

- Bacigalupo A.** How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017;129(11):1428-1436. doi: 10.1182/blood-2016-08-693481
- Young NS.** Aplastic Anemia. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1643-1656. doi: 10.1056/NEJMra1413485
- Võ Thị Thanh Bình, Bạch Quốc Khánh.** Kết quả ghép tế bào gốc đồng loài máu ngoại vi từ người hiến phù hợp HLA điều trị suy tủy xương tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương (2010-2022). *Tạp Chí Y Học Việt Nam*. Published online 2022.
- Srinivasan R, Takahashi Y, Philip McCoy J, et al.** Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2006;133(3):305-314. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06019.x
- Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H, et al.** Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica*. 2012;97(8):1142-1148. doi:10.3324/haematol.2011.054841
- Purev E, Tian X, Aue G, et al.** Allogeneic transplantation using CD34+ selected peripheral blood progenitor cells combined with non-mobilized donor T cells for refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2017; 176(6):950-960. doi:10.1111/bjh.14448
- Devillier R, Dalle JH, Kulasekararaj A, et al.** Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies and the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Haematologica*. 2016;101(7):884-890. doi:10.3324/haematol.2015.138727
- Bacigalupo A, Socié G, Hamladji RM, et al.** Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica*. 2015;100(5):696-702. doi:10.3324/haematol.2014.115345

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT GIAI ĐOẠN DI CĂN KHÁNG CẮT TINH HOÀN BẰNG ABIRATERONE ACETATE VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG

Nguyễn Đình Lợi¹, Đỗ Anh Tú², Nguyễn Xuân Hậu¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn kháng cắt tinh hoàn bằng Abiraterone acetate và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian thất bại điều trị. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 65 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn kháng cắt tinh hoàn, tại bệnh viện K từ 01/2014 đến 5/2023. **Kết quả:** Tuổi trung vị là 70,0 (IQR: 64-76), PSA trung vị là 34,7 ng/ml (IQR: 13,0-106,8), hemoglobin trung vị là 126 g/l (IQR: 116,5-132,0), Tỷ lệ di căn xương, hạch, tạng lần lượt là 87,7%, 38,5%, 16,9%. Tỷ lệ PSA đáp ứng đạt 73,8%, PFS sinh hóa trung vị là 10,5 tháng (95% CI: 7,4-13,6), TTF trung vị là 15,0 tháng (95% CI: 11,1-18,9). Các yếu tố Gleason (≥ 8), di căn tạng, PSA (> 80 ng/ml), thời gian từ khi điều trị ADT đến mCRPC (< 12 tháng), và không đạt PSA đáp ứng có giá trị tiên lượng độc lập TTF. **Kết luận:** Abiraterone acetate dung nạp tốt và hiệu quả trên bệnh nhân mCRPC với PFS sinh hóa trung vị và TTF trung vị lần lượt là 10,5 tháng và

15,0 tháng. **Từ khóa:** mCRPC, Abiraterone acetate, yếu tố tiên lượng

SUMMARY

OUTCOMES WITH ABIRATERONE ACETATE IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS AND SOME PROSPECTIVE FACTORS

Objective: Evaluation of outcomes with Abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and analysis of some factors affecting the time of treatment failure. **Patients and methods:** A cross-sectional descriptive study on 65 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in Vietnam National Cancer Hospital from January 2014 through May 2023. **Results:** Median age was 70,0 years (IQR: 64-76), median PSA was 34,7 ng/ml (IQR: 13,0-106,8), median hemoglobin was 126 g/l (IQR: 116,5-132,0), The rate of bone metastasis was 87,7%, lymph node metastasis was 38,5%, and the rate of visceral metastasis was 16,9%. The rate of PSA response was 73,8%, median PSA PFS was 10,5 months (95% CI: 7,4-13,6), median TTF was 15,0 months (95% CI: 11,1-18,9). In the multivariate analysis, only higher Gleason score (≥ 8), higher time from ADT start to AAP (≥ 12), PSA (> 80 ng/ml), visceral metastases, and PSA response ($< 50\%$ PSA decline) were associated with shorter time to TTF. **Conclusion:** Abiraterone acetate was well tolerated and effective in

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Lợi

Email: dinhloihpmu2015@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.8.2023

Ngày phản biện khoa học: 19.9.2023

Ngày duyệt bài: 3.10.2023

mCRPC patients with median biochemical PFS and median TTF of 10.5 months and 15.0 months.

