

LIỆU PHÁP ỨC CHẾ ANDROGEN CÁCH QUĂNG TRONG UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT DIỄN TIẾN XA: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Nguyễn Phúc Cẩm Hoàng*, Lê Nguyễn Minh Hoàng**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề và mục tiêu: Tối ưu hoá điều trị nội tiết trong ung thư tuyến tiền liệt diễn tiến xa còn nhiều điểm bàn cãi trong đó có vấn đề điều trị liên tục hay cách quăng. Bài viết này hồi cứu một trường hợp ung thư tuyến tiền liệt di căn xương được điều trị nội tiết cách quăng để đánh giá hiệu quả, các tiêu chuẩn đưa vào và tiêu chuẩn dùng lại thuốc điều trị nội tiết.

Tư liệu và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu một bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương được điều trị nội tiết cách quăng tại Khoa Niệu B bệnh viện Bình Dân, nhằm đánh giá kết quả điều trị, tham khảo Y văn về các tiêu chuẩn nhận vào điều trị, các kết quả của các thử nghiệm lâm sàng, các nhận định của các Hướng dẫn điều trị mới nhất về vấn đề này.

Kết quả: Bệnh nhân nam, 73 tuổi, ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn cT3b Nx M1, nguy cơ rất cao (NCCN 2.2014), có di căn xương. Khám lâm sàng: thăm trực tràng thấy tuyến tiền liệt thâm nhiễm cứng cả hai thùy, túi tinh bên trái sờ thấy cứng. Cận lâm sàng: PSA máu = 45,65 ng/mL, US=4mmol/L, creatinin huyết thanh=102 umol/L, xạ hình xương: thương tổn thứ phát tại xương đòn P, bả vai P, khung sườn P. Sinh thiết tuyến tiền liệt 6 mẫu: adenocarcinoma tuyến tiền liệt, điểm số Gleason = 4+5. Điều trị: cắt đốt nội soi bướu để dễ đi tiểu. Kết quả mô học bướu: adenocarcinoma, điểm số Gleason=5+3. Điều trị nội tiết: chẹn androgen tối đa (MAB): goserelin acetate (Zoladex® 3,6 mg TDD) + bicalutamide (Casodex® 50mg,u), cách quăng. Kết quả: thể trạng bệnh nhân duy trì tốt, sau gần 6 năm bệnh nhân được điều trị 3 chu kỳ (MAB - ngưng thuốc) mà chưa phát sinh tình trạng ung thư kháng cắt tinh hoàn, tổn thương di căn không phát triển thêm. Mức PSA ngưng thuốc (tiêu chuẩn nhận vào) và mức PSA dùng lại thuốc ở bệnh nhân này là dè dặt hơn so với các khuyến cáo. Tham khảo y văn đương đại thấy có 3 thử nghiệm lâm sàng chính về điều trị nội tiết cách quăng, với 2 thử nghiệm có kết quả thiên về điều trị nội tiết cách quăng và 1 thử nghiệm có kết quả thiên về điều trị nội tiết liên tục. Các Hướng dẫn điều trị ung thư tuyến tiền liệt phiên bản mới nhất cũng đã bước đầu đề cập và khuyến cáo dùng điều trị nội tiết cách quăng.

Kết luận: Liệu pháp ức chế androgen cách quăng cũng có hiệu quả tương tự liệu pháp ức chế androgen liên tục đồng thời có lợi thế về khả năng dung nạp và chất lượng cuộc sống. Trường hợp lâm sàng này là một bằng chứng hợp lý để khuyến cáo sử dụng liệu pháp cách quăng với điều kiện bệnh nhân đáp ứng một số tiêu chuẩn. Liệu pháp nội tiết này đã dần được đưa vào các phiên bản Hướng dẫn điều trị mới nhất của Hiệp hội Tiết niệu châu Âu và NCCN, tuy vẫn còn dè dặt.

Từ khóa: Ung thư tuyến tiền liệt diễn tiến xa, Liệu pháp triệt androgen, Chẹn androgen tối đa, Điều trị nội tiết cách quăng

* Khoa Niệu B, bệnh viện Bình Dân ** Khoa Niệu A, bệnh viện Bình Dân, TP Hồ Chí Minh

ABSTRACT

INTERMITTENT ANDROGEN DEPRIVATION IN ADVANCED PROSTATE CANCER: A REPORT OF ONE CASE.

