

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT KHÁNG CẮT TINH HOÀN KHÔNG DI CĂN

Ngô Xuân Thái¹ ✉

¹Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Chợ Rẫy

TÓM TẮT

Những bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn (nonmetastatic castration resistant prostate cancer: nmCRPC) có nguy cơ cao tiến triển đến ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn (metastatic castration resistant prostate cancer: mCRPC), với rất ít lựa chọn trong lịch sử để ngăn chặn quá trình này. Trong thập kỷ qua, hiệu quả của các liệu pháp nhắm mục tiêu vào con đường thụ thể androgen đã được nghiên cứu. Ba thuốc kháng androgen không steroid mới điều trị nmCRPC có nguy cơ cao đã được nghiên cứu. Các thử nghiệm PROSPER, SPARTAN, ARAMIS là thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược lần lượt nghiên cứu tính hiệu quả và an toàn của enzalutamide, apalutamide và darolutamide. Về mặt thống kê, cả ba điều trị đều cho thấy cải thiện đáng kể sống còn không di căn (MFS), và khi phân tích cuối cùng, tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS) đã được cải thiện đáng kể. So sánh hiệu quả và sự an toàn của cả ba tác nhân vẫn chưa được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng toàn diện, nhưng sự chấp thuận của các loại thuốc này bởi FDA và các cơ quan quản lý khác có nghĩa là các nhà cung cấp hiện có ba lựa chọn điều trị hiệu quả để tăng cường ADT cho bệnh nhân nmCRPC.

Bài tổng quan này có mục đích cập nhật các điều trị mới nhất đã được đưa vào trong các hướng dẫn quốc tế (từ Hội Tiết niệu Hoa Kỳ AUA, Hội Tiết niệu Châu Âu EAU, và Mạng lưới Quản lý toàn diện Ung thư Hoa Kỳ NCCN) về điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn.

Từ khóa: Ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tiền liệt di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn (mCRPC).

ABSTRACT

TREATMENT FOR NONMETASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (NMCRPC)

Ngô Xuân Thái¹ ✉

Men with nonmetastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) are at a high risk of progression to mCRPC, with historically few options to halt this process. In the past decade, the efficacy of androgen receptor pathway - targeting modalities has been investigated. Three novel nonsteroidal antiandrogen agents for treating high - risk nmCRPC have been investigated; the PROSPER, SPARTAN and ARAMIS trials were phase III, randomized, placebo - controlled clinical trials that investigated the efficacy and safety of enzalutamide, apalutamide and darolutamide, respectively. All three therapeutics showed statistically significant improvements in metastasis - free survival, was lengthened and at final analysis, overall survival was significantly improved. The

Ngày nhận bài:

11/6/2022

Chấp thuận đăng:

20/7/2022

Tác giả liên hệ:

Ngô Xuân Thái

Email: pgsthaidhyd@gmail.com

SĐT: 0918017034

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn

comparative efficacy and safety of all three agents has not yet been investigated in a comprehensive clinical trial, but approval of these medications by the FDA and other regulatory agencies means that providers now have three effective therapeutic options to augment ADT for patients with nmCRPC.

This overview aims to update the latest treatments that have been included in international guidelines (from American Urological Association (AUA), European Association of Urology (EAU) and National Comprehensive Cancer Network NCCN) for the treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer.

Key words: Prostate cancer, metastatic prostate cancer, castration resistant prostate cancer (CRPC), nonmetastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC), metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt di căn có tỷ lệ mắc bệnh và tử vong đáng kể. Liệu pháp loại trừ androgen (Androgen Deprivation Therapy: ADT) là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư tuyến tiền liệt không di căn, để ngăn chặn sự tiến triển di căn; tuy nhiên, nhiều bệnh nhân cuối cùng sẽ phát triển ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (CRPC), giai đoạn này gây nhiều thách thức cho điều trị. Giữa các giai đoạn bệnh nhạy cắt tinh hoàn không di căn (nonmetastatic castration sensitive prostate cancer: nmCSPC) và kháng cắt tinh hoàn di căn (mCRPC) là một trạng thái bệnh trung gian được gọi là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn (nmCRPC), đây là một giai đoạn không đồng nhất xảy ra sau khi một bệnh nhân không có bằng chứng chẩn đoán hình ảnh của di căn; điều này cho thấy bằng chứng về sự tiến triển của ung thư ngay cả sau khi đã điều trị ADT [1 - 3].

