

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐỖ HÙNG KIÊN

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U MÔ ĐỆM
ĐƯỜNG TIÊU HÓA (GISTs) GIAI ĐOẠN MUỘN
BẰNG IMATINIB TẠI BỆNH VIỆN K**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐỖ HÙNG KIÊN

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U MÔ ĐỆM
ĐƯỜNG TIÊU HÓA (GISTS) GIAI ĐOẠN MUỘN
BẰNG IMATINIB TẠI BỆNH VIỆN K**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu

HÀ NỘI - 2017

LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu – nguyên Phó Giám đốc Bệnh viện K, nguyên chủ nhiệm Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã tận tình hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới các thầy cô trong Hội đồng đã cho tôi những nhận xét, và ý kiến đóng góp quý báu để hoàn thiện luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới:

- Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội.
- Phòng Đào tạo sau Đại học Trường Đại học Y Hà Nội.
- Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Các Bộ môn trường Đại học Y Hà nội.
- Ban Giám đốc Bệnh viện K.
- Các khoa, phòng của Bệnh viện K.
- Khoa Nội 1- Bệnh viện K.

Cuối cùng, tôi xin trân trọng biết ơn: các bạn bè đồng nghiệp, những người thân trong gia đình đã động viên khích lệ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.

Xin trân trọng cảm ơn

Hà Nội, ngày 16 tháng 04 năm 2017

Tác giả luận án

Đỗ Hùng Kiên

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đỗ Hùng Kiên, nghiên cứu sinh khóa XXIX Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS. TS. Nguyễn Văn Hiếu.
2. Công trình này không trùng lặp với bất cứ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà nội, ngày 16 tháng 4 năm 2017

TÁC GIẢ LUẬN VĂN

Đỗ Hùng Kiên

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	American Joint Committee on Cancer (Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ)
AFIP	Armed Forces Institute of Pathology (Viện nghiên cứu giải phẫu bệnh Hoa Kỳ)
ASCO	American Society of Clinical Oncology (Hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ)
BC	Bạch cầu
BCH	Bạch cầu hạt
BGN	Bệnh giữ nguyên
BN	Bệnh nhân
BTT	Bệnh tiến triển
CT	Computed Tomography (Chụp cắt lớp vi tính)
ĐUHT	Đáp ứng hoàn toàn
ĐUMP	Đáp ứng một phần
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group (Nhóm hợp tác nghiên cứu ung thư)
ESMO	European Society for Medical Oncology (Hiệp Hội ung thư nội khoa châu Âu)
FDA	Food and Drug Administration (Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ)
GISTs	Gastro-Intestinal Stromal Tumors (U mô đệm dạ dày ruột hay u mô đệm đường tiêu hóa)
HMMD	HMMD

HST	Huyết sắc tố
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Chụp cộng hưởng từ)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ).
NIH	National Institute of Health (Viện Sức khỏe Hoa Kỳ)
OS	Overall Survival (Sống thêm toàn bộ)
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor (Yếu tố phát triển phụ thuộc tiểu cầu)
PET/CT	Positron Emission Tomography/Computed Tomography
PFS	Progression Free Survival (Sống thêm không tiến triển)
PT	Phẫu thuật.
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng với khối u đặc)
TC	Tiểu cầu
UICC	International Union for Cancer Control (Hiệp hội quốc tế phòng chống ung thư)
UTBM	Ung thư biểu mô
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Dịch tễ học và nguyên nhân.....	3
1.1.1. Dịch tễ học.....	3
1.1.2. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ	4
1.2. Chẩn đoán	6
1.2.1. Lâm sàng.....	6
1.2.2. Xét nghiệm cận lâm sàng.....	9
1.2.3. Mô bệnh học, HMMD và bệnh học phân tử.....	14
1.2.4. Chẩn đoán giai đoạn	21
1.2.5. Chẩn đoán phân biệt	23
1.3. Điều trị	24
1.3.1. Nguyên tắc điều trị	24
1.3.2. Điều trị phẫu thuật	24
1.3.3. Điều trị hỗ trợ imatinib	28
1.3.4. Điều trị tân bổ trợ imatinib	29
1.3.5. Điều trị giai đoạn không còn chỉ định phẫu thuật cắt bỏ u được.....	31
1.4. Thuốc sử dụng trong nghiên cứu – imatinib.....	34
1.4.1. Thuốc nghiên cứu	34
1.4.2. Cơ chế tác dụng	34
1.4.3. Dược động học.....	35
1.4.4. Liều lượng và cách dùng	36
1.4.5. Chỉ định điều trị trong GISTs	36
1.4.6. Tác dụng phụ và xử trí tác dụng phụ imatinib.....	36
1.5. Các công trình nghiên cứu trên thế giới và trong nước điều trị imatinib cho BN GISTs giai đoạn muộn.....	39
1.5.1. Các nghiên cứu trên thế giới.....	39
1.5.2. Các nghiên cứu trong nước.....	42
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	44
2.1. Đối tượng nghiên cứu	44

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn BN	44
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ BN	45
2.2. Phương pháp nghiên cứu	45
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	45
2.2.2. Cỡ mẫu.....	45
2.3. Các bước tiến hành.....	46
2.3.1. Khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị	46
2.3.2. Tiến hành điều trị với imatinib	48
2.3.3. Đánh giá kết quả điều trị.....	51
2.4. Các chỉ tiêu, tiêu chuẩn được áp dụng trong nghiên cứu.....	52
2.4.1. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST	52
2.4.2. Phương pháp đánh giá sống thêm.....	53
2.4.3. Phân độ độc tính	54
2.4.4. Thang điểm đánh giá đau.....	54
2.4.5. Đánh giá toàn trạng (PS) theo chỉ số ECOG và chỉ số khối cơ thể BMI.....	54
2.5. Thu thập và xử lý số liệu.....	54
2.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu	56
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	58
3.1. Đặc điểm BN nhóm nghiên cứu.....	58
3.1.1. Tuổi.....	58
3.1.2. Giới	59
3.1.3. Lý do khám bệnh	59
3.1.4. Thời gian phát hiện bệnh	60
3.1.5. Triệu chứng cơ năng.....	60
3.1.6. Triệu chứng thực thể.....	61
3.1.7. Chỉ số toàn trạng (PS) và chỉ số khối cơ thể (BMI)	61
3.1.8. Vị trí u nguyên phát	62
3.1.9. Đặc điểm u trên nội soi ống tiêu hóa.....	62
3.1.10. Đặc điểm u trên chụp CT.....	63
3.1.11. Kết quả mô bệnh học.....	63
3.1.12. Liên quan giữa kích thước u nguyên phát và chỉ số nhân chia	64

3.1.13. Xét nghiệm máu trước điều trị.....	65
3.1.14. Đặc điểm di căn	66
3.2. Kết quả điều trị.....	66
3.2.1. Đặc điểm về phương pháp điều trị	66
3.2.2. Đáp ứng điều trị	67
3.2.3. Thời gian xuất hiện đáp ứng.....	68
3.2.4. Liên quan đáp ứng điều trị với một số yếu tố.....	68
3.2.5. Thời gian sống thêm	73
3.2.6. Tác dụng không mong muốn.....	98
Chương 4: BÀN LUẬN.....	103
4.1. Đặc điểm lâm sàng.....	103
4.1.1. Tuổi.....	103
4.1.2. Giới	104
4.1.3. Lý do khám bệnh	104
4.1.4. Thời gian phát hiện bệnh	105
4.1.5. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị	105
4.2. Đặc điểm cận lâm sàng	107
4.2.1. Các chỉ số huyết học.....	107
4.2.2. Soi ống tiêu hóa	109
4.2.3. Chụp CT ổ bụng.....	110
4.2.4. Vị trí u nguyên phát.....	110
4.2.5. Đặc điểm di căn	112
4.2.6. Đặc điểm mô bệnh học	113
4.3. Kết quả điều trị.....	115
4.3.1. Đáp ứng điều trị.....	115
4.3.2. Kết quả sống thêm	123
4.3.3. Tác dụng không mong muốn.....	137
KẾT LUẬN	150
KIẾN NGHỊ.....	152
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN	
LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại mức độ nguy cơ GISTs theo NIH cải biên - 2008	28
Bảng 3.1.	Lý do khám bệnh	59
Bảng 3.2.	Thời gian phát hiện bệnh	60
Bảng 3.3.	Các triệu chứng cơ năng	60
Bảng 3.4.	Triệu chứng thực thể	61
Bảng 3.5.	Chỉ số toàn trạng	61
Bảng 3.6.	Vị trí u nguyên phát	62
Bảng 3.7.	Đặc điểm u trên nội soi ống tiêu hóa	62
Bảng 3.8.	Đặc điểm u trên CT	63
Bảng 3.9.	Mô bệnh học	63
Bảng 3.10.	Chỉ số nhân chia	64
Bảng 3.11.	Liên quan kích thước u nguyên phát và chỉ số nhân chia	64
Bảng 3.12.	Kết quả xét nghiệm máu trước điều trị	65
Bảng 3.13.	Đặc điểm di căn	66
Bảng 3.14.	Các phương pháp điều trị	66
Bảng 3.15.	Tỷ lệ đáp ứng	67
Bảng 3.16.	Thời gian xuất hiện đáp ứng	68
Bảng 3.17.	Liên quan đáp ứng với giới	68
Bảng 3.18.	Liên quan đáp ứng với chỉ số toàn trạng trước điều trị	69
Bảng 3.19.	Liên quan đáp ứng với vị trí u nguyên phát	69
Bảng 3.20.	Liên quan đáp ứng với chỉ số HST trước điều trị	70
Bảng 3.21.	Liên quan đáp ứng với chỉ số BCH trước điều trị	70
Bảng 3.22.	Liên quan đáp ứng với chỉ số Albumin trước điều trị	71
Bảng 3.23.	Liên quan đáp ứng với tác dụng phụ phù mi	71
Bảng 3.24.	Liên quan đáp ứng và một số yếu tố khác	72

Bảng 3.25.	Sống thêm không tiến triển	73
Bảng 3.26.	Sống thêm không tiến triển theo tuổi.....	74
Bảng 3.27.	Sống thêm không tiến triển theo giới.....	75
Bảng 3.28.	Sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng	76
Bảng 3.29.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo vị trí u nguyên phát	77
Bảng 3.30.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo kích thước u	78
Bảng 3.31.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo tình trạng di căn.....	79
Bảng 3.32.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số nhân chia.....	80
Bảng 3.33.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số HST trước điều trị .	81
Bảng 3.34.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số BCH trước điều trị.....	82
Bảng 3.35.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị	83
Bảng 3.36.	Phân tích đa biến các yếu tố liên quan PFS.....	84
Bảng 3.37.	Sống thêm toàn bộ	85
Bảng 3.38.	Sống thêm toàn bộ theo tuổi.....	87
Bảng 3.39.	Sống thêm toàn bộ theo giới.....	88
Bảng 3.40.	Sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng	89
Bảng 3.41.	Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí u nguyên phát ..	90
Bảng 3.42.	Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u	91
Bảng 3.43.	Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn.....	92
Bảng 3.44.	Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số nhân chia	93
Bảng 3.45.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số HST.....	94

Bảng 3.46.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số BCH trước điều trị	95
Bảng 3.47.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị	96
Bảng 3.48.	Phân tích đa biến các yếu tố liên quan OS	97
Bảng 3.49.	Độc tính giữ dịch.....	98
Bảng 3.50.	Đặc điểm phù mi	98
Bảng 3.51.	Độc tính trên hệ tiêu hóa.....	99
Bảng 3.52.	Độc tính da và cơ xương khớp.....	99
Bảng 3.53.	Độc tính trên huyết học	100
Bảng 3.54.	Độc tính trên thận gan, thận.....	100
Bảng 3.55.	Độc tính khác	101
Bảng 3.56.	Lý do giảm liều và gián đoạn điều trị	102
Bảng 4.1.	Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh của một số nghiên cứu.....	116

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố tuổi	58
Biểu đồ 3.2.	Phân bố giới	59
Biểu đồ 3.3.	Tỷ lệ kiểm soát bệnh.....	67
Biểu đồ 3.4.	Thời gian sống thêm không tiến triển.....	73
Biểu đồ 3.5.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo tuổi.....	74
Biểu đồ 3.6.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới	75
Biểu đồ 3.7.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng .	76
Biểu đồ 3.8.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo vị trí u nguyên phát	77
Biểu đồ 3.9.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo kích thước u.....	78
Biểu đồ 3.10.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo tình trạng di căn..	79
Biểu đồ 3.11.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số nhân chia..	80
Biểu đồ 3.12.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số HST trước điều trị	81
Biểu đồ 3.13.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số BCH trước điều trị	82
Biểu đồ 3.14.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị	83
Biểu đồ 3.15.	Thời gian sống thêm toàn bộ	85
Biểu đồ 3.16.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi	87
Biểu đồ 3.17.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới	88
Biểu đồ 3.18.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng.....	89
Biểu đồ 3.19.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí u nguyên phát.....	90
Biểu đồ 3.20.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u	91
Biểu đồ 3.21.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn	92
Biểu đồ 3.22.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số nhân chia	93

Biểu đồ 3.23. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số HST trước điều trị ..	94
Biểu đồ 3.24. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số BCH trước điều trị..	95
Biểu đồ 3.25. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị	96
Biểu đồ 3.26. Phân bố và mức độ độc tính	101

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Sơ đồ con đường truyền tín hiệu gen c-KIT và PDGFRA	5
Hình 1.2.	Hình ảnh nội soi u mô đệm dạ dày – GISTs dạ dày	9
Hình 1.3.	Hình ảnh GISTs dạ dày trên nội soi và siêu âm nội soi	10
Hình 1.4.	Hình ảnh GISTs trên CT ổ bụng	11
Hình 1.5.	Hình ảnh PET/CT GISTs trước và sau điều trị imatinib	13
Hình 1.6.	Đại thể khối GISTs dạ dày	15
Hình 1.7.	Hình ảnh vi thể và nhuộm HMMD GISTs tủy tế bào hình thoi	16
Hình 1.8.	Hình ảnh vi thể và nhuộm HMMD GISTs tủy dạng biểu mô	17
Hình 1.9.	Cấu trúc phân tử gen c-KIT và PDGFRA	21
Hình 1.10.	Phẫu thuật cắt bán phần dạ dày, một phần gan, lách do GISTs dạ dày xâm lấn	27
Hình 1.11.	Hình ảnh GISTs trực tràng được điều trị tân bổ trợ imatinib 9 tháng và PT bảo tồn cơ thắt	27
Hình 1.12.	Hình ảnh CT – scanner ổ bụng GISTs dạ dày trước và sau điều trị imatinib 12 tháng	30

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],[3],[4]. Bệnh chiếm khoảng 0,2% các bệnh lý đường tiêu hóa, với tỷ lệ mắc bệnh khoảng 1,5/100.000 dân [5],[6],[7]. Theo thống kê, hàng năm tại Hoa Kỳ có khoảng 5000 ca mới mắc [8]. Trên thế giới, trước năm 1990, GISTs thường được chẩn đoán nhầm là sarcoma phân mềm như sarcoma cơ trơn, sarcoma mỡ... do hình thái tế bào của 2 loại này khá giống nhau. Gần đây nhờ sự phát triển của kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) và các nghiên cứu về gen, các nhà giải phẫu bệnh đã tìm thấy đột biến của gen cKIT- một gen tiền ung thư được bộc lộ kháng nguyên bề mặt CD-117 nên đã phân biệt được rõ loại bệnh này [9],[10]. Từ đây đã mở ra một cuộc cách mạng trong chẩn đoán cũng như điều trị GISTs [7].

Hiện nay, chẩn đoán GISTs dựa vào triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng như nội soi ống tiêu hóa, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ ổ bụng,... Xét nghiệm mô bệnh học và nhuộm HMMD là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh. Về mặt điều trị, phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị triệt căn căn bản [2],[3],[11]. Trước năm 2001, GISTs chỉ được điều trị phẫu thuật đơn thuần. Hóa chất và xạ trị không hiệu quả, với tỷ lệ đáp ứng rất thấp chỉ dao động khoảng 10% [12]. Đối với giai đoạn không còn khả năng PT cắt bỏ u thực sự là một thách thức đối với các thầy thuốc lâm sàng.

Với tiến bộ của nền y học, thuốc điều trị đích imatinib (Glivec) ra đời đã tạo ra một cuộc cách mạng trong điều trị cho GISTs. Thuốc với cơ chế ức chế chọn lọc tyrosine kinase c-abl, bcr - abl, c - kit và PDGFR, tương tác với protein này ở vị trí gắn với ATP. Tế bào u sẽ ngừng tăng sinh và đi vào con đường chết theo chương trình (apoptosis). Từ năm 2002, thuốc đã được đưa

vào điều trị cho GISTs giai đoạn không mô được hay đã có di căn tại nhiều nước trên thế giới như Hoa Kỳ, Châu Âu, Nhật Bản, Hàn Quốc,... Kết quả cho thấy thuốc có tỷ lệ đáp ứng cao, thời gian sống thêm của bệnh nhân được cải thiện rõ rệt. Tại Việt Nam, thuốc được điều trị cho GISTs không phẫu thuật được hoặc đã có di căn từ năm 2007 [13], tuy nhiên cho tới nay chưa có nghiên cứu nào thực hiện một cách chi tiết, đầy đủ. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nhằm 2 mục tiêu:

- 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của u mô đệm đường tiêu hóa (GISTs) giai đoạn không còn chỉ định phẫu thuật cắt bỏ u, có CD 117 (+) tại Bệnh viện K.***
- 2. Đánh giá kết quả điều trị nhóm bệnh nhân trên bằng imatinib và một số yếu tố liên quan.***

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Dịch tễ học và nguyên nhân

1.1.1. Dịch tễ học

U mô đệm đường tiêu hóa – Gastro Intestinal Stromal Tumors (GISTs) là các sarcoma mô mềm đường tiêu hoá. Đây là loại u trung mô ác tính thường gặp nhất của đường tiêu hoá, chiếm khoảng 1 - 3% các u ác tính của dạ dày ruột [10],[14],[15]. GISTs xuất phát từ mặt trong dạ dày hoặc ruột và có khuynh hướng phát triển ra ngoài ống tiêu hoá. Ngoài ra GISTs có thể khởi phát từ những vị trí bên ngoài đường tiêu hoá như mạc nối lớn, mạc treo ruột hay sau phúc mạc [2]. Đại bộ phận GISTs xuất phát từ dạ dày nhưng chúng cũng có thể xuất phát từ ruột non, đại tràng và thực quản. GISTs ở dạ dày gặp nhiều nhất với tỷ lệ 39-70%, ở ruột non là 20-35%, đại tràng, mạc nối lớn là 5-15%, mạc treo ruột 9%, thực quản $\leq 5\%$ [16].

Tại Mỹ hàng năm có khoảng 5000 trường hợp mới mắc [17]. Ở Pháp hàng năm số mới mắc là 1000 trường hợp [18]. Theo báo cáo của những trung tâm lớn có khoảng 10-20 trường hợp mới mắc trong năm, chiếm dưới 1% các u ác tính đường tiêu hoá [19].

Nghiên cứu dịch tễ trên thế giới cho thấy, tỷ lệ mắc của bệnh có sự khác nhau dựa theo báo cáo của một số nghiên cứu. Kết quả cho thấy, các nghiên cứu ở các nước Bắc Âu, Hồng Kông, Đài Loan hay Hàn Quốc tỷ lệ mắc bệnh là cao nhất từ 19-22 ca trên 1 triệu dân. Trong khi đó, tại các nghiên cứu từ vùng như Cộng hòa Séc và Slovakia, Bắc Mỹ tỷ lệ mắc thấp nhất là 4,3-6,8 ca trên 1 triệu dân. Các nghiên cứu từ các vùng còn lại ở mức độ trung bình từ 10-15 ca trên 1 triệu dân [20],[21].

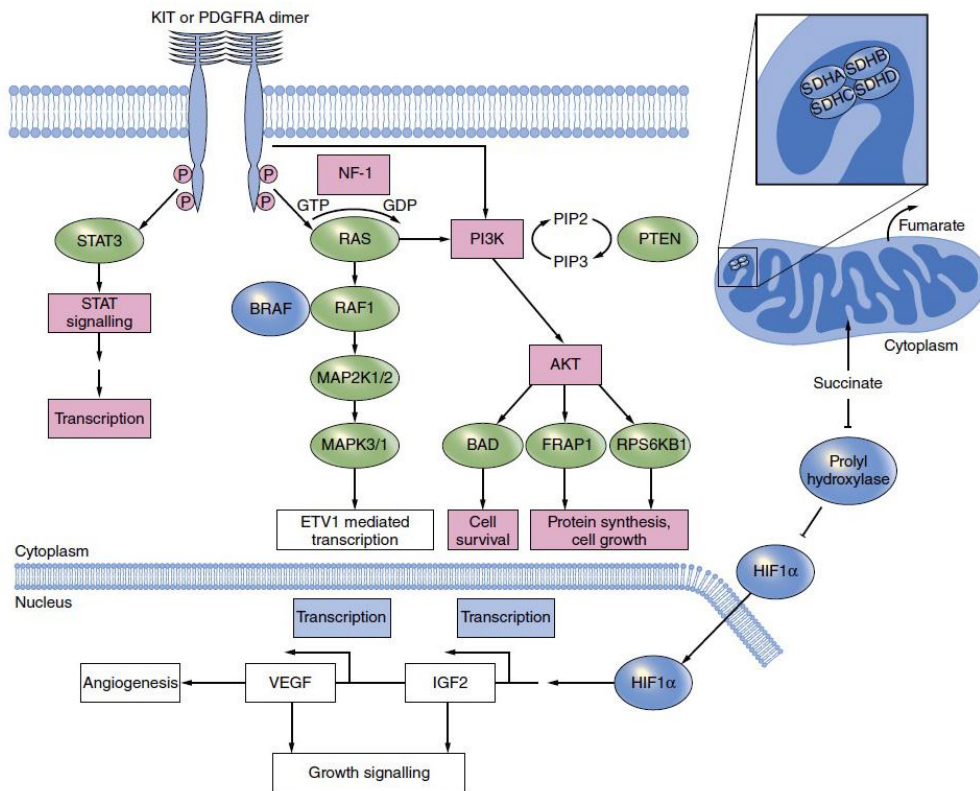
GISTs có thể gặp ở bất kỳ tuổi nào nhưng chủ yếu ở lứa tuổi trung niên và cao tuổi, ít khi gặp ở lứa tuổi dưới 40. Theo báo cáo của Chương trình giám sát, dịch tễ và tử vong Hoa Kỳ (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program - SEER), tuổi trung bình khi chẩn đoán bệnh là 63, hay gặp nhất là 60-69 tuổi [17],[22],[23]. Nam gặp nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,2 - 2/1 [19],[24].

1.1.2. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ

Hiện tại, các nhà khoa học chưa tìm ra các yếu tố nguy cơ gây bệnh GISTs. Một số ít trường hợp GISTs xảy ra ở nhiều thành viên trong cùng một gia đình. Tuy nhiên hầu hết xuất hiện riêng lẻ và không có nguyên nhân rõ ràng [25].

Trước năm 1998, người ta còn chưa hiểu biết nhiều về bệnh, đặc biệt là sinh học phân tử của bệnh. Từ khi phát hiện đột biến gen KIT có liên quan đến bệnh, sinh học phân tử và nguyên nhân gây bệnh dần dần được làm sáng tỏ hơn. Cũng nhờ phát hiện mang tính cách mạng này, các phương pháp điều trị mới bao gồm các thuốc TKIs đã ra đời làm thay đổi hoàn toàn kết quả điều trị GISTs.

Về mặt cơ chế bệnh sinh, đa số GISTs có chứa một đột biến ở gen KIT chiếm tỷ lệ khoảng 80%, có biểu hiện là protein kinase KIT được kích hoạt và hoạt hoá liên tục. Khoảng 3-5% trường hợp GISTs không có đột biến KIT nhưng có các đột biến kích hoạt trong thụ thể tyrosine kinase có liên quan là thụ thể yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu α (platelet-derived growth factor receptor alpha – PDGFRA). Người ta dựa vào các tyrosine kinase để chẩn đoán và điều trị GISTs.



Hình 1.1. Sơ đồ con đường truyền tín hiệu gen c-KIT và PDGFRA [26]

Nguồn: Lasota J. and Miettinen M. (2008), Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours, Histopathology. 53(3), tr. 245-66l.

Đến nay có 2 gen được phát hiện có đột biến liên quan với GISTs đó là c-KIT và PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor, Alpha polypeptid). Khoảng 75-80% GISTs có đột biến tiền gen gây ung thư c-KIT [27],[28]. Các đột biến có hoạt tính hầu hết thường xảy ra ở exon 11 (khoảng 70%) của tiền gen gây ung thư c-KIT (vùng sát trong màng tế bào), ngoài ra có thể gặp ở exon 9 (vùng sát ngoài màng tế bào), 13, 17 (vùng trong bào tương). Gen này nằm trên nhiễm sắc thể 4q12, mã hóa một protein thuộc họ thụ thể tyrosine kynase (KIT). CD-117 (c-KIT) là nhóm quyết định kháng nguyên (epitope) cho KIT. Khi gen này đột biến sẽ dẫn đến bất thường thụ thể KIT, kết quả dẫn đến sự hoạt hóa liên tục tyrosine kynase típ III. Sự hoạt hóa này

sẽ truyền tín hiệu của KIT vào nhân tế bào làm tế bào tăng sinh không kiểm soát và không đi vào con đường chết theo chương trình (apoptosis) (hình 1.1). Đây chính là sinh bệnh học chủ yếu của GISTs. Tùy từng nghiên cứu, có khoảng 70-90% GISTs có đột biến hoạt hóa gen c-KIT. Khoảng 20-25% không có đột biến gen c-KIT, trong số này người ta thấy khoảng 8% có đột biến PDGFRA [10],[26],[29].

Sự kết cặp với yếu tố tế bào gốc (stem cell factor) sẽ làm nhị trùng hóa cá protein bề mặt KIT và làm hoạt hóa các vùng gắn enzym kinase trong bào tương, đồng thời phosphoryl hóa phần tyrosin. Tiếp sau đó là một loạt phản ứng dây chuyền xảy ra làm hoạt hóa RAS, sau đó làm MAP, sự hoạt hóa MAP sẽ làm thay đổi sự bộc lộ của gen tế bào sẽ chuyển tế bào từ pha G1 sang pha S. Theo đường STAT thì sẽ dẫn đến sự sao chép gen. Theo đường AKT làm thay đổi sự phiên giải tổng hợp protein, chuyển hóa cũng như đưa tế bào vào con đường chết theo chương trình. Khi có đột biến gen thì sẽ làm thay đổi các đường hoạt hóa, làm quá trình sao chép gen bị thay đổi và dẫn đến rối loạn quá trình điều hòa, kiểm soát chu trình tế bào.

1.2. Chẩn đoán

1.2.1. Lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của bệnh rất thay đổi, phụ thuộc vào vị trí giải phẫu của khối u, cũng như kích thước và mức độ xâm lấn. Khi bệnh ở giai đoạn sớm, thường không có triệu chứng lâm sàng. Khi khối u phát triển, các triệu chứng cũng tiến triển dần dần do khối u gây chèn ép hoặc chảy máu tùy theo giai đoạn bệnh và mức độ xâm lấn của khối u.

1.2.1.1. Giai đoạn sớm

Theo số liệu từ một số nghiên cứu nước ngoài, có khoảng 20% BN GISTs không có triệu chứng, được phát hiện tình cờ khi làm các xét nghiệm cận lâm sàng [30].

BN ở giai đoạn sớm, có thể gặp các triệu chứng không đặc hiệu như: chướng bụng, khó tiêu, đầy hơi... Tuy nhiên, các triệu chứng này thường thoáng qua và không đặc hiệu nên thường bỏ sót.

1.2.1.2. Giai đoạn tiến triển

Khi khối u phát triển đủ lớn, có thể gây thủng thành ống tiêu hóa, chảy máu hoặc chèn ép gây các triệu chứng bí tắc. Khi bệnh ở giai đoạn tiến triển, với bệnh cảnh lâm sàng phức tạp gồm nhiều các triệu chứng khác nhau tùy thuộc vào kích thước u, giai đoạn bệnh và vị trí u nguyên phát [2]. Tuy nhiên 3 triệu chứng thường gặp nhất của bệnh bao gồm: xuất huyết tiêu hóa, tự sờ thấy khối ổ bụng và đau bụng. Theo Wozniak và CS (2012) cho thấy, xuất huyết tiêu hóa gặp ở 40% BN GISTs, tự sờ khối u bụng gặp ở 40% và đau bụng chỉ gặp khoảng 20% BN [31].

Xuất huyết tiêu hóa: triệu chứng này là thường gặp nhất. Tuy nhiên đặc điểm xuất huyết tiêu hóa trong GISTs khác biệt so với các bệnh lý khởi phát từ niêm mạc dạ dày. Do khối u nằm ở lớp dưới niêm mạc, chính vì vậy triệu chứng xuất huyết tiêu hóa không phải ở giai đoạn sớm. Hơn nữa, khi xuất hiện thường mang đặc điểm theo từng đợt, từng chu kì và thường ở thể ẩn, BN thường không cảm thấy có triệu chứng gì hoặc không để ý đến. Sau đó là đợt ngột dữ dội, kéo dài và đôi khi là không kiểm soát được. Cá biệt có thể tử vong do xuất huyết tiêu hóa nếu không được xử trí kịp thời [24],[32],[33].

Tự sờ thấy u bụng cũng là triệu chứng hay gặp. Đây cũng là triệu chứng khi bệnh ở giai đoạn tiến triển, khối u to, phát triển đẩy lùi lên thành bụng [30],[33].

Đau bụng cũng là triệu chứng hay gặp, mặc dù tần suất ít hơn xuất huyết tiêu hóa hay tự sờ thấy khối u thành bụng. Đau bụng thường âm ỉ, càng ngày càng tăng. Đôi khi khối u to, gây chèn ép dẫn đến triệu chứng bí tắc. BN đến viện trong bệnh cảnh tắc ruột.

Ngoài ra, một số ít BN còn có thể đến viện trong bệnh cảnh thủng tạng rỗng do khối u hoại tử gây thủng ống tiêu hóa. Tuy nhiên các trường hợp này là ít gặp.

Khi bệnh ở giai đoạn muộn, BN có thể có các triệu chứng toàn thân như: chán ăn, sụt cân và hoặc có các triệu chứng tại các cơ quan di căn [6],[34].

Vị trí di căn thường gặp của GISTs là di căn gan và di căn phúc mạc. Khác với các khối u sarcoma mô mềm, các vị trí di căn thường gặp nhất là di căn phổi. Di căn phổi trong GISTs chỉ ghi nhận ở các trường hợp ở giai đoạn rất muộn. Di căn hạch trong GISTs cũng là hiếm gặp.