Nguyen Phuc Cam Hoang, Le Nguyen Minh Hoang

Introduction and objectives: Optimal androgen deprivation therapy (ADT) in advanced prostate cancer has many controversial issues including those of intermittent therapy vs continuous therapy. This paper reviews one case of metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen deprivation (IAD) to assess the efficacy, inclusion criteria, and ADT-resuming criteria.

Patients and methods: We review one case of metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen deprivation at the Department of Urology B, Binh Dan hospital to assess the treatment outcome. We consulted the current literature concerning this issue in terms of the inclusion criteria, PSA levels for retreatment, the outcome of the newest clinical trials, the considerations mentioned in the latest versions of the Guidelines.

Results: Male patient, 73 years old, with cT3b Nx M1, very high risk prostate cancer (NCCN 2.2014), with bone metastasis. Clinical examination: DRE: prostate with palpable diffuse induration, hard left seminal vesicle. PSA=45.65 ng/mL, serum urea= 4 mmol/L, serum creatinin=102 umol/L, bone scan: secondary lesions noted in the clavicle, right scapula, right rib cage. Sextant transrectal prostate biopsy: adenocarcinoma of prostate, Gleason score = 4+5. Management: Transurethral resection of prostate for urination. Histology of specimen: adenocarcinoma of prostate, Gleason score = 5+3. ADT with maximal androgen blockade (MAB): goserelin acetate, (Zoladex® 3.6 mg, SC) + bicalutamide (Casodex® 50mg, P.O), intermittently. Treatment outcomes: patient maintained good performance status, after nearly 6 years the patient had 3 treatment cycles (ADT on - ADT off) without progression to castration resistance status, metastatic lesions remained stable. The PSA levels for ADT-off (inclusion criteria) and for retreatment applied for this patient were more reserved than those recommended by the guidelines. Current literature cited 3 key studies on IAD vs CAD, with 2 studies favoured IAD and 1 study favoured CAD. The latest versions of the guidelines for prostate cancer initially recommended the IAD for advanced prostate cancer.

Conclusion: IAD had similar outcomes as those of CAD, with advantages of better patient tolerance and quality of life. This clinical case is an evidence for recommendation of IAD if the patient meets some criteria. This kind of therapy is now introduced into the latest versions of EAU Guidelines and NCCN guidelines, with some reservation.

Keywords: Advanced prostate cancer, Androgen deprivation therapy, Maximal androgen blockade, Intermittent androgen deprivation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tối ưu hoá điều trị nội tiết trong ung thư tuyến tiền liệt (UT TTL) diễn tiến xa còn nhiều điểm bàn cãi trong đó có vấn đề điều trị liên tục hay cách quãng. Bài viết này hồi cứu một trường hợp UT TTL di căn xương được điều trị nội tiết cách quãng để đánh giá hiệu quả, các tiêu chuẩn đưa vào và tiêu chuẩn dùng lại thuốc điều trị nội tiết cách quãng

II. TƯ LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu một bệnh nhân UT TTL di căn xương được điều trị nội tiết cách quãng tại Khoa Niệu B bệnh viện Bình Dân nhằm đánh giá kết quả điều trị, tham khảo Y văn về các tiêu chuẩn nhận vào điều trị, các kết quả của các thử nghiệm lâm sàng, các nhận định của các Hướng dẫn điều trị mới nhất về vấn đề này.

III. KẾT QUẢ

1. Bệnh nhân: Phan Văn D. Nam SN 1935 (73 tuổi)

Số HS lưu trữ : 208/15418

Vào viện : 30/11/ 2008

Lý do vào viện: Bí tiểu cấp

Khám thực thể: Thăm khám tuyến tiền liệt qua ngã trực tràng: tuyến tiền liệt thâm nhiễm cứng cả hai thùy, túi tinh bên T sờ thấy cứng.

