INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MECANISMOS MOLECULARES NA ORIGEM DO CANCRO DA PRÓSTATA

Trabalho submetido por
Rafael Godinho
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Isabel Barahona

junho de 2019

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MECANISMOS MOLECULARES NO CANCRO DA PRÓSTATA

Trabalho submetido por
Rafael Godinho
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Isabel Barahona

junho de 2019

Agradecimentos

Aos meus pais, sem eles nunca tinha conseguido nada na minha vida, fizeram sempre tudo e mais alguma coisa para se certificarem que eu fazia o mais correto e melhor para mim.

À minha irmã pelo apoio incasável e carinho que demonstrou sempre comigo ao longo deste percurso.

Aos meus melhores amigos, dentro e fora da faculdade, sem eles isto não tinha sentido!

Resumo

O cancro da próstata é o tipo de cancro mais comum nos homens no mundo. A identificação e compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no início e progressão deste cancro são a base para o desenvolvimento de terapêuticas com um potencial forte para terem uma acção mais eficaz.

Com esta revisão biliográfica tentou-se, mais especificamente, associar as alterações genéticas, cromossómicas, moleculares e celulares aos mecanismos celulares da carcinogénse do cancro da próstata.

Os conhecimentos destes conceitos são essenciais para a formulação e aperfeiçoamento de terapias-alvo a moléculas específicas ou vias celulares mais adequadas ao tratamento deste tipo de cancro.

Para a elaboração desta monografia, foram analisados cerca de 50 artigos entre 2013 e 2018, nas seguintes bases de dados: PubMed, Google Scholar.

Palavras-chave: prostate cancer, molecular mechanisms, carcinogenesis

Abstract

Prostate cancer is the most common type of cancer in the world for men. The identification and compreehension of the molecular mechanisms underlying the beggining and progression of this cancer are the basis for the development of therapeutics with a strong potencial to have a more effective action.

With this biliografic review it was tried, more specificaly, to associate the genetic, cromossomic, molecular, and celullar alterations to the molecular mechanisms involved in the carcinogenesis of prostate cancer.

The knowledge of this concepts are essencial for the formulation and improvement of target-therapeutics to specific molecules or pathways more suited to treat this type of cancer.

For the elaboration of this monography, about 50 articles were analyzed, between the years of 2013 and 2018, from the following data bases: PubMed, Google Scholar.

Keys words: prostate cancer, molecular mechanisms, carcinogenesis

Índice Geral

Resumo 1
Abstract 3
Índice de Figuras 7
Índice de Tabelas 9
Lista de Abreviaturas 10
Introdução/Desenvolvimento Embriológico e Anatomia da Próstata 12
Epidemiologia 13
Sintomatologia 17
Desenvolvimento/Tipos de Cancro da Próstata 19
Sistema TNM 19
Tipos de Cancros da Próstata 22
Adenocarcinoma 22
Cancro Prostático Neuroendócrino 22
Carcinoma de células escamosas 22
Sarcoma 23
Carcinoma de Células Pequenas 23
Carcinoma Urotelial 23
Sistema de Classificação Gleason 24
Problemas com o Gleason Score Actual 26
Proposta de um novo Gleason Score 26
Fatores de Risco 27
Idade 27
Etnia 28
Historial Familiar 28
Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e Proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-1) 30
Doenças Sexualmente Transmissíveis 30
Obesidade 30
Consumo de Álcool 31
Dieta e Tabaco 31
Carcinogénese do Cancro da Próstata 32

Células Originárias do Cancro da Próstata 33
Mecanismos Moleculares de Carcinogénese 34
Fusões ETS (E26 transformation-specific) 34
NKX3.1 35
MYC 36
Mecanismo de sinalização do androgénio 36
Mecanismo PI3K 37
Mecanismo de reparação do DNA 37
Assinaturas genéticas de NEPC 39
Conclusão 45
Bibliografia 47

Índice de Figuras

Figura1: Regiões anatómicas da Próstata …….....11

Figura 2: Incidência de Cancro mais comum por País em 2018 ……13

Figura 3: Distribuição de causas e mortes dos 10 cancros mais comuns do mundo…… 14

Figura 4: Cancro com mais mortalidade por País……... 14

Figura 5:Possível localização de tumores na próstata …… 19

Figura 6: Possível localização de tumores nos nódulos linfáticos. …….20

Figura 7: Mostra as possíveis localizações de tumores metastizados…… .21

Figura 8. Probabilidade de desenvolver CPA de acordo com o número de familiares afectados, dada a condição de não ter CPA aos 50 anos……. 29

Figura 9: Probalidade de desenvolver CPA de acordo com o número de familiares, e ter mais de 65 anos. …….....30

Figura 10. Progressão do cancro da prostata e desenvolvimento de cancro prostático resistente. ……34

Figura 11. Células de origem do cancro da prostáta e correspondente alterações genéticas e epigenéticas originárias dos correspondentes tipos de cancro. ……...35

Índice de Tabelas

Tabela 1: Fonte: Registo Oncológico Nacional 2009 ……15

Tabela 2: Indicadores de mortalidade do cancro da próstata em Portugal……..15

Tabela 3. Percentagem de homens nos Estados Unidos que desenvolvem Cpa ao longo de um período de 10,20, 30 anos…….27

Tabela 4. Alterações comuns genéticas no CPA e respectivas funções biológicas…....41

Lista de Abreviaturas

AFS - Zona fibromuscular anterior

AKT – Proteína Kinase B

AKT 1 - V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1.

AR – Recetor de androgénio

BMI – Índice de Massa Muscular

CPA – Cancro da Próstata

ERG - ETS related gene 1

ETS - Ets translocação variante 1

hTERT - Telomerase reversa transcriptase

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina.

IGFBP-1 - Proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina.

MSH2 – Protéina reparadora de incompatibilidade Msh2

mTOR – Alvo mamífero de rapamicina

NEPC – Cancro Prostático Neuroendócrino

NKX3.1 - Homeobox protein Nkx-3.1

PSA - Antígenio Prostático Específico.

PI3K - Phosphoinositide 3-kinases

PTEN – Phosphatase and tension Homolog

SMAD4 - Mothers against decapentaplegic homolog 4

Std's – Doenças Sexualmente Transmissíveis

TNM – Sistem de Classificação TNM. T –Tumor, N – Nódulo, M – Metástates.

TMPRSS2 - Transmembrane Serine Protease 2

TRP52 - Transformation related protein 53

Introdução

Desenvolvimento Embriológico e Anatomia da Próstata

É durante a fase embrionária, no terceiro mês de gestação, que a próstata começa a formar-se, através de invaginações que ocorrem no tecido epitelial do seio urogenital.

Desde a fase inicial de desenvolvimento, a molécula 5a-dihidrotestosterona, derivada da testosterona, tem um papel importante na formação deste órgão. É criada através da ação da enzima 5a-reductase sobre a testosterona fetal, o que implica que a falta desta enzima nas fases iniciais de desenvolvimento pode originar múltiplas deficiências na formação da próstata. Este orgão mantém-se inalterado até à puberdade, altura em que ocorrem alterações hormonais que a deixam na sua fase adulta, com um peso aproximado de 20 gramas [1].

A próstata humana é a maior glândula acessória do sistema reprodutor masculino, equiparada ao tamanho de uma noz, está localizada no colo da bexiga, anterior ao reto, e é composta por diferentes tecidos musculares, nervosos, linfáticos, glandulares e vasculares [2][3].

Está dividida em quatro regiões: a zona periférica, zona central, zona de transição e zona fibromuscular anterior.

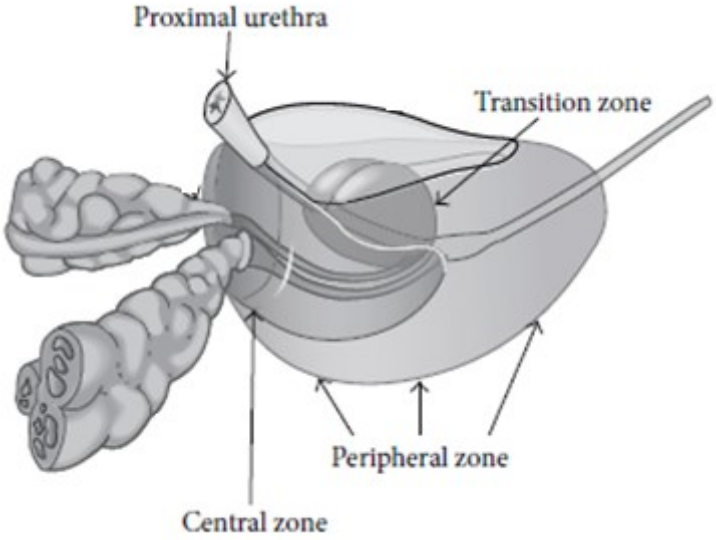

Fig.1: Regiões anatómicas da Próstata[1].

A zona periférica contém 70% do tecido glandular, e é a zona onde a maior parte

dos carcinomas estão localizados. A zona central corresponde a 25% do tecido glandular e está localizada entre a zona de transição e a zona periférica. Correspondentes à zona de transição estão os restantes 5%, constituídos por dois pequenos lóbulos que envolvem a uretra proximal. Esta é a zona em que ocorre a hiperplasia da próstata e se desenvolve esta doença. Por fim, a zona fibromuscular anterior (AFS na figura 1), é apenas constituída por tecido muscular liso, sem nenhum tipo de tecido glandular, e compõem a parte convexa anterior da próstata[1].

