

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U MÔ ĐỆM ĐƯỜNG TIÊU HÓA GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG IMATINIB TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Nguyễn Hoàng Dương¹, Bùi Vinh Quang¹, Vũ Hồng Thăng^{2,3}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị u mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn muộn bằng thuốc Imatinib. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả trên 46 bệnh nhân u mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn muộn được điều trị bằng thuốc Imatinib tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 01/2018 đến hết tháng 06/2023. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng một phần đạt 52,2%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 82,6%; Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) là 41,0 tháng. Có mối liên quan giữa chỉ số toàn trạng ECOG với tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ($p < 0,05$); **Kết luận:** Điều trị u mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn muộn bằng thuốc Imatinib cho hiệu quả kiểm soát bệnh cao, cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

Từ khóa: u mô đệm đường tiêu hóa, Imatinib.

SUMMARY

RESULTS OF IMATINIB TREATMENT FOR GASTRO INTESTINAL STROMA TUMORS (GISTS) AT THE HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Objects: To evaluate the treatment results of Gastro intestinal stroma tumors with Imatinib. **Subjects and methods:** A descriptive study was conducted in 46 patients with Gastro intestinal stroma tumors that were treated with Imatinib at the Hanoi Oncology Hospital from 1/2018 to 6/2023. **Results:** In a total of 46 patients participating in the study, Partial Response (PR) rate was 52,2%; Disease Control Rate (DCR) was 82,6%. Median progression-free survival (PFS) was 41 months. There was a relationship between ECOG performance status and the response rate, progression-free survival ($p < 0.05$). **Conclusion:** Treatment of Gastro intestinal stroma tumors with Imatinib gives a high disease control and improves progression-free survival. **Keywords:** Gastro Intestinal Stroma Tumors, Imatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U mô đệm đường tiêu hóa - Gastro Intestinal Stroma Tumors (GISTs) là khối u trung mô của đường tiêu hóa có nguồn gốc từ tế bào ở thành ống tiêu hóa hay tế bào Cajal [1], [2]. Tỷ lệ mắc bệnh khoảng 1,5/100.000 dân, chiếm 0,2% các

bệnh lý đường tiêu hóa [3]. Trước đây, bệnh thường được xếp chung nhóm với Sarcoma do hình thái tế bào khá giống nhau, nhưng gần đây, với sự phát triển của kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch và các nghiên cứu về gen, đặc biệt là gen cKIT, một gen tiền ung thư bộc lộ kháng nguyên bề mặt CD 117 nên đã phân biệt được rõ bệnh này.

Chẩn đoán GISTs dựa vào triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng như nội soi đường tiêu hóa, cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ... Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán GISTs là mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch. Điều trị phẫu thuật GISTs vẫn là điều trị triệt căn căn bản [1], [2]. Trước khi imatinib ra đời, việc điều trị GISTs khi không còn khả năng phẫu thuật cắt u là một khó khăn lớn cho các bác sĩ lâm sàng do tỉ lệ đáp ứng với hóa chất và xạ trị kém.

Từ năm 2002, imatinib với tên biệt dược là Glivec ra đời đã tạo ra một cuộc cách mạng trong điều trị GISTs. Cơ chế của thuốc là ức chế chọn lọc tyrosine kinase c-abl, bcr-abl, cKIT và PDGFR, tương tác với protein này ở vị trí ATP. Tế bào u sẽ ngừng tăng sinh và đi vào con đường chết theo chương trình. Việc đưa thuốc vào điều trị giúp cho những bệnh nhân ở giai đoạn không mổ được đạt được những kết quả đáng chú ý, với tỉ lệ đáp ứng cao, thời gian sống thêm được cải thiện rõ rệt.

