



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Gabriela Pereira Gomes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Critical analysis of current therapies for the management of Prostate Cancer” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação do Dr. Daniel Ribeiro, do Dr. André Paiva e do Professor Doutor Luís Maria Bimbo apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Gabriela Pereira Gomes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Critical analysis of current therapies for the management of Prostate Cancer*” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação do Dr. Daniel Ribeiro, do Dr. André Paiva e do Professor Doutor Luís Maria Bimbo apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

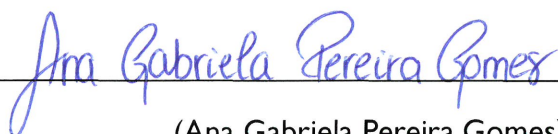
Setembro de 2021

Declaração de autoria

Eu, Ana Gabriela Pereira Gomes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016220181, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Critical analysis of current therapies for the management of Prostate Cancer*”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro de 2021



(Ana Gabriela Pereira Gomes)

Agradecimentos

Aos meus pais, por serem uma constante na minha vida, por me proporcionarem todas as oportunidades que tive ao longo da vida, pelo apoio incondicional e pela confiança que depositam em mim diariamente.

À minha irmã, que estando longe, esteve sempre perto. “*Sisters by chance, Friends by choice*”.

Ao Diogo, pelos desabafos, conversas e risos. Por acreditares sempre em mim e me apoiares em todas as minhas decisões.

Ao Tridate, à minha Meireles e Aniceto, por serem as melhores amigas e companheiras nesta aventura. Levo comigo as conversas infundáveis, choros, risos e histórias só nossas.

Acima de tudo, levo duas irmãs para a vida.

Ao CDF, por todos os momentos vividos e gargalhadas partilhadas. Por todos os momentos de música e dança coreografada (por vezes até coordenada) que espalhamos ao longo do país.

Aos meus padrinhos, afilhados e todos os grandes amigos que Coimbra me deu a conhecer, por me darem um pouco desta cidade e por terem dado a esta aventura mais significado.

À Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra, por me ter feito crescer e por todos os momentos inesquecíveis que proporcionou. Pelas amizades que levo para a vida, pelos momentos únicos, boémios e de união quer na sala de ensaios, quer Coimbra ou pelo país.

Ao NEF/AAC, pelos desafios constantes, pelo crescimento pessoal e por me permitir mostrar aquilo que nem eu sabia que era capaz.

Ao Professor Doutor Luís Maria Bimbo pela disponibilidade, orientação, apoio e toda a atenção que dispensou na escrita desta monografia.

Ao Cosmedesk, especialmente à Dra. Ângela Laranjeiro pela confiança que depositou em mim.

À equipa da Farmácia Estádio, pelo exemplo de profissionalismo, pela confiança que em mim depositou, pelos ensinamentos, palavras e amizade.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por me ter acolhido e por se ter tornado a minha casa nos últimos cinco anos.

A ti, Coimbra, cidade dos estudantes, que me recebeste de braços abertos. Uma vez
Coimbra, para sempre Saudade.

O meu mais sincero e eterno obrigada!

Índice

CAPÍTULO I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Cosmedesk

Abreviaturas	9
1. Introdução	10
2. Cosmedesk	10
3. Análise SWOT	11
3.1. Pontos Fortes (Strengths)	11
3.1.1. Equipa.....	11
3.1.2. Autonomia	12
3.1.3. Aquisição de Conhecimentos Diversos.....	13
3.1.4. Estagiária Única.....	14
3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)	14
3.2.1. Estruturação do Plano de Estágio.....	14
3.3. Oportunidades (Opportunities)	15
3.3.1. Oferta de formação contínua.....	15
3.4. Ameaças (Threats)	15
3.4.1. Medidas de Contingência aliadas à COVID-19.....	15
4. Considerações Finais	16
Referências Bibliográficas	17

CAPÍTULO II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Estádio

Abreviaturas	19
1. Introdução	20
2. Farmácia Estádio	21
3. Análise SWOT	21
3.1. Pontos Fortes (Strengths)	21
3.1.1. Equipa Técnica.....	21
3.1.2. Plano de estágio.....	22
3.1.3. Preparação Individualizada de Medicação.....	23
3.1.4. Metodologia Kaizen.....	23
3.1.5. Serviços Farmacêuticos.....	24
3.1.6. Consolidação de conhecimentos.....	25
3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)	25
3.2.1. Diferenciação de estagiários.....	25
3.2.2. Gestão de stock	26
3.2.3. Medicamentos manipulados.....	26
3.2.4. Testes Rápidos de Antigénio à COVID-19	26
3.3. Oportunidades (Opportunities)	27
3.3.1. Formas de atendimento	27
3.3.2. Participação nas entregas ao domicílio	27
3.4. Ameaças (Threats)	27
3.4.1. Formação Complementar contínua	27

4. Considerações Finais	28
Referências Bibliográficas	29

CAPÍTULO III - MONOGRAFIA "Critical Analysis of current therapies for the management of Prostate Cancer"

Resumo	31
Palavras-Chave: Cancro; Próstata; Terapias; CRPC; Tratamento.....	31
Abstract	32
Keywords: Cancer; Prostate; Therapies; CRPC; Treatment.....	32
Abbreviations	33
1. Introduction	35
2. Methodology	36
3. Prostate Cancer	36
3.1. Epidemiology	36
3.2. Pathophysiology	37
3.3. Detection	41
4. Therapies	42
4.1. Localized Prostate Cancer	44
4.1.1. Active Surveillance.....	44
4.1.2. Radical Prostatectomy.....	44
4.1.3. Radiation Therapy.....	45
4.1.3.1. External radiation.....	45
4.1.3.2. Brachytherapy	45
4.1.4. Cryosurgery.....	47
4.1.5. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU).....	47
4.2. Metastatic Prostate Cancer	48
4.2.1. Hormonal therapy.....	48
4.2.1.1. Androgen Deprivation Therapy (ADT).....	48
a. Chemical castration	49
b. Surgical castration	50
4.2.2. Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC).....	50
4.2.2.1. Chemotherapy	50
a. Docetaxel	50
b. Cabazitaxel	51
4.2.2.2. CYP17 inhibitors.....	51
a. Abiraterone acetate	51
4.2.3. Immunotherapy	51
4.2.3.1. Sipuleucel-T.....	52
4.2.3.2. ProstVac-VF	52
4.3. Future perspectives	52
5. Critical Analysis	53
6. Conclusions	54
References	55

Índice de Figuras – Monografía

Figure 1: Anatomical position of the adult prostate and associated structures (Adapted from ¹⁸)	37
Figure 2: Prostate Cancer Progression (Adapted from ³⁰)	39
Figure 3: Production of androgens (Adapted from ¹)	41
Figure 4: Gleason's Pattern Scale (Adapted from ⁴⁴)	43
Figure 5: Brachytherapy (Adapted from ⁶⁰)	46
Figure 6: HIFU (Adapted from ⁶⁴)	47

CAPÍTULO I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Cosmedesk

Abreviaturas

CIR – do inglês: *Cosmetic Ingredients Review*

CPSR – do inglês: *Cosmetic Product Safety Report*

ECHA – do inglês: *European Chemicals Agency*

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

IPN – Instituto Pedro Nunes

LIS – Laboratório de Informática e Sistemas

MICF – Mestrado em Ciências Farmacêuticas

PIF – do inglês: *Product Information File*

SCCS – do inglês: *Scientific Committee on Consumer Safety*

SWOT – do inglês: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

1. Introdução

Durante cinco anos, o estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), é munido com uma formação abrangente e multidisciplinar, tornando-o um profissional capaz de ter sucesso em várias e diferentes áreas que o curso contempla.¹

O plano de estudos do MICF, para além do estágio obrigatório em Farmácia Comunitária, permite a realização de um segundo estágio numa área distinta. Optei por realizar um segundo estágio, pois acredito que o estudante do MICF deve explorar e conhecer as suas diversas saídas profissionais, não se remetendo às tradicionais como Farmácia Comunitária.

Após análise dos estágios, e com interesse por uma vaga num novo estágio apresentado no corrente ano, candidatei-me a um estágio na área regulamentar dos produtos cosméticos. Esta área apresenta uma maior procura, desenvolvimento e interesse na comunidade farmacêutica, e despertou curiosidade em mim.

Este relatório de estágio foi desenvolvido no âmbito da componente de Estágio Curricular e adquire uma estrutura sob forma de uma análise SWOT fundamentada, expondo uma dimensão interna (Pontos Fortes (*Strengths*) e Pontos Fracos (*Weaknesses*) e externa (Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*)). O estágio teve início no dia 11 de janeiro e término no dia 9 de abril, sob orientação oficial do Dr. Daniel Ribeiro, em estreita colaboração com a Dra. Ângela Laranjeiro.

2. Cosmedesk

Com sede em Coimbra, no Instituto Pedro Nunes (IPN), o Cosmedesk é um *software* regulamentar que foi especialmente desenvolvido para a indústria cosmética em resposta aos principais desafios regulamentares do setor.

Ao longo dos anos, a indústria cosmética tem vindo a desenvolver-se exponencialmente. Deste modo, é imposta a necessidade de garantir a segurança dos produtos cosméticos colocados no mercado, um processo de elevada exigência e sujeito ao cumprimento de rigorosos requisitos regulamentares.

Em resposta à necessidade de agilizar esse processo, contribuindo para um maior rigor científico em todas as etapas do desenvolvimento cosmético, surge o Cosmedesk. Usando uma interface amigável do utilizador, o Cosmedesk permite a gestão de todos os dados e

documentos relativos ao produto cosmético, desde a criação dos ingredientes à geração dos documentos regulamentares exigidos pelo Regulamento (CE) N° 1223/2009,² nomeadamente o Ficheiro de Informações sobre o Produto (PIF, do inglês *Product Information File*) e o Relatório de Segurança do Produto Cosmético (CPSR, do inglês *Cosmetic Product Safety Report*), possibilitando a gestão das restrições aplicadas a cada ingrediente e a manutenção de toda a informação organizada durante o ciclo de vida do produto.

O Cosmedesk é um *software* baseado na *web* em que cada cliente acede à sua base de dados através de um endereço virtual exclusivo. Para além do suporte técnico e regulamentar, a equipa do Cosmedesk realiza também, como serviço adicional, a avaliação toxicológica de ingredientes cosméticos em integração com a plataforma.³

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1. Equipa

A equipa do Cosmedesk é constituída fundamentalmente por duas profissionais de excelência com diferentes responsabilidades. Por um lado, a farmacêutica é responsável pelo suporte científico e regulamentar no contexto do desenvolvimento e utilização do *software*, bem como pela realização da avaliação toxicológica dos ingredientes cosméticos, que inclui a pesquisa e análise de dados que são posteriormente integrados no perfil de cada ingrediente, na plataforma. Por outro lado, o outro membro integrante da equipa é responsável pelo apoio ao cliente e desenvolvimento de negócio e pela aquisição e fidelização de novos clientes, assim como a manutenção da relação com os clientes habituais. Em conjunto, a equipa participa na gestão das redes sociais e outras tarefas de *marketing* digital.

Em tempo de pandemia global, o teletrabalho foi imposto e as reuniões diárias eram realizadas através da plataforma *Microsoft Teams*. Durante a reunião, cada elemento da equipa tinha de realizar um resumo do trabalho do dia, colocar questões e dúvidas assim como tratar de assuntos mais urgentes. Estas reuniões eram essenciais para manter o acompanhamento do meu estágio e progresso, num contexto em que o regime de trabalho poderia constituir um obstáculo à comunicação. Da mesma forma, era acompanhada em permanência com recurso a outra ferramenta, o *Slack*, que constituiu um canal de comunicação mais direto, para agendar e realizar reuniões e chamadas pontuais e discutir questões mais simples e de rápida resolução.

Além das reuniões diárias com a equipa do Cosmedesk, e seguimento através do *Slack*, eram, também, realizadas reuniões semanais com a equipa do Laboratório de Informática e Sistemas (LIS) do IPN, que colabora no desenvolvimento do *software*. Nestas reuniões, cada colaborador realizava um resumo do trabalho da semana, sendo que na primeira reunião comecei por fazer a minha apresentação, e nas restantes realizei uma breve síntese do meu trabalho como estagiária.

Além de reuniões de carácter profissional, o LIS realizava todas as sextas-feiras um convívio informal via *Microsoft Teams*, em horário pós-laboral, onde se discutiam diversos temas e se fortalecia a relação entre os colaboradores. Além destas reuniões casuais, tive oportunidade de participar numa atividade de *Team Building*, com toda a equipa e que achei extremamente interessante. A atividade consistiu numa *Escape Room Online*, onde pude conhecer mais um pouco dos elementos da equipa do LIS, com quem não trabalhava diretamente, e que contribuiu para o desenvolvimento da minha capacidade de comunicação e relação com a equipa.

Desde o início que me senti integrada na equipa do LIS, mas especialmente na equipa do Cosmedesk, que foi a que me acolheu e me acompanhava todos os dias, a qual depositou confiança em mim e estabeleceu metas e objetivos a cumprir. Com esta equipa cresci a nível profissional, mas também pessoal; a minha inserção nesta equipa de profissionais qualificados e dedicados à profissão foi um dos pontos mais fortes na realização deste estágio.

3.1.2. Autonomia

Durante o estágio tive a possibilidade de realizar diversas tarefas de modo autónomo e autodidático. Assim, a experiência tornou-se mais significativa uma vez que tinha de procurar sobre os temas que me sugeriam, o que me ajudou a desenvolver capacidades de pesquisa e seleção de novas informações.

