

**NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP  
UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT  
DI CĂN XA KHÁNG CẮT HAI  
TINH HOÀN**

***NGUYỄN PHÚC CẨM HOÀNG***

## ĐẶT VẤN ĐỀ

K TTL diễn tiến xa kháng cắt 2 tinh hoàn là **vấn đề thời sự**

vì sự **bùng nổ các phác đồ hóa trị gần đây.**

**Các BS Tiết niệu chưa quan tâm đúng mức**

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Hồi cứu 1 BN K TTL di căn xương kháng cắt hai tinh hoàn điều trị tại Khoa Nội C, BV Bình Dân
- Tiêu chuẩn chẩn đoán, đáp ứng lâm sàng và sinh hóa, tác dụng phụ của phác đồ hóa trị bước một với **Docetaxel (Taxotere®) + Prednisone bid**
- Liều: Docetaxel 30mg/m<sup>2</sup> da / w x 5 w x 5 chu kỳ cách nhau 2 w + prednisone 5mg bid
- Kiểm tra CN gan, thận, NGFL trước mỗi tuần vô thuốc.
- Đánh giá: tình trạng đi tiểu, PSA máu.

# KẾT QUẢ

## Bệnh án

- Tên BN : Trương Tấn Ph. Nam, SN: 1938 (70 T)
- Số HS lưu trữ: 208/16786

BV. BÌNH DÂN  
**NIỆU C**

**HỒ SƠ BỆNH ÁN**

HỌ VÀ TÊN TRƯƠNG TẤN PH. NAM Năm sinh 1938

MÃ Y TẾ

<u>701</u>	<u>BD</u>	<u>080</u>	<u>7675L</u>
------------	-----------	------------	--------------

Số vào viện \_\_\_\_\_  
Số lưu trữ 208 / 16786

Chẩn đoán: Khối u mô mềm ác tính dương

Phương pháp mổ: Cắt bỏ u mô mềm ác tính

Ngày mổ 27/8/08 BS phẫu thuật: B.Đ.Đ.Đ.Đ.Đ.

Khoa	<u>NC</u>		
------	-----------	--	--

# NHẬP VIỆN LẦN I

- Nhập viện : 08/2008
- LDVV: Tiểu khó
- Tiền căn: K TLT, cắt 2 tinh hoàn, + cyproterone acetate (2005)
- Khám: DRE: TLT to, cứng, # 40 gm

# NHẬP VIỆN LẦN I

## Xét nghiệm

Sinh hóa: US= 5,8 mmol/L

Creatinin= 72  $\mu$ mol/L

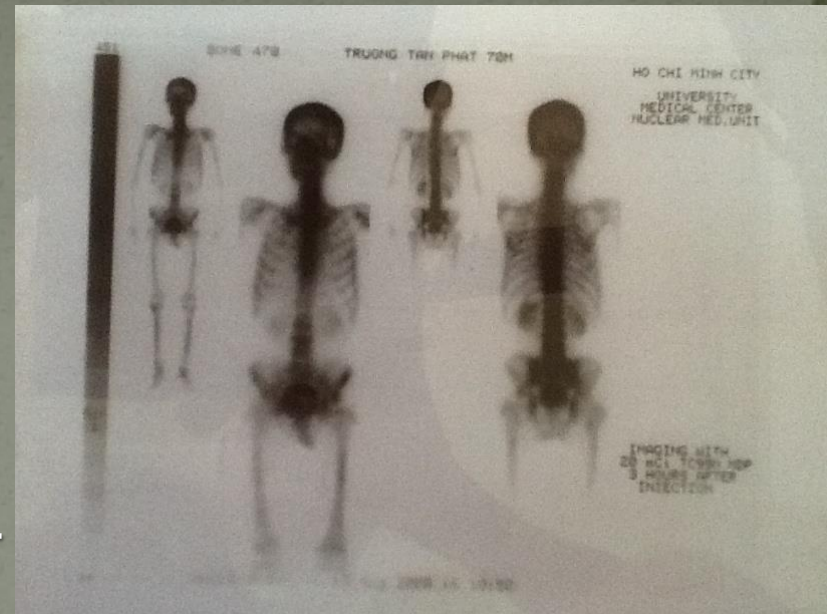
PSA = 22,16 ng / mL

Nước tiểu: HC=300/uL, BC=500/uL, Nitrite (+),  
Protein=500mg/L

SÂ : TLT: 46 x 52 x45 mm, cấu trúc không đều

XQ phổi : NAD

Xạ hình xương (I): tăng hấp thu xạ bất thường ở x. chậu (T)



