

# Razlika u vremenu do progresije bolesti kod bolesnika s kastracijski rezistentnim metastatskim rakom prostate liječenih abirateronom i enzalutamidom

---

Sablić, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:506396>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Marko Sablić**

**RAZLIKA U VREMENU DO  
PROGRESIJE BOLESTI KOD  
BOLESNIKA S KASTRACIJSKI  
REZISTENTNIM METASTATSKIM  
RAKOM PROSTATE LIJEČENIH  
ABIRATERONOM I ENZALUTAMIDOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Marko Sablić**

**RAZLIKA U VREMENU DO  
PROGRESIJE BOLESTI KOD  
BOLESNIKA S KASTRACIJSKI  
REZISTENTNIM METASTATSKIM  
RAKOM PROSTATE LIJEČENIH  
ABIRATERONOM I ENZALUTAMIDOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Rad je ostvaren u: Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ilijan Tomaš, dr. med., specijalist onkologije i radioterapije

Rad ima 38 listova, 16 tablica i 5 slika.

## ZAHVALE

Zahvaljujem svojem mentoru, doc. dr. sc. Ilijanu Tomašu, dr. med., bez čije nesebične pomoći i savjeta ovaj diplomski rad ne bi bio realiziran, te svim djelatnicima Zavoda za onkologiju.

Najviše zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je bila neizmjerne podrška cijeloga života te prijateljima Filipu i Borisu koji su učinili ovih šest godina podnošljivim.

Zahvaljujem Mariji na svojoj pomoći i podršci koju mi je pružila.

Hvala svim pacijentima, liječnicima i profesorima koji su me učili životu i struci.

## SADRŽAJ

<b>POPIS KRATICA .....</b>	<b>II</b>
<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1 Anatomija i embriologija prostate .....	1
1.2 Histologija i fiziologija prostate .....	2
1.3 Patogeneza i patologija.....	2
1.4 Gleason sustav .....	3
1.5 Klinička slika.....	4
1.6 Dijagnoza i određivanje stadija bolesti.....	4
1.7 Liječenje .....	6
<b>2. HIPOTEZA .....</b>	<b>8</b>
<b>3. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>9</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>10</b>
4.1 Ustroj studije.....	10
4.2 Ispitanici .....	10
4.3 Metode .....	10
4.4 Statističke metode.....	11
<b>5. REZULTATI.....</b>	<b>12</b>
<b>6. RASPRAVA.....</b>	<b>24</b>
<b>7. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>29</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>30</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>31</b>
<b>10. LITERATURA .....</b>	<b>32</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>38</b>

## POPIS KRATICA

BRCA 1	gen za rak dojke (engl. <i>breast cancer gene</i> ) 1
BRCA 2	gen za rak dojke (engl. <i>breast cancer gene</i> ) 2
CT	računalna tomografija (engl. <i>computed tomography</i> )
CYP17	protein iz porodice enzima citokorma P450
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
DRP	digitorektalni pregled
GS	Gleasonov sustav (engl. <i>Gleason score</i> )
Gy	Gray, apsorbirana doza zračenja
HPC-1	gen za nasljedni rak prostate (engl. <i>hereditary prostate cancer</i> ) 1
HPC-2	gen za nasljedni rak prostate (engl. <i>hereditary prostate cancer</i> ) 2
P53	tumorski protein p53
PI-RADS	sustav izvješćivanja i podataka slikovnih prikaza prostate (engl. <i>Prostate Imaging Reporting And Data System</i> )
PSA	prostata specifični antigen
TNM	T-tumor, N-limfni čvorovi, M-metastaze

## 1. UVOD

Karcinom prostate treća je najčešća maligna bolest u svijetu nakon raka pluća i dojke, a druga kod muškaraca. Karcinom prostate nalazi se na petom mjestu po smrtnosti od malignih oboljenja u muškoj populaciji (1). U Republici Hrvatskoj rak prostate predstavlja najčešće dijagnosticirani rak muške populacije (2).

### 1.1 Anatomija i embriologija prostate

Prostata je neparna žlijezda smještena subperitonealno u medijanoj liniji male zdjelice. Često se opisuje kao organ kestenastog oblika, a nalazi se na prijelazu mokraćnog mjehura u mušku uretru. Smještena je ispod visceralne komponente zdjelične fascije, gdje se nalazi površinski obavijena prostatičnom fascijom te potom prostatičnom čahuricom. Prostata ima vrh, bazu te četiri strane. Baza prostate okrenuta je superiorno te graniči s mokraćnim mjehurom, dok vrh, apex prostatae, leži na urogenitalnoj dijafragmi, točnije na mišiću sfinkteru uretre. Vrh predstojne žlijezde nalazi se iza pubične simfize s kojom je povezuje parni *ligamentum puboprostaticum*. Četiri strane prostate su: prednja *facies anterior* (okrenuta prema simfizi), stražnja *facies posterior* (okrenuta prema rektumu od kojeg je odijeljena rektoprostatičnom Denonvillerovom fascijom), te dvije inferolateralne strane. Tradicionalno se dijeli na tri režnja, lijevi i desni, koji su odvojeni plitkom brazdom na stražnjoj strani, te srednji na gornjem dijelu između ejakulatornih vodova i mokraćne cijevi (4, 5).

Embriološki se prostata razvila iz pet skupina prostatičkih pupoljaka fetalnog urogenitalnog sinusa, ventralni lobus iz četiri para na prednjoj, dva lateralna s vanjskih strana mokraćne cijevi, a srednji iz oko dvanaest pupoljaka usko vezanih uz stražnju uretru. Stražnji lobus nastaje daljnjim rastom lateralnih pupoljaka. Podjela na pet zona prema McNealu, gdje razlikujemo prednju fibromuskularnu, periuretralnu, centralnu, prijelaznu i perifernu zonu, temelji se na otkrićima embrionalnog porijekla žlijezde (6).

Krvna opskrba prostate dolazi od prostatičnih ogranaka unutrašnje pudendalne, gornje vezikalne ili opturatorne arterije. Rjeđe se prostatična arterija odvaja iz ostalih susjednih arterija zdjelice (7). Venska se krv drenira u Santorinijev prostatični venski splet koji se nalazi dorzalno, s prednje strane prostate i uretre. Krv potom odlazi u periprostatički venski pleksus, komunicira s vezikalnim, pudendalnim i vertebralnim venskim spletom te u konačnici zaršava odtokom u



unutrašnju ilijačnu venu. Limfa iz prostate ide u unutrašnje ilijačne i sakralne limfne čvorove. Simpatička inervacija, koja stimulira izlučivanje sekreta u prostatički sinus muške uretre, dolazi od donjeg hipogastričnog spleta (8).

### **1.2 Histologija i fiziologija prostate**

Prostata je egzokrina žlijezda građena od glandularnih i stromalnih elemenata te obavijena pseudočahurom građenom od glatkih mišića i kolagena (9).

Žljezdani epitel građen je od acinusa i duktusa koji su obloženi s tri tipa stanica: luminalnim, bazalnim i neuroendokrinim. Luminalne stanice luče razne produkte, između ostalog i prostata specifični antigen (PSA), u lumen kanalića što doprinosi stvaranju prostatične tekućine. Stroma je prostate fibromuskularna s brojnim glatkim mišićima, fibroblastima, krvnim žilama i živcima, ali bez masnog tkiva. Podijeljena je u tri različite histološke zone: perifernu, prijelaznu i centralnu. Periferna zona obavijena je oko prostate, a čini 70 % tkiva normalne prostate te predstavlja ishodišnište većine karcinoma. Prijelazna zona čini 5 % tkiva žlijezde te je smještena uz mokraćnu cijev, dok se centralna zona pruža konusno od verumontanuma do baze prostate (10).

Primarna je funkcija prostate izlučivanje rijetke mliječne tekućine koja sadržava cinkove, citratne i fosfatne ione, profibrinolizin, koagulacijski enzim te mnoge druge mikroelemente. Taj prostatični sekret tijekom emisije kontrakcijama glatkog mišićja žlijezde dopijeva u mušku uretru te čini petinu do trećinu volumena sjemene tekućine (11). Takav blago lužnati sekret neutralizira kiselost tekućine sjemenovoda omogućujući bolju pokretljivost spermija (12).

Prostata fizički indirektno sudjeluje u kontroli urinacije, a kao hormonski aktivna žlijezda sudjeluje u metaboliziranju testosterona u potentniji dihidrotestosteron, ujedno i glavnog modulatora njene funkcije (13).

### **1.3 Patogeneza i patologija**

Karcinom prostate nastaje zbog mutacije njenih normalnih žljezdanih stanica (14). Ukupna incidencija adenokarcinoma prostate raste s životnom dobi, no srećom agresivnost starenjem opada (15). Poznato je da muškarci s pozitivnom obiteljskom anamnezom češće i ranije obolijevaju od težih oblika bolesti, što ide u prilog njenoj genetskoj osnovi (16).

Ne postoji pojedinačni gen odgovoran za razvoj raka prostate, iako je više genskih mutacija te preko 100 polimorfizama jednog gena povezano s istim. Važni su primjeri mutacije HPC-1, HPC-2, BRCA 1 i BRCA 2, dok je mutacija P53 relativno rijetka i povezana s metastatskom bolešću (17).

Osim nasljeđa i dobi, jedini dokazan čimbenik rizika je pripadnost crnačkoj rasi. Ostali potencijalni čimbenici rizika obuhvaćaju zapadnjačku visokokalorijsku prehranu, pretilost, različite komorbiditete te mnoge egzogene faktore. Smatra se da selenij, vitamin E i likopen imaju protektivno djelovanje (18).

