

## HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT U THẦN KINH NỘI TIẾT TIẾN TRIỂN, DI CĂN KHÔNG THỂ PHẪU THUẬT TẠI KHOA NỘI TUYẾN VÚ, TIÊU HÓA, GAN, NIỆU - BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

Phan Thị Hồng Đức<sup>1</sup>, Nguyễn Như Thành<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Quý<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** U thần kinh nội tiết (NENs) là một bệnh lý tương đối hiếm gặp và không đồng nhất. Tuy nhiên, theo số liệu thống kê tại Mỹ, tỉ suất mắc mới u thần kinh nội tiết đã tăng lên trong những thập kỷ qua.

**Mục tiêu:** Đánh giá thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS), tỉ lệ đáp ứng (ORR), tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR), phân tích một số yếu tố ảnh hưởng sống còn và tác dụng phụ điều trị bước một trên hai nhóm bệnh nhân: nhóm A - các khối u thần kinh nội tiết biệt hóa (NETs) và nhóm B – các ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (NECs).

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang trên 35 bệnh nhân u thần kinh nội tiết tiến triển, di căn tại khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – BV Ung Bướu TP. HCM.

**Kết quả:** Nhóm A (20 bệnh nhân NETs): tỉ lệ đáp ứng và tỉ lệ kiểm soát bệnh điều trị bước một với octreotide lần lượt là 20% và 70%; trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển (mPFS) là 18,9 tháng. Nhóm B (15 bệnh nhân NECs): tỉ lệ đáp ứng và tỉ lệ kiểm soát bệnh điều trị bước một với phác đồ hóa trị etoposide-

cisplatin (EP) lần lượt là 26,7% và 60%; trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển là 5,0 tháng. Độc tính xảy ra chủ yếu trên nhóm bệnh nhân NECs được hóa trị với các tác dụng phụ thường gặp: thiếu máu (52,9%), giảm bạch cầu hạt (38,8%), nôn ói (43,4%), mệt mỏi (45,2%).

**Kết luận:** Điều trị toàn thân các u thần kinh nội tiết biệt hóa NETs với octreotide giúp kéo dài thời gian sống còn không bệnh tiến triển với độc tính không đáng kể. Đối với các trường hợp NECs bệnh diễn tiến nhanh, mặc dù có đáp ứng ban đầu với hóa trị nhưng bệnh tiếp tục tiến triển sau đó.

**Từ khóa:** u thần kinh nội tiết, UTKNT, NETs, NECs, NENs, carcinoid, octreotide, EP.

### SUMMARY

#### EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED NEUROENDOCRINE NEOPLASMS TREATMENT AT THE DEPARTMENT OF BREAST, GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY, AND UROLOGY – HOCHIMINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

**Background:** Neuroendocrine neoplasms (NENs) are relatively rare and heterogeneous group of malignancies. However, according to the statistics in the United State, the incidence of neuroendocrine neoplasms has increased over the last decades.

**Objectives:** Evaluate progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR),

<sup>1</sup> *Bác sĩ Bệnh viện Ung bướu TP HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Hồng Đức  
ĐT: 0903.103478

Email: phanthihongduc@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 18/4/2024

Ngày phản biện khoa học: 29/4/2024

Ngày duyệt bài: 6/5/2024

disease control rate (DCR), analysis of factors affecting progression-free survival adverse effects of first-line treatment in two groups of patients: group A - differentiated neuroendocrine tumors (NETs) and group B - neuroendocrine carcinomas (NECs).

**Materials and methods:** A retrospective cross-sectional descriptive study 35 patients with advanced, metastatic neuroendocrine tumors at the department of breast, gastroenterology, hepatology, and urology – Hochiminh City Oncology hospital.

**Results:** Group A (25 NETs patients): Response rate and disease control rate of first-line treatment with octreotide were 20% and 70%, respectively; median progression-free survival (mPFS) was 18.9 months. Group B (15 NECs patients): response rate and disease control rate of first-line treatment with etoposide-cisplatin (EP) chemotherapy regimen were 26.7% and 60%, respectively; median progression-free survival was 5.0 months. Toxicity occurs mainly in the group of NECs patients receiving chemotherapy with common side effects: anemia (52.9%), neutropenia (38.8%), vomiting (43.4%), fatigue (45.2%).

**Conclusion:** Systemic treatment of differentiated neuroendocrine tumors NETs with octreotide prolongs progression-free survival with negligible toxicity. In cases of NECs, the disease progresses rapidly, although there is an initial response to chemotherapy, the disease continues to progress afterward.

