

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA DOCETAXEL TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT DI CẢN KHÁNG CẮT TINH HOÀN SAU THẤT BẠI ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT VỚI ABIRATERONE ACETATE

Đỗ Anh Tú¹, Nguyễn Đình Lợi²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thời gian thất bại điều trị của Docetaxel trên ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn kháng cắt tinh hoàn sau thất bại bước 1 với Abiraterone acetate. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 40 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn kháng cắt tinh hoàn sau thất bại điều trị bước một với Abiraterone acetate, tại bệnh viện K từ 01/2014 đến 5/2023. Ước tính thời gian thất bại điều trị bằng phương pháp Kaplan-Meier. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là 71,5 ($\pm 7,6$), PSA trung vị trước điều trị 88,9 ng/ml (IQR: 14,4-137,8). Số chu kỳ Docetaxel trung vị là 5 chu kỳ (1-10). Tỷ lệ bệnh nhân đạt PSA decline $\geq 30\%$ là 50% và PSA đáp ứng là 27,5%. Thời gian thất bại trung vị với Docetaxel là 4,9 tháng (KTC 95%: 1,2-8,6). Thời gian thất bại điều trị với Abiraterone < 12 tháng, số chu kỳ điều trị Docetaxel < 6, PSA decline < 30% là những yếu tố có thời gian thất bại điều trị với Docetaxel thấp hơn đáng kể ($p < 0,001$). **Kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhân đạt PSA đáp ứng là 27,5%, thời gian thất bại trung vị với Docetaxel là 4,9 tháng (KTC 95%: 1,2-8,6). **Từ khóa:** ung thư tuyến tiền liệt, di căn kháng cắt tinh hoàn, Docetaxel

SUMMARY

OUTCOMES WITH DOCETAXEL WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS AFTER FIRST-LINE FAILURE OF ABIRATERONE ACETATE

Objective: Evaluation of outcomes with Docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after first-line failure of Abiraterone acetate. **Patients and methods:** A cross-sectional descriptive study on 40 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after first-line failure of Abiraterone acetate in Vietnam National Cancer Hospital from January 2014 through May 2023. Kaplan-Meier curves were used to estimate the time to treatment failure. **Results:** The mean age of the patients was 71,5 ($\pm 7,6$), median PSA pretreatment was 88,9 ng/ml (IQR: 14,4-137,8). The median number of Docetaxel cycles was 5 cycles (1-10). The rate of patients achieving PSA decline $\geq 30\%$ was 50% and PSA response was 27,5%. The median time to treatment failure with Docetaxel was 4,9

months (95% CI: 1,2-8,6). Time to treatment failure with Abiraterone <12 months, Docetaxel cycles < 6, and PSA decline < 30% are factors that have a significantly lower time to treatment failure with Docetaxel ($p < 0,001$). **Conclusion:** The rate of patients who achieved PSA response was 27,5%, and the median time to treatment failure with Docetaxel was 4,9 months (95% CI: 1,2-8,6).

Keywords: Prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, Docetaxel

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 8%, do đó tỉ lệ sống sau 5 năm của bệnh nhân UT TTL đạt gần 100%.² 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.³

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. Gần đây kết quả của các nghiên cứu trên thế giới cho thấy, ở nhóm bệnh nhân có gánh nặng di căn lớn điều trị ADT đơn thuần là không đủ do thời gian tiến triển tới khi kháng cắt tinh hoàn thường ngắn. Kết quả của các thử nghiệm STAMPEDE⁴, PEACE-1⁵ cho thấy, điều trị kết hợp ADT với Abiraterone acetate hoặc/và Docetaxel giúp cải thiện thời gian tiến triển tới khi kháng cắt tinh hoàn và thời gian sống còn toàn bộ. Tuy nhiên, tại Việt Nam phần lớn bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn sau khi kháng cắt tinh hoàn với ADT đơn thuần thường được điều trị với ADT kết hợp Abiraterone acetate hoặc Docetaxel. Bệnh nhân UT TTL di căn kháng cắt tinh hoàn (mCRPC) sau

¹Bệnh viện K

²Trường đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Anh Tú

Email: doanhtu.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.2.2024

Ngày duyệt bài: 13.3.2024

khí thất bại điều trị bước một với Abiraterone acetate, ở thời điểm này bệnh nhân thường có tiên lượng xấu và ít đáp ứng với các thuốc nội tiết thể hệ mới khác do những cơ chế đề kháng chéo. Vì vậy, Docetaxel thường được chỉ định điều trị bước 2 ở bệnh nhân mCRPC có thể trạng tốt.

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.