Keywords: mCRPC, abiraterone acetate, prospective factors

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UT TTL) là một trong các ung thư phổ biến nhất ở nam giới, đặc biệt tại các nước phát triển, Theo ước tính của GLOBOCAN 2020, trên thế giới, UT TTL đứng hàng thứ 2 về tỉ lệ mắc mới với 1,414,259 ca và thứ 5 về tỉ lệ tử vong với 375,304 ca [1]. Tại Việt Nam, UT TTL đứng thứ 5 về tỉ lệ mắc và thứ 7 về tỉ lệ tử vong với lần lượt 6,248 trường hợp mắc mới và 2,628 trường hợp tử vong trong năm 2020 [1]. Nếu như ở Mỹ, nơi có tỉ lệ UT TTL cao và bệnh nhân được chẩn đoán sớm do việc sàng lọc PSA và sinh thiết tuyến tiền liệt thực hiện tốt thì tỉ lệ UT TTL giai đoạn IV là 6%, do đó tỉ lệ sống sau 5 năm của bệnh nhân UT TTL đạt gần 100%. Trong khi đó tỷ lệ bệnh nhân UT TTL giai đoạn IV tại Việt Nam là trên 75%, điều này tạo gánh nặng bệnh tật cho bệnh nhân và áp lực chi phí điều trị cho gia đình và xã hội.

Liệu pháp ADT là phương pháp điều trị “xương sống” trong UT TTL giai đoạn di căn, những tác động kháng u của ADT cải thiện chất lượng cuộc sống bằng cách làm giảm đau xương cũng như tỷ lệ các biến chứng. Tuy nhiên, sau khoảng trung bình 18 đến 24 tháng, bệnh sẽ tiến triển tới giai đoạn di căn kháng cắt tinh hoàn (mCRPC) và đa số bệnh nhân sẽ tử vong ở giai đoạn này. Thử nghiệm COU-AA 302, tiến hành nghiên cứu trên 1088 bệnh nhân mCRPC không hoặc có triệu chứng mức độ nhẹ và chưa điều trị hóa trị trước đó, kết quả cho thấy hiệu quả của Abiraterone acetate (AAP) so với giả dược giúp cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển[2]. Trong thực hành lâm sàng bệnh nhân mCRPC có đặc điểm đa dạng, không đồng nhất với đối tượng nghiên cứu trong thử nghiệm COU-AA 302. Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá đầy đủ hiệu quả của AAP trên nhóm bệnh nhân này, do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu “*Kết quả điều trị ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn kháng cắt tinh hoàn bằng Abiraterone acetate và một số yếu tố tiên lượng*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân UT TTL di căn kháng cắt tinh hoàn tại bệnh viện K từ 01/2014 đến 5/2023.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán kháng cắt tinh hoàn.
- Chưa dùng các phương pháp điều trị nào cho giai đoạn mCRPC trước đó (Docetaxel, Enzalutamide, Radium 223).

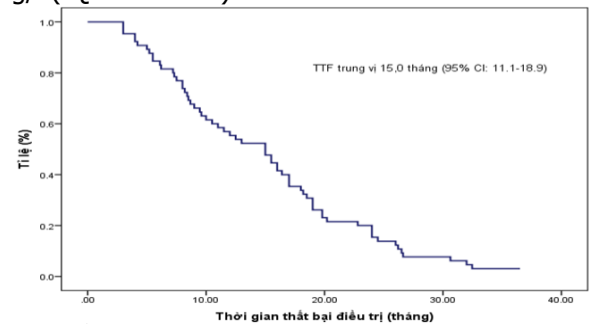
2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang,
- Cỡ mẫu nghiên cứu: chọn mẫu thuận tiện.
- Kỹ thuật và công cụ thu thập số liệu: hồi cứu hồ sơ bệnh án sử dụng mẫu bệnh án nghiên cứu.