Những bệnh nhân có PSA tăng nhưng không có di căn có thể nhìn thấy trên phương tiện chẩn đoán hình ảnh thông thường mặc dù đã điều trị cắt tinh hoàn nội khoa hoặc phẫu thuật, đại diện cho một trạng thái bệnh khác biệt duy nhất. Sự ra đời của các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh được cải thiện bao gồm chụp cắt lớp phát xạ positron thể hệ mới (PET - CT) đã cho phép phát hiện ra các di căn thể tích nhỏ mà trước đây không bị phát hiện bằng hình ảnh lâm sàng tiêu chuẩn như xạ hình xương, cắt lớp vi tính (CT) và cộng hưởng từ (MRI). Tuy vậy, vẫn còn một nhóm nhỏ bệnh nhân có bệnh vẫn được xác định bởi sinh hóa khi chỉ tăng PSA [1].

Cho đến gần đây, không có thuốc cụ thể nào được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận để điều trị cho bệnh nhân

nmCRPC. Tuy nhiên, ba chất kháng thụ thể androgen (AR) đã kéo dài thành công sống còn không di căn (MFS), được định nghĩa là sự phát triển của di căn hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào, khi so sánh với ADT cộng với giả dược ở bệnh nhân nmCRPC. Việc sử dụng MFS thay vì sống còn toàn bộ (OS) như một kết cục thường dùng là cách đánh giá mới trong theo dõi điều trị các khối u đặc [1].

Hội Tiết niệu châu Âu đã tổng kết cho thấy có 27 - 53% các bệnh nhân đang điều trị cắt TTL tận gốc hoặc xạ trị rời sẽ tiến triển tăng PSA (tái phát PSA) [2]. Xét nghiệm PSA thường xuyên ở bệnh nhân được điều trị bằng ADT giúp phát hiện sớm tiến triển sinh hóa. Khoảng 1/3 những người bệnh này, sẽ phát triển di căn xương trong vòng 2 năm, được phát hiện bởi các chẩn đoán hình ảnh thông thường [4].

Thập kỷ vừa qua chứng kiến rất nhiều thay đổi trong chẩn đoán và điều trị đối với ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (ở cả hai giai đoạn không chẩn đoán và di căn).

II. CÁC THUẬT NGỮ VÀ ĐỊNH NGHĨA

Một số thuật ngữ và định nghĩa chính cần được xem xét khi giải thích hướng dẫn của Hội Tiết niệu Hoa Kỳ (AUA), Hội Tiết niệu châu Âu (EAU) và Mạng lưới Quản lý toàn diện Ung thư Hoa Kỳ.

Đầu tiên, tái phát sinh hóa là sự gia tăng PSA ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt sau khi điều trị bằng phẫu thuật hoặc xạ trị (PSA 0,2ng/mL và giá trị xác nhận 0,2ng/mL trở lên sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt triệt để và nadir + 2,0ng/mL sau xạ trị). Điều này có thể xảy ra ở những bệnh nhân không có triệu chứng [1].

Ung thư tuyến tiền liệt nhạy nội tiết (Hormone sensitive prostate cancer: HSPC) đề cập đến ung thư

Bệnh viện Trung ương Huế

tuyến tiền liệt chưa được điều trị bằng ADT hoặc vẫn đáp ứng với ADT, biểu hiện bằng việc không tiến triển lâm sàng, tiến triển chẩn đoán hình ảnh hoặc PSA tăng $\geq 2,0$ ng/mL trên nadir. Điều này cũng có thể được gọi là ung thư tuyến tiền liệt nhạy cắt tinh hoàn (castrate - sensitive prostate cancer: CSPC), ung thư tuyến tiền liệt nhạy với nội tiết (endocrine - sensitive prostate cancer) và ung thư tuyến tiền liệt chưa điều trị nội tiết (hormone - naïve prostate cancer: HNPC) [1]. Thật ra thì HSPC và CSPC cũng có khác biệt (chúng tôi sẽ đề cập trong bài viết khác).

Ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (CRPC) được xác định bởi sự tiến triển của bệnh dù điều trị ADT và testosterone ở mức cắt tinh hoàn (< 50 ng/dL). Xét nghiệm hiện đại chỉ ra rằng nồng độ testosterone giảm xuống còn < 20 ng/dL sau khi cắt bỏ tinh hoàn [5]. Sự tiến triển có thể là sự gia tăng liên tục nồng độ PSA huyết thanh (các giá trị được xác định ở khoảng thời gian tối thiểu 1 tuần với giá trị tối thiểu là 2,0ng/mL, với ước tính thời gian nhân đôi PSA (PSADT) với ít nhất 3 giá trị được đo cách nhau ≥ 4 tuần), sự tiến triển của bệnh trên chẩn đoán hình ảnh mới và/hoặc tiến triển lâm sàng với các triệu chứng [1].

Theo Hướng dẫn NCCN về ung thư tuyến tiền liệt phiên bản 4.2022: viết tắt ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn là MOCRPC, và kháng cắt tinh hoàn có di căn là MICRPC [3].