Xét nghiệm: NGFL: WBC=9630 ; RBC: 4.67 M/uL; Hct=44,6%, Hb=14,9 g/Dl, US=4mmol/L, creatinin huyết thanh =102 umol/L

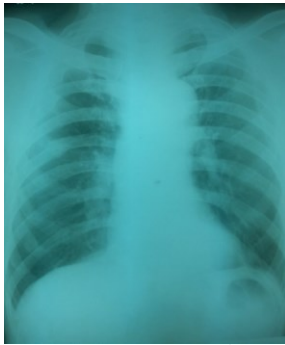
PSA máu = 45,65 ng/mL

X-quang phổi: phổi bình thường, tổn thương cũ khung xương sườn (Hình 1)

Xạ hình xương (31/10/2008): Thương tổn thứ phát tại xương đòn P, bả vai P, khung sườn P (Hình 2)

Sinh thiết TTL 6 mẫu (30/10/2008): adenocarcinoma TTL, điểm số Gleason = 4 + 5 (Hình 3)

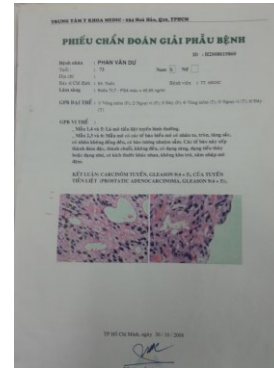
2. Chẩn đoán: UT TTL, giai đoạn lâm sàng: cT3b Nx M1



Hình 1. X quang phổi



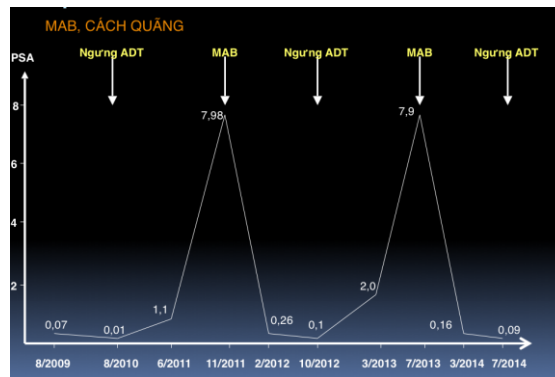
Hình 2. Xạ hình xương



Hình 3. Mô bệnh học mẫu mô sinh thiết

3. Điều trị

- Phẫu thuật TURP ngày 3/11/2008. Mô học bướu: adenocarcinoma TTL, biệt hóa kém, Gleason = 5 + 3
- Điều trị nội tiết: Chẹn androgen tối đa (Maximal androgen blockade-MAB): goserelin acetate (Zoladex® 3,6 mg, TDD) + bicalutamide (Casodex® 50mg, u.), cách quãng (Intermittent androgen Deprivation- IAD) (Hình 4)



