

ẢNH HƯỞNG CỦA LIỀU ABIRATERONE ACETATE TỚI KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT DI CẢN KHÁNG CẮT TINH HOÀN

Đỗ Anh Tú¹, Nguyễn Đình Lợi²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của liều Abiraterone acetate tới kết quả điều trị bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn kháng cắt tinh hoàn. **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. Ước tính thời gian thời gian sống còn toàn bộ theo phương pháp Kaplan – Meier. **Kết quả:** Liều Abiraterone acetate 1000mg ngày và 500mg/ngày được chỉ định khởi trị cho phần lớn bệnh nhân (47,7% và 38,5%). Thời gian thất bại điều trị (TTF) trung vị là 15,0 tháng (95% CI: 11,1-18,9). Nhóm bệnh nhân khởi trị với liều Abiraterone acetate 1000mg/ngày có TTF trung vị cao hơn so với nhóm bệnh nhân khởi trị với liều 250-750mg/ngày (17,0 tháng so với 11,0 tháng, $p=0,112$). 15 bệnh nhân có PSA giảm trên 90% so với trước điều trị, và được điều trị duy trì liều 250-500mg có TTF trung vị của cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân điều trị duy trì liều 1000mg/ngày (19,8 tháng so với 8,7 tháng, $p=0,007$). **Kết luận:** Nhóm bệnh nhân có PSA giảm trên 90% so với trước điều trị, điều trị duy trì Abiraterone acetate 250-500mg/ngày cho kết quả tốt.

Từ khóa: Ung thư tuyến tiền liệt, di căn kháng cắt tinh hoàn, liều Abiraterone acetate

SUMMARY

EFFECT OF ABIRATERONE ACETATE DOSE ON THE RESULTS OF TREATMENT WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS

Objective: Evaluating the effect of Abiraterone acetate dose on treatment outcomes in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. **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. Kaplan-Meier curves were used to estimate the time to treatment failure (TTF). **Results:** Abiraterone acetate doses of 1000mg/day and 500mg/day were prescribed for most patients (47,7% and 38,5%). The median time to treatment failure was 15.0 months (95% CI: 11,1-18,9). The group of patients starting treatment with Abiraterone acetate 1000mg/day had a higher

median TTF than those starting treatment with 250-750mg/day (17,0 months vs 11,0 months, $p=0,112$). The median TTF of the 250-500mg maintenance treatment group was significantly higher than that of the 1000mg/day maintenance treatment group (19,8 months vs 8,7 months, $p=0,007$). **Conclusion:** In patients with PSA reduced by over 90% compared to before treatment, maintenance treatment of Abiraterone acetate 250-500mg/day gives good results. **Keywords:** Prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, the treatment dose of Abiraterone acetate.

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%. 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. 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. Abiraterone là một chất ức chế chọn lọc men 17 α -hydroxylase/C17, 20-lyase (CYP17). Men này được bộc lộ và cần thiết cho quá trình sinh tổng hợp androgen ở tinh hoàn, tuyến thượng thận và mô khối u tuyến tiền liệt. Hiệu quả của Abiraterone acetate được chứng minh qua 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]. Thực tế cho thấy, tại Việt Nam bệnh

¹Bệnh viện K

²Trường đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Anh Tú

Email: doanhtu.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 19.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 12.3.2024

Ngày duyệt bài: 29.3.2024

nhân UT TTL di căn kháng cắt tinh hoàn điều trị với AAP thường thấp hơn liều chuẩn (1000mg/ngày), Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Ảnh hưởng của liều Abiraterone acetate tới kết quả điều trị bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn kháng cắt tinh hoàn".

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.

- Chưa dùng các phương pháp điều trị nào cho giai đoạn mCRPC trước đó (Docetaxel, Enzalutamide, Radium 223).

- Bệnh nhân được điều trị với Abiraterone acetate kết hợp với prednisone (hoặc dexamethasone)

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

- Tuổi > 18, PS 0 – 3

- Chức năng gan, thận, huyết học trong giới hạn cho phép điều trị Abiraterone acetate.

- Điều trị tối thiểu 3 tháng với Abiraterone acetate.

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 Abiraterone acetate + Prednisone:

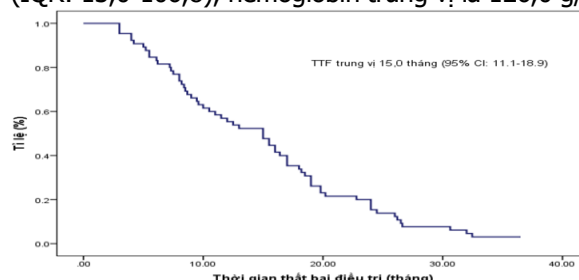
- Abirateron acetate 250mg x 04 viên liều duy nhất, xa bữa ăn, nếu dùng 01-03 viên, uống trong bữa ăn.

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

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. 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%. Tỷ 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 24,6%, bệnh nhân có triệu chứng đau BPS – SF > 3 là 36,9%.