1.2.1.3. Vị trí gặp GISTs

GISTs có thể xuất hiện tại ống tiêu hóa, từ thực quản đến trực tràng. Ngoài ra, bệnh còn có thể gặp ở các cơ quan ngoài ống tiêu hóa như: mạc treo ruột, mạc nối lớn hoặc sau phúc mạc. Tuy nhiên tại các vị trí ngoài ống tiêu hóa này ít gặp [2].

Trong các vị trí u nguyên phát tại ống tiêu hóa thì GISTs tại dạ dày là hay gặp nhất. Theo báo cáo của một số nghiên cứu trên thế giới thì GISTs ở dạ dày gặp 40-60% tổng số các trường hợp. Vị trí hay gặp thứ 2 tại đường tiêu hóa là hỗng hồi tràng với tỷ lệ gặp khoảng 25-30%, tại đại trực tràng tỷ lệ gặp khoảng 5 – 15% [35]. Các vị trí ít gặp hơn là tá tràng (với tỷ lệ khoảng 5%), thực quản (khoảng 1%) [17],[32],[33],[36].

Các khối GISTs mà không liên quan đến ống tiêu hóa còn được gọi là các khối u mô đệm ngoài ống tiêu hóa – extragastrointestinal stromal tumors (eGISTs). Các vị trí có thể gặp là sau phúc mạc, mạc treo ruột hoặc đôi khi là mạc nối lớn. Tuy nhiên các vị trí này rất ít gặp [16],[37].

Vị trí khối u nguyên phát cũng là một yếu tố quan trọng trong dự báo tiên lượng GISTs, xuất phát từ dạ dày có tiên lượng tốt hơn với các vị trí còn lại; các vị trí ít gặp như trực tràng, thực quản, hoặc ngoài ống tiêu hóa thường có tiên lượng xấu hơn [23],[31],[38].

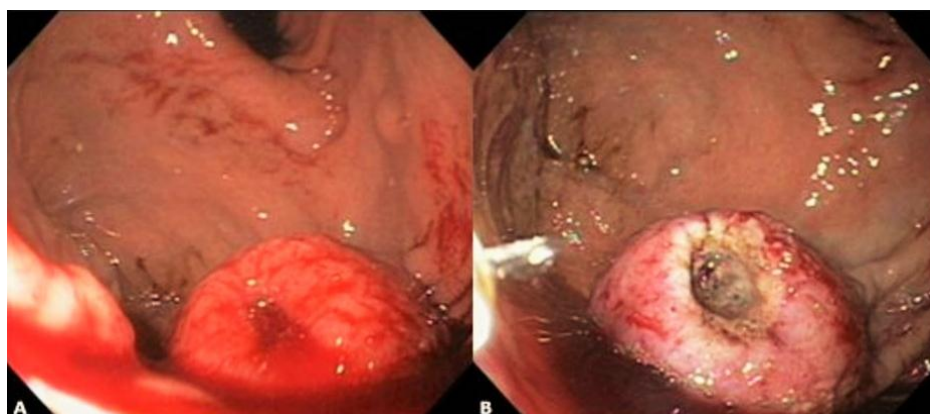
1.2.2. Xét nghiệm cận lâm sàng

1.2.2.1. Nội soi ống tiêu hóa

Nội soi ống tiêu hóa là xét nghiệm cận lâm sàng có giá trị quan trọng. Nội soi có thể giúp chẩn đoán vị trí, hình thái khối u, có thể sinh thiết chẩn đoán giải phẫu bệnh [2].

Hình ảnh đặc trưng của khối u mô đệm dạ dày ruột là khối u đẩy lùi niêm mạc thành ống tiêu hóa. Chính bởi đặc điểm này, một số trường hợp khối u nhỏ dễ bị bỏ sót [39].

Chính vì đặc điểm trên, có không ít các trường hợp GISTs được phát hiện tình cờ trên nội soi, khi chưa có dấu hiệu lâm sàng [40].



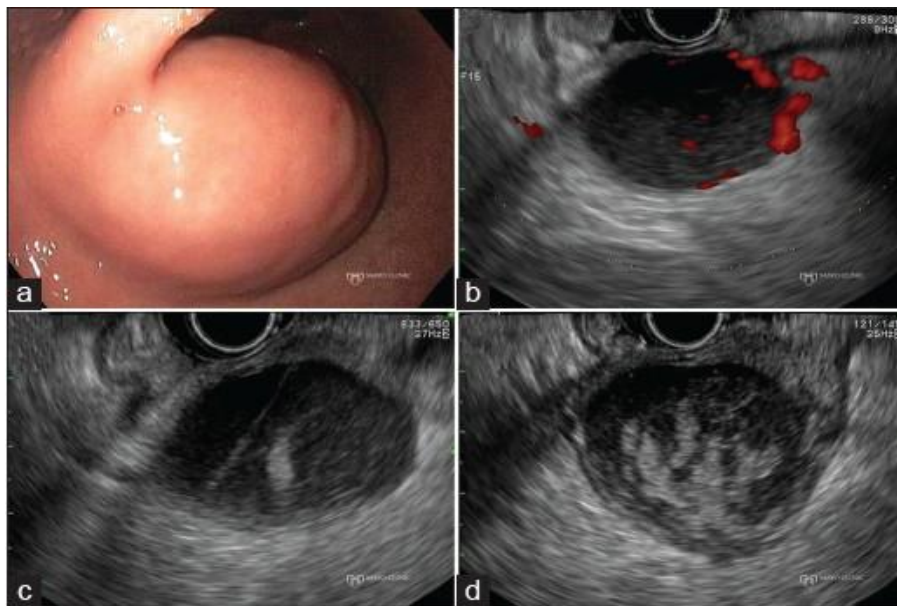
Hình 1.2. Hình ảnh nội soi u mô đệm dạ dày – GISTs dạ dày [41]

Nguồn: Evans J. A., Chandrasekhara V., Chathadi K. V. et al (2015), The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach, Gastrointest Endosc. 82(1), tr. 1-8.

1.2.2.2. Siêu âm nội soi

Siêu âm nội soi là phương pháp cận lâm sàng mới. Đây là một tiến bộ trong việc chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh lý của ống tiêu hóa. Siêu âm nội soi là phương pháp để chẩn đoán phân biệt các khối u cơ trơn ống tiêu hóa với các tổn thương ở lớp niêm mạc cũng như dưới niêm mạc. Đây là một xét nghiệm giúp thầy thuốc đánh giá sự xâm lấn của khối u đối với các lớp của ống tiêu hóa, tổ chức và cơ quan xung quanh cũng như tình trạng hạch ổ bụng nếu

có. Chính vì vậy đây là phương tiện chẩn đoán có giá trị trước mổ đối với GISTs. Phương pháp cho phép xác định tổn thương từ lớp dưới niêm mạc của khối u. Ngoài ra, phương pháp còn cho phép sinh thiết dưới hướng dẫn siêu âm để có chẩn đoán mô bệnh học với tỷ lệ chính xác cao [11]. Với các đặc điểm hình ảnh trên siêu âm nội soi có thể giúp phân nào chẩn đoán phân biệt GISTs với một số bệnh lý lành và ác tính của ống tiêu hóa như: u cơ trơn hay sarcoma cơ trơn của ống tiêu hóa hoặc sarcoma mỡ ống tiêu hóa [42],[43].



Hình 1.3. Hình ảnh GISTs dạ dày trên nội soi và siêu âm nội soi[44]

a. Hình ảnh khối u đẩy lùi niêm mạc dạ dày trên nội soi

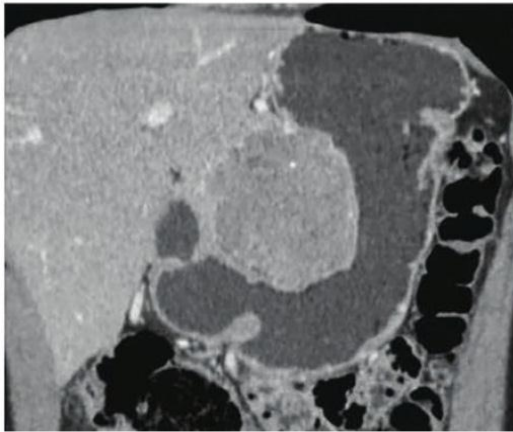
b,c,d. Hình ảnh khối u trên siêu âm nội soi

Nguồn: Voiosu T., Voiosu A., Rimbasi M. et al (2012), Endoscopy: possibilities and limitations in the management of GISTs of the upper GI tract, Rom J Intern Med. 50(1), tr. 7-11

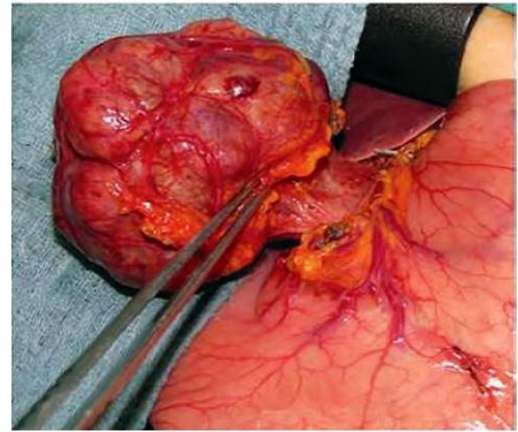
1.2.2.3. Chụp cắt lớp vi tính (CT) ổ bụng

Chụp CT có cản quang ổ bụng là xét nghiệm quan trọng giúp các thầy thuốc có thể đánh giá được vị trí u, hình thái, kích thước và cấu trúc, mật độ, mức độ xâm lấn các cơ quan lân cận. Chính nhờ vai trò quan trọng trong chẩn đoán mà chụp CT ổ bụng là phương pháp hình ảnh học được chỉ định trong những trường hợp nghi ngờ có khối u ổ bụng [45],[46].

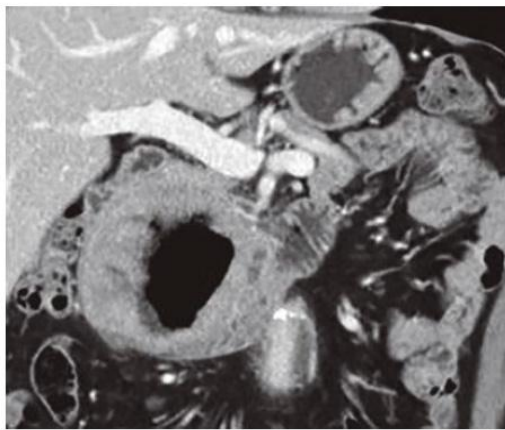
Ngoài các thông tin đánh giá khối u nguyên phát, chụp CT ổ bụng còn có thể đánh giá được cơ quan di căn, đặc biệt là di căn gan. Đây là vị trí di căn thường gặp của GISTs. Ngoài ra, CT ổ bụng còn cho thông tin về các tạng khác trong ổ bụng như mạc nối lớn, các khoang phúc mạc trong ổ bụng. Đây là các thông tin quan trọng mà các phương pháp khác còn hạn chế hoặc không đánh giá được.



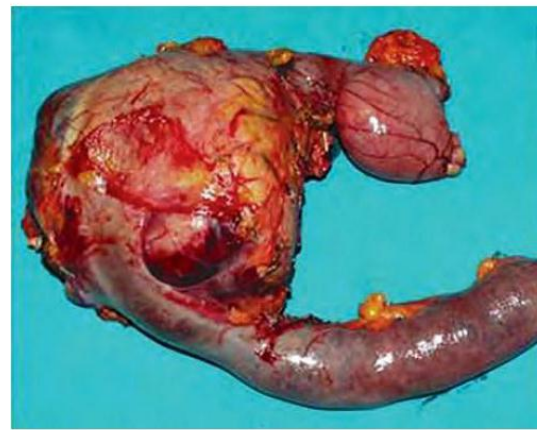
Hình ảnh GISTs thành dạ dày trên chụp CT



Hình ảnh đại thể phẫu thuật khối u



Hình ảnh GISTs thành ruột non trên chụp CT – Mũi tên trắng



Hình ảnh đại thể sau mổ khối u

Hình 1.4. Hình ảnh GISTs trên CT ổ bụng [45]

Nguồn: King D. M. (2005), The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GISTs), Cancer Imaging. 5, tr. 150-6

1.2.2.4. Chụp cộng hưởng từ - MRI ổ bụng tiểu khung

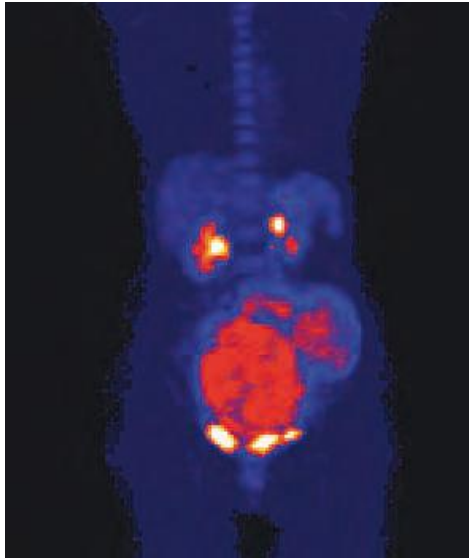
MRI ít được sử dụng trong chẩn đoán các khối u trong ổ bụng, đặc biệt là đối với các tạng rỗng. Đối với các trường hợp GISTs ở vị trí đặc biệt như trực tràng thì MRI lại mang giá trị cao hơn hẳn CT. MRI giúp đánh giá và phân biệt rõ hơn về cấu trúc giải phẫu, sự xâm lấn đối với các cơ quan lân cận. Điều này là đặc biệt đối với các nhà phẫu thuật để có thể chuẩn bị tốt nhất cho cuộc mổ sau này [47].

1.2.2.5. PET/CT

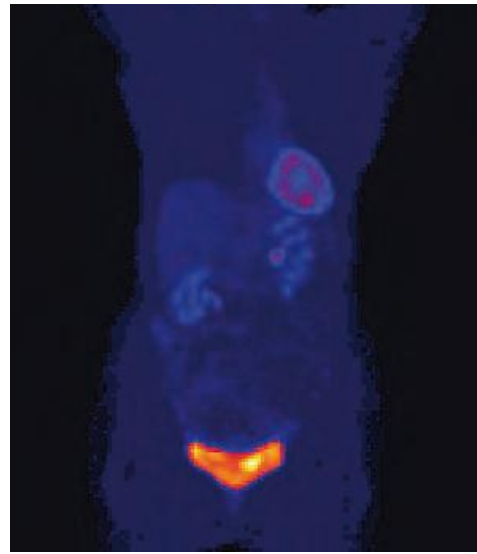
Đây là phương pháp chẩn đoán hình ảnh sử dụng đặc tính chuyển hoá của các tế bào ung thư tăng hấp thụ chuyển hóa Glucose cao hơn so với các tế bào bình thường. Các khối u mô đệm dạ dày ruột cũng mang đặc tính này, chính vì vậy PET/CT cũng được chỉ định cho GISTs. Tuy nhiên, giá trị mà PET/CT mang lại không phải là chẩn đoán xác định, hơn nữa vẫn không thể thay thế được vai trò của chụp cắt lớp vi tính ổ bụng có cản quang [48],[49].

Độ nhạy của PET/CT đối với tổn thương GISTs bao gồm cả tổn thương di căn 86-100%. PET/CT được khuyến cáo chỉ định trong các trường hợp không tìm thấy tổn thương nguyên phát trên nội soi và CT ổ bụng hoặc có sự bất tương xứng giữa triệu chứng lâm sàng và trên phim chụp cắt lớp vi tính [49].

Chụp PET/CT được khuyến cáo khi cần phát hiện sớm đáp ứng của u với imatinib, đặc biệt đối với các trường hợp điều trị imatinib tân bổ trợ [50],[51]. Một vai trò khác nữa của chụp PET/CT là đánh giá toàn thân và kiểm chứng nghi ngờ di căn của bệnh. Tuy nhiên đây là một kỹ thuật chẩn đoán chưa được áp dụng rộng rãi do chi phí đắt tiền và chỉ có một số cơ sở y tế có điều kiện chụp PET/CT.



Trước điều trị GISTs



Sau 1 tháng điều trị imatinib

Hình 1.5. Hình ảnh PET/CT GISTs trước và sau điều trị imatinib[48]

Nguồn: Treglia G., Mirk P., Stefanelli A. et al (2012), 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating treatment response to imatinib or other drugs in gastrointestinal stromal tumors: a systematic review, Clin Imaging. 36(3), tr. 167-75.

1.2.2.6. Các phương pháp lấy mẫu bệnh phẩm

Ngày nay, với sự phát triển của các phương pháp cận lâm sàng, việc lấy mẫu xét nghiệm chẩn đoán mô bệnh học trước PT đã có nhiều tiến bộ, tuy nhiên các phương pháp này hiện nay vẫn còn nhiều hạn chế.

Sự cần thiết lấy mẫu bệnh phẩm trước mổ

Việc sinh thiết mẫu bệnh phẩm chẩn đoán mô bệnh học trước mổ đối với GISTs là không cần thiết. Đặc biệt với các trường hợp nghi ngờ GISTs trên chẩn đoán hình ảnh có thể PT được. Việc sinh thiết trước mổ chỉ được chỉ định trong các trường hợp cần có chẩn đoán chính xác kết quả mô bệnh học để điều trị tân bổ trợ imatinib [52]. Sinh thiết qua siêu âm nội soi được khuyến cáo sử dụng hơn là sinh thiết kim xuyên thành dưới hướng dẫn CT, do sinh thiết kim xuyên thành có nguy cơ làm vỡ u và phát tán tế bào u trong ổ phúc mạc [53],[54].

Sinh thiết u qua nội soi ống tiêu hóa

Đây là phương pháp sinh thiết lấy mẫu bệnh phẩm khi nội soi ống tiêu hóa. Do đặc điểm khối GISTs thường nằm dưới niêm mạc chính vì vậy việc lấy mẫu bệnh phẩm thường gặp khó khăn, đôi khi không lấy được mẫu bệnh phẩm cần thiết để chẩn đoán. Một số trường hợp cần nội soi và sinh thiết lại.

Tuy nhiên đối với các trường hợp u lớn, đẩy lùi hẳn niêm mạc thì việc phát hiện và sinh thiết có thể được thực hiện một cách dễ dàng, ít biến chứng và mô bệnh phẩm đủ lớn để làm xét nghiệm [41],[42],[43],[44].

Sinh thiết u dưới hướng dẫn chụp cắt lớp vi tính

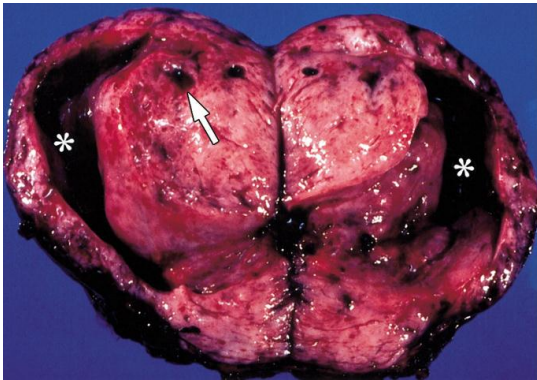
Kỹ thuật này dùng kim sinh thiết Tru-Cut số 16G và 18G chọc xuyên thành bụng dưới hướng dẫn chụp cắt lớp vi tính, lấy mảnh nhỏ tổ chức khối u để xét nghiệm mô bệnh học. Đây là phương pháp chẩn đoán giúp lấy tổ chức u xét nghiệm mô bệnh học trước mổ. Tuy nhiên, phương pháp này không được khuyến cáo sử dụng do nguy cơ làm vỡ khối u, phát tán tế bào u trong ổ phúc mạc và thành bụng. Chỉ chỉ định trong trường hợp đánh giá không còn khả năng PT được hoặc để chẩn đoán các tổn thương di căn của GISTs [49],[55].

1.2.3. Mô bệnh học, HMMD và bệnh học phân tử

1.2.3.1. Mô bệnh học

Đại thể

U thường có dấu hiệu rõ có lớp vỏ bao sợi collagen bao quanh đầy lớp cơ và thường không liên quan đến lớp cơ niêm. Một số u có khuynh hướng phát triển ra ngoài lòng ruột, một số được bao quanh bởi lớp cơ niêm, niêm mạc trên u thường không đều, có khi bị loét [56].



Hình khối u đặc, có phân hoại tử chảy máu tạo hang (dấu hoa thị trên ảnh)

Ổ hoại tử nhỏ rải rác khối u (mũi tên trắng)



Hình ảnh đại thể khối u GISTs hoại tử kèm chảy máu trung tâm

Hình 1.6. Đại thể khối u GISTs dạ dày[10]

Nguồn: Miettinen M. and Lasota J. (2003), *Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics*, *Pol J Pathol.* 54(1), tr. 3-24.

Vi thể

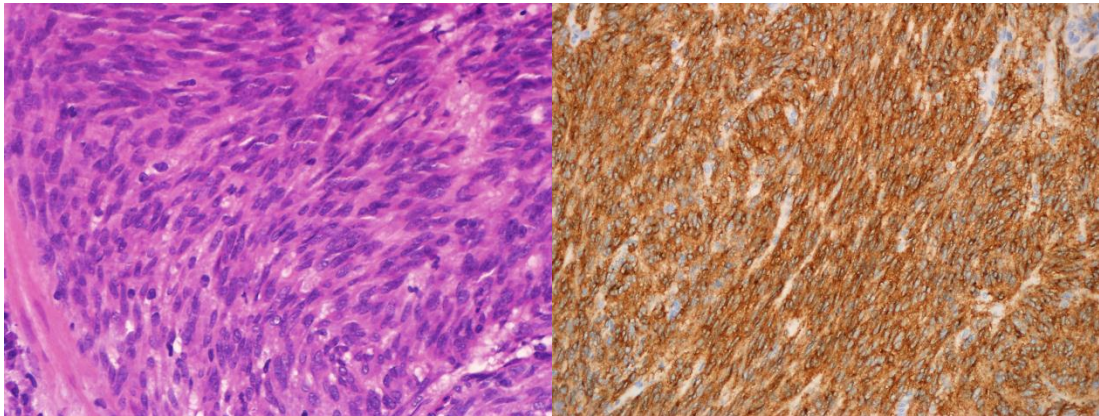
Dựa vào đặc điểm vi thể chia các típ mô bệnh học khác nhau, trong đó chiếm chủ yếu là típ tế bào hình thoi, kể đến là típ tế bào dạng biểu mô. Ngoài ra có thể gặp các loại khác nhau: Tế bào hình nhẵn, đa hình thái tế bào... U tế bào hình thoi và dạng biểu mô thường được đề cập cùng nhau vì chúng thường xuất hiện trên cùng một u. Nhìn chung khoảng 70-86% số u ưu thế tế bào hình thoi, 5-10% là dạng biểu mô, các loại khác ít gặp hơn [57],[58].

* U tế bào hình thoi

Có thể sắp xếp kiểu xương cá, kiểu xoáy khu trú, hoặc có nơi hình dậu. Nhân có thể hình 2 đầu tù điển hình hoặc điều xì gà, nhưng cũng có thể dài, nhọn. Chính đặc điểm này mà về mặt mô học nhuộm thông thường trước đây chúng được xếp vào nhóm u cơ trơn. Tuy nhiên nếu xét về nhuộm màu bào tương thì tế bào GISTs thường bắt màu kiềm tính hơn, trong khi sacôm cơ trơn thường nhuộm màu toan. Đặc điểm gọi thần kinh nhưng nhân xếp hàng dậu không cho thấy biệt hoá thần kinh, mặc dù một vài u có bộc lộ các dấu ấn thần

kinh (PGP9.5, NSE nhưng hiếm khi S-100). Hình ảnh hàng dậu đôi khi rất rõ, dễ chẩn đoán nhầm là u tế bào Schwann. U ở ruột có xu hướng nhiều tế bào hơn ở dạ dày. Có thể có các ổ nhầy, kính hoá, hoại tử, chảy máu và canxi hoá, các đặc điểm này thường gặp ở các u lớn. Đa hình thái nhân không phải là đặc điểm thường gặp của GISTs. Cần tìm kỹ bằng chứng vi thể về mức độ ác tính của u như xâm lấn các cấu trúc lân cận và lớp đệm niêm mạc. Đếm số nhân chia là bắt buộc (mức độ ác tính). Xâm nhập mạch, tạo vòng viền quanh mạch, gọi cấu trúc thùy có thể gặp, và chúng cũng có ý nghĩa tiên lượng [19],[57].

Miettinen chia thành 4 dưới tít: Tít xơ, tít xếp hàng dậu và tạo không bào, tít giàu tế bào và tít sacôm [39].



A. Tít tế bào hình thoi

B. Tít tế bào hình thoi CD-117 (+)

Hình 1.7. Hình ảnh vi thể và nhuộm HMMD GISTs tít tế bào hình thoi[10]

Nguồn: Miettinen M. and Lasota J. (2003), Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics,

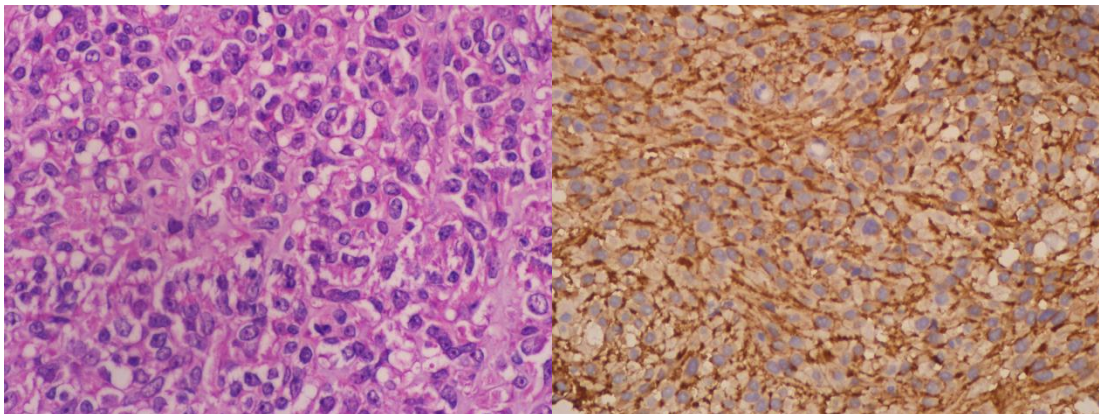
Pol J Pathol. 54(1), tr. 3-24.

*** U tế bào dạng biểu mô**

Biểu thể này trước đây có tên gọi là u nguyên bào cơ trơn, tuy nhiên từ GISTs dạng biểu mô thường được sử dụng. Các từ trước đây sử dụng như u cơ trơn kỳ lạ, u Stout, u cơ trơn lạnh/ác tính và u cơ trơn dạng biểu mô vì các tế bào u hình đa diện, quanh nhân có khoảng sáng, chúng đứng gần nhau gọi hình ảnh rõ trứng (hình ảnh tế bào thần kinh đệm ít nhánh). Vùng nhạt quanh

nhân là giả vì trên kính hiển vi điện tử không thấy như vậy và ở mô cố định tốt vùng này vẫn bắt màu hơi ưa toan. U có tế bào kích thước nhỏ nếu có hình ảnh tạo ổ hay bất cứ có sự hình thành kiểu nang thì khả năng di căn cao hơn. U dạng biểu mô lành tính có xu hướng tế bào kích thước lớn hơn u lành tính. Ngoài ra u lành có xu hướng đa hình thái tế bào và chất nhuộm sắc tăng hơn u ác tính. Tế bào không lồ đôi khi gặp ở GISTs dạng biểu mô. Ngoài xu hướng tạo thùy, thể dạng biểu mô này còn có cấu trúc giống u tế bào quanh mạch, u trung biểu mô, u dạng cơ vân hoặc u cuộn mạch. Biến thể dạng mô này có thể khó chẩn đoán phân biệt với u careinoid, u cuộn mạch, u cận hạch và u lymphô ác tính. Sợi võng ở GISTs dạng biểu mô thường cho thấy sự phân bố quanh tế bào, nhưng thỉnh thoảng cũng phân bố quanh từng tế bào, và vì vậy nhuộm sợi võng không giúp chẩn đoán phân biệt với u biểu mô (sợi võng phân quanh từng nhóm tế).

- Các biến thể khác: ít gặp hơn, bao gồm: u mô đệm đa hình thái, tế bào nhẵn, dạng u trung biểu mô, tế bào lớn ưa toan [24],[58].



A. *Týp dạng biểu mô*

B. *Týp dạng biểu mô CD-117 (+)*

Hình 1.8. Hình ảnh vi thể và nhuộm HMMD GISTs týp dạng biểu mô

Nguồn: Miettinen M. and Lasota J. (2003), Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics,

Pol J Pathol. 54(1), tr. 3-24

1.2.3.2. Độ mô học và chỉ số nhân chia

Theo y văn, độ mô học hay chỉ số nhân chia (Mitotic Count) là một thông số tiên lượng quan trọng không chỉ đối với bệnh ung thư nói chung mà còn các khối u có nguồn gốc trung mô (sarcoma) hay GISTs nói riêng.

Chỉ số nhân chia được đánh giá bằng số tế bào có nhân chia được đếm trên 50 vi trường với độ phóng đại ở vật kính 40. Khu vực đếm được chọn là vùng có nhân chia nhiều nhất sau khi đã khảo sát chung. Chỉ số nhân chia được các tác giả sử dụng là yếu tố tiên lượng quan trọng trong GISTs. Cho đến nay, yếu tố này luôn có mặt trong tất cả các hệ thống phân loại các yếu tố nguy cơ của bệnh [59].

Phân loại TNM đã thống nhất phân chia độ mô học hay chỉ số nhân chia thành độ mô học thấp hay chỉ số nhân chia $\leq 5/50$ vi trường và độ mô học cao hay chỉ số nhân chia cao $> 5/50$ vi trường. Việc phân chia này rất có ý nghĩa trong tiên lượng và xếp giai đoạn bệnh GISTs [60]. Chỉ số nhân chia càng cao càng có tiên lượng xấu.

Chỉ số nhân chia là một trong 2 yếu tố chính và quan trọng nhất của tuyên bố đồng thuận NIH 2002 để phân loại yếu tố nguy cơ cho GISTs. Các yếu tố này được phân tích rất rõ trong 3 nghiên cứu hồi cứu lớn của Viện nghiên cứu giải phẫu bệnh Hoa Kỳ – AFIP [30].