Adenokarcinom prostate potječe iz acinusa prostate, a rjeđe iz duktusa, kada je povezan s lošijom prognozom. U ostalim slučajevima radi se o raku prijelaznog epitela, rabdomiosarkomu ili leiomiosarkomu (19). Na temelju agresivnosti i napredovanja bolesti adenokarcinom se u praksi dijeli na indolentni i klinički značajni (20).

U situacijama gdje postoji abnormalan i displastičan izgled stanica, a ne radi se o karcinomu, govorimo o premalignim promjenama. Prostatična intraepitelna neoplazija visokog stupnja predstavlja takvu leziju, a čini ju supstrat s benignim izgledom duktusa i acinusa okružen stanicama s velikim nukleolima bez polimorfizma. Opisana promjena, detektibilna jedino biopsijom, najvjerojatnija je prekursorska lezija raka prostate (21).

#### **1.4 Gleason sustav**

Stupanj zloćudnosti raka prostate određuje se prema Gleasonovu sustavu (engl. *Gleason score*, GS), koji je do sada najznačajniji prognostički čimbenik navedene bolesti (22). Taj sustav temelji se na mikroskopskom izgledu i arhitekturi žlijezda prostate, pri čemu patolog ocjenjuje izgled dvije najčešće histološke slike. Obzirom na zloćudnost, stupnjuje prikazano ocjenom od 1 do 5, pri čemu bi gradus 1 predstavljao normalan izgled žlijezde, dok su pri gradusu 5 prisutne gotovo isključivo abnormalne stanice tumora. *Gleason score* koji se dobije uvijek sadrži totalni zbroj te dvije ocjene, prvu najzastupljeniju te drugu najčešću. Ukoliko je prisutna jedna homogena slika, ista se ocjena ponavlja. Gleason zbroj se proteže od minimalne vrijednosti 2 do maksimalne 10. Tumori niskog gradusa agresivnosti imaju Gleason zbroj  $3 + 3 = 6$  ili manje, srednjerizični tumori  $3 + 4 = 7$ , a visokorizični  $4 + 3 = 7$  i više (23).

Novi klasifikacijski sustav, predložen od strane Svjetske zdravstvene organizacije, dijeli karcinome na pet razreda, gdje je skupina visokorizičnih karcinoma podijeljena na grupu 3 (GS 7 (4 + 3)), grupu 4 (GS 8) te grupu 5 gdje *Gleason score* iznosi 9 ili 10 (24).

### **1.5 Klinička slika**

U ranom stadiju rak predstojne žlijezde većinom je asimptomatski, iako katkad pri lokalnom urastanju prema vratu mokraćnog mjehura, uretri i sjemenim mjehurićima može uzrokovati simptome (25). Ti simptomi obuhvaćaju učestalo mokrenje, nokturiju, otežano započinjanje mokrenja, isprekidani mlaz, hematuriju i dizuriju (26). Karcinom prostate može biti povezan s problemima seksualne funkcije i performanse kao što je postizanje erekcije ili bolna ejakulacija (27).

Rak prostate metastazira u opturatorne, hipogastričke te unutarnje i vanjske ilijakalne limfne čvorove, a preko periprostatičkih, presakralnih i sistemskih vena u kosti (28, 29). Kada karcinom metastazira uzrokuje simptome ovisno o zahvaćenom organu. Metastaze uzrokuju bol i prijelome patološki promijenjenih kostiju, najčešće kralježaka, zdjelice, kukova i rebara (30).

Pacijenti se mogu prezentirati sa simptomima kompresije kralježnične moždine, što se manifestira trncima, slabošću donjih udova, boli, paralizom te mogućom inkontinencijom urina ili stolice (31). Ostali znakovi jesu anemija, uremija, gubitak tjelesne mase te kronični umor (32).

### **1.6 Dijagnoza i određivanje stadija bolesti**

Digitorektalni pregled (DRP) može pronaći abnormalnosti prostate u vidu asimetrije te suspektnih tvrdih čvorova. Iako je vrlo korisna metoda praćenja, ne smatra se definitivnim niti dovoljno pozudanom za dijagnozu karcinoma. Abnormalan nalaz DRP pronađe karcinom samo u oko 40 % slučajeva ukoliko se ne kombinira s ultrazvukom ili nalazom PSA (33).

PSA serinska je proteaza koju proizvode normalne i patološki promijenjene stanice predstojne žlijezde kako bi se sjemena tekućina održavala tekućom. Zahvaljujući tom, za organ specifičnom biljegu rak prostate može se otkriti u ranim stadijima. Iako je povišena razina PSA povezana s većom vjerojatnošću dijagnoze raka, dob pacijenta, volumen žlijezde, prostatitis te

druga benigna stanja također koreliraju s povišenim serumskim vrijednostima tog biomarkera (34).

Osim ukupnog PSA, korisna mjera je i slobodni (za proteine plazme nevezani) PSA te njihov omjer. Ukoliko je omjer viši, manji je rizik karcinoma. Ostale vrijedne izvedenice uključuju brzinu porasta i udvostručenja PSA, gustoću PSA kao i različite molekularne oblike istoga. Gustoća PSA predstavlja omjer PSA i volumena žlijezde dobivenog ultrazvukom (35).

Ultrazvuk i magnetna rezonanca glavni su vizualizacijski alati za detekciju i dijagnozu karcinoma prostate. Transrektalni ultrazvuk prvenstveno se koristi za vođenje biopsijske igle jer sam po sebi nije dovoljno specifičan za otkrivanje maligniteta prostate (36).

Magnetna rezonanca ima mnogo bolju rezoluciju mekih tkiva te sumnjive lezije identificira s velikom vjerojatnošću. U posljednje se vrijeme multiparametrijska magnetna rezonanca preporučuje kao metoda izbora za predbiopsijsku dijagnostiku (37). Različite karakteristike snimke magnetne rezonance određuju relativni rizik za prisutnost maligniteta prostate koji se izražava preko sustava izvješćivanja i podataka slikovnih prikaza prostate (engl. *Prostate Imaging Reporting And Data System*, PI-RADS), odnosno PI-RADS broja. Rezultat manji od 2 povezan je s malom vjerojatnošću zloćudne lezije, 3 je neodređen, dok je PI-RADS 4 ili 5 vrlo suspektan na karcinom. Preporuča se biopsija za sve osobe kojima je utvrđen PI-RADS 3 ili veći (38).

Biopsija prostate i dalje je zlatni standard dijagnostike adenokarcinoma. Postoji mnogo različitih tehnika izvođenja biopsije sa svojim prednostima i nedostacima. Standardni pristup je transrektalni, pri čemu se pod vodstvom ultrazvuka uzima od 6 do 24 uzorka za analizu. Sve se više rade varijacije biopsije vođene magnetnom rezonancom (39).

U procjeni kliničkog stadija bolesti, na temelju kojega se određuje liječenje i daje prognoza, najvažniji parametri su: PSA, Gleasonov zbroj nakon biopsije, broj i smještaj na tumor pozitivnih biopsijskih cilindara, proširenost na temelju tomografskog (CT) pregleda zdjelice i abdomena te nalaz scintigrafije kostiju.

Stadij bolesti određuje se prema TNM sustavu. U stadijima T1 i T2 te njihovim potkategorijama, tumor je ograničen na prostatu. Stadij T3 označava lokalno, na okolno tkivo ili sjemene mjehriće, proširenu bolest. U stadiju T4 radi se o urastanju u okolne organe. Ukoliko su zahvaćeni limfni čvorovi govorimo o N1 stadiju, dok pri N0 nema dokazanog limfogenog širenja. Ovisno gdje su prisutne metastaze, M1 stadij dijeli se na potkategorije: M1a (metastaze

u udaljenim limfnim čvorovima), M1b (koštane metastaze) te M1c (druge udaljene metastaze) (40).

### 1.7 Liječenje

Bolesnici s lokaliziranim rakom prostate mogu se aktivno pratiti, liječiti radikalnom prostatektomijom ili radioterapijom. Aktivno praćenje indicirano je u osoba s indolentnim karcinomima sporog rasta, obično u starijih bolesnika s komorbiditetima koji bi ograničili očekivano trajanje života na 10 dodatnih godina ili manje (41). Takvim se bolesnicima redovito, periodički, određuje PSA vrijednost, izvodi digitorektalni pregled te učini najmanje jedna transrektalnim ultrazvukom vođena biopsija 12 do 18 mjeseci od inicijalne dijagnoze (42).

Radikalna prostatektomija metoda je izbora u bolesnika s lokaliziranim karcinomom za koje se očekuje da će živjeti dulje od deset godina. Pri toj se operaciji uklanja čitava prostata iz male zdjelice zajedno sa sjemenskim mjehurićima te, po potrebi i procjeni kirurga, i okolnim limfnim čvorovima. Za postupak se koristi otvorena, laparoskopska ili robotski asistirana metoda operacije, a do žlijezde se dolazi transperinealnim ili retropubičnim pristupom (43).

U kirurškoj terapiji ograničenih lezija koristi se i fokalna ablativna terapija temeljena na primjeni mikrovalova, lasera, ultrazvuka ili krioterapije. Navedene metode povezane su s manje nuspojava od tradicionalne prostatektomije (44).

