

Diagnósticos e formas terapêuticas para o Câncer de Próstata Metastático

Diagnosis and therapeutic approaches for Metastatic Prostate Cancer

Diagnóstico y enfoques terapêuticos para el Cáncer de Próstata Metastático

Wellington Alves Souza¹.

RESUMO

Objetivo: Levantar os principais pontos mais comuns de diagnósticos e esquemas terapêuticos para o câncer de próstata metastático. **Revisão Bibliográfica:** A neoplasia prostática segue sendo julgada uma das cruciais razões de morbidade e mortalidade. Diversos estudos têm apresentado a relevância das aberrações epigenéticas, especialmente DNA mutilação em neoplasia prostática, a resistência à castração da neoplasia prostática metastática, progride para a permanência aos inibidores de sinalização do receptor de andrógeno (AR), ao longo de modificações de mecanismos, envolvendo o surgimento do AR variante ativo V7. O progresso de células epiteliais e seus receptores são apresentados na próstata que possui presença de tecido canceroso, e que as quantidades de manifestações destas proteínas correlacionam com taxas de sobrevivida. **Considerações finais:** A neoplasia prostática metastática é a segunda neoplasia causadora de mortes em países avançados, tendo 174.650 casos nos estados unidos no ano de 2019, é indubitável com base em uma ampla variedade de complexos modelo que nem sempre todas as células cancerosas são de caráter de pluripotencialidade, para indivíduos com a neoplasia não metastática existe muitas variedades de terapias como cirurgia, radioterapia, braquiterapia, manejo hormonal com opção de radioterapia.

Palavras-chave: Câncer de Próstata Metastático, Diagnósticos, Terapias.

ABSTRACT

Objective: To raise the most common points of diagnosis and treatment regimens for metastatic prostate cancer. **Bibliographic review:** Prostatic neoplasia continues to be considered one of the crucial reasons for morbidity and mortality. Several studies have shown the relevance of epigenetic aberrations, especially DNA mutilation in prostate cancer, the resistance to castration of metastatic prostate cancer, progresses to permanence to androgen receptor signaling inhibitors through changes in mechanisms, involving the emergence of the active variant AR V7. The progress of epithelial cells and their receptors is shown in the prostate that has cancerous tissue, and that the amounts of manifestations of these proteins correlate with survival rates. **Final considerations:** The metastatic prostate cancer is the second neoplasm that causes death in advanced countries, with 174.650 cases in the United States in the year 2019, it is undoubted based on a wide variety of complex models that not always all cancer cells are of pluripotential character, for individuals with non-metastatic neoplasia there are many varieties of therapies such as surgery, radiotherapy, brachytherapy, hormonal management with the option of radiotherapy.

Keywords: Metastatic Prostate Cancer, Diagnostics, Therapies.

¹ Universidade Paulista (UNIP), Goiânia - GO.

RESUMEN

Objetivo: Plantear los principales puntos más comunes de diagnóstico y pautas terapéuticas para el cáncer de próstata metastásico. **Revisión bibliográfica:** La neoplasia prostática continúa siendo considerada una de las causas cruciales de morbimortalidad. Varios estudios han demostrado la relevancia de las aberraciones epigenéticas, especialmente la mutilación del ADN en el cáncer de próstata, la resistencia a la castración del cáncer de próstata metastásico progresa a la permanencia a los inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos a través de cambios en los mecanismos, lo que implica la aparición del activo variante AR V7. El progreso de las células epiteliales y sus receptores se muestra en la próstata que tiene presencia de tejido canceroso, y que las cantidades de manifestaciones de estas proteínas se correlacionan con las tasas de supervivencia. **Consideraciones finales:** El cáncer de próstata metastásico es la segunda neoplasia que causa muerte en países avanzados, con 174.650 casos en Estados Unidos en el año 2019, es indudable en base a una amplia variedad de modelos complejos que no siempre todas las células cancerosas son de carácter pluripotencial, para individuos con neoplasia no metastásica existen muchas variedades de terapias como cirugías, radioterapia, manejo hormonal con la opción de radioterapia.

Palabras clave: Cáncer de Próstata Metastásico, Diagnósticos, Terapias.

