

ĐIỀU TRỊ TĂNG LIỀU IMATINIB TRÊN BỆNH NHÂN U MÔ ĐỆM ĐƯỜNG TIÊU HOÁ GIAI ĐOẠN MUỘN TIẾN TRIỂN SAU ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 LIỀU CHUẨN

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Văn Tài^{1*}, Nguyễn Thị Bích Phương¹, Vũ Thị Thu²

DOI: 10.38103/jcmhch.2020.66.6

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị tăng liều Imatinib trên bệnh nhân u mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn muộn tiến triển sau điều trị bước 1 liều chuẩn.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu kết hợp tiến cứu 46 bệnh nhân (BN) u mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn muộn được chẩn đoán và điều trị Imatinib tăng liều tại bệnh viện K từ 1/2015 đến 10/2019.

Kết quả: Tuổi mắc bệnh trung bình là $54,6 \pm 9,5$, chủ yếu là nam giới, chiếm 58,7%. Đa phần BN có vị trí u nguyên phát ban đầu tại dạ dày, chiếm 60,8%. Thời gian trung bình điều trị Imatinib 400mg/ngày là $38,2 \pm 5,3$ tháng. Gan là vị trí tổn thương tiến triển hay gặp nhất chiếm 71,7%, tổn thương u nguyên phát tiến triển gặp 39,1%. Không có BN nào đạt đáp ứng hoàn toàn; tỷ lệ đáp ứng đạt 21,7%, bệnh giữ nguyên chiếm tỷ lệ 45,7%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh của thuốc đạt 67,4%. Tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở nhóm bệnh nhân nữ giới, u nguyên phát dạ dày, chỉ số toàn trạng tốt, chỉ số giới hạn bình thường của bạch cầu hạt, huyết sắc tố và albumin trước điều trị so với các nhóm đối chứng. Thời gian điều trị imatinib liều cao trung bình là: $22,5 \pm 3,4$ (tháng), (min: 2,0; max: 58,0), trung vị là 11,0 tháng.

Kết luận: Điều trị Imatinib tăng liều sau tiến triển bước 1 liều chuẩn đem lại kết quả và dung nạp thuốc chấp nhận được.

Từ khóa: U mô đệm đường tiêu hóa, Imatinib tăng liều.

ABSTRACT

TREATMENT RESULT HIGH DOSE IMATINIB OF METASTATIC GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS AFTER FAILURE STANDARD-DOSE FIRST LINE

Đo Hùng Kiên¹, Nguyen Van Tai^{1*}, Nguyen Thi Bích Phương¹, Vu Thi Thu²

Objective: Evaluating the result of high-dose imatinib for metastatic gastrointestinal stromal tumours after failure standard-dose first line.

Patients and method: Restrospective analysis of 46 patients with metastatic gastrointestinal stromal tumours after failure standard-dose imatinib treated with high-dose imatinib at K hospital from 1/2015 đến 10/2019.

1. Bệnh viện K, Hà Nội

2. Cao học Ung thư 27 - Trường Đại Học Y Hà Nội

- Ngày nhận bài (Received): 2/10/2020, Ngày phản biện (Revised): 5/11/2020;

- Ngày đăng bài (Accepted): 21/12/2020

- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Văn Tài

- Email: nguyentai10241@gmail.com; ĐT: 0963 862 081

Results: Median age was 54.6±9.5, male was 58.7%. The common primary tumor was gastric tumor. The mean time to failure of imatinib standard-dose 400mg/day was 38.2±5.3 months. Liver lesions were the most common lesions progressed after imatinib standard-dose failure (71.7%), primary tumor progressed was 39.1%. There was no patient who had complete response with treatment, the proportion of partial response accounted for 21.7% and stable disease was 45.7%. The clinical benefit rate was 67.4%. The sex-female, primary gastric tumor, good ECOG performance status, neutrophils, hemoglobine and albumin before treatment were the significant prognostic factors affecting the treatment response, $p < 0.05$. The mean time to failure was 22.5 ± 3.4 (months), (min: 2.0; max: 58.0), median was 11.0 months.

Conclusion: Treatment of high-dose imatinib after failure standard-dose 400mg/day showed the efficacy and good tolerance in metastatic GISTs.

