

VAI TRÒ CỦA IMATINIB TRONG ĐIỀU TRỊ TÂN BỔ TRỢ U MÔ ĐỆM ĐƯỜNG TIÊU HOÁ: BÁO CÁO 2 TRƯỜNG HỢP

Đỗ Anh Tú*, Nguyễn Đình Lợi*

TÓM TẮT

U mô đệm đường tiêu hoá (Gastrointestinal stromal tumors - GISTs) là u trung mô ác tính thường gặp nhất của đường tiêu hoá, chiếm khoảng 1-3% các u ác tính của dạ dày ruột. Sự phát triển của GISTs do đột biến gen KIT chiếm khoảng 78-88%. GIST ở dạ dày chiếm tỉ lệ cao nhất (40-60%), ruột non (20-30%) và các vị trí khác như đại trực tràng, thực quản. Chẩn đoán dựa vào mô bệnh học và hoá mô miễn dịch CD117 dương tính. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính, điều trị bổ trợ bằng imatinib giúp kéo dài thời gian sống và giảm tỉ lệ tái phát. Đối với giai đoạn bệnh tiến triển khi mới chẩn đoán việc phẫu thuật không đảm bảo diện cắt âm tính (R0), nhiều biến chứng thì điều trị tân bổ trợ bằng imatinib làm giảm thể tích khối u, giảm giai đoạn, thuận lợi cho phẫu thuật triệt căn và cải thiện kết quả điều trị. Hai trường hợp lâm sàng minh hoạ cho điều trị tân bổ trợ imatinib thành công cho bệnh nhân GISTs giai đoạn muộn tại bệnh viện K.

Từ khóa: U mô đệm dạ dày ruột, Điều trị tân bổ trợ, imatinib

SUMMARY

THE ROLE OF IMATINIB IN THE NEOADJUVANT TREATMENT OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS: 2 CASE REPORTS

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract, approximately 1 to 3 percent of gastrointestinal cancer. The development of GISTs due to mutations in the KIT gene accounts for 78 to 88 percent, the most common sites are in the stomach (40 to 60 percent), small intestine (20 to 30 percent) and other sites. The diagnosis of GISTs is using histopathology and CD117 positive on immunohistochemistry (IHC), complete resection is the mainstay therapy, adjuvant imatinib therapy increases overall survival and decreases recurrence rate. For newly diagnosed GISTs in advanced stage, surgery cannot completely resect tumor, many complications, neo-adjuvant imatinib therapy reduce tumor size, downstaging, advantages for radical surgical and improve treatment outcomes. Two clinical cases illustrate successful neoadjuvant imatinib for patients with advanced stage GISTs at National cancer hospital.

Key words: Gastrointestinal stromal tumors, neo-adjuvant treatment, imatinib

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Anh Tú

Email: doanhtu.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 26.7.2022

Ngày duyệt bài: 2.8.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U mô đệm đường tiêu hoá (Gastrointestinal stromal tumors - GISTs) là u trung mô ác tính thường gặp nhất của đường tiêu hoá, chiếm khoảng 1-3% các u ác tính của dạ dày ruột. Sự phát triển của GISTs do đột biến gen KIT chiếm khoảng 78-88%, ít gặp hơn là đột biến PDGFRA hoặc các đột biến khác chiếm khoảng 3-5%. GIST ở dạ dày chiếm tỉ lệ cao nhất (40-60%), ruột non (20-30%), đại trực tràng (5-15%), thực quản (< 1%), mạc nối lớn và mạc treo ruột rất hiếm gặp [1]. Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn duy nhất đối với GISTs tuy nhiên sau hai năm tỷ lệ tái phát vẫn rất cao khoảng 40-60%. Do đó, điều trị bổ trợ imatinib đóng vai trò quan trọng trong cải thiện tỉ lệ tái phát và thời gian sống sót [2].