O trabalho de pesquisa e escrita sobre a regulamentação dos produtos cosméticos, incluindo rotulagem, constituintes, assim como as análises toxicológicas dos ingredientes cosméticos, foram realizadas de modo autónomo. Contudo, a ajuda e supervisão estavam à distância de uma mensagem ou chamada, assegurando sempre verificação do meu trabalho e progresso. Ter a possibilidade de executar tarefas, e não de apenas observar, tornou este período de estágio muito mais rentável.

3.1.3. Aquisição de Conhecimentos Diversos

Este estágio destacou-se pelos conhecimentos que obtive em diferentes áreas. O estágio começou com a proposta de realização de um trabalho para me ambientar à área regulamentar dos produtos cosméticos. Este trabalho incidiu sobre a regulamentação dos produtos cosméticos, desde pesquisa sobre a sua história, os intervenientes na sua regulamentação, quais os documentos necessários que devem acompanhar o produto cosmético assim como tudo o que deve estar descrito nos documentos. Também foi possível concluir que existe um regulamento principal que abrange a regulamentação dos produtos cosméticos na União Europeia, sendo que este é denominado por Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. De salientar que esta pesquisa me preparou para trabalhar no Cosmedesk com maior sabedoria, e me integrar nas discussões de equipa, uma vez que tinha mais conhecimento sobre a área e a sua regulamentação.

Mais trabalhos foram realizados, como um trabalho sobre a rotulagem dos produtos cosméticos e respetivos símbolos. Este trabalho, além de ser de pesquisa e informativo, foi realizado a pedido da equipa para integração futura no *software*. Nesta etapa, senti a responsabilidade de corresponder às expectativas da equipa.

Para além dos trabalhos, a revisão de literatura de análise toxicológica de ingredientes cosméticos também me foi pedida, sendo este o principal foco do meu estágio. Todas as tarefas previamente realizadas culminaram nesta etapa. No início, apenas revia ingredientes mais antigos utilizando bases de dados *online*, nomeadamente o *CosIng*, *Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)*, *Cosmetic Ingredient Review (CIR)*, *European Chemicals Agency (ECHA)*, *Cosmetic Info*, *PubChem*, etc. Todos os relatórios eram escritos na língua inglesa, mas sempre sob orientação e supervisão da equipa. Mais tarde, foi-me pedido, pela primeira vez, um relatório para uma cliente, o que demonstrou uma nova etapa de confiança depositada em mim, mas também onde pude demonstrar os conhecimentos adquiridos durante o estágio.

Simultaneamente a todas as estas tarefas, uma tarefa a longo prazo foi implementada: a criação do meu próprio produto cosmético, no contexto de utilização do Cosmedesk. A minha escolha recaiu sobre um protetor solar para crianças (fictício). Após a escolha, procedi à pesquisa e recolha de informação sobre os constituintes do mesmo, procedi à análise toxicológica de todos os ingredientes, e, através do *software*, gerei todos os documentos necessários para a entrada do meu produto cosmético no mercado europeu. Esta tarefa foi muito glorificante, uma vez que correlacionei todos os conhecimentos que adquiri numa só tarefa, e com aprovação positiva final da equipa.

Uma outra vertente em que desenvolvi conhecimentos foi a componente comercial e de *marketing* do Cosmedesk, onde tive a oportunidade de participar em reuniões com possíveis clientes, e de explorar novas ferramentas da rede social *LinkedIn* principal canal de divulgação do projeto. Através do *LinkedIn*, era feita a publicação de artigos informativos elaborados pela equipa e a pesquisa de novos contactos. Em todos estes processos e pesquisas, contribuí com o que me pediam e com ideias, revelando assim um forte interesse por esta área.

Um bom estágio, como o que eu pude experienciar no Cosmedesk, não testa apenas o que aprendi durante o meu percurso académico, mas também me desafia em outras áreas e na capacidade de comunicação, que é uma chave fundamental no teletrabalho.

3.1.4. Estagiária Única

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de ser a única estagiária no Cosmedesk. Numa primeira instância este facto poderia ser algo constrangedor, contudo traduziu-se num ponto positivo.

Ao longo dos meses de aprendizagem, a atenção e dedicação eram centradas em mim, acompanhando a minha evolução e auxiliando sempre que fosse necessário. Desta forma, o apoio à minha progressão era uma constante, mostrando disponibilidade contínua em todas as tarefas realizadas e conseqüente esclarecimento de dúvidas.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1. Estruturação do Plano de Estágio

O Cosmedesk apresentou-se como local de estágio pela primeira vez no corrente ano, pelo que fui a primeira estagiária curricular. Nesse sentido, senti um pouco de insegurança, uma vez que não sabia o trabalho que me esperava.

Da mesma forma, a equipa de trabalho estreou-se no acompanhamento de um estágio curricular. O facto de ter uma estagiária pela primeira vez e um plano de estágio pioneiro, tornou certos momentos do meu estágio sem trabalho. Ou seja, com um plano de estágio mais reduzido, encontrei momentos em que não tinha tarefas a realizar, e destaco isso com um ponto menos forte em três meses de estágio.

Considero que o estágio poderia estar mais estruturado, com uma maior quantidade de formação, de forma mais gradual, permitindo a obtenção de conhecimentos precisos para a realização correta dos trabalhos propostos.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Oferta de formação contínua

A formação contínua e a busca por mais informação e conhecimento foi uma mais-valia que me foi transmitida no meu estágio curricular. Durante três meses pude participar em *webinars* sobre a área da dermocosmética, e onde pude alimentar o meu interesse crescente na área.

Estas formações são importantes de nomear, uma vez que contribuíram para a minha formação académica e para a aquisição de conhecimentos diversos, como mencionei anteriormente. Assim sendo, destaco os *webinars*: “*Cosmetics Safety Assessment Training*”, “*Post-BREXIT Cosmetics Regulatory Changes in the UK and EU*”, “*CTPA (Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association Ltd.) Open Webinar on UK Regulations for Cosmetics*”, “*CosmeService: Brexit is here*” e o congresso “*The Virtual 5th ERPA (European Cosmetics Responsible Person Association) Annual Congress on Regulations and Compliance for Cosmetics*”.

Todas estas formações foram essenciais para a contribuição de uma aprendizagem diversa e multidisciplinar na minha formação académica.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Medidas de Contingência aliadas à COVID-19

A COVID-19 decretada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS), obrigou à implementação de medidas de contingência, afetando a vida profissional e social a nível mundial. Deste modo, não foi permitido que o estágio curricular se realizasse de forma presencial. Num estágio realizado presencialmente, a comunicação entre equipa é distinta assim como o método de trabalho, juntamente com a capacidade de colocar dúvidas com maior facilidade. Além disso, o ambiente de trabalho e motivação que advém do mesmo quando a equipa está reunida presencialmente, difere de um ecrã no ambiente acolhedor de casa.

Deste modo, destaco o teletrabalho como uma ameaça, pois o estágio tornou-se mais distante, em termos profissionais e pessoais, uma vez que não tinha contacto direto com a equipa, durante todo o horário laboral, mas apenas em algumas horas do dia durante as reuniões *online*. Esta falta de presença, que não teria no modo presencial, poderá ter trazido momentos de desmotivação no início do estágio, uma vez que a comunicação por minha parte era feita com receio de perturbar o trabalho da equipa. Contudo, esse receio foi ultrapassado à medida que foi estabelecida confiança; mas que, reforçando novamente, poderia ter sido

evitado se o estágio tivesse ocorrido em regime presencial. O único ponto fraco na fase de integração na equipa, e consequentemente partilha de três meses de trabalho e reuniões, foi a impossibilidade de os conhecer pessoalmente, permanecendo unicamente pelas reuniões *online*.

Realço também o facto de não ter sido possível conhecer as instalações da empresa. Mas apesar das adversidades, o Cosmedesk garantiu sempre a minha integração, independentemente das circunstâncias, e por isso deixo o meu agradecimento à equipa pelas aprendizagens únicas.

4. Considerações Finais

O estágio curricular no Cosmedesk permitiu-me estar em contacto com um tipo distinto de saída profissional que o MICE possibilita, e, portanto, considero esta experiência benéfica e enriquecedora.

A formação de um futuro farmacêutico e de um bom profissional advém das experiências vividas em diferentes áreas profissionais e multidisciplinares, deste modo, o tempo que estive no Cosmedesk foi gratificante de distintas formas, tanto a nível profissional como pessoal.

Deste estágio destaco a oportunidade de ser pioneira, enfrentar e superar os desafios que me foram impostos, num contexto totalmente atípico, contribuindo assim para a minha constante evolução.

Em suma, todas as tarefas que realizei, experiências, objetivos cumpridos e relações estabelecidas, tornam a experiência ainda mais valorosa e gratificante para a minha formação académica, assim como para o meu futuro enquanto profissional.

Referências Bibliográficas

1. **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Farmácia - Universidade de Coimbra** - [Consult. 18 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.uc.pt/ffuc/candidatosaoes/MICF/>
2. UNIÃO EUROPEIA - Regulamento (CE) N°1223/2009 Do Parlamento Europeu e do Conselho. **Jornal Oficial da União Europeia**. 2009) 151.
3. **How it works | Cosmedesk** - [Consult. 18 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.cosmedesk.com/how-it-works/>

CAPÍTULO II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Estádio

Abreviaturas

ANF – Associação Nacional das Farmácias

DGS – Direção Geral da Saúde

FE – Farmácia Estádio

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIM – Preparação Individualizada de Medicação

PNV – Plano Nacional de Vacinação

PTS – Programa de Troca de Seringas

SIGREM – Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

SWOT – do inglês: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

TRAg – Teste Rápido de Antígenos

VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

I. Introdução

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui um estágio em Farmácia Comunitária, de caráter obrigatório. Este estágio possibilita a aplicação e consolidação de cinco anos de aprendizagem dos estudantes, num ambiente prático e profissional para que possam aplicar conhecimentos científicos e adquirir experiência antes de serem introduzidos no mercado de trabalho enquanto futuros profissionais de saúde e agentes do medicamento.

O estágio em Farmácia Comunitária assume-se como uma área desafiante para os estudantes finalistas do MICF, uma vez que enfrentam a exigência constante imposta pelo utente que se mostra detentor de informação não fundamentada, seja a nível de automedicação como desrespeito perante a profissão farmacêutica. Para preparação e incentivo dos jovens farmacêuticos, o local de estágio, assim como a sua equipa, são a peça fundamental para o sucesso dos mesmos.

O Estágio Curricular que realizei na Farmácia Estádio (FE) traduziu-se num culminar de experiências e desafios, aprendizagem e aplicação de conhecimentos, tanto a nível académico e profissional como pessoal. Neste estágio final, o ensino das funções de um farmacêutico comunitário como profissional de saúde e especialista do medicamento foi imperativo. Com os devidos ensinamentos e desenvolvimento de competências, como estudante finalista do MICF tive de aprender a correta dispensa de medicamentos e o devido aconselhamento na sua utilização, assim como me apresentar próxima da comunidade e auxiliar na promoção e educação para a saúde, fosse através de medidas farmacológicas como não farmacológicas.

O estágio em Farmácia Comunitária foi uma oportunidade de aprendizagem e evolução, profissional e pessoal, assim como aquisição de novas competências. Deste modo, serve o presente relatório para fazer uma exposição breve e concisa do meu estágio curricular, com início dia 12 de abril e término a 31 de julho, do presente ano. Neste relatório está incluída uma análise SWOT (Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*)), relativa ao meu estágio final em Farmácia Comunitária, na Farmácia Estádio, sob orientação do Dr. André Paiva, com uma duração total de 670 horas.

2. Farmácia Estádio

A Farmácia Estádio, propriedade e diretoria técnica pertencentes à Dra. Ana Isabel Rebelo, encontra-se numa localização privilegiada na cidade de Coimbra, no n.º 11 da Rua Dom João III, inserida no Estádio Cidade Coimbra e próxima ao centro comercial, zonas residenciais e escolas.

As instalações da FE são distribuídas num só piso, com áreas bem demarcadas, como imposto pelo Artigo 29º do Regime Jurídico das Farmácias de Oficina. Esta contém a sala de atendimento ao público, gabinetes do utente, instalações sanitárias, local de receção de encomendas, laboratório, gabinete da Direção Técnica, zona de arrumos e copa.

Na lista de fornecedores habituais da FE, a Plural – Cooperativa Farmacêutica e *Alliance Healthcare*, as quais fazem duas entregas diárias, destacam-se na lista. Além destes dois, a FE recebe pontualmente produtos diretamente de outros laboratórios e fornecedores, tais como produtos homeopáticos, dermocosmética e veterinários.

A FE está inserida na rede de Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), contando com o sistema Sifarma 2000® e o Novo Módulo de Atendimento, e, também, com o cartão Saúde.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1. Equipa Técnica

Uma excelente equipa técnica é o que faz da Farmácia Estádio uma farmácia excepcional. Esta equipa de profissionais qualificados é liderada pela Dra. Ana Isabel Rebelo, que juntamente com o farmacêutico substituto Dr. André Paiva, exercem uma direção técnica cuidada e vigilante.

Nesta equipa é importante destacar a dinâmica e organização existente entre si, uma vez que cada elemento tem uma função a si atribuída, o que torna o trabalho na farmácia mais dinâmico e produtivo. Uma vez que me foi apresentado este método de trabalho eficaz, procurei sempre por me esforçar e corresponder aos altos padrões de profissionalismo e disciplina.

3.1.2. Plano de estágio

O plano de estágio apresentado foi concretizado com sucesso, uma vez que é um plano distintamente bem estruturado.