Trong khi EAU, có định nghĩa tương tự AUA, nhưng cho rằng tiến triển triệu chứng một mình phải được đặt câu hỏi và phải điều tra thêm, và chỉ tiến triển triệu chứng là không đủ để chẩn đoán CRPC [2].

Định nghĩa ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn của EAU: Nồng độ testosterone huyết thanh ở mức cắt tinh hoàn < 50 ng/dL hoặc 1,7 nmol/L cộng với:

a. Tiến triển sinh hóa: 3 lần tăng PSA liên tiếp cách nhau ít nhất một tuần dẫn đến hai lần tăng 50% so với nadir và PSA > 2 ng/mL hoặc

b. Tiến triển trên chẩn đoán hình ảnh: Xuất hiện của các tổn thương mới: 2 hoặc nhiều tổn thương xương mới trên xạ hình xương hoặc tổn thương mô mềm bằng cách sử dụng RECIST (Tiêu chí đánh giá đáp ứng trong khối u đặc).

Bệnh di căn khối lượng lớn được sử dụng trong tình trạng mHSPC và được định nghĩa theo định nghĩa CHAARTED về sự hiện diện của di căn nội tạng và/hoặc ≥ 4 di căn xương với ít nhất 1 di căn ngoài cột sống và xương chậu. [6] Bệnh di căn khối lượng thấp mô tả bệnh di căn không đáp ứng các tiêu chí khối lượng lớn. Những định nghĩa này có thể hữu ích khi lựa chọn điều trị mHSPC, đặc biệt là xạ trị khối bướu nguyên phát và có liên quan đến tiên lượng tốt hơn (khối lượng thấp) hoặc kém hơn (khối lượng lớn) trong tình trạng bệnh mHSPC [6, 7].

Bệnh di căn nguy cơ cao được xác định theo định nghĩa LATITUDE cho mHSPC có tiên lượng xấu hơn khi có 2 trong số 3 đặc điểm nguy cơ cao sau đây: Gleason ≥ 8 , ≥ 3 tổn thương xương hoặc di căn nội tạng có thể đo lường được [8]. Bệnh di căn de novo mô tả bệnh di căn có mặt tại thời điểm ban đầu chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt thay vì tái phát sau khi điều trị ung thư khu trú trước đó. Điều này có liên quan đến tiên lượng xấu hơn so với bệnh tái phát [9].

Thời gian nhân đôi PSA (PSA doubling time: PSADT) là số tháng cần thiết cho giá trị PSA để tăng gấp đôi. Có một số công cụ dựa trên web có sẵn để tính PSADT, bao gồm cả công cụ được cung cấp bởi Trung tâm Ung thư Memorial Sloan Kettering [1].

Các phương tiện kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh thông thường được định nghĩa là CT, MRI và xạ hình xương bằng ^{99m}Tc - methylene diphosphonate.

Các thuật ngữ này được tóm tắt trong **Bảng 1**.

Bảng 1: Thuật ngữ chính theo Hội Tiết niệu Hoa Kỳ (2022) [1].

Tình trạng bệnh	
Tái phát sinh hóa mà không có di căn	• Sự gia tăng PSA ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt sau khi điều trị bằng phẫu thuật hoặc xạ trị (PSA 0,2ng/mL và giá trị xác nhận 0,2ng/mL trở lên sau khi cắt bỏ tuyến tiền liệt triệt để và nadir + 2,0ng/mL sau xạ trị); điều này có thể xảy ra ở những bệnh nhân không có triệu chứng.
Ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với nội tiết	• Ung thư tuyến tiền liệt chưa được điều trị bằng ADT hoặc vẫn đáp ứng với ADT.

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn

Tình trạng bệnh	
Ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn	<ul style="list-style-type: none"> Bệnh tiến triển dù đang điều trị ADT và testosterone ở mức cắt tinh hoàn (< 50 ng/dL); tiến triển có thể là sự gia tăng liên tục nồng độ PSA huyết thanh (các giá trị được xác định ở khoảng thời gian tối thiểu 1 tuần với giá trị tối thiểu là 2 ng/mL, với ước tính PSADT với ít nhất 3 giá trị được đo > 4 tuần cách nhau), tiến triển bệnh trên chẩn đoán hình ảnh mới hoặc từ trước, và/hoặc tiến triển lâm sàng với các triệu chứng.
Bệnh di căn khối lượng lớn (High-volume metastatic disease)	<ul style="list-style-type: none"> Có di căn nội tạng và/hoặc có > 4 di căn xương với ít nhất 1 di căn bên ngoài cột sống và xương chậu.
Bệnh di căn nguy cơ cao (High-risk metastatic disease)	<ul style="list-style-type: none"> Bệnh có tiên lượng xấu hơn khi có 2 trong số 3 đặc điểm nguy cơ cao sau đây: điểm Gleason > 8, > 3 tổn thương xương, hoặc di căn tạng có thể đo được.
Bệnh di căn de novo (De novo metastatic disease)	<ul style="list-style-type: none"> Bệnh có di căn tại thời điểm chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt ban đầu thay vì tái phát sau khi điều trị ung thư khu trú trước đó.
Quản lý theo dõi bệnh	
Thời gian nhân đôi PSA (PSA doubling time)	<ul style="list-style-type: none"> Số tháng cần thiết để giá trị PSA tăng gấp hai lần.
Chẩn đoán hình ảnh thông thường (Conventional imaging)	<ul style="list-style-type: none"> Cắt lớp vi tính (CT), Cộng hưởng từ (MRI), và xạ hình xương ^{99m}Tc-methylene diphosphonate.