Không phải tất cả khối u GISTs đều có thể cắt bỏ hoàn toàn và đảm bảo diện cắt âm tính, vì vậy việc điều trị tân bổ trợ là cần thiết để thu nhỏ kích thước khối u. Nhiều bệnh nhân vào viện với khối u kích thước lớn trong ổ bụng xâm lấn, chèn ép khiến bệnh nhân suy kiệt, tắc ruột, xuất huyết, thiếu máu và nhiều biến chứng khác. Việc chẩn đoán đúng GISTs và lên kế hoạch điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân giúp cải thiện tiên lượng bệnh nhân ở giai đoạn này [3]. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu cho thấy lợi ích của điều trị tân bổ trợ imatinib trên bệnh nhân GISTs không thể phẫu thuật triệt căn. Tuy nhiên còn nhiều tranh cãi về thời gian điều trị imatinib sau phẫu thuật và thời điểm phẫu thuật để đạt hiệu quả cao nhất, giảm tỉ lệ kháng thuốc, sự đáp ứng của bệnh phẩm sau mổ [4], [5]. Trong điều trị cần cá thể hóa dựa vào khả năng cắt bỏ, vị trí, tình trạng chảy máu của khối u và thể trạng của bệnh nhân. Trong bài báo này, chúng tôi giới thiệu hai trường hợp lâm sàng GISTs được điều trị tân bổ trợ bằng imatinib 400mg/ngày. Sau 4 tháng đánh giá trên CLVT, kích thước khối u giảm đáng kể tạo điều kiện cắt bỏ hoàn toàn khối u.

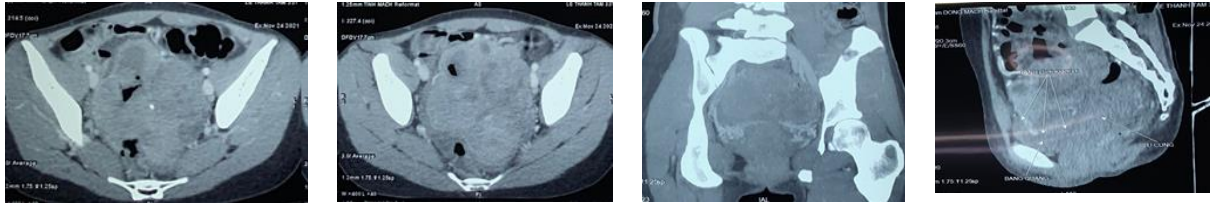
II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Ca lâm sàng thứ nhất. Bệnh nhân nữ 34 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, kinh nguyệt đều, PARA: 0000. Xuất hiện đau âm ỉ hạ vị khoảng 2 tháng, tại thời điểm vào viện khám thấy: Bệnh nhân tỉnh, thể trạng gầy, hạch ngoại vi không sờ thấy. Bụng mềm, khối hạ vị kích thước 8x10cm không

đau, di động hạn chế. Các cơ quan khác chưa ghi nhận bất thường.

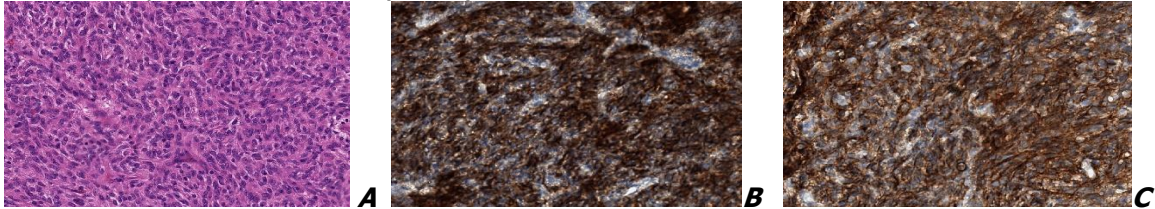
Kết quả CLVT bụng - tiểu khung cho thấy khối tiểu khung tỉ trọng tổ chức kích thước 97x109mm, ngấm thuốc mạnh không đồng nhất thì động mạch, có phần ngấm thuốc kém sau tiêm dạng hoại tử, có khí bên trong. Tổn thương đè đẩy bàng quang, tử cung, ruột non, ôm