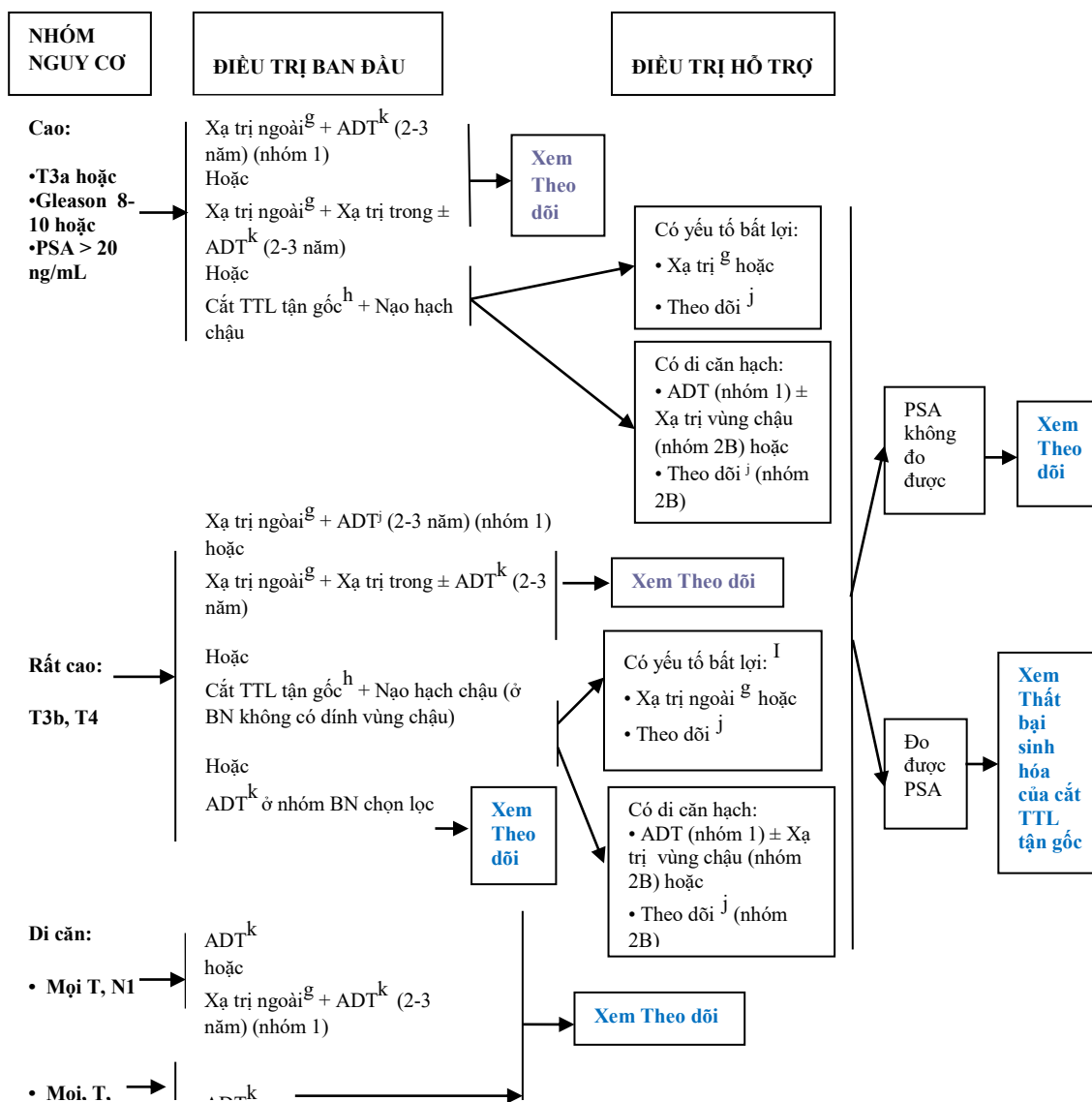
Hình 4. Biểu đồ thay đổi PSA và điều trị nội tiết cách quãng của bệnh nhân Phan Văn D.

IV. BÀN LUẬN

1. Phân tầng nguy cơ UT TTL theo NCCN phiên bản 2.2014 [6] : 5 nhóm

- Nguy cơ rất thấp: T1c và điểm Gleason ≤ 6 và PSA < 10 và < 3 mẫu sinh thiết (+) và tỉ trọng PSA < 0,15ng/mL/g
- Nguy cơ thấp: T1-T2a và điểm Gleason ≤ 6 và PSA < 10ng/ml
- Nguy cơ trung bình: T2b -T2c hay điểm Gleason=7 hay PSA từ 10-20 ng/ml

- Nguy cơ cao: T3a hay điểm Gleason từ 8-10 hay PSA > 20ng/ml
 - Nguy cơ rất cao: T3b -T4 hay N1 hay M1
Bệnh nhân này thuộc nhóm nguy cơ rất cao (có di căn xương)
- 2. Hướng điều trị nhóm bệnh nhân nguy cơ rất cao/di căn, theo NCCN 2.2014[6]**
Bệnh nhân này thuộc nhóm nguy cơ rất cao, có di căn, theo NCCN điều trị chủ yếu là liệu pháp triệt androgen (androgen deprivation therapy-ADT) hoặc xạ trị kết hợp ADT.