III. TIÊN LƯỢNG CỦA UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT KHÁNG CẮT TINH HOÀN KHÔNG DI CĂN

Trong hướng dẫn 19 của AUA đối với bệnh nhân nmCRPC, xét nghiệm PSA nên đo tiếp tục trong mỗi 3 - 6 tháng và tính thời gian nhân đôi PSA (PSADT) bắt đầu tại thời điểm phát triển của kháng cắt tinh hoàn (Nguyên tắc lâm sàng) [1].

Theo dõi bệnh nhân nmCRPC nên bao gồm các xét nghiệm PSA nối tiếp, cho dù bệnh nhân đang nhận được ADT một mình hoặc ADT với bổ sung một liệu pháp hướng thụ thể androgen (AR) (apalutamide, darolutamide, enzalutamide). Điều này cho phép theo dõi tình trạng bệnh và nên được thực hiện 3 - 6 tháng một lần. PSADT nên được tính toán cho những bệnh nhân có PSA tăng trong khi vẫn đang điều trị ADT (kháng cắt tinh hoàn) đang diễn ra vì PSADT rất hữu ích trong việc xác định bệnh nhân nào có nguy cơ cao nhất phát triển các tổn thương di căn hoặc chết vì ung thư tuyến tiền liệt. [14] PSADT < 10 tháng đã được sử dụng để xác định dân số có nguy cơ cao nhất để đưa vào 3 thử nghiệm dẫn đến sự chấp thuận của các thuốc kháng AR cho bệnh nhân nmCRPC và được khuyến

ngợi xem xét khi thêm một trong các loại thuốc vào ADT ở bệnh nhân bị nmCRPC [10 - 12]. Tuy nhiên, sự chấp thuận của FDA đối với các thuốc này không qui định thời gian tăng gấp đôi.

Hướng dẫn 20 của AUA: Đánh giá bệnh nhân nmCRPC phát triển bệnh di căn bằng cách sử dụng chẩn đoán hình ảnh qui ước thông thường trong khoảng thời gian từ 6 - 12 tháng (Ý kiến chuyên gia) [1].

Ngoài việc theo dõi PSA, sử dụng chẩn đoán hình ảnh thông thường được dùng để theo dõi tình trạng của bệnh nhân nmCRPC. Khoảng thời gian đề xuất của chẩn đoán hình ảnh thông thường là 6 - 12 tháng, với khoảng thời gian chính xác được xác định bởi tính toán PSADT, sự phát triển của các triệu chứng và sở thích của bệnh nhân/bác sĩ. PSADT < 10 tháng có liên quan đến nguy cơ cao phát triển di căn xa hoặc tử vong do ung thư tuyến tiền liệt [14]. Tiếp tục theo dõi với chẩn đoán hình ảnh thông thường được khuyến cáo cho bệnh nhân điều trị ADT một mình và bệnh nhân điều trị ADT cộng với một thuốc kháng AR (apalutamide, darolutamide, enzalutamide). Ở những bệnh nhân bị mCRPC được điều trị bằng enzalutamide trước khi

hóa trị trong thử nghiệm PREVAIL, tiến triển chẩn đoán hình ảnh xảy ra ở 24,5% bệnh nhân không có tiến triển PSA, cho thấy hình ảnh thông thường có thể xác định một phần đáng kể bệnh nhân tiến triển trên hình ảnh học mà nếu không làm sẽ không được xác định. [15] Các tác giả viết hướng dẫn của AUA ngoại suy nguyên tắc này cho dân số nmCRPC, đặc biệt là đối với bệnh nhân được điều trị kháng AR bổ sung [1].

Một khi đã bắt đầu điều trị nhắm đích AR cho bệnh nhân nmCRPC, thời gian làm chẩn đoán hình ảnh có thể được mở rộng đến hàng năm trong trường hợp không có các biểu hiện bệnh tiến triển [1].