Radioterapija je metoda liječenja u kojoj se pruža letalna doza zračenja tumorskom tkivu uz minimalno oštećenje okolnih struktura, u ovom slučaju mokraćnog mjehura i rektuma. Provodi se na dva načina: kao brahiterapija i kao teleradioterapija. Vanjska radioterapija koristi se različitim tehnikama liječenja kao što su trodimenzionalna konformalna radioterapija, volumetrijski modulirana lučna terapija, stereotaktička radioterapija tijela ili radiokirurgija i druge. Također, postoji više uređaja kojima se može na različite načine tkivu prenijeti ionizirajuće zračenje, primjerice: linearni akceleratori, gama noževi, ciklotroni i sinkrotroni. Pri brahiterapiji, radioaktivni se izvori trajno ili privremeno smjeste u žlijezdu, često robotski asistirano i uz pomoć različitih vizualizacijskih tehnika. (45) Uspjeh je niži od radikalne prostatektomije pri lokaliziranoj bolesti (46).

Liječenje lokalno uznapredovalog raka prostate vrši se kombinacijom radioterapije i hormonske terapije (47). Metastatski rak prostate liječi se hormonskom terapijom (48).

Prostati je u fiziološkim uvjetima potreban androgen (testosteron i njegov metabolit dihidrotestosteron) kako bi normalno funkcionirala. Zbog toga je hormonski usmjerena terapija efektivna u terapiji karcinoma (49).

Inhibiranje sinteze testosterona postiže se na dva načina, kirurškom kastracijom (obostranom subkapsularnom orhidektomijom) ili medikamentoznom kastracijom. U potonjoj se za tu svrhu koriste dvije skupine lijekova: agonisti i antagonisti hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (50, 51).

Antiandrogeni su skupina lijekova koja blokira djelovanje testosterona na razini tkiva prostate, a po kemijskoj strukturi mogu biti nesteroidni (bikalutamid, flutamid, nilutamid) i steroidni (ciproteron acetat) (52).

Dio hormonski osjetljivih karcinoma s vremenom postane rezistentan na navedenu hormonsku terapiju te nastavlja rasti. Takva bolest se smatra kastracijski (androgen/ hormon) rezistentnim karcinomom prostate te zahtijeva dodatni tretman (53). Dodatno liječenje u navedenom slučaju podrazumijeva modificiranu hormonsku terapiju, imunoterapiju lijekom sipuleucel-T, kemoterapiju docetakselom ili kabazitakselom te radijem 223 (54).

Abirateron i enzalutamid hormonski su usmjereni lijekovi koji često funkcioniraju unatoč tome što je konvencionalna hormonska terapija zakazala (55).

Abirateron, aktivni oblik lijeka nastao hidrolizom abirateron acetata, ireverzibilni je inhibitor CYP17 enzima. CYP17 dio je superporodice citokrom P450 enzima koji kataliziraju stvaranje kortizola i androgena iz kolesterola (56).

Kao rezultat blokade njegove funkcije smanjuje se sinteza hormona u tkivima te se, negativnom povratnom spregom, povećava izlučivanje adenokortikotropnog hormona. Budući da sinteza mineralokortikoida nije ovisna o blokiranom enzimu pojavljuju se simptomi njihovog suviška, za primjer periferni edemi, hipertenzija te hipokalemija. Ovaj učinak blokira se dodavanjem steroida poput prednizona uz lijek (57).

Enzalutamid ireverzibilno inhibira androgeni receptor, njegovu translokaciju u jezgru iz citosola kao i interakciju istoga s DNA (58).

Pri indirektnoj usporedbi terapija enzalutamidom pokazala je značajno dulje vrijeme bez radiološke i progresije PSA vrijednosti u usporedbi s abirateronom kod osoba s prethodnom kemoterapijom i bez nje (59).

### **2. HIPOTEZA**

Vrijeme do progresije bolesti dulje je kod bolesnika liječenih abirateronom u odnosu na enzalutamid.

### 3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Usporediti djelotvornost lijekova abiraterona i enzalutamida na temelju njihovog utjecaja na vrijeme do progresije bolesti kod bolesnika s kastracijski rezistentim metastatskim rakom prostate.



## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1 Ustroj studije**

Ovo istraživanje je ustrojeno kao povijesna prospektivna studija (60).

### **4.2 Ispitanici**

Istraživanje je provedeno u razdoblju od siječnja do svibnja 2021. godine uvidom u medicinsku dokumentaciju pacijenata liječenih na Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je provedeno uz suglasnost predstojnika Zavoda i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanja Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku. Bilježili su se svi pacijenti s metastatskim rakom prostate kojima je u terapiju uključen abirateron ili enzalutamid.

### **4.3 Metode**

Podatci za analiziranje prikupljeni su obradom dostupne medicinske dokumentacije pacijenata s metastatskim kastracijski rezistentnim karcinomom prostate liječenih na Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u periodu od ožujka 2015. godine do svibnja 2021. godine. U istraživanje su uključeni svi pacijenti s dokumentiranom radiografskom ili PSA progresijom bolesti uz kastracijske vrijednosti testosterona koji su u terapiji imali abirateron ili enzalutamid. Obuhvaćeni su pacijenti s prethodnim ciklusima kemoterapije kao i oni bez njih. Iz medicinske se dokumentacije bilježilo: godište pacijenta, vrsta karcinoma, *Gleason score* i PSA vrijednost pri dijagnozi. Za operirane pacijente bilježio se datum i vrsta operacije, za pacijente koji su podvrgnuti radioterapiji datum zračenja i doza zračenja. Iz dokumentacije pacijenata prikupljali su se podatci o datumu dijagnoze metastatske bolesti, PSA vrijednosti i njihov datum određivanja, mjesto metastaziranja tumora te primljeni lijek. Za prvu i drugu liniju liječenja abirateronom, enzalutamidom te docetakselom bilježili su se datumi početka odnosno završetka terapije kao i broj primljenih ciklusa terapije, nuspojave te pauze u liječenju. Status pri datumu posljednje kontrole određen je kao „nastavak liječenja“ ukoliko bolest nije progredirala te se nastavlja prethodna terapija, „daljnja obrada“ ako je došlo do progresije, te kao „paliativna skrb“ ukoliko su iscrpljene sve terapijske opcije. Radi procjenjivanja ukupnog

preživljenja, datum smrti određen je šest tjedana od datuma posljednje kontrole za pacijente na palijativnoj skrbi te osam tjedana za progredirane pacijente koji čekaju daljnju obradu.

#### **4.4 Statističke metode**

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci su opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim T testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom ili Kruskal-Wallisovim testom. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu preživljenja koristio se Kaplan-Meierov test, a za njihovu usporedbu log-rank test. Za statističku obradu koristio se statistički program: MedCalc Statistical Software version 19.6.4 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 83 bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim adenokarcinomom prostate. Sedam bolesnika imalo je dodatnu onkološku dijagnozu i to dvije osobe karcinomom mokraćnog mjehura, te po jedna osoba s malignim melanomom, glioblastomom, planocelularnim karcinomom, karcinomom sigmoidnog kolona te naposljetku jedna osoba s nepoznatim tumorom mozga.

Središnja vrijednost (medijan) dobi je 75 godina, uz granice interkvartilnog raspona od 70 do 80 godina. Nema značajnih razlika između promatranih skupina (Tablica 1).

**Tablica 1.** Medijan dobi promatranih skupina na temelju lijeka prve linije liječenja

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid	
<b>Dob (godine)</b>	73 (69 – 75)	73 (70 – 81)	77 (70 – 80)	0,30

\*Kruskal-Wallis test

Medijan PSA vrijednosti pri postavljanju dijagnoze adenokarcinoma prostate (nadir) iznosi 44 ng/mL, uz granice interkvartilnog raspona 12 – 100. PSA je nepoznate vrijednosti za 12 osoba. Značajne razlike između skupina na temelju prve linije liječenja nije bilo (Tablica 2).

**Tablica 2.** Razlike nadir vrijednosti prostata specifičnog antigena između promatranih skupina

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid	
<b>PSA<sup>†</sup> (ng/mL)</b>	62 (33 – 150)	24 (11 – 61)	29 (10 – 100)	0,09

\*Kruskal-Wallis test

<sup>†</sup>Prostata specifični antigen

*Gleason score* ≤ 7 su imala 44 (53 %) bolesnika a ≥ 8 je imalo 35 (42 %) bolesnika. *Gleason score* je bio nepoznat za 4 pacijenta. Razlike među skupinama temeljene na prvoj liniji liječenja nisu bile značajne (Tablica 3).

**Tablica 3.** Raspodjela vrijednosti Gleasonovog rezultata prema skupinama

<i>Gleason score</i>	Ukupno (%)	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid	P*
<b>5 (2 + 3)</b>	1 (1)	0/29	1/26	0/28	0,86
<b>6 (3 + 3)</b>	6 (7)	2/29	0/26	4/28	
<b>7 (3 + 4)</b>	18 (22)	6/29	6/26	6/28	
<b>7 (4 + 3)</b>	19 (23)	7/29	6/26	6/28	
<b>8 (3 + 5)</b>	2 (2)	1/29	1/26	0/28	
<b>8 (5 + 3)</b>	1 (1)	0/29	1/26	0/28	
<b>8 (4 + 4)</b>	15 (18)	6/29	4/26	5/28	
<b>9 (4 + 5)</b>	13 (16)	4/29	5/26	4/28	
<b>9 (5 + 4)</b>	3 (4)	1/29	1/26	1/28	
<b>10 (5 + 5)</b>	1 (1)	0/29	0/26	1/28	
<b>Nepoznat</b>	4 (5)	2/29	1/26	1/28	
<b>Ukupno</b>	83 (100)	29	26	28	

\*Kruskal–Wallis test

Svi su promatrani bolesnici imali metastaze. Metastaze u kost imalo je 73 (87 %) bolesnika dok je visceralne metastaze imalo 55 (66 %) bolesnika. Razlike između promatranih skupina nisu bile značajne (Tablica 4).