**Keywords:** neuroendocrine neoplasms, NETs, NECs, NENs, carcinoid, octreotide, EP.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U thần kinh nội tiết (UTKNT hay NEN) là một bệnh lý hiếm gặp và không đồng nhất với nhiều mức độ biệt hóa, tình trạng chức năng và vị trí bướu nguyên phát khác nhau.

Theo số liệu thống kê tại Hoa Kỳ, tỉ lệ mắc UTKNT điều chỉnh theo độ tuổi gấp gần 7 lần từ năm 1973 – 2012 [1]. Các khối UTKNT có thể phát sinh ở bất kỳ vị trí nào trên cơ thể, phổ biến nhất là ở đường tiêu hóa, phổi, tuyến ức, tụy [2]. Một số hội chứng di truyền có liên quan đến sự phát triển của NEN: đa u nội tiết – loại 1 (MEN-1), MEN-2, Von Hippel-Lindau, bệnh u sợi thần kinh, bệnh xơ cứng củ [3, 4].

Theo phân loại về mô bệnh học NENs của Tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2022, tùy theo vị trí u nguyên phát, mức độ biệt hóa, chỉ số phân bào và Ki67, NENs được chia thành hai nhóm chính theo mức độ biệt hóa là các khối u thần kinh nội tiết biệt hóa (UTKNTBH hay NETs) và các ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (UTBMTKNT hay NECs) [4-6]. Hội chứng carcinoid do sự tăng tiết serotonin quá mức của các khối u tạo điều kiện thuận lợi cho việc chẩn đoán NET [2].

Các trường hợp NETs được chẩn đoán ở giai đoạn tái phát hay giai đoạn muộn không thể phẫu thuật hoặc đã có di căn xa với vai trò chủ yếu của các điều trị toàn thân như các chất tương tự somatostatin (hội chứng carcinoid), everolimus, sunitinib, điều trị phóng xạ thụ thể peptid với <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, hay các phác đồ hóa trị (etoposide – cisplatin, temozolomide – capecitabine,...) [7-13]. Đối với các trường hợp NETs biệt hóa kém hay NECs tiến triển di căn, bệnh diễn tiến nhanh, điều trị chủ yếu với vai trò của hóa trị kết hợp giữa nhóm platinum và etoposide [4].

Do số lượng bệnh nhân không nhiều nên tại bệnh viện Ung Bướu chưa có tổng kết về các trường hợp NENs. Vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này nhằm hai mục tiêu chính: (1) đánh giá tỉ lệ đáp ứng, tỉ lệ kiểm

soát bệnh, thời gian sống còn không bệnh tiến triển, phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến sống còn và (2) mô tả một số độc tính thường gặp trên bệnh nhân NENs (gồm 2 phân nhóm: NETs – nhóm A và NECs – nhóm B) tiến triển di căn không thể phẫu thuật tại khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 35 bệnh nhân u thần kinh nội tiết giai đoạn tiến triển, di căn được chẩn đoán và điều trị bước một với octreotide (nhóm A) hoặc hóa trị (nhóm B) tại khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – BV Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2020 – 03/2024. Trong đó:

- Nhóm A: 20 bệnh nhân u thần kinh nội tiết biệt hóa (NETs)

- Nhóm B: 15 bệnh nhân ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (NECs)

**Tiêu chuẩn chọn lựa:** được chẩn đoán xác định u thần kinh nội tiết giai đoạn tiến triển, di căn không thể phẫu thuật; có chỉ định điều trị đặc hiệu toàn thân với ít nhất 2 chu kỳ hóa trị hoặc 2 tháng điều trị đối với liệu pháp điều trị toàn thân khác; tuổi > 18; chỉ số toàn trạng PS ≤ 2; có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn

đoán hình ảnh: CTscan, MRI; chức năng tủy xương, gan, thận, tim mạch trong giới hạn bình thường.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** mắc bệnh ung thư thứ 2; mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng; bỏ điều trị hoặc không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

**Thời gian và địa điểm nghiên cứu:** từ tháng 01/2020 – 03/2024.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc.

**Mẫu nghiên cứu:** cỡ mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn

#### Các chỉ số nghiên cứu:

- Đặc điểm bệnh nhân: tuổi; giới; chỉ số toàn trạng (PS) vị trí u nguyên phát; giai đoạn; mô bệnh học; vị trí di căn (gan so với cơ quan khác); số lượng cơ quan di căn.

