

Ana Luísa Torres Noversa

ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA DOENÇA ONCOLÓGICA

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2024



Ana Luísa Torres Noversa

ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA DOENÇA ONCOLÓGICA

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2024

Ana Luísa Torres Noversa

ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA DOENÇA ONCOLÓGICA

Atesto a originalidade do trabalho

Ana Luísa Torres Noversa

---

(Ana Luísa Torres Noversa)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção  
de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professora Doutora Fernanda Leal

Coorientador: Professora Doutora Inês Lopes  
Cardoso

Porto 2024

## RESUMO

O cancro da mama e o cancro da próstata são as patologias mais incidentes no sexo feminino e masculino, respetivamente, em Portugal, com elevado número de casos por ano. A sua classificação é feita através do sistema TNM (tumor-nódulo-metástase) para determinar a extensão e gravidade do tumor, de modo a ter uma resposta terapêutica mais precisa e personalizada.

Os biomarcadores desempenham um papel importante na medicina moderna, permitindo uma melhoria na precisão do diagnóstico e prognóstico da doença, personalização do tratamento para cada doente, uma monitorização contínua da resposta terapêutica, assim como o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. A constante investigação e descoberta de novos biomarcadores é fundamental para promover avanços no combate destas doenças.

Estas duas patologias apresentam modificações significativas a nível do metabolismo de diversos nutrientes, incluindo hidratos de carbono, lípidos, proteínas, minerais e vitaminas. Relativamente às alterações metabólicas energéticas, no cancro da mama as células sofrem o “efeito Warburg” para obtenção de energia e proliferação celular. Por outro lado, numa fase inicial, o cancro da próstata não apresenta o “efeito Warburg” como é observado na grande maioria dos tumores sólidos. Só numa fase mais avançada é que as células cancerígenas da próstata aumentam a sua captação de glicose e sofrem o “efeito Warburg”. Até lá, as células dependem da oxidação do citrato, como etapa fundamental no ciclo de Krebs para a progressão da respiração aeróbica.

Estas alterações metabólicas são cruciais para entender a fisiopatologia do cancro e podem influenciar diretamente o prognóstico e a resposta ao tratamento dos pacientes. O cancro da mama e da próstata, consoante a sua classificação, estadiamento e localização, apresentam diferentes tipos de tratamento, incluindo a cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal e terapêuticas dirigidas.

Palavras-chave: Cancro da mama, cancro da próstata, metabolismo, biomarcadores, tratamento

## ABSTRACT

Breast cancer and prostate cancer are the most common pathologies in females and males, respectively, in Portugal, with a high number of cases per year. Their classification is done through the TNM (tumor-node-metastasis) system to determine the extent and severity of the tumor, in order to have a more precise and personalized therapeutic response.

Biomarkers play an important role in modern medicine, allowing for improved accuracy in disease diagnosis and prognosis, personalized treatment for each patient, continuous monitoring of therapeutic response, as well as the development of new therapeutic approaches. Continuous research and discovery of new biomarkers are essential to promote advances in combating these diseases.

These two pathologies present significant modifications in the metabolism of various nutrients, including carbohydrates, lipids, proteins, minerals, and vitamins. Regarding energy metabolic changes, in breast cancer, the cells undergo the "Warburg effect" to obtain energy and proliferate. On the other hand, in its early stages, prostate cancer does not present the "Warburg effect" as observed in the vast majority of solid tumors. Only in more advanced stages do prostate cancer cells increase their glucose uptake and undergo the "Warburg effect." Until then, the cells rely on citrate oxidation as a fundamental step in the Krebs cycle for the progression of aerobic respiration.

These metabolic alterations are crucial for understanding the pathophysiology of cancer and can directly influence the prognosis and response to treatment in patients. Breast and prostate cancers, depending on their classification, staging, and location, present different types of treatment, including surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy, and targeted therapies.

Keywords: Breast cancer, prostate cancer, metabolism, biomarkers, treatment

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e por tornarem este percurso possível. Por me lembrarem sempre que nunca devemos desistir de perseguir os nossos sonhos e acreditarem sempre em mim.

Ao meu marido por toda a paciência, compreensão e apoio incansável para que este percurso fosse um sucesso.

Aos meus amigos, família e entidade profissional por toda a colaboração e confiança que depositarem em mim.

À Professora Doutora Fernanda Leal pela dedicação, empenho e disponibilidade que me prestou ao longo desta dissertação de mestrado. Foi incansável comigo e estou-lhe muito grata!

A todos que se cruzaram no meu caminho e me motivaram e contribuíram para que este percurso fosse possível.

Muito obrigado!!

## ÍNDICE GERAL

RESUMO .....	1
ABSTRACT .....	2
AGRADECIMENTOS .....	3
ÍNDICE GERAL .....	4
ÍNDICE DE FIGURAS .....	6
<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
1.1 Motivação .....	10
1.2 Objetivos .....	11
1.3 Metodologia.....	11
<b>II. ALTERAÇÕES METABÓLICAS NO CANCRO .....</b>	<b>12</b>
2.1. Cancro da mama.....	15
<b>2.1.1. Anatomia e fisionomia da mama .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.2. Caracterização do cancro da mama .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1.3. Biomarcadores do cancro da mama .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1.4. Alterações metabólicas no cancro da mama .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1.5. Tratamento do cancro da mama.....</b>	<b>25</b>
2.2. Cancro da próstata .....	30
<b>2.2.1. Anatomia e fisionomia da próstata.....</b>	<b>30</b>
<b>2.2.2. Caracterização do cancro da próstata.....</b>	<b>31</b>

<b>2.2.3. Biomarcadores do cancro da próstata.....</b>	<b>35</b>
<b>2.2.4. Alterações metabólicas no cancro da próstata .....</b>	<b>36</b>
<b>2.2.5. Tratamento do cancro da próstata .....</b>	<b>41</b>
<b>III. CONCLUSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>IV. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>48</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Crescimento celular normal e tumoral (Adaptado de MSD, 2020). .....	12
Figura 2- Anatomia da mama da mulher (Adaptado de MSD, 2020) .....	15
Figura 3- Sinais e sintomas do cancro da mama (Adaptado de MSD, 2020).....	17
Figura 4 - Tipos de recetores para o cancro da mama (Adaptado de NCCN, 2018).....	20
Figura 5 - Componentes de desregulação da glicólise aeróbica no cancro da mama triplo negativo (TNBC) (Adaptado de Arundhathi <i>et al.</i> , 2021). .....	22
Figura 6 - Anatomia da próstata (Adaptado de Instituto da Próstata, 2024) .....	30
Figura 7 - Diferentes estadios do cancro da próstata (Adaptado de Instituto da Próstata, 2024).33	

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ADP – Adenosina difosfato (do inglês *adenosine diphosphate*)

ADT – Terapia de privação androgénica (do inglês *androgen deprivation therapy*)

ALDO - Aldolase

ARN – Ácido ribonucleico

ATP – Adenosina trifosfato (do inglês *adenosine triphosphate*)

BPG - Bifosfoglicerato (do inglês *bisphosphoglycerate*)

BRCA 1/2 - Genes do cancro da mama 1/2 (do inglês *breast cancer gene 1/2*)

CAR-T – Células T quiméricas do recetor de antígeno (do inglês *chimeric antigen receptor T cells*)

CDI – Carcinoma ductal invasivo

CDIS – Carcinoma ductal in situ

CLI – Carcinoma lobular invasivo

CLIS – Carcinoma lobular in situ

CTLA-4 – Proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (do inglês *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*)

DHAP - Dihidroxiacetona fosfato (do inglês *dihydroxyacetone phosphate*)

DHT – Di-hidrotestosterona

EGFR – Recetor do fator de crescimento epidérmico (do inglês *epidermal growth factor receptor*)

ENO – Enolase

F1,6P - Frutose-1,6-bifosfato (do inglês *fructose-1,6-bisphosphate*)

F6P - Frutose-6-fosfato (do inglês *fructose-6-phosphate*)

GAPDH - Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (do inglês *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*)

GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofina (do inglês *gonadotropin-releasing hormone*)

G3P - Gliceraldeído-3-fosfato (do inglês *glyceraldehyde-3-phosphate*)

G6P - Glicose-6-fosfato (do inglês *glucose-6-phosphate*)

GS – Gânglio sentinela

HER2 - Recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (do inglês *human epidermal growth factor receptor type 2*)

HIF-1 $\alpha$  – Fator induzível por hipoxia-1 $\alpha$  (do inglês *hypoxia inducible factor-1 $\alpha$* )

HK – Hexocinase (do inglês *hexokinase*)

HPB – Hiperplasia prostática benigna

HR – Recetor hormonal (do inglês *hormonal receptor*)

LDH - Lactato desidrogenase (do inglês *lactate dehydrogenase*)

LHRH – Hormona libertadora da hormona luteinizante (do inglês *luteinizing hormone-releasing hormone*)

LUTS - Sintomas do trato urinário inferior (do inglês *lower urinary tract symptoms*)

NADH - Nicotinamida adenina dinucleótido reduzida

NK – Natural killer

PCA3 – Antígeno 3 do cancro da próstata (do inglês *prostate cancer antigen 3*)

PCR – Proteína C reativa

PD-1 – Proteína de morte celular programada 1 (do inglês *programmed cell death protein 1*)

PD-L1 – Ligante de morte programada 1 (do inglês *programmed death-ligand 1*)

PEP – Fosfoenolpiruvato (do inglês *phosphoenolpyruvate*)

PFK – Fosfofrutocinase (do inglês *phosphofructokinase*)

PG - Fosfoglicerato (do inglês *phosphoglycerate*)

PHI – Índice de saúde da próstata (do inglês *prostate health index*)

PK – Piruvato cinase (do inglês *pyruvate kinase*)

PSA – Antígeno específico da próstata (do inglês *prostate specific antigen*)

RE – Recetor de estrogénio

ROS – Espécies reativas de oxigénio (do inglês *reactive oxygen species*)

RPg – Recetor de progesterona

TMPRSS2 – Protease transmembranar, serina 2 (do inglês *transmembrane protease, serine 2*)

TNBC – Cancro da mama triplo negativo (do inglês *triple-negative breast cancer*)

TNM – Tumor-Nódulo-Metástase

TPI1 - Triosefosfato isomerase 1 (do inglês *triosephosphate isomerase 1*)

UV – Ultravioleta

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular (do inglês *vascular endothelial growth factor*)

## **I. INTRODUÇÃO**

A doença oncológica representa um desafio significativo para a saúde pública em todo o mundo, afetando milhões de pessoas anualmente (Elia *et al.*, 2015; LigaPortuguesaContraCancro, 2022a; LigaPortuguesaContraCancro, 2024a). Enquanto as terapias tradicionais, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, desempenham um papel crucial no tratamento do cancro, as pesquisas recentes destacam a importância das alterações metabólicas que ocorrem no microambiente tumoral (Elia *et al.*, 2015). Essas alterações não sustentam apenas o crescimento e a sobrevivência das células cancerígenas, como também desempenham um papel fundamental na progressão da doença e na resposta ao tratamento (Elia *et al.*, 2015).

A presente dissertação tem como objetivo explorar as complexas interações entre o metabolismo e o cancro, com foco especial nas alterações metabólicas observadas no cancro de mama e da próstata. Inicialmente, serão apresentadas as características fundamentais dessas duas formas prevalentes de cancro, incluindo a sua epidemiologia e fisiopatologia. Em seguida, será discutido o papel crucial das alterações metabólicas no seu desenvolvimento e progressão do cancro, destacando os principais processos metabólicos envolvidos. E por último serão abordados os principais tipos de tratamento.

Ao longo da dissertação serão discutidos diferentes aspetos sobre o metabolismo celular, incluindo o metabolismo energético, hormonal e nutricional, bem como a interação com o microambiente tumoral, a inflamação e a resposta imunológica.

Ao compreendermos melhor a complexidade das vias metabólicas envolvidas na oncogénese e na progressão do cancro mais facilmente são desenvolvidas estratégias de diagnóstico e monitorização mais precisas, permitindo uma abordagem mais personalizada e direcionada para o cuidado do paciente com cancro.

Dessa forma, esta dissertação visa contribuir para o avanço contínuo do conhecimento sobre as alterações metabólicas na doença oncológica, oferecendo uma visão abrangente e atualizada sobre esse importante aspeto da biologia do cancro.

### **1.1 Motivação**

Nos dias de hoje é bastante improvável não termos um amigo, familiar ou conhecido que não sofra ou tenha sofrido de uma doença oncológica. Esta doença, cada vez mais

frequente na população, será com certeza uma das mais pesquisadas no mundo, havendo milhares de artigos, teses e avanços científicos tanto na sua prevenção como no seu tratamento.

Por ser um tema tão atual, frequente e com tantos desafios científicos, é fácil entender o que motiva cada vez mais investigadores a se debruçarem na pesquisa detalhada do que pode provocar, prever ou ajudar na cura da doença. Esta dissertação também o fará, procurando incidir nas alterações metabólicas na doença oncológica.