**Tablica 4:** Mjesto metastaza u odnosu na promatrane skupine

	Broj (%) bolesnika				P*
	Ukupno	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid	
<b>Kost</b>	73 (88)	26 (90)	23 (88)	24 (85)	0,52
<b>Limfni čvorovi</b>	36 (43)	11 (37)	14 (54)	11 (39)	0,86
<b>Pluća</b>	10 (12)	3 (10)	4 (15)	3 (11)	0,95
<b>Jetra</b>	8 (10)	1 (3)	4 (15)	3 (11)	0,45
<b>Slezena</b>	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0,35

\* $\chi^2$  test

Operirano je 60 (72 %) pacijenata, pri tome je 43 (52 %) orhidektomiranih, 20 (24 %) prostatektomiranih te 5 (6 %) limfadenektomiranih. Ostale operacije imalo je 7 pacijenata (dvije hemikolektomije, resekcija sigmoidnog crijeva, tri resekcije mokraćnog mjehura te kraniotomija). Prisutna je statistički značajna razlika jedino u broju orhidektomiranih pacijenata (Tablica 5, Tablica 6).

**Tablica 5.** Raspodjela bolesnika s obzirom na operacijsko liječenje

	Broj (%) bolesnika prema lijeku			P*
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid	
<b>Operirano</b>	25 (86)	16 (62)	19 (68)	0,10
<b>Nije operirano</b>	4 (14)	10 (38)	9 (32)	
<b>Ukupno</b>	29 (100)	26 (100)	28 (100)	

\*  $\chi^2$  test

**Tablica 6.** Vrsta operacije u odnosu na promatrane skupine

Vrsta operacije	Broj (%) bolesnika prema lijeku			P*
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid	
<b>Orhidektomija</b>	20 (69)	9 (35)	14 (50)	<b>0,03</b>
<b>Prostatektomija</b>	7 (24)	7 (27)	6 (21)	0,89
<b>Limfadenektomija</b>	2 (7)	2 (8)	1 (4)	0,79
<b>Druge operacije</b>	3 (1)	1 (4)	3 (11)	0,59

\* $\chi^2$  test

Zračena su 44 (53 %) pacijenata, kurativno je zračeno 42 (51 %), a palijativno 10 (12 %) pacijenata.

Razlike među skupinama nisu statistički značajne (Tablica 7).

**Tablica 7.** Raspodjela bolesnika s obzirom na liječenje zračenjem

	Broj (%) bolesnika prema lijeku			P*
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid	
<b>Kurativno</b>	17 (59)	13 (50)	12 (43)	0,49
<b>Palijativno</b>	6 (21)	2 (8)	2 (7)	0,21

\*  $\chi^2$  test

Medijan doze kurativnog zračenja je 66 Gy uz granice interkvartilnog raspona 66 – 74 Gy .

Razlike među promatranim skupinama nisu značajne (Tablica 8).

**Tablica 8.** Razlike u dozama zračenja među promatranim skupinama

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid	
<b>Doza (Gy)</b>	66 (66 – 74)	71 (66 – 74)	66 (66 – 70)	0,31

\*Kruskal–Wallis test

Palijativno je zračeno 10 pacijenata, tri osobe dozom od 30 Gy, ostali s 24 Gy.

Od 83 pacijenta na prvoj liniji liječenja, njih 29 (35 %) primalo je docetaksel, 26 (31 %) abirateron, a 28 (34 %) enzalutamid (Tablica 9).

**Tablica 9.** Raspodjela bolesnika prema linijama liječenja

Terapija	Broj (%)	
	I. linija	II. linija
Docetaksel	29 (35)	4 (11)
Abirateron	26 (31)	19 (54)
Enzalutamid	28 (34)	12 (34)
Ukupno	83 (100)	35 (100)

Drugu liniju liječenja je primilo 35 pacijenata, od toga 4 (12 %) docetaksel, 19 (54 %) abirateron, a 12 (34 %) enzalutamid (Tablica 10).

**Tablica 10.** Raspodjela bolesnika na temelju lijeka druge linije liječenja

I. linija	II. linija		
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid
Enzalutamid	3	1	-
Abirateron	1	-	2
Docetaksel	-	18	10
<b>Ukupno</b>	4	19	12

Pauze u terapiji na docetakselu imalo je 7 pacijenata, na abirateronu 2 te na enzalutamidu 1 pacijent. Sve pauze trajale su 1 ciklus liječenja.

Nuspojave je ukupno imalo 14 pacijenata. Od toga 7 osoba na docetakselu, 2 na abirateronu i 5 na enzalutamidu. Najčešće nuspojave docetaksela bile su: loše opće stanje, difuzni eritem po tijelu, mučnina, povraćanje i gubitak apetita. Nuspojave enzalutamida: difuzni osip po tijelu, neredovita stolica i svrbež. Na abirateronu su najčešće nuspojave bile: umaranje, slabost i mučnina.

Najviše bolesnika imalo je progresiju bolesti na terapiji docetakselom (Tablica 11). Medijan trajanja prve linije liječenja je 5 mjeseci uz granice interkvartilnog raspona od 3 do 12 mjeseci. Vrijeme do progresije bolesti za prvu liniju liječenja značajno je dulje kod bolesnika liječenih abirateronom i enzalutamidom u odnosu na docetaksel (Tablica 12, Slika 1). Kaplan-Meierovom analizom preživljenja nema razlike u preživljenju između promatranih skupina (Slika 2). Vrijeme do progresije bolesti ne razlikuje se značajno između abiraterona i enzalutamida u prvoj liniji liječenja (log-rank,  $P = 0,77$ ).



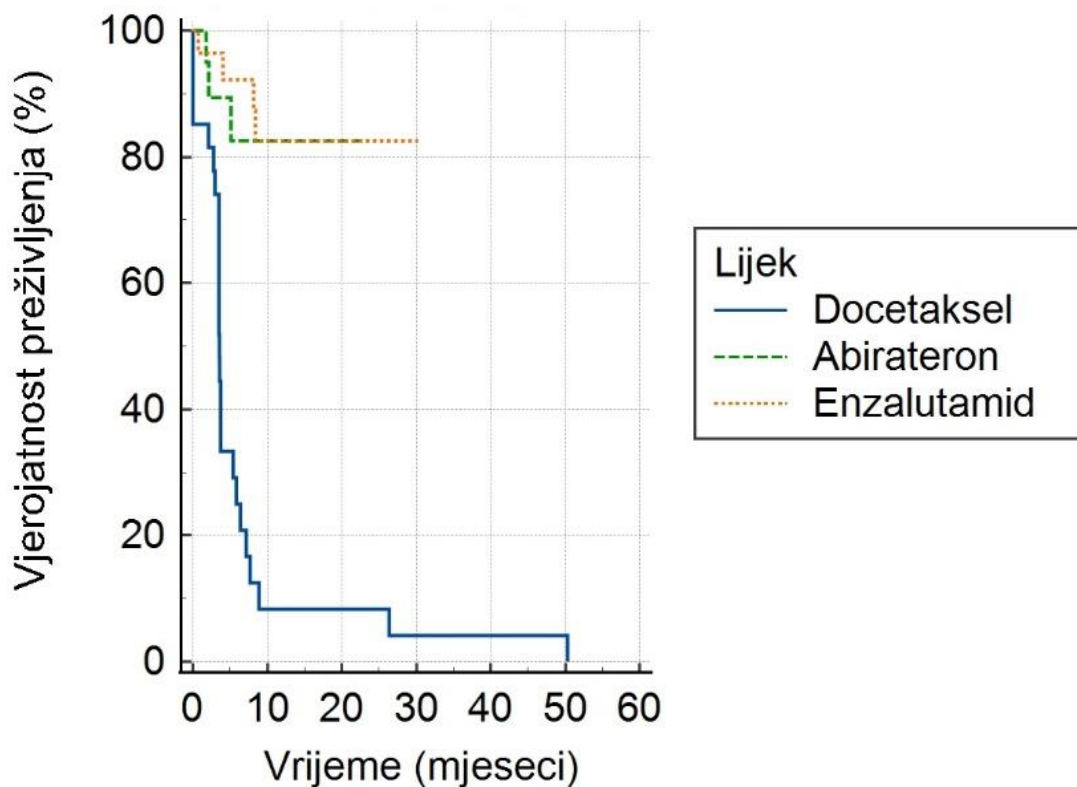
**Tablica 11.** Status bolesnika na prvoj liniji liječenja

	Broj (%)		
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid
<b>Nema progresije</b>	1 (4)	19 (86)	24 (86)
<b>Progresija</b>	26 (96)	3 (14)	4 (14)