^d : các bệnh nhân có nhiều yếu tố bất lợi có thể được đưa vào nhóm nguy cơ cao nhất

^g : xem các yếu tố chính của xạ trị ngoài

^h : xem các yếu tố chính của phẫu thuật

ⁱ : Yếu tố nguy cơ về xét nghiệm hoặc GPB bao gồm: rìa bướu dương tính, xâm lấn túi tinh, xâm lấn ra ngoài vỏ bao và PSA vẫn còn hiện diện

^j : quá trình theo dõi diễn tiến của bệnh đối với những bệnh nhân chỉ được điều trị giảm triệu chứng hoặc có sự thay đổi về xét nghiệm hay PSA, là tìm các triệu chứng mới xuất hiện. Xem các yếu tố chính của điều trị theo dõi và theo dõi tích cực

^k : xem các yếu tố chính của điều trị triệt Androgen

ⁿ : điều trị ban đầu với ADT chỉ nên xem xét ở những bệnh nhân không có chỉ định điều trị triệt căn

Chẹn androgen tối đa (MAB) nhằm ức chế toàn bộ androgen của cả tinh hoàn lẫn tuyến thượng thận. Tuy nhiên, hậu quả là các tác dụng phụ gặp trong đa số bệnh nhân sau 3 – 6 tháng.

Khi triệt tiêu androgen liên tục (continuous androgen deprivation-CAD) điều trị ung thư tuyến tiền liệt sau khoảng 24 tháng có sự gia tăng PSA trở lại và phát sinh hiện tượng kháng cắt tinh hoàn (castration resistant prostate cancer - CRPC). Dùng nội tiết cách quãng trên thực nghiệm có thể kéo dài thời gian dẫn đến tình trạng kháng cắt tinh hoàn [9]

4. Các nghiên cứu pha III

4.1. Các nghiên cứu chủ yếu so sánh IAD với CAD: có khoảng 11 thử nghiệm pha III nhưng trong đó chỉ có 3 nghiên cứu chủ lực là của Crook [2], Calais da Silva [1] và Hussain [3,4]

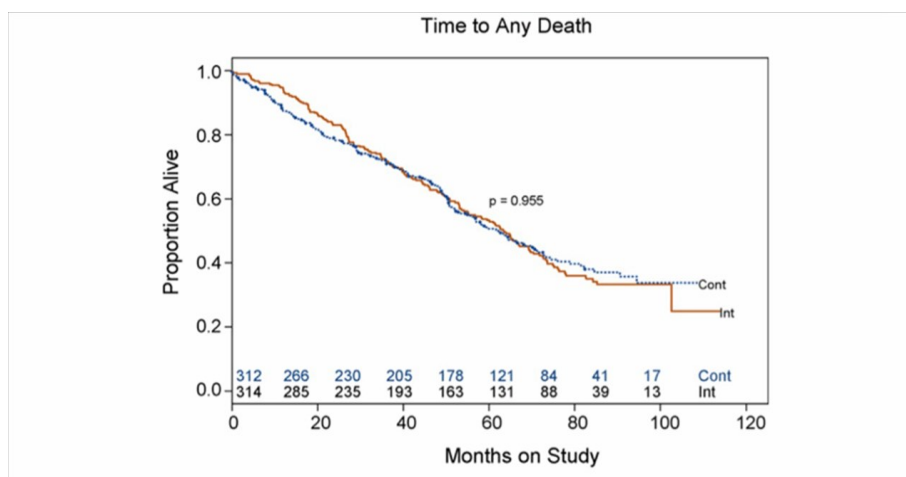
	Population	No. of pts	Study Coordinator
NCIC/PR7/SWOG	PSA relapse after RT	1386	Crook
EC 507	PSA relapse after RP	244	Tunn
ICELAND	PSA relapse/locally advanced	700	Schulman
Yamanaka	Advanced PCa	188	Yamanaka
De Leval	T3-4,M+	68	De Leval, Boca
SEUG	Advanced PCa	626	Da Silva
AP 17/95	Advanced PCa and M +	325	Miller
SWOG 9346	M+ PCa (PSA > 5 ng/mL)	1512	Hussain
EC 210	M+ PCa (PSA > 20 ng/mL)	387	Mottet
Erasmus	M+	366	De Rijke
FinnProstate VII	M+,N+	554	Salonen