Cả 3 nghiên cứu này đều nhận định rằng, u mô đệm tại dạ dày có tiên lượng tốt hơn u mô đệm tại các vị trí khác của đường tiêu hóa [14],[27],[33]. Trong nghiên cứu trên 1765 trường hợp u mô đệm dạ dày cho thấy, chỉ có 2-3% các trường hợp khối u nhỏ hơn 10cm và có chỉ số nhân chia $\leq 5/50$ vi trường là xuất hiện di căn, trong khi đó có đến 86% các trường hợp khối u > 10 cm và chỉ số nhân chia $> 5/50$ vi trường đã có di căn. Các trường hợp có nguy cơ trung bình: kích thước u > 10 cm và chỉ số nhân chia thấp $\leq 5/50$ vi trường hoặc kích thước u ≤ 10 cm có chỉ số nhân chia cao $> 5/50$ vi trường

có tỷ lệ di căn thấp 10-15% [14]. Từ kết quả của các nghiên cứu trên đã chỉ ra rằng, tất cả các u có kích thước > 2 cm đều có nguy cơ di căn xa, các u có kích thước nhỏ hơn 2 cm với chỉ số nhân chia thấp ít có nguy cơ di căn [61].

1.2.3.3. Hóa mô miễn dịch (HMMD)

Các dấu ấn miễn dịch thường dùng để phân loại u trung mô ống tiêu hoá trong nhiều nghiên cứu trên thế giới bao gồm: CD-117, CD-34, Desmin, SMA, S100 và CK. Tuy tác giả, GISTs dương tính với CD-117 > 90%, với CD-34 60-70%, Desmin (+) chỉ khoảng 0-4%, SMA 20-40%, S100 khoảng 10%, CK âm tính [10],[14].

Gần đây do có thuốc ức chế đặc hiệu protein tyrosin kinase (KIT) của gen c-kit, vì vậy HMMD để xác định có hay không bộc lộ CD-117 là rất quan trọng.

Dấu ấn CD-117

- CD-117: Protein CD-117 là 1 thụ thể yếu tố tăng trưởng gắn tyrosin kinase (tyrosine kinase growth factor receptor) xuyên màng, sản phẩm của sự bộc lộ gen c-kit. Nó hiện diện ở một số tế bào bình thường, bao gồm biểu mô tuyến vú, tế bào mầm, hắc tố bào, tế bào tuỷ chưa trưởng thành và dưỡng bào [62],[63].

Mặc dù CD-117 giữ vai trò chủ đạo cho chẩn đoán GISTs, nhưng cần chẩn đoán phân biệt với các u trung mô khác có hình thái học gối lên nhau như: u tế bào schwann, bệnh u xơ và u xơ đơn độc, nên Neal S.Goldstein và David S.Bosler ở Mỹ đã đưa ra một số kháng thể để định nguồn gốc tế bào u như sau: CD-34, S-100, GFAP, CD99, beta-catenin, desmin và CK trọng lượng phân tử thấp.

DOG-1

DOG-1 là một protein chức năng chưa rõ, người ta thấy protein này bộc lộ chọn lọc ở các u mô đệm dạ dày- ruột. Gen mã hóa DOG-1 nằm trên nhiễm sắc thể số 11 (11q13). Phân tích bộ mã của DNA cho thấy protein này có 8

vùng xuyên màng tế bào, cho nên rất có thể đây là protein tham gia vào kênh vận chuyển ion.

DOG-1 là dấu ấn có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, có thể bổ sung cho nhóm dấu ấn chẩn đoán GISTs trong các trường hợp khó chẩn đoán như HMMD âm tính với CD117, nhằm để giúp chẩn đoán thêm các trường hợp nghi ngờ GISTs trong điều kiện chưa làm được phân tích đột biến gen do thiếu kỹ thuật hoặc lý do kinh phí.

1.2.3.4. Bệnh học phân tử GISTs

Trong những năm gần đây, nhờ sự phát triển của ngành sinh học phân tử, người ta đã hiểu biết rõ hơn về sinh bệnh học, đặc biệt là cơ chế bệnh sinh và đặc điểm về bệnh học phân tử GISTs. Chính những kiến thức về bệnh học phân tử đã góp phần rất quan trọng trong việc chẩn đoán và điều trị GISTs [2].

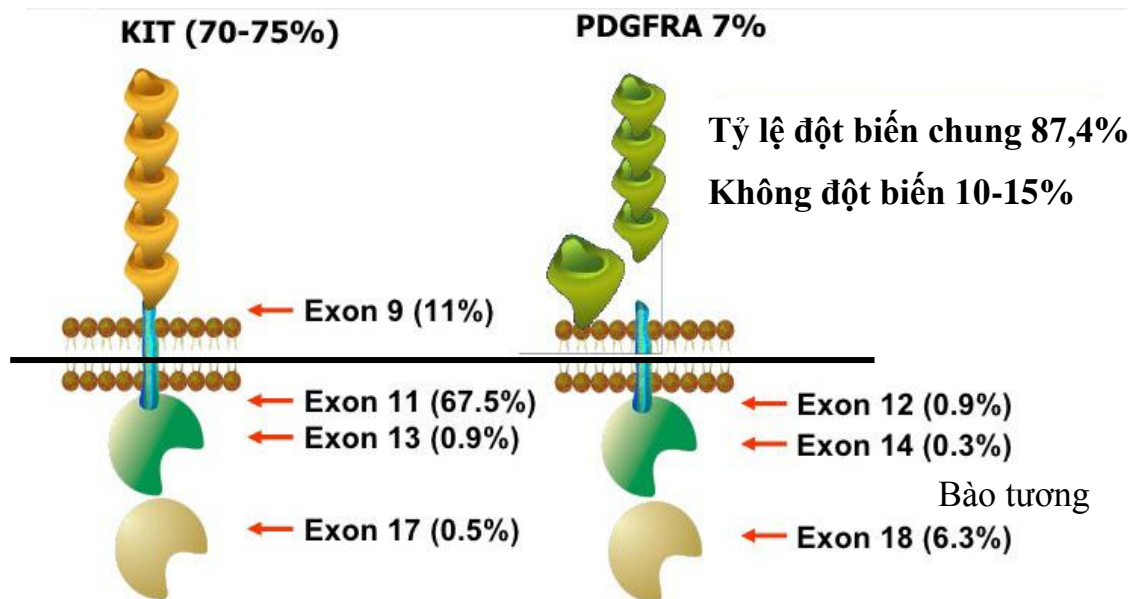
Đột biến gen KIT

Những nghiên cứu trên thế giới những năm gần đây về GISTs đã cho thấy có đến hơn 95% GISTs có bộc lộ quá mức protein bề mặt KIT và có đến 80% các trường hợp có đột biến gen KIT, từ đó kích hoạt con đường tín hiệu tăng trưởng thông qua receptor KIT [10],[64]. Ở các tế bào bình thường, sự hoạt động của hệ thống receptor KIT được điều hòa bởi quá trình tyrosine kinase của ligand nội bào receptor KIT. Hầu hết các đột biến gen KIT (khoảng 75%) đều xảy ra trên exon 11, mã hóa cho phân tử protein domain nội bào của receptor KIT. Chính vì vậy, sự đột biến này làm cho receptor luôn ở trạng thái bị kích hoạt, kích thích tăng sinh tế bào thông qua con đường tín hiệu KIT [65],[66].

Đột biến PDGFR alpha

Phần lớn các trường hợp GISTs không có đột biến gen KIT lại có đột biến RTK, PDGFRA. Một nghiên cứu gần đây phân tích trên 1105 trường hợp GISTs thấy có 7,2% các trường hợp có đột biến PDGFRA, hầu hết trong số các trường hợp này là không có đột biến gen KIT [9],[67]. Tuy nhiên, do

đột biến PDGFRA này không đặc hiệu, protein này tham gia vào con đường truyền tín hiệu PDGFRA trong các bệnh lý bao gồm cả GISTs, u desmoid và sarcôm xơ-mạch, Chỉ một số các trường hợp có đột biến PDGFRA là có mối liên quan đến kháng imatinib, một số khác vẫn cho thấy có đáp ứng với điều trị bằng imatinib (Glivec) [68],[69].



Hình 1.9. Cấu trúc phân tử gen c-KIT và PDGFRA [26]

Nguồn: Lasota J. and Miettinen M. (2008), *Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours*, *Histopathology*. 53(3), tr. 245-66.

1.2.4. Chẩn đoán giai đoạn

Đối với bệnh lý ung thư, chẩn đoán giai đoạn là yếu tố quan trọng để lựa chọn phác đồ điều trị cũng như tiên lượng bệnh. Hầu hết là sử dụng hệ thống phân loại TNM. Theo UICC năm 2002 lần xuất bản thứ 6 chưa có hệ thống phân loại TNM đặc biệt đối với GISTs. Dựa vào dữ liệu phân tích từ nghiên cứu của hiệp hội giải phẫu bệnh Hoa Kỳ – AFIP, hệ thống phân chia giai đoạn TNM cho GISTs đã được phát triển và được công bố trong hệ thống phân chia giai đoạn TNM lần thứ 7 – 2010. Mặc dù hệ thống phân chia T và N cũng tương tự như đối với các bệnh khác, tuy nhiên với GISTs ở các vị trí khác nhau có cách phân chia giai đoạn khác nhau. Dựa vào hệ thống phân

chia giai đoạn TNM của bệnh mà các thầy thuốc có thể đánh giá được nguy cơ di căn và tiên triển của bệnh [70].

Cách phân loại này có ý nghĩa trong tiên lượng bệnh.

T: U nguyên phát (Ở tất cả các vị trí u nguyên phát)

Tx: U nguyên phát không xác định được

To: Không có u nguyên phát

T₁: U ≤ 2 cm

T₂: U có kích thước 2 – 5 cm

T₃: U có kích thước 5 – 10 cm

T₄: U > 10 cm

N: Hạch vùng

Nx: Hạch vùng không xác định được

No: Không có hạch vùng di căn

N1: Di căn hạch vùng

M: Di căn xa

Mo: Không có di căn xa

M1: Di căn

Phân loại giai đoạn

Đối với dạ dày

	Độ mô học
Giai đoạn 1A: T1-2 No Mo	Thấp
Giai đoạn 1B: T3 No Mo	Thấp
Giai đoạn II: T1,2 No, Mo	Cao
T4 No Mo	Thấp
Giai đoạn IIIa: T3 No Mo	Cao
Giai đoạn IIIb: T4 No Mo	Cao
Giai đoạn IV: Bất cứ T N1 Mo	Bất cứ
Bất cứ T bất cứ N và M1	Bất cứ

Đối với ruột non

	Độ mô học
Giai đoạn I: T1-2 No Mo	Thấp
Giai đoạn II: T3 No, Mo	Thấp
Giai đoạn IIIa: T1 No Mo	Cao
T4 No Mo	Thấp
Giai đoạn IIIb: T2,3,4 No Mo	Cao
Giai đoạn IV: Bất cứ T N1 Mo	Bất cứ
Bất cứ T bất cứ N và M1	Bất cứ

Ghi chú: Đối với dạ dày có thể áp dụng cho GISTs ở mạc nối tiên phát, u đơn độc.

Đối với ruột non có thể áp dụng cho GISTs ở những vị trí ít gặp hơn như: Thực quản, đại tràng, trực tràng, mạc treo.

1.2.5. Chẩn đoán phân biệt

- U cơ trơn đường tiêu hóa: U lành tính của mô cơ trơn đường tiêu hóa. Bệnh hay gặp nhất ở thực quản, chiếm khoảng 75% các khối u lành tính đường tiêu hóa. Ngoài ra, các vị trí khác cũng hay gặp u cơ trơn là đại tràng và trực tràng. Đa số các u cơ trơn đường tiêu hóa có nguồn gốc từ lớp cơ trơn, số nhỏ còn lại xuất phát từ cơ niêm của ống tiêu hóa. Do bản chất lành tính của khối u, chỉ phát triển đẩy lùi niêm mạc chính vì vậy triệu chứng lâm sàng chủ yếu là gây bí tắc, ít khi gây ra các triệu chứng như chảy máu. Triệu chứng đau thường rất ít gặp [35].

Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh có thể gợi ý chẩn đoán phân biệt với u mô đệm dạ dày ruột bởi đặc điểm xâm lấn. Tuy nhiên với các trường hợp u nhỏ, rất khó để có thể phân biệt khối u cơ trơn với GISTs cũng như sarcoma cơ trơn. Chẩn đoán phân biệt vẫn cần phải dựa vào xét nghiệm mô bệnh học.

- U nguyên bào cơ trơn: Thường là u lành tính của mô cơ trơn rất nguyên thủy. Tuy nhiên đây là một bệnh hiếm gặp.

- Sarcome cơ trơn hay leiomyosarcoma: Đây là bệnh lý ác tính xuất phát từ tế bào cơ trơn của thành ống tiêu hóa hoặc các mô cơ trơn khác.

Về mặt lâm sàng, sarcoma cơ trơn ống tiêu hóa thường có xu hướng phát triển trong lòng ống nên hầu hết BN đến viện trong bệnh cảnh tắc ruột do khối u gây bí tắc. GISTs lại có xu hướng phát triển ra bên ngoài là chủ yếu.

- U tế bào schwann: U của hệ thần kinh ngoại biên bắt đầu từ lớp bao thần kinh

Để chẩn đoán phân biệt với các bệnh trên, xét nghiệm mô bệnh học và HMMD vẫn là xét nghiệm tiêu chuẩn để đưa ra chẩn đoán xác định bệnh. Trong một số trường hợp khó xác định cả trên mô bệnh học và HMMD, xét nghiệm gen có thể được thực hiện tại một số nơi có điều kiện để chẩn đoán cũng như tiên lượng bệnh.

1.3. Điều trị

1.3.1. Nguyên tắc điều trị

Điều trị GISTs cũng giống như điều trị các bệnh lý ác tính khác là điều trị đa mô thức với sự kết hợp các phương pháp điều trị, tùy thuộc vào giai đoạn bệnh.

Khác với các bệnh lý ung thư khác, do GISTs có thể xuất hiện ở vị trí khác nhau của đường tiêu hóa, từ thực quản đến trực tràng. Chính vì vậy, các phương pháp điều trị khác nhau phụ thuộc vào vị trí khối u trên ống tiêu hóa. Tuy vậy, phương pháp PT vẫn là phương pháp đóng vai trò chủ đạo trong điều trị GISTs. Với sự ra đời của các thuốc ức chế tăng sinh mạch, việc điều trị toàn thân bằng imatinib cũng đóng một vai trò quan trọng không chỉ trong điều trị triệt căn mà còn cả trong giai đoạn tiến triển, di căn.

1.3.2. Điều trị phẫu thuật

Đối với GISTs, PT vẫn đóng vai trò là phương pháp điều trị căn bản nhất, đóng vai trò quan trọng trong điều trị bệnh, đặc biệt trong trường hợp giai đoạn sớm.

1.3.2.1. Nguyên tắc điều trị phẫu thuật (PT).

Điều trị PT đối với GISTs cần đánh giá một cách kỹ lưỡng. Quyết định điều trị phụ thuộc vào các yếu tố: chẩn đoán xác định mô bệnh học trong khi PT, vị trí u, kích thước u, mức độ lan rộng của tổn thương và biểu hiện lâm sàng của bệnh tại thời điểm PT.

❖ Chẩn đoán xác định mô bệnh học trước mổ.

Đối với GISTs, chẩn đoán xác định bệnh bằng mô bệnh học trước PT là không nhất thiết phải có. Những trường hợp BN trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh nghi ngờ tổn thương là GISTs, ở giai đoạn có thể PT được và thể trạng BN cho phép, quyết định PT không nhất thiết phải có mô bệnh học trước mổ.

Mô bệnh học trước PT chỉ cần thiết trong một số trường hợp cần khẳng định tổn thương di căn xa (di căn gan) hoặc trong các trường hợp tiến triển tại chỗ cần điều trị tân bổ trợ bằng imatinib.

❖ Kích thước u.

Tất cả các khối u nghi ngờ tổn thương GISTs trên chẩn đoán hình ảnh có kích thước > 2 cm cần phải được PT. Điều này đã được đồng thuận trong các hướng dẫn điều trị hiệp hội ung thư Hoa Kỳ, ESMO hay hiệp hội ung thư Canada, hay tại các nước châu Á như Hàn Quốc, Nhật Bản [61],[71].

Đối với các khối u có kích thước nhỏ hơn, quyết định điều trị PT, theo dõi và xử lý chưa có sự đồng thuận và nhất trí trong các hướng dẫn điều trị.

❖ Điều trị tân bổ trợ.

Đối với các trường hợp ranh giới giữa mổ được và không mổ được thì việc điều trị tân bổ trợ bằng imatinib trước mổ là cần thiết.

❖ Diện cắt an toàn.

Lý tưởng nhất PT GISTs đảm bảo lấy toàn bộ khối u và vỏ khối u. Cắt đoạn dạ dày và ruột được khuyến cáo để đảm bảo diện cắt an toàn, việc PT rộng rãi hơn là không cần thiết. Các nghiên cứu cũng cho thấy, diện cắt

còn tế bào ung thư hay không (R0, R1 và R2) có ý nghĩa thực sự ảnh hưởng đến kết quả điều trị [11].

❖ **Vấn đề nạo vét hạch.**

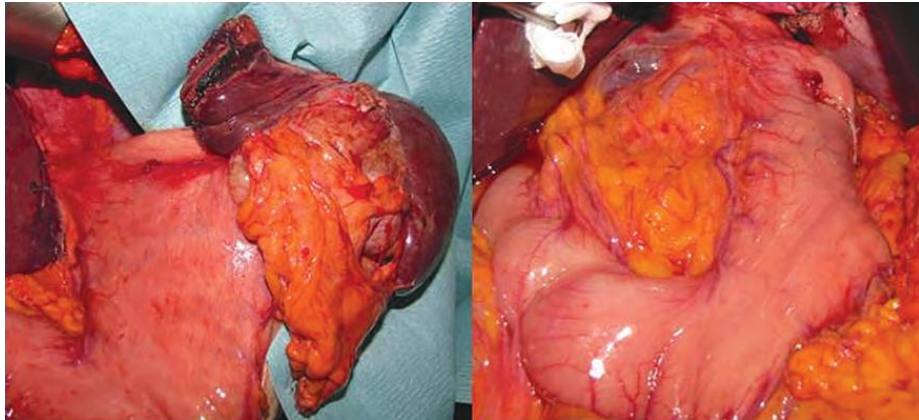
Nạo vét hạch thường qui không cần thiết vì GISTs hiếm khi di căn hạch. Một nghiên cứu trên 210 BN GISTs dạ dày được PT cắt dạ dày bán phần và nạo vét hạch chuẩn, tỷ lệ di căn hạch là <1% (2/210 BN), chính bởi tỷ lệ di căn hạch thấp này, nạo vét hạch thường quy là không cần thiết [72]. Hơn nữa nghiên cứu này còn cho thấy, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa những BN được nạo vét hạch thường quy với những BN không được nạo vét hạch, tỷ lệ sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ là như nhau giữa 2 nhóm [11],[72].

❖ **Đánh giá tổn thương trong phẫu thuật.**

Đánh giá toàn bộ ổ bụng trong quá trình PT là hết sức quan trọng. Di căn gan và di căn phúc mạc là cơ quan di căn thường gặp của GISTs.

Tình trạng khối u đã vỡ vỏ hay chưa cũng là một thông tin quan trọng cần đánh giá trong phẫu thuật. Trong hệ thống phân loại yếu tố nguy cơ NIH cải biên 2008, tất cả các trường hợp khối u đã vỡ vỏ đều được coi là yếu tố nguy cơ cao và cần thiết phải điều trị bổ trợ bằng imatinib sau PT.

Thông tin về tình trạng u đã phá vỡ vỏ hay chưa (kể cả ở thời điểm PT hoặc tiến triển tự nhiên) không được đưa vào hệ thống phân chia giai đoạn của TNM. Tuy nhiên, một số hệ thống phân chia nguy cơ tái phát đã đưa yếu tố kích thước u và sự toàn vẹn của khối u là các yếu tố tiên lượng bệnh độc lập [50],[73],[74].

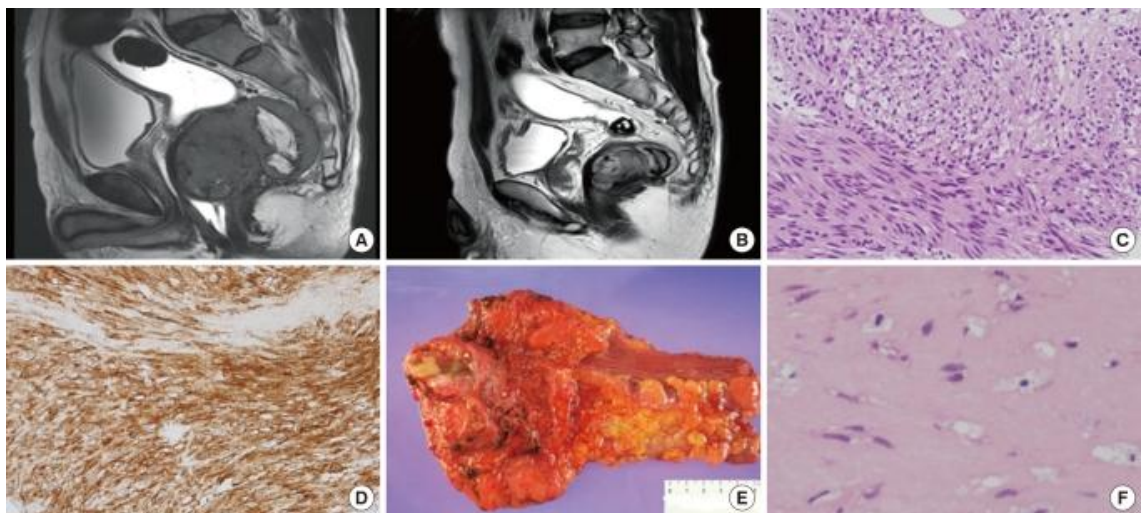


Hình 1.10. Phẫu thuật cắt bán phần dạ dày, một phần gan, lách do GISTs dạ dày xâm lấn [50]

Nguồn Rutkowski P., Gronchi A., Hohenberger P. et al (2013), Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs): the EORTC STBSG experience, Ann Surg Oncol. 20(9), tr. 2937-43.

1.3.2.2. Điều trị phẫu thuật theo vị trí.

Do GISTs có thể xuất hiện tại bất cứ vị trí nào của ống tiêu hóa, đôi khi là ngoài ống tiêu hóa như: khoang sau phúc mạc, mạc treo ruột hay mạc nối lớn. Ở các vị trí khác nhau, việc PT cũng có những khác nhau để đảm bảo nguyên tắc PT trong điều trị bệnh đã nêu ở trên.



Hình 1.11. Hình ảnh GISTs trực tràng được điều trị tân bổ trợ imatinib 9 tháng và PT bảo tồn cơ thắt [75]

A. Hình ảnh MRI tiểu khung: GISTs trực tràng.

- B. Hình ảnh MRI tiêu khung: GISTs trực tràng sau 9 tháng điều trị tân bổ trợ imatinib.
- C. Hình ảnh vi thể sinh thiết kim khối u trước mổ (nhuộm HE, độ phóng đại 400 lần).
- D. Hình ảnh nhuộm HMMD CD-117 dương tính bệnh phẩm sinh thiết kim trước mổ.
- E. Hình ảnh đại thể sau mổ GISTs trực tràng.
- F. Hình ảnh vi thể khối u sau điều trị 9 tháng imatinib (nhuộm HE, độ phóng đại 400 lần).

Nguồn: Yoon K. J., Kim N. K., Lee K. Y. et al (2011), Efficacy of imatinib mesylate neoadjuvant treatment for a locally advanced rectal gastrointestinal stromal tumor, J Korean Soc Coloproctol. 27(3), tr. 147-52.

1.3.3. Điều trị bổ trợ imatinib

Những năm trước đây, việc điều trị GISTs phẫu thuật là phương pháp gần như duy nhất, hóa trị và xạ trị hầu như không có hiệu quả đối với GISTs.

Từ khi có sự ra đời của thuốc kháng tyrosine kinase – imatinib, điều trị GISTs đạt được những bước tiến dài. Với hiệu quả của thuốc trên những BN ở giai đoạn di căn hoặc tái phát, điều trị bổ trợ sau PT và điều trị tân bổ trợ đối với GISTs đã được áp dụng và thu được kết quả rất khả quan. Trước khi điều trị, việc đánh giá nguy cơ tái phát của BN là rất quan trọng. Hiện nay các tác giả đều sử dụng hệ thống phân nguy cơ tái phát NIH cải biên. Hướng dẫn điều trị của NCCN hay ESMO đều thống nhất chỉ định điều trị imatinib bổ trợ được áp dụng cho các BN được đánh giá mức độ nguy cơ cao dựa theo hệ thống phân loại NIH cải biên năm 2008 với ước tính mức độ nguy cơ di căn khoảng 30-50% [61],[76].

Bảng 1.1: Phân loại mức độ nguy cơ GISTs theo NIH cải biên - 2008 [77]

Phân mức nguy cơ	Kích thước khối u (cm)	Số nhân chia/ 50 vi trường	Vị trí u nguyên phát
Nguy cơ rất thấp	< 2.0	≤ 5	Mọi vị trí
Nguy cơ thấp	2.1 – 5.0	≤ 5	Mọi vị trí
Nguy cơ trung gian	2.1- 5	> 5	Dạ dày
	< 5.0	6-10	Mọi vị trí
	5.1 -10	≤ 5	Dạ dày

Nguy cơ cao	Mọi kích thước	Mọi chỉ số nhân chia	Khối u phá vỡ vỏ
	> 10	Mọi chỉ số nhân chia	Mọi vị trí
	Mọi kích thước	> 10	Mọi vị trí
	> 5.0	> 5	Mọi vị trí
	2.1 – 5.0	> 5	Không phải dạ dày.
	5.1- 10.0	≤ 5	Không phải dạ dày.

Nguồn: Joensuu H. (2008), Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor, Hum Pathol. 39(10), 1411-9.

Dựa vào kết quả nghiên cứu SSG VIII, thời gian điều trị bổ trợ imatinib chuẩn là 36 tháng, so với 12 tháng trước đây. Đối với những BN được điều trị tân bổ trợ trước, tổng thời gian điều trị bằng imatinib là 36 tháng.

Dựa vào kết quả nghiên cứu ACOSOG Z9001, liều điều trị bổ trợ cho BN GISTs nguy cơ cao là 400mg/ngày. Đối với BN có đột biến exon 9 có nguy cơ cao kháng imatinib thì tăng gấp đôi liều với liều điều trị là 800mg được khuyến cáo sử dụng [78],[79].

1.3.4. Điều trị tân bổ trợ imatinib

Điều trị PT là lựa chọn điều trị tại chỗ duy nhất điều trị triệt căn đối với GISTs. Tuy nhiên, không phải tất cả các trường hợp BN đều có thể PT được.

Từ kết quả nghiên cứu sử dụng imatinib cho BN ở giai đoạn muộn cho tỷ lệ đáp ứng cao, với đáp ứng toàn bộ bao gồm đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) và đáp ứng một phần (ĐUMP) > 60%, các thầy thuốc đã nghĩ đến điều trị imatinib tân bổ trợ [80],[81]. Một số thử nghiệm lâm sàng đã sử dụng điều trị imatinib tân bổ trợ cho các trường hợp đánh giá trước mổ không cắt được khối u nguyên phát, nằm ranh giới giữa PT được và không; hoặc trong các trường hợp giảm thiểu các tổn thương tại các cơ quan di căn để có thể PT triệt căn. Hoặc một số trường hợp điều trị tân bổ trợ tăng khả năng bảo tồn các cơ quan (đặc biệt GISTs trực tràng). Tựu chung lại, mục đích điều trị tân bổ trợ nhằm tăng khả năng PT triệt căn hoặc tăng khả năng bảo tồn cơ quan. Tuy

nhiên cho đến hiện nay, chưa có một đồng thuận chính thức nào được đưa ra để có thể cụ thể hóa đối tượng nào cần được điều trị tân bổ trợ.

Liều điều trị: Các nghiên cứu hồi cứu đều sử dụng liều imatinib 400mg/ngày giống liều tiêu chuẩn. Cũng giống như điều trị bổ trợ, nếu có đột biến exon 9 và BN cần phải điều trị tân bổ trợ, liều điều trị khuyến cáo của imatinib là 800mg/ngày [61].

Đánh giá đáp ứng: BN được điều trị tân bổ trợ bằng imatinib cần được theo dõi tại các trung tâm có kinh nghiệm, có đội ngũ đa chuyên khoa ung thư để có thể theo dõi và điều trị cho BN. Đánh giá đáp ứng thường xuyên trong quá trình điều trị là rất cần thiết. Từ tháng thứ 3 đến tháng 12, đánh giá bệnh thường xuyên để có thể can thiệp PT bất cứ khi nào khả dĩ.



Trước điều trị GISTs



Sau 12 tháng điều trị imatinib

Hình 1.12. Hình ảnh CT – scanner ổ bụng GISTs dạ dày trước và sau điều trị imatinib 12 tháng [50]

Nguồn: Rutkowski P., Gronchi A., Hohenberger P. et al (2013), Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs): the EORTC STBSG experience, Ann Surg Oncol. 20(9), tr. 2937-43.

Đáp ứng muộn có thể thấy trên các BN mà trước đó bệnh ổn định. Thông thường đáp ứng u ở mức tối đa trong vòng 6-12 tháng sau điều trị. Đánh giá đáp ứng sau thời điểm điều trị 3 tháng là rất quan trọng, nếu sau 3 tháng điều

trị, khối u tiên triển cần xem xét chuyển phương pháp điều trị khác (chuyển điều trị Sunitinib).

Thời gian điều trị: Thời gian điều trị imatinib tối ưu trong điều trị tân bổ trợ chưa được xác định rõ ràng. Quyết định điều trị imatinib bao lâu, khi nào PT được cân phải được cân nhắc thận trọng và tùy từng trường hợp cụ thể. Đối với các BN có khối u lớn, đánh giá đáp ứng chậm hoặc những trường hợp PT chưa thể lấy hết được tổn thương, thời gian điều trị tối đa imatinib là 12 tháng, miễn là khối u vẫn còn đáp ứng trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh [50],[61],[82].

Chính vì điều này, việc đánh giá thời điểm lúc nào PT được, điều trị đến khi nào là rất quan trọng, đòi hỏi cần có đội ngũ thầy thuốc ở nhiều lĩnh vực (tumor board) có kinh nghiệm nhằm đạt được hiệu quả điều trị cao nhất cho BN. Vì vậy, các trường hợp điều trị tân bổ trợ bằng imatinib nên được tiến hành tại các cơ sở điều trị có kinh nghiệm [61],[83].

Điều trị sau PT: Những BN được điều trị tân bổ trợ, sau đó được PT thì cần tiếp tục điều trị bổ trợ bằng imatinib cho những BN này để đạt được tổng thời gian điều trị imatinib là đủ 3 năm [61],[84].