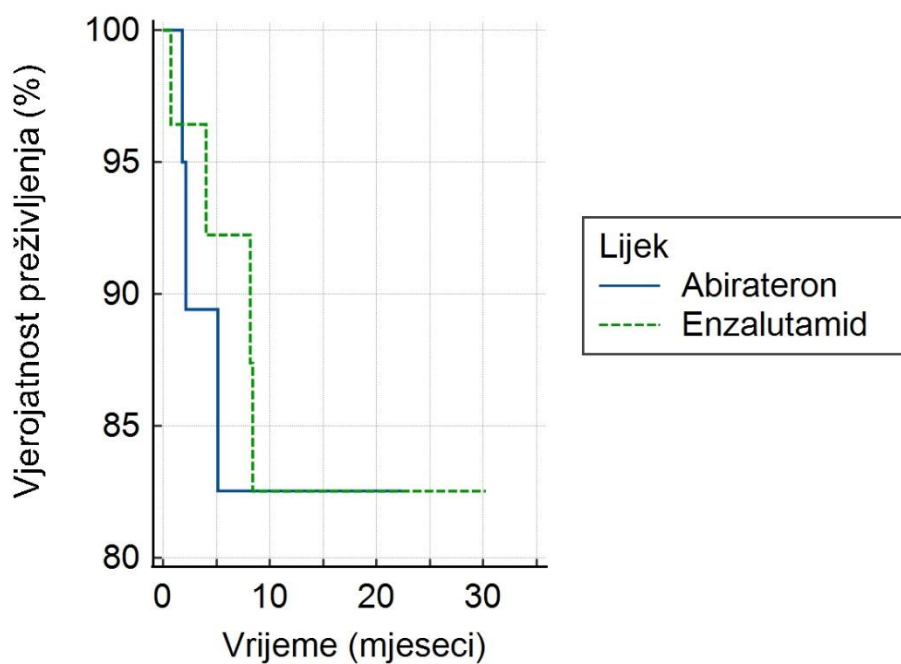
**Tablica 12.** Vrijeme do progresije bolesti za prvu liniju liječenja

	Medijan (95 %-tni interval pouzdanosti)			P*
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid	
<b>Vrijeme (mjeseci)</b>	4 (4 – 50)	5 (2 – 11)	12 (5 – 17)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Omjer rizika</b>	-	0,13 (0,05 – 0,3)	0,10 (0,05 – 0,2)	

\* Log-rank test



Slika 1. Vrijeme do progresije bolesti na temelju prve linije liječenja



Slika 2. Vrijeme do progresije bolesti na temelju prve linije liječenja za abirateron i enzalutamid

Vrijeme do progresije bolesti i postotak progrediranih bolesnika za drugu liniju liječenja ne razlikuju se značajno između lijekova (Tablica 13, Tablica 14, Slika 3).

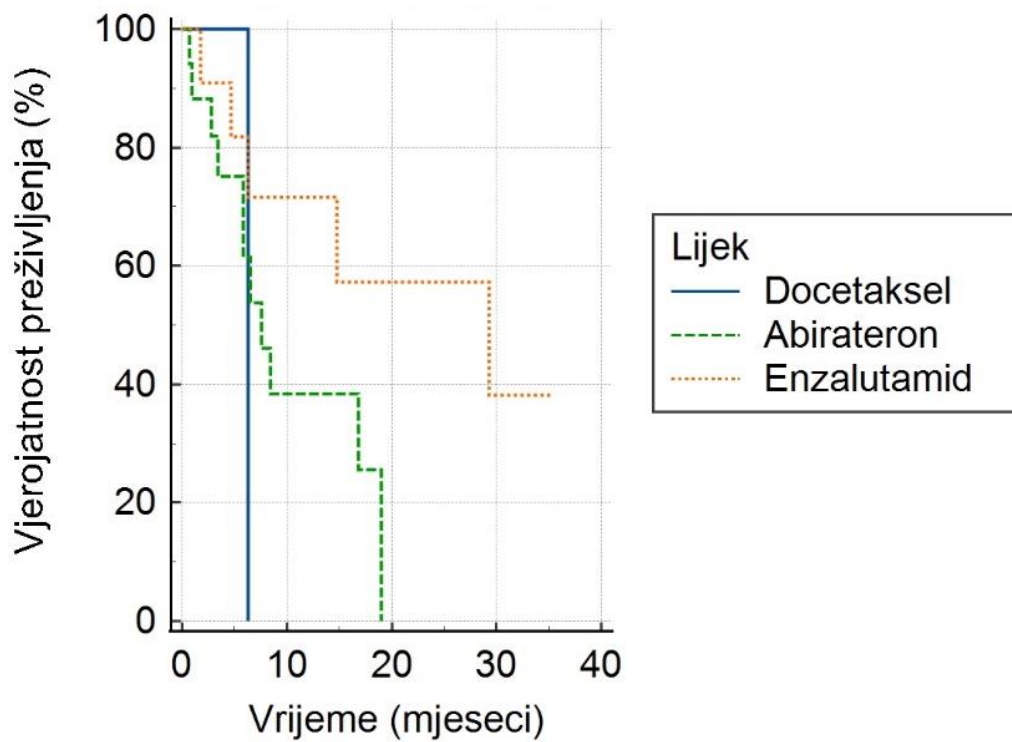
**Tablica 13.** Status pri posljednjoj kontroli za pacijente na drugoj liniji liječenja

	Broj (%)		
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid
<b>Neprogridirani</b>	3 (75)	8 (42)	6 (55)
<b>Progredirani</b>	1 (25)	11 (58)	5 (45)

**Tablica 14.** Vrijeme do progresije bolesti za drugu liniju liječenja

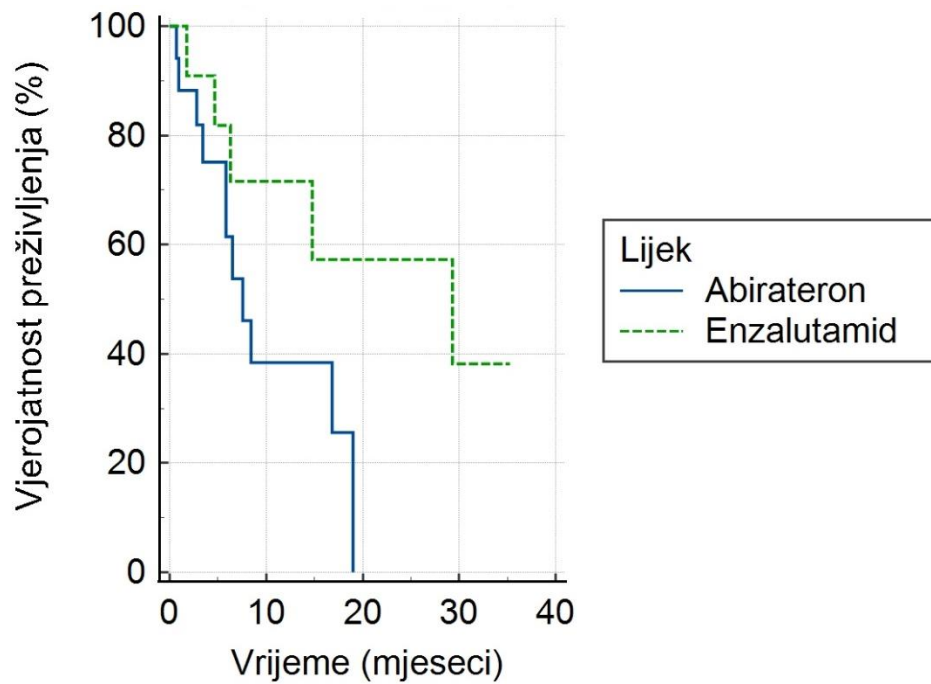
	Medijan (95 %-tni interval pouzdanosti)			P*
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid	
<b>Vrijeme (mjeseci)</b>	6 (6 – 6)	6 (3 – 19)	29 (4 – 29)	0,16
<b>Omjer rizika</b>	-	0,94 (0,07 – 11,7)	0,37 (0,03 – 4,6)	

\*Log-rank test



**Slika 3.** Vrijeme do progresije bolesti za drugu liniju liječenja

Vrijeme do progresije bolesti između abiraterona i enzalutamida kao druge linije terapije dobiveno Kaplan-Meierovom analizom (Slika 4) ne razlikuje se statistički značajno (log-rank,  $P = 0,06$ ).



**Slika 4.** Vrijeme do progresije bolesti na temelju Kaplan-Meierove analize druge linije liječenja za abirateron i enzalutamid

Medijan vremena ukupnog preživljenja pacijenata je 15 (8 – 25) mjeseci. Kaplan-Meierovom analizom se ukupno preživljenje između skupina temeljenih na prvoj liniji liječenja ne razlikuje značajno (Tablica 15, Tablica 16, Slika 5).

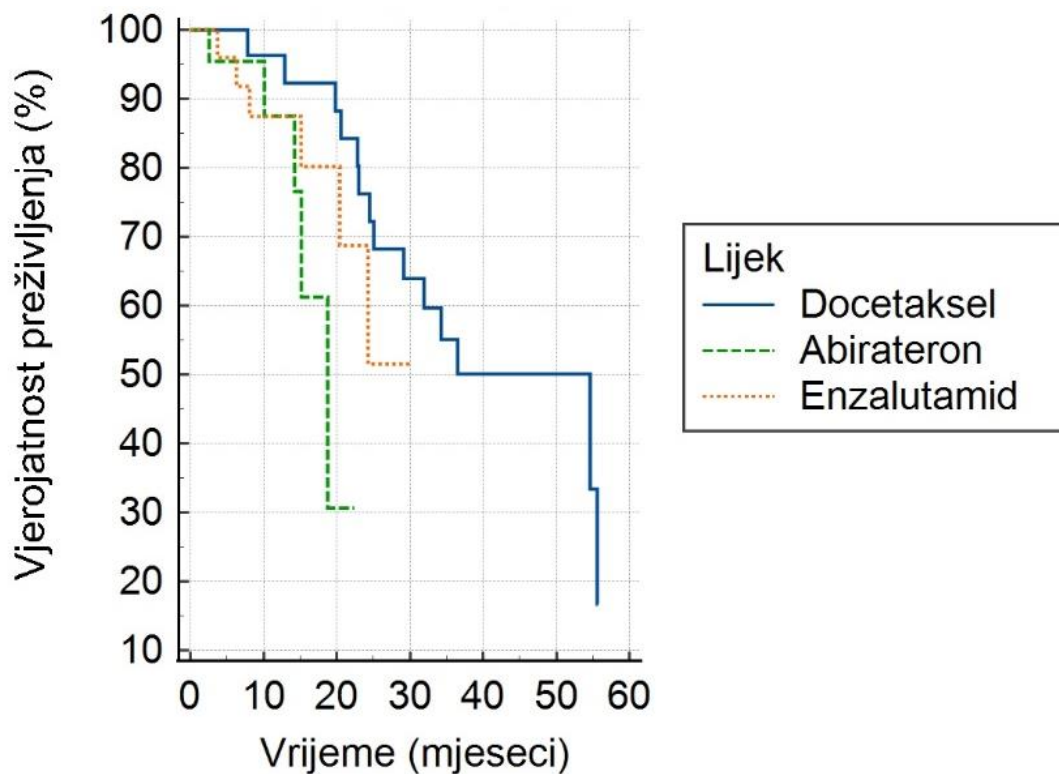
**Tablica 15.** Status bolesnika pri posljednjoj kontroli

