

# การศึกษาย้อนหลังประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาอิมมาตินิบในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหารระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค

ขวัญจิต ด่านวิไล<sup>1\*</sup>, อัจฉราพรรณ รินทร์ทา<sup>2</sup>, อัฐภิญญา มณฑา<sup>2</sup>, วิทวัส จิตต์ผิงงาม<sup>3</sup>, กมลวิภา จิตรเจริญ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

<sup>2</sup>คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

<sup>3</sup>ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาวิชาโรคมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

<sup>4</sup>โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

## Efficacy and Safety of Imatinib in Patients with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): A Retrospective Cohort Study

Kwanjit Danwilai<sup>1\*</sup>, Atcharapan Rintha<sup>2</sup>, Attapinya Monta<sup>2</sup>, Wittawat Jitpewngarm<sup>3</sup>, Kamonwipa Jitjareem<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University

<sup>2</sup>Faculty of Pharmaceutical sciences, Naresuan University

<sup>3</sup>Department of medicine, Faculty of Medicine, Naresuan University

<sup>4</sup>Naresuan university hospital, Faculty of Medicine, Naresuan University

Received: 28 September 2019

Accepted: 23 December 2019

**หลักการและวัตถุประสงค์:** ยาอิมมาตินิบเป็นการรักษามาตรฐานของโรคมะเร็งเนื้อเยื่อระบบในทางเดินอาหาร (GISTs) ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค ในประเทศไทยข้อมูลสถานการณ์ของโรค รวมถึงผลของการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบในโรคมะเร็งดังกล่าวยังมีข้อมูลจำกัด ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาอิมมาตินิบในการรักษาโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค เพื่อเป็นประโยชน์ในการวางแผนการรักษาต่อไป

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ เกณฑ์คัดเลือก ได้แก่ 1. ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค 2. ใช้ยาอิมมาตินิบเป็นยาขนานแรก ขนาดเริ่มต้น 400 มิลลิกรัมต่อวัน 3. Performance status (ECOG) 0 – 2 และเกณฑ์คัดออก ได้แก่ 1. ไม่มีข้อมูลการประเมินผลลัพธ์ 2. หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร 3. ผู้ป่วยโรค GISTs ระยะสุดท้าย (Terminally ill) การวัดผลลัพธ์แบ่งเป็นด้านประสิทธิภาพ ได้แก่ อัตราการตอบสนอง (Response rate; RR), ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง (Progression-free survival; PFS) และการรอดชีพ

**Background and Objective:** Imatinib is a standard treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs). In Thailand, the prevalence and effect of treatment in unresectable or metastatic GISTs who receiving imatinib are limited. This study was to assess efficacy and safety of imatinib in patients with unresectable or metastatic GISTs

**Methods:** The retrospective study collected data from medical records and electronic databases of unresectable or metastatic GISTs. Inclusion criteria were aged  $\geq 18$  years old with diagnosed unresectable or metastatic GISTs who received imatinib 400 mg/day as first-line treatment and performance status (ECOG) 0 – 2. Patients with no data for evaluation of efficacy or safety, pregnancy/lactation and terminally ill were excluded. Endpoints were efficacy evaluation included progression-free survival (PFS), overall survival (OS), response rate (RR) and safety evaluation.

**Results:** A total of 21 patients, but 1 patient is unable to analyze efficacy outcomes due to receiving less

\*Corresponding author : Kwanjit Danwilai, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University. E-mail: kwanjit\_03@hotmail.com

(Overall survival; OS) และด้านความปลอดภัย คือ อาการไม่พึงประสงค์จากยาอิมมาตินิบ

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจำนวน 21 ราย ผู้ป่วย 1 ราย ไม่สามารถวิเคราะห์ผลทางด้านประสิทธิภาพได้ เนื่องจากผู้ป่วยใช้ยาอิมมาตินิบน้อยกว่า 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า PFS เท่ากับ 6.4 ปี (95% CI 3.0-9.8) OS เท่ากับ 8.2 ปี (95% CI 4.0-12.3) และ RR พบ partial response ร้อยละ 20, stable disease ร้อยละ 25 และ progressive disease ร้อยละ 55 ด้านความปลอดภัยพบว่า เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบโลหิตวิทยา ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง ร้อยละ 86 ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ร้อยละ 38 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ร้อยละ 29 และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อยได้แก่ เปลือกตาบวม ร้อยละ 71 บวม ร้อยละ 43 น้ำหนักเพิ่ม ร้อยละ 43 คลื่นไส้อาเจียน ร้อยละ 38 นอกจากนี้พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ ภาวะลิ้มเลือดอุดตันที่ขา ร้อยละ 5 และภาวะน้ำในเยื่อหุ้มปอด ร้อยละ 5 เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและขาดการรักษาต่อเนื่องด้วยยาอิมมาตินิบ