Tại Việt Nam, thuốc được sử dụng từ năm 2007, tuy nhiên tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội chưa có nhiều nghiên cứu thống kê đầy đủ và chi tiết. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nhằm: "Đánh giá kết quả điều trị của thuốc Imatinib trên bệnh nhân u mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn muộn tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội"

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. 46 bệnh nhân u mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn không còn chỉ định phẫu thuật được điều trị bằng imatinib đường uống tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 01/2018 đến hết tháng 06/2023.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Từ 18 tuổi trở lên.
- + Chẩn đoán xác định: GISTs bằng xét nghiệm mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch.
- + Không phẫu thuật cắt được u và/hoặc đã di căn.

¹Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

²Bệnh viện K

³Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng Dương

Email: martin20081991@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.11.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.12.2023

Ngày duyệt bài: 4.01.2024

+ Bệnh nhân điều trị thuốc Imatinib lần đầu, chưa điều trị hóa chất, xạ trị, phẫu thuật trước đó.

+ Được điều trị bằng imatinib ít nhất 3 tháng tính từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu.

+ Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị: Bạch cầu ≥ 4 G/l; tiểu cầu ≥ 100 G/l; huyết sắc tố ≥ 90 g/l; AST, ALT ≤ 3 lần giới hạn bình thường; Creatinin $\leq 1,5$ lần giới hạn bình thường.

+ Có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh.

+ Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin và bệnh nhân chấp nhận tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Tái phát sau điều trị imatinib hỗ trợ.

+ Các trường hợp chống chỉ định điều trị với thuốc: suy gan, suy thận, dị ứng với các thành phần của thuốc.

+ Bệnh nhân có kết hợp bệnh ung thư khác.

+ Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

+ Có các bệnh lý cấp tính hoặc trầm trọng khác.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả.

2.3. Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập bằng mẫu bệnh án nghiên cứu dựa trên các ghi nhận trong hồ sơ bệnh án và thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng trong quá trình điều trị.

- Bước 1: Thu thập các thông tin trước điều trị (lâm sàng, cận lâm sàng).

- Bước 2: Tiến hành điều trị

+ Thuốc điều trị: imatinib; liều dùng 400mg / ngày, uống 1 lần, 1 tiếng trước ăn hoặc sau ăn 2 tiếng, uống liên tục đến khi bệnh tiến triển hoặc có tác dụng phụ không thể uống được tiếp.

+ Giảm liều xuống 300mg/ngày khi có độc tính độ III trở lên. Nếu bệnh tiến triển có triệu chứng hoặc bệnh nhân không chịu được tác dụng phụ sau khi chăm sóc và giảm liều xuống 300mg/ngày sẽ chuyển điều trị triệu chứng.

- Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị

Sau mỗi đợt 1 tháng, bệnh nhân được đánh giá lâm sàng, xét nghiệm máu, đánh giá các tác dụng không mong muốn để điều chỉnh liều lượng thuốc. Sau mỗi 3 tháng hoặc khi có triệu chứng nghi ngờ tiến triển sẽ được đánh giá lại bằng chẩn đoán hình ảnh. Đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1 – WHO và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS).

2.4. Phân tích và xử lý số liệu: Các thông tin được nhập bằng phần mềm Epidata 3.1, phân tích và xử lý trên phần mềm SPSS 25.0. Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm: Thống kê mô tả: Trung vị, trung bình, giá trị nhỏ nhất, lớn nhất, tỷ lệ và phân tích sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier (so sánh đường

cong sống thêm: Log rank test).

2.5. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội và sự đồng ý của lãnh đạo Bệnh viện Ung bướu Hà Nội. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đã được giải thích và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các thông tin của bệnh nhân được giữ bí mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.

Trong 46 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 60,9% và nữ: 39,1%. Tuổi trung bình: $63,2 \pm 11,5$ (thấp nhất: 34 tuổi, cao nhất: 81 tuổi). Nhóm tuổi trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao (65,2%), còn lại thuộc nhóm 30-60 tuổi.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n=46)	Tỷ lệ %
Chỉ số toàn trạng ECOG	PS 0-1	30	65,2
	PS 2-3	16	34,8
Vị trí u nguyên phát	Thực quản	1	2,2
	Dạ dày	15	32,6
	Tả tràng	3	6,5
	Hồng hồi tràng	14	30,4
	Đại trực tràng	6	13
	Mạc treo	7	15,2
Kích thước khối u	< 10 cm	34	73,9
	≥ 10 cm	12	26,1
Số lượng cơ quan di căn	Chưa di căn	4	8,7
	1 cơ quan	41	89,1
	2 cơ quan	1	2,2

Bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ở mức PS 0-1 chiếm tỷ lệ cao (65,2%). 2 vị trí u nguyên phát thường gặp nhất là dạ dày (32,6%) và hồng hồi tràng (30,4%). Về kích thước khối u, 73,9% bệnh nhân có khối u nhỏ hơn 10 cm. Đa số bệnh nhân có di căn tại 1 cơ quan khi chiếm 89,1%.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

Bảng 2. Đặc điểm đáp ứng điều trị

Đáp ứng		Số bệnh nhân (n=46)	Tỷ lệ (%)
Tỷ lệ đáp ứng	Đáp ứng một phần (PR)	24	52,2
	Bệnh giữ nguyên (SD)	14	30,4
	Bệnh tiến triển (PD)	8	17,4
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR)		38	82,6

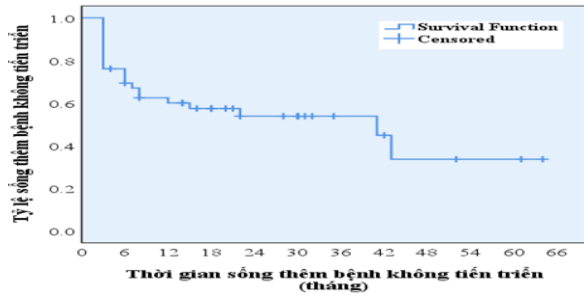
Trong số 46 bệnh nhân, 52,2% bệnh nhân đáp ứng một phần; 30,4% bệnh nhân bệnh giữ nguyên, còn lại là bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 82,6% (38/46 bệnh nhân).

Bảng 3. Liên quan đáp ứng điều trị và

Chỉ số toàn trạng ECOG

Tình trạng đáp ứng Chỉ số toàn trạng ECOG	Đáp ứng		Không đáp ứng		p (χ ² test)
	n	%	n	%	
PS 0-1	19	63,3	11	36,7	0,038
PS 2-3	5	31,3	11	68,7	

Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng trước điều trị PS 0-1 (63,3%) cao hơn nhóm PS 2-3 (31,3%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

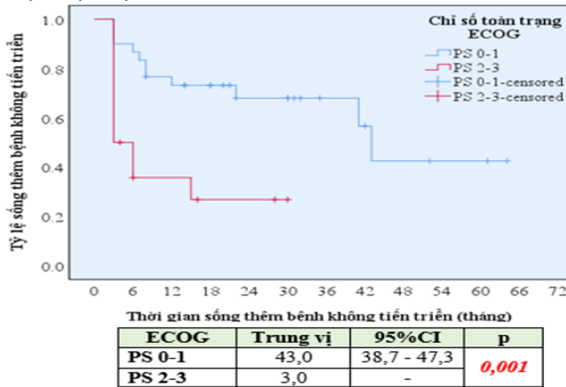


Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển

Bảng 4. Thời gian và tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển

Số bệnh nhân tiến triển khi kết thúc theo dõi	Trung vị (tháng)	GTNN (tháng)	GTLN (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)
22 (47,8%)	41,0	3,0	64,0	60,0	53,8	44,9

Kết hợp biểu đồ 1 và bảng 4 cho thấy: Giá trị trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 41,0 tháng. Thời gian PFS dài nhất là 64,0 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 1 năm; 2 năm; 3 năm lần lượt là 60,0%; 53,8%; 44,9%.