Epidemiologia

O cancro da próstata é o segundo tipo de cancro mais prevalente nos homens, com aproximadamente 1,3 milhões de novos casos em 2018, representando cerca de 7.1% de todos os casos de cancro diagnosticados no mundo. A incidência desta doença varia internacionalmente, mas é mais comum no mundo ocidental, na Europa e em África, sendo o mais diagnosticado em 105 países diferentes[4].

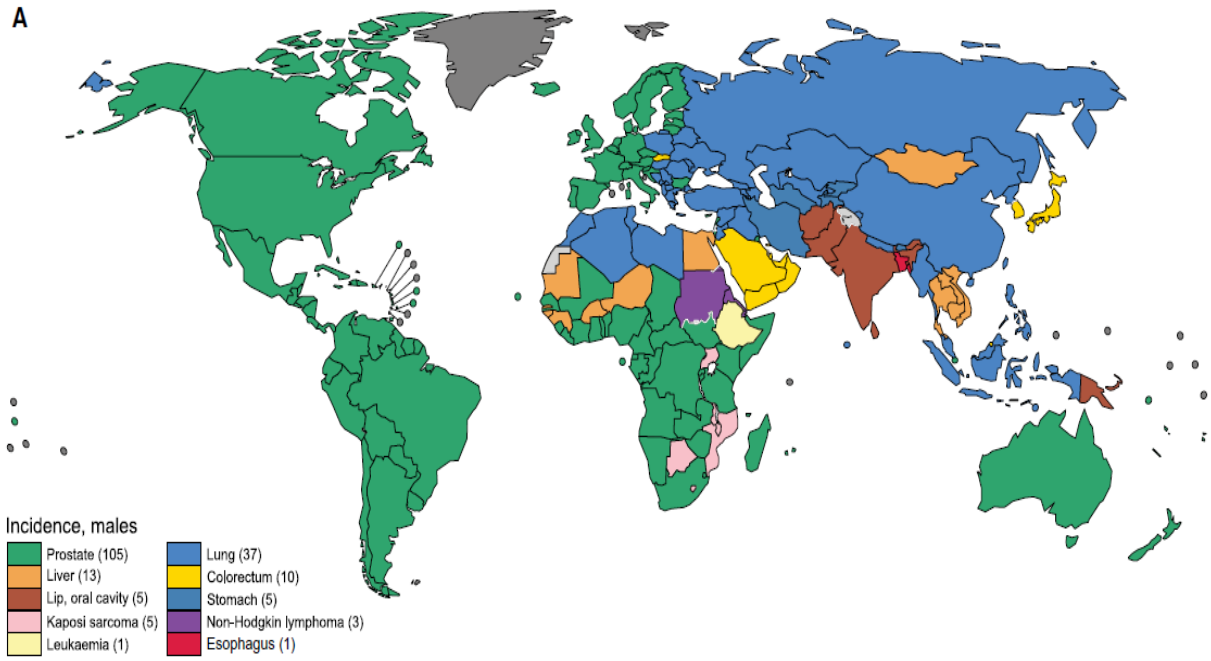

Figura 2: Incidência de Cancro mais comum por País em 2018. Source: GLOBOCAN 2018 [4].

É a quinta causa de morte por cancro nos homens (Figura 3), e a primeira causa de

morte por cancro, em países da América Central, África Central e Sul de África (Figura 4)[4].

Figura 3: Distribuição de causas e mortes dos 10 cancros mais comuns do mundo. Source: GLOBOCAN 2018 [4].

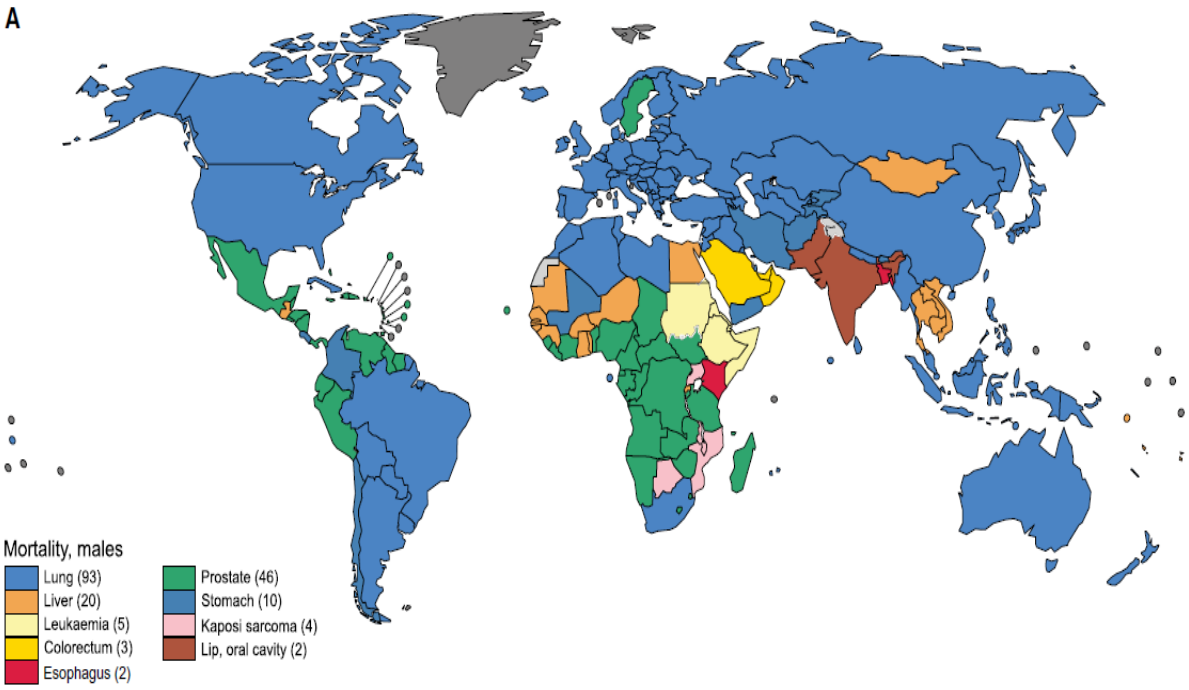

Figura 4: Cancro com mais mortalidade por País. Source: GLOBOCAN 2018 [4]

Em Portugal a taxa de incidência é de 108,81 por 100 000 homens, sendo este, o cancro mais comum nos homens em Portugal, a seguir ao cancro do cólon (Fig.5). Cerca de 1700

homens morrem todos os anos em Portugal devido a esta doença, com uma taxa de mortalidade de cerca de 35% [5].

Tabela 1: Fonte: Registo Oncológico Nacional 2009 – ROR Sul (2014) [5].

Incidência de tumores malignos por patologia (100000 habitantes), no sexo masculino (2009*)		
	T. Bruta	T. Padr. Europ.
Próstata	108,81	83,69
Cólon	57,69	44,02
Traqueia, brônquios e pulmão	54,24	43,93
Estômago	35,42	27,71
Reto	30,44	23,56
Bexiga	28,94	21,77
Linfoma não-Hodgkin	18,3	14,98
Rim	11,73	9,66
Laringe	10,39	9,02
Esófago	10,07	8,71
Total	482,69	385,67

Tabela 2: Indicadores de mortalidade do cancro da próstata em Portugal. Taxas por 100000 homens. Fonte: INE, IP (2014) [5].

Tumor maligno da próstata					
	2008	2009	2010	2011	2012
Número de óbitos	1697	1641	1720	1764	1745
Taxa de mortalidade	35,20	34,10	35,70	36,80	36,60
Taxa de mortalidade padronizada	23,50	22,70	22,70	22,30	22,00

A etiologia desta doença ainda é desconhecida, contudo estão a ser conduzidos estudos para investigar esta enorme incidência mundial do cancro da próstata.

Tais estudos tentam relacionar fatores ambientais, e de estilo de vida com a doença, assim como a idade, raça e historial da família, sendo apenas os últimos três conclusivamente ligados ao desenvolvimento deste cancro. Existem estudos que indicam que pessoas com parentes de primeiro grau com cancro da próstata diagnosticado, têm duas vezes mais probabilidade de o desenvolver do que as pessoas de famílias em que não há historial de cancro da próstata. É de referenciar que 42% do risco de desenvolver este tipo de cancro está atribuído a fatores genéticos familiares [6].

O estudo do papel dos alelos raros que aumentam a susceptibilidade do cancro da próstata hereditário, em homens mais novos pode levar a um diagnóstico mais precoce, aumentando a taxa de sobrevivência em relação aos doentes diagnosticados mais tardiamente [7].

Sintomatologia

Infelizmente não existem muitos sinais de aviso em relação ao CPA (cancro da próstata). O crescimento tumoral não causa dor, por isso por muitos anos esta doença pode ser silenciosa. É por isso que o rastreio no CPA é tão importante para os homens, e especialmente para os homens com mais de 40 anos.

Em raros casos o CPA pode causar sintomas como os seguintes:

- Necessidade de urinar frequente, especialmete à noite
- Dificuldade em começar ou parar de urinar
- Baixo fluxo de urina ou interrupção a meio
- Dificuldade em ter uma erecção
- Diminuição do fluido ejaculado
- Ejaculação com dor
- Sangue na urina ou sémen
- Pressão ou dor no recto
- Dor ou rigidez nas ancas, pélvis ou ancas

É importante relembrar que estes sintomas não significam que se tem necessariamente CPA. Existem outras doenças como a prostatite ou a hiperplasia benigna da próstata que causa sintomas bastante similares[8].