# NHẬP VIỆN LẦN I

## Chẩn đoán

K TTL di căn xương chậu / điều trị nội tiết

## Xử trí

- CĐNS : mô bở , lúi xúi, 20 gm
- GPBL: Adenocarcinoma TTL, Gleason = 5 + 3
- BN được dùng Bicalutamide 50 mg (Casodex®)  
1 viên / ngày khi XV

# NHẬP VIỆN LẦN II

- Nhập viện : 12/ 2008 (sau lần đầu 4 tháng)
- LDVV: Tiểu khó
- Sinh hóa máu: US= 4,4 mmol/L  
Creatinin = 110 umol/L  
PSA= 16,57 – 17,88 ng / mL
- SÂ : TLT 36 x 39 x38 mm, cấu trúc đều
- TPTNT: protein: 100mg/dL, Nitrite(+), HC= 300, BC= 500



# NHẬP VIỆN LẦN II

## Chẩn đoán

K TLT đã CĐNS

Hẹp niệu đạo ?

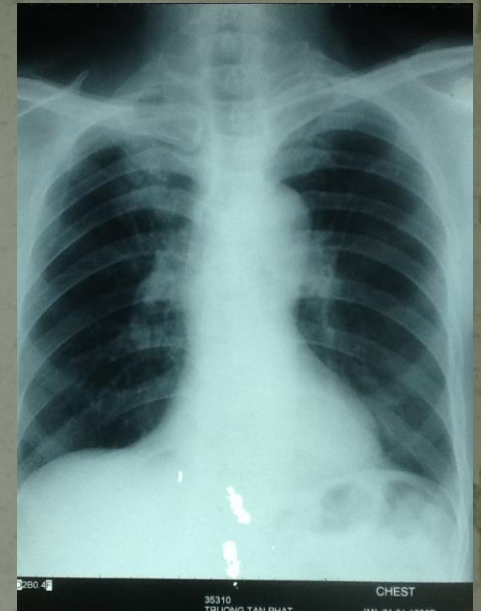
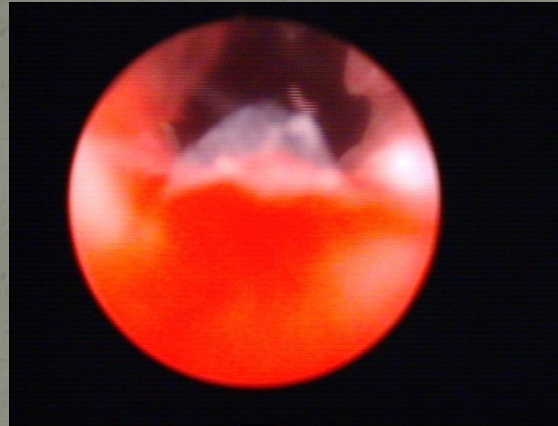
Bướu tái phát ?

## Xử trí

- CĐNS lần II: còn bướu thùy (P) che lấp cổ BQ, mô bờ, dễ chảy máu, 30 gm
- GPBL: Adenocarcinoma TTL, Gleason = 4 + 4
- BN được dùng Bicalutamide 50 mg (Casodex®) 1 viên / ngày khi XV

# NHẬP VIỆN LẦN III

- Nhập viện: 7/2009  
(sau lần II 7 tháng)
- LDVV: Tiểu khó
- Sinh hóa máu:  
US= 7,8 mmol/L,  
Creatinin= 97  $\mu$ mol/ L  
ASA= 21 UI/L, ALA= 14 UI/L  
PSA= 40,5 ng/mL
- XQ phổi: Td tổn thương thứ phát hạ đòn phổi (P)
- Xạ hình xương (II): tăng hấp thu xạ bất thường ở x. chậu (T)
- Soi BQ: cổ BQ hẹp, có mô bướu TLT lù xì



# NHẬP VIỆN LẦN III

## Chẩn đoán

K TLT đã CĐNS

Hẹp niệu đạo ?