4.2. Các nghiên cứu so sánh IAD với CAD về tỉ lệ sống còn toàn bộ (OS) và tỉ lệ sống không tiến triển bệnh (PFS) [10]

Nghiên cứu	Bệnh	Tiến triển	OS
Miller	Di căn	=	=
Tunn	Tái phát sau RP	=	NR
Mottet	Di căn	=	=
Calais da Silva (SEUG 9401)	Hỗn hợp	=	=
Crook/Klotz (SWOG JPR.7)	Tái phát M0	+	=
Hussain (SWOG 9345)	Di căn	NR	Kém hơn

4.3. Trong UT TTL tiến triển tại chỗ / di căn: Thử nghiệm SEUG 9401 (South European Urooncology Group) [1]

626 bệnh nhân T3-4 M0-1. Khởi đầu 3 tháng điều trị nội tiết theo kiểu MAB. Các BN có PSA < 4 ng/mL hoặc giảm hơn 80% so với trị số ban đầu sẽ được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm: IAD hoặc CAD. Ở nhóm IAD: phân nhóm có PSA < 4 ng/mL sẽ bắt đầu điều trị lại khi PSA > 10 ở BN có triệu chứng hoặc PSA > 20 ở BN không triệu chứng; phân nhóm có PSA giảm hơn 80% sẽ bắt đầu điều trị lại khi PSA gia tăng > 20% so với nadir. Kết quả: không khác biệt về tỉ lệ sống còn toàn bộ (OS) ở hai nhóm. (Hình 6)



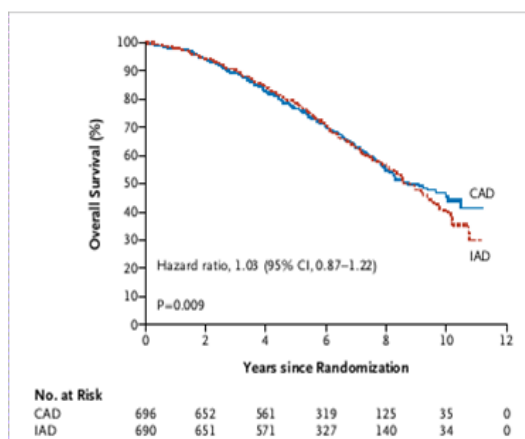
Hình 5. Thử nghiệm SEUG 9401: Không khác biệt về sống còn toàn bộ giữa IAD và CAD trong ung thư TTL diễn tiến xa

4.4. Trong tái phát sinh hóa: Thử nghiệm SWOG JPR.7 [2]

Crook phân ngẫu nhiên 1386 BN có PSA > 3 ng/mL sau xạ trị thành nhóm dùng IAD hay CAD.

Sau 6,9 năm: nhóm điều trị cách quãng tương đương nhóm điều trị liên tục về sống còn toàn bộ (8,8 so với 9,1 năm; HR=1,02, 95% CI, 0,86-1,21) (Hình 7)

Nhiều BN chết vì K TTL ở nhóm điều trị IAD hơn nhưng có nhiều BN chết vì nguyên nhân khác hơn ở nhóm điều trị CAD. Ở nhóm điều trị IAD: triệu chứng yếu mệt, rối loạn chức năng đường tiểu, cơn bừng mặt, ước muốn tình dục, chức năng cương cải thiện hơn