O estágio iniciou-se com tarefas predominantemente no *backoffice* nomeadamente com a aprendizagem da receção de encomendas, e a sua respetiva conferência; verificação de prazos de validade, a marcação de preços nos produtos necessários e arrumação no seu local destinado. Esta fase inicial permitiu um maior conhecimento dos produtos disponíveis na farmácia e o seu local, assim como a organização e disposição da própria farmácia. Esta primeira fase torna-se essencial e imperativa uma vez que quando iniciamos os atendimentos, o conhecimento sobre a farmácia é o primeiro passo para um atendimento com confiança, seja para o estagiário, mas também o utente. Ainda nas primeiras semanas, foi possível ter uma breve introdução às funcionalidades do sistema informático Sifarma 2000® e o Novo Módulo de Atendimento.

Mais tarde, antes de iniciar o atendimento ao público, após formação lecionada por um dos farmacêuticos da equipa, fui introduzida no gabinete do utente. Neste, pude contactar com os utentes pela primeira vez e executar avaliações da pressão arterial e determinações de parâmetros bioquímicos, como glicémia, colesterol total e triglicéridos. Simultaneamente, uma outra tarefa em que fui introduzida, sempre sob supervisão, foi a Preparação Individualizada de Medicação (PIM), que destaco no ponto seguinte.

Todas as tarefas endereçadas são importantes na preparação para o atendimento, tal como a faturação e regularização de vendas, suspensas ou a crédito, de instituições com protocolo com a FE; assim como a observação de atendimentos realizados pelos membros integrantes da equipa, tanto farmacêuticos como técnicos de farmácia experientes. Nesta tarefa observacional, foi possível aprender as etapas de atendimento, como é feita a abordagem ao utente consoante o perfil do mesmo; e, simultaneamente, foi possível associar e observar o processo a nível informático, realizado no sistema informático.

Em conclusão, todas as tarefas resultam num culminar fundamental de conhecimento e desenvolvimento necessário para um melhor desempenho no atendimento ao público. Com a aprendizagem faseada, foi importante perceber o que cada uma significava individualmente, e o seu contributo para o total funcionamento de uma farmácia, mas também compreender os erros nas etapas iniciais e como contorná-los. Com isto, a confiança depositada em mim por parte da equipa foi aumentando gradualmente, e, conseqüentemente, o meu nível de autonomia na realização de tarefas.

3.1.3. Preparação Individualizada de Medicação

Uma característica da FE que a torna única é a Preparação Individualizada de Medicação, sendo que a revisão e fornecimento de medicação a diversas instituições com as quais tem protocolo faz parte do seu trabalho diário. Para tal, existe uma equipa destacada de farmacêuticos que, diariamente, preparam a medicação para inúmeros utentes.

A PIM consiste na preparação semanal da medicação, onde os devidos medicamentos correspondentes a cada utente são selados hermeticamente em *blisters* específicos. Os medicamentos são agrupados em função da posologia, ou seja, jejum, pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar, ao deitar, e que devem ser administrados ao longo do dia.

Desde o início do estágio que pude contactar com a PIM, e desenvolvi um gosto especial por esta área da intervenção farmacêutica. Tanto o trabalho observacional como, posteriormente, a realização de tarefas, possibilitou-me adquirir e relembrar conhecimentos, associando a medicação habitual prescrita com as doenças crónicas mais comuns (hipertensão arterial, diabetes, depressão, obstipação, etc.) assim como recapitular outros princípios ativos referenciados durante a minha formação teórica. Simultaneamente, este contacto com a medicação, tornou possível a familiarização com a apresentação e tamanho de embalagens, assim como aparência das próprias formas farmacêuticas e posologia. Esta parte foi impulsionadora para um melhor conhecimento e associação de princípios ativos com os nomes comerciais, o que levou a um melhor desempenho nos momentos de atendimento, perante os utentes.

Como nota, é importante referir que devido ao considerável número de instituições e, conseqüente elevado número de utentes, que a FE tem sob sua responsabilidade, esta investiu na instalação de um equipamento que permite a preparação individual de medicação automática, o que a destaca como uma farmácia moderna e sempre a par dos novos avanços tecnológicos.

Para concluir, destaco este ponto como fortemente positivo no meu estágio, uma vez que esta tarefa despertou curiosidade, assim como revelou a realidade do excesso de medicação que por vezes é prescrita nas instituições. A PIM revelou-me uma área farmacêutica em que o agente do medicamento é imprescindível, sendo esta uma área que guardo com muito carinho e como uma possível parte fundamental no futuro da minha carreira profissional.

3.1.4. Metodologia *Kaizen*

A metodologia *Kaizen* assenta numa filosofia de melhoria contínua, centrada na mudança (“Kai”) para melhor (“Zen”).¹ Sendo a qualidade de trabalho um objetivo presente

na FE, esta tem vindo a transpor para o local de trabalho as ideologias desta filosofia, pois esta baseia-se na premissa que todos os indivíduos devem estar compreendidos com a redução de desaproveitamento e aumento da produtividade.

A aplicação desta metodologia refletiu-se nas reuniões periódicas com a equipa, com uma duração de aproximadamente 20 minutos, onde eram analisadas as situações atuais da farmácia e dos integrantes da equipa, e onde se faziam comunicados. Estas reuniões mostraram-se ser proveitosas, no que diz respeito ao constante interesse da equipa e vontade de melhorar no trabalho que realiza, individualmente e em grupo.

No meu estágio, esta metodologia revelou-se uma mais-valia, uma vez que me permitia estar a par de tudo o que estava a acontecer na farmácia, das novidades, assim como os novos objetivos estabelecidos e procedimentos.

3.1.5. Serviços Farmacêuticos

Dada a necessidade de promover a saúde na população, a FE coloca à disposição dos seus utentes vários serviços farmacêuticos, regendo-se pela qualidade e profissionalismo na oferta dos mesmos.² Posso enumerar os serviços, destacando a avaliação da pressão arterial, determinação de parâmetros bioquímicos como glicémia, colesterol total e triglicéridos, preparação de medicamentos manipulados, administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), a Preparação Individualizada de Medicação, as consultas de nutrição e podologia.

Apesar de não representar propriamente um Serviço Farmacêutico, a FE está inserida no Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM) gerido pela Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED).³

Além disso, o Programa de Troca de Seringas (PTS) consta nos Serviços da FE, tendo sido reimplementado nas farmácias comunitárias pela Direção Geral da Saúde (DGS) e pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS, EPE), em 2016.

Os serviços disponibilizados transmitem ao utente um contacto mais próximo e pessoal, construindo uma relação de confiança e fidelidade. A possibilidade de participação nestes serviços tornou o meu estágio curricular mais enriquecedor, pois permitiram uma maior interação com o utente através de contextos diversificados, assim como serviu de preparação para o meu futuro profissional.

3.1.6. Consolidação de conhecimentos

Durante quatro anos e meio, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é caracterizado por aprendizagem totalmente teórica. O estágio curricular em Farmácia Comunitária permite uma transição para a realidade do mundo profissional e correlacionar os conhecimentos teóricos e técnicos para os casos práticos reais.

O desafio de ter casos práticos autênticos permitiu-me aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos, de aprender com a equipa, de tirar dúvidas e corrigir os meus erros. O atendimento ao público possibilitou o contacto com diferentes utentes e uma variedade de casos, onde foi possível trabalhar a minha capacidade de comunicação e adaptação da mesma a cada utente, aprendi a aconselhar e alargar os meus conhecimentos em áreas como dermocosmética, homeopatia, dispositivos médicos, aprimorei a minha capacidade de correlacionar o princípio ativo com a indicação terapêutica juntamente com o nome comercial.

Embora com alguns percalços, e utentes que por vezes dificultavam o atendimento, considero que consegui atingir todos os objetivos que me foram propostos, adquirindo valências e experiências necessárias na minha formação académica.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1. Diferenciação de estagiários

O atendimento ao público pode ser complicado quando nos deparamos com um utente menos compreensivo. A distinção dos estagiários através da cor da bata pode exacerbar a incompreensão e falta de paciência por parte do mesmo. Esta diferenciação apesar de ser uma estratégia de aviso e apelo pela empatia e compreensão do utente, não teve o efeito pretendido um número considerável de vezes.

Esta diferenciação revelou-se como entrave ao atendimento, uma vez que um número notável de utentes mostrava preferência por um atendimento feito pelo farmacêutico em detrimento do estagiário.

De qualquer modo, a oportunidade de atendimento observacional foi possível, em qualquer altura.

3.2.2. Gestão de *stock*

A gestão do *stock* deve ser realizada consoante a rotatividade de um determinado medicamento na farmácia, definindo o número máximo e mínimo destes, garantindo que a oferta corresponde à procura e necessidades do utente.

Ao longo do estágio, deparei-me com dificuldades em dispensar a medicação solicitada, devido a falta de stock, com especial impacto nos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM). Apesar de ser possível a realização de uma encomenda instantânea e existir a possibilidade de obter o medicamento na farmácia num curto período de tempo, este tipo de ocorrências tinha um impacto negativo no meu atendimento. Por um lado, o utente associava essa falha à falta de competência do estagiário; e por outro, o carácter contraproducente do atendimento resultava em impaciência e insatisfação do utente.

Contudo, durante o atendimento era mostrado cuidado e atenção para com o pedido do utente, estimulando a empatia e subsequente fidelização do utente. Adicionalmente, quando exequível, a oferta do serviço de entrega ao domicílio tornava-se um fator positivo, uma vez que o utente demonstrava mais descansado e correspondido às suas necessidades.

3.2.3. Medicamentos manipulados

Entende-se por medicamento manipulado qualquer forma magistral ou preparado oficial, preparado e dispensado sob a responsabilidade do farmacêutico.⁴ A preparação de manipulados é uma característica distinta na FE, sendo uma área de extrema importância para utentes que tenham condições específicas e necessitam de uma resposta terapêutica única. Tal conhecimento em medicamentos manipulados é uma mais-valia no percurso académico de um futuro farmacêutico.

Por esse motivo e por ser uma área única e importante, destaco o facto de não ter tido a oportunidade de observar e colaborar na preparação de medicamentos manipulados devido ao crescente movimento da farmácia com as novas formas de atendimento e a realização de Testes Rápidos de Antígenos (TRAg) à COVID-19.

3.2.4. Testes Rápidos de Antígeno à COVID-19

Os Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) trouxeram um movimento exponencial de utentes à FE. Com a realização destes testes na farmácia, juntamente com o preenchimento de documentos necessários precedentes ao procedimento de realização do teste, a possibilidade de realizar atendimentos diminuiu. Por um lado, a procura da FE era recorrente pelo serviço de realização de TRAg, invés do aconselhamento, e, por outro, o destaque do estagiário como responsável no preenchimento de documentos e emissão de resultados.

Com a comparticipação dos TRAg, este movimento e procura pela FE, revelou-se exacerbado, prejudicando o desenvolvimento de experiência em aconselhamento nos atendimentos.

Contudo, esta experiência teve o seu valor educacional, e contribuiu para o desenvolvimento de aptidão na realização de tarefas simultâneas e capacidade de organização.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Formas de atendimento

Devido à atual pandemia mundial, novas formas de atendimento foram desenvolvidas de modo a manter a relação próxima com os seus utentes. Deste modo, o atendimento telefónico e o serviço de entrega ao domicílio gratuito veio agilizar essa relação. Estas novas formas de atendimento permitiram o desenvolvimento de novas capacidades comunicativas e de trabalho, uma vez que além do atendimento presencial, foi possível comunicar com os utentes de forma distinta.

3.3.2. Participação nas entregas ao domicílio

Durante o estágio foi-me possibilitada a participação nas entregas ao domicílio. Neste momento atual de pandemia mundial, a farmácia é procurada pelos seus serviços que facilitam a ida à farmácia, nomeadamente pelos utentes mais idosos. Nesta tarefa foi possível estabelecer um contacto mais próximo dos utentes.

Deste modo, considero que esta oportunidade me proporcionou uma melhor compreensão no trabalho que é desenvolvido em Farmácia Comunitária, nomeadamente as relações estabelecidas com os seus utentes, contribuindo para o meu desenvolvimento interpessoal enquanto futura profissional de saúde.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Formação Complementar contínua

A evolução está presente diariamente, e a área farmacêutica não é exceção. Todos os dias surgem novos produtos, dispositivos e conhecimentos que devem ser do conhecimento do farmacêutico, devendo este atualizar-se constantemente, de modo a realizar o melhor aconselhamento possível.

Pela vasta oferta de produtos na farmácia, torna-se vantajoso ter a possibilidade de participar em momentos de formação para enriquecimento técnico e científico. Contudo, as visitas à farmácia por parte de entidades formadoras externas viram-se suprimidas, o que levou a lacunas no conhecimento de certos produtos, e uma menor segurança e autonomia no momento do aconselhamento.

De modo a reverter esta falta de formações, pequenos momentos de formação foram dados pelos farmacêuticos, transmitindo informação sobre o produto e, assim, aumentar a minha confiança, segurança e independência no atendimento ao utente.

4. Considerações Finais

Após as 670 horas realizadas em Farmácia Comunitária, uma aventura pessoal e profissional chegou ao fim. A realização deste estágio mostrou-se fundamental no meu enriquecimento curricular e essencial no meu crescimento contínuo como futura farmacêutica e profissional de saúde.