- Kết quả điều trị: thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS), một số tác dụng phụ đối với điều trị, và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến sống còn.

### 2.3. Xử lý số liệu

Các thông tin được thu thập qua hồ sơ bệnh án giấy và phần mềm eHospital. Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0 với các thuật toán thống kê. Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm	Nhóm A (NETs) (n=20)		Nhóm B (NECs) (n=15)	
	Số ca/ Giá trị	%	Số ca/ Giá trị	%
<b>Giới tính</b>				
Nữ	13	65%	06	40%
Nam	07	35%	09	60%
<b>Tuổi</b>				
< 55 tuổi	11	55%	08	53,3%
≥ 55 tuổi	09	45%	07	46,7%
Trung bình	54,8 tuổi (39-74)		52,6 tuổi (28-70)	

<b>Chỉ số toàn trạng (PS)</b>				
PS = 0	05	16,7%		
PS = 1	11	66,6%	13	86,7%
PS = 2	04	16,7%	02	13,3%
<b>Vị trí u nguyên phát</b>				
Mật-Tụy	07	35%	04	26,7%
Đại tràng	01	5%	02	13,3%
Trực tràng	03	15%	03	20,0%
Dạ dày	02	10%		
Ruột non	01	5%	01	6,7%
Gan	01	5%		
Thực quản			01	6,7%
Khác (da, dương vật)			02	13,3%
Không rõ	05	25%	02	13,3%
<b>Grad mô học</b>				
1	06	30%		
2	14	70%		
3			15	100%
<b>Vị trí di căn</b>				
Gan	10	37%	07	41,2%
Cơ quan khác (phổi, phúc mạc, xương, hạch, phần mềm, ...)	17	63%	10	58,8%
<b>Số lượng cơ quan di căn</b>				
1	12	60%	13	86,7%
$\geq 2$	06	30%	02	13,3%

Nhóm A (NETs) có số bệnh nhân nữ gấp 1,8 lần nam; vị trí u nguyên phát thường gặp nhất ở mật - tụy (35%); vị trí di căn thường gặp nhất ở gan (37%), trong đó có 30% có di căn từ 2 cơ quan trở lên. Nhóm B (NECs) có

số bệnh nhân nam gấp 1,5 lần nữ; vị trí u nguyên phát thường gặp nhất ở đại-trực tràng (33,3%); vị trí di căn thường gặp nhất ở gan (41,2%).