## **1.2 Objetivos**

Esta dissertação tem como objetivo a realização de um trabalho baseado em pesquisa bibliográfica, incidindo nos tipos de cancro mais frequentes na população portuguesa, na sua caracterização, assim como na identificação dos principais biomarcadores de cada tipo. Além do citado, tem ainda como propósito descrever quais os tipos de cancro mais agressivos e as alterações metabólicas desenvolvidas nesta doença.

## **1.3 Metodologia**

Este trabalho baseia-se numa revisão narrativa, tendo sido efetuada uma pesquisa de artigos científicos nas bases de dados *PubMed*, *B-On* e *ScienceDirect*, utilizando as seguintes palavras-chave: biomarcadores; metabolismo; cancro da mama; cancro da próstata. A pesquisa teve como critério de inclusão os artigos científicos escritos em Inglês e Português, bem como o acesso aos artigos na sua versão completa. Dentro do vasto conjunto de aproximadamente 200 artigos obtidos, apenas cerca de 70 foram selecionados, criteriosamente, em virtude da sua relevância direta com a presente dissertação. De todos os resultados foi efetuada uma restrição à investigação, por forma a selecionar apenas publicações referentes a humanos adultos. Mais ainda, a pesquisa foi limitada a um período de 20 anos, considerando-se a longa trajetória e significativa importância clínica da doença em questão, embora alguns estudos mais antigos tenham sido considerados devido à sua pertinência histórica. Adicionalmente foi feita uma pesquisa em livros e websites governamentais através do motor de busca *Google*.

Este trabalho foi desenvolvido entre novembro de 2022 e junho de 2024.

## II. ALTERAÇÕES METABÓLICAS NO CANCRO

O cancro é a designação atribuída a um conjunto de doenças que surgem de um crescimento aumentado e desordenado das células, formando uma massa de tecido (tumor primário). Nem todos os tumores se apresentam como cancerígenos, podendo haver tumores benignos ou tumores malignos. Esta patologia é uma das principais causas de morte em todo o mundo (LigaPortuguesaContraCancro, 2022a).

Esta multiplicação e descontrolo celular leva à produção de células cancerígenas, que resultam de uma anomalia no seu ácido desoxirribonucleico (ADN). Esta anomalia é proveniente de falhas na expressão de diversos genes codificantes de diferentes proteínas supressoras tumorais, assim como proteínas envolvidas na reparação do ADN e na regulação do ciclo celular (Kim, 2015).

Normalmente, as células conseguem reparar as alterações ocorridas no ADN, pois possuem diversos mecanismos de reparação de danos ocorridos no ADN. No entanto, se esses danos não forem reparados, convertem-se em mutações. Se as células portadoras destas mutações escaparem aos pontos de controlo do ciclo celular e não forem encaminhadas para apoptose, continuarão a dividir-se e as suas mutações serão perpetuadas para as células das gerações seguintes. Estas mutações isoladas ou a acumulação de mutações levam ao desenvolvimento de células cancerígenas. Estas células não morrem, apresentando um crescimento descontrolado, acabando por fragilizar o sistema imunitário, não permitindo que este responda adequadamente (Figura 1) (AmericanCancerSociety, 2021).

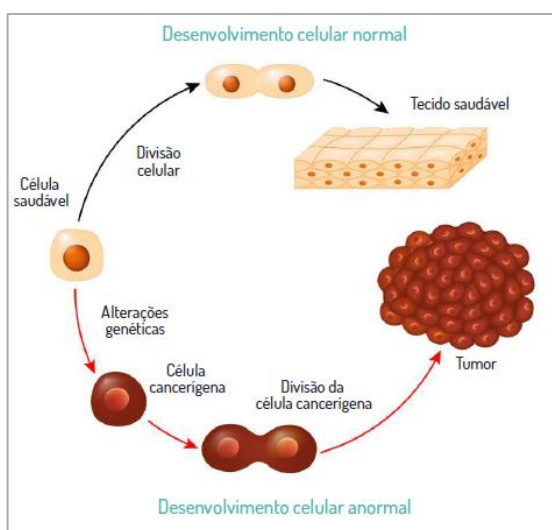


Figura 1- Crescimento celular normal e tumoral (Adaptado de MSD, 2020).

Este crescimento celular tumoral pode ocorrer em qualquer órgão ou tecido do corpo humano, sendo este um fator importante, pois influencia diretamente o prognóstico, a detecção e a escolha do tratamento a aplicar.

Quando estas alterações surgem e não são detetadas nem tratadas atempadamente, o tumor primário poderá sofrer novas mutações que o tornem capaz de se multiplicar e invadir outras partes do corpo, dando origem a tumores secundários (metástases). Em alguns casos, pode manter-se benigno e localizado (MSD, 2020).

Existem vários tipos de cancro, que são designados consoante a sua localização. Podem ser divididos em duas categorias principais: cancros hematológicos, designados de leucemias (sangue) e cancros de tumor sólido, designados de carcinoma (células dos tecidos) e sarcomas (tecido conjuntivo) (AmericanCancerSociety, 2021). Por sua vez, os tumores podem ser considerados benignos ou malignos.

De modo a descrever o tamanho e a sua posição, se se espalhou ou não do seu local de origem, o cancro é dividido por cinco estadios, representados em numeração romana de 0 a IV. De modo geral, quanto menor for o número atribuído melhor o prognóstico. Esta classificação tem por base o sistema TNM (Tumor-Nódulo-Metástase) que considera o tamanho do tumor (T), a invasão de gânglios (N) e a ocorrência de metástases (M) (MSD, 2020).

Os cancros de tumor sólido mais comuns são o cancro da mama, o cancro da próstata, o cancro do pulmão e colorretal (AmericanCancerSociety, 2021). Como tal esta revisão vai incidir sobre os cancros da mama e da próstata, uma vez que são as patologias mais incidentes e que retratam o sexo feminino e masculino.

Para além de poder resultar de alterações genéticas com ocorrência esporádica, o desenvolvimento de cancro pode ocorrer devido a alterações genéticas herdadas (componente hereditária) ou de variáveis epigenéticas, como o excesso de peso, consumo de álcool, exposição à radiação ultravioleta (UV) e infeções (Amorim *et al.*, 2018). As variações epigenéticas referem-se a alterações do ADN que não envolvem mudanças na sua sequência, mas afetam a atividade de um ou mais genes. Essas mudanças podem influenciar como os genes são ligados ou desligados, sem alterar a informação genética subjacente. A epigenética desempenha um papel crucial no desenvolvimento normal, diferenciação celular e na resposta a fatores ambientais, permitindo que células

especializadas se desenvolvam a partir de células-tronco. Os principais mecanismos de variações epigenéticas passam pela metilação do ADN, modificação das histonas, remodelação da cromatina, regulação do ácido ribonucleico (ARN), impressão genómica e modificações pós-translacionais de proteínas regulatórias (Bird, 2007; Jones *et al.*, 2007).

## 2.1. Cancro da mama

### 2.1.1. Anatomia e fisionomia da mama

As mamas femininas (Figura 2) são estruturas glandulares localizadas nos músculos peitorais, que sobrepõem as costelas, e que têm a capacidade de produzir leite (LigaPortuguesaContraCancro, 2022a). Estas glândulas estão divididas em 15 a 20 secções, designadas de lobos, que contêm muitos lóbulos. Os lóbulos, são compostos pelos alvéolos que contêm as glândulas mamárias produtoras de leite. Este é transportado através dos ductos até ao mamilo. O mamilo é a projeção na superfície da mama e é constituído por uma área pigmentada da pele, designada aréola (Seeley *et al.*, 2003).

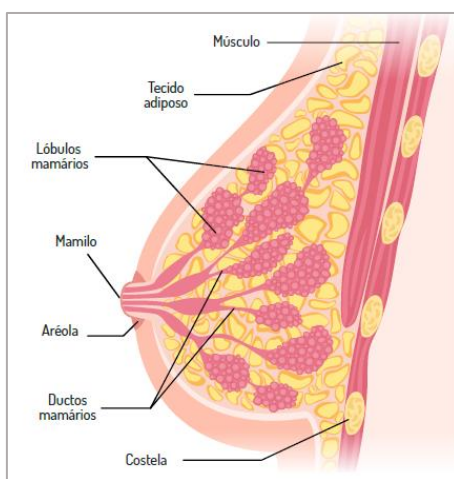


Figura 2- Anatomia da mama da mulher (Adaptado de MSD, 2020)

Na composição da mama feminina pode encontrar-se três tipos de tecido: o tecido glandular, o tecido adiposo, e o tecido conjuntivo (estroma) que atravessa e rodeia o tecido glandular e é responsável por dar forma à mama. É no tecido conjuntivo que estão presentes os ligamentos de Cooper, fibras que dão suporte à mama ligando-a à parede torácica (Mora *et al.*, 2006).

Também presente na composição da mama estão os vasos linfáticos, responsáveis pelo transporte da linfa. Estes vasos estendem-se até pequenos órgãos, designados gânglios linfáticos, visíveis em várias partes do corpo, como nas axilas, no peito e por baixo da clavícula (LigaPortuguesaContraCancro, 2022a).

Nos gânglios linfáticos a linfa é filtrada, com o objetivo de reter bactérias, células cancerígenas ou outras substâncias nocivas ao organismo. Depois é drenada, a nível do

sistema linfático, para diminuir a propagação das células cancerígenas da mama. Deste modo, os gânglios linfáticos, funcionam como um sistema de defesa do organismo. O primeiro gânglio a ser alvo de metástases é designado por gânglio sentinela (GS) e está localizado na zona da axila. O GS é a primeira barreira de defesa do organismo e permite identificar o estado atual da drenagem linfática e a possibilidade de haver metástases (Mora *et al.*, 2006).

Com o avanço da idade, a mama feminina sofre várias alterações, que surgem essencialmente na puberdade, com o aumento das hormonas femininas despoletando um desenvolvimento a nível dos lóbulos, ductos e tecido adiposo. Durante o ciclo menstrual, as alterações hormonais podem levar a maior sensibilidade e inchaço mamário (Mora *et al.*, 2006).

Na gravidez, que é quando ocorre o crescimento e desenvolvimento mais significativo do peito (mamogénese) para a preparação da produção de leite, e após o parto em que a prolactina e a ocitocina desempenham papéis cruciais na produção e libertação do leite, a glândula mamária sofre uma reestruturação. Após o período de amamentação ocorre a remoção das células epiteliais produtoras de leite, onde o epitélio alveolar sofre apoptose e é substituído por adipócitos. Na menopausa, os níveis hormonais baixam, e consequentemente a densidade do tecido glandular tende a diminuir aumentando o tecido adiposo (Seeley *et al.*, 2003).

### **2.1.2. Caracterização do cancro da mama**

O cancro da mama tem início nas células da mama, geralmente nos ductos ou lóbulos mamários, podendo alastrar-se para o estroma. É uma das formas mais comuns de cancro na mulher. Surgem anualmente cerca de sete mil novos casos em Portugal, e mil e oitocentas mulheres morrem desta doença. Contudo também pode surgir no homem, representando apenas cerca de 1% dos casos de cancro da mama (LigaPortuguesaContraCancro, 2022a).

Esta patologia pode causar alterações físicas visíveis (Figura 3) que devem ser tidas em atenção, como a presença de nódulos na mama, secreção ou sangramento do mamilo, dor persistente na axila ou mama, ou mesmo alterações do seu tamanho e forma. Pode ainda apresentar alterações na pele (aspeto casca de laranja ou espessamento), retração do

mamilo, irritação quer na pele como no mamilo ou, ainda, a presença de depressões (MSD, 2020).

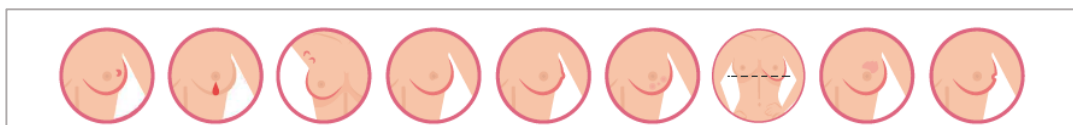


Figura 3- Sinais e sintomas do cancro da mama (Adaptado de MSD, 2020).

Alguns dos fatores de risco mais evidentes, associados a esta patologia, estão relacionados com a idade avançada, histórico familiar de cancro da mama, mutações genéticas e exposição a estrogénio.

Atualmente o cancro da mama pode ser classificado de acordo com, o sistema TNM-classificação tumores malignos, o tamanho do tumor (T), a implicação do sistema linfático (N) e a presença de metástases (M) (Coelho *et al.*, 2015), e de acordo com o estadio da invasão, sendo classificado de 0, I, II, III ou IV, sendo 0 o estadio não invasivo e o IV quando o cancro invadiu os gânglios linfáticos e tecidos (Tavassoli *et al.*, 2003). A natureza das células em que o tumor teve origem, se alastrou ou não para outros locais do organismo, assim como a presença ou ausência de recetores hormonais e proteínas específicas, permitem classificar o cancro da mama como (Mora *et al.*, 2006; Gobbi, 2012; Coelho *et al.*, 2015; Akram *et al.*, 2017; ESMO, 2018; BreastCancer, 2023):

— **Cancro da mama não invasivo (*in situ*)**

- Carcinoma ductal *in situ* (CDIS): estadio inicial em que as células cancerígenas estão confinadas aos ductos mamários e ainda não invadiram os tecidos circundantes. É considerado um estágio pré-cancerígeno;
- Carcinoma lobular *in situ* (CLIS): estadio inicial específico de neoplasia lobular. No CLIS, as células lobulares da mama exibem alterações anormais, mas ainda estão confinadas aos ductos mamários e não invadiram os tecidos circundantes;
- Neoplasia lobular: caracteriza-se por um estadio inicial de transformação celular, que pode ou não progredir para uma forma mais avançada de cancro de mama. Essas alterações podem ser observadas nas células lobulares, que são responsáveis pela produção de leite.