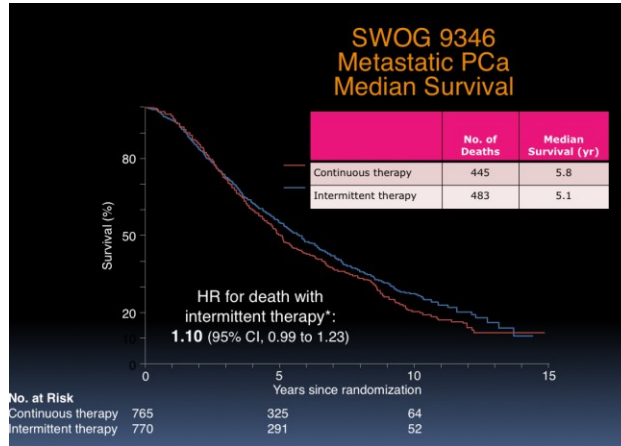


Hình 6. Thử nghiệm SWOG JPR.7. IAD không thua kém CAD về sống còn toàn bộ

4.5. Trong UT TTL có di căn: Thử nghiệm SWOG 9346 [3,4]

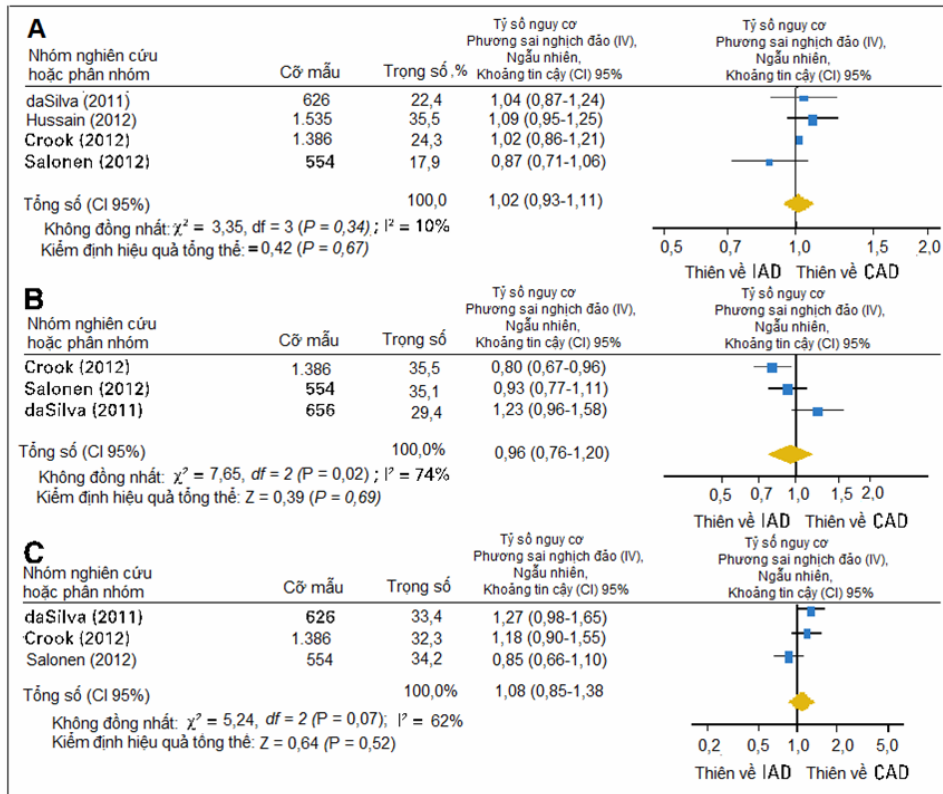
Hussain và cs đánh giá IAD so với CAD. Sau 7 tháng dùng ADT, 1535 BN có PSA ≤ 4 ng/mL được phân ngẫu nhiên thành điều trị cách quãng hay liên tục. Sau 9,8 năm: OS là 5,1 năm so với 5,8 năm, HR=1,10, 95% CI, 0,99-1,23.

Kết luận: không kết luận được về OS và không loại trừ được nguy cơ tử vong cao hơn 20% ở nhóm điều trị cách quãng. Ở nhóm IAD: chức năng cương và sức khỏe tinh thần tốt hơn sau điều trị 3 tháng nhưng sau đó không còn rõ nữa. (Hình 8)



Hình 7. Thử nghiệm SWOG 9346: Nguy cơ tử vong của nhóm IAD: 1,10

4.6. Ước tính gộp về tỉ số nguy cơ (HR) đối với (A) Sống còn toàn bộ (OS), (B) Thời gian dẫn đến tiến triển bệnh (TTP), (C) Sống còn đặc hiệu đối với ung thư (PCaSS): IAD so với CAD [7]



5. Có thể điều trị nội tiết cách quãng ở những bệnh nhân nào ?

Theo Mottet và cs, 2011 [5], bệnh nhân có đáp ứng với ADT với PSA giảm về trị số bình thường: ở bệnh nhân chưa điều trị trước đó: PSA < 4 ng/mL, ở bệnh nhân tái phát PSA sau xạ trị hoặc phẫu thuật : PSA < 0,5 ng/mL.