Keywords: Metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST), high-dose imatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U mô đệm đường tiêu hóa (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]. Bệnh chiếm khoảng 0,2% các bệnh lý đường tiêu hóa, với tỷ lệ mắc bệnh khoảng 1,5/100.000 dân [2].

Khi bệnh tiến triển sau imatinib liều chuẩn bước 1 (400mg/ngày), việc lựa chọn điều trị bước tiếp theo cho bệnh nhân luôn là vấn đề khiến các nhà điều trị gặp khó khăn. Nhiều nghiên cứu chứng minh vai trò các thuốc khác trong điều trị sau tiến triển Imatinib, như Sunitinib, Regorafenib, liệu pháp miễn dịch. Đây là các thuốc chi phí cao, khó tiếp cận với bệnh nhân tại Việt Nam [2]. Điều trị tăng liều với imatinib khi bệnh tiến triển là một lựa chọn, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh, thời gian sống thêm được cải thiện. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả điều trị đối với những bệnh nhân này. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nhằm đánh giá kết quả điều trị tăng liều imatinib trên bệnh nhân GISTs *giai đoạn muộn tiến triển sau điều trị bước 1 liều chuẩn*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

46 bệnh nhân chẩn đoán xác định GISTs tái phát di căn, tiến triển sau điều trị bước 1 imatinib liều chuẩn và được điều trị tăng liều imatinib tại Bệnh viện K từ 01/2015 đến 10/2019.

*Tiêu chuẩn lựa chọn BN

- Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học GISTs, có CD 117 (+).
- Bệnh tiến triển sau điều trị bước 1 imatinib 400mg/m².
- Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG=0; 1; 2.
- Có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CT, MRI, ...
- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị.

*Tiêu chuẩn loại trừ BN

- BN có kết hợp bệnh ung thư khác.
- Có các bệnh cấp tính và mạn tính trầm trọng khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng, không nhóm chứng.

2.3. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p \cdot (1-p)}{(p \cdot \epsilon)^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu

a: Mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$ (ứng với độ tin cậy là 95%)

Z: Giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị $\alpha = 0,05$ ($Z_{1-\alpha/2} = 1,96$)

p: Tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu trước đó là 0,3 [4]

Bệnh viện Trung ương Huế

e: Khoảng sai lệch tương đối. Chúng tôi chọn $e = 0,2$

Cỡ mẫu lý thuyết là 41 BN. Có 46 BN đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

2.4. Điều trị tăng liều với imatinib

Thuốc dùng trong nghiên cứu là imatinib (Glivec), hàm lượng 100mg của nhà sản xuất Novartis (Thụy Sĩ). Liều lượng: 600-800mg/ngày, uống 1 lần, uống 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 nữa.

Sau mỗi đợt (1 tháng) điều trị BN khám lại để đánh giá lâm sàng, xét nghiệm máu, đánh giá độc tính để có thể điều chỉnh liều thuốc cho thích hợp. Sau mỗi 3 đợt (3 tháng) điều trị hay khi có triệu chứng nghi ngờ trên lâm sàng đều được đánh giá đáp ứng.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm BN nhóm nghiên cứu

3.1.1. Tuổi và giới

Tuổi mắc bệnh trung bình là $54,6 \pm 9,5$. Tuổi cao nhất là 72 và thấp nhất là 31 tuổi. Ngoài ra, nhóm BN nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là nam giới, chiếm 58,7%, tỷ lệ nam/nữ là 1,4/1. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của các tác giả George D (2002), Jaap Verveij (2004), John R. Zalcberg (2005), Charles D (2008) với nhóm tuổi hay gặp trong khoảng 50-60 tuổi, nam giới mắc bệnh tỷ lệ cao hơn [3], [4], [5].

3.1.2. Vị trí u nguyên phát

Bảng 3.1: Vị trí u nguyên phát

Vị trí	Số BN	Tỷ lệ (%)
Dạ dày	28	60,8
Hỗng hồi tràng	9	19,6
Đại trực tràng và mạc treo	9	19,6
Thực quản, tá tràng	0	0
Tổng	46	100

Đa phần các bệnh nhân có vị trí u nguyên phát ban đầu tại dạ dày, chiếm 60,8%. Kết quả này tương

đồng với các tác giả Đỗ Hùng Kiên (2017), George D (2002), Jaap Verveij (2004), John R. Zalcberg (2005), Charles D (2008) [3], [4], [5].