## — Cancro da mama invasivo

- Carcinoma ductal invasivo (CDI): tipo mais comum de cancro da mama, pode ser ainda melhor classificado com base nos recetores hormonais. Nesse estadio, as células cancerígenas invadem os tecidos circundantes fora dos ductos mamários.
- Carcinoma lobular invasivo (CLI): inicia-se nas glândulas lobulares da mama e pode igualmente ser classificado com base nos recetores hormonais.
- Tumores mistos.
- Carcinoma inflamatório da mama: tipo de cancro raro e agressivo, que provoca vermelhidão, inchaço e calor na mama. Não está relacionado com infeção apesar do nome sugestivo.
- Carcinoma da mama triplo negativo: é geralmente mais agressivo e de difícil tratamento. Não expressa recetores de estrogénio (RE), recetores de progesterona (RPg) ou recetores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) (Mustacchi *et al.*, 2015; Zardavas *et al.*, 2015).
- Carcinoma RE e RPg positivos: expressa recetores hormonais, ou seja, as células cancerígenas são sustentadas por hormonas. Deste modo, este subtipo responde bem a tratamentos hormonais.
- Carcinoma da mama HER2-positivo: subtipo que expressa a proteína HER2, que está envolvida no crescimento celular.
- Carcinoma tubular da mama: caracteriza-se pela presença de estruturas tubulares nas células cancerígenas. Apesar de ser invasivo apresenta um prognóstico mais favorável comparativamente aos outros tipos.
- Carcinoma mucinoso: caracterizado pela presença de mucina, uma substância gelatinosa nas células cancerígenas, o que o pode tornar mais viscoso. Assim como o carcinoma tubular, apresenta normalmente um bom prognóstico.

A grande maioria dos cancros de mama, representando aproximadamente 80% dos casos, são invasivos havendo rutura das paredes ductais ou glandulares na sua zona de origem (Coelho *et al.*, 2015).

### 2.1.3. Biomarcadores do cancro da mama

Cada vez mais a monitorização da presença de determinados biomarcadores é crucial para o diagnóstico eficaz e monitorização do tratamento de muitos tipos de cancro. Os biomarcadores são moléculas presentes no corpo humano, que registam processos normais e anormais que ocorrem no organismo. Alguns deles estão associados à existência de determinadas doenças ou à predisposição de uma pessoa para certa doença. Os biomarcadores podem ser genes com expressão alterada, proteínas ou hormonas que dão informação sobre o estado de saúde do indivíduo (NacionalComprehensiveCancerNetwork, 2024). A sua identificação é possível através de análises ao sangue, fezes, urina, tecido tumoral ou outros fluídos corporais.

O avanço tecnológico permite a classificação do cancro a nível molecular, através da análise de um conjunto de biomarcadores. A identificação do tipo de tumor permite um tratamento personalizado e mais eficaz para cada doente (NacionalComprehensiveCancerNetwork, 2024). No cancro da mama os biomarcadores com maior relevância são (Coelho *et al.*, 2015; Lu *et al.*, 2023; NacionalComprehensiveCancerNetwork, 2024):

- ✓ **RE e RPg** (Figura 4): O desenvolvimento de alguns tipos de tumores é estimulado por hormonas, tais como estrogénio e progesterona. A presença de recetores na membrana plasmática das células permite a ligação de mensageiros químicos que ativam cascatas de sinalização com consequente ativação de uma série de alterações dentro das células. Assim sendo, torna-se crucial determinar se o tumor é positivo ou negativo para a presença de RE ou RPg, pois isto irá afetar diretamente o tratamento a implementar.
- ✓ **HER2** (Figura 4): Esta proteína é um recetor de tirosina cinase que promove o crescimento e divisão normal das células. Mutações no gene codificante desta proteína, resultam na sua sobreprodução, o que acontece em 20-25% dos cancros da mama (Akram *et al.*, 2017). Cancros da mama HER2+ são normalmente mais agressivos do que outros tipos de cancro de mama.
- ✓ **Genes do cancro da mama 1/2 (BRCA 1/2)**: Genes codificantes de proteínas supressoras de tumores. Estas proteínas estão encarregues de reparar o ADN não corretamente replicado durante a fase S do ciclo celular, preservando a estabilidade do material genético. Se os danos ocorridos nestes genes (*BRCA 1/2*)

não forem corretamente reparados, formam-se células com mutações genéticas que levarão ao desenvolvimento de cancro. Estas mutações estão associadas ao aumento de risco de cancro da mama e ovário (MSD, 2020; NacionalComprehensiveCancerNetwork, 2024).

- ✓ **Ki-67:** Proteína associada à proliferação celular. A pesquisa de Ki-67 pode fornecer informações sobre a taxa de crescimento do tumor e ajudar na determinação do prognóstico.
- ✓ **P53:** É uma proteína supressora tumoral envolvida na regulação do ciclo celular, controlando a paragem do ciclo celular e condução para apoptose de células mutadas. Em alguns tipos de cancro da mama mais agressivos é frequente a presença de mutações no gene codificante da p53 (Elia *et al.*, 2015).
- ✓ **Mamocinas:** Proteínas associadas à diferenciação mamária. A sua expressão pode ser analisada para compreender o estado de diferenciação das células tumorais.
- ✓ **CA 15-3 e CA 27.29:** Antígenos específicos do cancro da mama que podem ser quantificados no sangue, para monitorizar a resposta ao tratamento e detetar possíveis recorrências (Akram *et al.*, 2017).

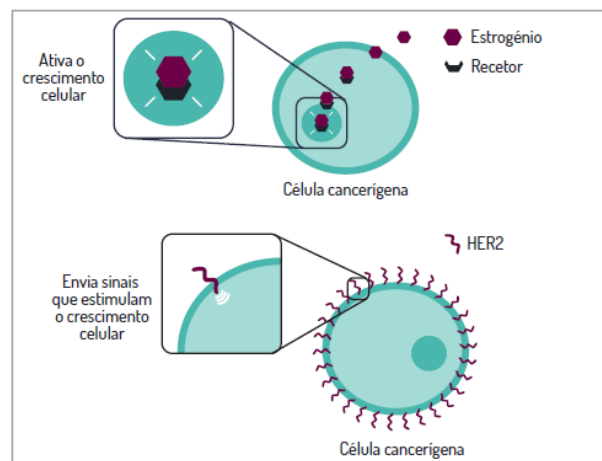


Figura 4 - Tipos de recetores para o cancro da mama (Adaptado de NCCN, 2018).

De acordo com a presença de um dos recetores descritos acima (Figura 4), o cancro da mama pode ser classificado em quatro subtipos diferentes: lumial A, lumial B, com sobre-expressão de HER2 ou basal ou triplo negativo (TNBC, caracterizado pela ausência de expressão dos dois recetores hormonais e do HER2) (Elia *et al.*, 2015; ESMO, 2018).

#### **2.1.4. Alterações metabólicas no cancro da mama**

Um tumor sólido é um sistema complexo, que está inserido em vários microambientes distintos entre si, havendo áreas de hipoxia, de baixo pH, de necrose e privação de nutrientes. De modo a sobreviver na presença destas condições o metabolismo celular sofre várias modificações (Mori *et al.*, 2016).

O metabolismo celular é um conjunto de reações que acontecem para sintetizar biomoléculas (anabolismo) ou degradá-las (catabolismo), havendo um consumo ou produção de energia, proveniente destas reações, na forma de adenosina trifosfato (ATP). O anabolismo ocorre quando a célula está rica em nutrientes e ATP e o catabolismo dá-se quando há necessidade de ATP ou glicose (Arundhathi *et al.*, 2021).

As mutações genéticas existentes nas células tumorais alteram funcionalmente as vias metabólicas e de sinalização, levando a um crescimento celular exacerbado e independente de nutrientes (Hsu *et al.*, 2008).

O facto de o cancro ser uma doença genética, leva a crer que as mutações que ocorrem no ADN, antes e durante a progressão do tumor, também têm impacto no metabolismo celular (Marín-Hernández *et al.*, 2011). A partir daí ocorre a reprogramação metabólica que dá suporte ao processo oncogénico (Lopes-Coelho *et al.*, 2018).

A via glicolítica (glicólise) é a via do metabolismo celular mais rápida para produção de ATP, sendo independente de oxigénio (Kim *et al.*, 2006; Hsu *et al.*, 2008). Os produtos finais da glicólise são duas moléculas de nicotinamida adenina dinucleótido reduzida (NADH), duas moléculas de ATP e duas moléculas de piruvato. Esta via apresenta intermediários tais como, glicose-6-fosfato (G6P), frutose-6-fosfato (F6P), dihidroxiacetona fosfato (DHAP), gliceraldeído-3-fosfato (G3P), 1,3-bifosfoglicerato (1,3-BPG), 3-fosfoglicerato (3PG), 2-Fosfoglicerato (2PG), fosfoenolpiruvato (PEP), que são essenciais à produção de ARN, ADN, lactose, triglicerídeos e lípidos (Hsu *et al.*, 2008; Arundhathi *et al.*, 2021).

A glicólise é regulada por três enzimas fundamentais: a hexocinase (HK), a fosfofrutocinase (PFK) e a enzima piruvato cinase (PK) (Figura 5). Estas enzimas regulam a velocidade, extensão e direção do fluxo da glicólise dentro das células (Marín-Hernández *et al.*, 2010), existindo isoformas bioquimicamente semelhantes, mas com

distribuição tecidual e atividade enzimática intrínseca diferente (Hennipman *et al.*, 1988; Arundhathi *et al.*, 2021). Embora o oxigênio não seja necessário para o funcionamento da glicólise, a presença deste é fundamental para o seu normal funcionamento e continuação da respiração. Na ausência de oxigênio, o piruvato é convertido em lactato (Amorim *et al.*, 2018).

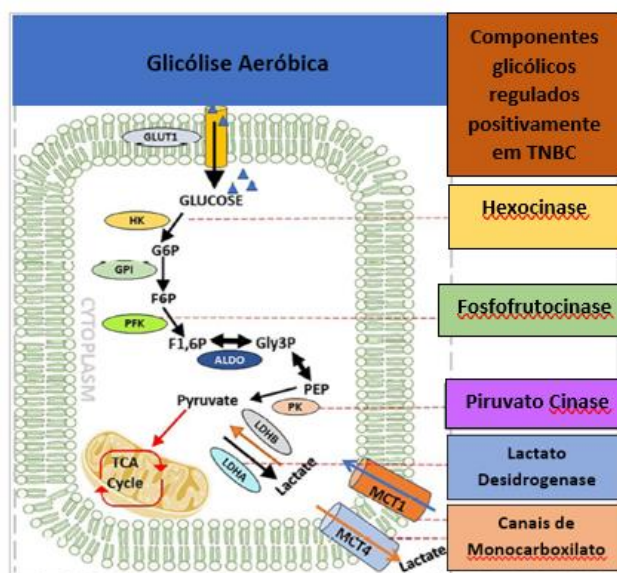


Figura 5 - Componentes de desregulação da glicólise aeróbica no cancro da mama triplo negativo (TNBC) (Adaptado de Arundhathi *et al.*, 2021).

A HK é uma enzima que utiliza magnésio, sendo responsável por catalisar a primeira reação da glicólise. Nesta reação, ocorre a fosforilação dependente de ATP da glicose, produzindo-se G6P (Jenkins *et al.*, 2011). A atividade específica da HK é 13 vezes superior ao normal no cancro da mama comparativamente à mama normal. A atividade da HK no TNBC é elevada comparativamente com os cancros da mama RE e RPg positivo, HER2 positivo e triplo positivo. Além disso, a elevada atividade da HK também se apresentou relacionada com o aumento do envolvimento de gânglios e aparecimento de metástases, demonstrando ser característica de células tumorais agressivas (Arundhathi *et al.*, 2021).

A PFK tem um papel importante no controlo de velocidade da via glicolítica, catalisando a terceira reação da glicólise dependente de ATP, em que ocorre a conversão de F6P em frutose-1,6-bifosfato (F1,6P) (Jenkins *et al.*, 2011). A atividade aumentada da PFK também foi relacionada com a presença de nódulos e metástases. A sua isoforma P

(presente nas plaquetas) (PFKP) é a mais proeminente no cancro da mama e a sua expressão está associada a uma redução de sobrevivência dos pacientes (Jenkins *et al.*, 2011).

Em resumo, a atividade aumentada das enzimas HK e da PFK está diretamente relacionada com a agressividade do tumor do cancro da mama (Coelho *et al.*, 2015).