Bước tái phát ?

## Xử trí

- CĐNS lần III: bước 2 thùy bên, nhô vào lòng BQ, 20 gm, mô hoại tử (++++)
- GPBL: Adenocarcinoma TTL, Gleason = 4 + 4.
- BN được dùng Bicalutamide 50 mg (Casodex®) 1 viên / ngày khi XV

# NHẬP VIỆN LẦN IV

- Nhập viện : 9/2009 (sau lần III 2 tháng)
- LDVV: Theo hẹn để kiểm tra PSA
- Sinh hóa máu  
US= 4,9 mmol/L,  
Creatinin= 95  $\mu$ mol/ L  
ASA= 19 UI/L, ALA= 13 UI/L  
PSA= 49,8 ng/mL

# NHẬP VIỆN LẦN IV

**Chẩn đoán:** K TTL di căn xương, kháng cắt 2 tinh hoàn

## Xử trí

Docetaxel (Taxotere®) 40 mg (TM) / w x 5 w x 5 chu kỳ  
cách nhau 2 w + Prednisone 5 mg x 2v / ngày tổng cộng  
25 w điều trị trong 33 w.

Kiểm tra CN gan, thận, NGFL trước mỗi tuần vô thuốc

**Diễn tiến:** 9/2009 - 3/ 2010

- Lâm sàng: tiểu dễ
- Sinh hóa: PSA: 09/2009 = 49,8 ng/mL  
12/ 2009 = 18,5 ng/mL  
3/ 2010 = 8,5 ng/mL

## NHẬP VIỆN LẦN V

- Nhập viện: (7/2010) (sau lần IV 10 tháng)
- Lý do VV: bí tiểu PSA = 16,8
- **Xử trí:** CĐNS lần IV  
Docetaxel (Taxotere®) 40 mg / 2 w +  
Prednisone 5 mg bid

# BÀN LUẬN

## Định nghĩa

***Ung thư TTL không phụ thuộc androgen, kháng cắt hai tinh hoàn (androgen independent PC, castration-resistant PC):***

- Bệnh tiến triển biểu hiện bằng tăng PSA dần dần (3 lần tăng liên tiếp, mỗi lần tăng ít nhất 10%)
- Hay 3 lần tăng PSA từ 50% trên mức PSA nadir
- Hay tăng thể tích khối u trên xạ hình xương, X quang, CT, hay MRI bất chấp nồng độ testosterone máu ở mức cắt 2 tinh hoàn (<20 ng/dl)

# BÀN LUẬN

## Từ ngữ

- **Không phụ thuộc androgen** (androgen independent) không chính xác vì khi không còn phụ thuộc androgen, 87% ung thư TTL không hoàn toàn độc lập với tác dụng của androgen.
- **Kháng androgen** (androgen refractory) chính xác hơn, nhưng vẫn không nói lên rằng ung thư TTL vẫn còn đáp ứng với androgen.
- **Không phụ thuộc nội tiết** (hormone independent), Kháng nội tiết (hormone refractory) tuy được dùng rộng rãi nhưng từ này chỉ nên dành cho trường hợp ung thư TTL hoàn toàn không còn đáp ứng với nội tiết (thực tế hiếm)
- **Kháng cắt 2 tinh hoàn** (castration resistant) là chính xác nhất, thường dùng nhất hiện nay.