- Đã thất bại điều trị bước 1 với Abiraterone acetate

- Bệnh nhân được điều trị với Docetaxel kết hợp với prednisone

- Có chẩn đoán giải phẫu bệnh là carcinoma tuyến tiền liệt.

- Tuổi > 18, PS 0 – 1

- Chức năng gan, thận, huyết học trong giới hạn cho phép điều trị Docetaxel

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.

✓ Phân tích thời thất bại điều trị bằng phương pháp Kaplan – Meier.

2.3. Tiến hành điều trị: điều trị thuốc Docetaxel + Prednisone:

- Docetaxel liều 75mg/m² da mỗi 3 tuần

- Prednisone 5mg x 01 viên, uống ngày 2 lần, hàng ngày.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 71,5 (\pm 7,6), phần lớn bệnh nhân có ECOG PS 1 (75%) và điểm Gleason \geq 8 (77,5%). Xương là vị trí di căn thường gặp nhất (90%). Thời gian thất bại điều trị với Abiraterone trung vị 15,5 tháng (IQR: 8,3-19,8). PSA trung vị trước điều trị 88,9 ng/ml (IQR: 14,4-137,8), hemoglobin trung bình trước điều trị là 118,3 g/l (\pm 14,8). Số chu kỳ Docetaxel trung vị là 5 chu kỳ, nhỏ nhất 1 chu kỳ và lớn nhất 10 chu kỳ, trong đó có 8 bệnh nhân (20%) dừng điều trị do các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

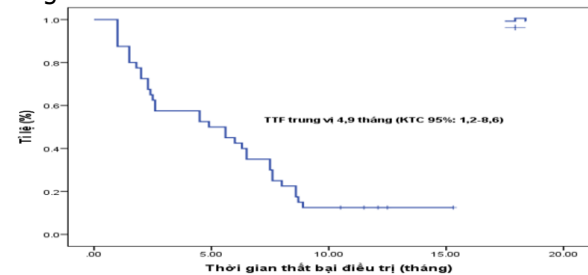
	Số bệnh nhân (n=40)
Tuổi trung bình	71,5 (\pm 7,6)
Thể trạng ECOG	PS 0 10 (24%)
	PS 1 30 (75%)

Điểm Gleason	\geq 8	31(77,5%)
	< 8	9 (22,5%)
TTF với Abiraterone trung vị	15,5 tháng (IQR: 8,3-19,8)	
Đặc điểm di căn	Xương	36 (90%)
	Hạch	15 (37,5%)
	Tạng	8 (20%)
PSA trung vị trước điều trị	88,9 ng/ml (IQR: 14,4-137,8)	
Hemoglobin trung bình	118,3 g/l (\pm 14,8)	
Số chu kỳ Docetaxel trung vị (min-max)	5 (1-10)	



Biểu đồ 1: PSA thay đổi lớn nhất so với trước điều trị (PSA decline)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đạt PSA decline \geq 30% là 50% và 27,5% bệnh nhân đạt PSA đáp ứng.



Biểu đồ 2: Thời gian thất bại điều trị (TTF)

Nhận xét: Thời gian thất bại trung vị với Docetaxel là 4,9 tháng (KTC 95%: 1,2-8,6)

Bảng 2: Thời gian thất bại điều trị của một số phân nhóm bệnh nhân.

	Số bệnh nhân (n=40)	Trung vị (KTC 95%) (tháng)	P
Thời gian thất bại điều trị với Abiraterone	<12 tháng	16	<0,001
	\geq 12 tháng	24	
Số chu kỳ Docetaxel	<6 chu kỳ	21	<0,001
	\geq 6 chu kỳ	19	
PSA decline	<30%	20	<0,001
	\geq 30%	20	

Nhận xét: Thời gian thất bại điều trị với Abiraterone < 12 tháng, số chu kỳ điều trị

Docetaxel < 6, PSA decline < 30% là những yếu tố có thời gian thất bại điều trị với Docetaxel thấp hơn đáng kể ($p < 0,001$).