6. Khi nào dùng lại ADT ?

Các trị số PSA kích hoạt dùng lại ADT [10]

BN ung thư TTL	PSA [ng/ml]
Không điều trị trước đó	M0: 6–10
	M+: 10
Tái phát PSA	Sau RP > 3 ng/ml Sau RT > 8–10 ng/ml

7. Nhận xét kết quả điều trị trên bệnh nhân này

Chẩn đoán: UT TTL, giai đoạn cT3b Nx M1, nguy cơ rất cao, có di căn xương.

Từ tháng 11/2008 đến 7/2014: trong thời gian gần 6 năm bệnh nhân đã được điều trị 3 chu kỳ (MAB-ngưng thuốc) và chưa phát sinh tình trạng kháng cắt tinh hoàn. Đây có thể được xem là thắng lợi của IAD vì đã kéo dài thời gian dẫn đến tình trạng kháng cắt tinh hoàn.

Mức PSA để ngưng thuốc ở bệnh nhân này (ung thư di căn, chưa điều trị) chỉ cần 4 ng/mL nhưng tôi đã quá dè dặt (ngưng thuốc ở khoảng 0,1 ng/mL). Điều này làm thời gian dùng thuốc của bệnh nhân là khoảng 1 năm, dài hơn so với thời gian khuyến cáo là 6-9 tháng (thời gian hằng định tương đối) [10]. Tương tự, mức PSA để dùng lại MAB ở bệnh nhân này là khoảng 8 ng/mL, khá dè dặt so với khuyến cáo là 10 ng/mL.

8. Nhận định hiện nay của Hướng dẫn điều trị của Hội Tiết niệu châu Âu, 2013 [8]

- IAD chưa được chứng minh làm kéo dài tình trạng nhạy với điều trị nội tiết hay làm tăng OS
- Mặc dù ích lợi về chất lượng cuộc sống là ít hơn sự kỳ vọng (ngoại trừ một số ít nghiên cứu), IAD được dung nạp tốt hơn và có ích lợi về chức năng tình dục.
- Các lợi ích lâu dài khác, tuy chưa được chứng minh rõ ràng, có thể là giúp bảo vệ xương và / hoặc giúp tránh hội chứng chuyển hóa.
- Trong hầu hết các nghiên cứu, có sự phục hồi testosterone nên đây cũng là cách điều trị thiên cách quãng.

V. KẾT LUẬN

Liệu pháp ức chế androgen cách quãng cho thấy cũng có hiệu quả như liệu pháp ức chế androgen liên tục đồng thời có lợi thế về khả năng dung nạp và chất lượng cuộc sống. Trường hợp lâm sàng này là một bằng chứng hợp lý để khuyến cáo sử dụng liệu pháp cách quãng với điều kiện bệnh nhân đáp ứng một số tiêu chuẩn. Liệu pháp ức chế androgen cách quãng đã dần được đưa vào các phiên bản hướng dẫn điều trị mới nhất của Hiệp hội Tiết niệu châu Âu và NCCN 2.2014, tuy vẫn còn dè dặt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Calais da Silva F et al, Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009; 55-1269-77.

2. Crook J.M. et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*, Sept 2012, 367:895-903.
3. Hussain M. et al. Intermittent (IAD) versus continuous androgen deprivation (CAD) in hormone sensitive metastatic prostate cancer patients: Results of SWOG 9346 (INT-0162), an international phase III trial. ASCO 2012.
4. Hussain M. et al. Commentary on « Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer ». *N Engl J Med* 2013;368(14):1314-25
5. Mottet et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 59: 572-583;
6. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology, Prostate cancer. Version 2.2014.
7. Niraula S., Le LVV, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013 Jun 1;31(16):2029-36.
8. Guidelines on Prostate cancer. EAU 2013
9. Sato N, Gleave ME, Bruchovsky N, Rennie PS, Goldenberg SL, Lange PH, Sullivan LD. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumour model. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1996 May;58(2):139-46.
10. Tunn U. et al. The current status of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer: putting IAD under the spotlight. *BJU Int* 2007;99 (Suppl 1):19-22;