A PK é a enzima que catalisa a última etapa da glicólise, atuando na reação em que um grupo fosfato é transferido do PEP para a adenosina difosfato (ADP), formando-se piruvato. A atividade desta enzima é baixa na presença de altas concentrações de ATP, uma vez que este funciona como um inibidor da PK. Nos humanos existem quatro isoenzimas da PK, específicas de cada tecido (Mazurek, 2011; Luo *et al.*, 2012; Arundhathi *et al.*, 2021). No cancro da mama, a isoenzima mais proeminente é a PKM2 (expressa em células proliferativas, mais propriamente em tecidos embrionários e tumorais), que é regulada positivamente em células tumorais (Arundhathi *et al.*, 2021). A PKM2 foi estabelecida como oncogene no subtipo de cancro TNBC (Hennipman *et al.*, 1988; Luo *et al.*, 2012).

A deficiência em BRCA1 leva à reprogramação da glicólise no cancro da mama, uma vez que a depleção de BRCA1 desencadeia vários genes glicolíticos, destacando assim a importância da determinação de BRCA1 no prognóstico do cancro da mama. Os genes glicolíticos são responsáveis pela codificação das enzimas envolvidas nas etapas da via glicolítica. Os principais genes glicólicos que podem ser regulados em resposta à deficiência em BRCA1 são as HK1, 2 e 3, PFK1, fosfoglucose isomerase (GPI), aldolase (ALDO) A, B e C, triosefosfato isomerase 1 (TPI1), gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), fosfoglicerato cinase 1 (PGK1), fosfoglicerato mutase 1 (PGAM1), enolase (ENO) 1, 2 e 3, PKM e lactato desidrogenase (LDH) A (Kroemer *et al.*, 2008; Heiden *et al.*, 2009a; Arundhathi *et al.*, 2021).

Em 1926, Warburg verificou que mesmo na presença de oxigénio, as células tumorais metabolizam a glicose de modo diferente das células normais, acabando por produzir grandes quantidades de lactato e outros produtos de metabolismo anaeróbio, como piruvato, NAD<sup>+</sup>, alanina, glicerol e ácidos gordos, 2,3-BPG e outros ácidos orgânicos como succinato, acetato e butirato, dependendo do tipo de célula e do ambiente (Warburg *et al.*, 1926; Heiden *et al.*, 2009b; Bayley *et al.*, 2012; Gobbi, 2012).

Seis das dez enzimas ligadas ao processo de glicólise foram encontradas aumentadas no cancro de mama, indicando assim a sua importância no desenvolvimento da patologia. Verificou-se também que o TNBC é o mais dependente da glicólise em comparação com outros subtipos de cancro da mama devido às suas características biológicas e metabólicas únicas. Alguns dos fatores que contribuem para esta necessidade aumentada de glicólise é o seu microambiente tumoral hipóxico, “efeito Warburg” acentuado, ausência dos recetores hormonais e HER2, superexpressão de enzimas glicolíticas como HK2, PFK e LDHA e ainda devido à sua instabilidade genética que promove um aumento de mutações e alterações genómicas que afetam genes de controlo metabólico (Lehmann *et al.*, 2011; Arundhati *et al.*, 2021).

Além das alterações na via glicolítica, as células cancerígenas também podem apresentar um metabolismo lipídico aumentado, quando comparado com as células normais, pois apoderam-se do elevado potencial energético dos ácidos gordos para os processos de crescimento, proliferação e agressividade celular assim como da resistência ao mecanismo de ação de alguns fármacos (Lopes-Coelho *et al.*, 2018).

O metabolismo lipídico, que inclui a síntese, armazenamento e utilização de lípidos (gorduras), pode ser alterado no contexto do cancro da mama. Em alguns casos, as células cancerígenas podem acumular lípidos, podendo também aumentar a captação de ácidos gordos, componentes estruturais dos triacilgliceróis, a reserva lipídica das células. Estes ácidos gordos podem ser utilizados para a síntese de membranas celulares, sinalização celular e produção de energia, favorecendo um rápido crescimento das células tumorais. O cancro da mama ocorre muitas vezes em ambiente rico em tecido adiposo, o que facilita, a obtenção de lípidos e nutrientes necessários à sua proliferação (Lopes-Coelho *et al.*, 2018).

O cancro da mama também pode ser impactante a nível do metabolismo proteico. Estas alterações podem envolver diversos processos, incluindo síntese de proteínas, degradação proteica e regulação de vias de sinalização associadas ao crescimento tumoral. Relativamente à síntese de proteínas, serve para dar suporte ao rápido crescimento e divisão celular das células cancerígenas.

A expressão de proteínas envolvidas diretamente na regulação do ciclo celular, como ciclinas e quinases ciclina-dependentes, pode ser aumentada nas células cancerígenas. A

desregulação nas vias de sinalização celular, como a via do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e a via do recetor de insulina, podem impactar o metabolismo proteico e promover a sobrevivência e proliferação celular. As células cancerígenas nestas situações potenciam a expressão de proteínas anti apoptóticas, que ajudam a evitar a morte celular programada (apoptose) e, assim, promovem a sobrevivência das células tumorais (Amorim *et al.*, 2018).

Igualmente, a perda ou inativação de proteínas supressoras tumorais, como p53, pode contribuir para a desregulação do metabolismo proteico e favorecer o crescimento do cancro da mama (Amorim *et al.*, 2018). A proteína p53 desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase celular e na prevenção do cancro. A sua perda ou inativação pode levar à desregulação do metabolismo proteico através de uma combinação de efeitos na regulação do ciclo celular, apoptose, controle do stress oxidativo (promovendo o aumento das espécies reativas de oxigénio (ROS) que levam a oxidação e danificação de proteínas), proteostase e metabolismo energético (leva a um aumento na glicólise “efeito Warburg”), favorecendo um ambiente metabólico que apoia o rápido crescimento e proliferação celular. A desregulação desses processos, podem resultar numa acumulação de proteínas malformadas ou danificadas que podem contribuir significativamente para a progressão tumoral, favorecendo a sobrevivência e proliferação de células cancerígenas. Assim como as proteínas envolvidas em processos de invasão, migração e metástase podem ter a sua expressão aumentada, contribuindo para a sua disseminação para outras partes do corpo (Elia *et al.*, 2015).

### **2.1.5. Tratamento do cancro da mama**

O tratamento do cancro da mama apresenta várias opções, consoante o tipo, a incidência e o estadio da doença, sendo este último o fator mais importante a considerar. Estes tratamentos incluem cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal e terapêuticas dirigidas (LigaPortuguesaContraCancro, 2022b; NacionalComprehensiveCancerNetwork, 2024).

O tratamento pode ser localizado ou sistémico. No tratamento local, predomina a cirurgia e radioterapia, em que há remoção ou destruição das células malignas, respetivamente. O tratamento sistémico inclui a quimioterapia, terapia hormonal e as terapêuticas dirigidas (inclui anticorpos monoclonais), em que há disseminação do tratamento pela corrente

sanguínea de modo a destruir ou controlar as células cancerígenas. O tratamento sistémico é utilizado em casos com existência de metástases (Akram *et al.*, 2017).

Em alguns casos é necessária a combinação de ambos os tratamentos. Algumas mulheres com cancro de mama, antes de iniciarem a radioterapia ou mesmo antes da cirurgia, recebem terapêutica sistémica para diminuir o tamanho do tumor. Mais ainda, algumas mulheres recebem ainda terapêutica sistémica após cirurgia e/ou radioterapia de modo a prevenir recidivas (Lopes, 2004).

#### — Cirurgia

No cancro de mama, a cirurgia é o procedimento mais comum que, consoante análise de risco/ benefício, pode ser uma cirurgia conservadora ou uma mastectomia.

Na cirurgia conservadora, a cirurgia parcial apenas remove o tumor e parte do tecido circundante, não havendo, portanto, remoção de toda a mama. Depois deste tipo de cirurgia, a maioria das mulheres faz radioterapia para destruir qualquer célula cancerígena que possa ter ficado (MSD, 2020; LigaPortuguesaContraCancro, 2022b)

Na mastectomia há remoção total da mama, assim como, na maioria dos casos, remoção dos gânglios linfáticos axilares (linfadenectomia), para evitar a disseminação do cancro. Pode também ser feita radioterapia como complemento do tratamento (LigaPortuguesaContraCancro, 2022b).

#### — Radioterapia

A radioterapia é a terapêutica que consiste na utilização de radiações altamente energéticas para matar as células cancerígenas. É muito utilizada após cirurgia conservadora e mastectomia de modo a destruir quaisquer vestígios de células cancerígenas. É igualmente eficaz antes da cirurgia para diminuir o tamanho do tumor ou quando a sua remoção é difícil. A radioterapia pode ser feita de forma isolada ou combinada com quimioterapia ou terapia hormonal (LigaPortuguesaContraCancro, 2022b).

Existem dois tipos de radioterapia: por radiação externa, em que a radiação provém de uma máquina, sendo realizados tratamentos 5 dias por semana, durante várias semanas,

ou por radiação interna, em que a radiação provém de material radioativo colocados diretamente na mama, durante vários dias (LigaPortuguesaContraCancro, 2022b).

#### — Quimioterapia

Esta terapêutica consiste na utilização de fármacos para eliminar as células cancerígenas, podendo ser administrados oralmente ou por injeção intravenosa (Akram *et al.*, 2017). Em Portugal, alguns dos fármacos mais utilizados nesta terapêutica são as antraciclinas (doxorrubicina), os taxanos (paclitaxel e docetaxel), os antimetabolitos (5-fluorouracil, metotrexato e gemcitabina), os alcaloides (vinorelbina e vimblastina) e ainda os derivados de platina (carboplatina e cisplatina) (Akram *et al.*, 2017; NacionalComprehensiveCancerNetwork, 2024).

Uma vez que entra na corrente sanguínea e circula por todo o organismo é considerada uma terapêutica sistémica (ESMO, 2018).

Este procedimento pode ser feito antes ou após a cirurgia, ou em casos avançados para controlar a disseminação.

#### — Terapêutica hormonal

A terapêutica hormonal é considerada quando é detetado cancro de mama positivo para os recetores hormonais. Assim como a quimioterapia, a terapêutica hormonal tem atividade sistémica, uma vez que pode afetar as células de todo o organismo, impedindo que estas tenham acesso às hormonas naturais (estrogénio e progesterona).

Esta terapêutica consiste na utilização de fármacos que inibem ou reduzem a ação das hormonas através do bloqueio dos seus recetores, de modo a impedir o crescimento das células cancerígenas. A escolha dos medicamentos depende de vários fatores incluindo o perfil hormonal do doente, o estadió da doença, entre outras condições médicas. Os medicamentos mais comumente utilizados são os inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol, exemestano e fulvestrant) e os moduladores seletivos do recetor de estrogénio (tamoxifeno) (Yiannakopoulou, 2012; ESMO, 2018; NacionalComprehensiveCancerNetwork, 2024). Ambos os grupos atuam por bloqueio da ação das hormonas femininas (principalmente o estrogénio) que podem estimular o crescimento das células cancerígenas (ESMO, 2018).

### — Terapêutica dirigida

A terapêutica dirigida inclui anticorpos monoclonais e pequenas moléculas como inibidores da tirosina cinase, que identificam alvos nas células cancerígenas ou substâncias normais que ajudam no seu crescimento.

São exemplo destes fármacos os inibidores da tirosina cinase, o lapatinib e o everolímus. Estes apenas atacam alvos específicos, bloqueando o crescimento das células cancerígenas sem prejudicarem as células normais. A tirosina cinase é uma enzima que catalisa a transferência de grupos fosfato do ATP para resíduos de tirosina em proteínas-alvo, ativando ou inativando essas proteínas. A inibição desta atividade pode ajudar a controlar o crescimento das células tumorais (Yiannakopoulou, 2012; Akram *et al.*, 2017; EMA, 2024; NacionalComprehensiveCancerNetwork, 2024).

No caso do cancro de mama HER2 positivo, as células tumorais mostram um aumento na expressão do recetor HER2. É possível tratar estes casos com um anticorpo monoclonal específico para estas células, bloqueando o recetor HER2, o que leva ao abrandamento ou até mesmo à paragem do crescimento das células tumorais. Um exemplo de um fármaco dirigido é o trastuzumabe, que se liga ao HER2 /neu (oncogene) inibindo a sua atividade e, conseqüentemente, diminuindo o crescimento das células tumorais (Yiannakopoulou, 2012; Akram *et al.*, 2017; EMA, 2024; NacionalComprehensiveCancerNetwork, 2024).

### — Imunoterapia

A imunoterapia é uma abordagem terapêutica que visa estimular ou fortalecer a resposta do sistema imunológico do paciente de modo a combater as células cancerígenas. No cancro da mama, a imunoterapia é uma área ativa de pesquisa e desenvolvimento, existindo várias estratégias que estão a ser exploradas, das quais se destacam algumas abordagens de imunoterapia, no contexto de cancro da mama (Yiannakopoulou, 2012):

- a. Inibidores de checkpoint imunológico: são fármacos que inibem as proteínas de bloqueio do sistema imunológico, permitindo que as células imunológicas ataquem as células cancerígenas mais eficientemente. Os inibidores da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) e ligante de morte programada 1 (PD-L1) são exemplos destes fármacos. Alguns subtipos de cancro da mama,

especialmente os triplo negativo e HER2-positivo, estão a ser estudados para avaliar a eficácia desses inibidores (Lu *et al.*, 2023).