IV. BÀN LUẬN

Thử nghiệm COU-AA 302, tiến hành nghiên cứu trên 1088 bệnh nhân mCRPC chưa hóa trị trước đó, kết quả cho thấy hiệu quả của Abiraterone acetate so với giả dược giúp cải thiện thời gian sống còn toàn bộ.⁴ Tuy nhiên, sau khi thất bại với các thuốc nội tiết thể hệ mới (NHT) sẽ xuất hiện cơ chế đề kháng chéo giữa các NHT, đây là trở ngại lớn trong thực hành lâm sàng hiện nay. Để khắc phục tình trạng đề kháng chéo trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt, điều quan trọng nhất là phải giải mã được cơ chế kháng chéo giữa NHT và giữa NHT với hóa trị. Gần đây, nhiều cơ chế kháng thuốc ở mức độ phân tử được làm sáng tỏ bao gồm biểu hiện quá mức AR (androgen receptor), đột biến AR và tái điều hòa thụ thể glucocorticoid và ác cơ chế đột biến độc lập với con đường AR.⁶ Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, điều trị NHT tuần tự sau khi thất bại với NHT trước đó thì thời gian thất bại điều trị sớm hơn so với Docetaxel.⁶

Nghiên cứu của chúng tôi, tiến hành đánh giá hiệu quả điều trị của Docetaxel trên 40 bệnh nhân mCRPC trước đó đã thất bại bước một với Abiraterone acetate với tuổi trung bình của bệnh nhân là 71,5 ($\pm 7,6$), phần lớn bệnh nhân có điểm Gleason ≥ 8 (77,5%). Xương là vị trí di căn thường gặp nhất (90%). Thời gian thất bại điều trị với Abiraterone acetate trung vị 15,5 tháng (IQR: 8,3-19,8), PSA trung vị trước điều trị 88,9 ng/ml (IQR: 14,4-137,8).⁷ Những đặc điểm này cũng khá tương đồng với nhóm bệnh nhân điều trị bước 2 với Docetaxel sau khi thất bại với Abiraterone acetate trong thử nghiệm COU-AA 302.⁸

Docetaxel là một hóa chất có nhiều tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết đặc biệt với đối tượng bệnh nhân cao tuổi, do vậy nghiên cứu của chúng tôi chỉ lựa chọn bệnh nhân có thể trạng tốt ECOG PS 0-1. Thời gian điều trị trung vị với Docetaxel là 5 chu kỳ, trong đó thấp nhất là 1 chu kỳ, nhiều nhất là 10 chu kỳ và có 8 bệnh nhân (20%) dừng điều trị do các tác dụng không mong muốn của thuốc. Đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh ở giai đoạn muộn đã thất bại với các liệu pháp nội tiết trước đó, dẫn đến những cơ chế kháng thuốc phức tạp trên con đường tín hiệu AR và con đường không phụ thuộc AR. Vì vậy, chỉ có 27,5% bệnh nhân đạt PSA đáp ứng, kết quả này cũng tương đồng với tỉ lệ PSA đáp ứng ở nhóm bệnh

nhân điều trị bước 2 với Docetaxel trong thử nghiệm COU-AA 302 (27%).⁷ Thời gian thất bại điều trị trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi có kết quả thấp hơn so với kết quả trong thử nghiệm COU-AA 302 (4,9 tháng so với 7,1 tháng) và tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới với thời gian thất bại điều trị từ 4,0-4,6 tháng.⁶ Tuy nhiên kết quả điều trị không đồng nhất, bệnh nhân có thời gian thất bại điều trị với Abiraterone acetate < 12 tháng, số chu kỳ Docetaxel < 6 và PSA decline < 30%, có tiên lượng xấu với thời gian thất bại trung vị lần lượt là 1,5 tháng, 2,0 tháng và 2,0 tháng so với 7,5 tháng, 8,0 tháng và 7,6 tháng ở nhóm bệnh nhân Abiraterone acetate ≥ 12 tháng, số chu kỳ Docetaxel ≥ 6 và PSA decline $\geq 30\%$ ($p < 0,001$).

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân mCRPC sau thất bại điều trị bước đầu với Abiraterone acetate có tiên lượng xấu, với tỉ lệ bệnh nhân đạt PSA đáp ứng là 27,5%, thời gian thất bại trung vị với Docetaxel là 4,9 tháng (KTC 95%: 1,2-8,6).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cancer today.** Accessed August 5, 2023. <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.** Cancer Statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(1):7-33.
3. **Nguyễn Ngọc Hà** (2016). Đánh giá chẩn đoán và các phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh
4. **James ND, de Bono JS, Spears MR, et al.** Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. New England Journal of Medicine. 2017;377(4):338-351.
5. **Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al.** Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study with a 2×2 factorial design. The Lancet. 2022;399(10336):1695-1707.
6. **Buck SAJ, Koolen SLW, Mathijssen RHJ, de Wit R, van Soest RJ.** Cross-resistance and drug sequence in prostate cancer. Drug Resistance Updates. 2021;56:100761.
7. **de Bono JS, Smith MR, Saad F, et al.** Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. Eur Urol. 2017;71(4):656-664.
8. **de Bono JS, Smith MR, Saad F, et al.** Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. Eur Urol. 2017;71(4):656-664.