Desenvolvimento

Tipos de Cancro da Próstata

O tipo de cancro da próstata está diretamente relacionado com o tipo de célula em que ocorreu a mutação que levou ao desenvolvimento do cancro. O facto de o médico saber qual o tipo de célula que iniciou o tumor, ajuda a decidir o tratamento mais preciso para tentar travar esta doença. Para se diagnosticar o tipo de cancro são feitos testes e scans que dão informação acerca do seu estádio, no entanto, por vezes é necessário recorrer à cirurgia para um diagnóstico mais preciso.

Normalmente os médicos usam um sistema de números ou o sistema TNM para classificar os estádios do cancro da próstata [8].

Sistema TNM

É o principal sistema de classificação em que o T refere-se ao tamanho do tumor, o N refere-se à sua propagação para os gânglios linfáticos mais próximos da origem, e o M refere-se à existência de metástases [9]

Tumor (T)

Descreve o tamanho do tumor: existem 3 tipos principais de tamanhos classificados de T1 a T3.

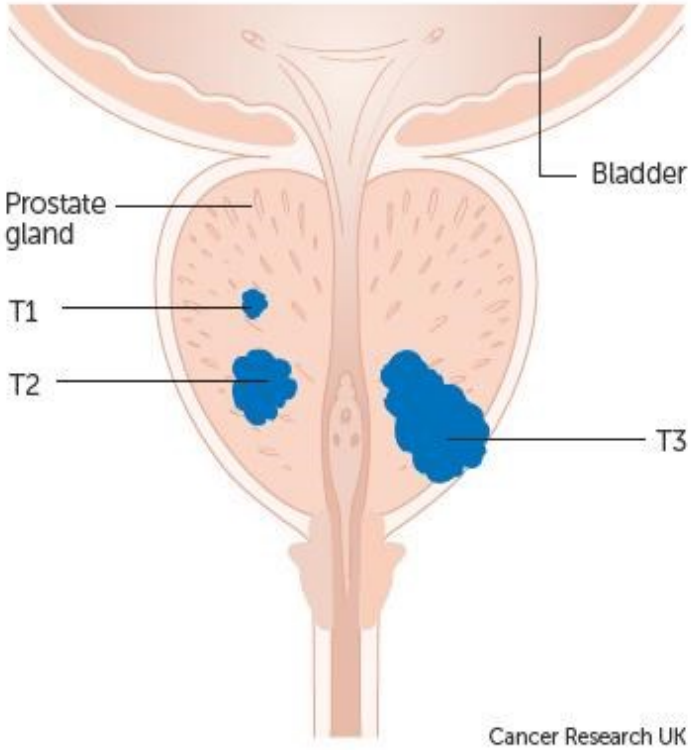

Figura 5: Possível localização de tumores na próstata.

Fonte: UK cancer research [9].

Nódulo (N)

Descreve de que forma o cancro se espalhou para os nódulos linfáticos:

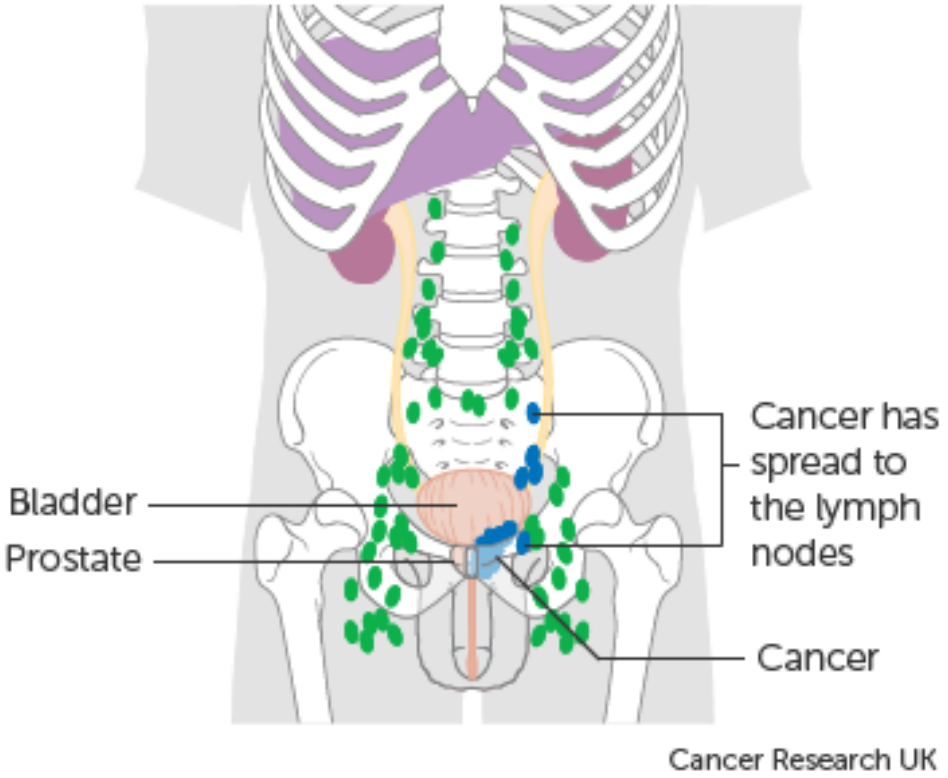

Figura 6: Possível localização de tumores nos nódulos linfáticos. Fonte: UK cancer research. Pontos azuis correspondem a metástases nos nódulos linfáticos. Pontos verdes correspondem a mestástases noutros tecidos moleculares [9].

Metástase (M)

Descreve se o cancro se espalhou para diferentes partes do corpo. Está dividido em 2 estádios de metástase – M0 e M1

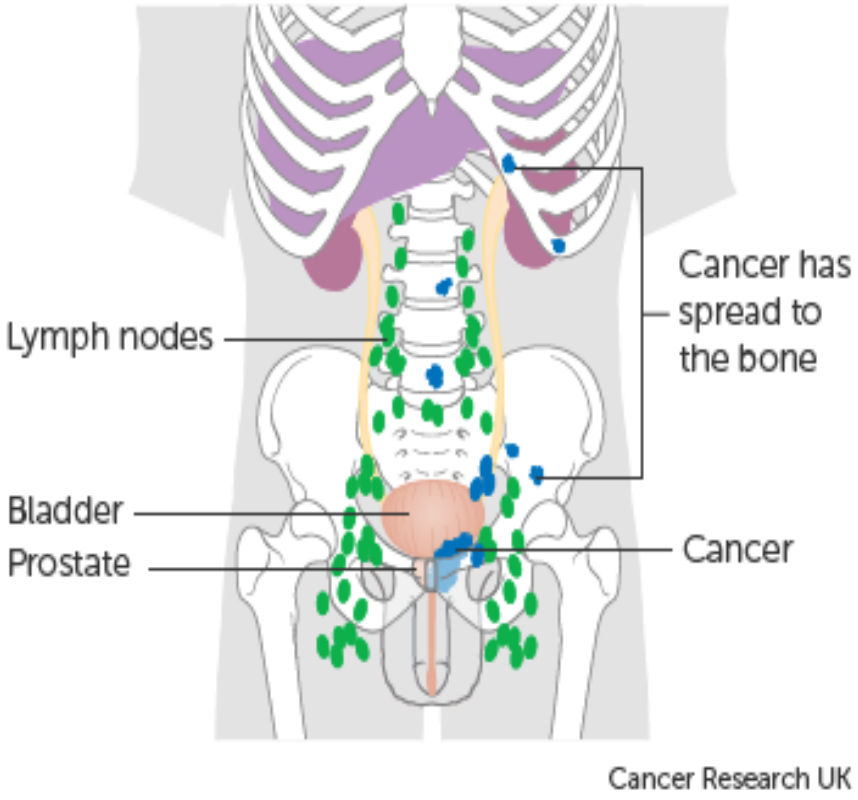

Figura 7: Mostra as possíveis localizações de tumores metastizados. Fonte: UK cancer research. Pontos azuis correspondem a metástases nos nódulos linfáticos. Pontos verdes correspondem a mestástases noutros tecidos moleculares [9].

Tipos de Cancros da Próstata

Adenocarcinoma

Os adenocarcinomas apresentam a maior percentagem dos casos de CPA, variando dos 95% aos 99%. Dentro desta classificação, 9 em cada 10 são denominados como adenocarcinomas acinares, enquanto o resto são ductais. Os adenocarcinomas acinares têm origens nas células acinares da próstata e aumentam os níveis de PSA. Os adenocarcinomas ductais têm origem nas células que alinham os ductos e os tubos na próstata e nem sempre têm impacto nos níveis de PSA, tornando este cancro mais difícil de detectar. Para além disso, normalmente, alastram mais facilmente do que os adenocarcinomas acinares[9].

Cancro prostático Neuroendócrino

Também referidos como carcinóides, estes tumores estão presentes no sistema neuroendócrino, constituído por células neuroendócrinas responsáveis pela formação de hormonas e libertação para a corrente sangúinea. Normalmente formam-se no sistema gastrointestinal antes de se alastrarem para outros locais do corpo como a próstata. Este tipo de cancro também é extremamente raro, daí não existir muita informação em relação à sua origem[9].

Carcinoma de células escamosas

É um outro tipo de cancro muito agressivo, também extremamente raro, e de crescimento rápido. Ao contrário do adenocarcinoma, este cancro não tem origem nas células glandulares mas sim nas células lisas que cobrem a próstata[9].

Sarcoma

Os sarcomas constituem cerca de 0.1% de todos os cancros da próstata e desenvolvem-se nos tecidos moles (músculos e nervos). Visto que existem tecidos moles em todo o corpo, este tipo de cancro pode-se desenvolver praticamente em qualquer parte. Raramente se formam na próstata, são difíceis de se detetar e normalmente não alteram os níveis de PSA[9].