Tỷ 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



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

Nhận xét: Thời gian thất bại điều trị trung vị là 15,0 tháng (95% CI: 11,1-18,9).

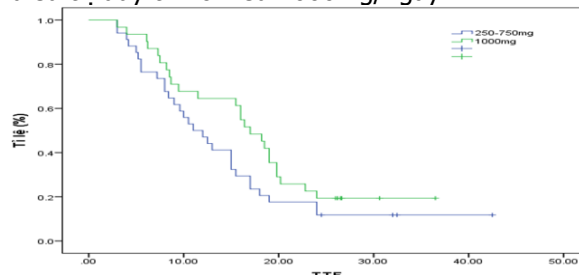
Bảng 1: Liều khởi trị và liều duy trì Abiraterone acetate

	Liều	Số bệnh nhân (n=65)
Liều khởi trị Abiraterone	250mg	6 (9,2%)
	500mg	25 (38,5%)
	750mg	3 (4,6%)
	1000mg	31 (47,7%)
Liều Abiraterone duy trì ở nhóm khởi trị 1000mg/ngày	250-500mg	15 (23,1%)
	1000mg	16 (24,6%)

Nhận xét:

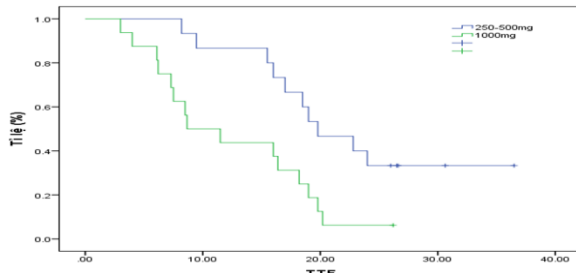
- Liều Abiraterone acetate 1000mg ngày và 500mg/ngày được chỉ định khởi trị cho phần lớn bệnh nhân (47,7% và 38,5%).

- Ở nhóm bệnh nhân khởi trị với liều Abiraterone acetate 1000mg/ngày, những bệnh nhân có PSA giảm trên 90% so với trước điều trị được điều trị duy trì với liều 250-500mg có 15 bệnh nhân (23,1%) và 16 bệnh nhân (24,6%) điều trị duy trì với liều 1000mg/ngày.



Biểu đồ 2: Thời gian thất bại điều trị với các phân nhóm liều Abiraterone acetate

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân khởi trị với liều Abiraterone acetate 1000mg/ngày có TTF trung vị cao hơn so với nhóm bệnh nhân khởi trị với liều 250-750mg/ngày (17,0 tháng so với 11,0 tháng), tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,112).



Biểu đồ 3: Thời gian thất bại điều trị với các phân nhóm liều Abiraterone acetate duy trì

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân khởi trị với liều Abiraterone acetate 1000mg/ngày, TTF trung vị của nhóm điều trị duy trì liều 250-500mg cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân điều trị duy trì liều 1000mg/ngày (19,8 tháng so với 8,7 tháng, $p=0,007$).

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 AA 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 24,6%, 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, 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 của thử nghiệm COU-AA 302 [2] trên mCRPC điều trị với Abiraterone acetate 1000mg/ngày cho thấy hiệu quả vượt trội so với placebo giúp cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống còn toàn bộ. Hàm lượng chất béo trong bữa ăn ảnh hưởng lớn đến nồng độ Abiraterone acetate trong máu, các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh khi sử dụng Abiraterone acetate cùng với thức ăn, mức độ tiếp xúc với thuốc tăng lên đáng kể so với khi sử dụng lúc đói. Một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy khi sử dụng Abiraterone acetate trong bữa ăn nhiều chất béo thì nồng độ trong huyết tương cao hơn 4,6 lần so với những người sử dụng trong bữa ăn ít chất béo [6]. Kết quả nghiên cứu trên 72 bệnh nhân mCRPC, sử dụng liều Abiraterone acetate 250mg/ngày cùng thức ăn của RZ Szmulewitz và cộng sự [7], cho thấy hiệu quả không thua kém về tỉ lệ PSA đáp ứng so với liều chuẩn sử dụng khi dạ dày rỗng. Gần đây, mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN) khuyến cáo sử dụng Abiraterone acetate liều thấp (250 mg/ngày) trong bữa ăn ít chất béo là một lựa chọn điều trị thay thế cho Abiraterone acetate liều chuẩn (1000 mg/ngày) lúc đói.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều AA 1000mg/ngày và 500mg/ngày được chỉ định điều trị khởi đầu cho phần lớn bệnh nhân (47,7% và 38,5%). Trong nhóm bệnh nhân khởi trị với liều AA 1000mg/ngày (31/65 bệnh nhân), 15/31 bệnh nhân được giảm dần và duy trì điều trị với liều từ 250-500mg/ngày. Nghiên cứu của chúng tôi so sánh liều khởi trị và liều duy trì AA trên các phân liều khác nhau, cho thấy TTF trung vị của nhóm bệnh nhân khởi trị AA liều 1000mg/ngày cao hơn, những không có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân khởi trị AA liều 250-700mg/ngày (17,0 tháng so với 11,0 tháng, $p = 0,112$).