quanh đoạn trực tràng cao không rõ ranh giới với cấu trúc này và không đánh giá được hình ảnh buồng trứng (Hình 1). Các xét nghiệm chỉ điểm khối u cho kết quả: CA 125: 36.81 U/ml, HE4: 30.05 pmol/l, AFP: 2,2 ng/ml, HCG: 0.1 mIU/m. Kết quả CLVT ngực và nội soi đường tiêu hóa, cổ tử cung không có hình ảnh tổn thương.



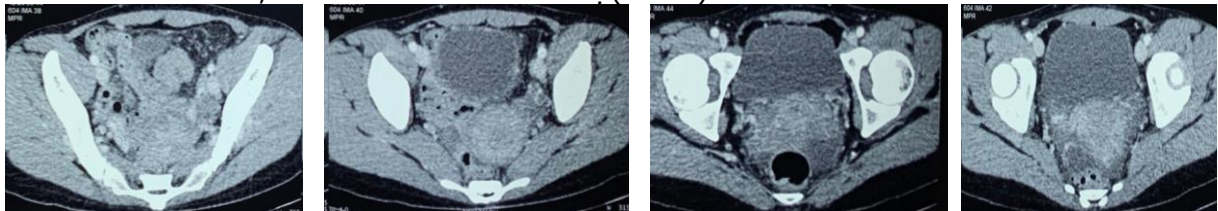
Hình 1: Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính bụng – tiểu khung.

Với triệu chứng lâm sàng và hình ảnh trên CLVT có 2 chẩn đoán được đặt ra là u buồng trứng và GIST ruột non. Bệnh nhân được sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học và nhuộm HMMD khẳng định là u mô đệm dạ dày ruột, nguy cơ cao (hình 2)



Hình 2: Hình ảnh MBH và HMMD của GIST. (A) MBH (HE x200); (B) HMMD với CD117(+) và (C) DOG-1(+) (x200)

Dựa vào các kết quả trên, bệnh nhân được chẩn đoán là GIST nguy cơ cao ở ruột non, giai đoạn cT4N0M0. Bệnh nhân được điều trị tân bổ trợ với thuốc imatinib 400mg/ngày. Sau 4 tháng điều trị kết quả bệnh nhân dung nạp tốt đáp ứng bán phần (RECIST 1.1: 60%), bụng mềm, khối tiểu khung kích thước 3x4cm, không đau, di động được. Kết quả chụp lại CLVT cho thấy kích thước khối u giảm kích thước còn 36mm, so với 109mm trước điều trị (Hình 3).

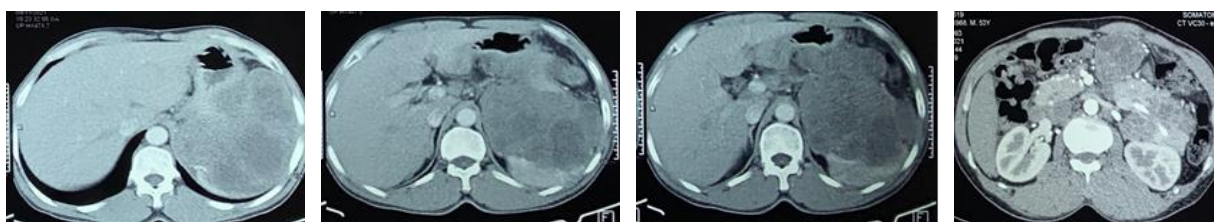


Hình 3: CLVT sau 4 tháng điều trị. Khối tiểu khung kích thước 36mm, bờ thùy múi, ngấm thuốc sau tiêm, có phần liên tiếp với quai ruột non.