IV. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT KHÁNG CẮT TINH HOÀN KHÔNG ĐI CĂN

Hướng dẫn 21 của AUA: Bác sĩ nên chỉ định apalutamide, darolutamide hoặc enzalutamide cùng với tiếp tục điều trị ADT cho bệnh nhân nmCRPC có nguy cơ cao phát triển di căn (PSADT \leq 10 tháng) (Khuyến nghị mạnh; Bằng chứng cấp độ A) [1].

Trong quá khứ, bicalutamide được chỉ định ở bệnh nhân nmCRPC như một phương pháp để giảm PSA mà không có thử nghiệm chứng minh lợi ích lâm sàng. Năm 2018, apalutamide trở thành phương pháp điều trị đầu tiên được FDA chấp thuận cho bệnh nhân không di căn; ngay sau đó, enzalutamide và darolutamide cũng đã được phê duyệt cho nhóm bệnh nhân này. Hiện tại có ba thuốc được FDA chấp thuận thể hiện sự vượt trội trong việc kéo dài MFS gần 2 năm. Bicalutamide không còn là một chiến lược khả thi để điều trị cho dân số bệnh nhân này. Cũng cần lưu ý rằng không có thử nghiệm lâm sàng đối đầu để chứng minh sự vượt trội của bất kỳ một thuốc nào trong số những thuốc này (apalutamide, darolutamide, enzalutamide) so với hai tác nhân còn lại [1].

Apalutamide

Trong thử nghiệm SPARTAN giai đoạn 3 mù đôi, đối chứng giả dược, Smith và cộng sự đã phân ngẫu nhiên 1.207 bệnh nhân theo tỷ lệ 2: 1 để nhận apalutamide (240 mg mỗi ngày) hoặc giả dược [11]. Tất cả các bệnh nhân đều được chẩn đoán nmCRPC với PSADT \leq 10 tháng và tiếp tục dùng ADT. Tại thời điểm phân tích chính theo kế hoạch, MFS trung bình là 40,5 tháng trong nhóm apalutamide so với 16,2 tháng ở nhóm giả dược (HR = 0,28; 95% CI 0,23 đến 0,35; P < 0.001), giúp giảm 72% nguy cơ

di căn xa hoặc tử vong. Sống còn toàn bộ (OS) trung bình không đạt được trong nhóm apalutamide so với 39 tháng ở nhóm giả dược (HR = 0,70; 95% CI 0,47 đến 1,04; p = 0,07). Các kết cục thứ cấp bao gồm thời gian tiến triển triệu chứng (HR = 0,45; 95% CI 0,32 đến 0,63; P < 0,001) và thời gian di căn (HR = 0,27; 95% CI 0,22 đến 0,34, p < 0,001) dài hơn đáng kể ở nhóm apalutamide so với giả dược. PFS trung bình là 40,5 tháng ở nhóm apalutamide so với 14,7 tháng ở nhóm giả dược (HR = 0,29; 95% CI 0,24 đến 0,36; P < 0.001). Nhìn chung, 10,6% bệnh nhân dùng apalutamide đã ngừng điều trị do các tác dụng phụ so với 7,0% bệnh nhân dùng giả dược. Các tác dụng phụ xảy ra ở > 15% bệnh nhân ở cả hai nhóm (apalutamide so với giả dược) bao gồm mệt mỏi, tăng huyết áp, phát ban, tiêu chảy, buồn nôn, giảm cân, đau khớp và té ngã.

Theo NCCN: Một nghiên cứu giai đoạn III trên những bệnh nhân M0CRPC và PSAD \leq 10 tháng cho thấy apalutamide (240mg/ngày) đã cải thiện kết cục chính của nghiên cứu là thời gian sống còn không di căn (MFS) so với giả dược (40,5 tháng so với 16,2 tháng). Thời gian theo dõi trung bình 52 tháng: Phân tích OS cuối cùng cho thấy điều trị apalutamide giúp cải thiện OS so với giả dược (73,9 tháng so với 59,9 tháng). Biến cố nghiêm trọng gồm có phát ban (24% vs. 5%), gãy xương (11% so với 6,5%), và suy giáp (8% so với 2%). Nên điều trị hỗ trợ xương cho bệnh nhân dùng apalutamide [3].