Trong nhóm bệnh nhân khởi trị với liều AA 1000mg/ngày, ở những bệnh nhân có tỉ lệ PSA giảm sâu ($>90\%$), liều AA 1000mg/ngày được giảm dần và duy trì điều trị với liều từ 250-500mg/ngày (15/31 bệnh nhân). Trong quá trình điều trị, khi tiến triển sinh hóa nhóm bệnh nhân này được tăng liều AA gấp đôi so với liều duy trì và tiếp tục điều trị đến khi thất bại điều trị. Sau khi tăng liều AA, chúng tôi thấy rằng có 13/15 bệnh nhân có PSA giảm từ 15-40% so với trước khi tăng liều. Kết quả cho thấy, TTF trung vị của

nhóm bệnh nhân điều trị duy trì liều 250-500mg cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân điều trị duy trì liều 1000mg/ngày (19,8 tháng so với 8,7 tháng, $p=0,007$).

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nhóm bệnh nhân có PSA giảm trên 90% so với trước điều trị, điều trị duy trì với liều 250-500mg cho kết quả điều trị cao.

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. **M A, A B, M G, J J, R DV, N T.** Open-label, phase I, pharmacokinetic studies of abiraterone acetate in healthy men. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2012;69(6). doi:10.1007/s00280-012-1865-3
7. **Szmulewitz RZ, Karrison T, Stadler WM, Ratain MJ.** Low-Dose Abiraterone With Food: Rebutting an Editorial. *JCO*. 2018; 36(30): 3060-3061

HIỆU QUẢ CỦA THUỐC TÊ LIDOCAINE 2% TRONG PHẪU THUẬT NHỔ RĂNG KHÔN HÀM DƯỚI

Lê Diệp Linh¹, Lê Thị Thu Hải¹, Nguyễn Danh Long²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của thuốc tê Lidocaine 2% trong phẫu thuật nhổ răng khôn hàm dưới. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc 60 bệnh nhân gây tê bằng thuốc tê Lidocaine 2% trong phẫu thuật nhổ răng khôn hàm dưới tại Khoa Răng miệng - bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 1/2022 đến tháng 8/2022. **Kết quả nghiên cứu:** liều dùng trung bình của thuốc tê tính (theo ml) của Lidocaine 2% là $3,96 \pm 0,71$ ml, tính theo mg là $79,20 \pm 14,14$ mg. Thời gian gây tê trung bình của thuốc tê Lidocaine 2% là $2,60 \pm 1,01$ phút. Thời điểm thuốc tê Lidocaine có tác dụng phần lớn < 4 phút, chiếm trên 90%. Liều lượng thuốc tê cần bổ sung thuốc tê là $1,66 \pm 0,34$ ml. Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS, nhận thấy mức độ đau chung trong toàn bộ quá trình phẫu thuật ở nhóm Lidocaine là $0,96 \pm 1,02$ điểm. **Kết luận:** Lidocaine 2% là một thuốc tê cho hiệu quả gây tê nhanh, tỉ lệ phải gây tê bổ sung thấp và giảm đau có hiệu quả trong và sau phẫu thuật nhổ răng khôn hàm dưới. **Từ khóa:** Lidocaine 2%, răng khôn hàm dưới, hiệu quả gây tê

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Bệnh viện Quân y 103

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Thu Hải.

Email: hailethithu@gmail.com

Ngày nhận bài: 18.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 11.3.2024

Ngày duyệt bài: 27.3.2024

SUMMARY

EFFICACY OF LIDOCAINE 2% LOCAL ANESTHETIC IN MANDIBULAR WISDOM TOOTH EXTRACTION SURGERY

Objectives: To evaluate the effectiveness of 2% lidocaine anesthetic in mandibular wisdom tooth extraction surgery. **Subjects and methods:** Prospective study, longitudinal follow-up of 60 patients anesthetized with 2% Lidocaine anesthetic during lower wisdom tooth extraction surgery at the Department of Dentistry - Military Hospital 103, from January 2022 to May August 2022. **Results:** the average dose of local anesthetic (in ml) of Lidocaine 2% was 3.96 ± 0.71 ml, and in mg, it was 79.20 ± 14.14 mg. The average 2% Lidocaine local anesthetic time was 2.60 ± 1.01 minutes. The time when Lidocaine anesthetic takes effect was mostly < 4 minutes, accounting for over 90%. The anesthetic dose needed to add local anesthetic was 1.66 ± 0.34 ml. According to the VAS scale, the evaluation of pain level found that the overall pain level during the entire surgery in the Lidocaine group was 0.96 ± 1.02 points. **Conclusion:** Lidocaine 2% is a local anesthetic with a rapid anesthetic effect, low rate of need for additional anesthesia, and effective pain relief during and after mandibular wisdom tooth extraction surgery. **Keywords:** Lidocaine 2%, lower wisdom teeth, anesthetic effect

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sử dụng gây tê trong việc nhổ răng khôn