# BÀN LUẬN

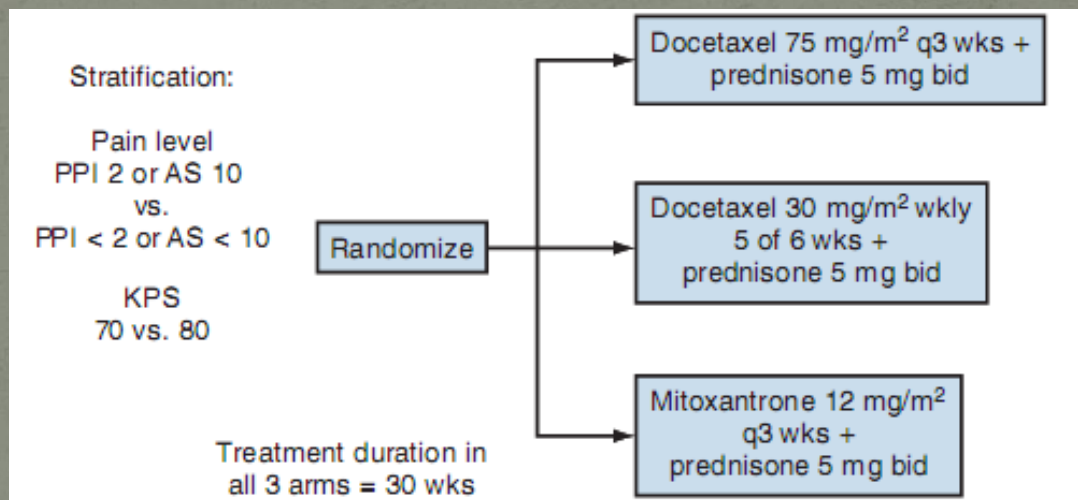
## Cơ chế K TTL kháng cắt hai tinh hoàn

<b>Phát tín hiệu thụ thể androgen (AR) liên tục</b>
Phóng đại gen AR
Tăng biểu hiện protein AR
Tăng tính bền vững và định vị nhân của protein AR
<b>Đột biến gen AR</b>
Hoạt hóa hỗn loạn protein AR do các chất không phải androgen (estrogen, progestin)
Hoạt hóa phụ thuộc ligand của protein AR
Các biến đổi chỗ ghép ARmRNA
<b>Tổng hợp androgen từ nơi khác</b>
Tổng hợp androgen từ tuyến thượng thận
Tổng hợp androgen từ trong buồng
Tăng chuyển đổi androgen ngoài tuyến sinh dục thành testosterone
<b>Điều hòa các chất đồng điều chỉnh AR</b>
Biểu hiện quá mức các chất đồng hoạt hóa thụ thể steroid (p160, NC0A2)
Hỗ trợ sao chép qua AR
<b>Hoạt hóa bù trừ các con đường độc lập với AR.</b>
Hoạt hóa con đường P13k/Akt/mTOR
Hoạt hóa con đường Ras/Raf/MEK/ERK
Biểu hiện quá mức của protein chống hủy tế bào
Hoạt hóa các con đường khác

# BÀN LUẬN

## Các phác đồ hiệu quả

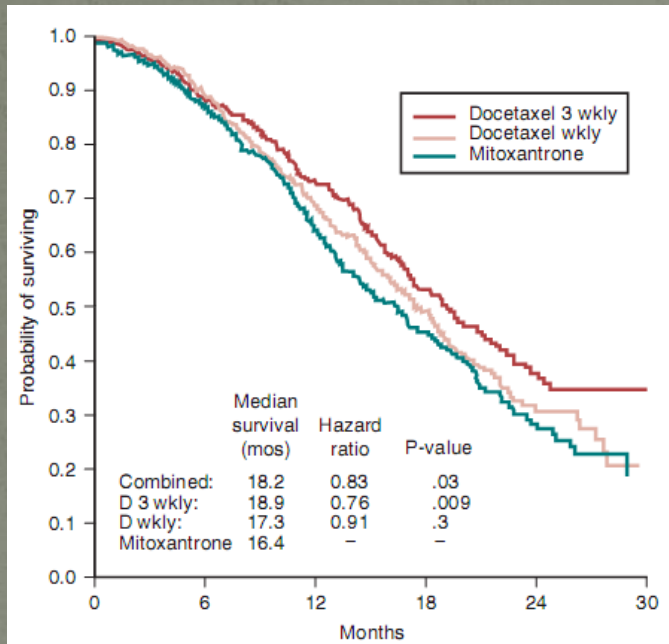
- Phác đồ docetaxel mỗi 3 w kết hợp prednisone (**TAX327**) có **tỉ lệ sống còn tốt hơn** và có **tỉ lệ đáp ứng tốt hơn** về triệu chứng đau, nồng độ PSA, chất lượng cuộc sống, so với phác đồ mitoxantrone kết hợp prednisone