Carcinoma de Células Pequenas

É um outro tipo de cancro neuroendócrino, tem origem nas células pequenas redondas do sistema neuroendócrino. Constitui cerca de 1% de todos os casos de cancro, é muito agressivo e não altera os níveis de PSA. Normalmente quando é descoberto, já está metastizado e os primários de terapêutica hormonal são pouco eficazes, sendo o prognóstico uma expectativa de vida inferior a um ano de vida[9].

Carcinoma Urotelial

Este cancro, normalmente tem origem nas estruturas que envolvem a próstata, nomeadamente nas células que se prolongam pela uretra, ou bexiga que depois se alastram para a próstata. Sintomas frequentes deste cancro são a presença de sangue na urina e dificuldade em urinar[9].

Sistema de Classificação Gleason

Este sistema é usado para avaliar o prognóstico dos homens com cancro da próstata usando amostras de uma biopsia feita à próstata. É atribuído um score (Gleason Score), baseada na aparência microscópica. Normalmente a pessoas com um score mais alto está atribuído um tipo de cancro mais agressivo e um pior prognóstico.

Um score total é calculado, somando a morfologia mais comum encontrada, com a segunda morfologia mais comum encontrada. Ou seja, um score atribuído de 3+4=7 significa que a maior parte do tumor é constituído por células de um padrão 3 e a outra maior parte, por células do padrão 4.

Os scores de Gleason típicos variam de 6-10 e significam que quanto maior o score maior a probabilidade do cancro crescer e de criar metástases.

Os padrões existentes variam de 1 a 5 e são classificados microscopicamente por um especialista da seguinte maneira:[10]

Padrão Gleason 1

É o mais diferenciado, de entre todos os 5 padrões. Tem glândulas bem definidas, redondas/ovais, muito próximas umas das outras, formando um padrão muito bem diferenciado, que não invade os tecidos adjacentes. Comparativamente ao padrão Gleason 3 são relativamente maiores.[11]

Padrão Gleason 2

Este padrão é constituído por nódulos bem circunscritos, de glândulas próximas umas das outras. Contudo estas glândulas, não estão tão uniformemente distribuídas como o Padrão Gleason 1. Pode ocorrer uma invasão mínima das glândulas cancerígenas para o tecido prostático saudável. As glândulas são, igualmente como o padrão 1, de tamanho relativamente maior do que o Padrão Gleason 3, de forma oval/redonda, sendo a diferença principal para o Padrão Gleason 1 a densidade das glândulas e a possibilidade de invasão para os tecidos prostáticos saudáveis por parte do Padrão Gleason 2.[11]

Padrão Gleason 3

O Padrão Gleason 3 classifica-se como um tipo de cancro em que ocorre claramente a infiltração de glândulas cancerígenas para o tecido prostático saudável. As glândulas têm tamanho e forma alternativa e são normalmente longos e angulares, e de tamanho claramente inferior aos padrões 1 e 2. [11]

Padrão Gleason 4

Neste Padrão as glândulas já não se veêm separadas como aquelas dos outros padrões anteriores. São difíceis de se distinguir, pois parecem fundidas e sem lúmen ao contrário dos padrões 1-3. Com esta fusão as glândulas já não se encontram totalmente separadas pelo estroma, apenas, por vezes, podem ter algum estroma a causar aparente "separação" das glândulas[11]

Padrão Gleason 5

Neste padrão consegue-se observar na perfeição que não existe diferenciação glandular, e que não são visíveis glândulas com lúmen definido, parecidas a um tecido prostático normal. É composto por aglomerações de células, células individuais ou corrimentos de células seguidas umas das outras. [11]

Problemas com o Gleason Score Actual

Apesar de ser o sistema de classificação de cancro da próstata mais utilizado, vários problemas têm vindo a surgir:

Um deles tem sido a utilização frequente, por parte dos médicos, do prognóstico e do tratamento baseado na combinação do Gleason score de 6 a 10, apesar de os Gleason Scores de 7,8,9 e 10 terem prognósticos bastante diferentes.[12] Outro problema é que na prática o valor mais baixo do Gleason Score atribuído é de 6, quando existe uma escala que vai de 2 a 10, o que leva à suposição errada, por parte dos doentes, que o cancro está numa fase adiantada, o que não corresponde à verdade.[13][12]

Proposta de um novo Gleason Score

Para atender às falhas em cima descritas, foi feito um estudo que dita uma nova classificação também de 1 a 5, mas com definições diferentes. Este estudo baseou-se na análise de mais de 20 mil pacientes diagnosticados com cancro da próstata, e as classificações propostas foram as seguintes:

Grupo 1 – Gleason score inferior a 6 – Só doentes com glândulas discretamente bem formadas

Grupo 2 – Gleason score 3+4=7 – Glândulas predominantemente bem delineadas, com algumas glândulas fundidas, cribriformes e mal delineadas.

Grupo 3 – Gleason score 4+3=7 – As glândulas predominates são as que estão fundidas, cribriformes, com algumas glândulas bem delineadas.

Grupo 4 – Gleason score 8 – São glândulas mal delineadas, fundidas ou cribriformes.

Grupo 5 – Gleason score 9-10 – Sem existência de glândulas bem delineadas, com ou sem glândulas fundidas ou cribriformes.[11]

Esta nova terminologia foi aprovada em 2016 pela WHO. [14]

Fatores de Risco

Idade

Homens com uma idade mais avançada têm uma maior probabilidade de serem diagnosticados com cancro da próstata e de terem um prognóstico pior, daí este fator ser bastante importante na altura do doente decidir vigiar melhor a condição da sua próstata e fazer os exames correspondentes. Contudo é preciso estar com atenção a certos sintomas que indiquem o aparecimento de CPA antes dos 50, apesar de menos comum, é um campo a ser estudado[15]. No entanto, é por volta dos 50 anos que a probabilidade dos homens caucasianos desenvolver cancro começa a aumentar (no caso de não terem historial da doença na família), e para os homens de raça negra e com historial da doença na família por volta dos 40 anos. Daí ser altamente recomendado para homens mais velhos realizar exames como o exame digital retal ou verificação dos níveis de PSA. [16]

Tabela 3. Percentagem de homens nos Estados Unidos que desenvolvem Cpa ao longo de um período de 10,20, 30 anos. [16]

Current Age	10 Years	20 Years	30 Years
30	0.01	0.35	2.54
40	0.34	2.57	8.18
50	2.31	8.12	13.73
60	6.41	12.59	14.92
70	7.73	10.64	N/A

Etnia

Têm sido desenvolvidos estudos que mostram que a etnia dos doentes sido é um fator de risco para o desenvolvimento do cancro da próstata. Homens de raça negra, com descendentes de povos do Oeste de África, e homens Sul-americanos têm uma maior incidência da doença, tal como uma maior mortalidade. Por outro lado, os homens asiáticos mostram ter uma incidência menor, podendo ser consequência direta do modo de vida, dieta e fatores ambientais, bem como de fatores genéticos hereditários. [16]

Historial Familiar

O historial familiar de CPA é um fator de risco bem estabelecido nesta doença [16]. Segundo um estudo realizado na Suécia, a nível nacional, analizou-se o risco de um homem ser diagnosticado com CPA sem ter ninguém na família com CPA, ou tendo historial da doença na família. Os gráficos e pictogramas mostram o aumento de probabilidade de desenvolver a doença quando há algum familiar identificado com CPA [17]:

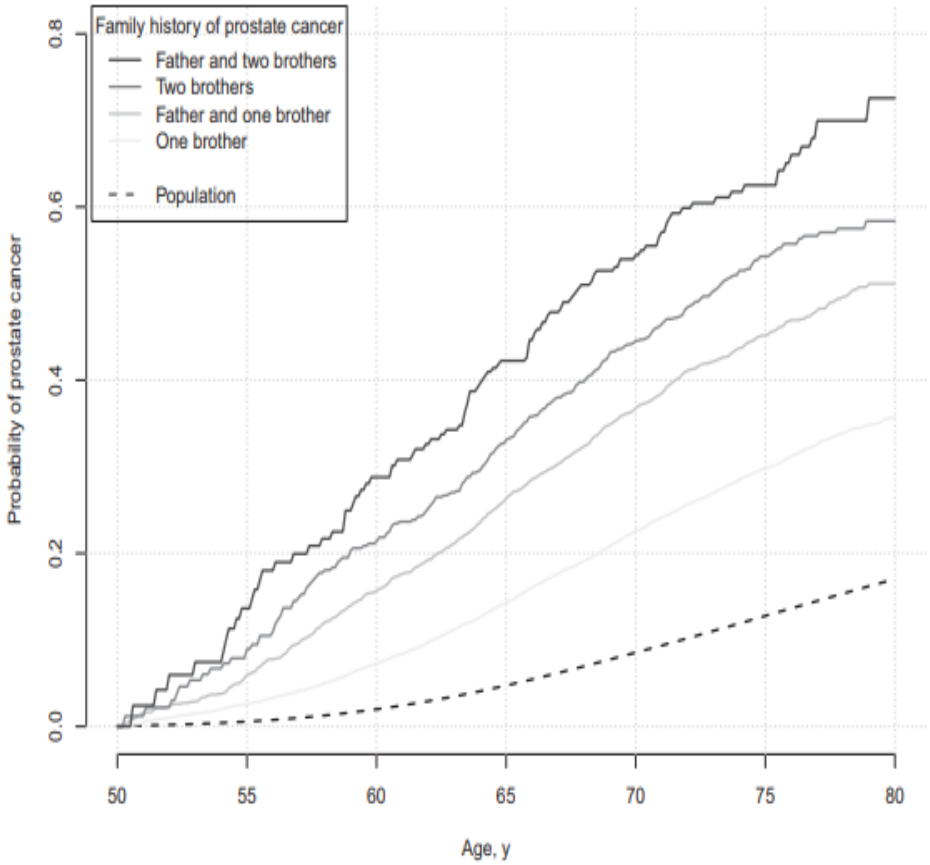

Figura 8. Probabilidade de desenvolver CPA de acordo com o número de familiares afectados, dada a condição de não ter CPA aos 50 anos [17].

