neuropatia periférica).

A 11 de novembro de 2020 iniciou tratamento dirigido às metástases ósseas com Ácido Zoledrónico. Foi evidenciada uma melhoria da resposta imagiológica sem, no entanto, ter sido evidenciada melhoria em termos bioquímicos.

Em julho de 2021, houve um agravamento dos parâmetros imagiológicos, clínicos e bioquímicos o que motivou o início da terapêutica com Radium223. Primeiro ciclo iniciado em setembro, tendo cumprido o 5º ciclo em janeiro de 2022. Não cumpriu o 6º ciclo pelo desenvolvimento de pancitopenia.

Foi pedido um estudo genético para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, que evidenciou uma variante somática *missense* de significado incerto no gene BRCA2.

Atendendo à condição frágil do doente, Eastern *Cooperative Oncology Group Performance Status Scale* (ECOG PS) igual a 1, que impossibilitava a continuação do tratamento habitual, à resposta insatisfatória do mesmo e à presença da mutação no gene BRCA2, foi proposta a terapêutica dirigida para esta variante, nomeadamente com inibidores da PARP.

Desta forma, a 7 de abril de 2022 iniciou tratamento com Olaparib 300mg/dia no CHUdSA. Antes do tratamento apresentava um valor de PSA igual a 420 ng/mL. Na TAC toracoabdominopélvica identificaram-se, no retroperitoneu superior em localização inter-aortocava lateroaórtica, formações ganglionares isoladas com eixo curto até 9mm e, nos vasos ilíacos, adenomegalias até 11mm em localização obturadora esquerda, para além de metastização óssea difusa de natureza blástica. A cintigrafia óssea com 99mTc-hidroxidifosfonato revelava uma captação anómala e difusamente aumentada de 99mTC-difosfonatos pelo esqueleto axial e apendicular, de forma heterogénea, num padrão cintigráfico sugestivo de metastização óssea disseminada. (Figura 1)

Em junho do mesmo ano, foi necessário interromper o tratamento por duas semanas pelo desenvolvimento de artralgias ao nível da articulação tibiotársica de difícil controlo farmacológico. Retoma terapêutica após esse período com dose reduzida de Olaparib (200mg/dia). Não obstante a necessidade de redução da dose, verificou-se uma boa resposta ao tratamento, com uma queda nos valores de PSA, atingindo o valor mais baixo (152 ng/mL) em setembro do mesmo ano. (Figura 2)

Também foi verificada uma melhoria do estado funcional do doente (ECOG 0). Em termos imagiológicos, a TAC toracoabdominopélvica revelou ausência de adenomegalias em localização

abdominopélvica assim como na região inguinal bilateralmente, no entanto, tanto na TAC como na cintigrafia óssea as imagens referentes à metastização óssea eram sobreponíveis às anteriores ao tratamento.

A 10 de fevereiro de 2023, no seguimento de um quadro sintomatológico sugestivo de infeção respiratória, foi diagnosticada infeção por SARS-Cov-2, com agravamento progressivo do quadro de dispneia e tosse. Realizou TAC torácica a 17 de fevereiro que evidenciou densificação em vidro despolido, de forma difusa e espessamento dos septos interlobulares, de aspeto inespecífico. Foi evidenciada ainda uma discreta área de consolidação no segmento posterior do lobo superior direito, algumas densidades lineares de aspeto retrátil nos lobos inferiores que colocava a hipótese de sobreinfeção bacteriana. (Figura 3)

Acabou por falecer no dia 27 de fevereiro no seguimento deste quadro respiratório.

5.1) Discussão

No caso acima apresentado fica bem patente que, logo ao diagnóstico, estar-se-ia perante uma variante agressiva da neoplasia da próstata. Os dados que sustentam esta afirmação são a alta indiferenciação das células prostáticas, traduzidas num *score de Gleason* igual a 8, que o coloca no grau alto/muito alto de risco, um valor de PSA muito superior a 20 ng/mL (181 ng/mL) e a presença de metastização à distância, nomeadamente óssea. Adicionalmente, apesar de no início se ter verificado uma boa resposta ao tratamento convencional, passados somente 3 meses essa resposta à terapêutica hormonal diminuiu, com progressão da doença. Esta situação sugere a entrada na fase de resistência à castração. Se é verdade que a própria história natural da neoplasia implica uma evolução inevitável para a fase de resistência à castração, esta é esperada em anos (2-3 anos para os casos de alto risco).[73] Desta forma, fica claro que a doença entrou em fase de resistência numa altura ainda bastante precoce.