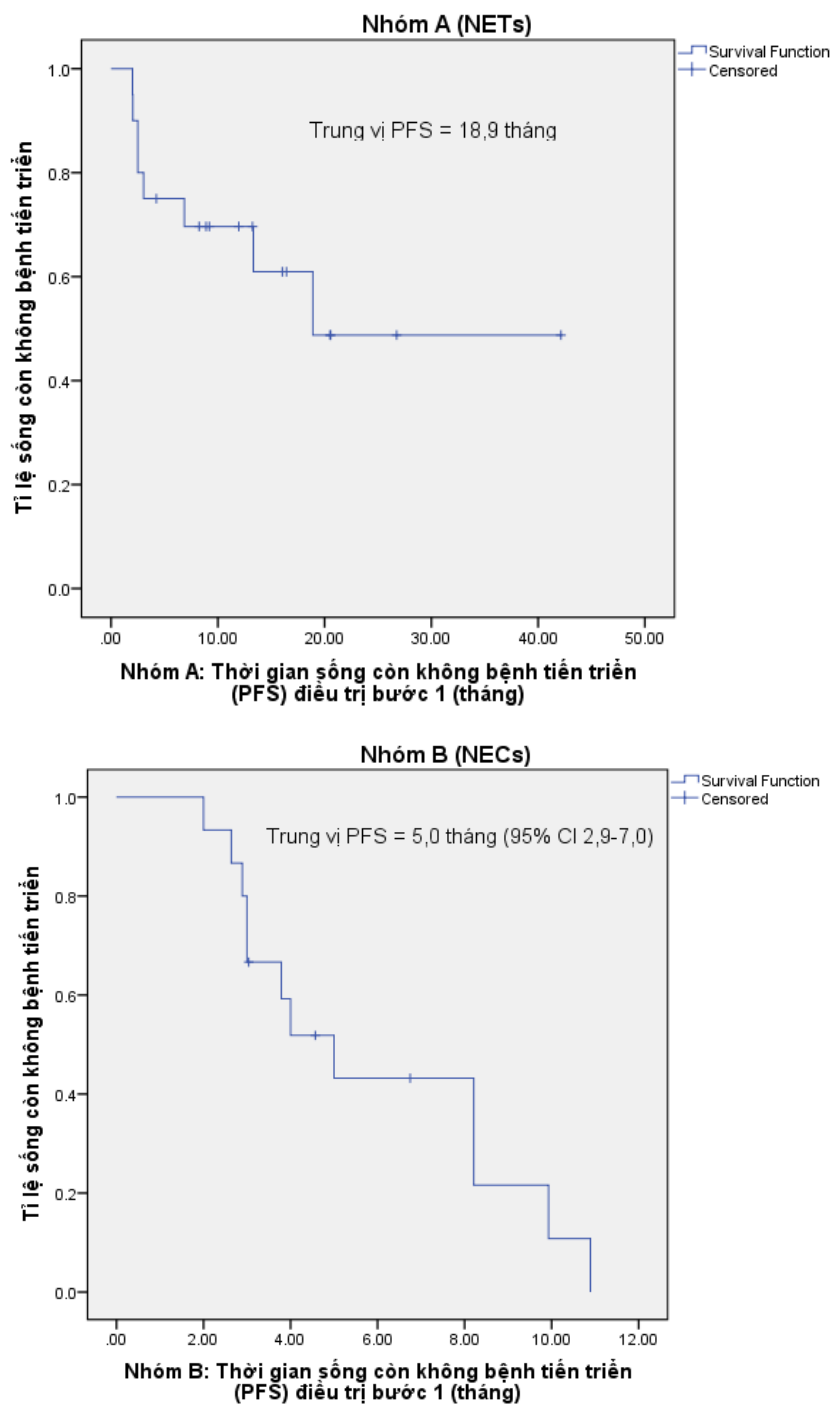
### 3.2. Đặc điểm điều trị

**Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh điều trị toàn thân bước 1**

	<b>Nhóm A (NETs)</b>		<b>Nhóm B (NECs)</b>	
	<b>BN</b>	<b>%</b>	<b>BN</b>	<b>%</b>
Hoàn toàn	01	5%	00	0%
Một phần	03	15%	04	26,7%
Ổn định	10	50%	05	33,3%
Tiến triển	06	30,0%	06	40,0%
Tỷ lệ đáp ứng	20,0%		26,7%	
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	70,0%		60,0%	

Tỉ lệ đáp ứng và tỉ lệ kiểm soát bệnh đối với bước 1 ở nhóm A lần lượt là 20,0% và 70,0%. Ở nhóm B, tỉ lệ đáp ứng và tỉ lệ kiểm soát bệnh đối với điều trị bước 1 lần lượt là 26,7% và 60,0%.

### 3.3. Kết quả điều trị



**Biểu đồ 1: Thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) điều trị bước 1**

Thời gian sống còn không bệnh tiến triển ở nhóm A (NETs) lần lượt là PFS1 – 18,9 tháng. Thời gian sống còn không bệnh tiến triển ở nhóm B (NECs) lần lượt là PFS1 – 5,0 tháng.

### 3.4. Độ tính điều trị toàn thân bước 1

**Bảng 3: Tác dụng phụ không mong muốn trên hệ tạo huyết**

Chỉ số n (%)	Nhóm A				Nhóm B			
	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Thiếu máu	16 (6,3)	22 (8,7)	4 (1,6)	0	19 (22,3)	22 (25,9)	4 (4,7)	0
Giảm bạch cầu hạt	0	0	0	0	6 (7,0)	12 (14,1)	14 (16,5)	1 (1,2)
Giảm tiểu cầu	9 (3,6)	2 (0,7)	0	0	2 (2,3)	2 (2,3)	0	0

Tổng số chu kỳ điều trị bước 1 trên nhóm A (NETs) là 252 chu kỳ, trong đó tác dụng phụ không mong muốn trên hệ tạo huyết chủ yếu xảy ra ở độ I (9,9%) và độ II (9,4%). Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết phần lớn xảy ra ở độ I (4,3%) (bảng 3 và 4).

Tổng số chu kỳ điều trị bước 1 trên nhóm B (NECs) là 85 chu kỳ, trong đó tác dụng phụ

không mong muốn trên hệ tạo huyết xảy ra ở độ I (31,6%), độ II (42,3%) và độ III (21,2%); có 1 trường hợp giảm bạch cầu hạt độ IV (1,2%). Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết trên nhóm bệnh nhân NECs được điều trị chủ yếu là nôn ói (43,4%), mệt mỏi (45,2%) (bảng 3 và 4).