INTRODUÇÃO

A neoplasia prostática metastática, é geralmente considerada insanável, as diretrizes atuais sugerem tratamentos sistêmicos, como a terapia de privação androgênica ou radioterapia de feixe aliado com quimioterapia para estender a sobrevida desse paciente. No decurso de 15 anos, foram observados que a sobrevivência de pacientes com a neoplasia prostática metastática cresceu consideravelmente, isso ocorreu em parte graças a identificação precoce de metástases, muito provavelmente influenciado pelo acréscimo de concepções de tratamento, inteiramente com melhorias de sobrevivência. Existe a possibilidade de que os andrógenos gerados nas glândulas suprarrenais podem provocar a resistência de castração (NIKLAS C, et al., 2021).

A neoplasia prostática metastática é o câncer maligno mais trivial na União Europeia e o segundo mais acometido entre os homens, sendo o segundo mais causador de mortes nos Estados Unidos (EUA) entre os homens. A neoplasia prostática metastática está modificando, a sua ocorrência está crescendo conforme a busca de rotina como por exemplo o Antígeno Prostático Específico (PSA), e o tocamento retal faz-se mais costumeiro, o uso vulgarizado de ensaios de triagem conduziu a uma diminuição considerável na mortalidade ligada a neoplasia prostática certamente em virtude da constatação precoce. O arranque da terapia para a neoplasia prostática metastática, é uma forma terapêutica particular de cada paciente estabelecida ao perigo de complicações, a neoplasia prostática exige definição certa de esquemas terapêuticos de uma impactante diversidade de alternativas (PINTO F, et al., 2012).

Em torno de 20% dos indivíduos, desenvolvem o câncer na sua forma metastática. O avanço do câncer decorre por extensão ou metástase pelas vias hematogênicas ou linfáticas, geralmente os órgãos mais implicados são base da bexiga, vesículas seminais, ossos e os linfonodos. É relevante diferenciar o câncer de próstata primário do metastático, contusão colorretais, principalmente na ocorrência de cânceres passados, com o objetivo de beneficiar o manuseio adequado. As formas terapêuticas da neoplasia prostática metastática são essencialmente paliativas, terapia hormonal somada com o procedimento cirúrgico de debulking para diminuir a quantidade de tumores, entretanto a implicação do procedimento cirúrgico na sobrevida do indivíduo não é conhecida, a neoplasia prostática metastática tem pouca prognosticação e os índices de sobrevida do paciente variam em torno de 1 e 3 anos (KABEER M, et al., 2007).

Fontes de perigos estipulados englobam histórico familiar, idade e raça, Herdade conectada ao X dominante e recessivo igualmente proposta à familiares com câncer de próstata. As células da neoplasia prostática metastática originam-se de células epiteliais basais, uma hipótese propõe que células basais se distinguem em células glandulares, dando origem ao câncer de próstata mais contínuo subtipo histológico. Grande parte dos cânceres prostáticos mostram de início respostas as terapias de privação androgênica

(ADT), as terapias estabelecidas levam em crédito razões clínico-patológicos, envolvendo a pontuação de Gleason, grau de início de PSA, idade do indivíduo e estágio clínico do tumor. Pontuação de Gleason de 6 ou menos para indivíduos com a patologia de baixo risco, pontuação de Gleason maior que 7 para indivíduos com patologia de alto risco e com níveis de PSA acima de 20ng/ml (SMOLLE M, et al., 2017).

Elevados níveis de Gleason e elevado grau sérico de PSA, estão ligados a metástase óssea nos indivíduos com a neoplasia prostática. Fundamentado em alguns resultados de pesquisas realizadas nos anos 90, níveis séricos de PSA maior que 100ng/ml, foi designado para a neoplasia de próstata metastática. Todavia o reconhecimento e estimativa da metástase é muito importante, visto que a terapia radical nos indivíduos com neoplasia prostática não metastática, com perigos muito altos foram indicados como benefícios para pesquisas observacionais, e a estimativa do câncer é empregada para separação de novas terapias além do tratamento de privação androgênica em indivíduos com o câncer evoluído (CAO J, et al., 2020).

Este trabalho teve como objetivo, levantar os pontos comuns sobre o câncer de próstata metastático relatados na literatura.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Etiologia e fisiopatologia

Ainda que seu índice de sobrevivência em um período de 5 anos é de aproximadamente 100%, a neoplasia prostática continua sendo considerada uma das cruciais razões de morbidade e mortalidade. Vários estudos têm mostrado a magnitude das aberrações epigenéticas, especialmente DNA metilação em neoplasia prostática. Existe uma falta de estudos epigenéticos longitudinais, visto que grande parte das pesquisas centralizou em associações entre modificações epigenéticas e envelhecimento. O DNA circulante do tumor (ctDNA), tem potencial de ser analisado de forma não invasiva no plasma, aditivamente, já que o ctDNA é disposto de desiguais lesões, suplanta a heterogeneidade espacial e clonal, deste modo,volvendo as biopsias líquidas um suplente ideal para analisar o processo do avanço do tumor (SILVA R, et al., 2021).