Com o término do estágio, percebi que o farmacêutico tem de procurar sempre por uma formação contínua e multidisciplinar, tem de ser curioso de modo a aumentar o seu conhecimento e, conseqüentemente, corresponder às necessidades dos utentes. Além disso, tem de revelar uma capacidade excepcional de comunicação e sensibilização uma vez que é um profissional de saúde próximo da comunidade e, conseqüentemente, responsável pela promoção da saúde pública e ensinamentos do uso racional do medicamento e outros produtos de saúde.

Além de consolidar os meus conhecimentos teóricos e aplicá-los no mundo de trabalho, aprendi a trabalhar em equipa na realização de tarefas, perceber como abordar e comunicar de forma personalizada com cada utente, e desenvolvi um carácter profissional e pessoal com sentido de responsabilidade, autonomia, gestão, curiosidade e interesse.

Resta concluir que a experiência, desenvolvimento de novas competências, profissionalismo, autonomia e qualidade de trabalho que adquiri durante o estágio na Farmácia Estádio, acrescentaram valor inestimável ao meu percurso académico, e, por isso, estou totalmente agradecida.

Referências Bibliográficas

1. **What is KAIZEN™** - [Consult. 18 ago. 2021]. Disponível em: https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html#definition_kaizen
2. **Portaria 97/2018, 2018-04-09 - DRE** - [Consult. 18 ago. 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/115006162/details/maximized>
3. AMBIENTE, Ministério Da Economia E Do - Despacho n.º 9592/2015. **Diário da República**. 2015) 24159–24166.
4. SAÚDE, Ministério Da - Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril do Ministério da Saúde. **Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22**. 14:2004) 1–4.

CAPÍTULO III

Monografía

“Critical analysis of current therapies for the management of Prostate Cancer”

Resumo

O Cancro da Próstata é uma das doenças oncológicas mais comuns que afetam o sexo masculino em todo o mundo, sendo uma das principais causas de morte. No entanto, devido à utilização do teste do Antígeno Específico da Próstata (PSA) no soro sanguíneo, uma deteção mais precoce torna-se possível.

Este cancro é uma doença heterogénea, com conhecimento incerto sobre a sua fisiopatologia e com muitas terapias disponíveis. Com isso em mente, é um processo complexo adequar o tratamento apropriado aos pacientes.

O tratamento difere entre casos individuais, e as terapias podem ser usadas individualmente ou em combinação com outras, dependendo do cenário clínico. Dentro das terapias para o Cancro da Próstata, pode-se destacar o tratamento cirúrgico como a prostatectomia radical e a castração cirúrgica, e o tratamento não cirúrgico com a Terapia de Privação de Androgénios, radioterapia, terapias ablativas, quimioterapia e imunoterapias. A opção e escolha dos tratamentos depende do estágio do tumor e dos tratamentos realizados anteriormente.

Esta revisão contém uma análise crítica sobre as atuais terapias usadas neste tipo de cancro, incluindo uma breve descrição do mesmo e as suas terapias existentes.

Palavras-Chave: Cancro; Próstata; Terapias; CRPC; Tratamento.

Abstract

Prostate Cancer (PC) is one of the most common malignancies affecting males worldwide, being one of the major causes of death. However, due to serum screening of Prostate Specific Antigen (PSA) levels, an early detection is possible.

This cancer is a heterogeneous disease, with uncertain knowledge about its pathophysiology and with many available therapies. With that in mind, it is a complex process the appropriate treatment of patients, which contains many different variables.

The treatment differs between individual cases, and therapies can be used alone or in combination depending on the clinical scenario. Among therapies for PC, it can be highlighted the surgical treatment such as radical prostatectomy and surgical castration, and nonsurgical treatment including Androgen Deprivation Therapy (ADT), Radiation Therapy (RT), ablative therapies, chemotherapy, and recently emerging immunotherapies. The option and choice of treatments depends on tumour stage and previous treatments.

This review contains a critical analysis about the current therapies in PC, containing a brief description of the disease and its existing therapies.

Keywords: Cancer; Prostate; Therapies; CRPC; Treatment.

Abbreviations

AA – Abiraterone Acetate

ACTH – Adrenocorticotrophic Hormone

ADT – Androgen Deprivation Therapy

AR – Androgen Receptor

AS – Active Surveillance

BT – Brachytherapy

CAB – Combined Androgen Blockade

CRH – Corticotrophic-Releasing Hormone

CRPC – Castration-Resistant Prostate Cancer

CSCs – Cancer Stem Cells

CT – Computed Tomography

DHEA – Dehydroepiandrosterone

DHT – Dihydrotestosterone

DRE – Digital Rectal Exam

EBRT – External Beam Radiotherapy

EMA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

GnRH – Gonadotropin-Releasing Hormone

HDR-BT – High-dose-rate Brachytherapy

HIFU – High Intensity Focused Ultrasound

IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy

LDR-BT – Low-dose-rate Brachytherapy

LH – Luteinizing Hormone

LHRH – Luteinising hormone-releasing hormone

mCRPC – metastatic Castration-Resistance Prostate Cancer

MIR – Mortality to Incidence Ratios

PC – Prostate Cancer

PIN – Prostatic Intraepithelial Neoplasia

PSA – Prostate Specific Antigen

PSCM – Prostate Cancer Specific Mortality

RP – Radical Prostatectomy

RT – Radiation Therapy

TRUS – Transrectal Ultrasound

I. Introduction

Prostate Cancer (PC) is one of the most frequently diagnosed malignancies in males and the second leading cause of cancer-related mortality among men in the developed world.¹

² It is a heterogeneous disease with a varying natural history.³

The prostate is an exocrine gland of the male genital tract, essential for reproduction. Its main function is to secrete a set of substances that are responsible, among others, for the liquefaction of sperm after ejaculation and for preserve the sperm for fertilization, through the nutrients and bactericides present in the sperm.⁴ Sometimes, in PC particularly, due to family history disease, age or race, healthy cells tend to malfunction.

It is known that cancer is a multifactorial disease, characterized by several changes in gene expression which is responsible for dysregulation of normal cell division and differentiation. This dysregulation affects the normal balance between cell replication and cell death, favouring the growth of altered cell populations.⁵

Its incidence differs worldwide based on analysis of Prostate Specific Antigen (PSA) screening.⁶ Around 1990, PSA testing was initiating, and it led to an increasing incidence of PC. The cases were discovered because of the high PSA levels.⁷ However, PSA levels need to be correctly interpreted with prior knowledge of the clinical situation, since the lack of specificity of PSA is well established, with several causes leading to its elevation. These causes can be benign prostatic hypertrophy, prostatitis, or even recent manipulations of the prostate or biopsy. In addition, studies have shown that what is taken for normal PSA range increases with age.⁸

The PSA blood test can be used in different stages of management of PC: screening, assessment of future risk of PC development, detection of recurrent disease after local therapy and in the management of advanced disease. Still, many professional bodies are not recommending population-based PSA screening, not for being against early detection of PSA, but as a reaction to years of over detection and over treatment of clinically unimportant PC.⁸

After diagnosis, it is convenient to choose the most appropriate treatment considering the patient's clinical scenario. There are a few therapies according to the type of progression of the disease. In localized PC, Active Surveillance (AS), Radiation Therapy (RT), Cryosurgery and High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) are some therapies in current use. On the other side, in more progressive states of the disease, Androgen Deprivation Therapy (ADT), which consists in medical or surgical castration has been classified as the standard treatment for metastatic PC.⁹ Although it often leads to a positive response, it only lasts for a short

period of time. Also, if the disease evolves to Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) therapies like Chemotherapy and Immunotherapy are used in this stage.

After radical prostatectomy or radiation therapy, PSA becomes detectable, and for that reason it is considered a marker for monitoring patients for cancer recurrence. Nevertheless, this marker alone is not enough to determinate if it has clinical importance.⁷

Therefore, it becomes necessary to develop and gather the existent information related to PC and its current therapies.

2. Methodology

This monograph contains a revision of the available therapies for the treatment of Prostate Cancer, including a brief description of the pathophysiology of the disease and current treatments.

The research was conducted between January and August of 2021. It was also made in the English language using terms like: “prostate cancer”, “prostate cancer therapies”, “CRPC”. The exploration of articles allowed to identify the most relevant articles published between January of 2010 and July of 2021.

For this review, about ninety-seven (97) papers were analysed, on the following databases: ScienceDirect, PubMed and Google Scholar.

3. Prostate Cancer

3.1. Epidemiology

PC is placed second on the list of most common cancers in men worldwide. It is also the most common cancer in the United States and Europe; which leads to be the major cause of cancer deaths in males.^{10; 11}

The risk factor for PC is a family history of the disease, besides from age and race.^{6; 12} However, ethnicity also plays an important role in the development of this disease. The African American population has the highest incidence rate of the disease, being 70% higher than Caucasian population.¹³ Nevertheless, the incidence of PC in black people from Africa is about four times lower than African Americans^{14; 15}, which suggests the existence of factors other than those of genetic origin, involved in the onset of this disease, including environmental factors and lifestyle.¹⁶

A study that analysed PC mortality-to-incidence ratios (MIRs) in 35 countries that had PC incidence greater than 5000 cases per year, showed that the incidence and mortality of PC varies according to the region; and it is possible to conclude that the incidence and mortality is higher in more developed regions than in less developed regions. The highest incident rate has been reported to be in North America, but the highest mortality is in Europe.¹¹

Another study suggests that men can be correctly diagnosed, between 45 and 60 years of age, with a total of three PSA measurements; which results in reducing the harm of overdiagnosis, but at the same time, have an early detection.⁸

The development of early detection strategies and approaches was significantly reflected in the incidence and mortality rates. It is possible to verify an increase of 10% in the discovery of new cancers every five years in most European countries. Regarding to mortality rates, these have been stabilized, even decreasing in some cases.¹⁷

With this epidemiological analysis, it possible to conclude that PC is more lethal in Europe and the African American population has the highest incidence. This information is essential to help understand the pathology of this disease as well its risk factors.

3.2. Pathophysiology

The prostate is an exocrine gland, part of the male reproductive system, located in the surroundings of the urethra at the base of the bladder.¹⁹ Its main function is the secretion of an alkaline fluid into the urethra that protects the sperm. This gland is the target of several pathologies, such as Benign Prostatic Hyperplasia, Prostatitis and Prostate Cancer.⁴

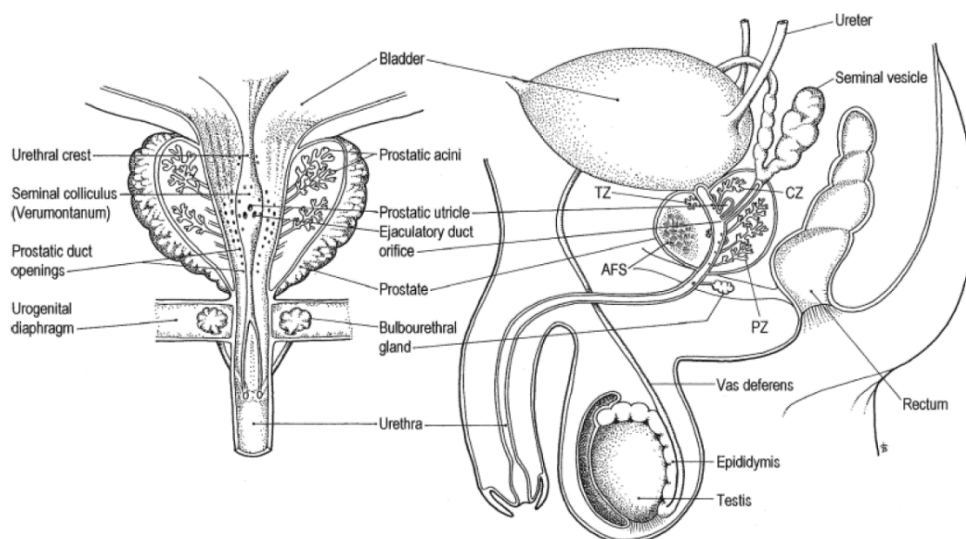


Figure 1: Anatomical position of the adult prostate and associated structures. (Adapted from ¹⁸)

Not much is known about the natural history of prostate cancer. This is due to the fact that the disease is considered to be very heterogeneous in its morphology and biological behaviour. Adenocarcinoma is the most common form of PC, being diagnosed in 95% of cases.²⁰

Since the prostate capsule acts as a barrier to the expansion of the tumour, malignant cells tend to proliferate to the centre of the gland itself, thus producing detectable symptoms. As the disease progresses, cells dedifferentiate and migrate to adjacent tissues (such as the seminal vesicles and bladder) and/or metastasize via lymphatic or hematogenous system. However, the clinical course of the disease varies greatly, with some tumours remaining localized for years, while others may metastasize without any prior signs of spread.^{21; 22; 23}

Cancer cells become resistant to the hormonal therapy after 12 to 18 months of the beginning,²⁴ which leads to the evolution to CRPC, in most men with PC. Cancer Stem Cells (CSCs), a sub-population of cells, were identified and thought to be the cause of this lethal subtype of PC.²⁵

There are three types of cells, in the prostatic epithelium that can be distinguished based on their morphological characteristics, functional significance and relevance for carcinogenesis. These three types are secretory luminal cell, a differentiated androgen-dependent cell and produce prostatic secretory proteins, and its main characteristic is their expression of androgen receptor; basal cell and neuroendocrine cell.¹⁹ Tumour stroma, inflammation, and vasculature constitute the three essential parts for PC development and progression.²⁶ The stroma tissue is known for its role in cancer cell growth, invasion, survival and metastatic progression.^{27; 28}

PC progression is initiated with formation of Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN), which can progress to localized prostate adenocarcinoma, then advanced prostate adenocarcinoma with local invasion culminating in metastasis. The growth and function of the prostate relies on androgens, so the treatments for PC target the production of androgen or the Androgen Receptor (AR) itself.²⁹