Pela elevada capacidade de progressão do tumor e entrada precoce na fase de resistência, seria de suspeitar estarmos perante um tumor com características genéticas que aumentem a agressividade da neoplasia, tais como as mutações nos genes DDR. Importa relembrar que, dentro destes genes, o BRCA2 é o mais frequentemente envolvido e associado a uma percentagem considerável de casos de neoplasia metastizada resistente à castração. O estudo genético realizado veio confirmar esta suspeita, com a identificação de uma mutação no gene BRCA2. Em suma, as características clínicas

do tumor e a sua evolução ao longo do tempo coadunam-se com o que é descrito na literatura sobre esta temática.

Como já mencionado na primeira parte desta dissertação, uma das características da variante resistente à castração é a fraca resposta aos tratamentos atualmente existentes, acabando muitas vezes por se cingir ao controlo da progressão da doença e à melhoria da qualidade de vida do doente. Este caso não foi exceção, onde o doente realizou quimioterapia e terapêutica dirigida às metástases ósseas (como o Radium223), não se tendo verificado melhorias no que toca à progressão da doença, com a agravante de não ter sido possível concluir o tratamento na íntegra pelo desenvolvimento de efeitos adversos marcados.

Desta forma, a única alternativa para este doente seria a adoção de uma estratégia que visasse o seu conforto - cuidados sintomáticos exclusivos. Contudo, a presença da mutação no gene BRCA2 poderia abrir novas portas e possibilitar mais uma abordagem que até então não havia sido discutida.

Suportado pelos dados promissores recolhidos nos estudos anteriormente descritos nesta dissertação (como o PROFOUND ou o TOPARP), que avaliavam a resposta dos inibidores da PARP em doentes com condições idênticas às do presente caso, o doente foi proposto para tratamento com Olaparib num programa de acesso precoce (PAP). Assim, iniciou esta terapêutica em abril de 2022 com uma posologia inicial de 300mg/dia, que teve de ser reduzida posteriormente para 200mg/dia pelo desenvolvimento de efeitos laterais.

Comparando os valores de PSA, a disseminação linfática e à distância e a funcionalidade do doente antes e depois do tratamento, percebe-se que houve uma notória resposta em relação à metastização ganglionar, com os sucessivos exames de imagem a demonstrarem uma redução do número e dimensões das adenomegalias. O ECOG PS, que espelha o estado funcional do doente, evidenciou uma melhoria significativa deste indicador, revelando o doente uma satisfação e admiração pelo aumento significativo da sua qualidade de vida. O único parâmetro que não demonstrou qualquer alteração foi a metastização óssea.

Na literatura podemos encontrar uma explicação para este acontecimento que parece estar relacionado com a variabilidade na taxa de captação, pelos diversos tecidos orgânicos, dos diferentes fármacos pertencentes ao grupo dos inibidores da PARP. Tal como demonstrado no estudo desenvolvido por *Snyder et al*, que analisou a distribuição no tecido subcutâneo e ósseo e a eficácia no controlo da doença de 4 fármacos inibidores da PARP (Olaparib, Rucaparib, Nilaparib e Talazoparib). Apesar de todos terem apresentado resultados semelhantes no que toca ao tecido subcutâneo, no tecido ósseo, o fármaco com melhores resultados foi o Nilaparib.[74]

Infelizmente, apesar da boa resposta ao tratamento dirigido, o doente acabou por falecer fruto da infeção respiratória, contraída 9 meses após o início do tratamento com inibidores da PARP. Este ponto também merece reflexão uma vez que, antes de iniciado este tratamento, o prognóstico do doente não era claramente o melhor, com doença já extensamente disseminada, uma limitação funcional significativa e fraca resposta ao tratamento convencional. Consequentemente, foi proposto para tratamento paliativo com uma esperança de sobrevida evidentemente diminuta.

Ora contra todas as expectativas, o doente melhorou consideravelmente em praticamente todos os parâmetros após o início da terapêutica com Olaparib, chegando ao fim do ano de 2022 com uma esperança de sobrevida notoriamente distinta da de outrora. Caso não tivesse contraído a infeção respiratória, muito provavelmente o doente poderia ter alcançado uma sobrevida que ultrapassavas as previsões mais otimistas.