A resistência à castração do câncer de próstata metastático (mCRPC), progride para a persistência aos inibidores de sinalização do receptor de andrógeno (AR), ao longo de variações de mecanismos, envolvendo o aparecimento do AR variante ativo V7. A diminuição exclusiva de metabolismo via superexpressão de ácido graxo sintase (FASN), antagoniza o aumento de mCRPC pelo meio da programação metabólica e na demonstração proteica diminuída e na atuação transcricional de AR completo (AR-FL) e AR-V7. O estímulo do retículo endoplasmático em resolução ao estresse, acabando em síntese proteica diminuída colaborou para a diminuição mediada por IPI-9119 da via AR. A sinalização de AR e o metabolismo de lipídios encontram-se estritamente ligados, o resultado da diminuição da lipogênese sinaliza a expressão de AR nas células AD e AI em direções que apresentam vários exemplos de expressão de AR-FL e AR-V7. Modificações na constituição lipídica da membrana, contendo fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina ampliada em elevações de colesterol livre influem o estresse do retículo endoplasmático (ZADRA G, et al., 2019).

A evolução de células epiteliais e seus receptores são manifestados na próstata que possui presença de tecido canceroso, e que as taxas de manifestações destas proteínas correlatam com taxas de sobrevida. Além de que, demais princípios de crescimento como por exemplo o fator de desenvolvimento endotelial e desenvolvimento similares à insulina, são fortemente ligados à progressão do câncer de próstata. A proteína G ligada ao receptor de classe C do grupo 5 membro A (GPCR5A), apresentou uma grande desigualdade na expressão em receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), no câncer de próstata com células progressivas. Todavia não existe informações o suficiente sobre o encargo da GPCR5A na neoplasia prostática, estudos in vitro e clínico apontam uma atribuição importante da GPCR5A no avanço da neoplasia prostática para a metástase óssea (SAWADA Y, et al., 2020).

Segundo KOIKE A (2020); os biomarcadores inflamatórios não foram correlacionados com o aparecimento do câncer de próstata (PCa), ou pacientes com benignidade hiperplásica da próstata (HBP). PCa e seu avanço metastático são definidos por proteções antioxidantes diminuídas, principalmente o tiol e a elevação da toxicidade do cansaço oxidativo, colocando que esses mecanismos atuam uma atribuição indispensável na

fisiopatologia do PCa. A PCa é a segunda neoplasia mais comumente em homens com mais frequência em homens idosos, o envelhecimento é uma das causas principais do PCa e por conseguintes razões genéticas, hábitos de vida, hábitos alimentares e o sobrepeso.

Diagnósticos

A neoplasia prostática metastática é a segunda neoplasia causadora de mortes em países avançados, tendo 174.650 casos nos Estados Unidos (EUA), no ano de 2019. A verificação diagnóstica pode ser feita por meio de um rádio fármaco conjugado com o radionuclídeo transmissor de gama, possibilitando a captura com a tomografia computadorizada e a captura com um emissor de pósitrons. Além do mais o diagnóstico com rádio fármaco pode ser empregado para a verificação in vivo, concedendo conhecimentos para a dosimetria de previsão, um complexo com atributos similares ao usado para a investigação e apontado por um radionuclídeo emissor de beta ou partículas alfa para executar uma consequência citotóxica em células que exprimem o biomarcador alvo (ROZAS G, et al., 2019).

A neoplasia prostática é a segunda maior causadora de mortes associada ao câncer na comunidade masculina. Nos dias de hoje a análise de níveis de antígenos prostáticos específicos e a avaliação digital retal (CaP), são os principais meios para a detecção do câncer prostático. As maneiras de diagnóstico por imagem têm sido de grande importância para aperfeiçoar a identificação do CaP, possibilitando uma apuração mais conveniente para as terapias. A ressonância magnética é uma técnica por imagem que não contém radiação ionizante e possibilita a captura de imagens com ótima resolução e com ótimo contraste de partes moles. O meio de contraste empregado é proveniente do quelato de gadolínio, que tem efeito imunoalergênico ífero aos contrastes iodados, devido ao perigo de fibrose sistêmica nefrogênica é indispensável o cuidado no uso em indivíduos com função renal diminuída (clearance de creatinina <30 ml/min/1,73m²) (BITTENCOURT L, et al., 2014).