- b. Terapia com células T quiméricas do recetor de antígeno (CAR-T): A terapia CAR-T envolve a modificação genética das células T do paciente para expressar recetores de antígeno quiméricos que são direcionados especificamente contra as células cancerígenas. Embora esteja mais associada a certos tipos de cancro sanguíneo, há pesquisas em progresso para explorar a sua aplicação ao tratamento do cancro da mama.
- c. Terapia com células dendríticas: As células dendríticas desempenham um papel importante na apresentação de antígenos ao sistema imunológico. Em algumas abordagens terapêuticas, as células dendríticas são retiradas do paciente, carregadas com antígenos cancerígenos e, em seguida, reintroduzidas no corpo para ativar uma resposta imunológica contra as células cancerígenas.
- d. Inibidores de vias imunossupressoras: Além dos inibidores de checkpoint, outras terapias estão em estudo para modular as vias imunossupressoras. Isso inclui bloqueadores de outras moléculas imunossupressoras, como a proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (CTLA-4).

O acompanhamento e vigilância após o tratamento é essencial para monitorizar a recorrência e lidar de forma mais cuidada e informada sobre possíveis efeitos colaterais. A reabilitação, como a fisioterapia, pode ser uma mais-valia pós tratamento, melhorando a mobilidade do paciente.

## 2.2. Cancro da próstata

### 2.2.1. Anatomia e fisionomia da próstata

A próstata é uma glândula que faz parte do sistema reprodutor masculino e desempenha um papel importante na produção de fluído seminal, que nutre e transporta os espermatozoides durante a ejaculação (Pina, 2004).

Quanto à sua anatomia, localiza-se nos homens à frente do reto, sob a bexiga, e envolve a parte inicial da uretra (Figura 6) (Seeley *et al.*, 2003; LigaPortuguesaContraCancro, 2024a). Num indivíduo jovem saudável, o seu tamanho assemelha-se a uma noz e apresenta forma de castanha, com cerca de 20 g (Pina, 2004). O tamanho normal da próstata varia entre os homens, mas tende a aumentar com o avanço da idade e produção de testosterona. O aumento de tamanho leva a complicações a nível da uretra e bexiga, uma vez que ficam pressionadas, influenciando o fluxo normal da urina (LigaPortuguesaContraCancro, 2024a). A próstata encontra-se envolvida por uma cápsula fibrosa externa e está dividida em lobos, sendo os lobos laterais os maiores (Kirby, 2002; Pina, 2004).

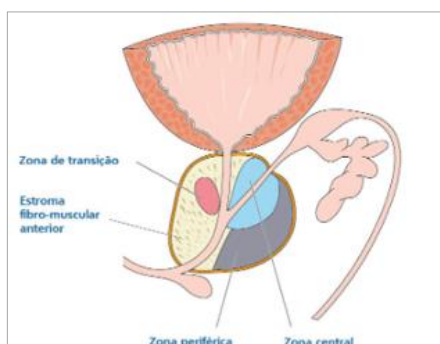


Figura 6 - Anatomia da próstata (Adaptado de Instituto da Próstata, 2024)

A próstata humana adulta está dividida numa zona fibromuscular anterior (parte não glandular) e três zonas glandulares: a zona central, que envolve os ductos ejaculatórios; a zona de transição, que envolve a uretra e é onde ocorre o aumento benigno ou hiperplasia prostática benigna (HPB); e a zona periférica que envolve ambas as zonas, onde há predominância de aparecimento dos tumores malignos e cancros da próstata (Kirby, 2002; Tanagho *et al.*, 2007).

Relativamente à fisiologia da próstata é importante destacar a sua relevância e impacto no sistema reprodutor masculino, uma vez que tem um papel ativo em vários fatores que influenciam a potência e fertilidade do homem. A destacar a sua influência na produção dos fluidos seminais, fluidos estes que quando combinados com os espermatozoides dos testículos e os fluidos das vesículas seminais, formam o sémen (NationalComprehensiveCancerNetwork, 2003). Tem também impacto nas contrações musculares durante a ejaculação, altura em que a musculatura da próstata se contrai para expelir o líquido prostático (composição rica em citrato) para a uretra, onde se mistura com os espermatozoides e outros fluidos antes de ser ejaculado para fora do corpo. A próstata desempenha também um papel importante na composição do líquido prostático, uma vez que é uma glândula exócrina que produz e secreta uma parte significativa do líquido seminal. O líquido prostático representa cerca de 30% do volume total do sémen. O líquido prostático é composto por enzimas e proteínas, iões (zinco, cálcio e magnésio), ácido cítrico e espermina que ajudam a nutrir e proteger os espermatozoides durante a ejaculação. Neste líquido encontra-se o antigénio específico da próstata (PSA), um fator importante no rastreio do cancro da próstata, sendo um dos principais biomarcadores analisados (NationalComprehensiveCancerNetwork, 2003).

O conhecimento da anatomia e fisiologia da próstata é fundamental para compreender as condições médicas relacionadas, como o cancro de próstata e a HPB, de modo a orientar os procedimentos de diagnóstico e tratamento.

### **2.2.2. Caracterização do cancro da próstata**

O cancro da próstata, como o próprio nome indica, desenvolve-se na próstata e é um dos cancros mais comuns nos homens. Em Portugal, por ano, surgem cerca de cinco a seis mil novos casos de cancro de próstata. Em Portugal, são mais de cem mil homens diagnosticados com a doença, maioritariamente homens acima dos 65 anos (Nunes *et al.*, 2010; RegistoOncológicoNacional, 2024; InstitutoDaPróstata, 2024a). Este cancro é, por vezes, de crescimento lento e pode não causar sintomas numa fase inicial, daí o seu rastreio e atenção por parte do homem ter elevada importância.

Os fatores de risco que evidenciam este tipo de cancro envolvem a idade avançada (maiores de 50 anos, apresentam maior risco), histórico familiar da doença, etnia (homens afrodescendentes têm um risco maior), sintomas do trato urinário inferior (LUTS) e

alguns fatores genéticos (Madersbachera *et al.*, 2004; Nunes *et al.*, 2010; InstitutoDaPróstata, 2024a).

Os sinais e sintomas de alerta do cancro da próstata passam pelo aumento da próstata, devido ao crescimento tumoral e, conseqüentemente por comprimir a uretra, leva a sintomas como dificuldade em urinar, ocorrendo por vezes uma diminuição do fluxo urinário, aumento da frequência urinária, ou a necessidade de urinar durante a noite, assim como a sensação de esvaziamento incompleto da bexiga. A presença de sangue na urina ou no sémen, sendo visível durante a micção ou ejaculação, são também sinais de alerta. Pode ainda surgir desconforto pélvico ou dor na região pélvica, parte inferior das costas ou nas coxas e ter impacto a nível da ereção, afetando por vezes a função erétil (Carola *et al.*, 1996; Cornford *et al.*, 2024; InstitutoDaPróstata, 2024b; LigaPortuguesaContraCancro, 2024b).

Contudo, é importante referir que os sintomas acima referidos podem não estar relacionados com problemas cancerígenos, podendo também estar associados à HPB (Madersbachera *et al.*, 2004). Perante isto, ressalva-se a importância do diagnóstico precoce de modo a evitar conseqüências mais graves.

O diagnóstico desta patologia passa por exames médicos, como é exemplo o toque retal e o doseamento do PSA no sangue (Madersbachera *et al.*, 2004). Num estado mais avançado, em modo corroborante, faz-se também uma ecografia prostática e ressonância magnética à próstata. Normalmente, a confirmação de diagnóstico é feita através de biópsia à próstata (Matos-Ferreira, 2002; InstitutoDaPróstata, 2024b).

O cancro da próstata é uma doença complexa e que se apresenta em diferentes formas, variando em termos de agressividade, padrões de crescimento e resposta ao tratamento. Pode ser classificado em baixo risco, risco intermédio ou alto risco e o seu estadió é descrito usando numeração romana (I-IV). O estadió I caracteriza um tumor não palpável, que está circunscrito à próstata. O estadió II caracteriza um tumor mais avançado, mas que não metastizou. O estadió III representa um tumor que se espalhou para além da camada exterior da próstata, que já pode estar nas vesículas seminais, mas ainda não atingiu os gânglios linfáticos. E por último o estadió IV, estadió que apresenta mais complicações. Nesta fase o tumor já pode apresentar uma ou mais características, tais como, o tumor já ter invadido a bexiga, reto ou estruturas circundantes (para além das

vesículas seminais), o tumor já ter metastizado para os gânglios linfáticos ou então já ter metastizado para outras partes do corpo, como por exemplo para os ossos (LigaPortuguesaContraCancro, 2024c).

Relativamente ao estadio da doença (Figura 7), a distinção do tumor também é feita a partir da classificação TNM (Sekhoacha *et al.*, 2022). Esta classificação como já foi anteriormente mencionada permite classificar o cancro considerando o tamanho do tumor, a sua localização, se é exclusiva na próstata, se já está localmente avançado, ultrapassando a cápsula prostática, ou se já se encontra com metástases assim como possíveis invasões de gânglios (Presti *et al.*, 2007).



Figura 7 - Diferentes estadios do cancro da próstata (Adaptado de Instituto da Próstata, 2024).

Esta patologia apresenta vários tipos de diferenciação histológica e conseqüentemente comportamentos e agressividade distinta. De modo a avaliar o grau de agressividade do tumor é utilizada a classificação de Gleason (Sekhoacha *et al.*, 2022; InstitutodaPróstata, 2024c). Esta classificação é feita em função das características celulares e histológicas das células tumorais, tendo em conta o seu padrão de crescimento e de diferenciação. A avaliação do tumor é feita em duas áreas distintas, sendo cada uma classificada de 1 a 5, onde 1 representa um tumor bem diferenciado e 5 pouco diferenciado. Estes dois valores são somados para obter um *score* final que pode variar de 2 a 10 (InstitutodaPróstata, 2024c). Ou seja, um *score* baixo, como 2 a 4, indica um cancro da próstata pouco agressivo, com células cancerígenas bem diferenciadas e com tendência a crescer lentamente. Já um valor alto, como 8 a 10, indica um cancro mais agressivo, com células tumorais pouco diferenciadas e com maior probabilidade de crescimento rápido e disseminação para outros órgãos (NationalComprehensiveCancerNetwork, 2003; InstitutodaPróstata, 2024c).

Desta forma, quanto mais alto o *score* de Gleason mais agressivos são os tumores, pois quanto menos “diferenciadas” forem essas células tumorais mais agressivo será o comportamento do tumor, isto é, mais rápida e mais grave será a sua evolução, tendo maior probabilidade de ocorrência de metástases (NationalComprehensiveCancerNetwork, 2003; Sekhoacha *et al.*, 2022; InstitutodaPróstata, 2024c). Assim como noutros tumores, quanto mais baixo o *score*, mais “diferenciadas” são as células tumorais e, por conseguinte, menos agressivo será o tumor.

Consoante os diferentes tipos de diferenciação e caracterização do cancro da próstata, podemos classifica-los principalmente como (CUF, 2024):

- Adenocarcinoma da próstata: é o tipo mais comum, representando a grande maioria dos casos (95%). Origina-se nas células glandulares da próstata e tem geralmente crescimento lento. É um tipo de cancro que pode variar em grau de agressividade, indo desde tumores de crescimento lento até tumores mais agressivos e de crescimento rápido (Oliveira *et al.*, 2005; Chandrasekar, 2023).
- Carcinoma neuroendócrino: é um tipo menos comum de cancro da próstata, representando menos de 1% dos casos. Caracterizam-se por células que se assemelham a células neuroendócrinas encontradas no sistema nervoso. Estes tumores são frequentemente mais agressivos e menos responsivos aos tratamentos convencionais (Chandrasekar, 2023).

E ainda, para além destes tipos principais, existem subtipos e variantes menos comuns de cancro da próstata, que podem incluir (Chandrasekar, 2023):

- Carcinoma ductal: tipo de cancro que se desenvolve a partir das células que revestem os ductos na próstata. É geralmente mais agressivo que o adenocarcinoma de próstata convencional.
- Carcinoma intraductal: é um tipo raro de cancro da próstata que se desenvolve nas células dentro dos ductos da próstata. É geralmente associado a um prognóstico desfavorável.
- Carcinoma urotelial: tipo de cancro da próstata raro que se assemelha histologicamente ao carcinoma urotelial (cancro de bexiga). Pode ser mais agressivo.

Esta diferenciação do tipo e subtipo de cancro da próstata é fundamental para determinar o tratamento mais adequado e vantajoso para cada paciente.

### 2.2.3. Biomarcadores do cancro da próstata

Os biomarcadores desempenham um papel crucial na medicina de precisão, permitindo abordagens mais personalizadas e direcionadas para o diagnóstico, prognóstico e tratamento de diversas condições de saúde. Estes podem ser encontrados em tecidos, fluídos corporais, células ou moléculas específicas (Champalimaud, 2022; Sekhoacha *et al.*, 2022).