1.3.5. Điều trị giai đoạn không còn chỉ định phẫu thuật cắt bỏ u được

Trước năm 2000, điều trị GISTs tái phát di căn vẫn là khó khăn cho các thầy thuốc do tại thời điểm đó chưa có phương pháp điều trị nào có hiệu quả trong điều trị GISTs [12],[15].

Khi các nhà khoa học phát hiện ra đột biến gen KIT hoặc PDGFRA là nguyên nhân kích thích tăng sinh của các tế bào ung thư GISTs thì cuộc cách mạng trong điều trị GISTs bước sang một thời kì mới. Các thuốc TKIs trong điều trị đã đem lại hiệu quả lớn trong điều trị bệnh, không chỉ ở giai đoạn tái phát di căn mà còn trong điều trị bổ trợ cũng như tân bổ trợ. Điển hình của nhóm thuốc này là imatinib hay tên thương mại là Glivec tại các nước châu Á,

châu Âu hay Gleevec tại Hoa Kỳ.

1.3.5.1. Imatinib

Năm 1993 một loại thuốc mới được sản xuất có tên STI-571 (Glivec, Gleevec, imatinib mesylat). Thuốc với cơ chế ức chế chọn lọc tyrosine kinase c-abl, bcr - abl, c - kit và PDGFR, tương tác với protein này ở vị trí gắn với ATP. Tế bào u sẽ ngừng tăng sinh và đi vào con đường chết theo chương trình (apoptosis). Ban đầu nó được dùng để điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Sau đó được khuyến cáo sử dụng cho các loại u khác có bộc lộ bất thường protein tyrosine kinase hoạt hóa. GISTs là một trong số các loại u đó, cụ thể là có đột biến gen c - kit. BN đầu tiên được điều trị là một người Phần Lan, tại Bệnh viện Dana Farber ở Boston do bác sỹ George Demetri đề nghị vào tháng 3 năm 2000. BN này đã được điều trị bằng nhiều loại hóa chất nhưng đều thất bại. Sau khi dùng Glivec thì đáp ứng rất tốt. Sau đó, các thử nghiệm pha I, II đã được tiến hành và hoàn tất ở Mỹ và châu Âu với kết quả rất ngoạn mục [85]. Đến năm 2001, FDA đã chính thức cấp phép lưu hành và chỉ định điều trị GISTs giai đoạn không còn khả năng PT được bằng imatinib[86]. Từ đó cho đến nay, imatinib là chỉ định đầu tay của BN GISTs giai đoạn không còn chỉ định PT, tái phát hoặc di căn [61],[71].

1.3.5.2. Các TKIs khác

Sunitinib (Sutent)

Sunitinib là một TKI ức chế nhiều điểm trong con đường tín hiệu tăng sinh tế bào. Sunitinib hay còn được biết đến với tên SU-1124 hay Sutent, đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị bước 2 GISTs, sau khi thất bại với imatinib [87],[88].

Tương tự như imatinib, hiệu quả của sunitinib cũng phụ thuộc vào từng chủng đột biến gen. Trong một nghiên cứu pha II về hiệu quả của sunitinib trên 97 BN GISTs di căn đã thất bại với imatinib cho thấy, tỷ lệ BN đạt lợi ích

lâm sàng (ĐUHT hoặc bệnh giữ nguyên (BGN)) ở nhóm có đột biến gen KIT ở exon 9 nguyên phát (58 %) hoặc không có đột biến gen KIT hoặc đột biến gen PDGFRA (KIT wild-type hoặc PDGFRA mutation- 56%) là cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có đột biến gen KIT ở exon 11 (34%). Sự khác biệt về thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ cũng được chứng minh có hiệu quả hơn ở nhóm đột biến gen KIT ở exon 9 và đột biến gen PDGFRA so với nhóm đột biến gen KIT ở exon 11 khi được điều trị với sunitinib [89]. Chính từ kết quả của các nghiên cứu trên, sunitinib được FDA chấp thuận sử dụng cho GISTs đã thất bại hoặc không sử dụng được imatinib. Liều sunitinib được khuyến cáo sử dụng là 50mg/ngày trong 4 tuần liên tiếp, nghỉ 2 tuần hoặc dùng liên tục 37,5mg/ngày [83],[90].

Regorafenib

Regorafenib là một TKIs đường uống có cấu trúc gần giống với sorafenib và có đích tác động ức chế lên nhiều đích của hệ kinase bao gồm: KIT, PDGFRA,... Hiệu quả của regorafenib trên các BN GISTs được chứng minh trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha II trên 34 BN GISTs thất bại với imatinib và sunitinib. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đáp ứng 1 phần là 11,7%, 22/34 BN bệnh ổn định trong thời gian ít nhất 16 tuần hoặc lớn hơn. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình đạt 10 tháng [91],[92]. Tháng 2 - 2013, FDA cũng chấp thuận sử dụng regorafenib được sử dụng để điều trị GISTs di căn khi đã thất bại với imatinib và sunitinib.

Ngoài sunitinib và regorafenib, các TKIs khác đang được nghiên cứu trong điều trị GISTs, hứa hẹn đem lại hiệu quả, đặc biệt là khi kháng với các thuốc trên như: sorafenib, ponatinib, nilotinib, pazopanib, ...

1.3.5.3. Vai trò xạ trị

Điều trị triệu chứng: đối với những trường hợp GISTs tiến triển, tái phát di căn có triệu chứng, không đáp ứng với TKIs thì xạ trị cũng là một lựa chọn.

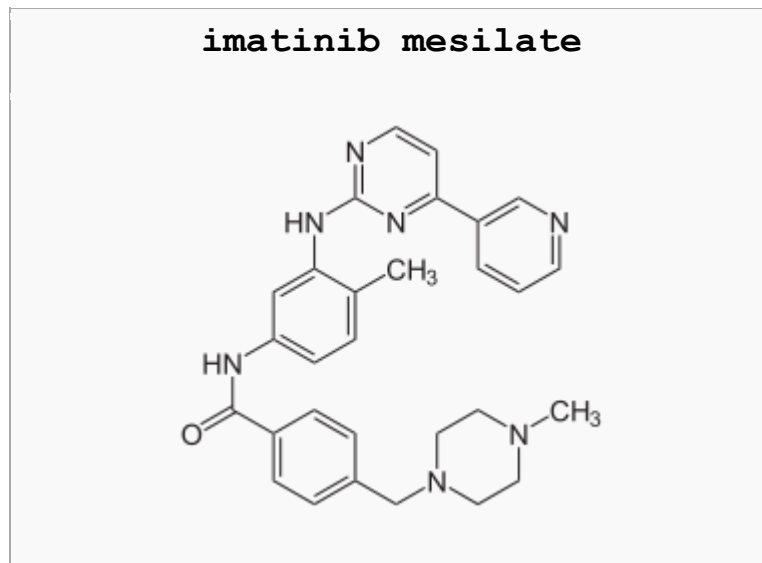
Đặc biệt là đối với các trường hợp GISTs di căn xương. Mặc dù vai trò của xạ trị đối với GISTs rất hạn chế do khối u kháng xạ trị và cho tỷ lệ đáp ứng rất thấp, tuy nhiên khi đã kháng với các thuốc ức chế tyrosin kinase (TKIs), xạ trị lại có lợi ích trong một số BN phù hợp [93],[94]. Một nghiên cứu tiền cứu trên 25 BN GISTs di căn thành bụng và di căn gan, kháng TKIs được điều trị xạ trị cho thấy, tuy tỷ lệ đáp ứng là rất thấp 8% có đáp ứng, tỷ lệ bệnh ổn định đạt được rất cao, 80% BN bệnh ổn định với thời gian > 3 tháng [93].

1.4. Thuốc sử dụng trong nghiên cứu – imatinib

1.4.1. Thuốc nghiên cứu

Hoạt chất: imatinib mesilate

Công thức hóa học: $C_{29}H_{31}N_7O$



Biệt dược: Glivec 100mg viên nén bao phim

1.4.2. Cơ chế tác dụng

Imatinib (Glivec) là một chất ức chế protein kinase phân tử nhỏ, ức chế hoạt động của các BCR-ABL tyrosine kinase (TKIs) cũng như các thụ thể TK: KIT, thụ thể của yếu tố tế bào mầm (SCF) được mã hóa cho các c-KIT proto-oncogene, các thụ thể discoidin miền (DDR1) và (DDR2), thụ thể yếu tố kích thích tạo khúm (CSF-1R) và thụ thể alpha và beta của yếu tố tăng

trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR-alpha và PDGFR-beta). Imatinib cũng có thể ức chế các hoạt động của các tế bào trung gian hoạt hóa của các thụ thể kinase này.

1.4.3. Dược động học

Imatinib được hấp thu rất nhanh sau khi uống. Thuốc được phát hiện trong huyết tương khoảng 30 phút sau khi uống liều 400mg, với thời gian bán hủy trung bình khoảng 20 giờ. Nồng độ huyết tương trung bình tăng khi tăng liều, không có sự thay đổi về động học của imatinib khi dùng liều lặp lại, và sự tích lũy gấp 1,5 - 2,5 lần ở trạng thái ổn định khi dùng liều 1 lần/ngày.

Những thuốc có thể làm tăng nồng độ imatinib trong huyết tương bao gồm: Những chất làm ức chế hoạt động của cytochrome P450 isoenzym CYP3A4 (ví dụ ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin) có thể làm giảm sự chuyển hóa và làm tăng nồng độ imatinib. Có sự tăng đáng kể về sự tồn lưu imatinib (nồng độ cao nhất trong huyết tương (C-max) trung bình của imatinib tăng 26% và diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) của imatinib tăng 40%).

Những thuốc có thể làm giảm nồng độ imatinib trong huyết tương, bao gồm: Những chất gây cảm ứng hoạt động của CYP3A4 có thể làm tăng sự chuyển hóa và làm giảm nồng độ imatinib trong huyết tương ví dụ dexamethasone, phenitoin, cacbamazepine, rifampicin, phenobacbital hoặc hypericum có thể làm giảm đáng kể sự tồn lưu của Glivec trong huyết tương.

95% thuốc được gắn với Albumin và lưu hành trong máu, chính vì vậy nồng độ Albumin trong máu là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong máu. Một số nghiên cứu đã được tiến hành nhằm xác định vai trò tiên lượng của nồng độ Albumin trong máu trước điều trị. Các tác giả đều nhận thấy, nồng độ Albumin trong máu trước điều trị là một yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng và thời gian sống thêm không tiến triển của BN[95]. Tuy

nhiên, khi phân tích đa biến các tác giả lại không thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm. Có thể do nồng độ Albumin trong huyết tương của BN còn bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác dẫn đến kết quả trên.

Một yếu tố nữa cũng tác động đến dược động học và phân bố thuốc là huyết sắc tố (HST). Lưu lượng HST có ảnh hưởng đến sự phân bố thuốc đến các mô từ đó có thể ảnh hưởng đến đáp ứng và hiệu quả điều trị của thuốc [96],[97].

1.4.4. Liều lượng và cách dùng

Liều điều trị cho BN GISTs giai đoạn không PT được là 400mg/ngày.

Cách dùng: dùng một lần/ngày được khuyến cáo uống thuốc sau bữa ăn và uống với nhiều nước để giảm thiểu nguy cơ rối loạn tiêu hóa.

Đối với các BN không thể nuốt được, có thể hòa viên nén vào một ly nước theo một lượng thức uống thích hợp (50ml cho 1 viên 100mg và 200ml cho một viên 400mg) và khuấy đều. Hỗn dịch phải được dùng ngay sau khi viên nén đã tan hoàn toàn.

1.4.5. Chỉ định điều trị trong GISTs

- BN người lớn bị u mô đệm dạ dày ruột – GISTs có CD 117 (+) giai đoạn không còn khả năng PT hoặc tái phát, di căn.

- Điều trị bổ trợ cho BN người lớn GISTs có CD 117 (+) đã PT, có nguy cơ tái phát cao hoặc trung bình theo phân loại NIH cải biên – 2008 của Viện nghiên cứu sức khỏe Hoa Kỳ.

1.4.6. Tác dụng phụ và xử trí tác dụng phụ imatinib

Imatinib được sử dụng dưới dạng đường uống rất tiện lợi cho BN. Cũng giống như các thuốc điều trị đích khác được sử dụng, imatinib được dung nạp rất tốt, hầu hết các tác dụng phụ đều ở mức độ I và II. Chính vì vậy trong hầu hết các trường hợp BN sử dụng thuốc liên tục, ít khi bị gián đoạn do tác dụng phụ của thuốc.

Các tác dụng phụ thường gặp nhất của imatinib khi được sử dụng điều

trị cho BN là: giữ dịch, tiêu chảy, nôn và buồn nôn, mệt mỏi, co cơ, đau bụng, mẩn ngứa hoặc phát ban.

❖ Tác dụng phụ giữ dịch

Biểu hiện của triệu chứng giữ dịch khi sử dụng thuốc là dấu hiệu phù ngoại vi, rất ít khi gặp tràn dịch màng phổi hoặc cổ trướng. Mặc dù báo cáo có gặp tràn dịch màng phổi và tràn dịch màng bụng trên các BN cao tuổi hoặc trên các BN có bệnh tim từ trước. Dấu hiệu hay gặp nhất là phù mi mắt, thường nặng hơn vào buổi sáng và giảm dần vào cuối ngày. Theo báo cáo từ nghiên cứu của tác giả Kim và CS (2015), tác dụng phụ giữ dịch trên các BN GISTs được sử dụng imatinib độ 3 là 1,3% [98].

Điều trị và kiểm soát tác dụng phụ giữ nước chủ yếu là hạn chế muối trong chế độ ăn. Điều trị bằng thuốc lợi tiểu đối với các trường hợp phù mi hoặc giữ dịch do tác dụng phụ thường ít có hiệu quả.

❖ Tác dụng phụ lên hệ tạo huyết

Thiếu máu mãn tính ở mức độ nhẹ là tác dụng phụ thường gặp gây ra sau một thời gian dài sử dụng thuốc. Các BN thiếu máu nặng nên được điều trị bằng thuốc kích thích tăng sinh hồng cầu (Erythropoietin). Một số trường hợp còn có thể gặp hội chứng to đầu chi. Tuy nhiên cơ chế gây hội chứng này trên các BN sử dụng imatinib còn chưa được tìm hiểu rõ [99].

Hạ bạch cầu (BC) do tác dụng phụ của imatinib là rất hiếm gặp. BN có thể tiếp tục sử dụng thuốc nếu lượng bạch cầu hạt (BCH) $\geq 1000/\text{microL}$. Trong trường hợp thuốc gây hạ BC nặng kéo dài mới cần xem xét giảm liều sử dụng thuốc. Rất hiếm gặp các trường hợp ngưng điều trị do tác dụng phụ hạ BC của thuốc [99].

❖ Co cơ – chuột rút

Co cơ là tác dụng phụ kéo dài và gây ảnh hưởng đến cuộc sống và sinh hoạt hàng ngày của BN. Tác dụng phụ gây co cơ do sử dụng imatinib thường xuất hiện ở chân, tay, đặc biệt là cẳng chân sau.

Việc điều trị và kiểm soát tác dụng phụ này chủ yếu là bổ sung thêm Calci và Magie, một số trường hợp có hiệu quả khi điều trị bằng Quinine.

❖ **Nôn, buồn nôn**

Tác dụng phụ nôn và buồn nôn gây ra do sử dụng imatinib là ít gặp. Khuyến cáo nên uống thuốc trong khi ăn làm hạn chế tác dụng phụ nôn và buồn nôn mà không làm giảm sự hấp thu của thuốc

❖ **Khó tiêu**

Tác dụng phụ gây khó tiêu đối với thuốc cũng là ít gặp. Tác dụng phụ này của thuốc có thể hạn chế bằng việc uống thuốc trong bữa ăn, vừa có tác dụng phụ chống nôn vừa làm hạn chế chứng khó tiêu, giảm tiết dịch tiêu hóa.

❖ **Tiêu chảy**

Tác dụng phụ gây tiêu chảy cũng khá thường gặp khi sử dụng thuốc. Tuy nhiên thường chỉ gặp tác dụng tiêu chảy độ I và II, hiếm khi thuốc gây tiêu chảy nặng độ III và IV.

Xử trí tác dụng phụ tiêu chảy của thuốc: Loperamid hoặc Atropin.

❖ **Nổi ban, mẩn trên da**

Nổi ban, mẩn do tác dụng phụ của imatinib thường là nổi ban mẩn dạng dị ứng và thường ở mức độ nhẹ. Tác dụng phụ nổi ban mẩn này thường tự hết khi tiếp tục điều trị mà không cần phải điều chỉnh liều.

❖ **Tăng men gan**

Độc tính gây tăng men gan của thuốc cũng được báo cáo tuy nhiên hiếm gặp. Hơn nữa một số báo cáo còn cho thấy trong một số trường hợp tăng men gan do thuốc có thể sử dụng kèm với corticoid và tiếp tục điều trị được với imatinib[100].

1.5. Các công trình nghiên cứu trên thế giới và trong nước điều trị imatinib cho BN GISTs giai đoạn muộn

1.5.1. Các nghiên cứu trên thế giới

1.5.1.1. Các nghiên cứu pha II

Khởi đầu là nghiên cứu của tác giả Demetri GD năm 2002 đăng trên tạp chí New England Journal of Medicine, kết quả nghiên cứu này cho thấy sử dụng imatinib điều trị 147 BN GISTs giai đoạn tiến xa với liều 400mg/ngày hoặc 600mg/ngày 54% BN đạt đáp ứng, hơn nữa không có sự khác nhau giữa 2 liều điều trị. Các tác dụng phụ của thuốc đều ở mức độ nhẹ hoặc trung bình bao gồm: nôn, buồn nôn, tiêu chảy, mệt mỏi và chuột rút [85].

Một nghiên cứu khác với số lượng BN nhỏ hơn, 56 BN được sử dụng imatinib liên tục với thời gian theo dõi 9,4 năm. Kết quả cho thấy có đến 26% số BN vẫn tiếp tục sử dụng thuốc với tỷ lệ sống thêm 10 năm ước tính đạt 22% [81],[101].

1.5.1.2. Các nghiên cứu pha III

Nghiên cứu SWOG S0033 được nghiên cứu với 2 liều điều trị imatinib 400mg/ngày và 800mg/ngày kết quả cho được cũng rất ấn tượng. Báo cáo kết quả tại hội nghị ASCO 2014 với thời gian theo dõi 8 năm cho thấy, 180/695 BN (chiếm 26%) vẫn còn sống tại thời điểm nghiên cứu với tỷ lệ sống thêm 10 năm ước tính là 22%. So với thời điểm trước khi điều trị với imatinib, thời gian sống thêm trung bình của BN GISTs đã tăng lên gấp hơn 3 lần (18 tháng so với 57 tháng) [102].

**** Liều điều trị***

Nghiên cứu phân tích cộng gộp (meta-analysis) công bố gần đây nhất năm 2010 về liều imatinib được sử dụng trong điều trị GISTs tái phát và di căn đã đưa ra 2 kết luận sau [103]: Với thời gian theo dõi 45 tháng, liều điều trị bằng imatinib lớn hơn 400mg/ ngày có cải thiện PFS tuy không nhiều

nhưng vẫn có ý nghĩa thống kê với HR = 0,89 (95% CI: 0,79 – 1,0). Thời gian sống thêm toàn bộ và đáp ứng điều trị giữa 2 nhóm là không có sự khác biệt.

*** Thời gian điều trị**

Thời gian điều trị imatinib tối ưu cho BN GISTs tái phát di căn được xác định trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Pháp, kết quả nghiên cứu cho thấy, điều trị đến khi BTT là lựa chọn tốt nhất đối với BN GISTs ở giai đoạn tiến xa [104]. Việc điều trị ngắt quãng tăng khả năng tái phát và tiến triển ở những BN này, chính vì vậy điều trị ngắt quãng imatinib không được khuyến cáo trừ khi bắt buộc phải sử dụng do tác dụng phụ của thuốc.

*** Ảnh hưởng đột biến gen đến kết quả điều trị imatinib.**

Đánh giá tình trạng đột biến được khuyến cáo trên tất cả các BN GISTs tái phát di căn bởi đây là một yếu tố tiên lượng đáp ứng ảnh hưởng đến kết quả điều trị bởi các đột biến gen KIT và PDGFRA có ảnh hưởng đến đáp ứng của imatinib [89],[105].

Mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen với kết quả điều trị imatinib được báo cáo trong nghiên cứu trên 127 BN GISTs được điều trị với imatinib, tỷ lệ đột biến gen KIT là 88% và đột biến gen PDGFRA là 4,7%. Kết quả cho thấy, đột biến gen KIT đáp ứng tốt hơn với imatinib trong khi đó, đột biến gen PDGFRA lại kháng với imatinib[89]. Trong các BN có đột biến gen KIT, những BN đột biến tại exon 11 lại có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với đột biến ở exon 9 hoặc không có đột biến gen KIT, với tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 84%, 48% và 0%. Nhận định này được khẳng định rõ ràng hơn nữa trong nghiên cứu trên số lượng BN lớn hơn 324 BN GISTs. Kết quả từ nghiên cứu này cũng cho thấy, đột biến gen KIT trên exon 11 có tỷ lệ đáp ứng là cao hơn hẳn so với đột biến trên exon 9 (72% so với 44%). Đồng thời đột biến exon 11 có thời gian sống thêm không tiến triển là cao hơn so với đột biến KIT trên exon 9 (25 tháng so với 13 tháng) [106]. Trong nghiên cứu phân tích

cộng gộp trên các BN GISTs tái phát di căn tại Hoa Kỳ cho thấy, sử dụng imatinib liều cao (800mg/ngày so với 400mg/ngày) có lợi ích tăng thời gian sống thêm không tiến triển đối với BN có đột biến gen KIT trên exon 9 (PFS 3 năm: 25% so với 0%). Tuy nhiên lợi ích về thời gian sống thêm toàn bộ là không thay đổi [61].

*** Ảnh hưởng của một số yếu tố đến kết quả điều trị**

Chỉ số bạch cầu hạt trước điều trị: Mối liên quan giữa chỉ số BCH trước điều trị và hiệu quả điều trị GISTs đã được đề cập đến trong một số nghiên cứu. Tuy nhiên vai trò của yếu tố này chưa được nhắc đến nhiều do chỉ số này bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác.

Nồng độ HST trước điều trị: Đối với BN GISTs giai đoạn tiến triển, không còn khả năng PT hoặc đã có di căn xa, nồng độ HST cũng là một yếu tố tiên lượng của bệnh. Các nghiên cứu của tác giả Rutkowski năm 2006 và 2007, hay nghiên cứu của tác giả Yeh CN (2011) và cộng sự đều cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ HST trước điều trị với kết quả điều trị imatinib của BN GISTs giai đoạn không còn khả năng PT. Các tác giả đều cho rằng, các BN có chỉ số HST trước điều trị bình thường có tiên lượng tốt hơn so với nhóm còn lại. Các tác giả đều đưa ra giải thích do ảnh hưởng của nồng độ HST đến dược động học cũng như phân bố của thuốc từ đó ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị của imatinib. Ngoài ra, một nguyên nhân quan trọng nữa là thể trạng chung của BN cũng như giai đoạn bệnh. Những BN có chỉ số HST thấp thường ở giai đoạn muộn, thể trạng suy giảm do bệnh. Có thể đây chính là nguyên nhân quan trọng hơn ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

Nồng độ Albumin huyết tương trước điều trị: 95% thuốc sau khi hấp thu qua đường uống được gắn với Albumin và lưu hành trong máu đến các mô điều trị. Chính vì vậy, nồng độ thuốc trong huyết tương được quyết định chủ yếu bằng nồng độ Albumin trong huyết tương. Nồng độ thuốc trong huyết tương chính là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến đáp ứng cũng như hiệu quả

điều trị của thuốc. Nghiên cứu của tác giả Demetri (2009) đăng trên tạp chí Journal of Clinical Oncology đã khẳng định điều này [95]. Trước đó, tác giả Rutkowski (2007) cũng đã cho thấy, nồng độ Albumin trước điều trị bình thường cũng là một yếu tố tác động tốt đến thời gian sống thêm của BN GISTs giai đoạn không thể PT được [107].

1.5.2. Các nghiên cứu trong nước

Tại nước ta hiện nay, các nghiên cứu GISTs chủ yếu về giai đoạn PT được như nghiên cứu của tác giả Bùi Trung Nghĩa (2011) tại bệnh viện Việt Đức [108]. Các nghiên cứu về điều trị giai đoạn không mổ được ít được thực hiện. Chủ yếu là các nghiên cứu nhỏ lẻ với số lượng BN chưa đủ nhiều. Các nghiên cứu chủ yếu tập trung đánh giá tỷ lệ đáp ứng của thuốc, ít có nghiên cứu nào đánh giá thời gian sống thêm của BN.

Một trong những nghiên cứu đầu tiên được thực hiện là nghiên cứu của tác giả Phạm Duy Hiển và Nguyễn Tuyết Mai (2010), đây là một nhánh của đề tài khoa học cấp nhà nước. Trong đó 35 BN GIST giai đoạn tái phát, di căn được điều trị bằng imatinib, kết quả cho thấy có đến 65,6% BN đạt đáp ứng, trong đó có 1 trường hợp ĐUHT. Tuy nhiên do thời gian nghiên cứu còn ngắn, các tác giả chưa báo cáo kết quả về sống thêm trên nhóm BN này [13].

Nghiên cứu của tác giả Diệp Bảo Tuấn (2016) với 43 BN ở nhóm giai đoạn muộn được điều trị bằng imatinib cho tỷ lệ đáp ứng là 58,7% [109]. Nghiên cứu của tác giả Mai Trọng Khoa và CS với 35 BN GISTs cho tỷ lệ đáp ứng là 60,0% BN đạt đáp ứng với imatinib, trong đó tỷ lệ ĐUHT là 2,9% (1BN), ĐUMP 57,1%; BGN 34,2 BGN và BTT 5,8% [110]. Các nghiên cứu của các tác giả trên đều cho tỷ lệ đáp ứng cũng như tỷ lệ kiểm soát bệnh tốt của thuốc đối với BN GISTs ở nước ta. Tuy nhiên kết quả sống thêm cũng như các yếu tố liên quan còn ít được nói đến.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

BN được chẩn đoán GISTs giai đoạn không còn chỉ định PT, có kết quả nhuộm HMMD CD 117 (+), được điều trị imatinib đường uống tại Bệnh viện K từ 01/2007 đến 10/2016.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn BN

- BN được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là GISTs, nhuộm HMMD có CD 117 (+), không kể giới, tuổi >18.
- Không PT cắt được u hoặc/và đã di căn:
 - + Di căn 1 hoặc nhiều vị trí.
 - + BN được mổ nhưng u xâm lấn rộng không cắt được u chỉ sinh thiết.
 - + Trên chẩn đoán hình ảnh (MRI, CT...) trước mổ: khối u xâm lấn rộng nhiều tạng xung quanh không thể PT được.
 - + Mổ cấp cứu không cắt được u chỉ sinh thiết: nếu chảy máu, tắc ruột chỉ cầm máu, nối tắt, ...
- Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG=0; 1; 2; 3.
- Có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CT, MRI,...
- Được điều trị bằng imatinib ít nhất 3 tháng tính từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu.
 - BN mới điều trị lần đầu, chưa điều trị hóa chất, xạ trị hay PT trước đó.
 - Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị: Bạch cầu (BC) ≥ 4 (G/l); tiểu cầu (TC) ≥ 100 (G/l); HST ≥ 100 (g/l); AST, ALT ≤ 2 lần giới hạn bình thường; bilirubin toàn phần $\leq 1,5$ lần giới hạn bình thường; creatinin $\leq 1,5$ lần giới hạn bình thường
 - Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ BN

- Các BN trong quá trình điều trị có đáp ứng với thuốc chuyển từ không PT sang PT cắt được u.
- Tái phát sau điều trị imatinib hỗ trợ.
- Các trường hợp chống chỉ định điều trị với thuốc: suy gan, suy thận, hoặc dị ứng với các thành phần của thuốc.
- Phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú.
- 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

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng phối hợp hồi cứu và tiến cứu, không nhóm chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p \cdot (1-p)}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu

α : 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 sống thêm 5 năm bệnh không tiến triển trong nghiên cứu trước đó là 0,513 [97].

ε : Khoảng sai lệch tương đối. Chúng tôi chọn $\varepsilon = 0,2$

Áp dụng công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu lý thuyết là 91 BN. Trong nghiên cứu này, chúng tôi có 188 BN đủ tiêu chuẩn được lựa chọn.

2.3. Các bước tiến hành

Lựa chọn bệnh nhân theo các tiêu chuẩn.

2.3.1. Khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị

BN được chẩn đoán xác định GISTs dựa vào:

- Mô bệnh học: U mô đệm đường tiêu hóa - GISTs .
- Nhuộm HMMD: CD-117 (+).

Bệnh phẩm được sinh thiết qua nội soi đường tiêu hóa, nội soi ổ bụng, hoặc sinh thiết kim xuyên thành hoặc bệnh phẩm sau PT sinh thiết u. Bệnh phẩm có thể của u hoặc của tổn thương di căn.

Chẩn đoán mô bệnh học được thực hiện tại khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện K, Bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện Việt Đức, bệnh viện Quân đội 108, bộ môn giải phẫu bệnh – trường Đại học Y Hà Nội... Các kết quả thực hiện tại các Bệnh viện khác đều được hội chẩn lại tại khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện K.

Khám lâm sàng, cận lâm sàng ghi nhận các đặc điểm về:

- Tuổi, giới,...
- Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện (tháng)
- Các triệu chứng lâm sàng
 - + Đau: Vị trí, tính chất, cường độ đau được đánh giá bằng thang điểm đau của WHO 0-10 (bảng 2.7).
 - + Sút cân.
 - + Mệt mỏi.
 - + Bí đại, tiểu tiện.
 - + U bụng.
 - + Xuất huyết tiêu hóa: nôn máu, đi ngoài phân đen,...
- Chỉ số toàn trạng trước điều trị theo tiêu chuẩn ECOG (xin xem thêm phần phụ lục)
- Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI). Theo Fearon, Strasser, Anker và cs (2011), sụt cân trong hội chứng suy mòn ung thư khi cân nặng giảm trên 20% [111].

- Nội soi ống tiêu hóa:

Vị trí

Hình ảnh trên nội soi: hình ảnh khối u lồi kèm loét bề mặt, thâm nhiễm hay loét sùi

- Chụp CT ổ bụng-tiểu khung đánh giá:

Kích thước u: được tính bằng đường kính lớn nhất đo được, đánh giá trên phương tiện chẩn đoán hình ảnh (chụp CT/hoặc và MRI ổ bụng) được chia thành 2 nhóm: < 10 cm và ≥ 10 cm.