As vantagens da ressonância magnética multiparamétrica em indivíduos com hipótese de neoplasia prostática metastática já se encontram determinada, esse meio de diagnóstico por imagem, tem o potencial de aprimorar a constatação de neoplasia prostática metastática clinicamente considerável e aumentar a constatação de tumores antes da biópsia. A ressonância magnética multiparamétrica empregada em conjunto com o PSA, apresentou resultados preditivos negativos para desconsiderar a neoplasia prostática metastática, transformando-o em um magnífico meio de diagnóstico para esquivar de biopsias desnecessárias. Apesar de seus proveitos, a ressonância magnética multiparamétrica possui um valor elevado e demorada, o meio de contraste gadolínio estabelece perigo de reação alérgica, iminente aumento de patologias sistêmicas nefrogênicas e fibrose no tecido cerebral (MUSSI T, et al., 2018).

A constatação prematura da neoplasia prostática é de grande valia para oferecer tratamento instantâneo para reduzir eventualidades avanços para neoplasia metastática. Apesar disso, as peculiaridades de imagem atuais, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e PET scan, não oferecem sensibilidade suficiente, particularmente em níveis reduzidos característicos da próstata. Melhoramentos atuais na constatação, acompanhamento e terapias da patologia, inserem o uso gradativo de ressonância magnética multiparamétrica e biopsias ordenadas por ultrassom (MERTAN F, et al., 2016).

Nos últimos 30 anos, a triagem com PSA tem tornado uma peculiaridade determinada do cenário da neoplasia prostática. Apesar de que disponha de três tipos de triagem de PSA em grande escala, ligadamente com várias décadas de informações, até então não compreende se as vantagens do PSA excedem os danos, a finalidade essencial do PSA é diminuir as mortes por neoplasia prostática. A finalidade complementar considerável do acompanhamento por PSA é diminuir a quantidade de neoplasia prostática metastática, isso foi um desenlace secundário das pesquisas por triagem. A patologia metastática tem grande importância clínica na propriedade de vida da patologia e suas terapias, se as metástases se encontram na investigação ou acontecem posteriormente da sucessão (PINSKY P, et al., 2019).

De acordo com Costa (2021); um paciente com 51 anos de idade morador do estado do Tocantins, compareceu se a assistência básica de saúde com lamentação de dor na lombar veiculada para os membros inferiores, de início foi feito uma perquisição com Ressonância Nuclear Magnética (RNM) da lombar e

doseamento de PSA total e livre. Neste diagnóstico testificou copiosas lesões de exterioridade expansivo nos corpos vertebrais, sacro e asas ilíacas, fragmentação patológica em L2 e contusão de movimento expansivo internamente da bexiga, concatenado com linfonodomegalia inguinal com apresentação de PSA total de 2875,76ng/ml e livre de 25ng/ml.

As possíveis terapias para os tratamentos de neoplasia prostática metastática mostrados na literatura

As formas terapêuticas para neoplasia prostática avançada é a terapia de privação androgênica (ADT), que diminui os indicativos de patologia metastática, dores nos ossos e elevações de PSA em grande parte desses indivíduos. Entretanto a terapia de privação androgênica não é tida como terapia curativa, visto que extingue manifestações e indicativos da patologia a cerca de dois a três anos e somente 5 a 10% dos enfermos subsistem aproximadamente a 10 anos. Pessoas com patologia recorrente são apontados ter câncer de próstata resistente à castração (CRPC). As formas terapêuticas nesta subdivisão de enfermos englobam quimioterapia com taxano, terapia direcionada, eixo do receptor de andrógeno e sipuleucel T (PACHECO-OROZCO R, et al., 2020).

Pacientes que apresentam metástase resistente à castração com um tempo de vida médio de 1 e 2 anos, tem como tratamento principal para a melhora deste cenário foram delimitados em administração baseados em docetaxel, os resultados deste fármaco juntamente com a prednisona são comumente de momentânea duração com prerrogativa de continuidade de vida descente. Importantes progressos provieram no assentimento regulatório do sipuleucel-T e cabazitaxel no ano de 2010 e o acetato de abiraterona no ano de 2011 para pacientes com metástase de câncer de próstata resistente à castração. A despeito dessas adições, às formas terapêuticas para esta classe de pacientes, mantem-se incurável e a procura por novas formas terapêuticas prosseguem com a procura de novos meios de terapias (HUANG X; CHAU C; FIGG W, et al., 2012).