Este representa mais um caso demonstrativo da eficácia dos inibidores da PARP no tratamento do cancro da próstata metastizado resistente à castração. Fica assim bem patente que esta classe de fármacos pode, de facto, ser mais uma opção terapêutica, permitindo trazer mais uma linha de tratamento para os doentes com cancro da próstata metastizado.

6.Conclusão

Os inibidores da PARP vieram abrir novas portas para o tratamento do cancro da próstata, com especial atenção para a sua forma metastizada resistente à castração, que outrora poucas estratégias a nível terapêutico válidas apresentava. Os resultados são efetivamente promissores, tanto em termos de melhoria na sobrevida, como na qualidade de vida e na própria progressão da doença, tal como foi visto no caso acima explanado.

No entanto, verificou-se que estes fármacos não apresentam resultados tão satisfatórios quando utilizados em casos que não apresentem mutações nos genes DDR e, mesmo nos que apresentam mutações a este nível, a eficácia varia conforme o gene envolvido.

Outro ponto que merece ser foco de atenção é relativo à melhor altura para iniciar o tratamento com inibidores da PARP. Sabendo do carácter nefasto que a mutação BRCA confere à história natural do tumor, não será benéfico iniciar logo ao diagnóstico um tratamento mais agressivo e com recurso a este tipo de fármacos?

Serão os inibidores da PARP úteis em combinação com outras modalidades terapêuticas existentes ou deverão ser usados somente em monoterapia? É outra questão que ainda não tem uma resposta concreta apesar de alguns estudos sugerirem o seu efeito sinérgico com outras terapias já existentes.

Que esta classe farmacológica apresenta resultados promissores é inegável e parece ser mais uma alternativa eficaz no tratamento do cancro da próstata metastizado. No entanto, várias perguntas ainda permanecem sem resposta, o que obriga a uma investigação mais profunda de forma a perceber o verdadeiro alcance que a identificação precoce de mutações nos genes BRCA e a terapia dirigida a estes alvos poderá ter.

7. Apêndice Figuras

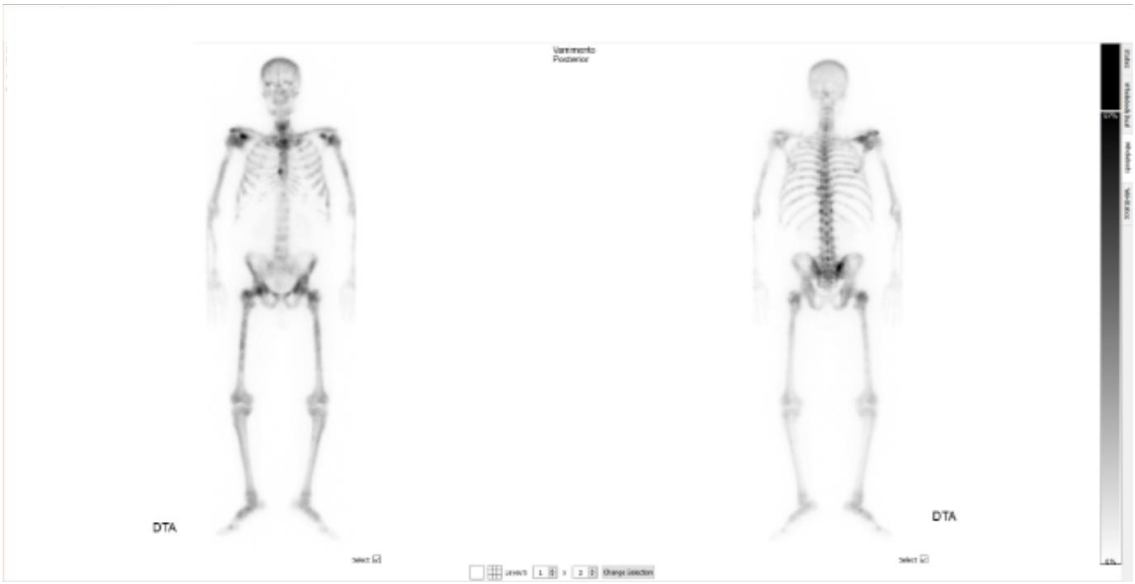


Figura 1 – Cintigrafia Óssea com captação difusa de 99mTc-Hidroxidifosfonato sugestiva de metastização óssea no esqueleto axial e apendicular