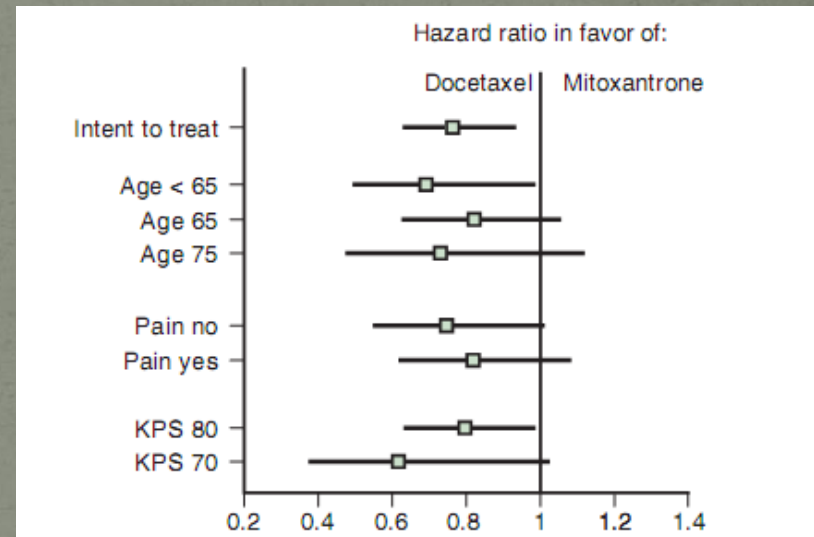
- AS: analgesic score; KPS: Karnofsky performance status score; PPI: present pain intensity score.

# BÀN LUẬN

## TAX327



Sống còn toàn bộ



Sống còn ở các tiểu nhóm  
docetaxel mỗi 3 tuần so với mitoxantrone

Tannock IF. N Engl J Med.2004 Oct 7;351(15):1502-12

## BÀN LUẬN

**Gravis** dùng docetaxel mỗi tuần 35 mg/m<sup>2</sup> da (TM) x 6 w nghỉ 2 w, tổng số 24 w điều trị thấy có đáp ứng lâm sàng, cải thiện chất lượng cuộc sống, dung nạp thuốc tốt.

**Shimazui** trên 32 BN dùng docetaxel mỗi w (nhóm 1) hay docetaxel mỗi 3 w (nhóm 2) + prednisone bid thấy nhóm 2 có tỉ lệ sống còn tốt hơn và tỉ lệ BN giảm PSA nhiều hơn nhóm 1 (nhóm 1 giảm PSA trên 50% ở 53% BN và thời gian dẫn tới tiến triển bệnh là 3,5 tháng so với nhóm 2 là 69% và 8,5 tháng). BC suy tủy và bệnh thần kinh ở nhóm 2 nhiều hơn nhóm 1.

## BÀN LUẬN

- **Pond** phân tích kết quả 332 BN dùng docetaxel + prednisone trong thử nghiệm TAX-327 (10 chu kỳ) với 220 BN dùng docetaxel + prednisone trong thử nghiệm CS-205 (17 chu kỳ), nhận thấy không có lợi ích về sống còn ở BN KTTT kháng cắt hai tinh hoàn có di căn dùng > 10 chu kỳ
- **McKeage**: Docetaxel mỗi 3 w với prednisone liên tục là hóa trị bước một tiêu chuẩn cho BN kháng cắt hai tinh hoàn. Phác đồ mỗi tuần hữu ích ở BN già, suy yếu vì khả năng dung nạp thuốc tốt hơn, BC suy tủy ít hơn.