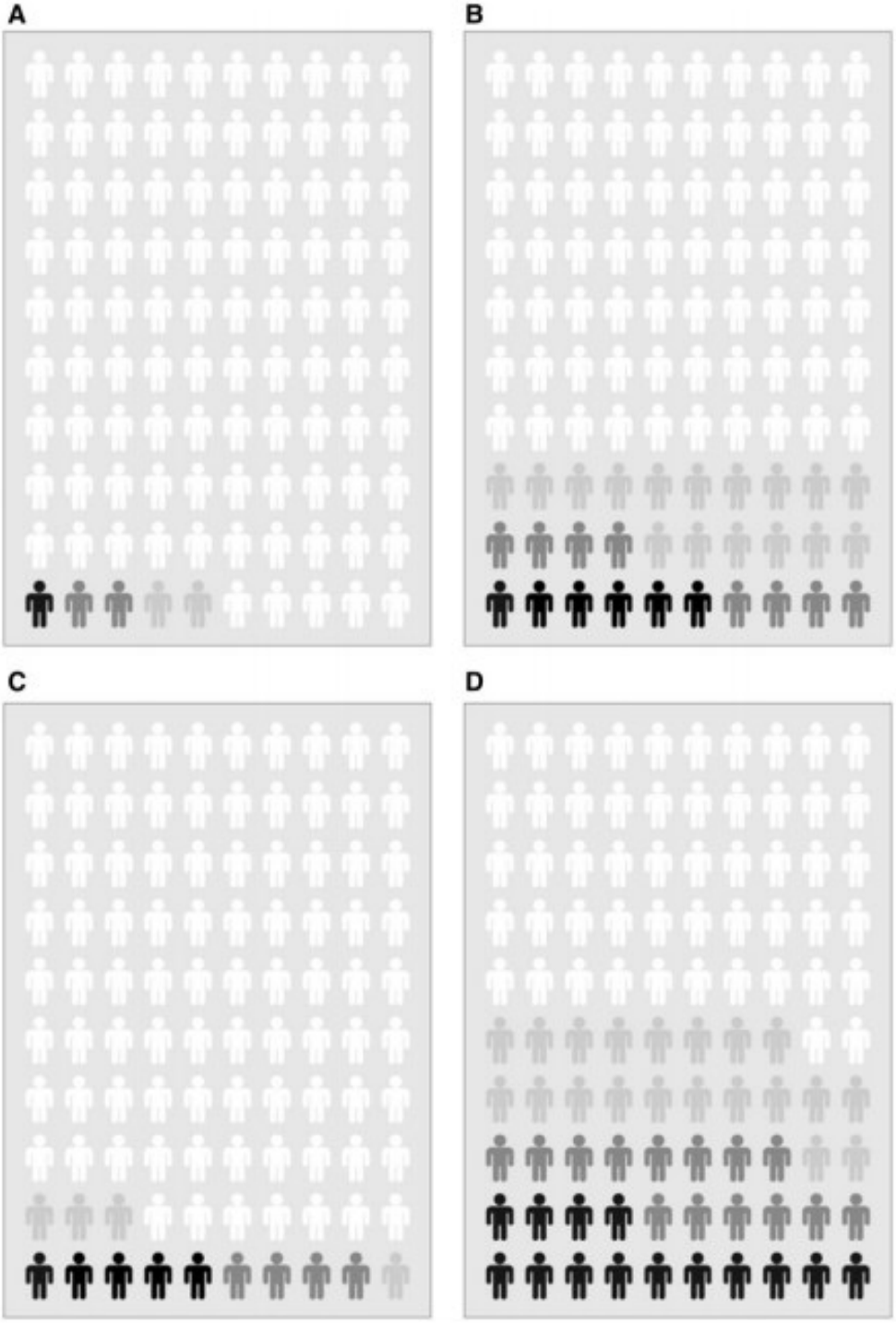

Figura 9. Probabilidade de não ter (Bonecos Brancos), baixo risco (Bonecos Cinzentos), risco intermédio (Bonecos Cinzentos Escuros), alto risco (Bonecos Pretos). **Pictograma A** – Probabilidade da população desenvolver CPA aos 65 anos. **Pictograma B –** Probabilidade de de desenvolver CPA aos 65 anos, tendo um irmão e o pai com CPA. **Pictograma C –** Probabilidade da população normal desenvolver CPA aos 75 anos. **Pictograma D –** Probabilidade de desenvolver CPA aos 75 anos tendo um irmão e um pai com CPA [17].

Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e Proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-1)

O fator de crescimento semelhante à insulina ou IGF-1 é um polipéptido que aumenta a oxidação lipídica e tem o papel importante de reduzir os níveis de gordura, ajudar no desenvolvimento muscular, aumentar os níveis de glicose no sangue e aumentar a síntese de proteína. Contudo estudos indicam que quantidades anormalmente elevadas desta proteína no organismo podem levar a um aumento de risco de desenvolver cancro da próstata[16]. A IGFBP-1 é uma proteína que se liga ao IGF-1 e inibe a sua acção. Segundo um estudo colaborativo americano entre universidades americanas, incluindo Harvard, foi registado que níveis elevados de IGFBP-1 em jejum estão associados a um risco menor de ter CPA, enquanto que níveis elevados de IGF-1 se associam a um aumento do risco de CPA. Visto que valores altos de BMI, um estilo de vida sedentário, e uma dieta ao estilo Ocidental levam a níveis baixos de IGFBP-1, pressupõe-se que modificações de estilo de vida e dietéticas podem afetar o risco de CPA[18].

Doenças Sexualmente Transmissíveis

Foram conduzidos vários estudos epidemiológicos que indicam que doentes com STDs podem estar diretamente associados ao risco de cancro da próstata. Existe a possibilidade de várias doenças sexualmente transmissíveis, principalmente em estudos associados à gonorreia, que provocam inflamação, levam a um aumento do risco de desenvolvimento do CPA[16]. Segundo uma meta-análise existe um aumento de 20% no risco de desenvolver CPA, tendo sido portador da doença gonorreia[19].

Obesidade

Existem evidências que a obesidade aumenta o risco de CPA avançado. Por cada 5kg/m2, aumenta 1,09 vezes a probabilidade de desenvolver CPA. Contudo não está associado ao risco de desenvolver CPA normal. Os mecanismos moleculares alterados no CPA avançado incluem os ciclos moleculares da insulina, IGF, as hormonas esteróides e alterações no metabolismo. A não associação da obesidade ao risco de desenvolver CPA deve-se às limitações do método de diagnóstico mais utilizado (teste de PSA), e ao facto de homens mais obesos apresentarem menor nivel de PSA[20].

Consumo de Álcool

O consumo de álcool é um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento de cancros de diversos tipos, que pode ser controlado. Consequentemente, também, em quantidades elevadas de consumo aumenta o risco de cancro da próstata[16]. Segundo um estudo finlandês com mais de 11 mil gémeos masculinos ficou claro que consumo elevado e regular de alcóol está associado ao aumento do risco de CPA quando comparado a consumo ligeiro de álcool.[21]

Dieta e Tabaco

O consumo elevado de gordura animal saturada, e ovos tem um efeito no aumento do risco do cancro da próstata devido ao direto aumento dos níveis de testosterona. Diversos estudos também indicam que o consumo de carne vermelha aumenta este risco, tal como o consumo de cálcio, e de produtos lácteos.

No entanto, outros alimentos contribuem para a diminuição do risco de CPA como por exemplo o peixe, devido ao ácido gordo ómega-3, vegetais da família das crucíferas, como os brócolos e as couves, a soja, o café e ainda o tomate, rico em antioxidantes.

Fumar aumenta o risco de agressividade do CPA, segundo o maior estudo até à data, ao longo de 22 anos, seguindo mais de 5000 homens, o hábito de fumar anterior ao diagnóstico aumentou a mortalidade da doença em 61%. Este estudo também relatou que em pacientes com hábitos tabágicos com mais de 10 anos, comparados com outros sem nenhum hábito tabágico, não apresentam diferenças significativas relacionadas com o diagnóstico de CPA normal[22].

Carcinogénese do Cancro da Próstata

O conhecimento dos mecanismos moleculares que levam ao desenvolvimento de cancro da próstata, tem permitido a descoberta de novos bio marcadores que têm ajudado a tornar mais eficazes as estratégias de diagnóstico, prognóstico e terapêutica. Nos últimos anos, devido ao esforço conjunto da comunidade científica existem enormes quantidades de informação genómica, que tem sido avaliada e estudada utilizando sofisticados programas bioinformáticos desenvolvidos para tal efeito. Recentemente têm surgido dúvidas em relação à utilização da avaliação dos níveis de PSA para o diagnóstico de cancro da próstata, visto que um certo número de pacientes tem sido tratado para o CPA (cancro da próstata) sem necessariamente o terem. O facto de isto acontecer leva a que tenham que ser encontrados novos marcadores biológicos que permitam uma terapêutica definitiva, específica e "necessária"[23].

A transformação maligna da próstata tem várias fases, começando pela "prostatic intraepithelial neoplasia" ou PIN, seguido por cancro localizado prostático e avançando para adenocarcinoma prostático, culminando em cancro prostático com metástases[24].