**สรุป:** ผู้ป่วยโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรคได้รับการรักษานานแรกด้วยยาอิมมาตินิบขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน มี PFS 6.4 ปี OS 8.2 ปี และ RR ร้อยละ 20 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด คือ โลหิตจาง และเปลือกตาบวม และความรุนแรงที่ทำให้หยุดการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบคือ ภาวะน้ำในเยื่อหุ้มปอด

**คำสำคัญ:** อิมมาตินิบ, ประสิทธิภาพ, ความปลอดภัย, มะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร

than 3 months of imatinib. Efficacy showed PFS 6.4 years (95% CI 3.0-9.8), OS 8.2 years (95% CI 4.0-12.3). 20% patients attained a partial response, 25% patients revealed a stable disease and 55% patients had a progressive disease. Hematologic toxicities were anemia (86%), neutropenia (38%), thrombocytopenia (29%). The most common non-hematologic toxicities were eyelid edema (71%), edema (43%), weight gain (43%), nausea/vomiting (38%), increasing liver function (33%). In addition, serious adverse events were deep vein thrombosis (5%) and 1 patient admitted with plural effusion and then lost follow up.

**Conclusions:** Unresectable or metastatic GISTs receiving imatinib at 400 mg/day had PFS 6.4 years, OS 8.2 years, and RR 20%. The most common adverse event were anemia and eyelid edema and the serious adverse event was plural effusion.

**Keyword:** Imatinib, Efficacy, Safety, Gastrointestinal stromal tumors (GISTs)

ศรีนครินทร์เวชสาร 2563; 35(2): 167-172. • Srinagarind Med J 2020; 35(2): 167-172.

### บทนำ

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) คือมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหารที่มีพยาธิกำเนิดจาก mesenchymal cell ในระบบทางเดินอาหาร สาเหตุ ร้อยละ 80 – 85 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน Kit (CD117) และร้อยละ 5 – 7 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน Platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) ส่งผลให้ไม่สามารถควบคุมการแบ่งเซลล์และการตายของเซลล์ให้เกิดอย่างสมดุลได้จึงพัฒนาเป็นมะเร็ง<sup>1,2</sup> อุบัติการณ์โรค GISTs โดยเฉลี่ย 10 – 15 รายต่อล้านประชากรต่อปี<sup>3</sup> สำหรับประเทศไทยมีอุบัติการณ์เกิดโรคพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีช่วงอายุ 50 – 70 ปี ในปี พ.ศ. 2560 สถาบันมะเร็งแห่งชาติรายงานผู้ป่วยรายใหม่โรค GISTs ทั้งหมด 6 รายแต่ไม่พบข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของโรค GISTs ในประเทศไทยที่ชัดเจน<sup>4</sup> อวัยวะเริ่มต้นของ GISTs ที่พบบ่อยได้แก่ กระเพาะอาหาร ร้อยละ 55.6 ลำไส้เล็ก ร้อยละ 31.8 ลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 6 เป็นต้น<sup>2,3,5</sup>

การรักษาโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค (unresectable or metastatic gastrointes-