## BÀN LUẬN

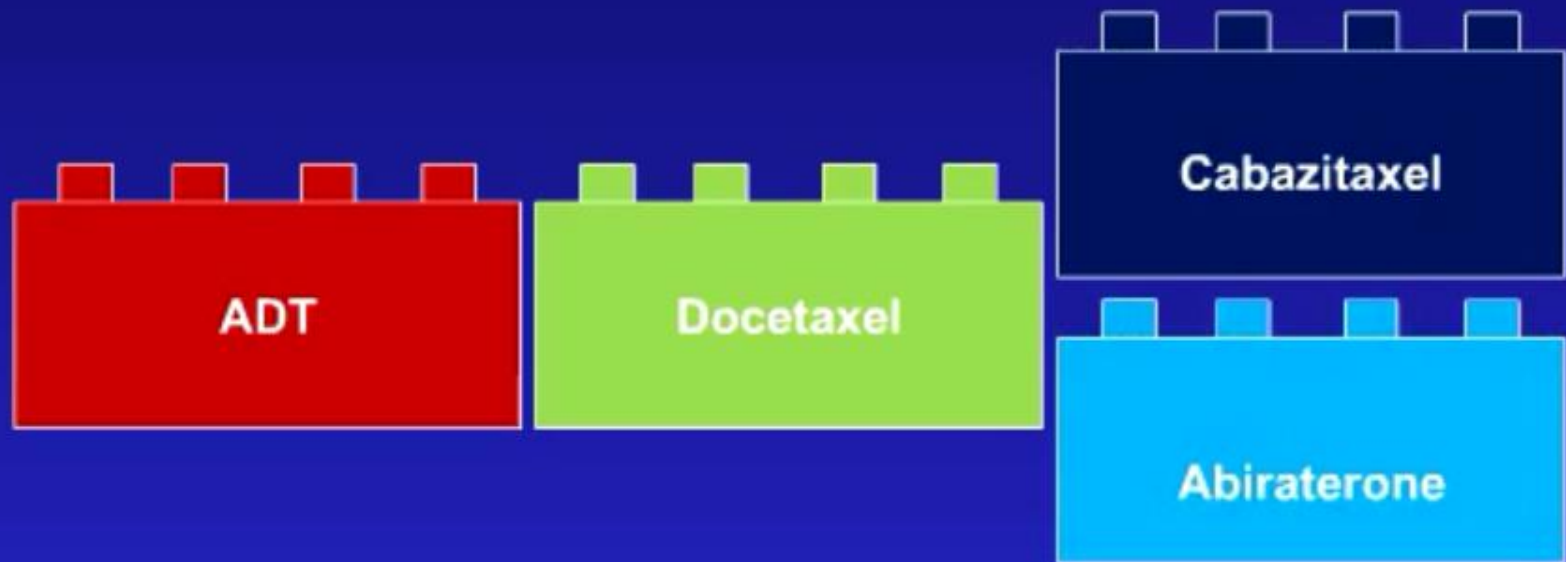
**L'heureux:** cabazitaxel đã được chấp nhận là thuốc hóa trị bước hai sau docetaxel. Thuốc này còn đang có cùng chỉ định với abiraterone acetate

Có nhiều nghiên cứu các thuốc khác cho hóa trị bước một (so với docetaxel) và hóa trị phối hợp với các chất điều trị nội tiết mới.

Từ 2010, các thử nghiệm pha III với sipuleucel-T, cabazitaxel, denosumab, abiraterone, radium-223, enzalutamide.

Các thuốc đang nghiên cứu: orteronel, ipilimumab, cabozantinib.

2012



2013 ?

ADT

Abiraterone

Docetaxel

Cabazitaxel

Enzalutamide

Radium 223



2014 - ???

ADT

Radium 223

Abiraterone

Sipuleucel-T

Cabozantinib

Enzalutamide

Cabazitaxel

Docetaxel

Ipilimumab

Orteronel

Dasatinib

# BÀN LUẬN

## BN này

### Chẩn đoán K TTL kháng cắt 2 tinh hoàn

- Yếu tố chính: Tăng PSA 3 lần liên tiếp, ở các lần nhập viện II, III, IV, mặc dù đã được CĐNS, mỗi lần tăng  $>10\%$  (17,88  $\rightarrow$  40,5  $\rightarrow$  49,8). BN được chẩn đoán xác định ở lần nhập viện IV.