Darolutamide

ARAMIS là một nghiên cứu giai đoạn 3, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, đánh giá sự an toàn và hiệu quả của darolutamide ở bệnh nhân bị nmCRPC [12]. Tất cả bệnh nhân nmCRPC với PSADT \leq 10 tháng và PSA \geq 2ng/mL (trung bình 9,0 và 9,7 ng/mL trong darolutamide so với nhóm giả dược, tương ứng). Nghiên cứu đã ghi danh 1.509 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỉ lệ 2: 1 gồm nhóm ADT với darolutamide hoặc nhóm ADT với giả dược, với kết cục chính là sống còn không di căn (MFS). MFS trung bình dài hơn 22 tháng với darolutamide so với giả dược (40,4 tháng với darolutamide so với 18,4 tháng với giả dược, HR = 0,41; 95% CI 0,34 đến 0,50; P < 0.001. Sống còn toàn bộ (OS) trung bình không đạt được ở cả hai nhóm, nhưng có nguy cơ tử vong với darolutamide thấp hơn nhóm điều trị giả dược (HR = 0,71; 95%

CI 0,50 đến 0,99; $P = 0,045$). Thời gian trung bình để tiến triển PSA là 33,2 tháng ở nhóm darolutamide so với 7,3 tháng ở nhóm giả dược, (HR = 0,13; 95% CI 0,11 đến 0,16; $P < 0,001$). Ngừng điều trị do các tác dụng phụ xảy ra ở 8,9% bệnh nhân dùng darolutamide so với 8,7% ở nhóm dùng giả dược.

Darolutamide, có cấu trúc hóa học độc đáo bao gồm hai diastereomer hoạt động. Thử nghiệm giai đoạn III ARAMIS có thiết kế rất giống với SPARTAN và PROSPER, có lẽ với lợi thế thâm nhập hàng rào máu não thấp hơn [13], với kết quả là giảm các biểu hiện hệ thần kinh trung ương so với các chất ức chế AR khác.

Enzalutamide

Thử nghiệm PROSPER là một thử nghiệm giai đoạn 3, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, đánh giá hiệu quả và khả năng dung nạp của enzalutamide ở bệnh nhân nmCRPC [10]. Tất cả bệnh nhân đều bị nmCRPC với PSADT ≤ 10 tháng. 1.401 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (2: 1) để điều trị enzalutamide 160 mg mỗi ngày hoặc giả dược. Cả hai nhóm tiếp tục dùng ADT. Trong phân tích tạm thời đầu tiên của OS, 103 bệnh nhân (11%) trong nhóm enzalutamide và 62 (13%) trong nhóm giả dược đã chết. OS trung bình không đạt được trong cả hai nhóm. Tính đến tháng 6 năm 2017, tổng cộng 219 bệnh nhân (23%) trong nhóm enzalutamide đã di căn hoặc đã chết, so với 228 (49%) ở nhóm giả dược. MFS trung bình dài hơn khoảng 22 tháng trong cánh tay enzalutamide ở mức 36,6 tháng so với 14,7 tháng ở nhóm giả dược (HR = 0,29; 95% CI 0,24 đến 0,35; $P < 0,001$). Ngoài ra, thời gian trung bình để tiến triển PSA dài hơn khoảng 33 tháng ở những bệnh nhân dùng enzalutamide so với những người dùng giả dược (37,2 tháng ở nhóm enzalutamide so với 3,9 tháng ở nhóm giả dược; HR = 0,07; $P < 0,001$). Sau khi hoàn thành đánh giá có hệ thống cho hướng dẫn này, dữ liệu bổ sung về OS đã được báo cáo từ tháng 10 năm 2019. Trong nhóm enzalutamide, OS trung bình là 67,0 tháng (95% CI 64,0 chưa đạt được) và 56,3 tháng (95% CI 54,4 đến 63,0) trong nhóm giả dược. Điều trị bằng enzalutamide + ADT có nguy cơ tử vong thấp hơn 27% so với giả dược + ADT (HR = 0,73; 95% CI 0,61 đến 0,89; $P = 0,001$) [16]. Tác dụng phụ là lý do chính để ngừng điều trị xảy ra ở 87 bệnh nhân (9%) nhận enzalutamide so với 28 (6%) dùng

giả dược. Có 32 bệnh nhân (3%) tử vong do các tác dụng phụ trong thử nghiệm nhận enzalutamide và 3 bệnh nhân (1%) nhận giả dược. Các tác dụng phụ được ghi nhận xảy ra thường xuyên hơn với enzalutamide bao gồm co giật, tăng huyết áp, giảm bạch cầu trung tính, rối loạn suy giảm trí nhớ và các biến cố tim mạch lớn.