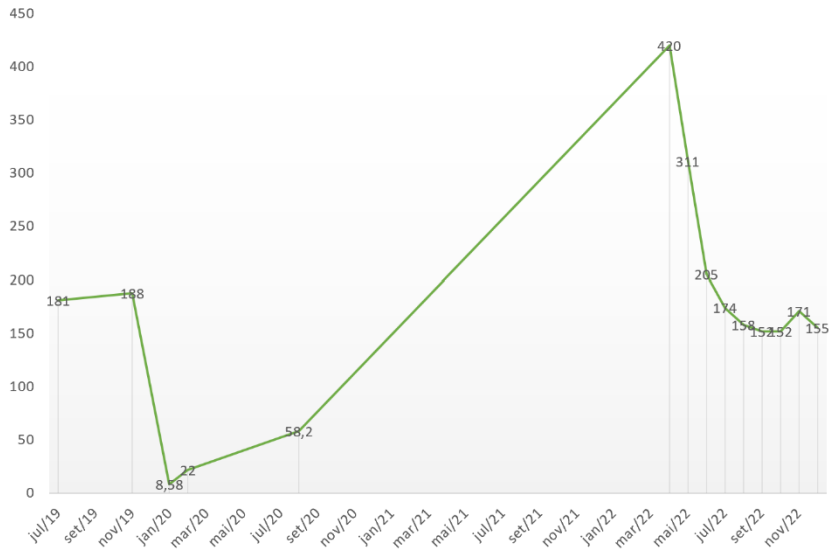


Figura 2 – Evolução temporal do valor de PSA

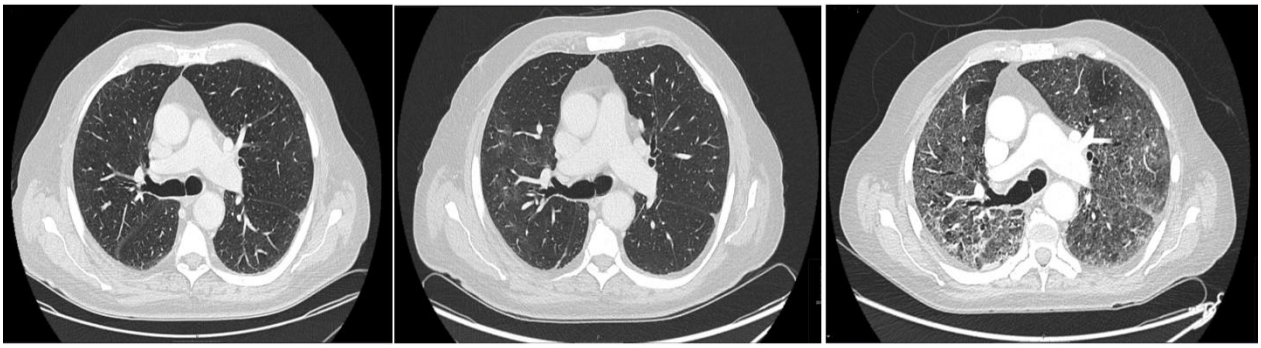


Figura 3 – TAC pulmonar demonstrativa da evolução da afetação do parênquima pulmonar

Da esquerda para a direita: Setembro 2022 (normal) – Janeiro 2023 (ligeiras áreas de consolidação) – Fevereiro 2023 (densificação em padrão vidro-despolido)

8. Referências

1. Leslie SW, Soon-Sutton TL, R IA, Sajjad H, Siref LE. Prostate Cancer. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

2. Ittmann M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(5). Epub 2017/10/19. doi: 10.1101/cshperspect.a030346. PubMed PMID: 29038334; PubMed Central PMCID: PMCPMC5932577.

3. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. Molecules. 2022;27(17). Epub 2022/09/10. doi: 10.3390/molecules27175730. PubMed PMID: 36080493; PubMed Central PMCID: PMCPMC9457814.