O diagnóstico de PIN é definido pela proliferação de células luminais com displasia ao longo dos ductos. A PIN de seguida pode progredir para adenocarcinoma localizado na prostata, que depois torna-se carcinoma invasivo local ao mesmo tempo que a camada basal celular se degrada. O cancro localizado invasivo cria metástases para os nódulos linfáticos e depois para órgãos mais distantes, incluindo ossos, fígado e pulmões. O adenocarcinoma localizado avançado inicialmente pode responder a terapia de privação de androgénio e depois progredir para cancro prostático metastatizado (CRPC). O Adenocarcinoma prostático localizado avançado também pode demonstrar resistência *de novo* à terapêutica de privação de androgénio. Da mesma maneira, tumores AR-dependentes inicialmente respondem à terapêutica de privação de androgénio e posteriormente progredem para cancro prostático resistente com metástases (mCRPC). O tratamento para cada cancro depois vai depender do estádio em que se encontra e dos tratamentos já realizados[24].

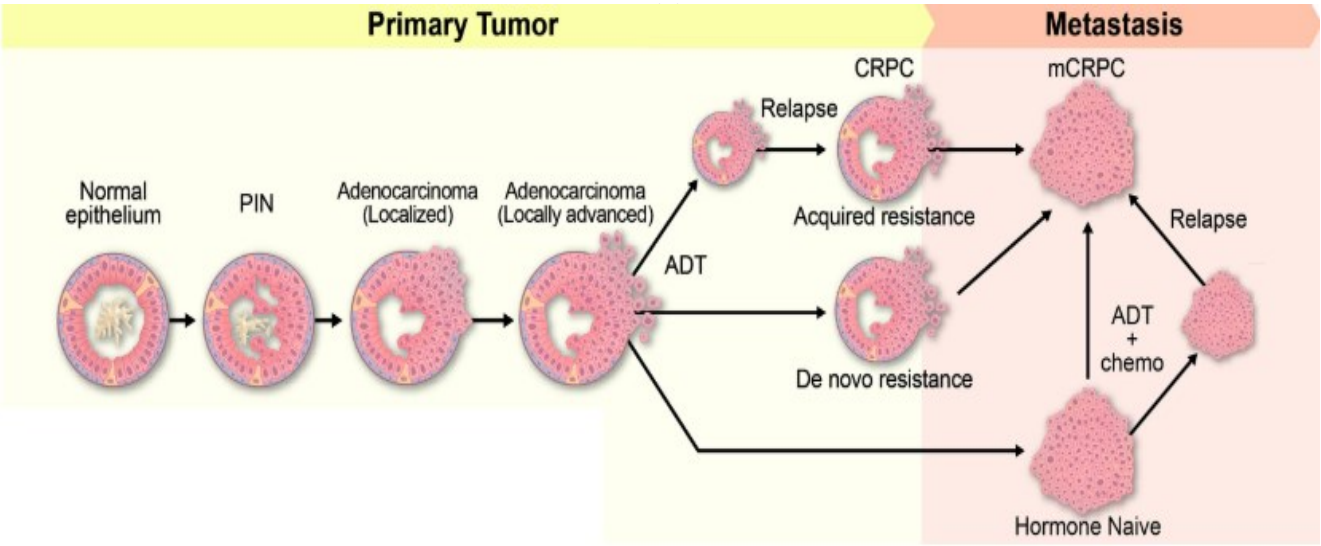

Figura 10. Progressão do cancro da próstata e desenvolvimento de cancro prostático resistentes. A evolução para tumor primária começa com o diagnóstico de PIN, de seguida, pode progredir para adenocarcinoma localizado na prostata, que depois torna-se carcinoma invasivo local. O cancro localizado invasivo pode criar metástases para os nódulos linfáticos e depois para órgãos mais distantes. O adenocarcinoma localizado avançado inicialmente pode responder a terapia de privação de androgénio e depois progredir para cancro prostático metastatizado (CRPC). O Adenocarcinoma prostático localizado avançado também pode demonstrar resistência *de novo*. Da mesma maneira, tumores AR- dependentes, inicialmente respondem à terapêutica de privação de androgénio e posteriormente progredem para cancro prostático resistente com metástases (mCRPC) [15].

Células Originárias do Cancro da Próstata

Segundo estudos, ambas as células luminais e basais podem ser consideradas como células de origem do CPA, contudo ainda não se sabe se as células neuroendócrinas podem ser transformadas e gerar CPA. Sobre-expressão de oncogenes como o AKT1 transforma células prostáticas normais em células prostáticas cancerígenas que se apresentam com o fenótipo de carcinoma escamoso ou adenocarcinoma. Para além disso, a sobre-expressão dos oncogenes N-myc e AKT1 em células prostáticas levam à formação de adenocarcinomas e NEPC (cancro prostático neuroendócrino). Perda de função de genes supressores de tumores como o Pten, Smad4, Trp53, ARR2PB-Cre, CK8-CreER e Nkx3 em células luminais e de Pten, CK14-CreER em células basais tem resultado na formação de adenocarcinomas. Perda de função dos genes Pten, Rb1 e Trp53 tem resultado na formação de NEPC[25].

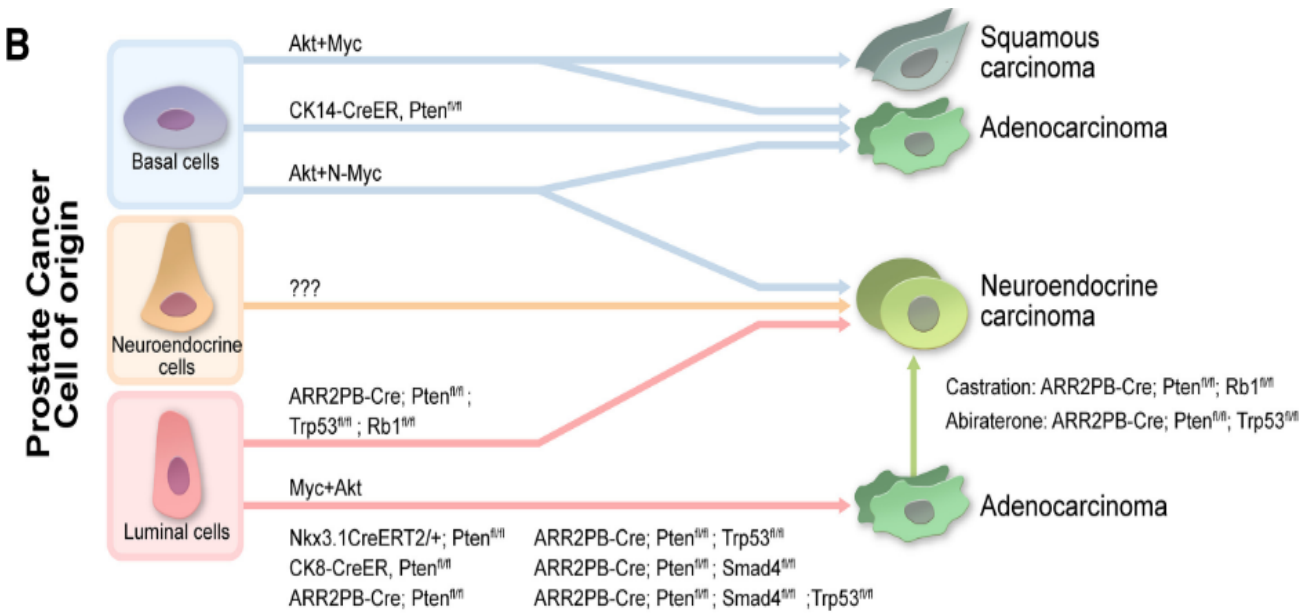

Figura 11. Células de origem do cancro da prostáta e correspondente alteração genéticas e epigenéticas originárias dos correspondentes tipos de cancro [25].

Mecanismos Moleculares de Carcinogénese

Fusões ETS (E26 transformation-specific)

As alterações genéticas mais comuns no CPA são as translocações que envolvem promotores reguladores de androgénio com a família de genes ETS que codificam factores de transcrição, tais como, os genes ERG e ETV[25]. Estes genes estão frequentemente envolvidos em fusões com outros genes resultando na síntese de proteínas quiméricas ou com os níveis de expressão alterado. Foi das primeiras alterações genéticas descobertas no CPA, quando em 2005 detectou-se a sobreexpressão constante do gene ERG. Mais tarde, nesse mesmo ano, descobriu-se que o que levava à sobreexpressão deste gene foi o recorrente rearranjo genómico entre o primeiro exão do gene TMPRSS2 e o oncogene ERG. Esta teoria foi rapidamente confirmada e estudada por outros cientistas e foi observado que em cerca de metade dos CPA's esta fusão de genes ocorria.

O gene TMPRSS2 é um gene regulado por androgénio, e é preferencialmente expresso na próstata, que está localizado na banda cromossomal 21q22. A formação do

gene quimera TMPRSS2-ERG é um evento que ocorre no início da carcinogénese, contudo ainda não está confirmado se tem um papel importante nos eventos iniciais da carcinogénese do CPA. Sabe-se que os genes da família ETS sozinhos, não são capazes de induzir CPA.

Em vários estudos ficou identificado que o gene ERG coopera com outros oncogenes ou genes supressores de cancro no desenvolvimento de CPA. Apesar da inconsistência de resultados a sobrexpressão do gene ERG está associado a mais de 10 genes incluindo CACNA1D, TDRD1, PLA2G7 e NCALD.