**Bảng 4: Tác dụng phụ không mong muốn ngoài hệ tạo huyết**

Chỉ số n (%)	Nhóm A				Nhóm B			
	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Tăng AST	1 (0,4)	0	0	0	1 (1,2)	0	1 (1,2)	0
Tăng ALT	1 (0,4)	0	0	0	0	0	1 (1,2)	0
Tăng Bilirubin	1 (0,4)	0	0	0	0	0	0	0
Tăng Glucose máu	7 (2,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	0	0	0
Tăng Creatine	0	0	0	0	0	0	1 (1,2)	0
Nôn ói	0	0	0	0	28 (32,9)	7 (8,2)	2 (2,3)	0
Mệt mỏi	1 (0,4)	0	0	0	32 (27,6)	15 (17,6)	0	0
Xuất huyết	0	0	0	0	2 (2,3)	0	0	0

### 3.6. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng sống còn

**Bảng 5: Tác dụng phụ không mong muốn ngoài hệ tạo huyết**

Các yếu tố phân tích	Nhóm A (NETs)				Nhóm B (NECs)			
	Đơn biến		Đa biến		Đơn biến		Đa biến	
	PFS (tháng)	p	p	p	PFS (tháng)	p	p	

<b>Tuổi</b>	< 55 tuổi	15,3	0,312		5,1	0,589	
	≥ 55 tuổi	33,3			6,6		
<b>Giới</b>	Nam	15,9	0,884		6,1	0,792	
	Nữ	26,8			6,2		
<b>Chỉ số toàn trạng (PS)</b>	< 2	30,6	0,0001	0,553	6,7	0,009	0,028
	≥ 2	2,4			2,9		
<b>Grad mô học</b>	1	36,3	0,105				
	2	12,5					
	3				5,9		
<b>Vị trí bướu nguyên phát</b>	Khác	30,2	0,423		6,1	0,611	
	Mật-tụy	16,0			5,3		
<b>Vị trí di căn</b>	Khác	22,8	0,011	0,054	6,2	0,741	
	Gan	13,5			5,6		
<b>Số lượng cơ quan di căn</b>	< 2	32,5	0,012	0,056	6,6	0,032	0,06
	≥ 2	8,2			3,0		

Phân tích đơn biến cho thấy một số

#### IV. BÀN LUẬN

Nhóm A (NETs) được điều trị chủ yếu với octreotide ở bước một (79,2%), một số trường hợp được chỉ định hóa trị (16,7%) do bệnh cảnh lâm sàng diễn tiến nhanh (NET grad 3) cũng như điều kiện kinh tế bệnh nhân khó khăn

2 trường hợp tăng đường huyết khi điều trị với octreotide

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dasari, A., et al.,** Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*, 2017. 3(10): p. 1335-1342.
2. **BYT, U THẦN KINH NỘI TIẾT.** HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH UNG BƯỚU, 2020: p. 528.
3. **Oronsky, B., et al.,** Nothing But NET: A

Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*, 2017. 19(12): p. 991-1002.

4. **Zhang, J.Y. and P.L. Kunz,** Making Sense of a Complex Disease: A Practical Approach to Managing Neuroendocrine Tumors. *JCO Oncology Practice*, 2021. 18(4): p. 258-264.
5. **Sultana, Q., et al.,** A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management. *Journal of Clinical Medicine*, 2023. 12(15): p. 5138.
6. **Gheorghisan-Galateanu, A., et al.,** The Complex Histopathological and Immunohistochemical Spectrum of Neuroendocrine Tumors—An Overview of the Latest Classifications. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023. 24: p. 1418.
7. **Rinke, A., et al.,** Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic

- neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*, 2009. 27(28): p. 4656-63.
- 8. Pavel, M.E., et al.,** Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study. *Ann Oncol*, 2017. 28(7): p. 1569-1575.
- 9. Yao, J.C., et al.,** Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, 2016. 387(10022): p. 968-977.
- 10. Yao, J.C., et al.,** Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol*, 2016. 34(32): p. 3906-3913.
- 11. Dasari, A., et al.,** Efficacy and safety of surufatinib in United States (US) patients (pts) with neuroendocrine tumors (NETs). 2020, American Society of Clinical Oncology.
- 12. Strosberg, J., et al.,** Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*, 2017. 376(2): p. 125-135.
- 13. Strosberg, J.R., et al.,** First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*, 2011. 117(2): p. 268-75.