Hoại tử trong u: có hoặc không.

- Vị trí khối u nguyên phát: dựa vào chẩn đoán trên xét nghiệm cận lâm sàng nội soi ống tiêu hóa hoặc xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh hoặc tổn thương trong mổ trước điều trị, xác định vị trí tổn thương ở: dạ dày, ruột non hay vị trí khác (đại trực tràng, mạc treo, thực quản).

- Đánh giá tổn thương di căn: vị trí (cơ quan di căn), kích thước, số lượng,... thông qua: Siêu âm ổ bụng, chụp CT hoặc/và MRI ổ bụng, nội soi khi cần thiết, chụp phổi, CT phổi khi cần thiết...

- Làm các xét nghiệm công thức máu toàn bộ trước điều trị. Ghi nhận các chỉ số

HST - Hemoglobin trước điều trị.

Thấp: < 120 g/l

Bình thường: ≥ 120 g/l

BCH trước điều trị.

Cao: > 5 G/l

Bình thường: 2-5 G/l

Thấp: < 2 G/l

- Làm các xét nghiệm sinh hóa để đánh giá chức năng gan thận, chỉ số Albumin trước điều trị.

Albumin trước điều trị

Bình thường: 35-60 g/l

Thấp: < 35 g/l

- Kết quả xét nghiệm mô bệnh học và HMMD:

+ Mô bệnh học: tế bào hình thoi, tế bào dạng biểu mô và thể hỗn hợp

+ Chỉ số nhân chia: được đánh giá dựa trên kết quả mô bệnh học. Chỉ số nhân chia được xác định bằng số tế bào nhân chia đếm được trên 50 vi trường có độ phóng đại lớn (High-power field - HPF) – vật kính 40 tại vùng có hoạt động nhân chia mạnh nhất.

Thấp: $\leq 5/50$ HPF

Cao: $> 5/50$ HPF

Đối với các trường hợp không rõ hoặc không đọc, các tiêu bản đều được gửi về khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện K để xác định chỉ số nhân chia.

+ Kết quả nhuộm HMMD: CD 117 (+), CD 34.

2.3.2. Tiến hành điều trị với imatinib

Giải thích cho BN về chẩn đoán bệnh, tiên lượng, phương pháp điều trị, nguy cơ, những tác dụng phụ không mong muốn, cách theo dõi phát hiện và phòng ngừa độc tính của thuốc.

Thuốc dùng trong nghiên cứu là imatinib (Glivec), hàm lượng 100mg của nhà sản xuất Novartis (Thụy Sĩ).

Liều lượng: 400mg/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 được khám lại để đánh giá lâm sàng, xét nghiệm máu, đánh giá các tác dụng không mong muốn để có thể điều chỉnh liều thuốc cho thích hợp.

Tất cả BN trong nghiên cứu sau mỗi 3 đợt (3 tháng) điều trị hay khi có triệu chứng nghi ngờ trên lâm sàng đều được đánh giá đáp ứng trên lâm sàng và xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh. Nếu BTT có triệu chứng hay không chịu được tác dụng phụ sau chăm sóc hoặc giảm liều (300mg/ngày) ở bất kỳ thời điểm nào sẽ chuyển điều trị triệu chứng, còn lại sẽ điều trị đến khi BTT nặng hơn.

Xử trí các tình huống thường gặp trong quá trình điều trị:

+ Phù mi: Kiểm soát triệu chứng phù mi theo NCI 2.0 (năm 1999) hướng dẫn xử trí theo mức độ. Nếu BN có triệu chứng phù mi ở mức độ I, không cần xử trí. Với mức độ phù mi mức độ II, cần điều chỉnh chế độ ăn giảm muối, corticoid đường uống: dexamethasole 8mg/ngày trong 7 ngày, có thể sử dụng thuốc lợi tiểu nếu cần, tiếp tục sử dụng thuốc theo liều chuẩn. Độ III: giảm liều imatinib 300mg/ngày, nếu sau đó triệu chứng giảm quay trở lại liều tiêu chuẩn. Nếu triệu chứng phù mi không cải thiện, ảnh hưởng nhiều đến thị lực BN, chuyển chuyên khoa mắt điều trị PT giảm triệu chứng, sau ổn định điều trị trở lại với liều tiêu chuẩn 400mg/ngày.

+ *Di ngoài phân lỏng:*

Phòng: Ăn chế độ ít béo, ít xơ, hạn chế rượu, gia vị cay nóng, caffeine.

Cần phân biệt tiền sử rối loạn tiêu hoá mãn tính hay tiêu chảy do nguyên nhân khác (nhiễm khuẩn) bằng khai thác tiền sử và chế độ ăn uống.

Độ I, II: dùng Loperamid 4mg lần đầu và thêm 2 mg mỗi lần tiêu chảy tiếp theo, tối đa 16mg/ngày. Chống mất nước bằng ORS 1-1,5l, hạn chế nước quả và dùng tiếp liều cũ.

Độ III, IV hay độ 2 điều trị không đỡ sau 48h dùng loperamid liều tối đa hoặc có kèm theo sốt điều trị tiếp Loperamid kết hợp Codein (khởi đầu với liều 30mg/ ngày, có thể tăng lên 60mg/ ngày) 4 lần/ ngày cho tới khi chuyển sang độ I,II hay khỏi, giảm liều imatinib 300mg/ngày. Trường hợp không đỡ, dùng điều trị imatinib, bù dịch bằng cả đường uống và đường truyền. Tiếp tục dùng thuốc trở lại nếu chuyển độ I. Cấy phân nếu cần loại trừ nhiễm khuẩn tiêu hoá và chuyển chuyên khoa tiêu hoá điều trị nếu cần.

+ *Ban trên da*: Kiểm soát ban sần mụn mủ trên da NCCN hướng dẫn sử dụng các steroid bôi tại chỗ ngoài da và kháng sinh (Clindamycin và doxycycline), hạn chế sử dụng các sản phẩm gây khô da sẽ gây kích thích, nóng rát da. Với BN có viêm da nhiễm khuẩn có thể cấy vi khuẩn tại vị trí nghi ngờ làm kháng sinh đồ và xác định tổ chức bị nhiễm khuẩn. Điều trị toàn thân được đặt ra cho các trường hợp: ban nặng (độ II, IV; có nhiễm khuẩn; không đáp ứng với điều trị tại chỗ; ban tái diễn mặc dù đã điều chỉnh liều). Kháng sinh đường uống thường dùng: Tetracyclin, doxycycline. Corticoid toàn thân hạn chế, chỉ dùng trong trường hợp nặng và có theo dõi cẩn thận.

Giảm liều cho trường hợp nặng (độ III, IV) cho đến khi chuyển độ nhẹ hơn (độ I, II). Tạm dừng hay dừng hẳn nếu triệu chứng không được kiểm soát.

Độ I: Tiếp tục điều trị. Bôi tại chỗ kem Hydrocortison hoặc kháng sinh bôi tại chỗ (trên 14 ngày). Đánh giá lại sau 2 tuần. Nếu không cải thiện điều trị như độ II.

Độ II: Tiếp tục điều trị. Bôi corticoid và kháng sinh tại chỗ kéo dài trên 14 ngày, uống doxycycline. Không cải thiện sau 2 tuần đánh giá lại điều trị như độ III, IV.

Độ III, IV: Điều trị triệu chứng: corticoid và kháng sinh tại chỗ, uống doxycycline và giảm liều điều trị 100mg/ngày. Sau 2 tuần đánh giá lại nếu chuyển sang độ I, II hay khỏi có thể trở lại liều bình thường hoặc có thể dừng hay tạm dừng điều trị nếu không cải thiện triệu chứng với chăm sóc và giảm liều.

+ Tăng bilirubin hay men gan gấp 3 lần bình thường: Dừng điều trị. Điều trị nội khoa. Trường hợp tăng dưới 3 lần mức bình thường, điều trị nội khoa và tiếp tục dùng imatinib.

+ Điều trị thuốc phối hợp: Trong quá trình điều trị có sử dụng thêm các thuốc hỗ trợ nhằm hạn chế tối đa các tác dụng phụ như thuốc chống nôn, chống tiêu chảy, kháng sinh, chống viêm trong trường hợp có nhiễm khuẩn kết hợp và các thuốc điều trị triệu chứng khác: giảm ho, giảm đau,...

- Mọi can thiệp, nghỉ thuốc tạm thời hoặc dừng điều trị do tác dụng phụ đều được ghi nhận.

2.3.3. Đánh giá kết quả điều trị

2.3.3.1. Thay đổi chỉ số toàn trạng

Đánh giá chỉ số toàn trạng của BN theo thang điểm ECOG tại các thời điểm: Trước điều trị, sau mỗi tháng tại các lần thăm khám và cấp thuốc cho BN.

Ghi nhận chỉ số toàn trạng trước điều trị và mức đáp ứng tốt nhất trong suốt quá trình điều trị.

2.3.3.2. Đáp ứng

Bao gồm: Đánh giá sự thay đổi kích thước, tính chất khối u; xác định các tỷ lệ đáp ứng theo RECIST 1.1 và mối liên quan giữa đáp ứng điều trị thuốc với một số yếu tố.

- Thời điểm đánh giá: Sau mỗi 3 đợt điều trị kéo dài 3 tháng hoặc khi có các diễn biến bất thường về lâm sàng.

- Phương pháp đánh giá: Thu thập thông tin lâm sàng, cận lâm sàng như trước điều trị. Các tổn thương đích được đo với cùng phương pháp đánh giá và so sánh với trước điều trị. Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng với tổn thương đích RECIST 1.1 – WHO (2009). Gồm 4 mức độ: ĐUHT, ĐUMP, BGN và BTT (Xin xem thêm phần phụ lục- RECIST).

* *Đánh giá tỷ lệ kiểm soát bệnh – Disease control rate:*

Tỷ lệ kiểm soát bệnh = tỷ lệ ĐUHT + tỷ lệ ĐUMP + tỷ lệ BGN.

2.3.3.3. Đánh giá thời gian sống thêm

Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier, bao gồm: sống thêm bệnh không tiến triển, sống thêm toàn bộ tính bằng tháng; liên quan thời gian sống thêm với một số yếu tố.

2.3.3.4. Đánh giá độc tính

Ghi nhận độc tính trước mỗi đợt điều trị cấp thuốc hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng.

Đánh giá độc tính trên huyết học, chức năng gan thận, da và trên các cơ quan khác theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) phiên bản 2.0 (Xem thêm phần phụ lục).

2.4. Các chỉ tiêu, tiêu chuẩn được áp dụng trong nghiên cứu

2.4.1. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST

Chia làm 4 mức độ

- + Đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT): biến mất hoàn toàn các tổn thương đích
- + Đáp ứng một phần (ĐUMP): giảm trên 30% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính của các tổn thương ban đầu.
- + Bệnh giữ nguyên (BGN): không đủ tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng một phần và cũng không đủ tiêu chuẩn đánh giá bệnh tiến triển so với tổng đường kính lớn nhất ở mức thấp nhất từ lúc bắt đầu điều trị.
- + Bệnh tiến triển (BTT): tăng ít nhất 20% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất ở mức nhỏ nhất được ghi nhận từ lúc bắt đầu điều trị.

Một số quy ước

- *Tổn thương đo được*: Là tổn thương có thể đo được chính xác ít nhất một đường kính với đường kính lớn nhất ≥ 20 mm theo các phương pháp thông thường hoặc ≥ 10 mm bằng chụp CT.
- *Tổn thương không đo được*: Là các tổn thương khác các tổn thương nói trên gồm các tổn thương nhỏ (đường kính lớn nhất < 20 mm theo các phương pháp thông thường hoặc < 10 mm bằng chụp CT).
- *Tổn thương đích*: Là tổn thương đo được trên lâm sàng hoặc trên chẩn đoán hình ảnh, mỗi tổn thương có kích thước tối thiểu ≥ 20 mm bằng các phương pháp thông thường hoặc trên 10 mm bằng chụp CT cắt lớp, mỗi cơ quan lấy tối đa là 5 tổn thương là tổn thương đích, tổng cộng 10 tổn thương trên cơ thể và tất cả các cơ quan có tổn thương có đại diện, lấy tổng đường kính của các tổn thương chọn làm tổn thương đích để làm cơ sở đánh giá đáp ứng, các tổn thương đã được tia xạ trước đó không được xem là tổn thương đích. Các tổn thương này được ghi lại lúc trước điều trị.

- *Tổn thương không phải đích*: Tất cả các tổn thương, vị trí bệnh còn lại được coi là các tổn thương không phải đích. Các tổn thương này không cần đo đạc nhưng ghi nhận có hoặc không trong suốt quá trình theo dõi.

- Chỉ số đánh giá đáp ứng thuốc bao gồm:

- + ĐUHT, ĐUMP, BGN, BTT.

- + Tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate): Được tính là tổng của ĐUHT, ĐUMP và BGN.

2.4.2. Phương pháp đánh giá sống thêm

Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Bao gồm sống thêm không tiến triển, sống thêm toàn bộ.

- *Sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)*:

- + Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị imatinib (Glivec) đến khi BTT khi đánh giá đáp ứng khách quan.

- + Đối với BN tử vong mà không có BTT được xem như có BTT tại thời điểm tử vong

- + Đối với BN mất thông tin: sử dụng thông tin ở lần theo dõi cuối cùng

- + Xác định các giá trị trung bình, các xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 3 năm; 5 năm; 8 năm sau điều trị

- + Phân tích mối liên quan giữa sống thêm không tiến triển với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số toàn trạng, vị trí u, tình trạng di căn, các chỉ số trước điều trị...

- *Sống thêm toàn bộ (OS)*

- + Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị imatinib (Glivec) cho đến thời điểm rút khỏi nghiên cứu: Ngày chết do bệnh, ngày mất theo dõi, ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, sau đó không còn thông tin khác hay ngày chết do các nguyên nhân khác.

- + Xác định các giá trị trung bình, các xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 3 năm; 5 năm; 8 năm sau điều trị

- + Phân tích mối liên quan giữa sống thêm không tiến triển với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số toàn trạng, vị trí u, tình trạng di căn, các chỉ số trước điều trị...

2.4.3. Phân độ độc tính

- *Độc tính huyết học, chức năng gan thận*: Đánh giá theo tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của WHO (xem thêm phần phụ lục) [85]

- *Các tác dụng không mong muốn khác: trên hệ tiêu hóa, da, cơ xương khớp*: Dựa vào tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi phiên bản (CTCAE) 4.0 của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ năm 2009 [112]. (xem thêm phần phụ lục)

2.4.4. Thang điểm đánh giá đau

- Triệu chứng đau: Vị trí, tính chất, cường độ đau được đánh giá bằng bảng thang điểm đau của WHO 0-10, được phân làm 3 mức độ: đau ít, đau trung bình, đau nhiều (*xem thêm phần phụ lục*).

2.4.5. Đánh giá toàn trạng (PS) theo chỉ số ECOG và chỉ số khối cơ thể BMI

- Chỉ số toàn trạng (PS) theo ECOG: 0, 1, 2, 3 (*xem thêm phần phụ lục*)

- Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI): gầy, bình thường, béo (*xem thêm phần phụ lục*)

2.5. Thu thập và xử lý số liệu

- Các thông tin được thu thập qua bệnh án nghiên cứu đã thiết kế sẵn (*xem thêm phần phụ lục*)

- Phương pháp thu thập thông tin:

+ Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng: Trước điều trị mỗi đợt điều trị và hoặc khi có triệu chứng bất thường.

+ Viết thư tìm hiểu hoặc gọi điện thoại để thu thập thông tin kết quả điều trị (*xem phần phụ lục*) đối với các BN không lên theo hẹn khám lại. Hoặc đối với các BN chuyên cấp thuốc tại các cơ sở khác.

- Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0

- Các thuật toán thống kê

+ Mô tả: Trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị min, max
 + So sánh các tỷ lệ: Sử dụng test χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Trong trường hợp giá trị mong đợi nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 với hiệu chỉnh Fisher.

+ So sánh các giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng test t ghép cặp với kiểm định Wilcoxon

- Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier

- *Xác định các mốc thời gian*

+ Ngày bắt đầu điều trị với imatinib (Glivec).

+ Ngày xuất hiện BTT khi đánh giá đáp ứng khách quan

+ Ngày BN tử vong

+ Ngày có thông tin cuối cùng

+ Ngày kết thúc nghiên cứu (31/10/2016).

Thời gian theo dõi được tính theo công thức:

+ Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) (tháng) = (ngày có thông tin cuối, ngày chết - ngày vào viện)/30,42.

+ Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) (tháng) = (ngày có thông tin cuối, ngày BTT - ngày vào viện)/30,42

Sử dụng Kaplan-Meier để ước tính thời gian sống thêm. Đây là phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát chưa hoàn tất. Xác suất sống thêm tích lũy được tính toán dựa trên tích xác suất các sự kiện thành phần mỗi khi xuất hiện các sự kiện nghiên cứu. Công thức tính xác suất sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier như sau:

Xác suất sống thêm tại thời điểm xảy ra sự kiện nghiên cứu (chết, tiến triển):

$$P_i = (N_i - D_i)/N_i$$

Trong đó:

P_i : Xác suất sống thêm (toàn bộ, không tiến triển) tại thời điểm i

N_i : Số BN còn sống hoặc sống không tiến triển bệnh tại thời điểm i

D_i : Số BN chết hoặc BTT tại thời điểm i

Xác suất sống thêm tích lũy (toàn bộ, không tiến triển) theo Kaplan-Meier:

$$St_i = P_1 \times P_2 \times \dots \times P_{i-1} \times P_i$$

- Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm:

+ Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh đường cong sống thêm giữa các nhóm.

+ Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ($p=0,05$), tỷ suất nguy cơ HR.

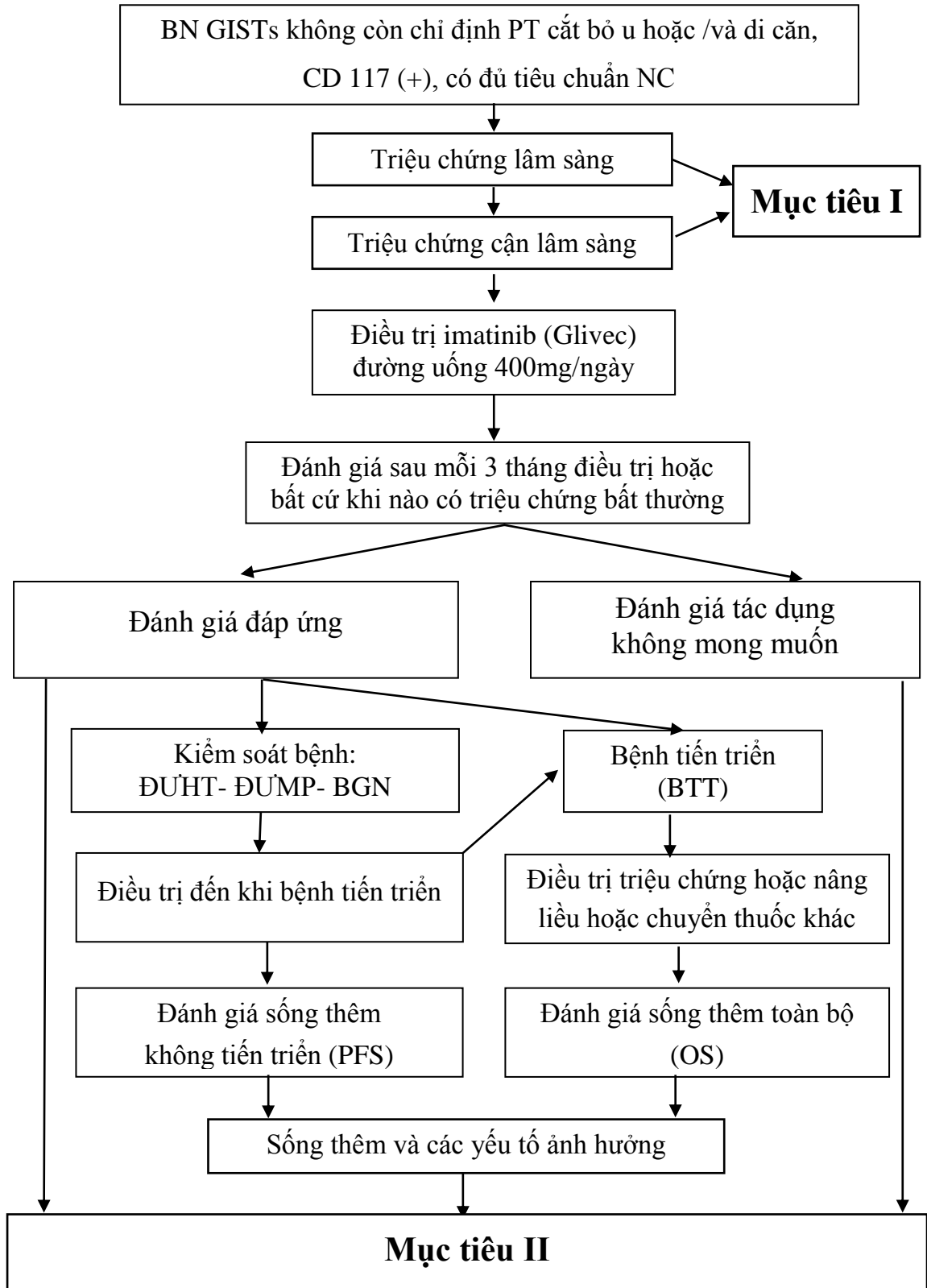
2.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Lợi ích của nghiên cứu: Các biện pháp điều trị trong nghiên cứu đã được thử nghiệm lâm sàng ở nhiều Trung tâm lớn trên thế giới và được áp dụng rộng rãi ở nhiều nước phát triển. Nghiên cứu điều trị với thuốc này với mục đích kiểm soát bệnh tốt, cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cho BN GISTs.

- Tính tự nguyện: Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về nghiên cứu, về quy trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra. Những BN đồng ý tham gia sẽ có cam kết trước khi đưa vào nghiên cứu. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá các số liệu trên máy vi tính.

- Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng chấm đề cương nghiên cứu sinh và được quyết định công nhận của Trường Đại học Y Hà Nội.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



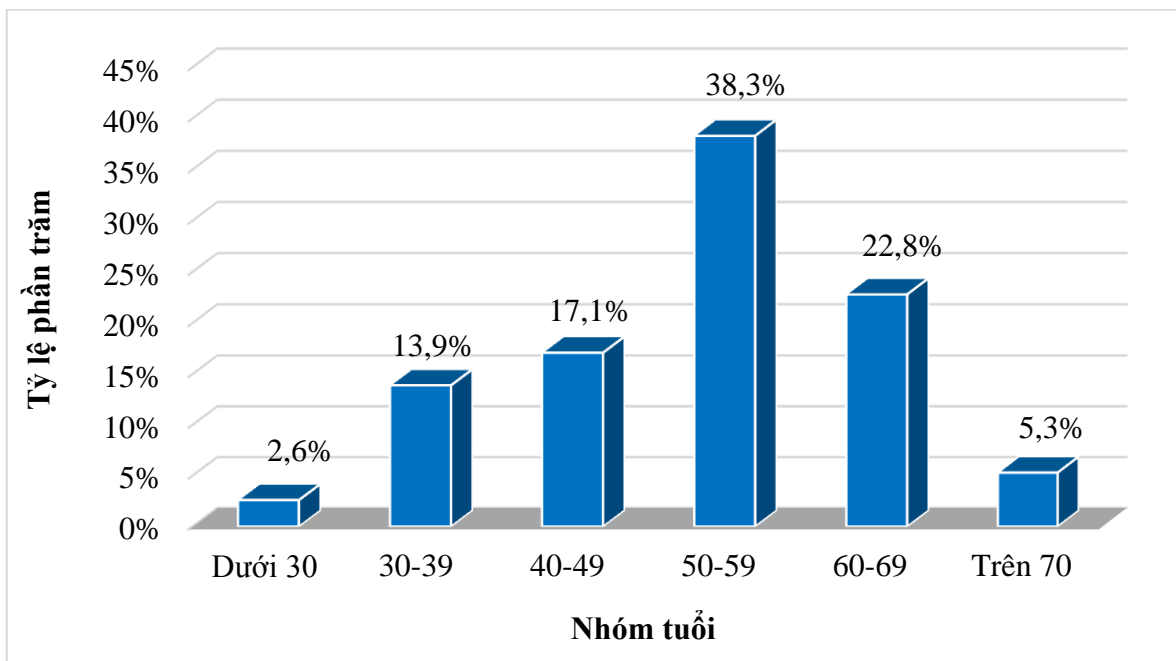
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 01/2007 đến tháng 10/2016, tại Bệnh viện K đã điều trị imatinib cho 188 bệnh nhân GISTs đủ tiêu chuẩn được lựa chọn trong nghiên cứu (47 bệnh nhân hồi cứu và 141 bệnh nhân tiền cứu). Sau phân tích số liệu, kết quả thu được như sau:

3.1. Đặc điểm BN nhóm nghiên cứu

3.1.1. Tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi

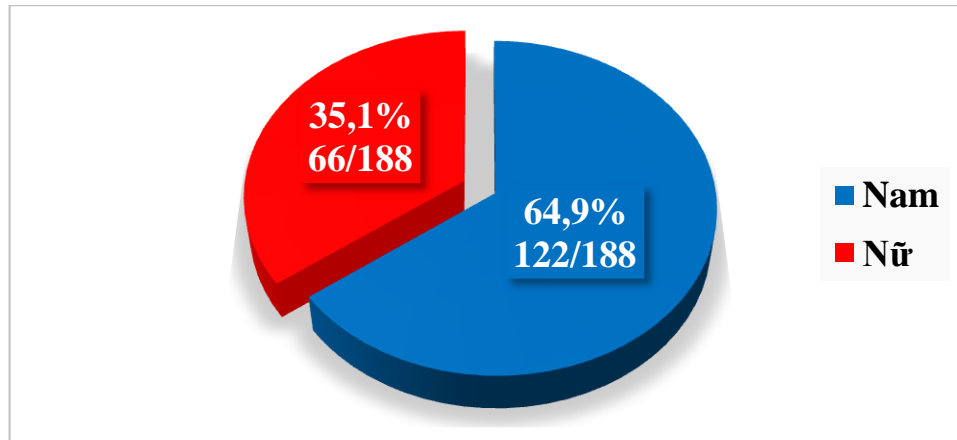
Nhận xét:

Tuổi trung bình là $55,3 \pm 11,3$.

Tuổi cao nhất là 84 và thấp nhất là 25 tuổi.

Độ tuổi gặp nhiều nhất là 40 - 69 tuổi chiếm 78,2%. Lứa tuổi dưới 40 tuổi là ít gặp chiếm 16,5%.

3.1.2. Giới



Biểu đồ 3.2. Phân bố giới

Nhận xét:

Trong 188 BN có 122 nam chiếm 64,9% và 66 nữ chiếm 35,1%.

Tỉ lệ nam/nữ là 1,85/1.

3.1.3. Lý do khám bệnh

Bảng 3.1. Lý do khám bệnh

Lý do khám bệnh	Số BN	Tỷ lệ (%)
Đau bụng	103	54,8
Tự sờ khối u bụng	55	29,3
Nôn máu, đi ngoài phân đen	26	13,8
Bí đại tiểu tiện	4	2,1
Tổng	188	100

Nhận xét:

Lý do khám bệnh chủ yếu là đau bụng chiếm 54,8%; tự sờ thấy u bụng chiếm 29,3%.

Lý do nôn máu, đi ngoài phân đen và bí đại tiểu tiện ít gặp hơn chiếm lần lượt là 13,8% và 2,1%.

3.1.4. Thời gian phát hiện bệnh

Bảng 3.2. Thời gian phát hiện bệnh

Thời gian	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
< 3 tháng	78	41,5
3 – 6 tháng	103	54,8
Trên 6 tháng	7	3,7
Tổng	188	100

Nhận xét:

Thời gian phát hiện bệnh trung bình: $3,9 \pm 2,0$ tháng, sớm nhất là 1 tháng, muộn nhất là 12 tháng.

Thời gian phát hiện bệnh 3 - 6 tháng chiếm chủ yếu 54,8%.

3.1.5. Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.3. Các triệu chứng cơ năng

Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ (%)
Đau bụng		
Không đau	85	45,2
Đau ít (1- 3 điểm)	71	37,8
Đau vừa (4 - 6 điểm)	32	17,0
Tự sờ thấy u bụng	57	30,3
Nôn máu	15	8,0
Đi ngoài phân máu	13	6,9
Nuốt nghẹn	1	0,5

Nhận xét:

Triệu chứng đau bụng gặp ở 54,8%, trong đó mức độ đau chủ yếu là đau ít, chiếm 37,2% tổng số BN, trong khi đó mức độ đau trung bình chỉ gặp 32 BN chiếm 17,1%, không có trường hợp nào đau mức độ nặng.

Tự sờ thấy u bụng gặp 57/188 BN chiếm 30,3%. Trong đó hay sờ thấy u bụng nhất ở vị trí thượng vị chiếm 15,6%.

Các triệu chứng xuất huyết tiêu hóa như nôn máu, đi ngoài phân máu ít gặp chiếm lần lượt 8,0 và 6,9%.

3.1.6. Triệu chứng thực thể

Bảng 3.4. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ (%)
Khám thấy u bụng	65	34,6
Dịch ổ bụng	14	7,4
Bán tắc ruột	4	2,1
Xuất huyết tiêu hóa	38	20,0
Hạch ngoại vi	0	0,0
Không có triệu chứng	71	37,8

Nhận xét:

Khám thấy u bụng gặp 34,6%; hội chứng xuất huyết tiêu hóa gặp ở 20,0% các trường hợp. Các triệu chứng thực thể khác khi thăm khám ít gặp: dịch ổ bụng (7,4%), bán tắc ruột (2,1%).

3.1.7. Chỉ số toàn trạng (PS) và chỉ số khối cơ thể (BMI)

Bảng 3.5. Chỉ số toàn trạng (PS)

Chỉ số toàn trạng (PS) ECOG	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
ECOG 0	81	43,1
ECOG 1	56	29,8
ECOG 2	42	22,3
ECOG 3	9	4,8
Chỉ số khối cơ thể (BMI)		
≤ 18,5	93	49,5
19 – 23	67	35,6
> 23	28	14,9
Tổng	188	100

Nhận xét:

Chỉ số toàn trạng ECOG < 2 chiếm 72,9%; chỉ số ECOG ≥ 2 chiếm đến 27,1%. Chỉ số BMI trung bình là 19,9 ± 2,0; nhỏ nhất là 16,0; cao nhất là 25,1. Có đến 49,5% BN thấp cân (BMI ≤ 18,5).