tinal stromal tumors) ตามแนวทางการรักษาปัจจุบันของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แนะนำให้ใช้ยาอิมมาตินิบ<sup>2</sup> โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยายับยั้งเอนไซม์ tyrosine protein kinase ยับยั้งการถ่ายทอดสัญญาณภายในเซลล์ (signal transduction inhibitors) ที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็งส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งมากขึ้นและมีการควบคุมการแบ่งเซลล์<sup>5</sup> การใช้ยาอิมมาตินิบในผู้ป่วย GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค ในขนาดเริ่มต้น 400 มิลลิกรัมต่อวัน พบการตอบสนอง ร้อยละ 50 – 65<sup>6-8</sup> ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง (progression-free survival; PFS) ปีที่ 4 เท่ากับ ร้อยละ 50<sup>7</sup> สำหรับการติดตามระยะยาวปีที่ 8 และ 10 เท่ากับร้อยละ 41 และ 34 ตามลำดับ<sup>8</sup> การรอดชีพ (overall survival; OS) ปีที่ 1, 2 และ 4 เท่ากับ ร้อยละ 85 – 90, 62 – 84 และ 60 – 65 ตามลำดับ<sup>6,7,9</sup> และการติดตามระยะยาวปีที่ 8 และ 10 เท่ากับร้อยละ 55 และ 43 ตามลำดับ<sup>8</sup> ระยะเวลาการรักษาในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่ออิมมาตินิบยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัด หากหยุดการรักษาในกลุ่มที่ยังตอบ

สนองต่อยานี้ อาจทำให้อัตราการดำเนินไปของโรคซึ่งพบมากกว่ากลุ่มที่ยังคงได้รับการรักษาต่อเนื่อง<sup>10,11</sup> สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยาอิมมาตินิบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ บวม, ท้องเสีย, ผื่นผิวหนัง, คลื่นไส้, อาเจียนและปวดท้อง เป็นต้น<sup>6-9, 12,13</sup> ในประเทศไทยข้อมูลสถานการณ์ของโรค รวมถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาอิมมาตินิบในโรคดังกล่าวยังมีข้อมูลจำกัด ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาอิมมาตินิบในการรักษาโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค เพื่อเป็นประโยชน์ในการวางแผนการรักษาต่อไป

### วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective Study) จากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ทำการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาอิมมาตินิบในผู้ป่วยโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรคที่ได้รับการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบ ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครสวรรค์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2549 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2559 โดยมีเกณฑ์คัดเข้า ดังนี้ 1. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี 2. ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหารที่มีผลตรวจทางพยาธิวิทยาพร้อมกับการย้อม immunohistochemistry (IHC) ด้วย Kit (CD117) เป็นผลบวก 3. ได้รับการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบเป็นยาขนานแรก 4. Performance status (ECOG) 0 – 2 และเกณฑ์คัดออก ดังนี้ 1. ไม่มีข้อมูลการประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาหลังจากได้รับยาอิมมาตินิบโดยแพทย์หรือผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ 2. ไม่มีข้อมูลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ต่อการใช้ยาอิมมาตินิบโดยแพทย์หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ 3. หลงตั้งครรภ์และให้นมบุตร 4. ผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหารระยะสุดท้าย (terminally ill)

เครื่องมือที่ใช้ในการทำวิจัยและเก็บข้อมูล ได้แก่ แบบบันทึกการเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค ที่ได้รับการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบโดยแบ่งข้อมูลเป็น 2 ส่วน ประกอบด้วยส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบ และส่วนที่ 2 ประกอบด้วยข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

### ผลลัพธ์ที่ต้องการวัด

ผลลัพธ์ของการศึกษาแบ่งออกเป็น 2 ด้าน ได้แก่ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ด้านประสิทธิภาพประกอบด้วย PFS OS และอัตราการตอบสนอง (response rate; RR) ประเมินโดยใช้เกณฑ์ Response criteria in solid tumors (RECIST) เวอร์ชัน 1.1<sup>14</sup> จากการประเมินภาพถ่ายรังสีหรือการตรวจร่างกาย หรือแพทย์บันทึกผลการตอบสนองนี้ไว้ในเวชระเบียน ผลการประเมินแบ่งเป็น complete response, partial response, stable disease, progressive disease และ overall response คือผลรวมของ complete response และ partial response

ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์จากยาอิมมาตินิบทั้งทางระบบโลหิตวิทยาและที่ไม่ใช่ทางระบบโลหิตวิทยา อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตวิทยารวบรวมจากผลการประเมิน Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) เวอร์ชัน 5<sup>15</sup> ประกอบด้วย ภาวะโลหิตจาง แบ่งเป็นความรุนแรง 5 ระดับ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำและเกล็ดเลือดต่ำ แบ่งเป็นความรุนแรง 4 ระดับ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ แบ่งความรุนแรงเป็น 3 ระดับ อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ทางระบบโลหิตวิทยารวบรวมข้อมูลจากการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อัตราการตอบสนองต่อการรักษา และข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ The Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 21.0) นำเสนอข้อมูลในรูปแบบการบรรยายและตาราง และใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ Kaplan-Meier method สำหรับข้อมูลด้านประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน ประกอบด้วยวิเคราะห์ค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดใช้ Kaplan-Meier ซึ่งจุดเริ่มต้น (time origin) หมายถึง วันที่ผู้ป่วยเริ่มรับยาอิมมาตินิบครั้งแรก เหตุการณ์ที่ศึกษา (event) หมายถึง การเสียชีวิตไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตาม ระยะปลอดเหตุการณ์ (censors) หมายถึง ระยะเวลานับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มรับยาอิมมาตินิบครั้งแรกจนกระทั่งผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาเก็บข้อมูล สำหรับการวิเคราะห์ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็งใช้สถิติ Kaplan-Meier method โดย time origin หมายถึง วันที่ผู้ป่วยเริ่มรับยาอิมมาตินิบครั้งแรก event หมายถึง การแพร่กระจายหรือเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง รวมถึงการเสียชีวิตไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตาม censors หมายถึง ระยะเวลา นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มรับยาอิมมาตินิบครั้งแรก จนกระทั่งผู้ป่วยยังคงไม่มีการแพร่กระจายหรือการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเมื่อสิ้นสุดระยะเวลาเก็บข้อมูล สำหรับการวิเคราะห์ความปลอดภัยของยาอิมมาตินิบทำในผู้ป่วยที่ได้รับยาน้อยอย่างน้อย 1 วัน

### ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ พบว่ามีผู้ป่วยโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรคที่ได้รับการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบ จำนวน 33 ราย ไม่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า 7 ราย เนื่องจากไม่ได้รับการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบเป็นยาขนานแรก แบ่งเป็น 3 รายได้ยาอิมมาตินิบเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด และ 4 รายได้รับยาอิมมาตินิบก่อนผ่าตัด ถูกคัดออก 5 ราย เนื่องจาก 4 ราย ไม่มีการประเมินผลการตอบสนองหลังใช้ยาอิมมาตินิบโดยแพทย์หรือผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และ 1 ราย ไม่สามารถค้นหาเวชระเบียนย้อนหลังเพื่อเก็บข้อมูล ดังนั้นผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมดจำนวน 21 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาอิมมาตินิบขนาด 400 มิลลิกรัม

ต่อวัน มีพื้นฐานระยะเวลาติดตามเท่ากับ 6.9 ปี (พิสัย 1.56 – 13.44 ปี) ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างรายละเอียดดังตารางที่ 1

**ด้านประสิทธิภาพ**

ผู้ป่วยโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค จำนวน 21 ราย พบว่าผู้ป่วย 1 รายได้รับยาต่อเนื่องน้อยกว่า 3 เดือน จึงไม่นำมาวิเคราะห์ผล จากการวิเคราะห์ผลด้านประสิทธิภาพของยาอิมมาตินิบ 20 ราย รายละเอียดดังตารางที่ 2 การรักษาผู้ป่วยภายหลังไม่ตอบสนองต่อยาอิมมาตินิบ ได้แก่ เพิ่มขนาดยาอิมมาตินิบเป็น 600 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 2 ราย 800 มิลลิกรัมต่อวันจำนวน 4 ราย เปลี่ยนเป็นยาซุนิทินิบขนาด 37.5 มิลลิกรัมต่อวันจำนวน 2 ราย และซุนิทินิบขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวันจำนวน 3 ราย

**ด้านความปลอดภัย**

อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตวิทยาพบผู้ป่วย 1 ราย ต้องหยุดการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบชั่วคราวเป็นระยะเวลา 2 เดือน แต่ไม่มีรายงานการเกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ (ตารางที่ 3) อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ทางระบบโลหิตวิทยาพบผู้ป่วย 1 ราย ไม่สามารถทนต่ออาการบวมได้ เป็นเหตุ