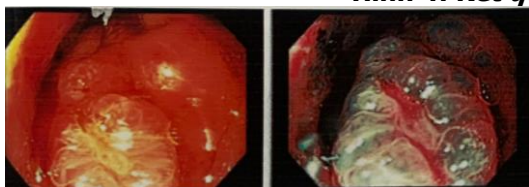
Tiếp theo bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật cắt u GIST. Đánh giá trong mổ, u GIST ruột non đường kính 5cm, xâm lấn đáy bàng quang. Tiến hành cắt đoạn ruột non và đáy bàng quang, sau mổ bệnh nhân ổn định. Tiếp tục bổ trợ imatinib 400mg/ngày đủ 3 năm.

Ca lâm sàng thứ hai. Bệnh nhân nam 53 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, đau tức vùng thượng vị khoảng một tháng. Tại thời điểm vào viện khám thấy khối vùng thượng vị kích thước không rõ, chắc, không đau. Kết quả chụp CLVT ổ bụng cho thấy khối tỉ trọng tổ chức vị trí hạ sườn trái kích

thước 180mm, liên tiếp với bờ cong lớn, bờ không đều, trong lòng có hoại tử, vùng tổ chức ngấm thuốc mạnh sau tiêm, gây hiệu ứng khối đè đẩy lách và đại tràng góc lách (Hình 4). Bệnh nhân được soi dạ dày cho thấy vùng thân vị có tổn thương thâm nhiễm, bề mặt có loét, gây co kéo niêm mạc (Hình 5). Bệnh nhân được sinh thiết khối u để chẩn đoán MBH và nhuộm HMMD khẳng định là GIST nguy cơ cao ở dạ dày. Giai đoạn lâm sàng của bệnh nhân là cT4N0M0. Các xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường.



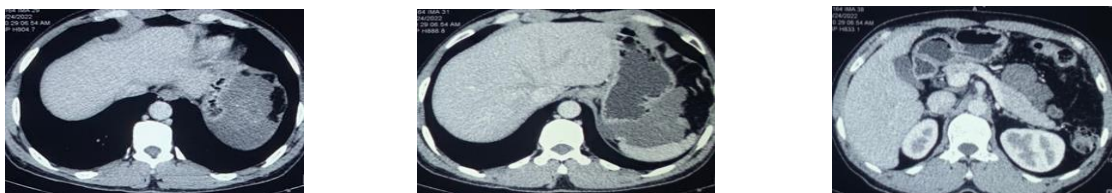
Hình 4: Kết quả chụp CLVT ổ bụng



Hình 5: Kết quả nội soi dạ dày

Sau 4 tháng điều trị tân bổ trợ imatinib 400mg/ngày, bệnh nhân dung nạp tốt, đáp ứng

một phần (RECIST 1.1: 45%). Bệnh nhân không còn đau thượng vị, ăn uống được, khối u thượng vị thu nhỏ đáng kể. Kết quả chụp lại CLVT thấy khối tử trọng tổ chức phình vị dạ dày kích thước 54x97mm, so 180mm trước khi điều trị, bờ không đều ngấm thuốc sau tiêm, có xu hướng phát triển ra ngoài dạ dày. Khối hạch trước thân và đuôi tụy, kích thước 36x52mm (Hình 6)



Hình 6: Kết quả chụp lại CLVT sau 4 tháng điều trị tân bổ trợ imatinib 400mg/ngày

Tiếp theo bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật cắt u GIST. Đánh giá trong mổ, u thành dạ dày phía bờ cong lớn thân vị xâm lấn lách, phúc mạc có 3 u kích thước 1cm. Bệnh nhân được phẫu thuật lấy u, cắt dạ dày hình chêm, cắt lách và lấy nhân di căn phúc mạc. Kết quả MBH sau mổ khối u GIST ở dạ dày, phúc mạc đang thoái triển do đáp ứng điều trị. Bệnh nhân sẽ tiếp tục điều trị imatinib 400mg/ngày, đến khi bệnh tiến triển.