3.1.8. Vị trí u nguyên phát

Bảng 3.6. Vị trí u nguyên phát

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Vị trí		
Thực quản	1	0,5
Dạ dày	81	43,1
Tá tràng	7	3,7
Hỗng hồi tràng	49	26,1
Đại trực tràng	24	12,8
Mạc treo	26	13,8
Tổng	188	100

Nhận xét:

Hay gặp nhất là GISTs dạ dày chiếm 43,1%, GISTs hỗng hồi tràng gặp 26,1%. Các vị trí khác ít gặp hơn bao gồm mạc treo (13,8%), đại trực tràng 12,8%.

GISTs tá tràng, thực quản là rất ít gặp với tỷ lệ <5% (lần lượt: 3,7% và 0,5%)

3.1.9. Đặc điểm u trên nội soi ống tiêu hóa

Bảng 3.7. Đặc điểm u trên nội soi ống tiêu hóa

	Số bệnh nhân (n=113)	Tỷ lệ (%)
Lồi kèm loét bề mặt	99	87,6
Loét sùi	14	12,4
Thâm nhiễm	0	0
Tổng	113	100

Nhận xét:

Trong 113 bệnh nhân nội soi ống tiêu hóa thấy tổn thương, 87,6% bệnh nhân có tổn thương lồi kèm loét bề mặt. 12,4% bệnh nhân có tổn thương loét sùi.

Không gặp bệnh nhân nào thể thâm nhiễm.

3.1.10. Đặc điểm u trên chụp CT

Bảng 3.8. Đặc điểm u trên CT

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Kích thước (cm)		
< 10	88	46,8
≥ 10	100	53,2
Hoại tử trong u		
Có	160	85,1
Không	28	14,9
Tổng	188	100

Nhận xét: 100% BN có hình ảnh tổn thương u trên CT

Kích thước trung bình trên chụp CT là $11,3 \pm 2,3$ cm; nhỏ nhất là 3,5 cm, lớn nhất là 30cm.

Kích thước u > 10 cm chiếm tỷ lệ cao với 53,2%.

Đa số có hình ảnh hoại tử trong u chiếm 85,1%.

3.1.11. Kết quả mô bệnh học

Bảng 3.9. Mô bệnh học

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Vị trí		
Tại u nguyên phát	141	75,0
Cơ quan di căn	47	25,0
Bệnh phẩm		
Sinh thiết nội soi ống tiêu hóa	113	60,1
Sinh thiết kim	50	26,6
Phẫu thuật sinh thiết	25	13,3
Loại tế bào		
TB hình thoi	129	68,6
TB dạng biểu mô	37	19,7
TB dạng hỗn hợp	22	11,7
Tổng	188	100

Nhận xét:

Phần lớn bệnh phẩm được lấy từ khối u nguyên phát chiếm 75%. Bệnh phẩm sinh thiết qua nội soi ống tiêu hóa chiếm cao nhất với 60,1%

Kết quả mô bệnh học tế bào hình thoi chiếm đa số 68,6%.

Bảng 3.10. Chỉ số nhân chia

Chỉ số nhân chia	Số BN	Tỷ lệ (%)
$\leq 5 / 50$ vi trường	92	48,9
$> 5 / 50$ vi trường	96	51,1
Tổng	188	100

Nhận xét:

Chỉ số nhân chia cao ($> 5 / 50$ vi trường) chiếm 51,1%

3.1.12. Liên quan giữa kích thước u nguyên phát và chỉ số nhân chia

Bảng 3.11. Liên quan kích thước u nguyên phát và chỉ số nhân chia

Kích thước u Chỉ số nhân chia	≤ 10 cm		>10 cm		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Thấp	40	43,5	52	56,5	92	100	0,384
Cao	48	50,0	48	50,0	96	100	

Nhận xét:

Kiểm định χ^2 cho thấy không có mối liên quan giữa chỉ số nhân chia và kích thước khối u nguyên phát.

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.1.13. Xét nghiệm máu trước điều trị

Bảng 3.12. Kết quả xét nghiệm máu trước điều trị

Kết quả	Số BN (n=188)	Tỷ lệ (%)
Bạch cầu		
Bình thường(≤ 10 G/l)	125	66,5
Cao (>10 G/l)	63	33,5
BCH		
Bình thường	122	64,9
Cao (>5 G/l)	66	35,1
Hồng cầu		
Bình thường	128	71,8
Thấp (<4 T/l)	60	28,2
HST		
Bình thường	121	64,4
Thấp (<120 g/l)	67	35,6
Tiểu cầu		
Bình thường	176	93,6
Thấp (<150 G/l)	12	6,4
Albumin		
Bình thường	135	71,8
Thấp (<35 g/l)	53	28,2

Nhận xét:

66/188 BN (chiếm 35,1%) BN có tăng BCH trước điều trị

35,6% BN có chỉ số HST thấp (<120 g/l) trước điều trị

28,2% BN có chỉ số Albumin huyết tương thấp (<35 g/l) trước điều trị.

3.1.14. Đặc điểm di căn

Bảng 3.13. Đặc điểm di căn

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Số lượng cơ quan di căn (n=188)		
Chưa di căn	55	29,3
Di căn 1 cơ quan	92	48,9
Di căn từ 2 cơ quan trở lên	41	21,8
Vị trí di căn (n=133)		
Gan	76	57,1
Phúc mạc	49	36,8
Phổi	14	10,4
Xương	8	6,0
Hạch	1	0,7

Nhận xét:

Trong số 133 BN có tổn thương di căn, di căn gan là hay gặp nhất chiếm 76/133 trường hợp (57,1%)

Các vị trí di căn khác ít gặp hơn là di căn phổi 14/133 trường hợp

Di căn hạch là rất ít gặp, chỉ gặp duy nhất một trường hợp di căn hạch ổ bụng.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Đặc điểm về phương pháp điều trị

Bảng 3.14. Các phương pháp điều trị

	Số BN (n=188)	Tỷ lệ (%)
Điều trị imatinib 400mg/ngày	188	100%
Điều trị hỗ trợ:		
Phẫu thuật triệu chứng (nối tắt, cầm máu)	7	3,7
Thuốc chống hủy xương	8	4,3

Nhận xét:

7/188 BN được phẫu thuật điều trị triệu chứng chiếm tỷ lệ thấp 3,7%, trong đó 4 BN phẫu thuật cầm máu, 3 BN phẫu thuật nối tắt do tắc ruột.

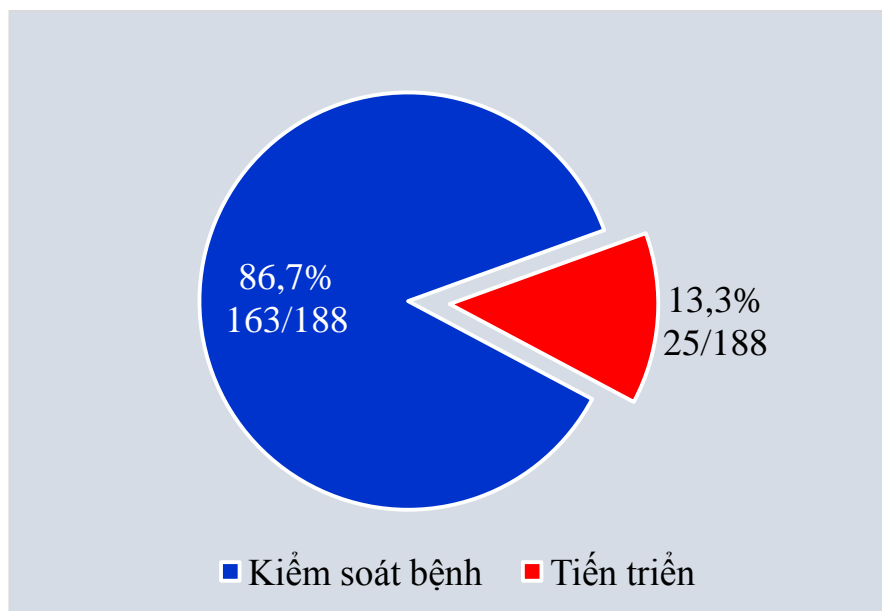
3.2.2. Đáp ứng điều trị

Bảng 3.15. Tỷ lệ đáp ứng

Đáp ứng	Số BN (n=188)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	110	58,5
Bệnh giữ nguyên	53	28,2
Bệnh tiến triển	25	13,3
Tổng	188	100

Nhận xét

Không có BN nào đạt ĐUHT; 110/188 (58,5%) BN đạt ĐUMP; 53/188 (28,2%) BGN chiếm; 25/188 (13,3%) BN tiến triển.



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ kiểm soát bệnh

Nhận xét

Tỷ lệ kiểm soát bệnh (gồm: ĐUMP và BGN) đạt 86,7%.

3.2.3. Thời gian xuất hiện đáp ứng

Bảng 3.16. Thời gian xuất hiện đáp ứng

Thời gian trung bình xuất hiện đáp ứng (tháng)	4,0 ± 0,5 tháng			
Thời gian	Số BN đáp ứng (n = 188)	Tỷ lệ đáp ứng (%)	Số BN cộng dồn	Phần trăm cộng dồn
3 tháng	84	44,7	84	44,7
6 tháng	17	9,0	101	53,7
9 tháng	9	4,8	110	58,5
12 tháng	0	0,0	110	58,5
>12 tháng	0	0,0	110	58,5
Tổng số	110	58,5	110	58,5

Nhận xét:

Thời gian xuất hiện đáp ứng trung bình là $4 \pm 0,5$ tháng.

Tại thời điểm sau 9 tháng điều trị imatinib thì đáp ứng thu được là tối đa với 58,5% (110/188 BN) đạt đáp ứng. Tại các thời điểm 12 tháng và sau 12 tháng điều trị, tỷ lệ BN đạt đáp ứng cũng không tăng lên.

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

3.2.4.1. Liên quan đáp ứng với giới

Bảng 3.17. Liên quan đáp ứng với giới

Đáp ứng \ Giới	Nam		Nữ		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Có	65	53,3	45	68,2	110	58,5	0,031
Không	57	46,7	21	31,8	78	41,5	
Tổng	122	100	66	100	188	100	

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng của nữ giới là cao hơn nam giới. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p=0,031$.

3.2.4.2. Liên quan đáp ứng với chỉ số toàn trạng trước điều trị

Bảng 3.18. Liên quan đáp ứng với chỉ số toàn trạng trước điều trị

Toàn trạng trước điều trị Đáp ứng	ECOG < 2		ECOG ≥ 2		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Có	85	62,0	25	49,0	110	58,5	0,04
Không	52	48,0	26	51,0	78	41,5	
Tổng	137	100	51	100	188	100	

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có chỉ số toàn trạng ECOG < 2 là cao hơn nhóm có chỉ số toàn trạng ECOG ≥ 2. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p=0,04.

3.2.4.3. Liên quan đáp ứng với vị trí u nguyên phát

Bảng 3.19. Liên quan đáp ứng với vị trí u nguyên phát

Vị trí u Đáp ứng	Dạ dày		Ruột non		Khác		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Có	56	69,1	27	55,1	27	46,5	110	58,5	0,024
Không	25	30,9	22	44,9	31	53,5	78	41,5	
Tổng	81	100	49	100	58	100	188	100	

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng của nhóm GISTs dạ dày (69,1%) là cao hơn nhóm GISTs ruột non (55,1%) và GISTs vị trí khác (46,5%). Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p=0,024.

3.2.4.4. Liên quan đáp ứng với chỉ số HST trước điều trị

Bảng 3.20. Liên quan đáp ứng với chỉ số HST trước điều trị

HST trước điều trị \ Đáp ứng	≥120g/l		< 120g/l		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Có	79	65,3	31	46,3	110	58,5	0,011
Không	42	34,7	36	53,7	78	41,5	
	121	100	67	100	188	100	

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có HST bình thường là cao hơn nhóm có chỉ số thấp. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p=0,011$.

3.2.4.5. Liên quan đáp ứng với chỉ số BCH trước điều trị

Bảng 3.21. Liên quan đáp ứng với chỉ số BCH trước điều trị

BCH trước điều trị \ Đáp ứng	< 5 G/l		≥ 5 G/l		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Có	75	61,5	35	53,0	110	58,5	0,031
Không	47	38,5	31	47,0	78	41,5	
Tổng	122	100	66	100	188	100	

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có chỉ số BC hạt trước điều trị bình thường cao hơn nhóm có chỉ số BC hạt trước điều trị tăng cao (61,5% so với 53,0%). Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p=0,031$.

3.2.4.6. Liên quan đáp ứng với chỉ số Albumin trước điều trị

Bảng 3.22. Liên quan đáp ứng với chỉ số Albumin trước điều trị

Albumin trước điều trị \ Đáp ứng	≥ 35 g/L		< 35 g/L		Tổng		P
	n	%	n	%	n	%	
Có	90	66,7	20	37,7	110	58,5	0,01
Không	45	33,3	33	62,3	78	41,5	
Tổng	135	100	53	100	188	100	

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị bình thường là cao hơn nhóm chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị thấp (66,7% so với 37,7%). Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p=0,01$.

3.2.4.7. Liên quan đáp ứng và tác dụng phụ phù mi

Bảng 3.23. Liên quan đáp ứng với tác dụng phụ phù mi

Phù mi \ Đáp ứng	Có		Không		Tổng		P
	n	%	n	%	n	%	
Có	61	62,2	49	54,4	110	100	0,302
Không	37	37,8	41	45,6	78	100	
Tổng	98	100	90	100	188	100	

Nhận xét:

Kiểm định χ^2 cho thấy không có mối liên quan giữa tỉ lệ đáp ứng với tác dụng phụ phù mi. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

3.2.4.8. Liên quan đáp ứng và một số yếu tố khác

Bảng 3.24. Liên quan đáp ứng và một số yếu tố khác

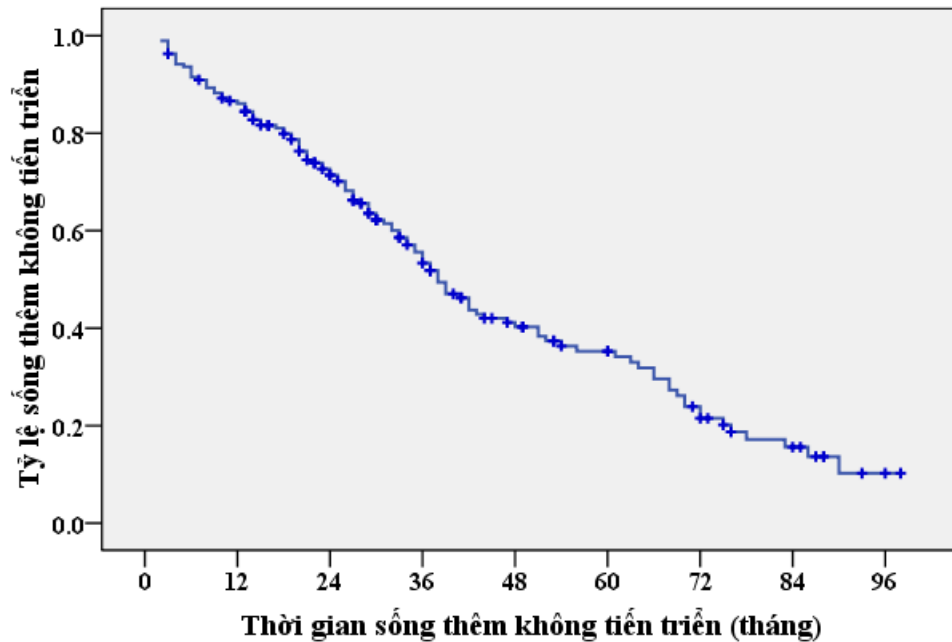
Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Yếu tố liên quan								
Tuổi	≤ 40	18	58,1	13	41,9	31	100	0,956
	>40	92	58,6	65	41,4	157	100	
Mô bệnh học	TB hình thoi	77	59,7	52	40,3	129	100	0,790
	TB biểu mô	20	54,0	17	46,0	37	100	
	Hỗn hợp	13	59,1	9	40,9	22	100	
Chỉ số nhân chia	Thấp	50	54,3	42	45,7	92	100	0,612
	Cao	60	62,5	36	37,5	96	100	
Tình trạng di căn	Có	76	57,1	57	42,9	133	100	0,756
	Không	34	61,8	21	38,2	55	100	
Tổng		110		78		188	100	

Nhận xét:

Kiểm định χ^2 cho thấy không có mối liên quan giữa tỉ lệ đáp ứng tuổi, mô bệnh học, chỉ số nhân chia và tình trạng di căn. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.5. Thời gian sống thêm

3.2.5.1. Thời gian sống thêm không tiến triển – PFS



Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm không tiến triển

Bảng 3.25. Sống thêm không tiến triển

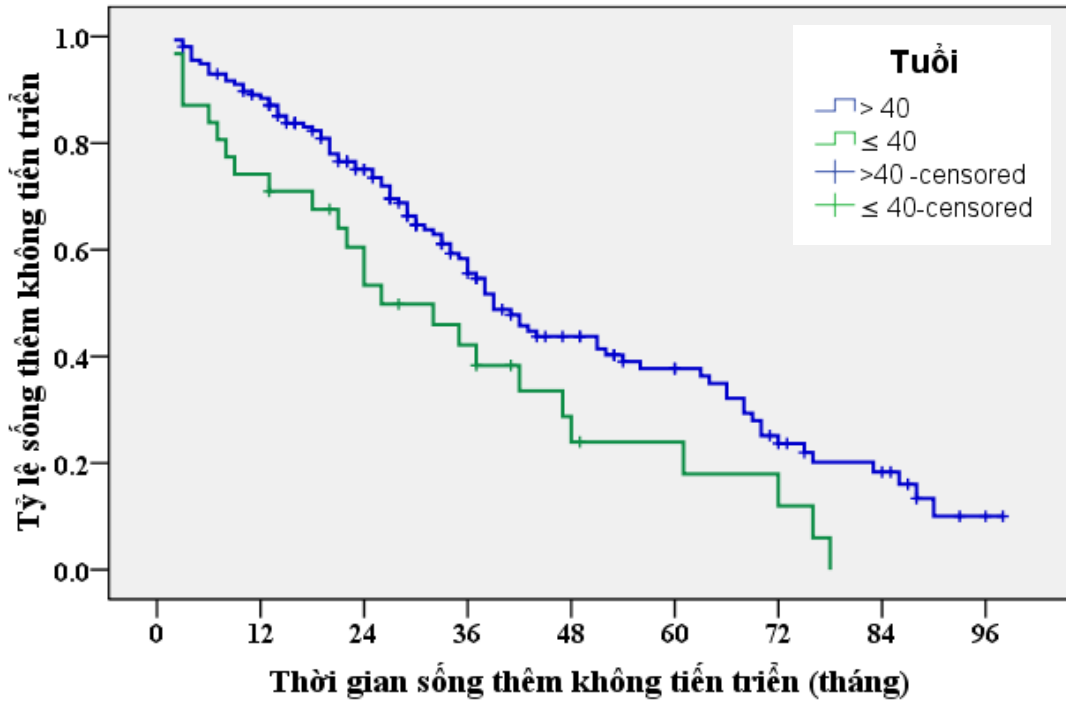
Sống thêm không tiến triển (PFS)					
Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)
45,8 ± 2,8	3,0	98,0	55,6	35,3	13,6

Nhận xét:

- Thời gian PFS trung bình là: 45,8±2,8 (tháng), (min: 3,0; max: 98,0)
- PFS 3 năm là: 55,6%; 5 năm: 35,3%; 8 năm: 13,6%.

3.2.4.2. Thời gian sống thêm không tiến triển theo một số yếu tố

Thời gian sống thêm không tiến triển theo tuổi



Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tuổi

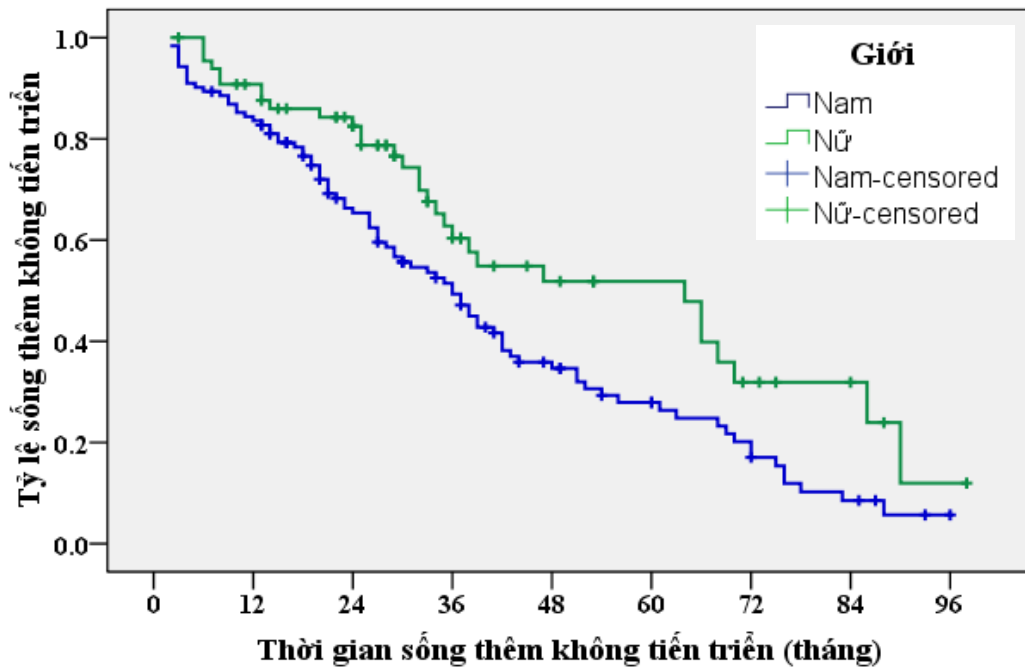
Bảng 3.26. Sống thêm không tiến triển theo tuổi

Tuổi	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
≥ 40 tuổi (n=157)	48,0 ± 2,7	3,0	98,0	58,4	37,7	12,0	0,016
< 40 tuổi (n=31)	34,2 ± 4,8	3,0	78,0	42,1	23,9	0,0	

Nhận xét:

Ở nhóm < 40 tuổi: trung bình PFS là 34,2 tháng, tỷ lệ PFS 5 năm 23,9% thấp hơn so với 48,0 tháng và 37,7% ở nhóm ≥ 40 tuổi. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p=0,016.

Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới



Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới

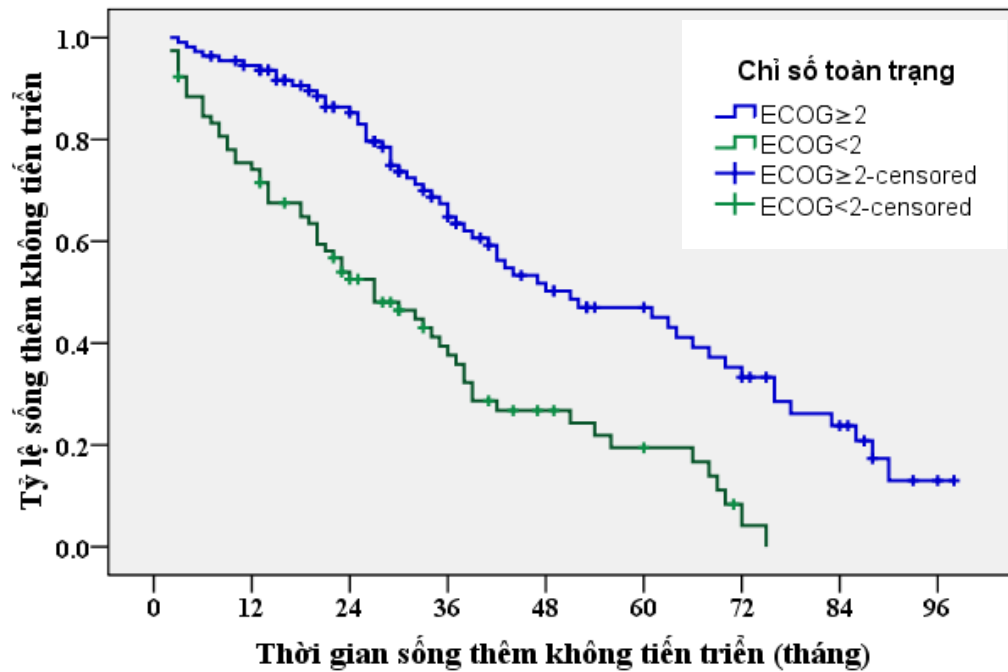
Bảng 3.27. Sống thêm không tiến triển theo giới

Giới	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
Nam (n= 122)	40,7 ± 2,7	3,0	98,0	51,5	27,9	5,7	0,023
Nữ (n= 66)	55,2 ± 4,6	6,0	96,0	60,4	47,8	23,9	

Nhận xét:

Ở nữ giới có trung bình PFS là 55,2 tháng; PFS 5 năm là 47,8% cao hơn so với 40,7 tháng; 27,9% tương ứng ở nam giới. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (p=0,023).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng



Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng

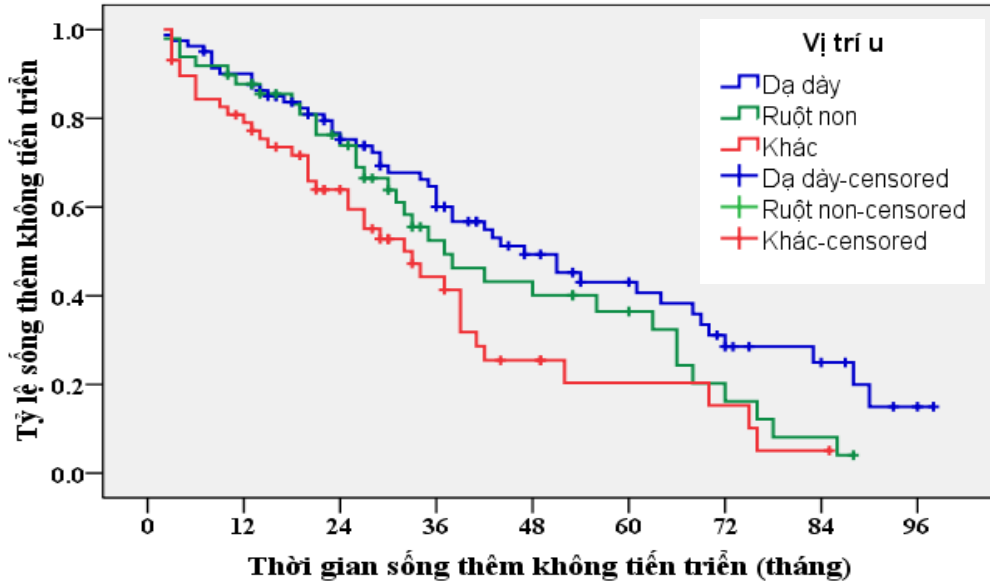
Bảng 3.28. Sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng

Chỉ số toàn trạng	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
PS < 2 (n=137)	55,1 ± 3,3	6,0	98,0	64,8	45,0	15,6	0,001
PS ≥ 2 (n=51)	32,1 ± 2,8	3,0	75,0	37,6	21,9	0,0	

Nhận xét:

Ở nhóm PS < 2 trung bình PFS là 55,1 tháng, PFS 5 năm là 45,0% cao hơn có ý nghĩa so với 32,1 tháng và 21,2% tương ứng ở nhóm PS ≥ 2 (p=0,001).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo vị trí u nguyên phát



Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm không tiến triển theo vị trí u nguyên phát

Bảng 3.29. Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo vị trí u nguyên phát

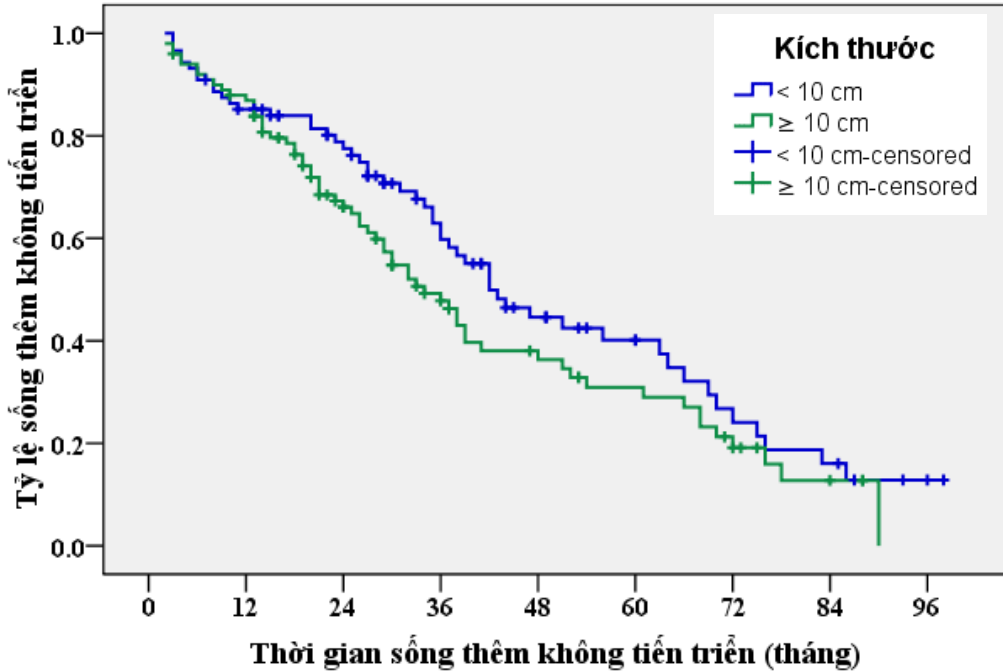
Vị trí u nguyên phát	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
Dạ dày (n=81)	52,3 ± 4,0	3,0	98,0	64,7	43,1	15,0	0,013
Ruột non (n=49)	41,3 ± 4,0	3,0	96,0	52,4	32,4	4,0	
Khác (n=58)	35,3 ± 3,8	3,0	85,0	41,3	20,3	0,0	

Nhận xét:

Ở nhóm BN GISTs dạ dày: trung bình PFS là 52,3 tháng, PFS 5 năm là 43,1% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm GISTs ruột non (41,3 tháng và 32,4%) và nhóm GISTs ở vị trí khác (35,3 tháng và 20,3%).

Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p=0,013$.