A neoplasia prostática metastática é a principal causadora de óbitos em todo o planeta, foi o precedente em imunoterapia vacinal que teve aprovação pela Food and Drug Administration (FDA), que por conseguinte, uma patologia imunoresponsiva. Todavia, os avançamentos em terapias de imunoterapicos para a neoplasia prostática são abundantemente restritos, visto que nem uma outra terapia demonstrou resultados clínicos em ensaios de fase 3. Existe expectativas, visto que a pesquisa ativa está em prosseguimento com a associação de dessemelhantes formas de imunoterapicos para a neoplasia de próstata. A Sipuleucel-T é uma imunoterapia vacinal contra a neoplasia prostática aprovada pela FDA, trata-se de imunoterapia celular autóloga onde as células imunes do hospedeiro são acionadas in vitro contra antígenos específicos da neoplasia para atrelar uma resposta imune (JINDAL V, et al., 2018).

Segundo Sade J (2018); para os enfermos pertinentes, a ADT é capaz de ser alcançada por recursos cirúrgicos ou a castração. Lamentavelmente, embora a ADT, a patologia pode evoluir para o CRPC. Por volta de 90% dos doentes com CRPC podem evoluir para a metástase mCRPC, que tem potencial para morbidade e mortalidade correlacionada à patologia. No ano de 2004, o docetaxel (quimioterápico taxano) destinou-se a primeira forma terapêutica de prolongação da sobrevida com aprovação para a mCRPC. A partir daí 5 novas drogas alcançaram aprovação, são elas: sipuleucel-T (usada somente nos Estados Unidos [EUA]), abiraterona, cabazitaxel, enzalutamida e rádio-223 voltada à terapia alfa.

De acordo com Sartor O (2011); é indubitável com base em uma ampla variedade de complexos modelo, que nem sempre todas as células cancerosas são de caráter de pluripotencialidade. A constatação de células tumorais circulantes, é atualmente plausível na grande parte dos enfermos com a neoplasia de próstata metastática, utilizando métodos sensíveis, mas exclusivamente uma pequena parte dessas células irá se multiplicar e guiar para tumores metastáticos. Foi sugerido que as células fabricadoras de antígenos específicos da próstata são oriundas das células-tronco.

Sendo assim, é admitido a probabilidade que a neoplasia prostática de células fabricadoras de antígeno prostático, é um presenciador referente e não verdadeiramente a proveniência do problema. Sendo assim, fica a noção de que o sistema endócrino, terapias e quimioterapias não sucede a cura para os indivíduos com a neoplasia prostática metastática (SARTOR O, 2011).

Para indivíduos com a neoplasia não metastática existe muitas variedades de terapias como cirurgia, radioterapia, braquiterapia, manejo hormonal com opção de radioterapia. No decorrer dos últimos 35 anos, a radioterapia de feixe, tem tornado uma base nos procedimentos de neoplasia prostática e prossegue no tratamento de próximo a um terço das pessoas que utilizam de formas terapêuticas definitivas. No decorrer dos anos, teve um aumento no número de enfermos obtendo radiação tridimensional em oposição à métodos convencionais (M. HORWITZ E, et al., 2000).

Muitos estudos apontaram a importância do desempenho dado pelo eixo de receptores androgênicos na patogenicidade da neoplasia prostática e seu avanço subsequente, esclarecendo a coerência do uso de tratamentos de privação androgênica como terapia de início na neoplasia prostática. Além do que, a ministração de hormônios secundários como o esteroide anti-androgênio, a bicalutamida, é utilizado para fortalecer o agonista do hormônio liberador de gonadotrofina. Nos últimos 10 anos, a conjugação terapêutica do mCRPC, foi melhorado progressivamente nos indícios acerca da utilização de quimioterapia e sinalizadores e receptores androgênicos inibidores nesta circunstância. Além disso, os inibidores da polimerase mostraram-se eficiente em indivíduos com a neoplasia prostática metastática (ROSELLINI M, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo mostra que a neoplasia prostática metastática é o tipo mais agressivo da doença e as opções de terapias oferecidas são limitadas. Nos últimos anos, as terapias para cânceres prostáticos tiveram um grande avanço, mesmo assim existe uma alta dificuldade de cura para essa doença. Sabe-se que não existe uma causa específica para o desenvolvimento da neoplasia prostática metastática. Este estudo contribui levando o conhecimento sobre algumas causas etiológicas do câncer de próstata, como por exemplo: o envelhecimento, as modificações epigenéticas e as possíveis terapias para o tratamento de neoplasia prostática metastática e para o câncer prostático avançado como por exemplo: a terapia de privação androgênica, quimioterapia com taxano e sipuleucel T.