4. Morote J, Aguilar A, Planas J, Trilla E. Definition of Castrate Resistant Prostate Cancer: New Insights. Biomedicines. 2022;10(3). Epub 2022/03/26. doi: 10.3390/biomedicines10030689. PubMed PMID: 35327491; PubMed Central PMCID: PMCPMC8945091.

5. Messina C, Cattrini C, Soldato D, et al. BRCA Mutations in Prostate Cancer: Prognostic and Predictive Implications. J Oncol. 2020;2020:4986365. Epub 2020/09/24. doi: 10.1155/2020/4986365. PubMed PMID: 32963528; PubMed Central PMCID: PMCPMC7492871.

6. Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. Asian J Androl. 2012;14(3):409-14. Epub 2012/04/24. doi: 10.1038/aja.2011.150. PubMed PMID: 22522501; PubMed Central PMCID: PMCPMC3720154.

7. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. European Urology. 2020;77(1):38-52. doi: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.005.

8. WHO. Estimated number of incident cases World, males, all ages (Internet). GLOBOCAN2020. Available from https://gco.iarc.fr/today/home. Cited: 2023 Feb 11.

9. WHO. Estimated number of deaths World, males, all ages (Internet). GLOBOCAN2020. Available from https://gco.iarc.fr/today/home. Cited: 2023 Feb 11.

10. WHO. Estimated number of incident cases Portugal, males, all ages (Internet). GLOBOCAN2020. Available from https://gco.iarc.fr/today/home. Cited: 2023 Feb 11.

11. WHO. Estimated number of deaths Portugal, males, all ages (Internet). GLOBOCAN2020. Available from https://gco.iarc.fr/today/home. Cited: 2023 Feb 11.

12. Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. Adv Exp Med Biol. 2018;1095:1-14. Epub 2018/09/20. doi: 10.1007/978-3-319-95693-0_1. PubMed PMID: 30229546.

13. Barbieri CE, Bangma CH, Bjartell A, et al. The mutational landscape of prostate cancer. Eur Urol. 2013;64(4):567-76. Epub 2013/06/14. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.029. PubMed PMID: 23759327; PubMed Central PMCID: PMCPMC4342117.

14. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. Endocr Rev. 2021;42(3):354-73. Epub 2021/01/23. doi: 10.1210/endrev/bnab002. PubMed PMID: 33480983; PubMed Central PMCID: PMCPMC8152444.

15. Damodaran S, Kyriakopoulos CE, Jarrard DF. Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: Has the Paradigm Changed? Urol Clin North Am. 2017;44(4):611-21. Epub 2017/11/07. doi: 10.1016/j.ucl.2017.07.008. PubMed PMID: 29107277; PubMed Central PMCID: PMCPMC6402766.

16. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119-34. Epub 2020/07/01. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011. PubMed PMID: 32593798.

17. DGS. Prescrição e Determinação do Antigénio Específico da Próstata- PSA: Norma de Orientação Clínica. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017. Disponível em: https://www.dgs.pt/ .

18. Brunese L, Mercaldo F, Reginelli A, Santone A. Radiomics for Gleason Score Detection through Deep Learning. Sensors (Basel). 2020;20(18). Epub 2020/09/25. doi: 10.3390/s20185411. PubMed PMID: 32967291; PubMed Central PMCID: PMCPMC7570598.

19. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):106-19. Epub 2016/03/22. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028. PubMed PMID: 26996659.

20. Shah RB, Zhou M. Recent advances in prostate cancer pathology: Gleason grading and beyond. Pathol Int. 2016;66(5):260-72. Epub 2016/03/19. doi: 10.1111/pin.12398. PubMed PMID: 26991008.

21. Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriole GL. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. Eur Urol Focus. 2017;3(4-5):487-97. Epub 2017/07/30. doi: 10.1016/j.euf.2016.10.010. PubMed PMID: 28753804.

22. Borley N, Feneley MR. Prostate cancer: diagnosis and staging. Asian J Androl. 2009;11(1):74-80. Epub 2008/12/04. doi: 10.1038/aja.2008.19. PubMed PMID: 19050692; PubMed Central PMCID: PMCPMC3735216.

23. Turpin A, Girard E, Baillet C, et al. Imaging for Metastasis in Prostate Cancer: A Review of the Literature. Front Oncol. 2020;10:55. Epub 2020/02/23. doi: 10.3389/fonc.2020.00055. PubMed PMID: 32083008; PubMed Central PMCID: PMCPMC7005012.

24. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet. 2017;389(10071):815-22. Epub 2017/01/24. doi: 10.1016/s0140-6736(16)32401-1. PubMed PMID: 28110982.

25. Body A, Pranavan G, Tan TH, Slobodian P. Medical management of metastatic prostate cancer. Aust Prescr. 2018;41(5):154-9. Epub 2018/11/10. doi: 10.18773/austprescr.2018.046. PubMed PMID: 30410212; PubMed Central PMCID: PMCPMC6202297.

26. Board PDQATE. Prostate Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.

27. Manna F, Karkampouna S, Zoni E, et al. Metastases in Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019;9(3). Epub 2018/04/18. doi: 10.1101/cshperspect.a033688. PubMed PMID: 29661810; PubMed Central PMCID: PMCPMC6396340.

28. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. Prostate. 2014;74(2):210-6. Epub 2013/10/18. doi: 10.1002/pros.22742. PubMed PMID: 24132735.

29. Conde Moreno AJ, Ferrer Albiach C, Muelas Soria R, González Vidal V, García Gómez R, Albert Antequera M. Oligometastases in prostate cancer: restaging stage IV cancers and new radiotherapy options. Radiat Oncol. 2014;9:258. Epub 2014/12/17. doi: 10.1186/s13014-014-0258-7. PubMed PMID: 25497220; PubMed Central PMCID: PMCPMC4272793.

30. Thomsen FB, Westerberg M, Garmo H, et al. Prediction of metastatic prostate cancer by prostate-specific antigen in combination with T stage and Gleason Grade: Nationwide, population-based register study. PLoS One. 2020;15(1):e0228447. Epub 2020/01/30. doi: 10.1371/journal.pone.0228447. PubMed PMID: 31995611; PubMed Central PMCID: PMCPMC6988964.

31. Suzman DL, Antonarakis ES. Castration-resistant prostate cancer: latest evidence and therapeutic implications. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(4):167-79. Epub 2014/07/25. doi: 10.1177/1758834014529176. PubMed PMID: 25057303; PubMed Central PMCID: PMCPMC4107711.

32. Vellky JE, Ricke WA. Development and prevalence of castration-resistant prostate cancer subtypes. Neoplasia. 2020;22(11):566-75. Epub 2020/09/28. doi: 10.1016/j.neo.2020.09.002. PubMed PMID: 32980775; PubMed Central PMCID: PMCPMC7522286.

33. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). Transl Androl Urol. 2015;4(3):365-80. Epub 2016/01/28. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02. PubMed PMID: 26814148; PubMed Central PMCID: PMCPMC4708226.

34. Vummidi Giridhar P, Williams K, VonHandorf AP, Deford PL, Kasper S. Constant Degradation of the Androgen Receptor by MDM2 Conserves Prostate Cancer Stem Cell Integrity. Cancer Res. 2019;79(6):1124-37. Epub 2019/01/11. doi: 10.1158/0008-5472.Can-18-1753. PubMed PMID: 30626627; PubMed Central PMCID: PMCPMC6428062.

35. Wang I, Song L, Wang BY, Rezazadeh Kalebasty A, Uchio E, Zi X. Prostate cancer immunotherapy: a review of recent advancements with novel treatment methods and efficacy. Am J Clin Exp Urol. 2022;10(4):210-33. Epub 2022/09/03. PubMed PMID: 36051616; PubMed Central PMCID: PMCPMC9428569.

36. Chang HHY, Pannunzio NR, Adachi N, Lieber MR. Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. Nat Rev Mol Cell Biol. 2017;18(8):495-506. Epub 2017/05/18. doi: 10.1038/nrm.2017.48. PubMed PMID: 28512351; PubMed Central PMCID: PMCPMC7062608.

37. Zhang D, Xu X, Wei Y, et al. Prognostic Role of DNA Damage Response Genes Mutations and their Association With the Sensitivity of Olaparib in Prostate Cancer Patients. Cancer Control. 2022;29:10732748221129451. Epub 2022/10/26. doi: 10.1177/10732748221129451. PubMed PMID: 36283420; PubMed Central PMCID: PMCPMC9608002.

38. Giglia-Mari G, Zotter A, Vermeulen W. DNA damage response. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3(1):a000745. Epub 2010/10/29. doi: 10.1101/cshperspect.a000745. PubMed PMID: 20980439; PubMed Central PMCID: PMCPMC3003462.