	Broj (%)		
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid
<b>Neprogridirani/ živi</b>	14 (50)	20 (80)	22 (78)
<b>Progredirani/ preminuli</b>	14 (50)	5 (20)	6 (21)

Tablica 16. Ukupno preživljenje bolesnika

	Medijan (95 %-tni interval pouzdanosti)			P*
	Docetaksel	Abirateron	Enzalutamid	
Vrijeme (mjeseci)	54 (25 – 55)	18 (14 – 18)	11 (5 – 17)	0,06
Omjer rizika	-	2.8 (0,7 – 11,2)	1,56 (0,56 – 4,2)	

\*Log-rank test



Slika 5. Ukupno preživljenje bolesnika

## 6. RASPRAVA

Svrha ovog istraživanja bila je usporediti učinak lijekova abiraterona i enzalutamida, međusobno i s docetakselom, kao terapiju metastatskog kastracijski rezistentnog karcinoma prostate. Naglasak je stavljen na usporedbu vremena do progresije bolesti.

Učinkovitost abiraterona pri spomenutoj dijagnozi potvrđena je u studijama COU-AA-301 te COU-AA-302 (61, 62). Enzalutamid je odobren prvenstveno na temelju randomiziranih kliničkih studija AFFIRM te PREVAIL (63, 64). Njihova usporedba obavljenja je također sistematskim pregledom literature u radu Zhang-a i Wu-a iz 2017. godine koja se prvenstveno temeljila na četiri prethodna randomizirana klinička ispitivanja (59).

Ovo istraživanje je provedeno je na 83 bolesnika s dijagnosticiranim metastatskim kastracijski rezistentnim karcinomom prostate liječena na Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u periodu od ožujka 2015. godine do svibnja 2021. godine. Kao prvu liniju liječenja 29 pacijenata (35 %) primalo je docetaksel, njih 26 (31 %) abirateron, dok je enzalutamid primalo 28 osoba (34 %) određujući približno jednake skupine. Zbog progresije bolesti ili nepodnošenja terapije drugu liniju je primalo 35 pacijenata. Većina pacijenata koja je imala lijekove abirateron i enzalutamid u drugoj liniji je na iste prešla s docetaksela. Osnovni nedostatak ovog istraživanja je mali broj pacijenata. Randomizirana klinička ispitivanja na temelju kojih su lijekovi odobreni imala su znatno veće uzorke od > 1000 osoba.

Medijan dobi bolesnika uključenih u istraživanje bio je 75 godina, a promatrane skupine temeljene na prvoj liniji liječenja nisu se značajno razlikovale. U istraživanjima koja su proučavala učinak abiraterona medijan dobi se kretao od 69 (COU-AA-301) do 70 godina (COU-AA-302), dok je za enzalutamid srednja dob bila 72 te 69 godina (AFFIRM, PREVAIL). Dob pacijenata u ovom istraživanju kretala se interkvartilnim rasponom od najmanje 69 do najviše 81 godinu, dok je u navedenim studijama taj raspon bio mnogo veći te obuhvaćao osobe od 40 do 90 godina.

PSA vrijednost pri dijagnozi iznosila je oko 50 ng/mL, što najbliže korelira s PREVAIL i COU-AA-302 studijom, gdje su te vrijednosti 39 i 54 ng/mL. Valja napomenuti kako je za razliku od ovog istraživanja raspon nadir PSA vrijednosti u ostalima (61 – 64) jako velik, te se kreće od 0,1 do nekoliko tisuća (PREVAIL). Statistički značajnih razlika na temelju PSA vrijednosti između skupina nije bilo.

U ovom istraživanju GS je bio prosječno niži nego u istraživanjima odobrenja abiraterona i enzalutamida, gdje se udio pacijenata s  $GS \leq 7$  kretao oko 49 % za enzalutamid, odnosno 46 % za abirateron (61 – 64).

Metastaze u kosti imalo je 87 % bolesnika, dok je visceralne metastaze, uključujući limfne čvorove, imalo njih 66 %. Ovdje također nije bilo značajnih razlika među skupinama. U ranije navedenim randomiziranim kliničkim pokusima koštane metastaze činile su 51 – 89 % za abirateron odnosno 85 – 92 % za enzalutamid (61 – 64). U ovom istraživanju koštane metastaze imalo je 88 % pacijenata liječenih abirateronom, 90 % liječenih docetakselom te 85 % liječenih enzalutamidom. Od promatranih bolesnika, liječeni abirateronom imali su najviše visceralnih metastaza, slijede ih pacijenti na enzalutamidu te naposljetku oni liječeni docetakselom.

Operacijski je liječeno 72 % bolesnika od čega je 52 % orhidektomirano. Između promatranih skupina statistički značajna razlika jedino je u broju orhidektomiranih pacijenata, što u konačnici ne kviri prediktivnu vrijednost ovog istraživanja u kojem se proučava kastracijski rezistentan karcinom. Svi pacijenti bili su podvrgnuti bilo medikamentoznoj, bilo kirurškoj kastraciji u određenom periodu liječenja. Operiranih pacijenata na docetakselu je bilo 90 %, abirateronu 88 %, a na enzalutamidu 85 %. Postotak operiranih u AFFIRM i COU-AA-302 studijama iznosio je 66 % odnosno 47 % za dva promatrana lijeka, što je manje od promatranog uzorka. U ovom je istraživanju postotak pacijenata liječenih zračenjem oko 50 %, dok je medijan doze kurativnog zračenja iznosio 66 Gy, a razlike promatranih skupina nisu bile značajne. Za primjer, postotak zračenih pacijenata u istraživanjima odobrenja kretao se približno oko 38 % za enzalutamid, a oko 52 % za abirateron, dok su u ovom istraživanju postotci: 59 % docetaksel, 50 % abirateron, 43 % enzalutamid. Navedene karakteristike promatrane populacije prije liječenja ne razlikuju se mnogo od onih prijavljenih u studijama (61 – 64).

Prilikom liječenja docetakselom pauze u terapiji je imalo 7 pacijenata, na abirateronu 2 te na enzalutamidu 1 pacijent. Sve su pauze trajale 1 ciklus liječenja, a najčešće su bile rezultat nepodnošenja terapije, loših nalaza ili hospitalizacije zbog drugih uzroka. Nuspojave je ukupno imalo 14 pacijenata, od čega najviše osoba na docetakselu, potom na enzalutamidu, a najmanje na abirateronu. Najčešće nuspojave docetaksela bile su loše opće stanje, difuzni eritem po tijelu, mučnina, povraćanje i gubitak apetita, rjeđe afte usne šupljine, niski eritrociti i oticanje nogu. Nuspojave enzalutamida obuhvaćale su difuzni osip po tijelu, neredovitu stolicu, svrbež, bolove i oticanje nogu. U kontrastu s istraživanjima PREVAIL i AFFIRM nisu primjećene ozbiljne



kardiološke nuspojave poput fibrilacije atrija niti neurološke nuspojave kao što su konvulzije (63, 64). Na abirateronu su najčešće nuspojave bile umaranje, slabost i mučnina te ni u ovoj skupini nisu primjećene ozbiljnije nuspojave poput hipokalemije, kardioloških događaja ili povišenja jetrenih enzima prijavljenih u radovima (61, 62).

Vrijeme do progresije bolesti za prvu liniju liječenja značajno je ( $P < 0,001$ ) dulje kod osoba na abirateronu i enzalutamidu u odnosu na docetaksel. Takve rezultate potvrđuje istraživanje društva za urološku onkologiju pod vodstvom Poon-a u kojemu su uspoređivani abirateron i docetaksel (65). U kontrastu s navedenim, usporedba docetaksela i enzalutamida poslije terapije abirateronom nije pokazala razlike za taj lijek (66).

U sistemskom pregledu literature pri kojemu je rađena indirektna usporedba abiraterona i enzalutamida na temelju četiri navedena randomizirana klinička ispitivanja (COU-AA-301, COU-AA-302, PREVAIL, AFFIRM), utvrđene su značajne razlike između ova dva lijeka. Ukupno preživljenje bilo je nesignifikantno dulje za enzalutamid kod pacijenata bez visceralne progresije, dok je u ostalim podskupinama bilo gotovo jednako abirateronu. Vrijeme do radiografske i PSA progresije bilo je značajno dulje u skupini s enzalutamidom kod osoba s prethodnom kemoterapijom i onima bez nje (59).