REFERÊNCIAS

1. BITTENCOURT LK, et al. Ressonância magnética multiparamétrica da próstata: Conceitos atuais. *Radiologia Brasileira* Colegio Brasileiro de Radiologia, 2014; 47(5): 292-300.
2. CAO J, et al. Factors associated with death in bedridden patients in China A longitudinal study. *PLoS ONE*, 2020; 15(1): 1-10.
3. COSTA M, et al. Adenocarcinoma de próstata metastático em paciente com 50 anos, estudo de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13(4): e7258.
4. HUANG X, et al. Challenges to improved therapeutics for metastatic castrate resistant prostate cancer from recent successes and failures *Journal of Hematology and Oncology*, 2012; 5(1): 35.
5. JINDAL V, et al. Immunotherapy: A glimmer of hope for metastatic prostate cancer. *Chinese Clinical Oncology* AME Publishing Company, 2018; 7(6): 1-11.
6. KABEER, MA, et al. Metastatic prostate cancer masquerading clinically and radiologically as a primary caecal carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, 2007; 5: 1-4
7. KOIKE A, et al. Thiol Groups as a Biomarker for the Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Scientific Reports*, 2020; 10(1): 1-11.
8. HORWITZ E, et al. Radioterapia de feixe externo para Câncer de próstata. *CA CANCER J Clin*, 2000; 50: 349-375.
9. MERTAN FV, et al. PET imaging of recurrent and metastatic prostate cancer with novel tracers. *Future Oncology* Future Medicine Ltd, 2016; 12(21): 2462-2477.
10. MUSSI TC, et al. Comparison between multiparametric MRI with and without post - contrast sequences for clinically significant prostate cancer detection. *International Braz J Urol*, 2018; 44(6): 1129-1138.
11. NIKLAS C, et al. Can local treatment prolong the sensitivity of metastatic prostate cancer to androgen deprivation or even prevent castration resistance? *World Journal of Urology*, 2021; 39(9): 3231-3247.
12. PACHECO-OROZCO RA, et al. AR-V7 as a Biomarker for Resistance to Treatment with Abiraterone/Enzalutamide in Three Latin American Countries: A Hypothetical Cost-Saving Analysis. *The Oncologist*, 2020; 25(12): 1990-1995.

13. PINSKY PF, et al. Metastatic prostate cancer at diagnosis and through progression in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer*, 2019; 125(17): 2965-2965.
14. PINTO F, et al. Imaging in prostate cancer staging: Present role and future perspectives. *Urologia Internationalis*, 2012; 88(2): 125-136.
15. ROSELLINI M, et al. Treating prostate cancer by antibody-drug conjugates. *International Journal of Molecular Sciences MDPI AG*, 2021; 22(4): 1-15.
16. ROZAS GQ, et al. Impact of PI-RADS v2 on indication of prostate biopsy. *International Braz J Urol*, 2019; 45(3): 486-494.
17. SADE JP, et al. Optimizing the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a Latin America perspective. *Medical Oncology Humana Press Inc*, 2018; 35(4): 1-11.
18. SARTOR O, et al. Potential synergistic implications for stromal-targeted radiopharmaceuticals in bone-metastatic prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*, 2011; 13(3): 366-368.
19. SAWADA Y, et al. GPRC5A facilitates cell proliferation through cell cycle regulation and correlates with bone metastasis in prostate cancer. *International Journal of Cancer*, 2020; 146(5): 1369-1382.
20. SILVA R, et al. Longitudinal analysis of individual cfDNA methylome patterns in metastatic prostate cancer. *Clinical Epigenetics*, 2021; 13(1): 1-10.
21. SMOLLE MA, et al. Current insights into long non-coding RNAs (LncRNAs) in prostate cancer. *International Journal of Molecular Sciences MDPI AG*, 2017; 18(2): 1-17.
22. ZADRA G, et al. Inhibition of de novo lipogenesis targets androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019; 116(2): 631-640.