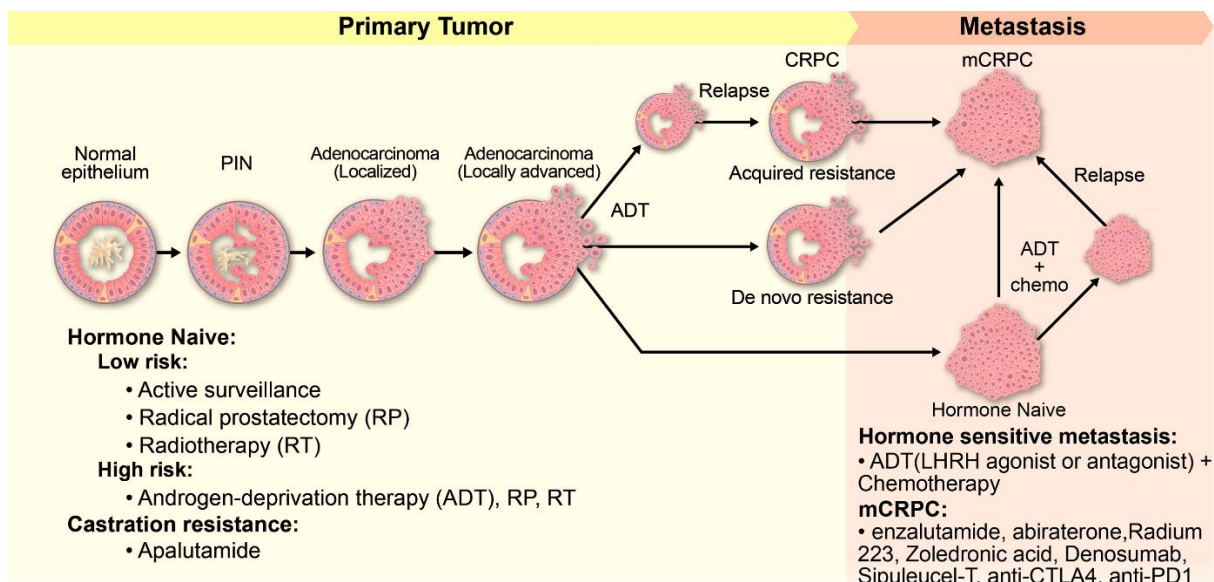


Figure 2: Prostate Cancer Progression. (Adapted from ³⁰)

Figure 2 is a summary of the progression of PC. The diagnosis of PIN is defined by proliferation of the luminal cells with dysplasia along the ducts. PIN progresses to localized prostate adenocarcinoma, which then becomes an invasive carcinoma as the basal cell layer is degraded and cancer cells attack through the basal lamina. Locally advanced PC tends to metastasize in the first place to lymph nodes and then to distant organs, including bones, which is the most common site of metastasis, but also liver and lungs. In bone metastasis, there is a dynamic interaction between the cancer cells, osteoblasts, and osteoclasts, that result in constant bone formation and destruction – this process supports cancer cell survival as well tumour growth.

AR dependent localized advanced prostate adenocarcinoma can initially respond to ADT and halt the progress to CRPC, and also can display *de novo* resistance to ADT. Similarly, AR dependent hormone-naïve metastatic tumours initially respond to ADT and then progress to metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). AR indifferent hormone naïve metastatic tumours display *de novo* resistance.³⁰

To choose the appropriate treatment, it is required to consider the tumour stage and previous treatments. Also, to understand certain treatments it is necessary to understand the information about the physiopathology of PC, but also the mechanisms that are target of current therapies.

The hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-adrenal axes regulate the secretion of androgens, in other words, the pituitary regulates testosterone and release

from testes through Luteinizing Hormone (LH). The hypothalamus controls the pituitary gland via Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) and Corticotropin-Releasing Hormone (CRH), and these two hormones stimulate the production and release of gonadotropins and Adrenocorticotropic hormone (ACTH). The binding of ACTH to its receptors triggers the biosynthesis of dehydroepiandrosterone (DHEA). Testosterone is synthesized from cholesterol with DHEA and androstenedione as intermediate metabolites. DHEA and its sulphate form are the main androgens in circulation. They can be converted to testosterone in the skin, for example, by hydroxysteroid dehydrogenases. Then, testosterone is secreted to the systemic circulation, and in the presence of 5 α -reductase converts *in situ* the generated testosterone to dihydrotestosterone (DHT), in the prostate. After, the secreted testosterone and DHT in circulation are distributed to the prostate, they bind and activate the AR.¹

Both DHEA and androstenedione, the major source of 19-carbon steroids in absence of gonadal testosterone, are similarly synthesized in the adrenal cortex, secreted into circulation, and converted to testosterone and DHT in the prostate.

It is possible to conclude that adrenal production of androgen can persist, and PC can also synthesize and be the source of its own androgens.

Figure 3 describes the production of androgens mentioned before. It also shows what CYP17 inhibitors can act in multiple points of the hypothalamic–pituitary–gonadal and hypothalamic–pituitary–adrenal axes.¹

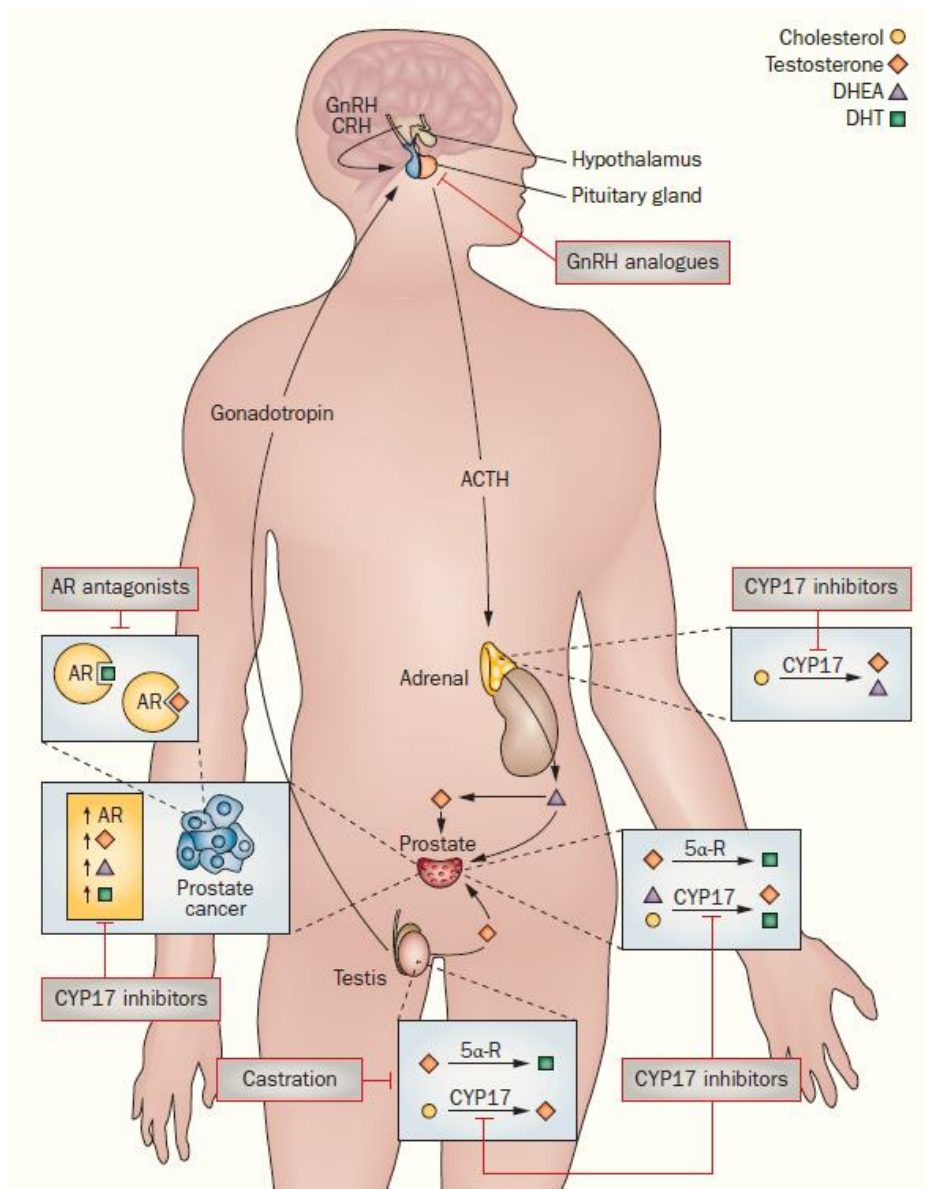


Figure 3: Production of androgens. (Adapted from ¹)

3.3. Detection

The detection of PC consists in detecting the disease in early stages in patients, with special attention to asymptomatic individuals. The goal is to reduce the mortality attributed to this cancer, allowing a better prognostic of the disease, and administration of a proper treatment to the patient.

To diagnose PC, the determination of PSA levels is mandatory, as it is considered the “gold standard”.³¹ PSA, or kallikrein-3, is a glycoprotein formed by the prostate gland, and its functions are liquefying serum, promote sperm motility and dissolve cervical mucus.⁸ PSA is produced almost exclusively by the cells of ductal epithelium of the prostate. It is usually found

in seminal liquid and has as function to liquefaction the ejaculate.³² It is important to mention that PSA is specific to the prostate gland, but not of PC.³³

Besides its low specificity and sensibility, it is the biomarker with most use in diagnostics, prognostics and monitorization of PC treatments. Although the PSA test is accepted as a method of early detection of the disease, there is still some controversy related to its use, mainly due to its limitation in sensibility and specificity. Increased values of this protein (>4 ng/mL) may be associated with benign situations such as Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), prostatitis, among other.³⁴ Also, to obtain a correct diagnosis, rectal touch and biopsy of the tumour may be necessary.³⁵

In literature, it is possible to find that the size of the prostate gland grows with age, and, consequently, increases the plasmatic levels of PSA. About 75% of positive values of PSA are false positives. Added to that, not all patients with PC show elevated PSA levels.³¹ In order to improve the specificity of PSA in the early detection of PC, especially for values in the range of 4 to 10 ng/mL, some alternatives were proposed, including the speed of PSA^{36; 37}, the density of PSA,³⁸ age-adjust PSA,³⁹ and molecular forms of PSA.^{40; 41}

This detection can be possible at an early stage due to the screening of PSA levels, and its classification requires parameters such as PSA, local tumour spread and the histological degree of differentiation, the Gleason Score.³¹

4. Therapies

Prostate Cancer presents a large variability related to its biological behaviour. Clinical results showed that the combination of Digital Rectal Exam (DRE), PSA levels and Transrectal Ultrasound (TRUS) of the prostate is a good way to diagnose PC in asymptomatic patients.

For the evaluation of the histological grade, the Gleason Score is used, and although is a system developed over forty years ago, it remains the most used in clinical practice and research, consequently representing one of the few well-established prognostic indicators for prostate cancer. This system measures the degree of glandular differentiation and the growth pattern of the tumour comparative to the prostatic stroma, assigning a number from number 1 (well differentiated, which means less aggressive growth) to number 5 (least differentiated, and with highest aggressive pattern). Afterwards, the final score is to add the most two common patterns. So, it must be added the numbers of the primary pattern (predominant) and the secondary pattern (the second most common), in order to obtain a combined score, for each tumour, and that can be in the range between 2 and 10. A score of 2, 3 or 4 indicates

a presence of a well differentiated tumour; a score of 5 or 6 indicates a moderately differentiated tumour and a score of 8, 9 or 10 indicates a poorly differentiated tumour. A score of 7 means a more aggressive tumour than a moderately one but less than a poorly differentiated lesion. In conclusion, the greater the Gleason score of a tumour, the more likely it is to exhibit aggressive behaviour.^{42; 43}

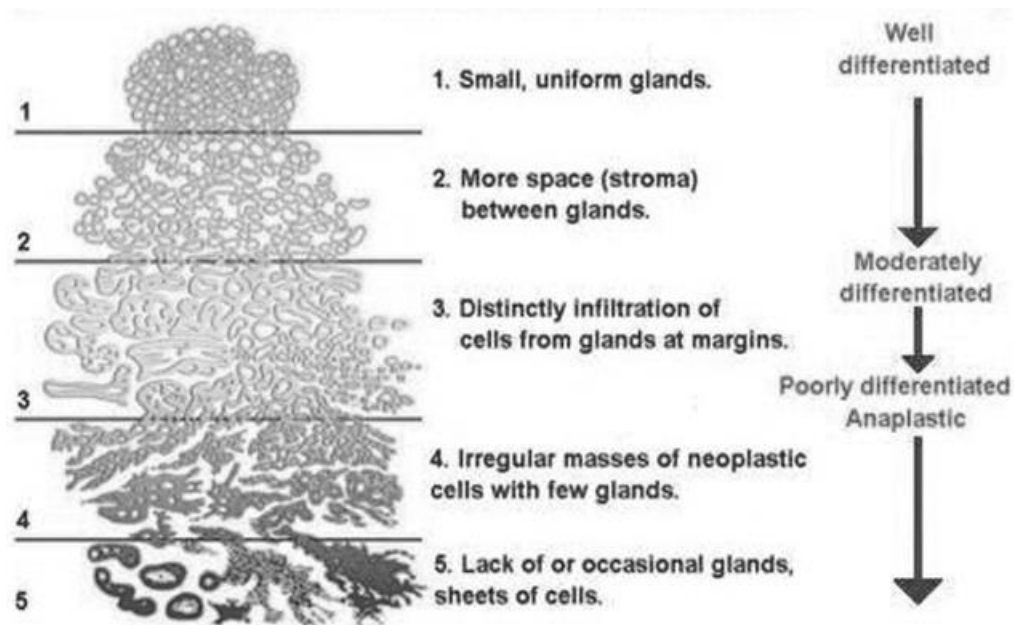


Figure 4: Gleason's Pattern Scale. (Adapted from ⁴⁴)