Za razliku od navedenog, ovo istraživanje pokazalo je da između abiraterona i enzalutamida nema značajne razlike u vremenu do biokemijske progresije bolesti ( $P = 0,77$ ) kod pacijenata bez prethodne kemoterapije. U prosjeku je trajanje do progresije za enzalutamid bilo dulje, 12 u odnosu na 5 mjeseci za abirateron, ali uz relativno širok raspon pouzdanosti za oba lijeka. Ovakvi rezultati slažu se s radom Beer-a, Armstrong-a, Rathkopf-a i suradnika gdje je radiografski PFS za enzalutamid bez prethodne kemoterapije bio također 12 mjeseci, uz znatno veći broj pacijenata (64).

Vrijeme do progresije PSA vrijednosti za enzalutamid iznosilo je od 3,7 do 20 mjeseci, što je znatno dulje od vrijednosti dobivenih u ovom radu, ali uz velik raspon, dok je za abirateron vrijeme do progresije iznosilo oko 6 mjeseci (za PSA 10 mjeseci), što se podudara s vrijednostima ove studije (67).

U analizi provedenoj od strane Cesca-e, Silveira-e i suradnika, enzalutamid je pokazao dulje vrijeme do progresije, ali bez promjene u ukupnom preživljenju u usporedbi s abirateronom (68).

Analiza vremena do progresije bolesti na temelju druge linije liječenja, to jest u osoba kojima je bolest progredirala, kojima je lijek zamjenjen zbog nuspojava ili koji su prethodno primali docetaksel, ograničeno je malim brojem bolesnika. Tako su, za primjer, u ovom istraživanju samo četiri osobe primale docetaksel kao drugu liniju liječenja. Prosječno vrijeme do smrti, biokemijske ili radiološki dokazane progresije od početka liječenja drugom linijom iznosilo je 6 mjeseci za docetaksel i abirateron te 29 mjeseci za enzalutamid. Između ovih lijekova nije bilo značajne razlike u vremenu do progresije ( $P = 0,16$ ), što je potencirano širokim rasponom pouzdanosti.

Između abiraterona i enzalutamida nema značajne razlike u drugoj liniji iako se nazire tendencija nešto duljeg preživljenja na enzalutamidu ( $P = 0,06$ ). Ti rezultati suglasni su s favoriziranjem enzalutamida kao druge linije liječenja poslije abiraterona, kao što je izneseno u istraživanju Chung-a i Kang-a iz prosinca 2019. godine (69). Također, autori tog rada navode da između te dvije sekvence ne postoji značajna razlika u ukupnom preživljenju, što je konkordantno s ovim istraživanjem.

Što se tiče ukupnog preživljenja, ova studija pokazuje kako se ono ne razlikuje bez obzira na to koji je lijek primijenjen kao prva linija liječenja, potvrđujući istraživanja (59). Međutim ukupno preživljenje znatno odstupa od onog dobivenog u drugim radovima. U istraživanjima efikasnosti abiraterona u usporedbi s placebom, postotak bolesnika kojima je na prvoj liniji liječenja progredirala bolest za taj lijek iznosio je 68 %, dok se ukupno preživljenje kretalo od 32 do 36 mjeseci (62). Ranija istraživanja pokazala su progresiju za 42 % bolesnika te ukupno preživljenje od 5,8 mjeseci (61). Medijan preživljenja od početka primanja prve linije abiraterona do smrti u ovom istraživanju iznosio je 18 mjeseci, što je vrijednost između dvije prethodno navedene. Postotak progrediranih prema našim podacima kreće se oko 14 % za prvu te 58 % za drugu liniju. Ukupno preživljenje za enzalutamid iznosi 18 mjeseci u AFFIRM odnosno 32 mjeseca u PREVAIL studiji (63, 64). U ovom istraživanju ukupno preživljenje dosta je niže nego očekivano na temelju radova te iznosi 11 mjeseci za prvu liniju liječenja uz 95 % raspon pouzdanosti od 5 do 17 mjeseci. Postotak progrediranih na prvoj liniji enzalutamidom bio je 14 %, dok je kod osoba liječenih tim lijekom kao drugom linijom iznosio 45 %. Navedeni podatci ukupnog preživljenja nisu pouzdani zbog procjene datuma smrti i male promatrane populacije. Nedavno objavljena studija Tagawa-e i Ramaswamy-ja i suradnika otkriva kako je preživljenje dulje na enzalutamidu (70).

Ovo istraživanje prikazalo je da nema značajne razlike u izboru abiraterona u odnosu na enzalutamid za prvu liniju liječenja metastatskog kastracijski rezistentnog karcinoma prostate, obarajući iznesenu hipotezu. Proširenjem studije na veći broj ispitanika marginalne statističke vrijednosti mogle bi postati značajne u korist enzalutamida. Više različitih mehanizama djelovanja, jako male razlike između razina značajnosti u studiji te više istraživanja u kojima omjer rizika favorizira enzalutamid trebali bi ga činiti lijekom izbora. Radi sigurne potvrde efikasnosti nad abirateronom potrebna su daljnja istraživanja na ovom polju.

### 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja te dobivenih rezultata može se zaključiti:

- a) Vrijeme do progresije bolesti ne razlikuje se između abiraterona i enzalutamida u prvoj liniji liječenja;
- b) Ukupno preživljenje ne razlikuje se između abiraterona, enzalutamida i docetaksela.

## 8. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Utvrditi postoji li razlika u vremenu do progresije metastatskog kastracijski rezistentnog karcinoma prostate između bolesnika liječenih abirateronom u odnosu na enzalutamid.

**USTROJ STUDIJE:** Istraživanje je ustrojeno kao povijesna prospektivna studija.

**ISPITANICI I METODE:** Istraživanje je provedeno na pacijentima liječenim na Zavodu za onkologiju KBC-a Osijek od ožujka 2015. do svibnja 2021. godine uvidom u medicinsku dokumentaciju bolesnika s dijagnozom metastatskog kastracijski rezistentnog karcinoma prostate koji su u terapiji primali lijek abirateron ili enzalutamid.

**REZULTATI:** Od 83 pacijenta obuhvaćena istraživanjem njih 29 je kao prvu liniju primalo docetaksel, 28 enzalutamid, a 26 abirateron. Medijan dobi ispitanika je 75 godina, a nadir PSA vrijednosti 44 ng/mL. Gleason score  $\leq 7$  su imala 44 bolesnika, a  $\geq 8$  je imalo 35 bolesnika. Metastaze u kost je imalo 73 bolesnika, dok je visceralne imalo njih 55. Operirano je 60 pacijenata, od toga je 43 orhidektomirano, 20 prostatektomirano. Kurativno je zračeno 42 pacijenata uz medijan doze 66 Gy. Kaplan-Meierovom analizom preživljenja vrijeme do progresije bolesti nije se značajno razlikovalo između abiraterona i enzalutamida u prvoj liniji liječenja ( $P = 0,77$ ). Vrijeme do progresije bolesti za drugu liniju terapije ne razlikuje se značajno ( $P = 0,06$ ). Medijan vremena ukupnog preživljenja pacijenata je 15 mjeseci. Ukupno preživljenje između skupina temeljenih na prvoj liniji liječenja ne razlikuje se značajno ( $P = 0,06$ ).

**ZAKLJUČAK:** Vrijeme do progresije bolesti između abiraterona i enzalutamida ne razlikuje se značajno u prvoj niti u drugoj liniji liječenja. Izbor lijeka prve linije nema utjecaj na ukupno preživljenje pacijenata.

**KLJUČNE RIJEČI:** rak prostate; abirateron; MDV3100; vrijeme do progresije bolesti.

## 9. SUMMARY

### **Progression-free survival difference in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with abiraterone and enzalutamide**

**OBJECTIVE:** The goal of this study was to determine if there is a significant difference in the progression free survival time between patients with castrate- resistant metastatic prostate cancer treated with abiraterone against those on enzalutamide.

**STUDY DESIGN:** This study is a historical prospective study.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** This study was conducted on patients treated at the Institute of Oncology of Clinical Hospital Center Osijek from January 2015 until May 2021. Inclusion criteria were the confirmed diagnosis of metastatic castrate resistant prostate cancer and treatment with either medication.

**RESULTS:** The study included 83 patients of which 29 had docetaxel as the first line treatment, 28 had enzalutamide and 26 abiraterone. Patients median age was 75 years and the PSA at the time of diagnosis was on average 44 ng/mL. Gleason score  $\leq 7$  was present in 44 and a score  $\geq 8$  in 35 of patients. Bone metastasis were present in 73 patients, visceral metastasis in 55. There were 60 patients that had undergone surgery, of which 43 had an orchidectomy and 20 a prostatectomy. Curative radiation therapy was conducted in 45 patients, with the median dose being 66 Gy. Kaplan- Meier survival analysis showed no significant difference in progression-free survival between enzalutamide and abiraterone as first ( $P = 0.06$ ) or second line treatment ( $P = 0.77$ ). Median time for overall survival was 15 months (8 – 25) with no difference between studied groups ( $P = 0.06$ ).

**CONCLUSION:** There is no significant difference between progression-free survival time between abiraterone and enzalutamide as a first line treatment for metastatic castrate resistant prostate cancer. Overall survival time is not dependent on the drug of choice.