3.1.3. Thông tin điều trị trước

Bảng 3.2: Thông tin điều trị trước

Thời gian điều trị imatinib 400mg/ngày (tháng)	$38,2 \pm 5,3$
Min (tháng)	5
Max (tháng)	58
Dưới 12 tháng (%)	41,3
Trên 12 tháng (%)	58,7

Thời gian trung bình điều trị Imatinib 400mg/ngày là $38,2 \pm 5,3$ tháng, trong đó BN điều trị ngắn nhất là 5 tháng và BN điều trị lâu nhất là 58 tháng.

3.1.4. Vị trí tiến triển tại thời điểm bắt đầu điều trị tăng liều

Bảng 3.3: Vị trí tiến triển tại thời điểm bắt đầu điều trị tăng liều

Vị trí	Số BN (n=46)	Tỷ lệ (%)
U nguyên phát	18	39,1
Gan	33	71,7
Phổi	6	13,0
Màng bụng	4	8,7

Tại thời điểm bắt đầu điều trị tăng liều, gan là vị trí tổn thương tiến triển hay gặp nhất chiếm 71,7%. Tổn thương u nguyên phát tiến triển gặp 39,1%

3.1.5. ECOG tại thời điểm điều trị tăng liều

Bảng 3.4: ECOG tại thời điểm bắt đầu điều trị tăng liều

Chỉ số toàn trạng ECOG	Số BN	Tỷ lệ (%)
ECOG 0	17	37
ECOG 1	15	32,6
ECOG 2	14	30,4
Tổng	46	100

Đa phần các bệnh nhân có thể trạng tốt, chỉ số toàn trạng từ 0-1, chiếm 69,6%. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả George D (2002), Jaap Verveij (2004), John R. Zalcberg (2005), Charles D (2008) với tỷ lệ nhóm bệnh nhân ECOG 0-1 chiếm trên 60%.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Đáp ứng điều trị

Bảng 3.6: Tỷ lệ đáp ứng

Đáp ứng	Số BN (n=46)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	10	21,7
Bệnh giữ nguyên	21	45,7
Bệnh tiến triển	15	32,6
Tổng	46	100

Tỷ lệ đáp ứng đạt 21,7%, bệnh giữ nguyên chiếm tỷ lệ cao nhất 45,7%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh của thuốc đạt 67,4%. Nghiên cứu của tác giả George D Demetri (2002) trên 74 BN điều trị liều 600mg/ngày, tỷ lệ đáp ứng 1 phần đạt 58,1%, bệnh giữ nguyên đạt 18% và tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 82,4%. Tác giả Charles D Blanke ghi nhận trên 349 BN điều trị liều 800mg/ngày, tỷ lệ đáp ứng 1 phần đạt 42%, bệnh ổn định đạt 22% và tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 64%.

3.2.2. Liên quan đáp ứng điều trị với một số yếu tố

Bảng 3.7: Liên quan đáp ứng với một số yếu tố

Đáp ứng	Đáp ứng	Không đáp ứng	p
<i>*Toàn trạng ECOG</i>			
ECOG 0-1	7 (15,2%)	25 (54,3%)	0,048
ECOG 2	3 (6,5%)	11 (23,9%)	
<i>*U nguyên phát</i>			
Dạ dày	7 (15,2%)	21 (45,7%)	0,043
Không phải dạ dày	3 (6,5%)	15 (32,6%)	
<i>*Chỉ số BC hạt</i>			
Bình thường	5 (10,9%)	24 (52,5%)	0,462
Cao (>5G/l)	5 (10,9%)	12 (26,1%)	
<i>*Chỉ số HST</i>			
Bình thường	8 (17,4%)	13 (28,3%)	0,003
Thấp (<120g/l)	2 (4,3%)	23 (50%)	
<i>*Chỉ số albumin</i>			
Bình thường	9 (19,6%)	20 (43,5%)	0,046
Thấp (<35g/l)	1 (2,2%)	16 (34,8%)	

Tỷ lệ đáp ứng ở nữ giới, u nguyên phát dạ dày, toàn trạng tốt, chỉ số bình thường BCH, HST và Albumin trước điều trị cao hơn so với các nhóm đối chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nồng độ Hemoglobin trước điều trị