The therapies of choice and treatment strategy, are not only decided based on the stage and grade of the cancer; but also, on the general health and life expectancy of the patient.¹

At an early stage of the disease for some men, localized therapies like prostatectomy and radiotherapy, are usually employed; in some cases, focal cryotherapy is also used.¹ One study suggests that “low-risk” prostate cancer in older man result in an increased risk of Prostate Cancer-Specific Mortality (PCSM), when the approach is non-curative.⁴⁵

Despite new advances in medicine and early diagnosis, aggressive treatment, and an appropriate use of hormonal therapy, PC patients sooner or later relapse.⁴⁶ Resistance to ADT, and subsequently to chemotherapy continues to be the cause of treatment failure in PC patients, as well as mortality.⁴⁷

4.1. Localized Prostate Cancer

Localized PC is defined as the tumour is confined to the prostate gland and its most adjacent tissue, without metastasis. For this type of PC, treatment option includes active surveillance, radical prostatectomy, and radiotherapy, as most common.⁴² These ordinary therapies although revealing more effectiveness in long-term tumour control, show important side effects as consequence of damaging surrounding structures such as urinary incontinence, sexual dysfunction, and bowel toxicity.^{48; 49}

However, focal therapies that act on a target area, for example HIFU, raise the possibility of reduction of side effects, combining adequate safety profile with effective local tumour control.^{50; 51}

4.1.1. Active Surveillance

Nowadays, several number of PC, detected by screening of PSA levels, are small, well differentiated, and with possible low risk of progression tumours. Therefore, patients with this type of PC may not require treatment or it can be postponed for a long period without significant decrease in cure opportunity.

AS is defined as the delayed therapeutic, associated with a very close patient monitoring. The treatment establishment with curative intent is only conducted if it pathology progression is shown.⁴²

4.1.2. Radical Prostatectomy

One third of men develop PSA recurrence within 5 years of a Radical Prostatectomy (RP).⁸ This treatment involves the surgical removal of the entire prostate gland, seminal vesicles, as well as the excision of adjacent tissues, in order to obtain negative surgical margins.⁴²

At the moment, there are other approaches to perform radical RP: laparoscopic and robotically assisted laparoscopic routes – which have the theoretical advantages of reducing morbidity, faster recovery, shorter hospitalization stay and catheterization, and continue to maintain the effectiveness of oncological control of other techniques.⁵²

Moreover, the removal of the prostate when the PC is confined to the gland has a higher chance of cure.⁵³

4.1.3. Radiation Therapy

RT can be used as first treatment or in combination with other therapies, following prostatectomy in patients with locally advanced disease.⁵⁴

RT, using external x-rays, may be considered after RP because has the potential to eradicate any PC cells left behind, and can reduced the number of patients whose cancer metastasises to other parts of the body. RT after RP should be considered if high risk characteristics are present. However, radiotherapy increases the risk of side effects, influencing bladder and the bowel function.⁵³

4.1.3.1. External radiation

External radiation can be known as External Beam Radiotherapy (EBRT).⁵⁵ This therapy uses an external source of radiation to treat the prostate gland and surrounding normal tissues. Currently, external radiation is performed using the three-dimensional conformal technique, in which the dose controlled as well as the area/volume to be treated, and is carried out in a very differentiated, controlled, and precise way, using Computed Tomography (CT) planning and control, using very sophisticated software and equipment.⁵²

However, conventional radiotherapy can increase toxicity due to radiation effects on the bladder and rectum. To avoid this, a newer method, Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT), has been developed to use intensity-modulated beams that can deliver multiple intensity levels and allowing concave dose distributions and dose gradients with tighter margins than those which are possible in conventional methods. IMRT has an advantage because it can avoid close proximity to the organs and reduce any risk of toxicity.⁵⁶

A study has suggested that the use of ADT for four months before and during RT, was correlated to a decrease of disease-specific mortality and increased overall survival. On the other hand, the association of RT with LHRH agonists and oral antiandrogens agents was shown to induce apoptotic regression in androgen-responsive cancer,⁵⁷ improving the survival free of metastatic disease. However, besides the improvement in overall survival, it caused increased toxic side effects. These toxic side effects are potentially mitigated with the use of a combination of ADT and radiotherapy.⁵⁸

4.1.3.2. Brachytherapy

Brachytherapy (BT) is a therapeutic alternative that consists of inserting radioactive implants inside the prostate gland, with ultrasound monitoring. It consists in the implantation

of radioactive “seeds”, usually from iodine-125, gold or palladium.⁵² This treatment is reserved to men with low to intermediate risk disease without clinical or radiological evidence of extra prostatic involvement.

The patient is anesthetized and under ultrasound control, catheters that are introduced will allow the administration of the radioactive isotope needles. BT has the advantage of being a low morbidity outpatient method.⁵⁹

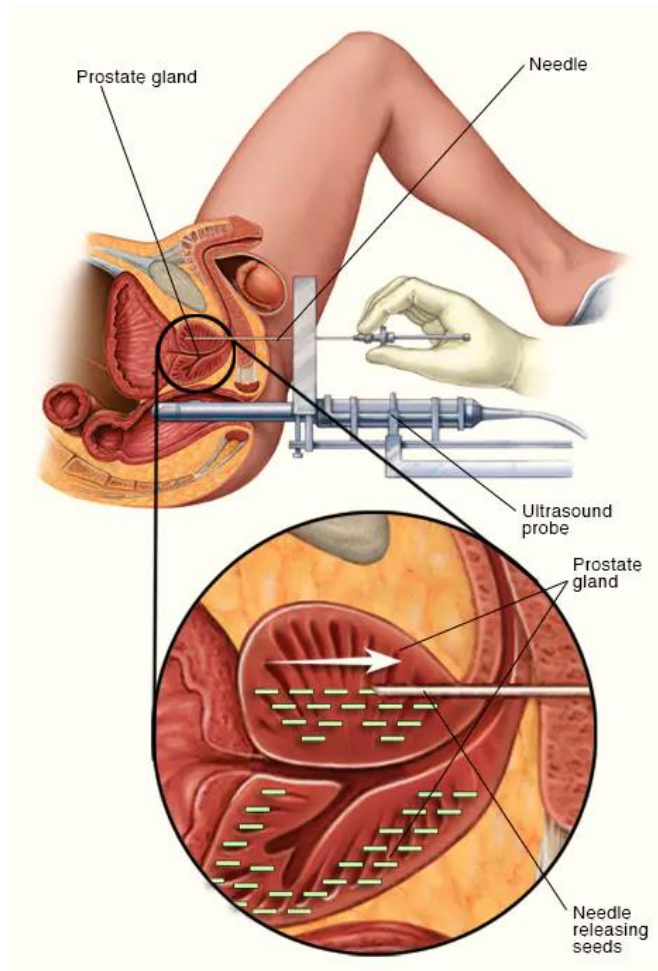


Figure 5: Brachytherapy. (Adapted from ⁶⁰)

This variant of radiotherapy, as well as high-dose-rate (HDR-BT) and low-dose-rate (LDR-BT), can be given alone or in association with EBRT. In HDR-BT temporary implants are used, as opposed to LDR-BT, where the implants are permanent. The association with EBRT is an adopted approach in patients with intermediate to high-risk disease.^{55: 59}

This technique allows to aggressively handle the tumour, in a less invasive way, with little interference in the patient’s life. Patients treated with BT show a high quality of life.⁵⁹

4.1.4. Cryosurgery

This technique consists in the destruction of tumour cells through freezing temperatures (temperatures around -40°C). Thus, cell death occurs due to the formation of intracellular ice crystals, as well as the induction of apoptosis and an inflammatory cascade.⁶¹

Prostate cryotherapy is a minimally invasive surgery, with an acceptable seven-year results examining biochemical disease free survival,⁶² and other possible benefits such as preservation of health-related quality of life, it is outpatient, with minimal invasive nature, and relatively convenient postoperative recovery.

Cryosurgery is a current therapy that offers an effective and reliable alternative for the primary treatment of localized PC.⁶³

4.1.5. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

This technique consists in the use of high-intensity ultrasound, emitted by a transducer, and focused by a computer-controlled device with an appropriate software, in which a sequential scan of the entire prostate is performed. In HIFU, the transducer can be positioned inside or outside a body cavity, for example transrectally or transurethrally,⁶⁵ and then focused on a fixed point.⁶⁶ The process is repeated until the region of interest has been ablated.⁶⁷ The treatment is monitored in real time by ultrasound.⁵²

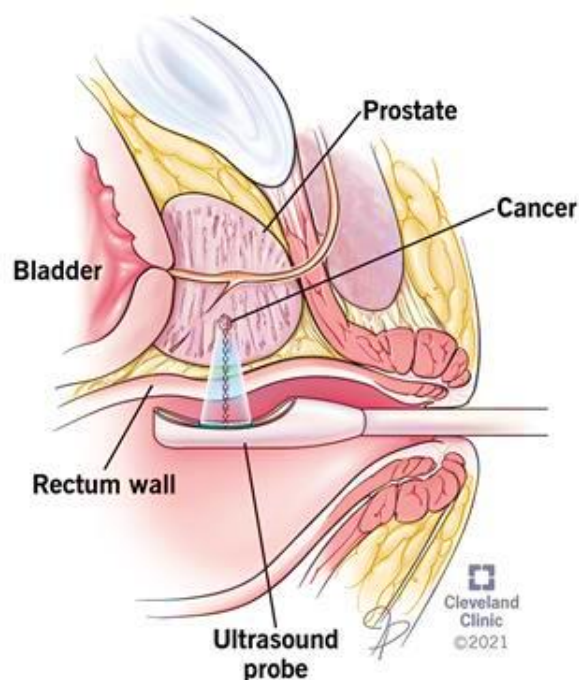


Figure 6: HIFU (Adapted from ⁶⁴)

A study suggests that HIFU is a minimally-invasive focal therapy strategy, that seems to result in short-term to medium-term cancer control, it is realistic in daily practice with low rate of complications, no need for ionizing radiations, and satisfactory results.^{66; 68; 69}

4.2. Metastatic Prostate Cancer

ADT is the “gold standard” treatment of advanced PC⁷⁰ before the emergence of castration resistance. This therapy should be continued in patients with CRPC, even those undergoing chemotherapy or using new hormonal agents. Permanent stimulation of androgen receptors is critical for prostate tumours to progress despite ADT.⁷¹ It is recognized that ARs and their binding dependent signalling, commonly remain active and increase testosterone levels in men, corresponding to castration levels.⁷² After medical or surgical castration, extragonadal sites such as the adrenals, keep the production of androgens persistently low.⁷¹ Standard hormonal therapies, although inhibiting the synthesis of gonadal androgens, have no effect on androgens synthesized by the adrenal glands or other extragonadal sites, that can produce up to 10% of the number of total androgens.⁷³ It should be noted that there are tumours that acquire the ability to transform adrenal steroids into androgens, therefore contributing to the conservation of androgen receptor activation.

Also noteworthy is that increased CYP17 expression has been demonstrated in men with CRPC. All these evidences mentioned above, allow to reach the conclusion that CRPC is not, in fact, independent of androgen and that sometimes its activity remains related to hormones. In conclusion, the inhibition of persistent production of androgens and the signalling mediated by its receptors, constitutes important therapeutic strategies for mCRPC approach.⁷¹

4.2.1. Hormonal therapy

4.2.1.1. Androgen Deprivation Therapy (ADT)

Androgens, such as testosterone and DHT, stimulate PC cells to grow. ADT, which consists in blocking the synthesis of androgen and its secretion, is one of two major possibilities to limit the exposure of prostate cancer cells to androgens. The second way includes obstruction of the AR using receptor antagonists.¹ Gonadal testosterone is the main source of circulation androgens. For ADT to be effective against PC, the decline in serum testosterone must correspond to a decrease in intraprostatic androgens.^{74; 75} Despite lowering testosterone

serum levels through ADT, adrenal production of androgens can persist as well as the production of androgens by the cancer, as mentioned before.

With ADT, serum testosterone declines approximately 94%, but intraprostatic concentration of testosterone and DHT only declines about 70 to 80%. This smaller decline is hinted by the correlation of DHEA with DHT and intraprostatic testosterone.⁷⁵

ADT is used to lower the androgen levels produced in the testicles. It is achievable pharmacologically by two options: with medical castration, which is preferred by patients because of the psychological effects and irreversible nature of the second option, surgical orchiectomy.⁷⁶

As mention before, there is a survival increase in patients that use ADT adjuvant to RT in men with intermediate to high risk, locally advanced PC, but also in high survival in men treated with ADT after RP.^{77; 78}

In conclusion, ADT is used as lead therapy for advanced prostate cancer, and to treat localized disease in combination with other therapies.⁷⁰ Even though ADT offers one to two years of remission in most patients, cancer cells become resistant with the appearance of mCRPC.⁷⁹

a. Chemical castration

Medical castration involves the use of drugs that block the synthesis of testosterone or block the AR. These agents can be administered in monotherapy or in combination. Examples of drugs that block the synthesis of testosterone include Luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonists and Luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) antagonists. LHRH agonists can lower androgen levels just as properly as orchiectomy, by blocking the synthesis of testosterone. LHRH agonists work to decrease luteinizing hormone production heading to decrease gonadal production of testosterone. LHRH agonists can be injected or put under the skin as implants. At first glance, after use LHRH agonists, testosterone levels tend to increase before a radical decrease. This effect is caused by the action mechanism of these drugs, and it is called flare. This flare can be prevented by using antiandrogens. LHRH antagonists are used in advanced PC and function marginally different from LHRH agonists.