**KEYWORDS:** prostate cancer; abiraterone; MDV3100; progression-free survival.

**10. LITERATURA**

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(4):217-222.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017., Bilten 42. Zagreb; 2020.
3. Ittmann M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(5):a030346.
4. Šitum M, Gotovac J, i sur. *Urologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
5. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. *Anatomija čovjeka*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
6. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2016;43(3):279-288.
7. Xuan HN, Huy HD, Bich NNT, Hoang GP, Van KL, Duy TN, i sur. Anatomical Characteristics and Variants of Prostatic Artery in Patients of Benign Hyperplasia Prostate by Digital Subtraction Angiography. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(24):4204-4208.
8. Standring S, Borley NR and Gray H. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40. izd. Churchill Livingstone Elsevier, 2008.
- 9 Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(3):565-ix.
10. Ittmann M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;8(5).
11. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol*. 2016;13(7):379-386.
12. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13. izd. WB Saunders; 2015.
13. Kumar VL, Majumder PK. Prostate gland: structure, functions and regulation. *Int Urol Nephrol*. 1995;27(3):231-243.

14. Lee SH, Shen MM. Cell types of origin for prostate cancer. *Curr Opin Cell Biol.* 2015;37:35-41.
15. Tan SH, Petrovics G, Srivastava S. Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4).
16. Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(10):e27130.
17. Tan SH, Petrovics G, Srivastava S. Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4).
18. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol.* 2002;4(5):3-10.
19. Damjanov I, Seiwerth, S, Jukić S, Nola M. *Patologija.* 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
20. Takahashi S, Suzuki S, Takahashi S, Inaguma S, Asamoto M, Shirai T. Differences between latent and clinical prostate carcinomas: lower cell proliferation activity in latent cases. *Prostate.* 2006;66(2):211-217.
21. Bostwick DG, Liu L, Brawer MK, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Rev Urol.* 2004;6(4):171-179.
22. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013;111(5):753-60.
23. Montironi R, Santoni M, Mazzucchelli R, Burattini L, Berardi R, Galosi AB, i sur. Prostate cancer: from Gleason scoring to prognostic grade grouping. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(4):433-440.
24. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-252.
25. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev.* 2018;32(17-18):1105-1140.



26. Hamilton W, Sharp DJ, Peters TJ, Round AP. Clinical features of prostate cancer before diagnosis: a population-based, case-control study. *Br J Gen Pract.* 2006;56(531):756-762.
27. Parnham A, Serefoglu EC. Retrograde ejaculation, painful ejaculation and hematospermia. *Transl Androl Urol.* 2016;5(4):592-601.
28. Schlomm T, Börgermann C, Heinzer H, Rübber H, Huland H, Graefen M. Stellenwert der Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom. *Urologe A.* 2009;48(1):37-45.
29. Resnick MI. Hemodynamics Of Prostate Bone Metastases. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer US. 1992:77-81.
30. Suzman DL, Boikos SA, Carducci MA. Bone-targeting agents in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(2-3):619-2.
31. Nieder C, Haukland E, Pawinski A, Dalhaug A. Pathologic fracture and metastatic spinal cord compression in patients with prostate cancer and bone metastases. *BMC Urol.* 2010;10:23.
32. Ramos R, Lopes F, Rodrigues T, Rolim N, Rodrigues I, Monteiro H. Advanced prostate cancer presenting as hemolytic uremic syndrome. *Case Rep Urol.* 2013;2013:1-2.
33. Jones D, Friend C, Dreher A, Allgar V, Macleod U. The diagnostic test accuracy of rectal examination for prostate cancer diagnosis in symptomatic patients: a systematic review. *BMC Fam Pract.* 2018;19(1):79.
34. Udager AM, Tomlins SA. Molecular Biomarkers in the Clinical Management of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(11).
35. Nixon RG, Brawer MK. Enhancing the specificity of prostate-specific antigen (PSA): an overview of PSA density, velocity and age-specific reference ranges. *Br J Urol.* 1997;79(1):61-67.
36. Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, Oto A, Tempany CM, Turkbey B, i sur. The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology.* 2017;285(2):343-356.
37. Brizmohun Appayya M, Adshead J, Ahmed HU, Allen C, Bainbridge A, Barrett T, i sur. National implementation of multi-parametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection - recommendations from a UK consensus meeting. *BJU Int.* 2018;122(1):13-25.

38. Gupta RT, Mehta KA, Turkbey B, Verma S. PI-RADS: Past, present, and future. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(1):33-53.
39. Streicher J, Meyerson BL, Karivedu V, Sidana A. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. *Ther Adv Urol*. 2019;11.
40. Manski, Dirk. *Urologielehrbuch*. de: Ausgabe 2020. Dirk Manski, 2020.
41. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija*. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
42. Romero-Otero J, García-Gómez B, Duarte-Ojeda JM, Rodríguez-Antolin A, Vilaseca A, Carlsson SV, i sur. Active surveillance for prostate cancer. *Int J Urol*. 2016;23(3):211-218.
43. Costello AJ. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol*. 2020;17(3):177-188.
44. Winoker JS, Anastos H, Rastinehad AR. Targeted Ablative Therapies for Prostate Cancer. *Cancer Treat Res*. 2018;175:15-53.
45. Podder TK, Fredman ET, Ellis RJ. Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1096:31-47.
46. Zhou X, Jin K, Qiu S, Jin D, Liao X, Tu X, i sur. Comparing effectiveness of radical prostatectomy versus external beam radiotherapy in patients with locally advanced prostate cancer: A population-based analysis. *Medicine*. 2020;99(34).
47. Payne H. Management of locally advanced prostate cancer. *Asian J Androl*. 2009;11(1):81-87.
48. Damodaran S, Lang JM, Jarrard DF. Targeting Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Chemohormonal Therapy and New Combinatorial Approaches. *J Urol*. 2019;201(5):876-885.
49. Alukal JP, Lepor H. Testosterone Deficiency and the Prostate. *Urol Clin North Am*. 2016;43(2):203-208.
50. Weiner AB, Cohen JE, DeLancey JO, Schaeffer EM, Auffenberg GB. Surgical versus Medical Castration for Metastatic Prostate Cancer: Use and Overall Survival in a National Cohort. *J Urol*. 2020;203(5):933-939.

51. Van Poppel H, Abrahamsson PA. Considerations for the use of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in patients with prostate cancer. *Int J Urol*. 2020;27(10):830-837.
52. Gillatt D. Antiandrogen treatments in locally advanced prostate cancer: are they all the same?. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006;132(1):17-26.
53. Vellky JE, Ricke WA. Development and prevalence of castration-resistant prostate cancer subtypes. *Neoplasia*. 2020;22(11):566-575.
54. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santi M, Gross T, i sur. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630-642.
55. Dong L, Zieren RC, Xue W, de Reijke TM, Pienta KJ. Metastatic prostate cancer remains incurable, why?. *Asian J Urol*. 2019;6(1):26-41.
56. Reid AH, Attard G, Barrie E, de Bono JS. CYP17 inhibition as a hormonal strategy for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5(11):610-620.
57. Thakur A, Roy A, Ghosh A, Chhabra M, Banerjee S. Abiraterone acetate in the treatment of prostate cancer. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:211-218.
58. Schalken J, Fitzpatrick JM. Enzalutamide: targeting the androgen signalling pathway in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2016;117(2):215-225.
59. Zhou T, Sun YH, Zhang W, Wu TY, Chen Q, Shi XL, i sur. Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Asian J Androl*. 2017;19(2):196-202.
60. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
61. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, Chi KN, Jones RJ, i sur. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.
62. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, i sur. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-148.

63. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, i sur. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-1197.
64. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, i sur. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-433.
65. Poon DMC, Chan K, Lee SH, Chan TW, Sze H, Lee EKC, i sur. Differences in clinical outcome between docetaxel and abiraterone acetate as the first-line treatment in chemo-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients with or without the ineligible clinical factors of the COU-AA-302 study. *Prostate Int.* 2018;6(1):24-30.
66. Suzman DL, Lubner B, Schweizer MT, Nadal R, Antonarakis ES. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *Prostate.* 2014;74(13):1278-85.
67. Armstrong AJ, Lin P, Higano CS, Iversen P, Sternberg CN, Tombal B, i sur. Prognostic Association of Prostate-specific Antigen Decline with Clinical Outcomes in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated with Enzalutamide in a Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(6):677-684.
68. Cesca MG, Silveira MT, Pandolfi NC, Oliveira TB, Rinck Ja, Da Costa AA, i sur. Comparison of enzalutamide versus abiraterone in castration-resistant prostate cancer before docetaxel: Results of a propensity score-matched analysis. *J Clin Oncol.* 2019;37(15).
69. Chung DY, Kang DH, Kim JW, Kim DK, Lee JY, Hong CH, i sur. Comparison of Oncologic Outcomes Between Two Alternative Sequences with Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers.* 2019;12(1):8.
70. Tagawa ST, Ramaswamy K, Huang A, Mardekian J, Schultz NM, Wang L, i sur. Survival outcomes in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone acetate. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021.

## 11. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Marko Sablić

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Datum i mjesto rođenja: 15.02.1996., Split

Adresa: Kolodvorska 32, 32000 Vukovar

Telefon: +385958414357

E-mail: msablic@mefos.hr; sablicmarko1@gmail.com

### OBRAZOVANJE

2003. – 2011. Osnovna škola Siniše Glavaševića, Vukovar

2011. – 2015. Gimnazija Vukovar

2015. – 2021. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

### OSTALE AKTIVNOSTI I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski, njemački

Demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost, predmet Anatomija (2016. – 2021.)

Demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost, predmet Temelji neuroznanosti (2017. - 2021.)

Demonstrator na Katedri za farmakologiju, predmet Farmakologija (2018./'19., 2019./'20.)

Sudjelovanje u projektima Tjedan mozga (2017./'18., 2018./'19., 2019./'20.), OSCON (2020., 2021.)