39. Miles B, Tadi P. Genetics, Somatic Mutation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

40. Campbell CD, Eichler EE. Properties and rates of germline mutations in humans. Trends Genet. 2013;29(10):575-84. Epub 2013/05/21. doi: 10.1016/j.tig.2013.04.005. PubMed PMID: 23684843; PubMed Central PMCID: PMCPMC3785239.

41. Zimmer K, Kocher F, Puccini A, Seeber A. Targeting BRCA and DNA Damage Repair Genes in GI Cancers: Pathophysiology and Clinical Perspectives. Front Oncol. 2021;11:662055. Epub 2021/10/29. doi: 10.3389/fonc.2021.662055. PubMed PMID: 34707985; PubMed Central PMCID: PMCPMC8542868.

42. Wright WD, Shah SS, Heyer WD. Homologous recombination and the repair of DNA double-strand breaks. J Biol Chem. 2018;293(27):10524-35. Epub 2018/03/31. doi: 10.1074/jbc.TM118.000372. PubMed PMID: 29599286; PubMed Central PMCID: PMCPMC6036207.

43. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. Nat Rev Cancer. 2011;12(1):68-78. Epub 2011/12/24. doi: 10.1038/nrc3181. PubMed PMID: 22193408; PubMed Central PMCID: PMCPMC4972490.

44. Gobbini E, Cassani C, Villa M, Bonetti D, Longhese MP. Functions and regulation of the MRX complex at DNA double-strand breaks. Microb Cell. 2016;3(8):329-37. Epub 2017/03/31. doi: 10.15698/mic2016.08.517. PubMed PMID: 28357369; PubMed Central PMCID: PMCPMC5349012.

45. Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, et al. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. J BUON. 2018;23(4):862-6. PubMed PMID: 30358186.

46. Shah S, Rachmat R, Enyioma S, Ghose A, Revythis A, Boussios S. BRCA Mutations in Prostate Cancer: Assessment, Implications and Treatment Considerations. Int J Mol Sci. 2021;22(23). Epub 2021/12/11. doi: 10.3390/ijms222312628. PubMed PMID: 34884434; PubMed Central PMCID: PMCPMC8657599.

47. Zhu Q, Pao GM, Huynh AM, et al. BRCA1 tumour suppression occurs via heterochromatin-mediated silencing. Nature. 2011;477(7363):179-84. Epub 2011/09/09. doi: 10.1038/nature10371. PubMed PMID: 21901007; PubMed Central PMCID: PMCPMC3240576.

48. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016;375(5):443-53. Epub 2016/07/20. doi: 10.1056/NEJMoa1603144. PubMed PMID: 27433846; PubMed Central PMCID: PMCPMC4986616.

49. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell. 2015;161(5):1215-28. Epub 2015/05/23. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.001. PubMed PMID: 26000489; PubMed Central PMCID: PMCPMC4484602.

50. Nombela P, Lozano R, Aytes A, Mateo J, Olmos D, Castro E. BRCA2 and Other DDR Genes in Prostate Cancer. Cancers (Basel). 2019;11(3). Epub 2019/03/16. doi: 10.3390/cancers11030352. PubMed PMID: 30871108; PubMed Central PMCID: PMCPMC6468860.

51. Schiewer MJ, Knudsen KE. DNA Damage Response in Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019;9(1). Epub 2018/03/14. doi: 10.1101/cshperspect.a030486. PubMed PMID: 29530944; PubMed Central PMCID: PMCPMC6314076.

52. Mateo J, Seed G, Bertan C, et al. Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance. J Clin Invest. 2020;130(4):1743-51. Epub 2019/12/25. doi: 10.1172/jci132031. PubMed PMID: 31874108; PubMed Central PMCID: PMCPMC7108902.

53. Abida W, Armenia J, Gopalan A, et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. JCO Precis Oncol. 2017;2017. doi: 10.1200/po.17.00029. PubMed PMID: 28825054.

54. Nelson HD, Fu R, Goddard K, et al. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the US Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.

55. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol. 2013;31(14):1748-57. Epub 2013/04/10. doi: 10.1200/jco.2012.43.1882. PubMed PMID: 23569316; PubMed Central PMCID: PMCPMC3641696 are found at the end of this article.

56. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(7):2115-21. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-09-2871. PubMed PMID: 20215531.

57. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. British Journal of Cancer. 2008;99(2):371-4. doi: 10.1038/sj.bjc.6604453.

58. Taylor RA, Fraser M, Livingstone J, et al. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. Nat Commun [Internet]. 2017 2017/01//; 8:[13671 p.]. Available from: https://doi.org/10.1038/ncomms13671

59. Hartzfeld D, Berse B, Lowrance W, et al. Caring for Patients With Prostate Cancer Who Are BRCA Positive. Fed Pract. 2016;33(Suppl 1):46s-51s. Epub 2016/02/01. PubMed PMID: 30766204; PubMed Central PMCID: PMCPMC6375406.

60. Risdon EN, Chau CH, Price DK, Sartor O, Figg WD. PARP Inhibitors and Prostate Cancer: To Infinity and Beyond BRCA. The Oncologist. 2020;26(1):e115-e29. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0697.

61. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015;373(18):1697-708. Epub 2015/10/29. doi: 10.1056/NEJMoa1506859. PubMed PMID: 26510020; PubMed Central PMCID: PMCPMC5228595.

62. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(1):162-74. Epub 2019/12/07. doi: 10.1016/s1470-2045(19)30684-9. PubMed PMID: 31806540; PubMed Central PMCID: PMCPMC6941219.

63. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091-102. Epub 2020/04/29. doi: 10.1056/NEJMoa1911440. PubMed PMID: 32343890.

64. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 2023;388(8):719-32. doi: 10.1056/NEJMoa2214676.

65. Congregado B, Rivero I, Osmán I, Sáez C, Medina López R. PARP Inhibitors: A New Horizon for Patients with Prostate Cancer. Biomedicines. 2022;10(6). Epub 2022/06/25. doi: 10.3390/biomedicines10061416. PubMed PMID: 35740437; PubMed Central PMCID: PMCPMC9220343.

66. Nogueira Costa I, Reis J, Meireles S, Ribeiro MJ, Barbosa M, Augusto I. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with BRCA2 Mutation: The Challenge Incorporating PARP Inhibitors and Platinum in Treatment Sequencing. Eur J Case Rep Intern Med. 2022;9(5):003331. Epub 2022/07/02. doi: 10.12890/2022_003331. PubMed PMID: 35774732; PubMed Central PMCID: PMCPMC9239024.

67. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2023:Jco2201649. Epub 2023/03/24. doi: 10.1200/jco.22.01649. PubMed PMID: 36952634.

68. Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. PROpel: Phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of Clinical Oncology. 2022;40(6_suppl):11-. doi: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.011.

69. Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(5):1111-22. Epub 2019/03/20. doi: 10.1080/21645515.2019.1571892. PubMed PMID: 30888929; PubMed Central PMCID: PMCPMC6605868.

70. Aricò E, Castiello L, Capone I, Gabriele L, Belardelli F. Type I Interferons and Cancer: An Evolving Story Demanding Novel Clinical Applications. Cancers (Basel). 2019;11(12). Epub 2019/12/11. doi: 10.3390/cancers11121943. PubMed PMID: 31817234; PubMed Central PMCID: PMCPMC6966569.

71. Russo J, Giri VN. Germline testing and genetic counselling in prostate cancer. Nature Reviews Urology. 2022;19(6):331-43. doi: 10.1038/s41585-022-00580-7.

72. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. European Urology. 2021;79(2):243-62. doi: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042.

73. Tamada S, Iguchi T, Kato M, et al. Time to progression to castration-resistant prostate cancer after commencing combined androgen blockade for advanced hormone-sensitive prostate cancer. Oncotarget. 2018;9(97):36966-74. Epub 2019/01/18. doi: 10.18632/oncotarget.26426. PubMed PMID: 30651928; PubMed Central PMCID: PMCPMC6319345.

74. Snyder LA, Damle R, Patel S, et al. Niraparib Shows Superior Tissue Distribution and Efficacy in a Prostate Cancer Bone Metastasis Model Compared with Other PARP Inhibitors. Mol Cancer Ther.

2022;21(7):1115-24. Epub 2022/05/03. doi: 10.1158/1535-7163.Mct-21-0798. PubMed PMID: 35499386.