On the other hand, examples of drugs which block the androgen receptors are antiandrogens. Antiandrogens work at the ARs, which can stop the androgens and, consequently, stop the cancer growth. An antiandrogen can be added to a treatment if LHRH agonists or antagonists are no longer working on their own, or in case of orchiectomy; it is

also given to prevent a flare when LHRH agonists are being used; it can be used combined with orchiectomy or an LHRH agonist, and this combination therapy it's called Combined Androgen Blockade (CAB).^{80; 81; 82; 83}

b. Surgical castration

Surgical castration consists in a bilateral orchiectomy, which consists in the removal of both testicles. Orchiectomy, although it is a type of surgery, it is used to lower androgen levels produced in the testicles.

4.2.2. Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC)

Although most of PC initially respond to ADT, the disease regularly progresses to CRPC.⁸⁴ After development of CRPC, patients are usually treated with secondary hormone therapies that later deplete androgen concentration, or directly bind and inhibit AR.⁸⁵

CRPC it is known as a disease progression, despite of castrate levels of testosterone, and it can take forma as only PSA elevated levels (biochemical progression), symptomatic progression or metastatic disease – mCRPC – (radiographic progression).⁴⁶

4.2.2.1. Chemotherapy

Chemotherapy is usually used in the metastatic and symptomatic phases. Most of the medicines used in oncology have been used in monotherapy or in combination with other medicines. Chemotherapy is currently used in androgen-independent disease.⁸⁶

a. Docetaxel

Docetaxel chemotherapy, in mCRPC, is one of the treatments that has showed survival benefit.⁴⁶ It is the first chemotherapy agent to show improved quality of life with mCRPC. A great advance in the treatment of CRPC occurred with the emergence of this agent, that belongs to the taxane family, and which performs its function by binding to microtubule tubulin and stabilizing it, thus inducing a blockage of the cell cycle and inhibition of cell proliferation.⁸⁷

Docetaxel, given once every three weeks, was approved by Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) in May and November of 2004, respectively, for the first line at cytotoxic treatment of mCRPC.⁸⁸

b. Cabazitaxel

Cabazitaxel is a semi-synthetic taxane design to overcome resistance to Docetaxel. Pre-clinical studies have shown that this agent has an antitumour activity equal to or greater than Docetaxel, even in cells resistant to it.⁸⁹

Cabazitaxel was approved by the FDA in June 2010 and by EMA in March 2011 for the treatment of mCRPC in patients previously treated with Docetaxel. Two studies evaluated Cabazitaxel as a first line agent in PC treatment.⁹⁰

4.2.2.2. CYP17 inhibitors

a. Abiraterone acetate

The testes, adrenal glands and prostate cancer cells are the different sites that androgens can be secreted from. In all three sites the production of androgens depends on the catalysis of one enzyme: CYP17. This enzyme is responsible for the conversion of pregnenolone and progesterone to DHEA and androstenedione, which are the precursors of testosterone and DHT; the inhibition of this enzyme can totally block the production of enzymes. Abiraterone Acetate (AA) decrease testosterone levels by blocking androgen production in non-gonadal tissues.²⁹

The abiraterone acetate, abiraterone is the active metabolite, is the first CYP17 inhibitor approved by FDA, in 2011.¹ AA is a new oral agent that selectively inhibits isoform 17 from cytochrome P450 (CYP17), a key regulator of extragonadal androgen synthesis. Phase I/II studies using AA in men with CRPC have shown a good response of PSA levels and a partial response at radiological level in men with bone and soft tissue metastasis.^{91; 92} It should be noted that patients who are being treated with AA should continue to receive treatment with LHRH agonists or antagonists, as the isolated activity of abiraterone remains unknown. AA is not recommended in patient with non-metastasized CRPC.⁹²

4.2.3. Immunotherapy

Immunotherapy uses immune system of the patient to eradicate tumour cells. This type of therapy approach involves cancer vaccines, which target the cancer with educated T-cells through endogenous T-cell receptors, for example Sipuleucel-T.^{93; 94} This cancer vaccine was the first FDA approved immunotherapy for PC, and its use is expected to improve survival for patients with advanced metastatic PC.²⁹

Comparable to chemotherapy, immunotherapy is currently used in androgen-independent disease.

4.2.3.1. Sipuleucel-T

Sipuleucel-T is a vaccine derived from CD54+ dendritic cells, which are taken from the individuals and then combined with a fusion protein (composed by Prostatic Acid Phosphatase and Granulocyte and Monocyte Colony-stimulating factor), with the aim of stimulating an immune response against mCRPC.⁹⁵

It should be noted that, in patients previously treated with chemotherapy, the results of the treatment with the vaccine, although positive, were not as significant. With that in mind, although treatment has been approved for all patients with asymptomatic or mildly symptomatic mCRPC, this vaccine will have greater efficacy in naïve chemotherapy patients.⁹⁶

Sipuleucel-T is not indicated for the treatment of patients with visceral metastases. The optimal sequence of therapeutics options that improve survival has not yet been determined, which means it is unknown if Sipuleucel works in combination with other therapies.

4.2.3.2. ProstVac-VF

ProstVac-VF is a vaccine composed by two recombinant viral vectors, each encoding PSA transgenes, and three co-stimulatory molecules (B7-1, ICAM-1 and LFA-3), capable of stimulating the local immune response.

This vaccine is administered subcutaneously over several months, and, unlike Sipuleucel-T, is not a personalized product and its production is relatively cheap.⁹⁷

4.3. Future perspectives

Clinical diagnosis and treatment had a tremendous evolution over decades and, consequently, cancer survival too. However, despite the best initial therapy, a significant number of patients will develop biochemical failure, which will lead to progressive PC and death. Despite the previously described therapies, their effectiveness remains limited, so the research and development of new treatments are still motivated. Several clinical trials are being conducted with the aim of expanding knowledge of PC pathophysiology, in order to identify targets and new therapeutic strategies on which the new therapeutic drugs can be more effective in a safe approach.⁷

5. Critical Analysis

There are few current therapies used in Prostate Cancer. Despite the high mortality of this cancer, it is necessary to keep in mind that new treatments are undergoing clinical trials, and it is envisioned to reduce this high rate of mortality.

In the most initial forms of PC, especially in localized ones, exists further knowledge and more current therapies that can be applied. To begin with, AS is limited to closely monitoring the patient and is only used in individuals with low probability of tumour progression. This therapy although being effective, in my opinion, could be also a risky one, due to the fact of symptoms could be misinterpreted and have worst repercussions.

More radical treatments involve RP, which is more effective when the cancer is limited to the prostate gland only. RP has a high effectiveness and reliable results, which makes it an appropriate approach in certain types of PC. However, it can have side effect such as incontinence and sexual dysfunction. Associated with RP, RT can be a very suitable combination, RT can eliminate any cancer cells left behind. This association has showed to be efficient since it covers most chances of cancer progression.

Besides combination with other therapies, RT can also be used in monotherapy. EBRT, IMRT and BT are examples of it. IMRT has been preferred over EBRT since it does not elicit as much side effects. On the other hand, EBRT can be associated to BT, in patients with intermediate to high-risk cancer.

Other therapies include cryosurgery, which has been shown that can be used as a first line treatment. This treatment shows that, even though certain therapies are used, it would not always translate as the right or most correct one; there are always therapies to be discovered, and cryosurgery is a perfect example of that.

HIFU is used as a short to medium term control, with very positive response rate, as well as lower rates of complication. The only negative aspect of this treatment is that it is only used as a short-term control and not as a long-term resolution. To get around this problem, HIFU should be associated with other therapies so that it is possible a more productive treatment.

Besides localized PC, and as explained before, the cancer can metastasize. Since PC is “fed” by androgens, ADT is used as standard treatment. However, when the cancers become resistant to castration, other therapies can be employed.

Advanced Prostate Cancer can be treated with ADT, chemical or surgical castration. Both approaches have the goal to reduce testosterone serum levels. Surgical castration is a

radical way to reduce testosterone levels by removing the testicles. On the other hand, chemical castration uses as principle the blockage of synthesis of testosterone or blocking of the AR. However, ADT is not always sufficient when the cancer progress.

When faced with CRPC, therapies are different. Chemotherapy is used in this type of cases, like immunotherapy who has been studied and new molecules are under investigation. Other therapy developed based on PC physiopathology was CYP17 inhibitors, which corroborates the fact that to treat a disease is important to know its history.

My analysis allows me to conclude that for an effective treatment it is required to know several factors, including the clinical status of the patient, comorbidities, cancer stage and status, PSA levels, among other parameters. For this reason, the choice of a suitable treatment depends on each individual, it is not a standard event of choice. Also, therapies that have positive impact on one patient may be erratic for other.

In conclusion, there are numerous treatments for PC, in monotherapy or combination, and ones more effective than other. Moreover, there are several treatments currently being investigated and impact on the standard of care of this malignancy.

6. Conclusions

Prostate cancer is one of the most common cancers within males, in Europe, and its incidence has been growing. Additionally, to this increase in cases the chance of survival has increased due to an earlier detection and more effective treatments.

It is necessary to understand the tumour in order to proceed in the most correct way, providing the best approach with the treatment. For this reason, physiopathology, as well clinical history of the patient must be known. However, the existence of uncertain knowledge about Prostate Cancer pathology makes it difficult to choose the most appropriate therapy.

At the start of certain treatments there is a favourable response. But this is of short duration, which is evidenced by the ability of tumour cells to become resistant to hormone therapy. At this stage, the disease is classified as resistant to castration, which results in a reduced quality of life and poor prognosis for the patient.

It is important to know and evaluate the current therapies that are approved at the moment, while staying up to date in therapies in investigation and that are about to be approved.

References

1. YIN, Lina; HU, Qingzhong - CYP17 inhibitors - Abiraterone, C17,20-lyase inhibitors and multi-targeting agents. **Nature Reviews Urology**. ISSN 17594812. 11:1 (2014) 32–42.
2. BANERJEE, Partha P. *et al.* - Androgen action in prostate function and disease. **American journal of clinical and experimental urology**. ISSN 2330-1910. 6:2 (2018) 62–77.
3. SEBESTA, Elisabeth M.; ANDERSON, Christopher B. - The Surgical Management of Prostate Cancer. **Seminars in Oncology**. ISSN 15328708. 44:5 (2017) 347–357.
4. MITTWOCH, Ursula - Human anatomy. **Nature**. ISSN 00280836. 261:5559 (1976) 364.
5. GRIFFITHS, A.; MILLER, J.; SUZUKI, D. - (An Introduction to Genetic Analysis. 1997).
6. ATTARD, Gerhardt *et al.* - Prostate cancer. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 387:10013 (2016) 70–82.
7. WALCZAK, Janet R.; CARDUCCI, Michael A. - Prostate cancer: A practical approach to current management of recurrent disease. **Mayo Clinic Proceedings**. ISSN 00256196. 82:2 (2007) 243–249.
8. PEZARO, C.; WOO, H. H.; DAVIS, I. D. - Prostate cancer: Measuring PSA. **Internal Medicine Journal**. ISSN 14455994. 44:5 (2014) 433–440.
9. HEIDENREICH, Axel *et al.* - EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. **European Urology**. ISSN 03022838. 65:2 (2014) 467–479.
10. BENAFIF, Sarah; KOTE-JARAI, Zsofia; EELES, Rosalind A. - A review of prostate cancer Genome-Wide Association Studies (GWAS). **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**. ISSN 10559965. 27:8 (2018) 845–857..
11. CHEN, Sung Lang *et al.* - Prostate cancer mortality-to-incidence ratios are associated with cancer care disparities in 35 countries. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 7:May 2016 (2017) 1–6.
12. JOHNS, L. E.; HOULSTON, R. S. - A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. **BJU International**. ISSN 14644096. 91:9 (2003) 789–794.
13. AW, Hsing; AP, Chokkalingam - Prostate cancer epidemiology. **Frontiers in bioscience : a journal and virtual library**. ISSN 1093-9946. 11:2 P.1199-1590 (2006) 1388–1413.
14. PARKIN, D. Max *et al.* - **Global Cancer Statistics, 2002**. ISSN 0007-9235
15. Cancer Statistics Digest Incidence in Five Continents Vols IV-VIII - [s.d.].
16. GRÖNBERG, Henrik - Prostate cancer epidemiology. **Lancet**. ISSN 01406736. 361:9360 (2003) 859–864.