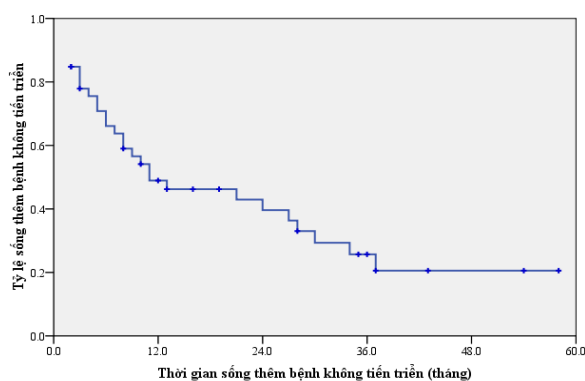
Qua phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và nồng độ HST trước điều trị, kết quả của chúng tôi cho thấy các BN có nồng độ HST thấp có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn nhóm chứng (2,2% so với 19,6%), khác biệt với $p = 0,028$. Nhiều giả thiết cho rằng, nồng độ Hemoglobin thấp có ảnh hưởng đến dược động học của thuốc bao gồm: giảm lưu lượng tuần hoàn, giảm thời gian bán thải thuốc, từ đó ảnh hưởng đến vận chuyển và phân bố thuốc trong cơ thể. Nghiên cứu của tác giả Demetri (2002) cũng ghi nhận kết quả tương tự. Tác giả Đỗ Hùng Kiên (2017) cũng ghi nhận kết quả tương tự trên nhóm BN liều 400mg/ngày.

Chỉ số albumin máu

Imatinib được vận chuyển trong máu chủ yếu bằng albumin gắn vào, chính vì vậy theo lý thuyết việc nồng độ albumin máu thấp có ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị thuốc. Chúng tôi ghi nhận những BN có nồng độ albumin máu thấp dưới 35g/l có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn nhóm albumin máu bình thường (2,2% so với 19,6%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với 0,046. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả trong và ngoài nước trên nhóm bệnh nhân điều trị liều 400mg/ngày.

3.3. Thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm có lợi ích lâm sàng – TTF (time to failure)



Biểu đồ 3.3: Thời gian sống thêm không tiến triển

Bảng 3.8: Sống thêm không tiến triển

Sống thêm có lợi ích lâm sàng (TTF)						
Trung bình (tháng)	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)
22,5 ± 3,4	11,0	2,0	58,0	49,0	39,6	25,7

Thời gian TTF trung bình là: 22,5 ± 3,4 (tháng), (min: 2,0; max: 58,0), trung vị là 11,0 tháng. TTF 1 năm là: 49,0%; 2 năm: 39,6%; 3 năm: 25,7%.

Khi so sánh với các kết quả của các tác giả trên thế giới với liều trên 400mg/ngày, kết quả của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu khác. Cụ thể, theo tác giả Charles D và CS (2008) trên 349 BN điều trị liều 800mg/ngày cho thấy: thời gian PFS trung bình đạt 20 tháng. Tác giả Jaap Verweij và CS (2004) nghiên cứu trên 473 BN điều trị liều 800mg/ngày cho kết quả thời gian

PFS trung bình là 729 ngày (24 tháng) so với nhóm 400mg/ngày đạt 16,7 tháng.

IV. KẾT LUẬN

Điều trị Imatinib tăng liều sau tiến triển bước 1 liều chuẩn đem lại kết quả và dung nạp thuốc chấp nhận được, là một trong lựa chọn cho các bệnh nhân GISTs tiến triển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kindblom L. G., Remotti H. E., Aldenborg F. et al (1998), Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal, Am J Pathol. 152(5), 1259-69.
2. Goettsch W. G., Bos S. D., Breekveldt-Postma N. et al (2005), Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study, Eur J Cancer. 41(18), 2868-72.
3. Miettinen M., Sobin L. H. and Lasota J. (2005), Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up, Am J Surg Pathol. 29(1), 52-68.
4. Blanke C. D., Demetri G. D., von Mehren M. et al (2008), Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT, J Clin Oncol. 26(4), 620-5.
5. Demetri G. D., van Oosterom A. T., Garrett C. R. et al (2006), Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial, Lancet. 368(9544), 1329-38.
6. Demetri G. D., von Mehren M., Antonescu C. R. et al (2010), NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors, J Natl Compr Canc Netw. 8 Suppl 2, S1-41; quiz S42-4.
7. Demetri G. D., Reichardt P., Kang Y. K. et al (2013), Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet. 381(9863), 295-302.