Estas substâncias são quantificáveis no corpo e podem indicar a presença, estadió ou evolução de uma condição de saúde, como o cancro da próstata. Deste modo, em casos de cancro da próstata são utilizados alguns biomarcadores para auxílio no diagnóstico, estratificação de risco, prognóstico e monitorização da resposta ao tratamento (Champalimaud, 2022).

Dos biomarcadores que estão associados a esta patologia, destacam-se os seguintes (Roddama *et al.*, 2005; Sekhoacha *et al.*, 2022):

- ✓ **PSA:** Proteína produzida pela próstata, cujos valores podem apresentar-se elevados no sangue quando há alguma alteração do seu nível normal, quer seja cancro da próstata, HPB ou uma simples infeção da próstata;
- ✓ **Relação PSA livre/total:** Uma alteração nesta proporção, como a diminuição na proporção PSA livre em relação ao PSA total, pode ser indicativa do aumento de risco de cancro da próstata;
- ✓ **Antígeno 3 do cancro da próstata (PCA3):** Detetado através de um teste de urina, que mede a expressão do gene *PCA3*, e apresenta-se geralmente aumentado em homens com cancro da próstata;
- ✓ ***TMPRSS2-ERG*:** O biomarcador *TMPRSS2-ERG* é resultado de uma fusão genética comumente encontrada no cancro da próstata. Provem de uma translocação cromossómica, onde uma parte do gene codificado pela protease transmembranar, serina 2 (*TMPRSS2*) se funde com uma parte do gene *ERG* da família de fatores de transcrição ETS. Essa fusão geralmente coloca o gene *ERG* sob o controle do promotor de *TMPRSS2*, que é regulado por androgénios. Consequentemente, essa superexpressão do gene *ERG* pode levar a alterações na

regulação genética e promover a oncogénese, ou seja, o desenvolvimento do cancro da próstata (Kumar-Sinha *et al.*, 2008; John *et al.*, 2012; Adamo *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2017; Song *et al.*, 2018). Devido à sua prevalência e papel na oncogénese, tem sido considerado um biomarcador e potencial alvo terapêutico no cancro da próstata (Elia *et al.*, 2015). A sua análise pode ser feita através de testes moleculares para ajudar no diagnóstico e prognóstico da patologia clínica;

- ✓ **Índice de Saúde da Próstata (PHI):** Teste inovador que combina o cálculo de diferentes componentes, incluindo o PSA livre, total e [-2]proPSA. A [-2]proPSA é uma isoforma da pró-proteína específica da próstata (proPSA), que é uma forma precursora do PSA. Esta isoforma tem mostrado ser mais específica para o cancro da próstata em relação a outras formas de PSA. É particularmente útil na distinção de cancro da próstata de outras condições benignas, como a HBP. Este teste permite melhorar a precisão na deteção do cancro da próstata em homens com os níveis de PSA consideravelmente alterados. Fórmula de PHI:  $PHI = ([-2]proPSA / PSA \text{ livre}) \times \sqrt{PSA \text{ total}}$ . Um valor mais alto de PHI indica uma maior probabilidade de cancro da próstata (Loeb *et al.*, 2014);
- ✓ **4KScore:** teste que avalia quatro marcadores (PSA total, PSA livre, Índice PSA livre/PSA total e Índice PSA livre/ [-2]proPSA) no sangue para estimar o risco de cancro da próstata em homens com os valores de PSA elevados;
- ✓ **Teste Decipher:** teste molecular que permite avaliar a probabilidade de recorrência de cancro após tratamento, através da expressão de genes numa amostra de tecido tumoral.

É importante referir que apesar da sua utilidade no diagnóstico e gestão da situação clínica, não deverá ser excluída a necessidade de uma abordagem multidisciplinar que inclui exames clínicos, exames de imagem e, em alguns casos, uma biópsia à próstata para uma informação mais detalhada.

#### **2.2.4. Alterações metabólicas no cancro da próstata**

O cancro da próstata é uma patologia muito complexa que envolve diversas alterações metabólicas no organismo. Estas alterações, hormonais e energéticas a nível celular, são afetadas pelo desenvolvimento e progressão da patologia. O conhecimento destes processos metabólicos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas

mais eficazes e específicas para o cancro da próstata. Das alterações metabólicas associadas ao cancro da próstata, em cada processo metabólico, é possível destacar:

### 1. Metabolismo celular

O cancro da próstata é caracterizado por haver uma proliferação celular descontrolada na próstata. Este descontrolo provoca um aumento na divisão celular o que, de algum modo, influencia a produção de energia e utilização de nutrientes durante o metabolismo celular. Ocorre ainda uma alteração a nível da sinalização celular, o que promove a sobrevivência e proliferação das células cancerígenas e maior resistência à apoptose (Beier *et al.*, 2022).

As células tumorais têm a capacidade de promover a angiogénese, estimulando a formação de novos vasos sanguíneos para garantir um suprimento adequado de nutrientes e oxigénio (Oudard, 2013; Elia *et al.*, 2015). Estudos demonstram que o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) apresenta um papel importante na patogénese e progressão do cancro da próstata uma vez que atua não apenas diretamente sobre as células tumorais, promovendo a sua proliferação e invasão, como também regula a função das células endoteliais, promovendo a formação de novos vasos sanguíneos o que influencia o microambiente tumoral. Este processo de neovascularização é fundamental para fornecer os nutrientes e oxigénio necessários ao tumor, permitindo assim o seu crescimento e disseminação. Desta forma, fica demonstrado que os níveis plasmáticos de VEGF se correlacionam com a progressão da doença metastática e os níveis plasmáticos e urinários de VEGE são preditores independentes de sobrevida em pacientes com doença metastática. Este processo decorre de um mecanismo autócrino que envolve a expressão do VEGF e do seu recetor pelas células do cancro da próstata (Oudard, 2013).

A hipoxia, ou baixo teor de oxigénio no ambiente tumoral, é frequente nestas patologias. No cancro da próstata, estas células conseguem adaptar o seu metabolismo para sobreviver nestas condições, envolvendo muitas vezes a ativação de fatores de transcrição como o fator induzível por hipoxia  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ) (Marín-Hernández *et al.*, 2010; Elia *et al.*, 2015; Cutruzzolà *et al.*, 2017).

## 2. Metabolismo energético

Contrariamente a outros órgãos e da maioria das células cancerígenas que recorrem à glicólise formando lactato mesmo em condições aeróbicas, as células tumorais da próstata apresentam maior atividade do ciclo do ácido cítrico em comparação com as células benignas (Cutruzzolà *et al.*, 2017; Colmener *et al.*, 2018).

Enquanto, por norma, as células dependem da oxidação do citrato como uma etapa chave para a progressão da respiração aeróbica no ciclo de Krebs, as células da próstata, especialmente as células epiteliais na zona periférica da próstata, são programadas para produzir e não oxidar citrato. O citrato é posteriormente secretado como um componente do sémen. Esta zona periférica da próstata é de interesse clínico uma vez que é a zona onde se inicia o desenvolvimento do cancro da próstata (Eidelman *et al.*, 2017; Poulouse *et al.*, 2018). Este processo único de produção de citrato deve-se a outra característica das células epiteliais da próstata que é a capacidade de acumular grandes quantidades de zinco. A pesquisa sobre esta via demonstrou que altas concentrações de zinco têm um efeito inibidor sobre a enzima aconitase, que catalisa a oxidação do citrato no ciclo de Krebs (Eidelman *et al.*, 2017; Colmener *et al.*, 2018; Poulouse *et al.*, 2018). Esta acumulação de zinco no epitélio benigno deve-se ao aumento da quantidade do transportador de zinco ZIP1 neste tecido. Ao acumular o citrato, as células epiteliais prostáticas normais parecem interromper o ciclo de Krebs e, portanto, agem de forma muito diferente da maioria das células do corpo na produção de ATP (Cutruzzolà *et al.*, 2017; Eidelman *et al.*, 2017; Colmener *et al.*, 2018; Poulouse *et al.*, 2018).

Conclui-se assim que o epitélio glandular normal da próstata (células benignas) acumula elevados níveis de zinco em comparação com as células malignas que são caracterizadas por uma diminuição drástica no nível de zinco, uma vez que oxidam ativamente o citrato, retomando o funcionamento do ciclo do ácido cítrico (Eidelman *et al.*, 2017; Colmener *et al.*, 2018; Poulouse *et al.*, 2018).

A grande maioria dos tumores sólidos experimenta o “efeito Warburg” em que as células malignas mudam a sua via dominante de produção de ATP da fosforilação oxidativa (processo mitocondrial mais eficiente em termos de produção de ATP) para a glicólise (quebra de glicose para obtenção de energia) anaeróbica, mesmo em presença de oxigénio. Este processo resulta na fermentação com produção de ácido láctico, originando

um microambiente tumoral ácido, acabando por favorecer a progressão do cancro (Hensley *et al.*, 2013; Beier *et al.*, 2022).

Esta alteração é comum em muitos cancros e significa que as células cancerígenas apresentam um aumento significativo na taxa de captação de glicose para responder às necessidades energéticas (Cutruzzolà *et al.*, 2017; Eidelman *et al.*, 2017).

Embora um grande número de células tumorais sólidas adira ao “efeito Warburg” o cancro da próstata tem um fenótipo marcadamente diferente. Como descrito, as células benignas da próstata evitam a fosforilação oxidativa sendo demonstrado que os cancros da próstata em fase inicial dependem de lípidos e outras moléculas energéticas para a produção de energia e não da respiração aeróbica (Cutruzzolà *et al.*, 2017; Eidelman *et al.*, 2017). Portanto, o “efeito Warburg” não é consistente com a patogénese do cancro da próstata, uma vez que numa fase inicial as células não apresentam um aumento na captação da glicose. E só parece ter relevância no último estadio da doença, quando já há numerosas mutações (Cutruzzolà *et al.*, 2017; Eidelman *et al.*, 2017; Colmener *et al.*, 2018).

Por vezes, também ocorrem alterações a nível do metabolismo lipídico, onde as células cancerígenas intensificam a sua síntese, de modo a dar resposta às suas necessidades de sinalização. Alguns tumores na próstata acabam por ficar dependentes do metabolismo de ácidos gordos, para a produção de energia (Giunchi *et al.*, 2019; Beier *et al.*, 2022).

Ocorre ainda um fenómeno de reprogramação do metabolismo dos aminoácidos, mais especificamente da glutamina, para fornecer substratos igualmente necessários à produção de energia, crescimento celular e síntese proteica (Marín-Hernández *et al.*, 2010; Hensley *et al.*, 2013; Giunchi *et al.*, 2019).

Durante o aceleração do metabolismo energético, pode ainda resultar um aumento na produção de ROS, levando ao stress oxidativo que pode promover a instabilidade genómica e favorecer igualmente a progressão do cancro (Marín-Hernández *et al.*, 2010; Elia *et al.*, 2015).

### 3. Metabolismo hormonal:

É evidente a sensibilidade de certos tipos de cancro da próstata à presença de testosterona e dos seus metabolitos. Esta hormona masculina, é por vezes, a responsável pelo crescimento do cancro (Narayan, 1994; Walsh *et al.*, 1998; Sharifi *et al.*, 2005).

Em certos casos, mesmo em níveis baixos de androgénicos, as células cancerígenas arranjam maneira de continuar a crescer, apresentando por vezes resistência à terapia hormonal. (Narayan, 1994; Walsh *et al.*, 1998; Sharifi *et al.*, 2005; Elia *et al.*, 2015).

Para além da testosterona, embora não seja tão comum, mas também pode ser evidenciada uma alteração ao nível do metabolismo de estrogénios em situações de cancro da próstata (Nelles *et al.*, 2011).

### 4. Metabolismo nutricional:

Muitas vezes, as células tumorais apresentam requisitos nutricionais específicos para sustentar o seu crescimento. Deste modo, a dieta alimentar tem um papel fundamental na modulação do ambiente metabólico em que as células cancerígenas se encontram.

O cancro da próstata pode influenciar o metabolismo nutricional de várias maneiras, afetando a ingestão, absorção e utilização de nutrientes essenciais para o organismo. Essas alterações podem ter implicações no estado nutricional e no bem-estar geral do paciente (Fearon *et al.*, 2011; Giunchi *et al.*, 2019):

- Catabolismo proteico - em estados avançados do cancro resulta na quebra de proteínas musculares, o que acaba por levar a perda de peso e caquexia.
- Deficiência nutricional - uma vez que leva à redução da ingestão de alimentos, resultante de náuseas, vómitos ou anorexia, compromete a absorção adequada de nutrientes. As interações entre o microbioma intestinal e o resto do organismo podem igualmente ficar afetadas.
- Resistência à insulina, resultante da presença de inflamação crónica.

## 5. Inflamação e resposta imunológica:

A presença de inflamação crónica na próstata pode afetar o metabolismo local, proporcionando condições favoráveis ao desenvolvimento de cancro. A resposta imunológica tem um papel importante no controlo do desenvolvimento do cancro.

É exemplo de uma inflamação crónica a prostatite crónica, que pode criar um ambiente propício ao desenvolvimento de células cancerígenas, assim como ao aumento de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR) e citocinas pró-inflamatórias. Estes indicadores podem refletir a presença de inflamação no organismo (Cutruzzolà *et al.*, 2017).