17. BRACARDA, Sergio *et al.* - Cancer of the prostate. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**. ISSN 10408428. 56:3 (2005) 379–396.
18. TIMMS, Barry G. - Prostate development: A historical perspective. **Differentiation**. ISSN 14320436. 76:6 (2008) 565–577.
19. ABATE-SHEN, Cory; SHEN, Michael M. - Molecular genetics of prostate cancer. **Genes and Development**. ISSN 08909369. 14:19 (2000) 2410–2434.
20. JOHANSSON, Jan-Erik *et al.* - **Natural History of Early, Localized Prostate Cancer** Disponível em: <https://jamanetwork.com/>
21. BYAR, David P.; MOSTOFI, F. K. - Carcinoma of the prostate: Prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. **Cancer**. ISSN 10970142. 30:1 (1972) 5–13.
22. MILLER, G. J.; CYGAN, J. M. - Morphology of prostate cancer: The effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration. **Journal of Urology**. ISSN 00225347. 152:5 II (1994) 1709–1713. doi: 10.1016/s0022-5347(17)32368-6.
23. MILLER, Gary J.; TORKKO, Kathleen C. - **Natural History of Prostate Cancer-Epidemiologic Considerations** Disponível em: <https://academic.oup.com/epirev/article/23/1/14/434723>
24. LASSI, Kiran; DAWSON, Nancy A. - Emerging therapies in castrate-resistant prostate cancer. **Current Opinion in Oncology**. ISSN 10408746. 21:3 (2009) 260–265.
25. BAHMAD, Hisham F. *et al.* - Sphere-Formation Assay: Three-dimensional in vitro culturing of prostate cancer stem/Progenitor sphere-forming cells. **Frontiers in Oncology**. ISSN 2234943X. 8:AUG (2018) 1–14.
26. BAUMAN, John; MCVARY, Kevin - Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. **Asian Journal of Andrology**. ISSN 1008682X. 15:6 (2013) 713–714.
27. TAYLOR, R.; RISBRIDGER, G. - Prostatic Tumor Stroma: A Key Player in Cancer Progression. **Current Cancer Drug Targets**. ISSN 15680096. 8:6 (2008) 490–497.
28. ELLEM, Stuart J.; DE-JUAN-PARDO, Elena M.; RISBRIDGER, Gail P. - In vitro modeling of the prostate cancer microenvironment. **Advanced Drug Delivery Reviews**. ISSN 18728294. 79:2014) 214–221.
29. GAMAT, Melissa; MCNEEL, Douglas G. - Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer. **Endocrine-Related Cancer**. ISSN 14796821. 24:12 (2017) T297–T310.
30. WANG, Guocan *et al.* - Genetics and biology of prostate cancer. **Genes and Development**. ISSN 15495477. 32:17–18 (2018) 1105–1140.

31. GRILO, M. C. A. *et al.* - Papel do antígeno específico da próstata no rastreio do carcinoma da próstata Carcinoma da próstata. **Acta Urológica**. 21:2 (2004) 27–33.
32. CALAIS DA SILVA, F. - Rastreio do Cancro da Próstata. **Acta Urológica**. 2005) 11–13.
33. LEE, An Gu *et al.* - A prospective study of reducing unnecessary prostate biopsy in patients with high serum prostate-specific antigen with consideration of prostatic inflammation. **Korean Journal of Urology**. ISSN 20056737. 53:1 (2012) 50–53.
34. STEUBER, Thomas; HELO, Pauliina; LILJA, Hans - Circulating biomarkers for prostate cancer. **World J Urol**. 25:2007) 111–119.
35. HAROUN, Azmi A. *et al.* - Utility of free prostate specific antigen serum level and its related parameters in the diagnosis of prostate cancer. **Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia**. ISSN 13192442. 22:2 (2011) 291–297.
36. CARTER, H. Ballentine *et al.* - Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men With and Without Prostate Disease. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**. ISSN 15383598. 267:16 (1992) 2215–2220.
37. SMITH, D. S.; CATALONA, W. J. - Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. **Journal of Urology**. ISSN 00225347. 152:4 (1994) 1163–1167.
38. BAI, Xiaojing *et al.* - The Value of Prostate-Specific Antigen-Related Indexes and Imaging Screening in the Diagnosis of Prostate Cancer. 2020).
39. OESTERLING, Joseph E. *et al.* - Free, Complexed and Total Serum Prostate Specific Antigen: The Establishment of Appropriate Reference Ranges for their Concentrations and Ratios. **The Journal of Urology**. ISSN 00225347. 154:3 (1995) 1090–1095.
40. CATALONA, William J. *et al.* - **Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer From Benign Prostatic Disease A Prospective Multicenter Clinical Trial** Disponível em: <https://jamanetwork.com/>
41. DJAVAN, Bob *et al.* - Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-sp. **Urology**. ISSN 00904295. 60:4 SUPPL. (2002) 4–9.
42. BOLLA, M. *et al.* - Orientações sobre cancro da próstata. **European Urology**. ISSN 1098-6596. 2010) 31–47.
43. HUMPHREY, Peter A. - Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. [s.d.]).

44. **Gleason Score - Prostate Conditions** - [Consult. 20 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.prostateconditions.org/about-prostate-conditions/prostate-cancer/newly-diagnosed/gleason-score>
45. AIZER, Ayal A. *et al.* - Initial management of prostate-specific antigen-detected, low-risk prostate cancer and the risk of death from prostate cancer. **BJU International**. ISSN 14644096. 113:1 (2014) 43–50.
46. SRIDHAR, Srikala S. *et al.* - Castration-resistant prostate cancer: From new pathophysiology to new treatment. **European Urology**. ISSN 03022838. 65:2 (2014) 289–299.
47. LEÃO, Ricardo *et al.* - Cancer stem cells in prostate cancer: Implications for targeted therapy. **Urologia Internationalis**. ISSN 14230399. 99:2 (2017) 125–136.
48. SANDA, Martin G. *et al.* - Quality of Life and Satisfaction with Outcome among Prostate-Cancer Survivors. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 358:12 (2008) 1250–1261.
49. WILT, Timothy J. *et al.* - Systematic review: Comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 00034819. 148:6 (2008) 435–448.
50. AHMED, Hashim U. *et al.* - Transatlantic Consensus Group on active surveillance and focal therapy for prostate cancer. **BJU International**. ISSN 14644096. 109:11 (2012) 1636–1647.
51. AHMED, Hashim Uddin *et al.* - Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? **Nature Clinical Practice Oncology**. ISSN 17434254. 4:11 (2007) 632–642.
52. CLARK, Otávio; CLARK, Luciana - **Capítulo 48: Medicina Baseada em Evidências** [Em linha] Disponível em WWW:<URL:<http://www.sbu-sp.org.br/admin/upload/os1688-completo-urologiafundamental-09-09-10.pdf>>. ISBN 9788560566174.
53. SOLOWAY, Mark S.; GORIN, Michael A. - Re: Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. **European Urology**. ISSN 03022838. 61:5 (2012) 1065.
54. EVANS, Andrew J. - Treatment effects in prostate cancer. **Modern Pathology**. ISSN 15300285. 31:S1 (2018) 110–121.
55. ZAORSKY, Nicholas G. *et al.* - The evolution of brachytherapy for prostate cancer. **Nature Reviews Urology**. ISSN 17594820. 14:7 (2017) 415–439.
56. BAUMAN, G. *et al.* - Intensity-modulated Radiotherapy in the Treatment of Prostate Cancer. **Clinical Oncology**. ISSN 09366555. 24:7 (2012) 461–473.
57. XIA, Guangbin *et al.* - EphB4 expression and biological significance in prostate cancer. **Cancer Research**. ISSN 00085472. 65:11 (2005) 4623–4632.

58. RAYMOND, E. *et al.* - new england journal. SCD-Heft. **Heart Failure**. 364:6 (2011) 225–237.
59. VARREGOSO, João - Braquiterapia Prostática. 2006) 21–30.
60. **Prostate brachytherapy - Mayo Clinic** - [Consult. 30 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/prostate-brachytherapy/about/pac-20384949>
61. LEE, Eugene W.; HUANG, William C. - Minimally Invasive Ablative Therapies for Definitive Treatment of Localized Prostate Cancer in the Primary Setting. **Prostate Cancer**. ISSN 2090-3111. 2011:2011) 1–7.
62. BAHN, Duke K. *et al.* - Targeted cryoablation of the prostate: 7-Year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. **Urology**. ISSN 00904295. 60:2 SUPPL. 1 (2002) 3–11.
63. LIAN, Huibo *et al.* - Cryosurgery as primary treatment for localized prostate cancer. **International Urology and Nephrology**. ISSN 03011623. 43:4 (2011) 1089–1094.
64. **High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Prostate Cancer** - [Consult. 30 ago. 2021]. Disponível em: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/16541-high-intensity-focused-ultrasound-hifu-for-prostate-cancer>
65. AL-BATAINEH, Osama; JENNE, Jürgen; HUBER, Peter - Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer. **Cancer Treatment Reviews**. ISSN 03057372. 38:5 (2012) 346–353.
66. CORDEIRO, Ernesto R. *et al.* - High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. **BJU International**. ISSN 14644096. 110:9 (2012) 1228–1242.
67. U LINDNER, J. Trachtenberg, N. Lawrentschuk - Focal therapy in prostate cancer: modalities, findings and future considerations. **Nat Rev Urol**. 7:10 (2010) 562–571.
68. VELTHOVEN, R. VAN *et al.* - A prospective clinical trial of HIFU hemiablation for clinically localized prostate cancer. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**. ISSN 14765608. 19:1 (2016) 79–83.
69. NAPOLI, Alessandro *et al.* - High-intensity focused ultrasound for prostate cancer. **Expert Review of Medical Devices**. ISSN 17452422. 17:5 (2020) 427–433.
70. SHARIFI, Nima; GULLEY, James L.; DAHUT, William L. - An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. **Endocrine-Related Cancer**. ISSN 1351-0088. 17:4 (2010) R305–R315.
71. MOLINA, Arturo; BELLDEGRUN, Arie - Novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: Inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated signaling. **Journal of Urology**. ISSN 00225347. 185:3 (2011) 787–794.
72. DEBES, Jose D.; TINDALL, Donald J. - Mechanisms of Androgen-Refractory Prostate Cancer. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 351:15 (2004) 1488–1490.

73. MOSTAGHEL, Elahe A. *et al.* - Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: Therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. **Cancer Research**. ISSN 00085472. 67:10 (2007) 5033–5041.
74. ROSNER, William *et al.* - Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An endocrine society position statement. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 92:2 (2007) 405–413.
75. PAGE, Stephanie T. *et al.* - Persistent intraprostatic androgen concentrations after medical castration in healthy men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 91:10 (2006) 3850–3856.
76. MCLEOD, David G. - Hormonal therapy: Historical perspective to future directions. **Urology**. 61:2 SUPPL. (2003) 3–7.
77. D'AMICO, Anthony V. *et al.* - 6-Month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**. 292:7 (2004) 821–827.
78. BOLLA, Michel *et al.* - Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer. **New England Journal of Medicine**. 360:24 (2009) 2516–2527.
79. KOMURA, Kazumasa *et al.* - Current treatment strategies for advanced prostate cancer. **International Journal of Urology**. ISSN 1442-2042. 25:3 (2018) 220–231. doi: 10.1111/IJU.13512.
80. BOSTWICK, David G.; MEIERS, Isabelle - Diagnosis of prostatic carcinoma after therapy: Review 2007. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**. ISSN 00039985. 131:3 (2007) 360–371.
81. AJ EVANS, P. Ryan, T. Van DerKwast - Treatment effects in the prostate including those associated with traditional and emerging therapies. **Adv Anat Pathol**. 18:4 (2011) 281–293.
82. TETU, B. - Morphological changes induced by androgen blockade in normal prostate and prostatic carcinoma. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 22:2 (2008) 271–283.
83. EVANS, Andrew J. - Treatment effects in prostate cancer. **Modern Pathology** 2018 31:1. ISSN 1530-0285. 31:1 (2018) 110–121.
84. SCHER, Howard I.; SAWYERS, Charles L. - Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: Directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. **Journal of Clinical Oncology**. 23:32 (2005) 8253–8261.
85. RYAN, Charles J.; SMALL, Eric J. - Secondary hormonal manipulations in prostate cancer. **Current Oncology Reports**. 7:3 (2005) 228–233.
86. COOKSON, Michael S. *et al.* - Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. **Journal of Urology**. ISSN 00225347. 190:2 (2013) 429–438.

87. MALUF, Fernando C.; SMALETZ, Oren; HERCHENHORN, Daniel - Castration-resistant prostate cancer: Systemic therapy in 2012. **Clinics**. ISSN 18075932. 67:4 (2012) 389–394.
88. TANNOCK, Ian F. *et al.* - Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 351:15 (2004) 1502–1512.
89. BISSERY, M. - Preclinical Evaluation of New Taxoids. **Current Pharmaceutical Design**. ISSN 13816128. 7:13 (2005) 1251–1257.
90. KALINSKY, Kevin *et al.* - Outcomes in patients (pts) aged ≥ 65 years in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). **Journal of Clinical Oncology**. 39:15_suppl (2021) 1011–1011.
91. ATTARD, Gerhardt *et al.* - Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. **Journal of Clinical Oncology**. ISSN 0732183X. 26:28 (2008) 4563–4571.
92. DANILA, Daniel C. *et al.* - Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. **Journal of Clinical Oncology**. ISSN 0732183X. 28:9 (2010) 1496–1501.
93. YEKU, Oladapo; SLOVIN, Susan F. - Immune therapy for prostate cancer. **Cancer Journal (United States)**. ISSN 1540336X. 22:5 (2016) 334–341. doi: 10.1097/PPO.0000000000000223.
94. RIJNDERS, Maud *et al.* - Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibition in Urological Cancers. **European Urology**. ISSN 18737560. 72:3 (2017) 411–423.
95. SMALL, Eric J. *et al.* - Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with Sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. **Journal of Clinical Oncology**. ISSN 0732183X. 24:19 (2006) 3089–3094.
96. KANTOFF, Philip W. *et al.* - Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 363:5 (2010) 411–422.
97. LODDENKEMPER, Christoph *et al.* - In situ analysis of FOXP3+ regulatory T cells in human colorectal cancer. **Journal of Translational Medicine**. ISSN 14795876. 4:2006) 1–10.