- **Xử lý và phân tích số liệu:** các số liệu thu thập được mã hoá trên máy vi tính và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 65 bệnh nhân mCRPC điều trị bước một với AAP từ tháng 1/2014 đến tháng 5/2023 tại Bệnh viện K. Tại thời điểm phân tích sau 3 năm điều trị, không có bệnh nào dừng điều trị do tác dụng phụ của AAP, 2 bệnh nhân (3,1%) tiếp tục điều trị với AAP. Tuổi trung vị của bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán mCRPC là 70 (IQR: 64-76), 43,1% bệnh nhân có bệnh đồng mắc trong đó bệnh tim mạch chiếm 35,4%, bệnh nhân có điểm Gleason ≥ 8 là 78,5%. Tỉ lệ bệnh nhân de novo là 75,4%. Thời gian trung vị từ khi ADT đến mCRPC là 16,0 tháng (IQR: 11,0-23,0). Bệnh nhân có thể trạng ECOG PS ≥ 2 là 34,8%, bệnh nhân có triệu chứng đau BPS – SF > 3 là 36,9%. Tỉ lệ di căn xương, hạch, tạng lần lượt là 87,7%, 38,5%, và 16,9%. PSA trung vị là 34,7 ng/ml (IQR: 13,0-106,8), hemoglobin trung vị là 126,0 g/l (IQR: 116-132).



Biểu đồ 1. Thời gian thất bại điều trị với Abiraterone acetate

Bảng 1. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

		N (%)	Univariate HR (95% CI), p-value	Multivariate HR (95% CI), p-value
Tuổi	< 70	33 (50,2)		

	≥ 70	32(49,8)	HR 2,148 (1,296-3,516)	HR 1,144 (0,636-2,057)
			p = 0,003	p = 0,653
PS	0-1	49 (75,2)		
	2-3	16 (24,8)	HR 2,544 (1,416-4,605)	HR 1,907 (,931-3,904)
			p = 0,002	p = 0,078
Gleason	< 8	14 (21,5)		
	≥ 8	51 (78,5)	HR 2,157 (1,159-4,014)	HR 2,931 (1,403-6,121)
			p = 0,015	p = 0,004
BPI-SF	≤ 3	41 (63,1)		
	> 3	24 (36,9)	HR 2,375 (1,393-4,038)	HR 0,699 (0,339-1,442)
			p = 0,001	p = 0,333
PSA	≤ 80	46 (70,1)		
	> 80	19 (29,9)	HR 2,044 (1,178-3,547)	HR 2,315 (1,176-4,560)
			p = 0,011	p = 0,015
Di căn tạng	Không	54 (83,1)		
	Có	11 (16,9)	HR 2,146 (1,068-4,321)	HR 2,640 (1,043-6,685)
			p = 0,032	p = 0,041
Chẩn đoán	Tái phát	16 (24,6)		
	De novo	49 (75,4)	HR 1,350 (0,753-2,419)	HR 0,505 (0,237-1,075)
			p = 0,314	p = 0,076
Thời gian ADT đến mCRPC	≥ 12 tháng	48 (73,8)		
	< 12 tháng	17 (26,2)	HR 6,787 (3,415-13,492)	HR 4,113 (1,693-9,992)
			p < 0,001	p = 0,002
PSA đáp ứng	Đạt	48 (73,8)		
	Không đạt	17 (26,2)	HR 10,762 (5,038-22,99)	HR 9,63 (3,425-27,075)
			p < 0,001	p < 0,001

Thời gian điều trị trung vị là 15,0 tháng (IQR: 8,0-19,8). Tỷ lệ PSA đáp ứng đạt 73,8%, PFS sinh hóa trung vị là 10,5 tháng (95% CI: 7,4-13,6), TTF trung vị là 15,0 tháng (95% CI: 11,1-18,9).