A inflamação na próstata está também relacionada com a HPB, mas que pode coexistir com o cancro da próstata.

Quanto à resposta do sistema imunológico contra as células tumorais, no cancro da próstata, esta está evidenciada pela presença de células do sistema imunológico como, linfócitos T e células natural killer (NK) (Marzo *et al.*, 2007). No entanto, as células tumorais da próstata podem desenvolver estratégias para evitar o sistema imunológico, criando um ambiente imunossupressor. Isso pode envolver a expressão de moléculas que inibem a atividade das células T, por exemplo (Marzo *et al.*, 2007). Contudo, a relação entre inflamação, resposta imunológica e cancro de próstata é complexa e ainda não está completamente estudada.

### **2.2.5. Tratamento do cancro da próstata**

O cancro da próstata é, na sua grande maioria, principalmente quando detetado precocemente, tratável e apresenta bons resultados de cura.

O tratamento médico selecionado tem em consideração o estadio da doença e a agressividade do tumor. Consoante todas estas variáveis pode optar-se por um tratamento ou por uma associação destes tratamentos (CUF, 2024).

— Vigilância ativa

Método adotado nas situações em que o diagnóstico apresenta baixo grau ou não apresenta risco significativo de progressão. É necessária uma monitorização regular do

utente através de exames clínicos, exames de PSA e, em alguns casos, biópsias repetidas (Litwin *et al.*, 2017; Sekhoacha *et al.*, 2022; LigaPortuguesaContraCancro, 2024d)

— Cirurgia (Prostatectomia)

A prostatectomia é a remoção cirúrgica da próstata e pode ser realizada através de diferentes técnicas, incluindo a cirurgia aberta, laparoscópica ou robótica. A cirurgia é mais comum em estadios iniciais do cancro e quando o tumor está unicamente localizado na próstata (NationalComprehensiveCancerNetwork, 2003; Nunes *et al.*, 2010; LigaPortuguesaContraCancro, 2024d).

— Radioterapia

A radioterapia utiliza feixes de radiação para destruir as células cancerígenas. Pode ser administrada externamente (radioterapia externa) ou através da inserção de implantes radioativos diretamente na próstata (braquiterapia). A radioterapia é frequentemente utilizada como tratamento primário ou após a cirurgia para evitar a recorrência (Iwamoto, 2000; LigaPortuguesaContraCancro, 2024d).

— Hormonoterapia: Terapia de privação androgénica (ADT)

Esta terapia visa reduzir os níveis de hormonas masculinas, como a testosterona, que estimulam o crescimento do cancro da próstata e pode ser realizada através de fármacos ou cirurgia para remover os testículos (orquiectomia). A terapia hormonal é muitas vezes usada em associação com outros tratamentos. Existem várias classes terapêuticas utilizadas neste tipo de terapia, tais como (NationalComprehensiveCancerNetwork, 2003; Sharifi *et al.*, 2005; Carmona, 2007; Beier *et al.*, 2022; Sekhoacha *et al.*, 2022):

- a. Análogos da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH): São exemplos a leuprorrelina, goserrelina e triptorrelina. Inicialmente, estimulam os recetores da GnRH na glândula pituitária, causando um aumento temporário na produção da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH) que origina um aumento temporário nos níveis de testosterona nos homens. O uso contínuo destes fármacos leva à estimulação constante dos recetores da GnRH levando à dessensibilização e downregulation desses recetores. Este mecanismo resulta numa diminuição significativa na produção de LH e FSH, reduzindo

subsequentemente os níveis de testosterona para níveis de castração (extremamente baixos), que são eficazes na supressão do crescimento do cancro da próstata dependente de androgénios (DRUGBANK, 2024).

- b. Antagonistas da GnRH: É exemplo a degarelix, que bloqueia os recetores de GnRH no hipotálamo e interrompe rapidamente a produção de testosterona.
- c. Bloqueadores androgénicos: São exemplos a bicalutamida, flutamida e nilutamida. Estes fármacos atuam por ligação aos recetores de androgénios nas células da próstata, impedindo a ligação da testosterona e dihidrotestosterona (DHT) de se ligar e estimular o crescimento das células cancerígenas (DRUGBANK, 2024).
- d. Inibidores da biossíntese de androgénios: A abiraterona é um inibidor da enzima 17 alfa-hidroxilase/C17,20-liase que é essencial na biossíntese de androgénios, incluindo a testosterona.
- e. Antagonistas do recetor da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH): São exemplos a enzalutamida e a apalutamida, que atuam pelo bloqueio da ligação dos androgénios aos recetores da LH e inibem a sinalização celular que promove o crescimento do cancro da próstata.

#### — Quimioterapia

A quimioterapia é menos comum no tratamento inicial do cancro de próstata, mas pode ser indicada em estadios avançados da doença ou quando há resistência à terapia hormonal. Esta terapia é feita pela administração de fármacos citotóxicos como os taxanos, sendo essencialmente utilizados o docetaxel e cabazitaxel (Litwin *et al.*, 2017; Beier *et al.*, 2022). Estes fármacos atuam como inibidores da divisão celular por interferência na estrutura e função dos microtúbulos, que são componentes essenciais ao citoesqueleto celular (Langhorne, 2000; Sekhoacha *et al.*, 2022).

#### — Terapia alvo

Esta terapia envolve fármacos que visam especificamente as vias de sinalização envolvidas no crescimento do cancro. Alguns desses tratamentos podem ser usados em casos avançados ou quando outras opções falharem. Esta terapêutica está direcionada para casos de BRCA mutado. Alguns dos exemplos destes fármacos são (Carmona, 2007; Litwin *et al.*, 2017; Sekhoacha *et al.*, 2022):

- a) Enzalutamida e apalutamida: inibidores do recetor de androgénio que bloqueia a ligação da DHT ao recetor de androgénio, inibindo assim a sinalização que promove o crescimento do cancro da próstata.
- b) Abiraterona: inibidor da enzima 17 alfa-hidroxiase/C17,20-liase, essencial à biossíntese de androgénios, incluindo a testosterona. Promove a redução dos níveis de testosterona no organismo.

#### — Imunoterapia

As terapias imunológicas já são atualmente utilizadas em Portugal, em alguns tipos de cancro, sendo cada vez mais uma estratégia de tratamento e que estão em constante estudo e desenvolvimento. Estas terapias têm como vantagem o facto de não atuarem diretamente no tumor, mas sim no sistema imunitário, ou seja, visam estimular o sistema imunitário de modo a combater as células tumorais.

Algumas das imunoterapias utilizadas no tratamento do cancro da próstata, e que podem ser uma futura hipótese de tratamento em Portugal, incluem:

- a) Inibidores de checkpoint imunológico: anticorpos monoclonais anti-PD-1 e anti-CTLA-4 têm sido estudados no tratamento do cancro da próstata, pois ajudam a que as células T ataquem as células cancerígenas com maior eficácia (DendreonPharmaceuticals, 2024; Lusíadas, 2024).
- b) Vacinas terapêuticas: ensinam o sistema imunológico do doente a reconhecer e a atacar as células cancerígenas da próstata. É exemplo, a vacina sipuleucel-T, que é composta por células dendríticas do paciente (DendreonPharmaceuticals, 2024; Medscape, 2024).
- c) Terapia celular: envolve a modificação de células imunes do paciente para as direcionar especificamente às células tumorais da próstata. Por exemplo, a terapia com células CAR-T pode ser direcionada contra antígenos expressos em células cancerígenas da próstata (DendreonPharmaceuticals, 2024; Lusíadas, 2024).
- d) Terapias direcionadas e antigénios específicos: por exemplo, a terapia de anticorpos monoclonais direcionados contra antígenos específicos do cancro da próstata pode ajudar a direcionar o sistema imunológico para as células cancerígenas (DendreonPharmaceuticals, 2024; Lusíadas, 2024).

A decisão sobre o tratamento específico a implementar deve ser tomada em consulta com o paciente, levando em consideração os seus desejos, o seu estado de saúde geral e as suas expectativas.

### III. CONCLUSÃO

Ao longo da presente dissertação foram abordadas as complexas interações entre o metabolismo e o cancro, com foco especial nas alterações metabólicas observadas no cancro de mama e da próstata.

É evidente que estas patologias, cancro da mama e cancro da próstata, são as mais prevalentes no sexo feminino e masculino respetivamente.

É notável que relativamente ao cancro da mama, a grande maioria dos casos representam tumores invasivos, sendo o triplo negativo (sem expressão dos recetores de estrogénio, progesterona e HER2) o mais agressivo e de difícil tratamento. Relativamente ao cancro da próstata, o mais frequente é o adenocarcinoma, que pode variar em grau de agressividade, desde tumores de crescimento lentos até tumores mais agressivos e de crescimento rápido.

A hiperplasia benigna da próstata é a doença benigna mais comum no homem que, em conjunto com alguns fatores, pode evoluir para cancro da próstata. Perante tais factos, é realçada a importância, quer para a mulher quer para o homem, de fazerem rastreios de forma regular.

No decorrer desta dissertação foram evidenciadas várias semelhanças nestas duas patologias, quer a nível dos fatores de risco, tais como, as alterações genéticas, histórico familiar e o impacto da exposição hormonal quer a nível da sua classificação, onde ambas são classificadas consoante o sistema TNM, de modo a diferenciar o tumor consoante o seu estadio.

Relativamente às alterações metabólicas, sabe-se que capacitam as células cancerígenas a satisfazerem a grande demanda por energia necessária à sua rápida proliferação.

No cancro da mama, as alterações metabólicas sofrem o “efeito Warburg”, onde as células cancerígenas preferem a utilização da glicólise para a produção de ATP, mesmo na presença de oxigénio, em vez da via da fosforilação oxidativa. Este processo resulta na fermentação láctica, com conseqüente formação de um microambiente tumoral ácido, que favorece a progressão do cancro.

Por outro lado, numa fase inicial, o cancro da próstata não apresenta o “efeito Warburg”, com o aumento da captação de glicose, como é observado na grande maioria dos tumores sólidos. As suas alterações metabólicas são fenotipicamente diferentes, dependendo as células, por norma, da oxidação do citrato como etapa fundamental no ciclo de Krebs para a progressão da respiração aeróbica, e as células epiteliais da próstata, mais especificamente da zona periférica, são programadas para produzir e não oxidar o citrato. Esta produção de citrato também se deve à capacidade de acumular grandes quantidades de zinco. Com esta acumulação de citrato, as células epiteliais normais da próstata parecem interromper o ciclo de Krebs, agindo de forma muito diferente da maioria das células do corpo na produção de ATP. As células malignas, entretanto, oxidam ativamente o citrato e retomam a função mais típica do ciclo do ácido cítrico. Numa fase mais avançada é que as células cancerígenas da próstata aumentam a sua captação de glicose e sofrem o “efeito Warburg”.

Com o avanço da medicina e desenvolvimento das técnicas de deteção e estudo das diversas alterações metabólicas (celular, lipídico, nutricional e hormonal) é uma realidade a rápida e eficaz deteção destas patologias e sua diferenciação. Com todo este avanço tecnológico as terapias estão em constante atualização e melhoria, de modo a proporcionar um tratamento mais eficiente e menos doloroso para o doente.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

- Adamo, P. e Lodomery, M. (2016). The oncogene ERG: a key factor in prostate cancer. *Oncogene*, 35, pp. 403-414.
- Akram, M. *et al.* (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research*, 50(1), pp. 33.
- AmericanCancerSociety. (2021). What is Breast Cancer? [Em linha]. Disponível em <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>> [Consultado em 12/09/2022/].
- Amorim *et al.* (2018). Breast Cancer: tumoral metabolism reprogramming. *Revista Médica de Minas Gerais*, 28, pp. e-1937.
- Arundhathi, J. R. D. *et al.* (2021). Metabolic changes in triple negative breast cancer-focus on aerobic glycolysis. *Mol Biol Rep*, 48(5), pp. 4733-4745.
- Bayley, J. e Devilee, P. (2012). O efeito Warburg em 2012. *Opinião atual em oncologia*, pp. 62-67.
- Beier, A. K. *et al.* (2022). Metabolic changes during prostate cancer development and progression. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(5), pp. 2259-2270.
- Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*, 447(7143), pp. 396-398.
- BreastCancer. (2023). BreastCancer [Em linha]. Disponível em <<https://www.breastcancer.org/>> [Consultado em 01/03/2023/].
- Carmona, M. (2007). *Prontuário Terapêutico*. pp. 27, 48-49, 293-295, 321-322, 452-453.
- Carola, C. B., Coelho, N. e Quinteiro, P. (1996). "Cuidados de enfermagem a doentes submetidos a cirurgia da próstata". *Nursing*, A.9, pp. 20-21, 22-24.
- Champalimaud, F. (2022). Marcadores do cancro [Em linha]. Disponível em <<https://www.fchampalimaud.org/pt-pt/news/check-up-9-marcadores-do-cancro>> [Consultado em 05/02/2023/].
- Chandrasekar, T. (2023). Câncer de próstata [Em linha]. Disponível em <<https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-geniturin%C3%A1rios/c%C3%A2nceres-geniturin%C3%A1rios/c%C3%A2ncer-de-pr%C3%B3stata>> [Consultado em 04/03/2024/].
- Coelho, R. G. *et al.* (2015). Hexokinase and phosphofructokinase activity and intracellular distribution correlate with aggressiveness and invasiveness of human breast carcinoma. *Oncotarget*, 6(30), pp. 29375-29387.
- Colmener, L. *et al.* (2018). Metabolism of the prostate and progression to Prostate Cancer. *Colegio Interamericano de radiologia*