Dữ liệu từ các thử nghiệm STRIVE và TERRAIN [17, 18] cho thấy bicalutamide không phải là một lựa chọn hợp lý để điều trị cho bệnh nhân bị nmCRPC. Trong STRIVE, Penson và cộng sự chia ngẫu nhiên (1: 1) một dân số hỗn hợp gồm những bệnh nhân kháng cắt tinh hoàn (CRPC) không di căn ($n = 139$) hoặc di căn ($n = 257$) để nhận enzalutamide 160 mg mỗi ngày hoặc bicalutamide 50 mg mỗi ngày. Cả hai nhóm vẫn còn điều trị ADT. Hiệu quả điều trị của enzalutamide đối với PFS luôn thuận lợi trên tất cả các quần thể bệnh nhân và PFS trung bình không đạt được với enzalutamide trong dân số không di căn so với 8,6 tháng với bicalutamide (HR = 0,24; 95% CI 0,14 đến 0,42; $p < 0,001$). PSA giảm, được định nghĩa là $> 50\%$ và $> 90\%$ giảm so với PSA cơ bản ban đầu, nhóm enzalutamide có ưu thế hơn (tương ứng enzalutamide: 91% so với bicalutamide: 42% và enzalutamide: 76% so với bicalutamide: 12%). Phân tích các kết cục thứ cấp khác, chẳng hạn như giảm nguy cơ tiến triển trên chẩn đoán hình ảnh hoặc tử vong, nhóm enzalutamide ưu thế hơn với giảm 76% nguy cơ (HR = 0,24; 95% CI 0,10 đến 0,56). Trong thử nghiệm TERRAIN, những bệnh nhân mCRPC được chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng ADT + enzalutamide 160 mg mỗi ngày hoặc bicalutamide 50 mg mỗi ngày, và được theo dõi để đánh giá kết cục chính là PFS. PFS trung bình kéo dài đáng kể ở bệnh nhân được điều trị bằng enzalutamide khi so sánh với bicalutamide (15,7 tháng so với 5,8 tháng đối với enzalutamide so với bicalutamide, tương ứng, HR 0,44, 95% CI 0,34 - 0,57; $p < 0,0001$) [18].

AUA không khuyến cáo sử dụng abiraterone acetate + prednisone cho bệnh nhân nmCRPC vì các lựa chọn khác và thiếu chỉ định được FDA chấp thuận cho giai đoạn lâm sàng này. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu trên một nhánh duy nhất ở 131 bệnh nhân nmCRPC có nguy cơ cao di căn xa được xác định bởi PSADT ≤ 10 tháng, bệnh nhân được điều trị bằng abiraterone acetate + prednisone có PSA

Bệnh viện Trung ương Huế

giảm đáng kể > 50% trong 86,9% trường hợp ($p < 0,0001$) [19]. Ngoài ra, thời gian trung bình để tiến triển PSA là 28,7 tháng (95% CI 21,2 đến 38,2). Dữ liệu là không đủ để xác nhận lợi ích lâm sàng cho dân số nmCRPC, nhất là trong bối cảnh ba lựa chọn điều trị thay thế đã được FDA phê duyệt.

Hướng dẫn 22: Bác sĩ có thể đề nghị theo dõi với tiếp tục điều trị ADT cho bệnh nhân nmCRPC, đặc biệt là những người có nguy cơ thấp phát triển di căn (PSADT > 10 tháng). (Nguyên tắc lâm sàng) [1].

AUA khuyến cáo tiếp tục điều trị ADT cho bệnh nhân có PSADT > 10 tháng. Những bệnh nhân này có nguy cơ phát triển di căn xa thấp hơn so với bệnh nhân có PSADT ≤ 10 tháng [20]. Tuyên bố này dựa trên nguyên tắc lâm sàng chứ không phải là bằng

chứng vì bệnh nhân bị PSADT >10 tháng không được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng dẫn đến sự chấp thuận của apalutamide, darolutamide hoặc enzalutamide cho nmCRPC; và tỷ lệ lợi ích/rủi ro chính xác cho một bệnh nhân cụ thể nên được bác sĩ điều trị xác định.

Hướng dẫn 23. Bác sĩ không nên cung cấp hóa trị toàn thân hoặc liệu pháp miễn dịch cho bệnh nhân nmCRPC ngoài bối cảnh thử nghiệm lâm sàng. (Nguyên tắc lâm sàng) [1].

AUA khuyến cáo mạnh mẽ chống lại việc sử dụng hóa trị, liệu pháp miễn dịch hoặc các thuốc khác không được FDA chấp thuận trong trường hợp nmCRPC. Thiếu bằng chứng cho thấy lợi ích của các liệu pháp này, và các tác nhân này, giống như bất kỳ loại thuốc nào, có độc tính liên quan [1].

Bảng 2: Thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn III có kiểm soát - nmCRPC [2].