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (จำนวน 21 ราย)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
<b>เพศ</b>	
ชาย	10 (48.0)
หญิง	11 (52.0)
<b>อายุ; ปี (พิสัย)</b>	58 (45-80)
<b>ECOG performance status</b>	
0	2 (10.0)
1	13 (62.0)
ไม่มีข้อมูล	6 (28.0)
<b>การรักษาก่อนหน้า</b>	
ผ่าตัด	13 (62.0)
ได้รับยาอิมมาตินิบ	1 (5.0)
ไม่ได้รับการรักษา	7 (33.0)
<b>อวัยวะเริ่มต้นที่เป็นมะเร็ง</b>	
ลำไส้เล็ก	8 (38.0)
กระเพาะอาหาร	7 (33.0)
ลำไส้ใหญ่	2 (9.5)
อื่น ๆ	4 (19.5)
<b>ระยะของโรค</b>	
ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้	4 (19.0)
แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น	17 (81.0)

ให้ลดขนาดยาอิมมาตินิบเหลือ 200-300 มิลลิกรัมต่อวัน และพบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง 1 ราย เกิดภาวะน้ำในเยื่อหุ้มปอดต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและส่งผลให้ผู้ป่วยขาดการติดต่อไม่ได้รับการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบต่อเนื่อง (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพของยา imatinib (จำนวน 20 ราย)

ผลลัพธ์	จำนวน (ราย)
<b>อัตราการตอบสนอง</b>	
overall response	4
complete response	0
partial response	4
stable disease	5
progressive disease	11
ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง มีพื้นฐาน (95% CI) (เดือน)	6.4 (3.0-9.8)
ค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอด มีพื้นฐาน (95% CI) (เดือน)	8.2 (4.0-12.3)

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตวิทยา (จำนวน 21 ราย)

อาการไม่พึงประสงค์	รวมทุกระดับความรุนแรง	จำนวน (ร้อยละ)			
		ระดับความรุนแรง			
		1	2	3	4
ภาวะโลหิตจาง	18 (86)	5 (24)	5 (24)	7 (33)	1 (5)
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	6 (29)	5 (24)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ	8 (38)	4 (19)	2 (5)	2 (5)	0 (0)

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ทางระบบโลหิตวิทยาที่มีรายงาน ≥ ร้อยละ 30 (จำนวน 21 ราย)

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ)
เปลือกตาบวม	15 (71)
บวม	9 (43)
น้ำหนักเพิ่ม	9 (43)
คลื่นไส้ อาเจียน	8 (38)
การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของตับ	7 (33)

**วิจารณ์**

อิมมาตินิบเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ(2) สามารถเลือกใช้เป็นยาขนานแรกในโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค และหยุดใช้ยาเมื่อเกิดการไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างชัดเจน ขนาดยาที่แนะนำ 400

มิลลิกรัมต่อวันและปรับยาได้เมื่อเกิดผลข้างเคียง

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลในช่วงเวลา 10 ปี และมีมัธยฐานระยะเวลาติดตามเท่ากับ 6.9 ปี ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาอิมมาตินิบในโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค ผลของมัธยฐานการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง และการรอดชีพมีความแปรผันเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (PFS เท่ากับ 6.4 ปี เทียบกับ 1.7 – 5.4 ปี และ OS เท่ากับ 8.2 ปี เทียบกับ 3.9 – 8.8 ปี<sup>8,16,17</sup>)

ด้านความปลอดภัยพบอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตวิทยา โดยเกิดภาวะโลหิตจางเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 86) อีกทั้งพบภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 38) และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 29) คล้ายกับการศึกษาก่อนหน้านี้คือพบภาวะโลหิตจางมากที่สุด (ร้อยละ 89-97) ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลาง นอกจากนี้ยังพบภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 38-72.3) และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 6-48.9) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ระบบทางโลหิตวิทยา ที่พบมากกว่าร้อยละ 30 คือ เปลือกตาบวม บวม น้ำหนักเพิ่ม คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ พบอาการบวมมากที่สุด (ร้อยละ 80) คลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 55) แต่ทั้งนี้การศึกษานี้ไม่มีรายงานการเกิดท้องเสียและผื่น ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของยาอิมมาตินิบ ผลการศึกษาก่อนหน้านี้มีรายงานอาการท้องเสีย (ร้อยละ 52) และผื่น (ร้อยละ 37) อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงคือ ภาวะน้ำในเยื่อหุ้มปอด 1 ราย ซึ่งพบน้อยแต่มีความรุนแรงมาก รายงานผลการศึกษาก่อนหน้าพบ 2 ราย<sup>6,7,13</sup>