- Cornford, P. *et al.* (2024). Prostate Cancer. *European Association of Urology*.
- CUF. (2024). Cancro da Próstata [Em linha]. Disponível em <<https://www.cuf.pt/saude-a-z/cancro-da-prostata>> [Consultado em 04/05/2024/].
- Cutruzzolà, F. *et al.* (2017). Glucose Metabolism in the Progression of Prostate Cancer. *Frontiers in Physiology*, 8, pp. 97.
- DendreonPharmaceuticals. (2024). PROVENGE® (sipuleucel-T) [Em linha]. Disponível em <<https://provenge.com/advanced-prostate-cancer/metastatic-castration-resistant-prostate-cancer/>> [Consultado em 03/05/2024/].
- DRUGBANK. (2024). DRUGBANK Online [Em linha]. Disponível em <<https://go.drugbank.com/>> [Consultado em 04/01/2024/].
- Eidelman, E. *et al.* (2017). The Metabolic Phenotype of Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology*, 7, pp. 131.
- Elia, I. *et al.* (2015). Organ-Specific Cancer Metabolism and Its Potential for Therapy. *Handbook of Experimental Pharmacology*, pp. 321-353.
- EMA. (2024). RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Em linha]. Disponível em <[https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_pt.pdf)> [Consultado em 07/04/2024/].
- ESMO (2018). Breast cancer. *European Society for Medical Oncology*
- Fearon, K. *et al.* (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncology*, 12, pp. 489-495.
- Giunchi, F., Fiorentino, M. e Loda, M. (2019). The Metabolic Landscape of Prostate Cancer. *European Urology Oncology* 2, pp. 28-36.
- Gobbi, H. (2012). Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 48, pp. 463-474.
- Heiden, M. G. V., Cantley, L. C. e Thompson, C. B. (2009a). Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*, 324(5930), pp. 1029-1033.
- Heiden, M. V., Cantley, L. e Thompson, C. (2009b). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324(5930), pp. 1029-1033.
- Hennipman, A. *et al.* (1988). Heterogeneity of Glycolytic Enzyme Activity and Isozyme Composition of Pyruvate Kinase in Breast Cancer *Tumor Biology*, 9, pp. 178-189.

- Hensley, C. T., Wasti, A. T. e DeBerardinis, R. J. (2013). Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(9), pp. 3678-3684.
- Hsu, P. P. e Sabatini, D. M. (2008). Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, 134(5), pp. 703-707.
- InstitutoDaPróstata. (2024a). Mais de cem mil portugueses têm cancro da próstata [Em linha]. Disponível em <<https://www.institutodaprostata.com/pt/blog/mais-de-cem-mil-portugueses-tem-cancro-da-prostata>> [Consultado em 01/04/2024/].
- InstitutoDaPróstata. (2024b). Cancro da Próstata [Em linha]. Disponível em <<https://www.institutodaprostata.com/pt/problemas/cancro-da-prostata>> [Consultado em 03/04/2024/].
- InstitutodaPróstata. (2024c). Classificação de Gleason: O que é? [Em linha]. Disponível em <<https://www.institutodaprostata.com/pt/blog/classificacao-de-gleason-o-que-e>> [Consultado em 01/04/2024/].
- Iwamoto, R. (2000). Radioterapia. *Enfermagem Oncológica*. 3ª Edição ed. Loures: Lusociência.
- Jenkins, C. M. *et al.* (2011). Reversible high affinity inhibition of phosphofructokinase-1 by acyl-CoA: a mechanism integrating glycolytic flux with lipid metabolism. *The Journal of Biological Chemistry* 286(14), pp. 11937–11950.
- John, J. S. *et al.* (2012). TMPRSS2-ERG Fusion Gene Expression in Prostate Tumor Cells and Its Clinical and Biological Significance in Prostate Cancer Progression. *Journal of Cancer Science and Therapy*, 4(4), pp. 94-101.
- Jones, P. A. e Baylin, S. B. (2007). The Epigenomics of Cancer. *Cell*, 128(4), pp. 683-692.
- Kim, J. e Dang, C. (2006). Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. *Cancer Research*, 66(18), pp. 8927-8930.
- Kim, S. (2015). New and emerging factors in tumorigenesis: an overview. *Cancer Management and Research*, 7, pp. 225-239.
- Kirby, R. S. (2002). *An Illustrated Pocketbook of Prostatic Diseases*. The Parthenon Publishing Group.
- Kroemer, G. e Pouyssegur, J. (2008). Tumor Cell Metabolism: Cancer's Achilles' Heel. *Cancer Cell* 13(6), pp. 472-482.
- Kumar-Sinha, C., Tomlins, S. A. e Chinnaiyan, A. M. (2008). Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(7), pp. 497-511.
- Langhorne, M. (2000). Quimioterapia. *Enfermagem Oncológica*. 3ª Edição ed. Loures: Lusociência.

- Lehmann, B. D. *et al.* (2011). Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *Journal of Clinical Investigation*, 121(7), pp. 2750-2767.
- LigaPortuguesaContraCancro. (2022a). Cancro da Mama [Em linha]. Disponível em <<https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama/>> [Consultado em 06/10/2022/].
- LigaPortuguesaContraCancro. (2022b). Métodos de Tratamento [Em linha]. Disponível em <<https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama-metodos-de-tratamento/>> [Consultado em 12/12/2022/].
- LigaPortuguesaContraCancro. (2024a). A Próstata [Em linha]. Disponível em <<https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-prostata/>> [Consultado em 16/02/2024/].
- LigaPortuguesaContraCancro. (2024b). Sinais de Alerta: Quem Está em Risco [Em linha]. Disponível em <<https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-prostata-sinais-de-alerta/>> [Consultado em 03/04/2024/].
- LigaPortuguesaContraCancro. (2024c). Estadiamento [Em linha]. Disponível em <<https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-prostata-estadiamento/>> [Consultado em 03/04/2024/].
- LigaPortuguesaContraCancro. (2024d). Métodos de Tratamento [Em linha]. Disponível em <<https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-prostata-metodos-de-tratamento/>> [Consultado em 03/04/2024/].
- Litwin, M. S. e Tan, H.-J. (2017). The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *JAMA*, 317, pp. 2532-2542.
- Loeb, S. e Catalona, W. J. (2014). The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Therapeutic Advances in Urology*, 6(2), pp. 74-77.
- Lopes-Coelho, F. *et al.* (2018). Breast cancer metabolic cross-talk: Fibroblasts are hubs and breast cancer cells are gatherers of lipids. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 462(Pt B), pp. 93-106.
- Lopes, H. M. B. (2004). Qualidade de vida, respostas emocionais e estratégias de coping para lidar com a doença em mulheres com cancro ginecológico e da mama: um estudo comparativo. Universidade do Porto.
- Lu, B. *et al.* (2023). Molecular Classification, Treatment, and Genetic Biomarkers in Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2023/01/06 ed.
- Luo, W. e Semenza, G. L. (2012). Emerging roles of PKM2 in cell metabolism and cancer progression. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(11), pp. 560-566.
- Lusiadas. (2024). Imunoterapia: o que é e como funciona? [Em linha]. Disponível em <<https://www.lusiadas.pt/blog/doencas/sintomas-tratamentos/imunoterapia-que-como-funciona>> [Consultado em 04/05/2024/].

- Madersbachera, S. *et al.* (2004). EAU 2004 Guidelines on Assessment, Therapy and Follow-Up of Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction (BPH Guidelines). *European Urology*, 46, pp. 547-554.
- Marín-Hernández, A. *et al.* (2010). Modeling cancer glycolysis. *Biochim Biophys Acta* 1807, pp. 755-767.
- Marín-Hernández, A. *et al.* (2011). Modeling cancer glycolysis. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*, pp. 755-767.
- Marzo, A. M. D. *et al.* (2007). Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews* 7, pp. 256-269.
- Matos-Ferreira, A. (2002). Hipertrofia Benigna da Próstata. *Mundo Médico*. A. 4 ed., maio/junho.
- Mazurek, S. (2011). Pyruvate kinase type M2: A key regulator of the metabolic budget system in tumor cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 43(7), pp. 969-980.
- Medscape. (2024). Sobrevida prolongada com sipuleucel-T no câncer de próstata avançado [Em linha]. Disponível em <<https://portugues.medscape.com/verartigo/6505645?form=fpf>> [Consultado em 04/05/2024/].
- Mora, L. D. e Campos, J. F. (2006). *CIRURGIA-Patologia e Clínica*. McGraw-Hill Internamericana de España, S.A.U.
- Mori, N. *et al.* (2016). The Tumor Microenvironment Modulates Choline and Lipid Metabolism. *Frontiers in Oncology*, 6, pp. 262.
- MSD. (2020). Manual Cancro da Mama [Em linha]. Disponível em <[https://www.cancro-online.pt/wp-content/uploads/2020/06/Manual\\_CancroMama\\_12362\\_v2\\_pt.pdf](https://www.cancro-online.pt/wp-content/uploads/2020/06/Manual_CancroMama_12362_v2_pt.pdf)> [Consultado em 20/09/2022/].
- Mustacchi, G. *et al.* (2015). HER2- câncer de mama metastático positivo: um cenário em mudança. *Revisões críticas em oncologia/hematologia*, pp. 78-87.
- National Comprehensive Cancer Network (2024). Invasive Breast Cancer *NCCN Guideline for patients*.
- Narayan, P. (1994). Neoplasias da Próstata. In: EMIL A. TANAGHO, J. W. M. (ed.) *Smith Urologia Geral*. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- National Comprehensive Cancer Network (2003). Early- Stage Prostate Cancer. *Guidelines for patients*.
- Nelles, J. L., Hu, W.-Y. e Prins, G. S. (2011). Estrogen action and prostate cancer. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 6(3), pp. 437-451.
- Nunes, P. *et al.* (2010). Registo Nacional de Cancro da Próstata, em Portugal -ReNaCaP.

- Oliveira, V., Amaral, J. e Ferraz, L. (2005). HBP e Prostatite. *Revista de Clínica Geral*, 21, pp. 201-202, 205-207.
- Oudard, S. (2013). Progress in emerging therapies for advanced prostate cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 39, pp. 275-289.
- Pina, J. A. E. (2004). *Anatomia Humana Dos Orgãos*. Lidel.
- Poulose, N., Mills, I. G. e Steele, R. E. (2018). The impact of transcription on metabolism in prostate and breast cancers. *Endocrine-Related Cancer*, 25(9), pp. 435-452.
- Presti, J. C., Tanagho, E. A. e McAninch, J. W. (2007). Neoplasias da Próstata. *Urologia Geral de Smith*, pp. 406, 408, 411-414, 415-419, 422-424.
- RegistoOncológicoNacional. (2024). O cancro da próstata é o tumor mais frequente no homem. [Em linha]. Disponível em <<https://ron.min-saude.pt/pt/tumor/top5/prostata/epidemiologia/Toptumor.aspx>> [Consultado em 01/04/2024/].
- Roddama, A. W. *et al.* (2005). Use of Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoforms for the Detection of Prostate Cancer in Men with a PSA Level of  $2^{10}$  ng/ml: Systematic Review and Meta-Analysis. *European Urology*, 48, pp. 386-399.
- Seeley, R. R., Tate, P. e Stephens, T. D. (2003). *Anatomia & Fisiologia*. McGraw-Hill Companies, Inc.
- .
- Sekhoacha, M. *et al.* (2022). Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*, 27(17), pp. 5730.
- Sharifi, N., Gulley, J. L. e Dahut, W. L. (2005). Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *JAMA*, 294(2), pp. 238-244.
- Song, C. e Chen, H. (2018). Predictive significance of TMRPSS2-ERG fusion in prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell International*.
- Tanagho, E. A. e McAninch, J. W. (2007). *Urologia Geral de Smith*. Barueri, SP: Manole
- Tavassoli, F. A. e Devilee, P. (2003). *Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, France, IARC Press.
- Walsh, P. C., Farrar, J. e Worthington (1998). *Doenças da Próstata*. Lisboa, Editorial Presença.
- Wang, Z. *et al.* (2017). Significance of the TMRPSS2:ERG gene fusion in prostate cancer. *Molecular Medicine Reports*, 16, pp. 5450-5458.
- Warburg, O., Wind, F. e Negelein, E. n. (1926). The Metabolism Of Tumors In The Body. *The Journal of general physiology*, 8 (6), pp. 519-530.

Yiannakopoulou, E. C. (2012). Pharmacogenomics of Breast Cancer Targeted Therapy: Focus on Recent Patents *Recent Patents on DNA & Gene Sequences*, 6(1), pp. 33-46.

Zardavas, D. *et al.* (2015). Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 12, pp. 381-394.