Tuổi (≥ 70), điểm Gleason (≥ 8), thể trạng (PS ≥ 2) triệu chứng đau (BPI -SF > 3), PSA (> 80 ng/ml), di căn tạng, de novo, thời gian từ khi điều trị ADT đến mCRPC (< 12 tháng), không đạt PSA đáp ứng là những yếu tố giá trị tiên lượng TTF ($p < 0,05$). Tuy nhiên, kết quả phân tích đa biến cho thấy chỉ có điểm Gleason (≥ 8), di căn tạng, PSA (> 80 ng/ml), thời gian từ khi điều trị ADT đến mCRPC (< 12 tháng), và không đạt PSA đáp ứng là những yếu tố tiên lượng độc lập với TTF.

Trong thời gian điều trị với AAP, triệu chứng thường gặp nhất là phù (23,1%), hạ kali máu có (15,4%), tăng huyết áp (10,7%), tăng enzyme AST/ALT (7,7%) và tăng đường huyết (7,7%). Đa số bệnh nhân có tác dụng phụ đều ở mức độ nhẹ - vừa, không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị do tác dụng phụ của AAP.

IV. BÀN LUẬN

Thử nghiệm COU-AA 302 [2] tiến hành trên 1088 bệnh nhân mCRPC chưa điều trị hóa chất trước đó, thể trạng PS 0-1, không hoặc có triệu

chứng đau mức độ nhẹ trên lâm sàng, không có bệnh lý tim mạch và không di căn tạng kết quả cho thấy hiệu quả của AAP giúp cải thiện tiên lượng bệnh so với placebo (rPFS 16,5 tháng so với 13,8 tháng). Tuy nhiên, thực tế lâm sàng cho thấy tại thời điểm chẩn đoán mCRPC bệnh nhân đặc điểm không đồng nhất. Mẫu nghiên cứu của chúng tôi có đặc điểm đa dạng hơn so với thử nghiệm COU - AA 302. Tuổi trung vị là 70 (IQR: 64-76), 35,4% bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, 75,4% bệnh nhân de novo, điểm Gleason ≥ 8 là 78,5%, ECOG PS ≥ 2 là 34,8%, bệnh nhân có triệu chứng đau BPS - SF > 3 là 36,9%, tỉ lệ bệnh nhân di căn tạng 16,9%, PSA trung vị là 34,7 ng/ml (IQR: 13,0-106,8), hemoglobin trung vị là 126,0 g/l (IQR: 116-132). Nghiên cứu của chúng tôi, PSA đáp ứng là 73,8% cao hơn so với thử nghiệm COU - AA 302 (62%) và PFS sinh hóa trung vị là 10,5 tháng (95% CI: 7,4-13,6) thấp hơn với so với thử nghiệm COU - AA 302 (11,1 tháng) [2].

Theo Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3) [3], đánh giá tiến triển của tổn thương di căn xương trên xạ hình xương theo quy tắc 2+2. Tuy nhiên, điều kiện thực hành lâm sàng tại Việt Nam thường đánh giá tổn thương di căn xương không đầy đủ. Ngoài ra, kết quả thử nghiệm COU - AA 302 [2] cho thấy 38% bệnh

nhân mặc dù tiến triển lâm sàng nhưng không có bằng chứng tiến triển trên hình ảnh. Vì vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi đánh giá TTF (TTF là thời gian điều trị cho đến khi có 2 trong 3 yếu tố tiến triển là tiến triển sinh hóa, tiến triển hình ảnh, tiến triển lâm sàng). Nghiên cứu của chúng tôi, TTF trung vị đạt 15,0 tháng (95% CI: 11,1-18,9) cao hơn so với kết quả thử nghiệm COU – AA 302 với TTF trung vị 13,8 tháng và các nghiên cứu đời thực khác (10,0 tháng và 6,8 tháng) [2], [4], [5].