ข้อจำกัดในการศึกษา ได้แก่ 1. กลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยมีจำนวนน้อย ถึงแม้การศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังถึง 10 ปีแล้วก็ตาม เนื่องจากโรค GISTs มีอุบัติการณ์เกิดเพียง 10 – 20 ราย ต่อ 1,000,000 ราย 2. ข้อมูลเก็บจากโรงพยาบาลแห่งเดียว ดังนั้นควรมีการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลหลายแห่ง เพื่อเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างและเป็นข้อมูลภาพรวมของประเทศไทยต่อไป 3. เก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ทำให้มีข้อมูลบางส่วนไม่ครบถ้วนหรือขาดความน่าเชื่อถือ อาทิ การวัดผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ระบบทางโลหิตวิทยา ทั้งนี้คณะผู้วิจัยลดอคติบางส่วน เช่น สาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยการเก็บข้อมูลยาที่ใช้ร่วม เป็นต้น

## สรุป

การศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังโรค GISTs ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรคที่ได้รับการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน มีมัธยฐานการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง เท่ากับ 6.4 ปี และมีมัธยฐานการรอดชีพ เท่ากับ 8.2 ปี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดทางระบบโลหิตวิทยา คือ ภาวะโลหิตจาง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยา คือ เปลือกตาบวมและอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ ภาวะน้ำในเยื่อหุ้มปอด

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้ทำการวิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยา หน่วยเวชระเบียนและหน่วยสวัสดิการสังคม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเข้าถึงข้อมูลและสืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วย และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวรที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัย

## เอกสารอ้างอิง

1. Wu CE, Tzen CY, Wang SY, Yeh CN. Clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): from the molecular genetic point of view. *Cancers (Basel)* 2019;11: pii:e679.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline) Soft tissue Sarcoma version 2.2019 [Internet]. 2019 [cited May 31, 2019] Available from [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf).
3. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 39-46.
4. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2560. กรุงเทพฯ: บริษัท พรทรัพย์การพิมพ์ จำกัด; 2561.
5. Lopes LF, Bacchi CE. Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST). *J Cell Mol Med*. 2010; 14(1-2): 42–50.
6. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 1;364(9440):1127-34.
7. Ryu MH, Kang WK, Bang YJ, Lee KH, Shin DB, Ryoo BY, et al. A prospective, multicenter, phase 2 study of imatinib mesylate in Korean patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor. *Oncology* 2009; 76: 326-32.
8. Kim JH, Ryu MH, Yoo C, Chae H, Na H, Beck M. Long – term survival outcome with tyrosine kinase inhibitors and surgical intervention in patients with metastatic or recurrent gastrointestinal stromal tumors: A 14-year, single-center experience. *Cancer Med* 2019; 8: 1034-43.
9. Bouché O, Cesne AL, Rios M, Chaigneau L, Italiano A, Duffaud F, et al. EPIGIST: An observational real-life study on patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors receiving imatinib. *PLoS One* 2018; 13: e0204117.

10. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C. Prospective Multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: The French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1107-13.
11. Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1087-93.
12. Schlemmer M, Bauer S, Schütte R, Hartmann JT, Bokemeyer C, Hosijs C, et al. Activity and side effects of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: data from a German multicenter trial. *Eur J Med Res* 2011; 16: 206-12.
13. Nishida T, Shirao K, Sawaki A, Koseki M, Okamura T, Ohtsu A, et al. Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (ST1571B1202). *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 244-51.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.
15. The National Cancer Institute (NCI) of the National Institutes of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. [Internet]. 2017 [cited July 11, 2019] Available from [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
16. Casali PG, Zalcborg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, Lindner LH, et al. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic GIST stromal tumors: Long-term analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III randomized trial on imatinib at two dose levels. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1713-20.
17. Farag S, Verheijen RB, Martijn Kerst J, Cats A, Huitema AD, Steeghs N. Imatinib pharmacokinetics in a large observational cohort of gastrointestinal stromal tumour patients. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 287-92.