III. BÀN LUẬN

Hiện nay, phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn duy nhất đối với GISTs. Imatinib tiền phẫu nên được điều trị ở những bệnh nhân GISTs có kích thước khối u lớn không thể cắt bỏ hoàn toàn hoặc phải cắt bỏ nhiều cơ quan xung quanh để đảm bảo diện cắt âm tính (R0). Tân bổ trợ imatinib giúp thu nhỏ kích thước khối u tạo điều kiện phẫu thuật triệt căn, bảo tồn tối đa các tạng xung quanh hoặc bảo tồn cơ thắt hậu môn, giảm các biến chứng trong và sau phẫu thuật. Trong hai trường hợp lâm sàng, tại thời điểm chẩn đoán khối u có kích thước lớn, khó đảm bảo khả năng triệt căn và CD117 dương tính trên HMMD, do vậy chúng tôi quyết định điều trị tân bổ trợ imatinib 400mg/ngày.

Hiện tại, chưa có đồng thuận về thời gian điều trị tân bổ trợ GISTs nhưng đa số các tác giả khuyến cáo thời gian điều trị tân bổ trợ là 3-12

tháng, điều trị kéo dài trên 12 tháng lợi ích không tăng thêm thậm chí tăng tỉ lệ tái phát sau phẫu thuật [6]. Bệnh nhân trong hai trường hợp lâm sàng, sau 4 tháng điều trị imatinib đánh giá trên CLVT kích thước khối u giảm 45-60%, tạo điều kiện thuận lợi phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u.

Trong hai trường hợp lâm sàng đều thấy lợi ích rõ ràng và vượt trội của điều trị tân bổ trợ imatinib. Ở trường hợp lâm sàng thứ nhất, nếu chỉ định phẫu thuật tại thời điểm chẩn đoán, cần cắt bỏ khối u với diện cắt rất rộng để đảm bảo khả năng triệt căn. Sau 4 tháng điều trị tân bổ trợ, khối u đáp ứng bán phần (RECIST 1.1: 60%, kích thước khối u giảm từ 109mm còn 36mm) do vậy chỉ cần phẫu thuật cắt đoạn ruột non và đáy bàng quang nhưng vẫn đảm bảo diện cắt âm tính (R0) và bảo tồn được tử cung cho bệnh nhân trẻ tuổi. Với trường hợp lâm sàng thứ hai, trước điều trị khối u có kích thước khoảng 180mm tiến hành phẫu thuật tại thời điểm này cần phải cắt bỏ toàn bộ dạ dày và diện cắt rất rộng để đảm bảo diện cắt âm tính (R0). Sau 4 tháng điều trị tân bổ trợ khối u đáp ứng bán phần (RECIST 1.1: 45%, kích thước thu nhỏ còn 97mm). Đánh giá trong quá trình phẫu thuật, u thành dạ dày kích thước 55x95mm phía bờ cong lớn xâm lấn lách, phúc mạc có 3 nhân di căn kích thước 1cm. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt dạ

dày hình chêm, cắt lách và lấy nhân di căn phúc mạc. Kết quả MBH sau phẫu thuật, khối u tại dạ dày và phúc mạc đang thoái triển do đáp ứng điều trị.

Bệnh nhân điều trị tân bổ trợ sau phẫu thuật cần tiếp tục điều trị imatinib 400mg/ngày đủ ba năm (tổng thời gian điều trị tân bổ trợ và bổ trợ) đối với GISTs tiến triển tại chỗ (trường hợp lâm sàng 1), bất chấp kết quả tỉ lệ nhân chia của giải phẫu bệnh sau phẫu thuật. Và điều trị imatinib 400mg/ngày đến khi bệnh tiến triển đối với GISTs giai đoạn di căn (trường hợp lâm sàng 2).

IV. KẾT LUẬN

Điều trị tân bổ trợ imatinib trong GISTs giai đoạn tiến triển tại chỗ đối với khối u kích thước lớn, xâm lấn rộng giúp thu nhỏ kích thước khối u tạo thuận lợi cho phẫu thuật triệt căn và bảo tồn tối đa các cơ quan xung quanh. Ngoài ra, GISTs giai đoạn di căn cũng có thể phẫu thuật triệt căn sau điều trị tân bổ trợ imatinib.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tran T., Davila J.A., and El-Serag H.B.