Kết quả từ thử nghiệm COU – AA 302 và các nghiên cứu đời thực [2], [4], [5], cho thấy đặc điểm bệnh nhân mCRPC bao gồm tuổi, điểm Gleason, thể trạng (PS), đặc điểm di căn, giá trị PSA, PSA đáp ứng là những yếu tố có giá trị tiên lượng PFS. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi (≥ 70), điểm Gleason (≥ 8), thể trạng (PS ≥ 2) triệu chứng đau (BPI -SF > 3), PSA (> 80), di căn tạng, de novo, thời gian từ khi điều trị ADT đến mCRPC (< 12 tháng), không đạt PSA đáp ứng là những yếu tố giá trị tiên lượng TTF ($p < 0,05$). Tuy nhiên, kết quả phân tích đa biến cho thấy chỉ có điểm Gleason (≥ 8), di căn tạng, PSA ($> 80\text{ng/ml}$), thời gian từ khi điều trị ADT đến mCRPC (< 12 tháng), và không đạt PSA đáp ứng là những yếu tố tiên lượng độc lập với TTF.

Kết quả từ thử nghiệm CHAARTED và GETUG -AFU 15 cho thấy [6], [7], bệnh nhân "tái phát" được điều trị triệt căn tại thời điểm chẩn đoán có tiên lượng tốt hơn so với nhóm bệnh nhân de novo. Nghiên cứu của Mikifumi Koura và cộng sự [8], 28,4% bệnh nhân được điều trị triệt căn tại thời điểm chẩn đoán ban đầu. Kết quả cho thấy PFS không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân "tái phát" và nhóm bệnh nhân de novo (HR 0.56, 95% CI: 0.33–0.93). Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự, 24.6% bệnh nhân "tái phát", tuy nhiên TTF khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân de novo ($p = 0,076$).

Abiraterone acetate ức chế CYP-17OH làm tăng tổng hợp mineralocorticoid gây giữ muối giữ nước, hạ kali máu, làm tăng huyết áp, phù, tăng các biến cố tim mạch. Ngoài ra, AAP còn chuyển hóa qua gan có thể gây tăng enzyme gan thường gặp trong 3 tháng đầu. Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ do AAP thấp hơn so với thử nghiệm COU – AA 302, triệu chứng phù thường gặp nhất (23,1%), hạ kali

máu có (15,4%), tăng huyết áp (10,7%), tăng men gan (7,7%) và tăng đường huyết (7,7%). Đa số bệnh nhân có tác dụng phụ đều ở mức độ nhẹ - vừa, không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị do tác dụng phụ của AAP.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 65 bệnh nhân mCRPC với đặc điểm đa dạng hơn so với thử nghiệm COU – AA 302. Kết quả cho thấy, AAP dung nạp tốt và hiệu quả trên bệnh nhân mCRPC với PFS sinh hóa trung vị và TTF trung vị lần lượt là 10,5 tháng và 15,0 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cancer today.** <<http://gco.iarc.fr/today/home>>, accessed: 24/07/2023.
2. **Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. và cộng sự.** (2015). Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 16(2), 152–160.
3. **Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. và cộng sự.** (2016). Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*, 34(12), 1402–1418.
4. **Boegemann M., Khaksar S., Bera G. và cộng sự.** (2019). Abiraterone acetate plus prednisone for the Management of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) without prior use of chemotherapy: report from a large, international, real-world retrospective cohort study. *BMC Cancer*, 19(1), 60.
5. **Pilon D., Behl A.S., Ellis L.A. và cộng sự.** (2017). Duration of Treatment in Prostate Cancer Patients Treated with Abiraterone Acetate or Enzalutamide. *JMCP*, 23(2), 225–235.
6. **Kyriakopoulos C.E., Chen Y.-H., Carducci M.A. và cộng sự.** (2018). Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*, 36(11), 1080–1087.
7. **Fizazi K., Faivre L., Lesaunier F. và cộng sự.** (2015). Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 16(7), 787–794.
8. **Koura M., Shiota M., Ueda S. và cộng sự.** (2021). Prognostic impact of prior local therapy in castration-resistant prostate cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 51(7), 1142–1148.

BIẾN CHỨNG SAU ĐIỀU TRỊ NÚT VÒNG XOẮN KIM LOẠI