Outros genes da família ETS foram observados como potenciadores do risco de CPA, tais como os genes ETV-1 (5% a 10% dos CPA) e ETV-4 e ETV-5 (raros).

Ainda está por descobrir se as proteínas codificadas pelos genes ERG como oe ETV1 atuam pelo mesmo mecanismo, apesar de pertencerem à mesma família. Este pode não ser o caso, visto que o gene ERG regula negativamente a expressão do gene AR e o gene ETV1 tem o efeito contrário. Como exemplo, o ERG inibe a expressão de PSA enquanto o ETV1 estimula a sua expressão. Sendo assim, mais evidência científica é necessária para compreender o mecanismo de acção das proteínas codificadas por estes genes[26].

NKX3.1

Há muito tempo que se sabe que a inflamação crónica está relacionada ao CPA, apesar de os mecanismos subjacentes não serem bem compreendidos. Vários estudos apontam que a perda do gene NKX3.1 está associada com os processos iniciais do desenvolvimento do CPA, ao exacerbar os processos de inflamação anteriores à iniciação de CPA, coincidentes com uma maior plasticidade epitelial e defeituosa diferenciação celular.

O gene NKX3é conhecido pela sua importância na diferenciação das células estaminais em células luminais requeridas para o funcionamento normal da próstata, e a sua perda impede uma resposta inflamatória normal, tornando este órgão mais susceptível

à iniciação de cancro. Além disso, também descoberto foi que existe uma ligação entre o envelhecimento e a perda do gene NKX3.1. Assim, tendo em conta que o envelhecimento e a inflamação são dois fatores etiológicos do CPA, não será surpresa confirmar o poder desta sinergia na iniciação do cancro[27].

MYC

O MYC é uma família de genes que codificam as proteínas que desempenham um papel no ciclo celular, apoptose e transformação celular. Vários estudos têm demonstrado que um aumento de expressão desta família de genes em cerca de 50% dos CPA's, mesmo na fase inicial PIN[25]. O papel cancerígeno dos genes MYC tem sido confirmado em ratos geneticamente modificados que sobre-expressam os genes MYC na próstata, resultando em PIN com progressão para adenocarcinoma invasivo[28].

Segundo estudos realizados *in vitro,* aumentando a expressão dos genes MYC em células humanas do epitélio da próstata foi suficiente para as imortalizar tornando-as cancerígenas. Isto ocorreu em parte devido à estabilização do comprimento dos telómeros através da regulação da hTERT (telomerase reverse transcriptase) mantendo a atividade da telomerase. Ao combinar estas células imortalizadas com o mesênquima do seio urogenital formaram-se tumores. Estas células tumorais apresentavam as características de células transformadas, com núcleo e núcleolo irregular e citoplasma denso. Para além disso, estas células tinham uma capacidade proliferativa muito elevada, com um número anormal de figuras mitóticas presentes[29].

Mecanismo de sinalização do androgénio

Foi demonstrado há mais de 70, em 1941, por Huggins e Hodges, o papel central da sinalização de androgénio no CPA quando ao realizarem uma orquiectomia observaram que ocorria regressão cancerígena[30].

As linhas celulares prostáticas, são similares às células normais prostáticas, ambas requerem androgénios para crescer e sobreviver. O crescimento do cancro depende do ratio da taxa de crescimento com a taxa de morte das células, sendo que uma taxa de crescimento superior à de morte resulta numa proliferação mais exacerbada[31].

Sinalização anormal do AR é fundamental na evolução da carcinogénese prostática. Tem sido observado que o AR tem sido necessário para a proliferação, sobrevivência e invasão do cancro nas suas fases iniciais. No entanto, ainda é incerto qual o mecanismo responsável pela alteração da sinalização do receptor de androgénio de homeostático para proliferativo.

Fusões do gene AR são relativamente comuns no CPA, e podem desempenhar um papel na carcinogénese. Algumas dessas fusões são com genes da família ETS, já referida anteriormente, que potencialmente conduzem a uma maior proliferação e sobrevivência das células cancerígenas.

Como tratamento primário utiliza-se a privação de androgénio, que resulta a longo prazo para possível remissão da doença, contudo o desenvolvimento de resistência a este tipo de tratamento é inevitável.

Esta forma de CPA é letal, e estes pacientes não respondem a tratamentos de primeira linha como a privação de androgénio. O tratamento principal nestes casos é a quimioterapia com compostos anti-mitóticos como o docetaxel[31].

Mecanismo PI3K

A via PI3K/AKT/mTOR é uma via intracelular de sinalização importante para a regulação do ciclo celular, daí estar diretamente envolvido na proliferação, cancro e longevidade celular.

Anomalias na sinalização desta via têm sido identificadas em cerca de 40% dos casos iniciais de cancro, e em 70% a 100%. dos cancros avançados. Existem vários fatores celulares que podem tornar esta via hiperativa, sendo um deles a perda do gene PTEN, que leva à redução da apoptose permitindo a proliferação. A ativação da via PI3K também está associada à resistência à terapêutica de privação de androgénio[32].

Mecanismo de reparação do DNA

O DNA humano está constantemente a ser danificado e posteriormente reparado, se existe alguma deficiência neste processo de reparação, a estabilidade genómica fica comprometida, o que pode levar à carcinogénese. Este dano pode ser endógeno, por

hidrólise espontânea de bases do DNA e por reacção do próprio DNA com outras espécies reactivas oxidativas, ou induzido por agentes exógenos tais como a radiação ou toxinas. Para proteger a integridade do genoma, as células desenvolveram uma série de mecanismos que reconhecem e reparam o dano mutado. Basicamente quando são reconhecidos danos no DNA, "checkpoints" do ciclo-celular são ativados para o interromper e permitir que os mecanismos de reparação possam atuar[25].

Se os mecanismos de reparação forem bem-sucedidos a célula continua o seu ciclo celular normal, caso contrário, é programa a morte celular. No caso de existirem disfunções nos mecanismos de reparação ocorre instabilidade genómica, um dos pontos característicos do início da carcinogénese.

O CPA, tal como outros cancros, é mediado pela acumulação de defeitos genéticos e epigenéticos. No caso do CPA, pode ser o resultado de actividade transcripcional defeituosa por parte do AR (recetor de androgénio), alterações na arquitetura da cromatina, replicação oncogénica, mecanismos de reparação defeituosos, ou divisão celular deficiente. A soma destes processos confere uma vantagem para o crescimento e sobrevivência da célula cancerígena.

Muitas destas alterações são induzidas por fatores como o sistema imunitário. A inflamação crónica, com contínuo stress oxidativo contribui para a carcinogénese do epitélio prostático ao induzir danos no DNA. Ao existirem mecanismos de reparação de DNA defeituosos, pode ocorrer a incorporação permanente destas anomalias/mutações genómicas. Estas alterações genómicas podem variar dependendo das dos mecanismos de reparação do DNA que foram afetadas.

O AR é importante não só para o normal desenvolvimento da próstata, mas também para a sua carcinogénese. A instabilidade genómica está relacionada com a atividade transcripcional do AR, e a regulação combinada entre a sinalização do AR e os mecanismos de reparação do DNA.

Tem sido demonstrado que o desempenho defeituoso dos mecanismos de reparação de DNA induzem a presença de microsatélites instáveis (MSI), que representam evidência que tais mecanismos não estão a funcionar devidamente. Rearranjos somáticos nos genes MSH2 e MSH6 têm sido descritos como os mais comuns, nas células cancerígenes com

mecanismos de reparação do DNA defeituosos.

Linhas germinativas hereditárias em genes de reparação de DNA têm sido associados a um risco maior de CPA. Mutações em genes como O BRCA2 aumentam o risco de vir a desenvolver CPA em cerca de 8,6 vezes mais em homens com menos de 65 anos. Outros genes de reparação de DNA implicados num maior risco de densenvolver CPA são os genes PALB2, MLH1, MSH2 e PMS2[33].

Assinaturas genéticas de NEPC

Estudos recentes revelaram que o CPA resistente apresenta mutações nos genes RB1 e TP53 e também níveis baixos de sinalização de AR comparado com o CRPC. Estudos funcionais revelaram que a perda destes genes, se manifestam fenotipicamente ao existir uma transformação das células luminais dependentes de AR para células neuroendócrinas independentes de AR. Este processo de transformação também é dirigido pela ativação de fatores de reprogramação epigenéticos como o EZH2 e o SOX2 que estão sobre-expressos em 40% dos NEPCs[25].