Nghiên cứu	Nhóm can thiệp	So sánh	Tiêu chí lựa chọn	Kết quả chính
ARAMIS 2019, 2020 [23, 24]	ADT + darolutamide	ADT + placebo	nmCRPC; PSA ban đầu > 2 ng/mL PSADT ≤ 10 tháng.	Giảm 59% di căn xa hoặc tử vong MFS trung bình: darolutamide 40,4 so với giả dược 18,4 tháng; Giảm 31% nguy cơ tử vong HR = 0.69 (95% CI: 0.53 - 0.88) p = 0.003
PROSPER 2018, 2020 [21, 25]	ADT + enzalutamide	ADT + placebo	nmCRPC; PSA ban đầu > 2 ng/mL PSADT ≤ 10 tháng.	Giảm 71% di căn xa hoặc tử vong MFS trung bình: enzalutamide 36.6 so với giả dược 14,7 tháng; Giảm 27% nguy cơ tử vong HR = 0.73 (95% CI: 0.61 - 0.89) p = 0.001
SPARTAN 2018, 2021 [22, 26]	ADT + apalutamide	ADT + placebo	nmCRPC; PSA ban đầu > 2 ng/mL PSADT ≤ 10 tháng.	Giảm 72% di căn xa hoặc tử vong MFS trung bình: apalutamide 40,5 so với giả dược 16,2 tháng; Giảm 22% nguy cơ tử vong HR = 0.78 (95% CI: 0.64 - 0.96) p = 0.0161

ADT = androgen - deprivation therapy; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; MFS = metastasis - freesurvival; nmCRPC = non - metastatic castrate - resistant prostate cancer; PSA - DT = prostate - specific antigen doubling time.

Hướng dẫn điều trị năm 2022 cho ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn của EAU khuyến cáo: Điều trị apalutamide, darolutamide hoặc enzalutamide cho bệnh nhân M0 CRPC và có nguy cơ cao phát triển di căn (PSA - DT < 10 tháng) để kéo dài thời gian di căn và sống còn toàn bộ. (Khuyến cáo mạnh) [2].

V. KẾT LUẬN

Bối cảnh điều trị của ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn (nmCRPC, M0 CRPC) đã nhanh chóng phát triển chỉ trong vài năm qua, với sự ra đời của các thuốc kháng androgen (antiandrogens) mới được phê duyệt bao gồm apalutamide, enzalutamide và darolutamide. Các thuốc này đã chứng minh được hiệu quả kéo dài thời gian sống còn không di căn (MFS) và sống còn toàn bộ (OS), đặc biệt là ở những bệnh nhân nmCRPC có nguy cơ cao di căn xa được xác định bởi PSADT ≤ 10 tháng. AUA và NCCN khuyến cáo không nên hóa trị toàn thân hoặc dùng liệu pháp miễn dịch cho bệnh nhân nmCRPC ngoài bối cảnh thử nghiệm lâm sàng [1, 3].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. William Lowrance et al. Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline 2020. Advanced Prostate Cancer Guideline. 2020
2. Mottet N et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2022.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer, ver 4.2022 - May 10, 2022.
4. Smith MR et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 2918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860850/>
5. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ et al: Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. Urology. 2000; 56: 1021.
6. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2015; 373:737.
7. Gravis G, Boher JM, Joly F et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG - AFU15 trial. Eur Urol. 2016; 70:256.
8. Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2017; 377:352.
9. Finianos A, Gupta K, Clark B et al. Characterization of differences between prostate cancer patients presenting

with de novo versus primary progressive metastatic disease. Clin Genitourin Cancer. 2017; 16: 85.

10. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration - resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2018; 378: 2465.
11. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide treatment and metastasis - free survival in prostate cancer. N Engl J Med. 2018; 378: 1408.
12. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration - resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2019; 380:1235.
13. Zurth C, et al. Blood - brain barrier penetration of [14C] darolutamide compared with [14C] enzalutamide in rats using whole body autoradiography. J Clin Oncol. 2018;36(6):345-345.
14. Smith MR, Saad F, Coleman R et al. Denosumab and bone-metastasis - free survival in men with castration - resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2012; 379:39.
15. Bryce AH, Alumkal JJ, Armstrong A et al. Radiographic progression with nonrising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of PREVAIL. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017; 20:221.
16. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020; epub ahead of print.
17. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R et al: Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. J Clin Oncol. 2016; 34: 2098.
18. Shore ND, Chowdhury S, Villers A et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double - blind, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016; 17: 153.
19. Ryan CJ, Crawford ED, Shore ND et al. The IMAAGEN study: effect of abiraterone acetate and prednisone on prostate specific antigen and radiographic disease progression in patients with nonmetastatic castration resistant prostate cancer. J Urol. 2018; 200:344.
20. Smith MR, Saad F, Oudard S et al. Denosumab and bone metastasis - free survival in men with nonmetastatic castration - resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. J Clin Oncol. 2013; 31: 3800.
21. Hussain Met al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic,

Bệnh viện Trung ương Huế

- Castration - Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018. 378: 2465.
22. Smith MR et al. Apalutamide Treatment and Metastasis - free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018. 378: 1408.
23. Fizazi K et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019. 380: 1235.
24. Fizazi K et al. Nonmetastatic, Castration - Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020. 383: 1040.
25. Sternberg CN et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration - Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020. 382: 2197.
26. Smith MR et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021. 79: 150.