Tổn thương thứ phát ở hạ đòn phổi (P) mới xuất hiện ở lần nhập viện III.

- Yếu tố phụ: trên LS tái phát triệu chứng tiểu khó nhanh sau CĐNS

# BÀN LUẬN

## BN này

### Phác đồ đã dùng

- Liều: BN cao 160 cm, cân nặng 50 kg  
Diện tích da ( $m^2$ ) = 1,49  $m^2$   
→ Liều docetaxel = 1,49 x 30 mg = 44,7 mg
- Docetaxel (Taxotere®) 40 mg / w x 5 w x 5 chu kỳ  
cách nhau 2 w + Prednisone 5 mg bid
- Tổng cộng 25 w điều trị. Phác đồ mỗi tuần tương tự  
nghiên cứu TAX327 (nhánh giữa) hay của Gravis.

# BÀN LUẬN

## BN này

### Đáp ứng

- Có đáp ứng tốt: giảm PSA > 50% sau 3 tháng sau khi bắt đầu hóa trị (49,8 ng/mL còn 18,5 ng/mL), duy trì ở mức này sau khi chấm dứt 5 chu kỳ (16,8 ng/mL).
- Từ lần nhập viện IV đến lần nhập viện V, sau 4 tháng PSA tăng trở lại (từ 8,5 lên 16,8) và BN lại tiểu khó: dấu hiệu kháng docetaxel ? Cách điều trị tiếp theo ?

**Tác dụng phụ của thuốc:** kiểm tra chức năng gan, thận, NGFL trước mỗi tuần vô thuốc thấy không thay đổi.

## KẾT LUẬN

Qua 1 TH K TTL di căn xương kháng cắt hai tinh hoàn cho thấy việc chẩn đoán không khó.

Phác đồ docetaxel mỗi tuần + prednisone bid có **đáp ứng tốt** về lâm sàng và PSA, **không có tác dụng phụ** và **dung nạp thuốc tốt**.



SIU 2012 JAPAN  
**FUKUOKA**

32nd Congress of the  
Société Internationale d'Urologie  
September 30 - October 4, 2012  
Fukuoka International Congress Center

Featuring the  
ICUD CONSULTATION ON MALE LUTS



- Scientific Programme
- Registration
- Housing
- General Info
- Social Activities
- Exhibitors
- Sponsors

SIU Congress  
NEWS

... nizer is no longer able to prepare documents for visa application. ... Online registration is now closed. Please register (

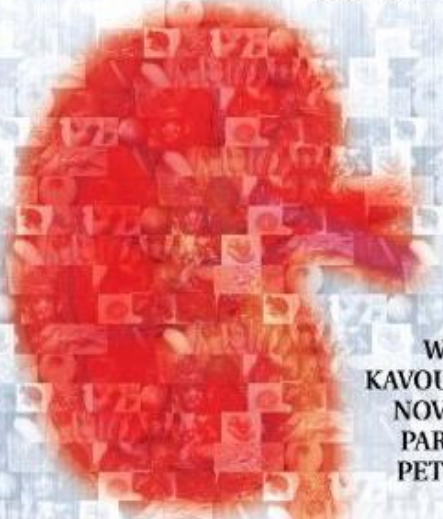
Expert CONSULT

Activate at expertconsult.com

Searchable Full  
Text Online

# CAMPBELL-WALSH UROLOGY

TENTH EDITION



WEIN  
KAVOUSSI  
NOVICK  
PARTIN  
PETERS

SAUNDERS  
ELSEVIER

# Prostate Cancer

EDITED BY: Gerald Andriole and Manfred Wirth



An International Consultation on Prostate Cancer

Berlin, Germany, October 16-20, 2011

Co-sponsored by

Société Internationale d'Urologie  
ICUD (International Consultation on Urological Diseases)



# XIN CẢM ƠN