Tabela 5. Alterações comuns genéticas no CPA e respectivas funções biológicas

Gene	Alterações Genómicas	Locus	Frequência de alteração	Função Biológica na Próstata
APC	Deleção	5q22.2	5%	Antagonista da via de sinalização Wnt; também envolvida noutros processos incluindo a migração celular e adesão, ativação transcripcional e apoptose
AR	Amplificação/mutação/ variantes splicing	Xq12	1.2%	Factor de transcrição ativado por hormona esteróide; Amplificações e mutações do AR contribuem para a progressão do CPA
ATM	Deleção/Mutação	11q22.3	7%	Um dos controladores principais dos "checkpoints" da via de sinalização do ciclo celular, que são necessários para a resposta da célula ao dano no DNA e para a estabilidade genómica
BRCA1 BRCA2	Deleção/Mutação	17q21.31 13q13.1	1.2% 3%	Têm papeis importantes na transcrição, reparação e recombinação da cadeia dupla de DNA
CHD1	Deleção	5q21.1	7%	Está envolvido na remodelação da transcrição relacionada com a cromatina
ERF	Deleção/Mutação	19q13.2	1,5%	Repressor transcripcional que liga o promotor ETS2; o ERG com o ERF para ligar para ligar o DNA em consenso com os sítios do ETS

ERG ETS2 ETVs	Fusão/deleção Deleção Fusão/Deleção	21q22.2 21q22.2 NA	46% 14% 29%	A ativação de ETS aumenta a tumorogénese através de vários mecanismos como a especificação de linhagem, instabilidade genómica, alterações epigenéticas e remodelação de metabolismo
EZH2	Mutação	7q36.1	0,6%	Atua como um coativador para fatores de transcrição importantes e promove a progressão do ciclo celular para CPA resistente.
FOXA1	Mutação	14q21.1	6%	Requerido para a diferenciação celular epitelial na próstata e promove a progressão do ciclo celular para CPA resistente.
IDH1	Mutação	2q34	1,2%	O IDH1 mostra níveis elevados de hipermetilação de DNA
KMT2A KMT2C KMT2D	Mutação/Deleção	11q23.3 7q36.1 12q13.12	2.4% 5% 4%	Processa metilação de histonas e está envolvido na coativação transcripcional

Gene	Alterações Genómicas	Locus	Frequência de alteração	Função Biológica na Próstata
KDM1A KDM3A KDM6A	Mutação/Deleção	1p36.12 2p11.2 Xp11.3	1,5% 1.8% 4%	Processa a demetilação das histonas e está envolvido na transcrição, atuando como coativador ou correpressor
MYC	Amplificação	8q24.21	8%	Contribui para o CPA ao ativar fatores cancerígenos envolvidos no crescimento celular e proliferação
MYCN	Amplificação	2p24.3	0.6%	Sobre-expresso ou amplificado em 40% de todos os NEPCs
NCOR1 NCOR2	Deleção/Mutação	17p11.2 12q24.31	3% 3%	Correpressores do AR
NKX3-1	Deleção	8p21.2	17%	Gene supressor de tumores que controla a tumorogénese, proliferação celular e atividades invasivas no CPA
PTEN	Deleção/Mutação	10q23.31	17%	Suprime a via PI3K-AKT-mTOR que regular a sobrevivência da célula, proliferação e energia metabólica
RB1	Deleção/Mutação	13q14.2	0,9%	Um regulador negativo do ciclo celular que estabiliza a heterocromatica e mantém a estrutura geral da cromatina
SETD2	Deleção	3p21.31	3%	Uma histona metiltransferase que reprime a transcrição

SMAD4	Deleção/Mutação	18q21.2	3%	Repressor tumorogénico, regula a transcrição de genes, inibe a proliferação celular epitelial e remodela o TME
SMARCA1 SMARCB1	Deleção/Mutação	Xq26.1 22q11.23	2.1% 1.2%	Componentes do complexo SWI/SNF que mostra ser um fator no desenvolvimento de CPA
SPOP	Mutação	17q21.33	12%	Causa a estabilização de substratos oncogénicos como o JNK, NCOA3, DEK e a família proteica de BET
TP53	Deleção/Mutação	17p13.1	8%	Responde a diversos stresses celulares que regulam a expressão de genes envolvidos no fim do ciclo celular, apoptose, reparação de DNA, e alterações de metabolismo

Conclusão

O cancro da próstata é um complexo e prevalente problema de saúde a nível mundial. O desafio anatómico de recolher amostras, assim como as complicações de tratamento, podem reduzir a qualidade de vida. Estes tumores têm uma grande heterogenidade, variando de indolentes a possivelmente letais. Contudo, perceber a genética e os mecanismos de carcinogénese desempenham um papel fundamental para melhorar o tratamento e o consequente prognóstico. Desenvolvimentos em genética e biologia molecular têm reduzido significativamente a taxa de mortalidade relacionada com o cancro da próstata. Permanecem desafios a informação contraditória que existe, os resultados e a dificuldade em realizar ensaios clínicos. A singularidade de cada tumor da próstata em cada paciente não deve ser subestimada, e o tratamento final deve ser personalizado no sentido de marcar móleculas ou vias específicas causadoras de distintos focos cancerígenos.

Bibliografia

[1] Bhavsar A and Verma S 2014 Anatomic Imaging of the Prostate *Biomed Res. Int.* 2014

[2] Wilson A H 2015 The Prostate Gland:AReviewof its Anatomy, Pathology, and Treatment *JAMA* 312 1699

[3] Aaron L, Franco O, Hayward S W and Biology C 2017 HHS Public Access 43 279–88

[4] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L and Jemal A 2018 Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A J. Clin.* 00 1–31

[5] Oncológicas D 2014 Doenças Oncológicas em números – 2014

[6] Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Olama A A Al, Easton D and Kote-Jarai Z 2014 The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications *Nat. Rev. Urol.* 11 18–31

[7] Salinas C A, Tsodikov A, Ishak-Howard M and Cooney K A 2014 Prostate cancer in young men: An important clinical entity *Nat. Rev. Urol.* 11 317–23

[8] Anon 2018 Diagnosing prostate cancer : PR PROGENSA OGENSA PCA3 assa assay y and Prostate Health Inde Index x

[9] Tobias J, Hochhause D and DWiley-Blackwell 2014 *Cancer and its management*

[10] Pierorazio P M, Walsh P C, Partin A W and Epstein J I 2013 Prognostic Gleason grade grouping: Data based on the modified Gleason scoring system *BJU Int.* 111 753–60

[11] Epstein J I, Zelefsky M J, Sjoberg D D, Nelson J B, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers A J, Parwani A V., Reuter V E, Fine S W, Eastham J A, Wiklund P, Han M, Reddy C A, Ciezki J P, Nyberg T and Klein E A 2016 A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score *Eur. Urol.* 69 428–35

[12] Berman D M and Epstein J I 2014 When is prostate cancer really cancer? *Urol. Clin. North Am.* 41 339–46

[13] Esserman L J, Thompson I M, Reid B, Nelson P, Ransohoff D F, Welch H G, Hwang S, Berry D A, Kinzler K W, Black W C, Bissell M, Parnes H and Srivastava

S 2014 Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: A prescription for change *Lancet Oncol.* 15 e234–42

[14] Zhou A G, Salles D C, Samarska I V. and Epstein J I 2018 How Are Gleason Scores Categorized in the Current Literature: An Analysis and Comparison of Articles Published in 2016–2017 *Eur. Urol.* 1–7

[15] Kinnear N J, Kichenadasse G, Plagakis S, O'Callaghan M E, Kopsaftis T, Walsh S and Foreman D 2016 Prostate cancer in men aged less than 50 years at diagnosis *World J. Urol.* 34 1533–9

[16] Perdana N R, Mochtar C A, Umbas R and Hamid A R A H 2016 The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention : A Literature Review *Pubmed* 228–38

[17] Ventimiglia E, Salonia A, Briganti A and Montorsi F 2017 Re: Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category — A Nationwide Population-based Study *Eur. Urol.* 71 143–4

[18] Cao Y, Nimptsch K, Shui I M, Platz E A, Wu K, Pollak M N, Kenfield S A, Stampfer M J and Giovannucci E L 2016 Prediagnostic *Int. J. Cancer* 97 5421–33

[19] Caini S, Gandini S, Dudas M, Bremer V, Severi E and Gherasim A 2014 Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis *Cancer Epidemiol.* 38 329–38

[20] S. A-A, A. S and J. K 2002 *Obesity and cancer* vol 33

[21] Dickerman B A, Markt S C, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci L A and Kaprio J 2016 Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins *Cancer Causes Control* 27 1049–58

[22] Peisch S F, Van Blarigan E L, Chan J M, Stampfer M J and Kenfield S A 2017 Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors *World J. Urol.* 35 867–74

[23] Netto G J 2015 Molecular Updates in Prostate Cancer *Surg. Pathol. Clin.* 8 561–80

[24] Knudsen B S and Vasioukhin V 2010 *Mechanisms of Prostate Cancer Initiation and Progression* vol 109 (Elsevier Inc)

[25] Wang G, Zhao D, Spring D J and Depinho R A 2018 Genetics and biology of prostate cancer *Genes Dev.* 32 1105–40

[26] Brenner J C, Chinnaiyan A M and Tomlins S A 2013 ETS fusion genes in prostate cancer *Prostate Cancer Biochem. Mol. Biol. Genet.* 139–83

[27] Le Magnen C, Virk R K, Dutta A, Kim J Y, Panja S, Lopez-Bujanda Z A, Califano

A, Drake C G, Mitrofanova A and Abate-Shen C 2018 Cooperation of loss of *NKX3.1* and inflammation in prostate cancer initiation *Dis. Model. Mech.* dmm.035139

[28] Rebello R J, Pearson R B, Hannan R D and Furic L 2017 Therapeutic approaches targeting MYC-Driven prostate cancer *Genes (Basel).* 8

[29] Koh C M, Bieberich C J, Dang C V., Nelson W G, Yegnasubramanian S and De Marzo A M 2010 MYC and prostate cancer *Genes and Cancer* 1 617–28

[30] Dai C, Heemers H and Sharifi N 2017 Androgen Signaling in Prostate Cancer *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 19

[31] Tan M E, Li J, Xu H E, Melcher K and Yong E L 2015 Androgen receptor: Structure, role in prostate cancer and drug discovery *Acta Pharmacol. Sin.* 36 3–23

[32] Crumbaker M, Khoja L and Joshua A M 2017 AR signaling and the PI3K pathway in prostate cancer *Cancers (Basel).* 9 1–15

[33] Mateo J, Boysen G, Barbieri C E, Bryant H E, Castro E, Nelson P S, Olmos D, Pritchard C C, Rubin M A and de Bono J S 2017 DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications [figure presented] *Eur. Urol.* 71 417–25