(2005). The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*, **100**(1), 162–168.

2. Liang X., Yu H., Zhu L.-H., et al. (2013). Gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: Surgical management and survival results. *World J Gastroenterol WJG*, **19**(36), 6000–6010.

3. Patel S.R. and Reichardt P. (2021). An updated review of the treatment landscape for advanced gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*, **127**(13), 2187–2195.

4. Kurokawa Y., Yang H.-K., Cho H., et al. (2017). Phase II study of neoadjuvant imatinib in large gastrointestinal stromal tumours of the stomach. *Br J Cancer*, **117**(1), 25–32.

5. Wang D., Zhang Q., Blanke C.D., et al. (2012). Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol*, **19**(4), 1074–1080.

6. Casali P.G., Jost L., Reichardt P., et al. (2009). Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, **20 Suppl 4**, 64–67.

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ ADIPONECTIN, LEPTIN HUYẾT THANH VỚI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

Trần Khánh Nga¹, Lâm Đức Tâm², Cao Ngọc Thành³, Phạm Văn Linh⁴

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bên cạnh nghiên cứu dung nạp đường, trong những năm gần đây, các nghiên cứu cũng tìm kiếm những dấu ấn sinh học khác nhằm dự đoán, tầm soát và chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ (ĐTĐTK), trong đó được đề cập nhiều nhất là các adipokines do mô mỡ tiết ra. Ngoài vai trò dự trữ năng lượng, mô mỡ còn là một cơ quan nội tiết quan trọng điều hoà nhiều chức năng sinh học, thông qua việc sản xuất các hormone bao gồm adiponectin, leptin, yếu tố hoại tử khối u (TNF α) và resistin... Các nghiên cứu thấy rằng adiponectin và leptin là những dấu ấn sinh học tiềm năng trong tầm soát và chẩn đoán ĐTĐTK. **Mục tiêu nghiên cứu:** xác định mối liên quan giữa nồng độ adiponectin, leptin huyết thanh với bệnh đái tháo đường thai kỳ. **Đối tượng và phương**

pháp nghiên cứu: nghiên cứu bệnh – chứng trên 106 thai phụ có tuổi thai từ 24 đến 28 tuần đến khám bệnh viện Phụ Sản thành phố Cần Thơ, trong đó có 51 thai phụ ĐTĐTK và 55 thai phụ không có ĐTĐTK theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2018. Định lượng adiponectin và leptin bằng phương pháp miễn dịch liên kết men (ELISA). **Kết quả:** Nồng độ adiponectin của nhóm thai phụ ĐTĐTK là $3,46 \pm 1,07 \mu\text{g/ml}$, của nhóm thai phụ không có ĐTĐTK là $5,52 \pm 2,76 \mu\text{g/ml}$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Nồng độ leptin của nhóm thai phụ ĐTĐTK là $8,69 \pm 6,80 \text{ ng/ml}$, của nhóm thai phụ không có ĐTĐTK là $7,52 \pm 4,52 \text{ ng/ml}$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,28$). **Kết luận:** Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ leptin huyết thanh với ĐTĐTK, nồng độ adiponectin thấp có liên quan đến nguy cơ mắc ĐTĐTK.

Từ khóa: Đái tháo đường thai kỳ, adiponectin

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN SERUM ADIPONECTIN, LEPTIN CONCENTRATION AND RISK OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Background: Besides the gold-standard is the oral glucose tolerance test, in recent years, the identification of other biomarkers to predict, screening

¹Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

³Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế

⁴Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

Chịu trách nhiệm chính: Trần Khánh Nga

Email: tknga@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 31.5.2022

Ngày phản biện khoa học: 22.7.2022

Ngày duyệt bài: 29.7.2022