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng ECOG

Nhóm bệnh nhân chỉ số toàn trạng ECOG mức PS 0 - 1 có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cao hơn so với nhóm có chỉ số PS 2-3 (43 tháng so với 3 tháng). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là: 63,2 ± 11,5 (thấp nhất: 34 tuổi, cao nhất 81 tuổi). Nhóm tuổi trên 60 tuổi gặp nhiều nhất chiếm 65,2%. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Đỗ Hùng Kiên (55,3 tuổi) nhưng tương đồng kết quả nghiên cứu của Mahmoud Mohammadi và cộng sự cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình là 63 [4], [5]. 60,9% bệnh nhân trong nghiên cứu là nam giới; tỉ lệ nam/nữ

là 1,56/1. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Đỗ Hùng Kiên là 1,85/1 [4]. Tuy nhiên điều này vẫn phù hợp với y văn cũng như các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cho thấy tỉ lệ mắc của nam thường cao hơn nữ.

Về vị trí u nguyên phát hay gặp nhất là GISTs dạ dày chiếm 32,6%; tiếp đến hồng, hồi tràng chiếm 30,4%. Tổn thương mạc treo chiếm 15,3%, đại trực tràng chiếm 13%. Tổn thương GISTs tá tràng, thực quản ít gặp (6,5% và 2,2%). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với tác giả Diệp Bảo Tuấn (2016) cho thấy tổn thương dạ dày là 43,1% và ruột non 26,1% [6]. Khi so sánh với một số nghiên cứu và phân tích gộp chúng tôi cũng thấy kết quả tương tự với tỉ lệ mắc cao nhất ở dạ dày với tỉ lệ 60%, thứ hai là ruột non với tỉ lệ 30%, Tỉ lệ mắc ở các vị trí khác thấp hơn [7]. Vị trí khối u nguyên phát cũng là một trong những yếu tố quan trọng trong dự báo tiên lượng đối với GISTs, với tỉ lệ đáp ứng tốt hơn ở dạ dày so với các vị trí còn lại.

100% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có hình ảnh tổn thương u trên cắt lớp vi tính. Kích thước u < 10 cm chiếm tỷ lệ cao hơn với 73,9%. Điều này trái ngược với nghiên cứu của tác giả Đỗ Hùng Kiên (2016) với tỉ lệ phát hiện u ở kích thước >10cm lên đến 53,2% và <10cm là 46,8% [4]. Có sự khác biệt này là do trong nghiên cứu của chúng tôi có thời gian phát hiện bệnh sớm hơn so với tác giả Đỗ Hùng Kiên; lý giải vấn đề này có thể do bệnh nhân đã có ý thức đi khám sớm hơn khi xuất hiện triệu chứng dẫn đến kích thước u khi phát hiện nhỏ hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 91,3% bệnh nhân (42 bệnh nhân) trong nghiên cứu có di căn, trong đó: 89,1% bệnh nhân di căn 1 cơ quan; 2,2% bệnh nhân di căn 2 cơ quan.

4.2. Đánh giá kết quả điều trị. Trong 46

bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn; 52,2% bệnh nhân đáp ứng một phần; 30,4% bệnh nhân bệnh giữ nguyên, còn lại là bệnh tiến triển (17,4%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh lên tới 82,6%. Kết quả này là khá khả quan. Khi so sánh với các nghiên cứu tương tự của các tác giả trong nước: nghiên cứu của tác giả Đỗ Hùng Kiên (2016) có tỷ lệ đáp ứng một phần của nghiên cứu là 58,5%, bệnh giữ nguyên đạt 28,2% và chỉ có 13,3% bệnh nhân được đánh giá bệnh tiến triển, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 86,7%; Hay trong nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cộng sự (2014) cũng có kết quả tương tự, với tỷ lệ đáp ứng là 57,1%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 91,3% [4],[8]. Một nghiên cứu khác của Ogata và cộng sự (2018) cũng cho kết quả khá tương đồng khi đưa ra tỷ lệ đáp ứng là 65,9%, tỷ lệ bệnh giữ nguyên là 19,5% và có 14,6% bệnh tiến triển, đạt tỷ lệ kiểm soát bệnh là 85,4% [9].

Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng trước điều trị PS 0-1 cao hơn nhóm PS 2-3 (63,3% và 31,3%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Đỗ Hùng Kiên cũng chỉ ra đặc điểm này khi tỷ lệ đáp ứng của nhóm PS0-1 là 62% cao hơn so với PS 2-3 là 49% ($p < 0,05$) [4].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến là 41,0 (tháng). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài nhất đến khi kết thúc theo dõi là 64,0 (tháng); ngắn nhất là 3,0 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 1 năm; 2 năm; 3 năm lần lượt là 60,0%; 53,8%; 44,9%. Kết quả nghiên cứu của tác giả Đỗ Hùng Kiên (2016) cho thấy thời gian PFS trung bình là $45,8 \pm 2,8$ tháng [4]. Khi xem xét một số nghiên cứu trên thế giới với nhóm bệnh nhân giai đoạn muộn: kết quả của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Rutkowski và cộng sự (2013) cho thấy giá trị trung vị PFS là 42,1 tháng, tuy nhiên cao hơn so với nghiên cứu của Mahmoud Mohammadi và cộng sự (2023) khi có giá trị trung vị PFS là 33 tháng [5], [10].

Nhóm bệnh nhân chỉ số toàn trạng mức PS 0-1 có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cao hơn so với nhóm có chỉ số PS 2-3 (43 tháng so với 3 tháng). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nghiên cứu của tác giả Đỗ Hùng Kiên (2016) cho thấy nhóm bệnh nhân có chỉ số PS 0-1 có PFS trung bình là $55,1 \pm 3,3$ tháng so với nhóm có chỉ số PS 2-3 là $32,1 \pm 2,8$ tháng với $p < 0,001$ [4]. Yếu tố này có liên quan do thường

những bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS kém 2-3 hay gặp phát hiện bệnh muộn, khi tổn thương đã lan tràn và ảnh hưởng tới vấn đề toàn trạng, dẫn đến dung nạp thuốc kém hơn và hiệu quả cũng kém hơn.

V. KẾT LUẬN

Điều trị u mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn muộn bằng thuốc Imatinib cho tỷ lệ kiểm soát bệnh cao; kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và hiệu quả cao ở nhóm có chỉ số toàn trạng ECOG PS 0 -1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Vincent T DeVita, Theodore S Lawrence và Steven A Rosenberg (2015).** DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology 10th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins Philadelphia.
- Bùi Diệu và Trần Văn Thuận (2013).** Thực hành điều trị nội khoa bệnh ung thư - Điều trị u mô đệm đường tiêu hóa, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
- W. G. Goettsch, S. D. Bos, N. Breekveldt-Postma và cộng sự (2005).** Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. Eur J Cancer, 41 (18), 2868-2872.
- Đỗ Hùng Kiên, Nguyễn Văn Hiếu và Nguyễn Thị Bích Phượng (2016).** Nghiên cứu hiệu quả điều trị GISTs giai đoạn muộn bằng imatinib (Glivec) tại Bệnh viện K. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 4, 346-351.
- Mahmoud Mohammadi, Nikki S IJzerman, Dide den Hollander và cộng sự (2023).** Improved Efficacy of First-Line Imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): The Dutch GIST Registry Data. Targeted oncology, 1-9.
- Diệp Bảo Tuấn (2016).** Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị bướu mô đệm đường tiêu hóa. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 2 (GIST).
- Wai Chin Foo, Bernadette Liegl-Atzwanger và Alexander J Lazar (2012).** Pathology of gastrointestinal stromal tumors. Clinical Medicine Insights: Pathology, 5, CPath. S9689.
- Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Phạm Cẩm Phương và cộng sự (2014).** Đánh giá hiệu quả của Imatinib (Glivec) trong điều trị U mô đệm đường tiêu hóa tại trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 4 (7).
- Kyoichi Ogata, Akiharu Kimura, Nobuhiro Nakazawa và cộng sự (1962).** Long-term imatinib treatment for patients with unresectable or recurrent gastrointestinal stromal tumors. Digestion, 97 (1), 20-25.
- Piotr Rutkowski, Alessandro Gronchi, Peter Hohenberger và cộng sự (2013).** Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. Annals of surgical oncology, 20, 2937-2943.