Thời gian sống thêm không tiến triển theo kích thước u nguyên phát



Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm không tiến triển theo kích thước u

Bảng 3.30. Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo kích thước u

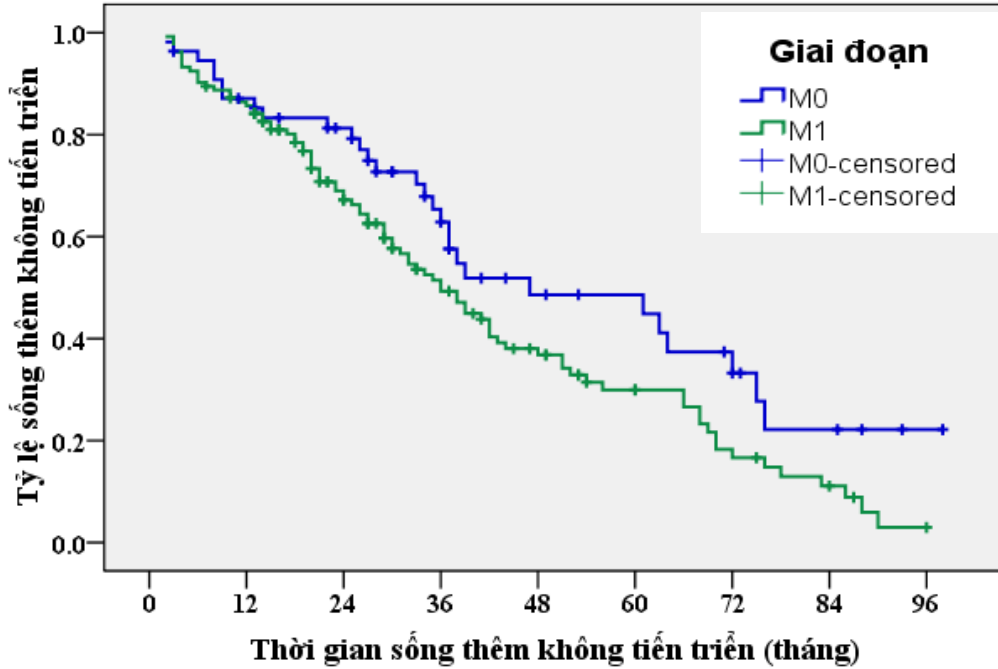
Kích thước u	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
< 10cm (n=88)	49,2 ± 3,6	2,0	88,0	59,8	40,1	16,0	0,141
≥ 10cm (n=100)	41,8 ± 3,2	2,0	90,0	52,0	32,8	12,8	

Nhận xét:

Ở nhóm BN có kích thước u nguyên phát < 10 cm, PFS trung bình 49,2 tháng cao hơn so với nhóm BN có kích thước u ≥ 10cm. Tuy nhiên sự khác

biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p=0,141$.

Thời gian sống thêm không tiến triển theo tình trạng di căn



Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tình trạng di căn

Bảng 3.31. Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo tình trạng di căn

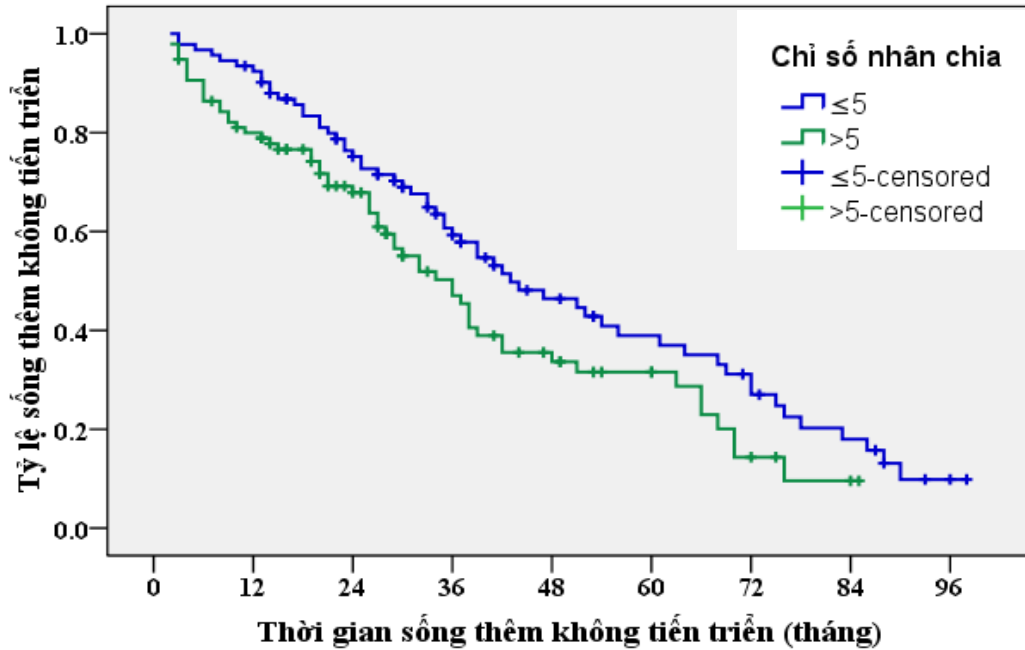
Tình trạng di căn	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
M0 (n=55)	53,2 ± 5,0	3,0	98,0	65,4	48,6	22,2	0,041
M1 (n=133)	42,3 ± 2,7	3,0	96,0	51,4	29,9	5,9	

Nhận xét:

Ở nhóm chưa có tổn thương di căn – M0: trung bình PFS là 53,2 tháng, PFS 5 năm là 48,6% cao hơn có ý nghĩa so với 42,3 tháng; 29,9% tương ứng

ở nhóm đã có tổn thương di căn xa M1 ($p=0,041$).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số nhân chia



Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số nhân chia

Bảng 3.32. Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số nhân chia

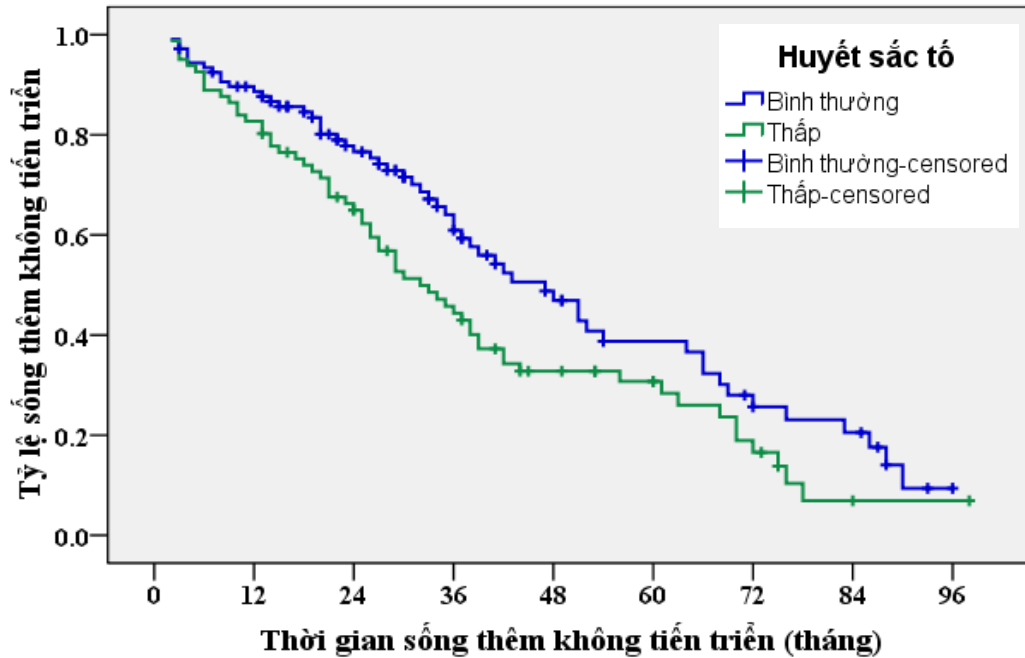
Chỉ số nhân chia	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
Thấp ($\leq 5/50$ HPF) (n=92)	49,9 ± 3,4	3,0	98,0	60,7	40,9	18,0	0,044
Cao ($> 5/50$ HPF) (n=96)	39,5 ± 3,1	3,0	96,0	50,3	28,7	5,3	

Nhận xét:

Ở nhóm chưa có chỉ số nhân chia thấp: trung bình PFS là 49,9 tháng, PFS 5 năm là 40,9% cao hơn có ý nghĩa so với 39,5 tháng; 28,7% tương ứng

ở nhóm có chỉ số nhân chia cao ($p=0,044$).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số HST trước điều trị



Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số HST trước điều trị

Bảng 3.33. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số HST trước điều trị

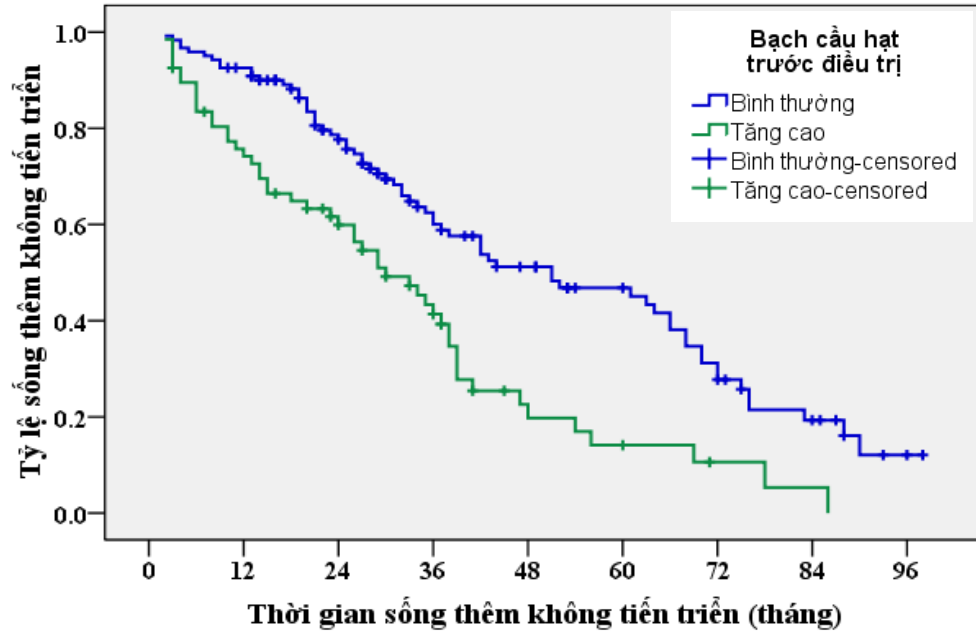
HST trước điều trị	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
Bình thường (n=121)	49,1 ± 3,2	3,0	98,0	60,9	39,5	12,4	0,048
Thấp (< 120g/l) (n=67)	38,8 ± 3,3	3,0	96,0	44,3	27,9	5,5	

Nhận xét:

Ở nhóm có chỉ số HST trước điều bình thường ($\geq 120\text{g/L}$): trung bình PFS là 49,1 tháng, PFS 5 năm là 39,5% cao hơn có ý nghĩa so với 38,8 tháng;

27,9% tương ứng ở nhóm có chỉ số HST trước điều trị thấp ($p=0,048$).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số BCH trước điều trị



Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số BCH trước điều trị

Bảng 3.34. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số BCH trước điều trị

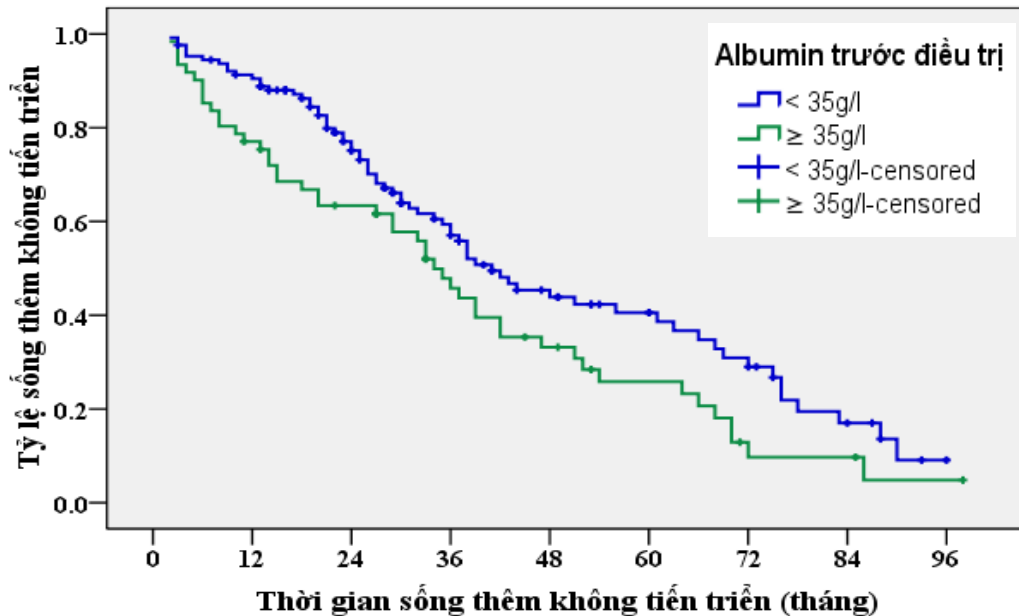
BCH trước điều trị	Sống thêm không tiến triển						P
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
Bình thường (n=122)	53,2 ± 3,1	3,0	98,0	62,4	46,8	16,1	0,001
Tăng (>5 G/l) (n=66)	32,8 ± 3,3	3,0	96,0	41,4	14,1	0,0	

Nhận xét:

Ở nhóm có chỉ số BCH trước điều trị bình thường (<5G/L): trung bình PFS là 53,2 tháng, PFS 5 năm là 46,8% cao hơn có ý nghĩa so với 32,8 tháng;

14,1% tương ứng ở nhóm có chỉ số BCH trước điều trị \geq (5G/L) ($p=0,001$).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị



Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị

Bảng 3.35. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị

Albumin huyết tương trước điều trị	Sống thêm không tiến triển						P
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
Bình thường (n=135)	49,2 ± 3,1	3,0	98,0	59,4	40,6	11,3	0,027
Thấp (<35g/L) (n=53)	38,1 ± 3,8	3,0	78,2	43,7	25,8	4,8	

Nhận xét:

Ở nhóm có chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị bình thường (≥ 35 g/L): trung bình PFS là 49,2 tháng, PFS 5 năm là 40,6% cao hơn có ý nghĩa

so với 38,1 tháng; 25,8% tương ứng ở nhóm có chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị thấp (<35 g/L) (p=0,027).

Phân tích đa biến các yếu tố liên quan PFS

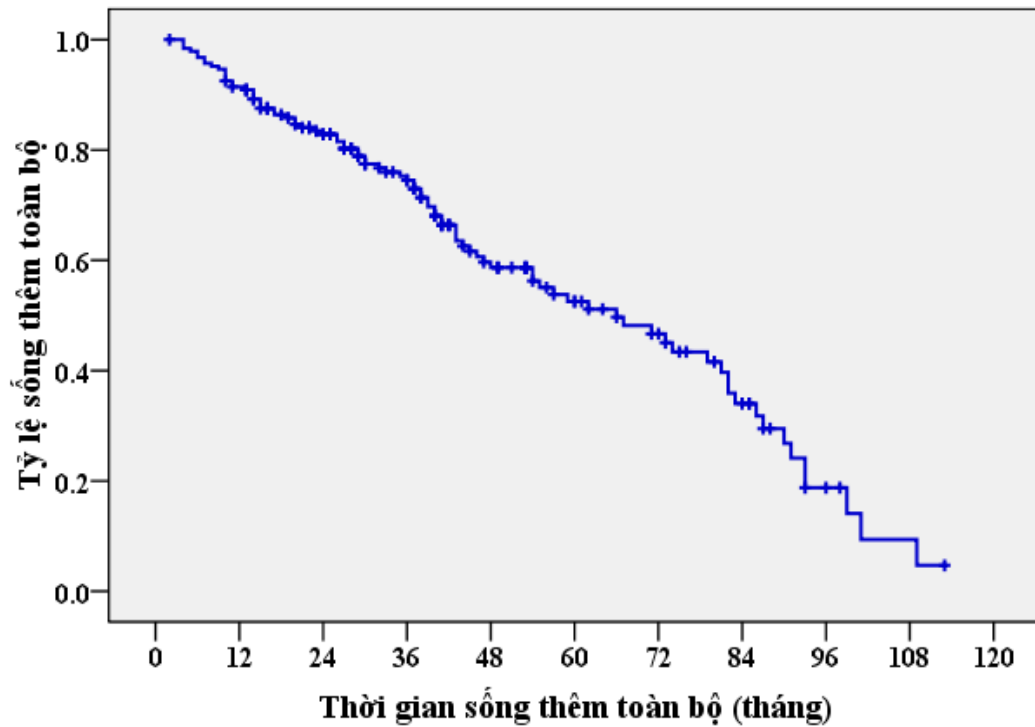
Bảng 3.36. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan PFS

Yếu tố	p đơn biến	Hệ số β	Sai số chuẩn	p đa biến	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Tuổi (< 40, \geq 40)	0,016	-0,158	0,227	0,486	0,854	0,547 – 1,333
Giới	0,023	-0,342	0,229	0,136	0,711	0,454 – 1,113
Chỉ số toàn trạng (PS < 2, PS \geq 2)	0,001	0,925	0,209	0,0001	2,522	1,675 – 3,798
Vị trí u nguyên phát (dạ dày – không phải dạ dày)	0,013	-0,266	0,138	0,035	0,676	0,585 – 1,004
Di căn	0,041	0,510	0,230	0,027	1,665	1,060 – 2,614
Chỉ số nhân chia	0,044	-0,282	0,194	0,046	0,654	0,416 – 0,903
Số lượng BCH trước điều trị	0,001	0,655	0,196	0,001	1,925	1,311 – 2,826
Lượng HST trước điều trị	0,048	0,750	0,248	0,002	2,117	1,303 – 3,438
Nồng độ Albumin huyết tương trước điều trị	0,027	0,009	0,222	0,968	1,009	0,652 – 1,560

Nhận xét:

Chỉ số toàn trạng trước điều trị, vị trí u nguyên phát, tình trạng di căn, chỉ số nhân chia, số lượng BCH và HST trước điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến PFS của BN khi phân tích đa biến ($p < 0,05$).

3.2.5.2. Sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ

Bảng 3.37. Sống thêm toàn bộ

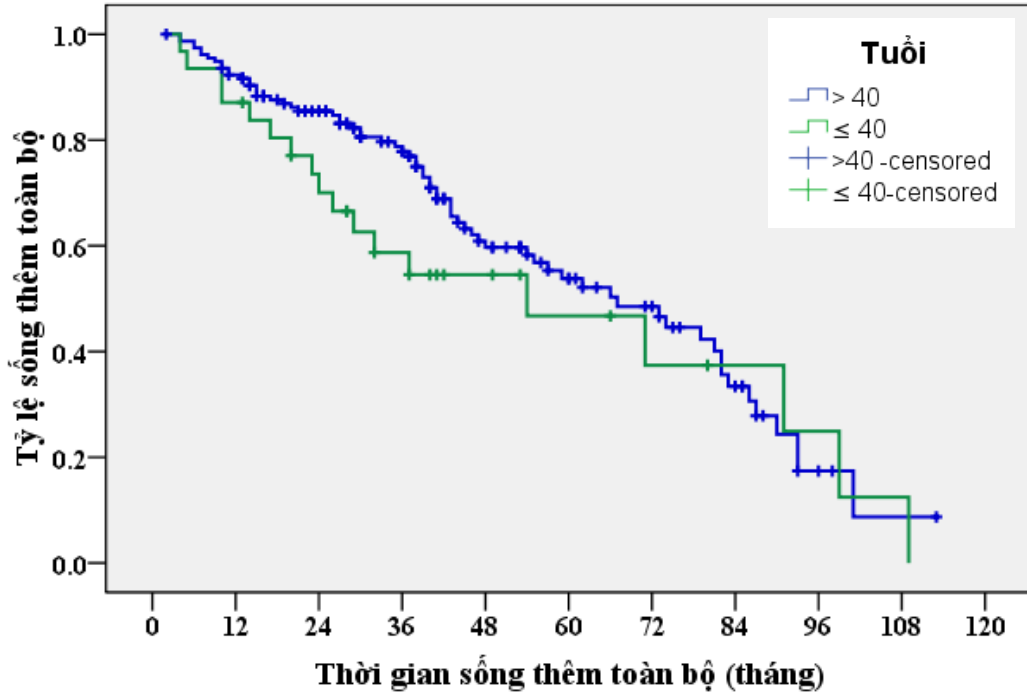
Sống thêm toàn bộ					
Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)
62,2 ± 3,0	3,0	113,0	74,5	52,5	18,8

Nhận xét:

- Thời gian OS trung bình là: $62,2 \pm 3,0$ (tháng), min: 3,0; max: 113,0)
- OS 3 năm là: 74,5%; 5 năm: 52,5%; 8 năm: 18,8%.

3.2.5.3. Sống thêm toàn bộ theo một số yếu tố

Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi



Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi

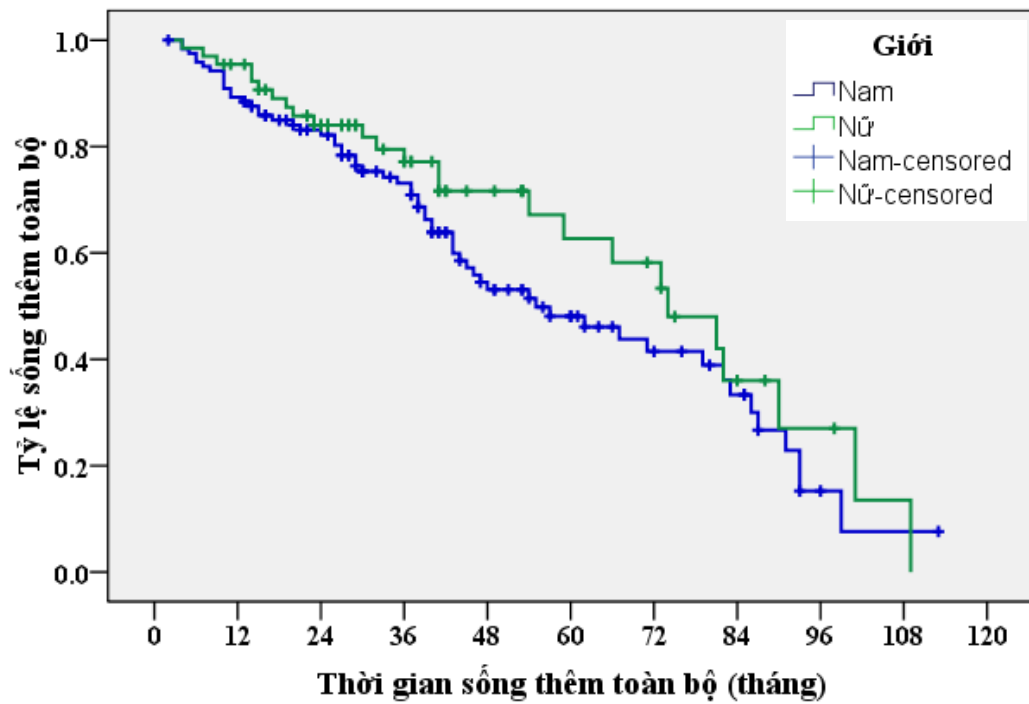
Bảng 3.38. Sống thêm toàn bộ theo tuổi

Tuổi	Sống thêm toàn bộ						P
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
≥ 40 tuổi (n=157)	63,5 ± 3,3	4,0	113,0	78,8	53,8	17,4	0,282
< 40 tuổi (n=31)	57,2 ± 7,9	4,0	109,0	58,7	46,7	12,5	

Nhận xét:

Ở nhóm > 40 tuổi: trung bình OS là 63,5 tháng cao hơn so với 57,2 tháng ở nhóm < 40 tuổi. Sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê với p=0,282.

Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới



Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới

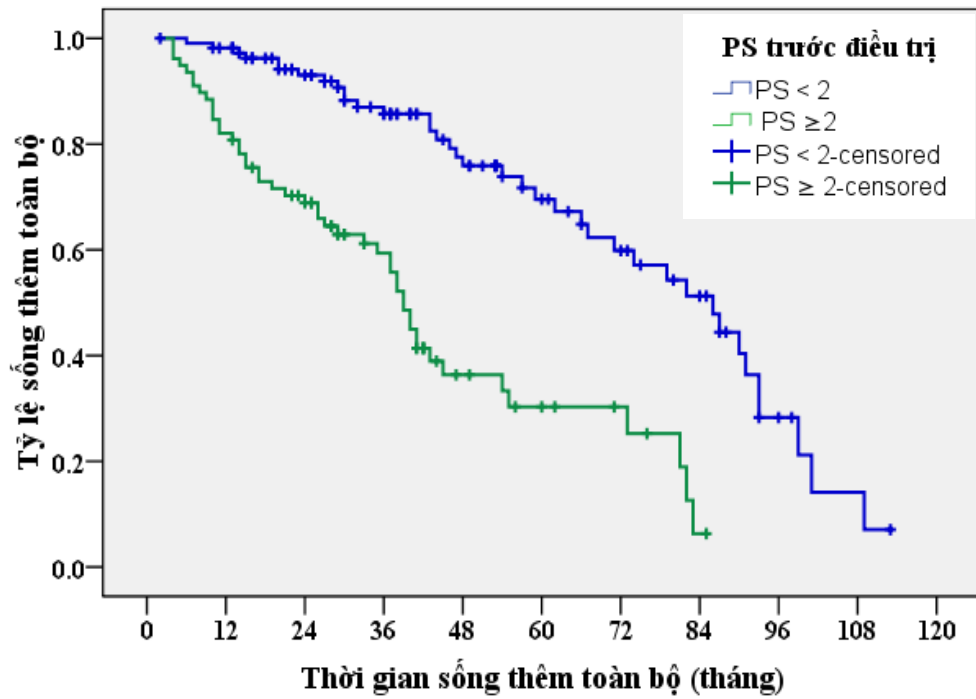
Bảng 3.39. Sống thêm toàn bộ theo giới

Giới	Sống thêm toàn bộ						P
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
Nam (n= 129)	59,4 ± 3,7	4,0	109,0	73,1	48,1	15,2	0,208
Nữ (n= 59)	68,6 ± 5,7	6,0	113,0	77,1	58,2	13,5	

Nhận xét:

Trung bình OS ở nam là 59,4 tháng; ở nữ là 68,6 tháng. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p=0,208).

Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng



Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng

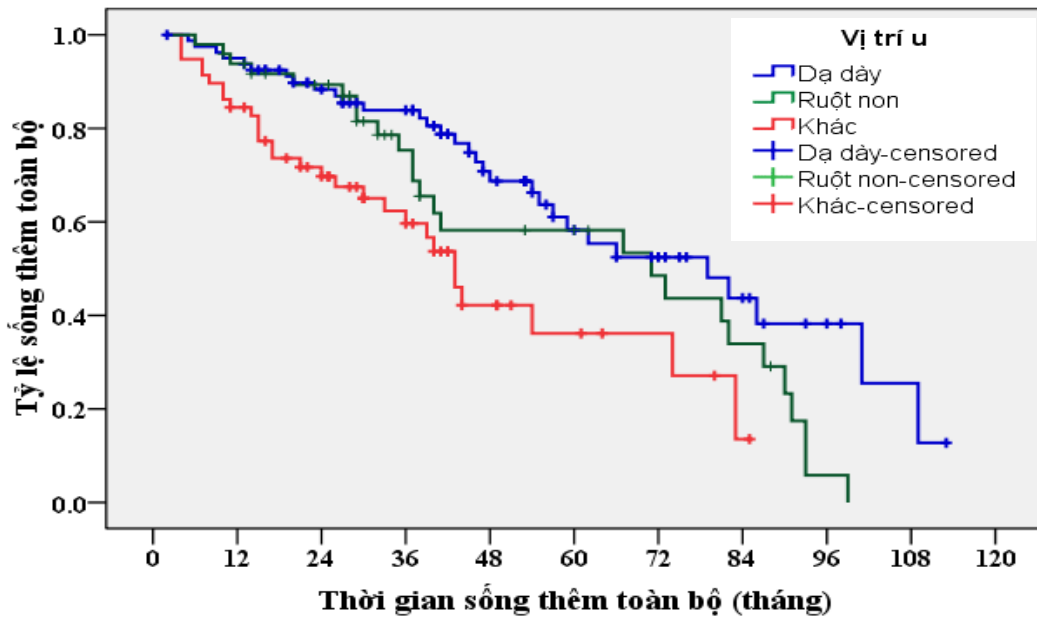
Bảng 3.40. Sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng

Giới	Sống thêm toàn bộ						P
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
PS < 2 (n=137)	75,1 ± 3,7	6,0	113,0	85,7	69,5	28,3	0,0001
PS ≥ 2 (n=51)	43,5 ± 3,6	4,0	85,0	59,4	30,3	0,0	

Nhận xét:

Trung bình OS ở nhóm BN có PS < 2 là 75,1 ± 3,7 tháng, có PS ≥ 2 là 43,5 ± 3,6 tháng. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (p<0,001)

Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí u nguyên phát



Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí u nguyên phát

Bảng 3.41. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí u nguyên phát

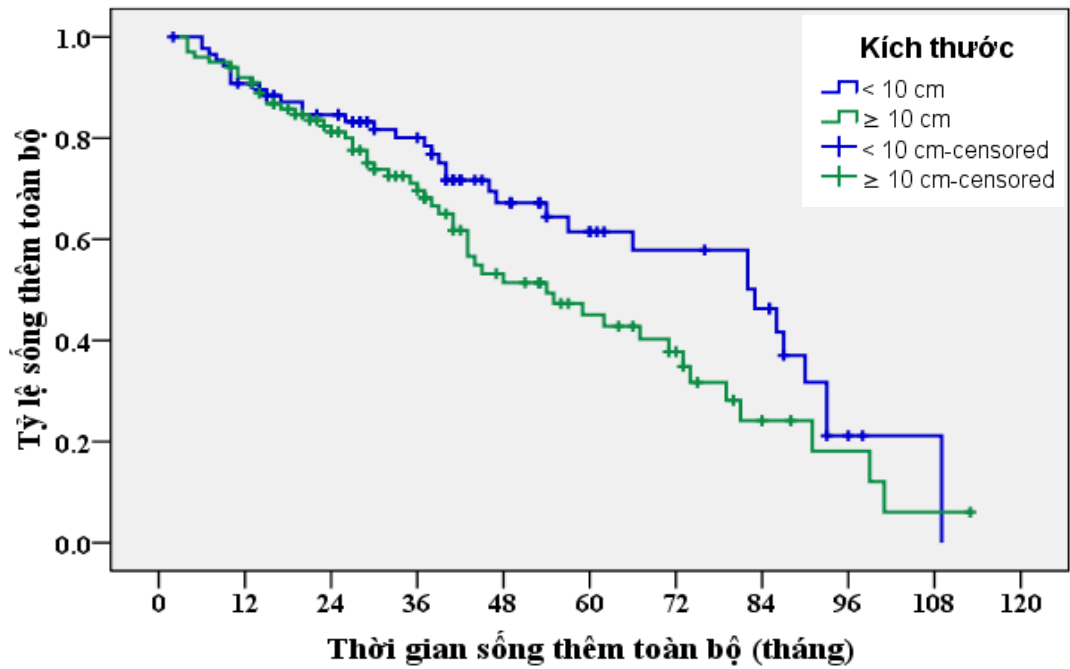
Vị trí u nguyên phát	Sống thêm toàn bộ						P
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
Dạ dày (n=81)	71,9 ± 4,8	5,0	113,0	83,9	58,3	23,5	0,002
Ruột non (n=49)	61,7 ± 5,1	6,0	99,0	75,3	53,4	5,8	
Khác (n=58)	46,9 ± 4,6	4,0	85,0	59,7	36,2	0,0	

Nhận xét:

Ở nhóm GISTs dạ dày: trung bình OS là 71,9 tháng, OS 5 năm là 58,3% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm GISTs ruột non (61,7 tháng và 53,4%) và nhóm GISTs ở vị trí khác (46,9 tháng và 36,2%).

Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p=0,002.

Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u nguyên phát



Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u

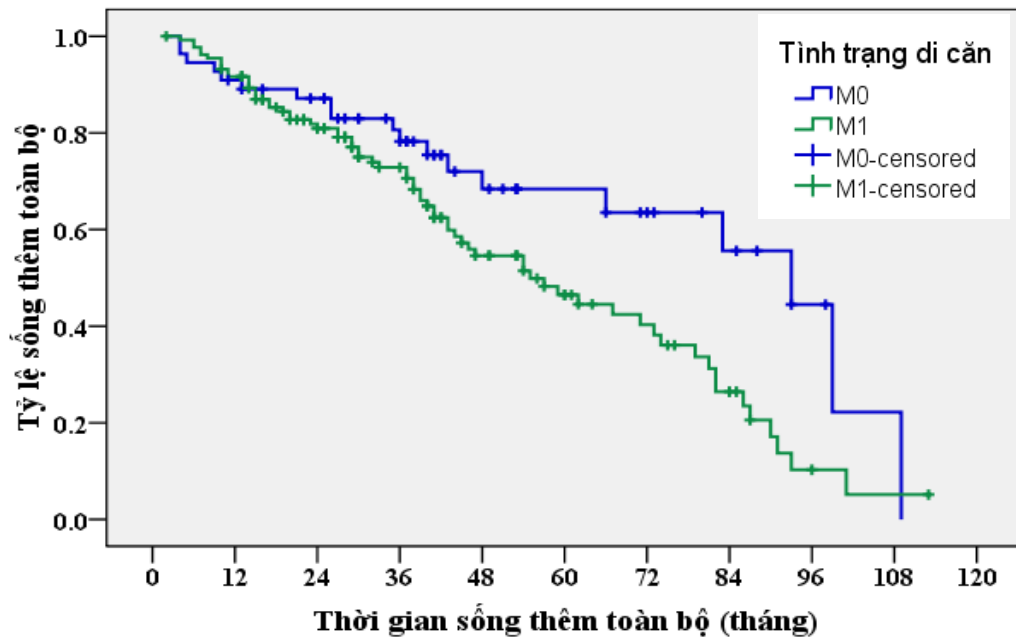
Bảng 3.42. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u

Kích thước u	Sống thêm toàn bộ						P
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
< 10cm (n=88)	67,3 ± 4,5	4,0	113,0	78,4	61,5	21,2	0,069
≥ 10cm (n=100)	57,9 ± 3,9	4,0	109,0	71,1	47,3	18,1	

Nhận xét:

Nhóm BN có kích thước u nguyên phát < 10cm, OS trung bình 67,3 tháng cao hơn nhóm có kích thước u ≥ 10cm (57,9 tháng). Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p=0,069.

Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn



Biểu đồ 3.21. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn

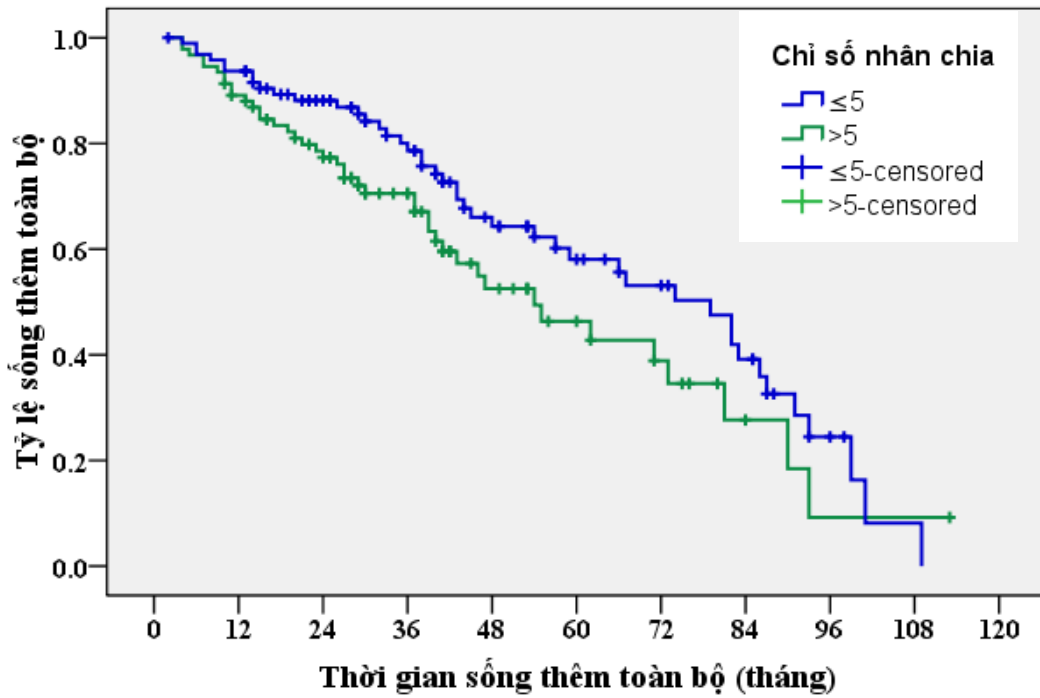
Bảng 3.43. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn

Tình trạng di căn	Sống thêm toàn bộ						P
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
M0 (n=55)	74,7 ± 6,0	4,0	109,0	80,6	63,5	22,2	0,023
M1 (n=133)	57,5 ± 3,3	4,0	113,0	70,6	46,5	10,3	

Nhận xét:

Ở nhóm chưa di căn – M0: trung bình OS là 74,7 tháng, OS 5 năm là 63,5% cao hơn có ý nghĩa so với 57,5 tháng; 46,5% tương ứng ở nhóm đã có tổn thương di căn xa M1 (p=0,023).

Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số nhân chia



Biểu đồ 3.22. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số nhân chia

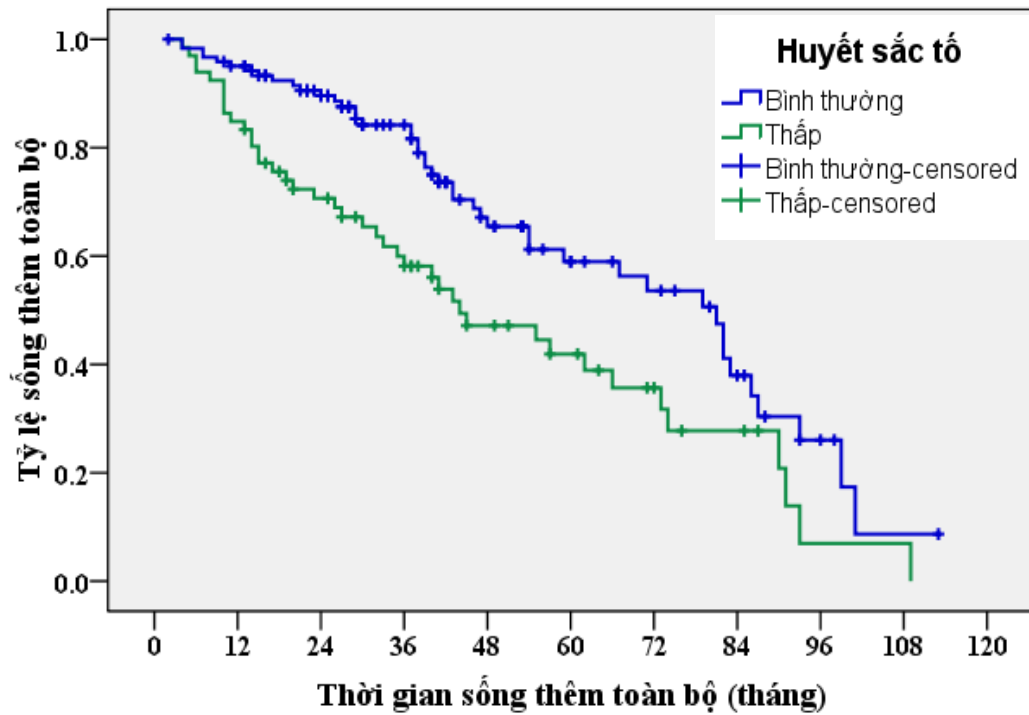
Bảng 3.44. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số nhân chia

Chỉ số nhân chia	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
Thấp (≤5/50 HPF) (n=92)	66,7 ± 3,9	4,0	113,0	78,6	58,1	24,5	0,047
Cao (>5/50 HPF) (n=96)	56,7 ± 4,6	4,0	99,0	67,1	42,8	9,2	

Nhận xét:

Ở nhóm chưa có chỉ số nhân chia thấp: trung bình OS là 66,7 tháng, OS 5 năm là 58,1% cao hơn có ý nghĩa so với 56,7 tháng; 42,8% tương ứng ở nhóm có chỉ số nhân chia cao (p=0,044).

Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số HST trước điều trị



Biểu đồ 3.23. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số HST trước điều trị

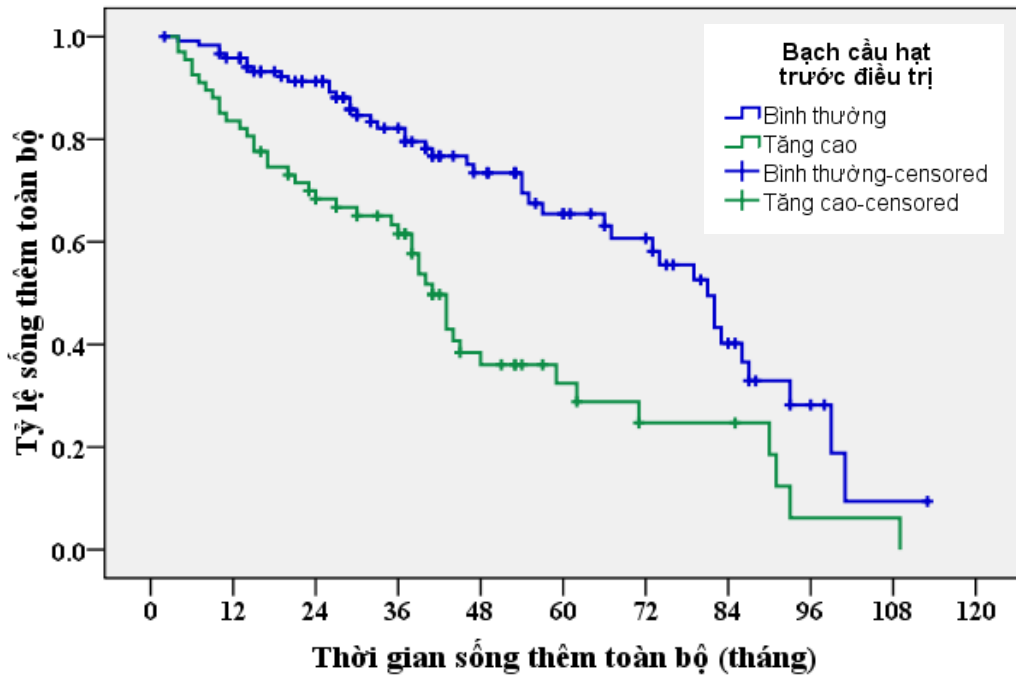
Bảng 3.45. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số HST trước điều trị

HST trước điều trị	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
Bình thường (n=121)	68,5 ± 3,8	4,0	113,0	81,6	59,0	26,0	0,003
Thấp (n=67)	51,5 ± 4,7	4,0	95,0	59,9	41,9	6,9	

Nhận xét:

Ở nhóm có chỉ số HST trước điều trị bình thường : trung bình OS là 68,5 tháng, OS 5 năm là 59,0% cao hơn có ý nghĩa so với 51,5 tháng; 41,9% tương ứng ở nhóm có chỉ số HST trước điều trị thấp (p=0,048).

Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số BCH trước điều trị



Biểu đồ 3.24. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số BCH trước điều trị

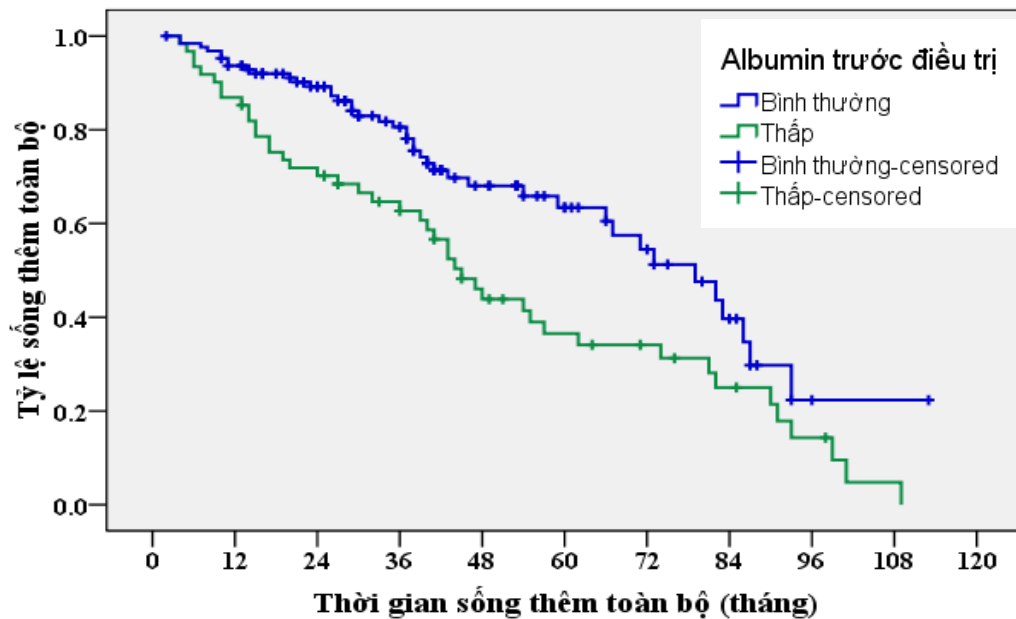
Bảng 3.46. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số BCH trước điều trị

BCH trước điều trị	Sống thêm toàn bộ						P
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
Bình thường (n=122)	71,3 ± 3,7	6,0	113,0	82,1	63,1	28,2	0,001
Cao (n=66)	47,8 ± 4,5	3,0	96,0	61,5	36,0	6,2	

Nhận xét:

Ở nhóm có chỉ số BCH trước điều trị bình thường : trung bình OS là 71,3 tháng, OS 5 năm là 63,1% cao hơn có ý nghĩa so với 47,8 tháng; 36,0% tương ứng ở nhóm có chỉ số BCH trước điều trị cao (p=0,001).

Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị



Biểu đồ 3.25. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị

Bảng 3.47. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị

Albumin huyết tương trước điều trị	Sống thêm không tiến triển						P
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 năm (%)	5 năm (%)	8 năm (%)	
Bình thường (n=135)	70,1 ± 4,2	7,0	113,0	80,6	60,5	22,3	0,004
Thấp (n=53)	51,5 ± 4,7	4,0	109,0	62,7	41,4	9,5	

Nhận xét:

Ở nhóm có chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị bình thường: trung bình OS là 70,1 tháng, OS 5 năm là 60,5% cao hơn có ý nghĩa so với 51,5 tháng; 41,4% tương ứng ở nhóm có chỉ số BCH trước điều trị cao (p=0,004).

Phân tích đa biến các yếu tố liên quan OS

Bảng 3.48. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan OS

Yếu tố	P đơn biến	Hệ số β	Sai số chuẩn	P đa biến	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Tuổi (< 40, \geq 40)	0,282	0,545	0,298	0,068	1,725	0,961 - 3,095
Giới (Nam, nữ)	0,208	-0,169	0,258	0,511	0,844	0,509 - 1,399
Chỉ số toàn trạng (PS < 2, PS \geq 2)	0,0001	1,379	0,256	0,0001	2,972	2,405 - 6,562
Vị trí u nguyên phát (dạ dày – không phải dạ dày)	0,002	-0,344	0,168	0,04	0,709	0,510 – 0,985
Di căn	0,023	0,775	0,289	0,007	2,171	1,233 – 3,823
Chỉ số nhân chia	0,047	0,750	0,248	0,002	2,117	1,303 – 3,438
Số lượng BCH trước điều trị	0,001	0,735	0,224	0,001	2,086	1,3345 – 3,236
Lượng HST trước điều trị	0,003	0,619	0,263	0,018	1,857	1,110 – 3,107
Nồng độ Albumin huyết tương trước điều trị	0,004	0,052	0,267	0,844	1,054	0,625 – 1,777

Nhận xét

Chỉ số toàn trạng trước điều trị, vị trí u nguyên phát, tình trạng di căn, chỉ số bạch cầu và lượng HST trước điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến OS của BN khi phân tích đa biến ($p < 0,05$).

3.2.6. Tác dụng không mong muốn (độc tính)

3.2.6.1. Độc tính giữ dịch

Bảng 3.49. Độc tính giữ dịch

Triệu chứng (n=188)	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Phù mi	90	47,9	75	39,9	22	11,7	1	0,5	0	0,0
Phù chân	144	76,6	28	14,9	16	8,5	0	0,0	0	0,0
Tràn dịch màng bụng	176	93,6	12	6,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Nhận xét:

Độc tính giữ dịch hay gặp nhất là phù mi với 52,1% các trường hợp, 1/188 BN ở mức độ III (0,5%).

Các độc tính giữ dịch khác ít gặp hơn: phù chân (23,4%), tràn dịch màng bụng (6,4%), chỉ gặp ở mức độ I

Bảng 3.50. Đặc điểm phù mi

Thời gian từ khi điều trị đến khi có triệu chứng (ngày)	10,8 ± 5,7
Thời gian kéo dài trung bình độc tính phù mi (tuần)	14,4 ± 4,7

Nhận xét:

100% BN xuất hiện độc tính phù mi trong vòng 2 tuần từ lúc bắt đầu điều trị với thời gian trung bình là 10,8 ngày.

Thời gian kéo dài trung bình độc tính nội ban là 14,4 tuần.

3.2.6.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa

Bảng 3.51. Độc tính trên hệ tiêu hóa

Độc tính (n=188)	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nôn, buồn nôn	145	77,1	43	22,9	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	103	54,8	54	28,7	31	16,5	0	0	0	0
Viêm miệng	186	99,0	2	1,0	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

Độc tính tiêu chảy gặp với tỷ lệ 45,2%. Chỉ gặp ở mức độ I và II. Không gặp độc tính độ III và IV.

Nôn và buồn nôn gặp 22,9%, chỉ gặp độc tính ở mức độ I.

Viêm miệng rất ít gặp, 2/188 BN viêm miệng ở mức độ I (1%)

3.2.6.3. Độc tính da và cơ xương khớp

Bảng 3.52. Độc tính da và cơ xương khớp

Độc tính (n=188)	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nổi ban	130	69,1	43	22,9	14	7,5	1	0,5	0	0,0
Đau cơ, co cơ	141	75,0	35	18,6	12	6,4	0	0	0	0
Đau khớp	138	73,4	50	26,4	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

Độc tính nổi ban trên da gặp với tỷ lệ 30,9%. Chủ yếu mức độ I và II (chiếm 63,3%). Độc tính độ III gặp 1/188BN chiếm 0,5%. Không có BN nào nổi ban độ IV.

Đau cơ, co cơ gặp ở 25,0%, đau cơ độ I là 18,6% và độ II là 6,4%.

Đau khớp gặp 26,4%, tất cả các BN đều ở mức độ I.

3.2.6.4. Độc tính trên huyết học

Bảng 3.53. Độc tính trên huyết học

Độc tính (n=188)	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ HST	92	48,9	96	51,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Hạ BC	175	93,1	13	6,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0
HạBCH	175	93,1	13	6,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Hạ TC	182	96,8	6	3,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Nhận xét:

Độc tính trên huyết học của thuốc hầu như không gặp, tỷ lệ gặp thấp dưới 5% ở hầu hết các độc tính huyết học

Hay gặp nhất là hạ HST với tỷ lệ gặp 51,1%, tất cả các trường hợp đều gặp ở mức độ I, không gặp độc tính độ II, III và IV.

3.2.6.5. Độc trên gan, thận

Bảng 3.54. Độc tính trên gan, thận

Độ	Men gan		Creatinin	
	n	%	n	%
0	170	90,4	186	99,0
1	12	6,4	2	1,0
2	4	2,2	0	0,0
3	2	1,0	0	0,0
4	0	0,0	0	0,0
Tổng	188	100,0	188	100,0

Nhận xét:

- Tỷ lệ tăng men gan (AST, ALT) là 9,6%; tăng creatinin là 1,0%
- Gặp 2 trường hợp tăng men gan độ III chiếm 1,0%.

3.2.6.6. Độc tính khác

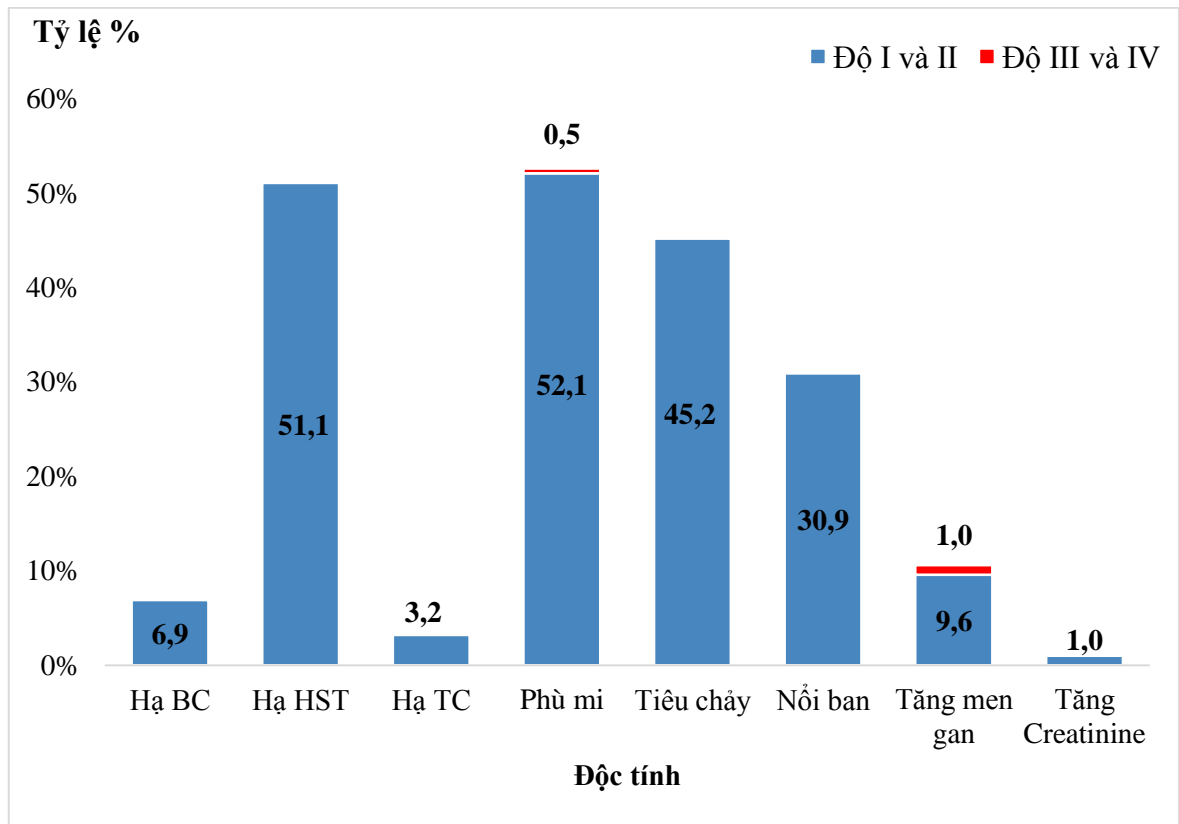
Bảng 3.55. Độc tính khác

Độc tính (n=188)	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Mệt mỏi	123	65,4	65	34,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Chán ăn	142	74,5	46	24,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Nhận xét:

Mệt mỏi gặp 34,6% các trường hợp, chán ăn gặp 24,5% các trường hợp. Tất cả các trường hợp đều gặp độ I, không gặp trường hợp nào độc tính độ II, III và IV.

3.2.6.7. Phân bố và mức độ độc tính

**Biểu đồ 3.26. Phân bố và mức độ độc tính**

Nhận xét:

Độc tính của thuốc hay gặp nhất là phù mi với 52,6%, tiêu chảy 45,2% và hạ HST 51,1%. Các tác dụng phụ lên huyết học, gan thận là ít gặp

Hầu hết chỉ gặp độc tính độ I, II. Độc tính độ III rất ít gặp. Không gặp trường hợp nào xuất hiện độc tính độ IV.

3.2.5.8. Lý do giảm liều hoặc gián đoạn điều trị**Bảng 3.56. Lý do giảm liều và gián đoạn điều trị**

	Gián đoạn điều trị		Giảm liều điều trị	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Phù mi mắt	1	0,5	0	0,0
Nổi ban	1	0,5	0	0,0
Tăng men gan	2	1,0	0	0,0
Tổng	4	2,0	0	0,0

Nhận xét:

Không có BN nào phải giảm liều điều trị hoặc bỏ điều trị do tác dụng phụ của thuốc

Tỷ lệ BN phải gián đoạn điều trị rất thấp chỉ chiếm 2,0%.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1. Tuổi

Tuổi biểu thị hiệu quả tích lũy qua quá trình tiếp xúc với các tác nhân sinh ung thư. Đối với hầu hết các UTBM thì tỷ lệ mới mắc tăng rõ rệt theo tuổi [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc bệnh trung bình là $55,3 \pm 11,3$. Tuổi cao nhất là 84 và thấp nhất là 25 tuổi. Độ tuổi gặp nhiều nhất là 50 - 59 tuổi chiếm 38,3%, tuổi từ 40-60 chiếm 78,2%, lứa tuổi dưới 40 tuổi là ít gặp chiếm 16,5%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Diệp Bảo Tuấn (2016), tuổi trung bình mắc bệnh là 51,9 [109]. Theo Prakash, Sarran và cộng sự (2005), bệnh hay gặp ở người trưởng thành trên 40 tuổi, ở người trẻ rất hiếm và không điển hình [113]. Bệnh cũng có thể gặp ở trẻ nhỏ, đối với những BN này, được gọi là GISTs trẻ em với định nghĩa gặp trong độ tuổi từ 0-18 tuổi [114]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, toàn bộ là GISTs người lớn (tuổi thấp nhất là 25 tuổi).

So sánh với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài khác, kết quả tuổi mắc bệnh của chúng tôi tương tự với tác giả Rutkowski (2007) với độ tuổi mắc bệnh trung bình là 56 [107]. Kết quả của chúng tôi có thấp hơn một chút so với một số nghiên cứu khác. Theo ghi nhận của tác giả Miettinen và CS (2006), tuổi mắc bệnh trung bình là 61 [115]. Tuy nhiên, các nghiên cứu phân tích gộp trên thế giới khác đều cho thấy, độ tuổi hay mắc bệnh nhất là từ 50-70 tuổi [103]. Điều này là hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Như vậy GISTs có độ tuổi hay gặp là 50-60 tuổi.

4.1.2. Giới

Kết quả nghiên cứu tại biểu đồ 3.2 cho thấy, trong 188 BN có 122 nam chiếm 64,9% và 66 nữ chiếm 35,1%, tỉ lệ nam/nữ là 1,85/1. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi là tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Diệp Bảo Tuấn. Theo tác giả, nam giới mắc bệnh cao hơn nữ giới (64% so với 36%) [109]. Nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho thấy, tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới cao hơn nữ giới. Điều này cũng được ghi nhận trong y văn từ trước tới nay [2].

Hiện tại, các nhà khoa học chưa tìm ra các yếu tố nguy cơ gây bệnh GISTs. Một số ít trường hợp GISTs xảy ra ở nhiều thành viên trong cùng một gia đình. Tuy nhiên hầu hết xuất hiện riêng lẻ và không có nguyên nhân rõ ràng [25]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận được trường hợp nào trong gia đình cũng có người bị GISTs.

4.1.3. Lý do khám bệnh

Biểu hiện lâm sàng của GISTs tùy theo vị trí giải phẫu của khối u, cũng như kích thước và mức độ xâm lấn. Đôi khi trong một thời gian dài BN hoàn toàn thấy bình thường, không có triệu chứng gì, chỉ tới khi khối u phát triển đạt đến một kích thước đủ lớn gây chèn ép, lúc đó mới có những triệu chứng như đau bụng, nôn, buồn nôn, chán ăn, sút cân, muộn hơn nữa có thể có các triệu chứng như xuất huyết tiêu hóa, tắc ruột, tự sờ thấy khối u ở bụng...

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, lý do khám bệnh chủ yếu là đau bụng chiếm 54,8%; tự sờ thấy u bụng chiếm 29,3%. Lý do nôn máu, đi ngoài phân đen và bí đại tiểu tiện ít gặp hơn chiếm lần lượt là 13,8% và 8,0%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi là tương tự với kết quả của các tác giả trong nước. Các tác giả đều nhận thấy, lý do khiến BN GISTs khám bệnh nhiều nhất là đau bụng. Theo Caterino và CS (2011) ghi nhận, lý do vào viện đau bụng chiếm đến 61% các trường hợp [116].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không gặp các trường hợp nào tình cờ phát hiện bệnh. Theo y văn, có đến khoảng một phần tư các trường hợp được chẩn đoán GISTs là tình cờ, không có triệu chứng lâm sàng [2], tỷ lệ này là cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Điều này là hoàn toàn phù hợp với BN trong nghiên cứu của chúng tôi là bệnh ở giai đoạn tiến triển hoặc di căn xa. Đa phần BN đến viện ở giai đoạn muộn, khi đã có triệu chứng lâm sàng.

4.1.4. Thời gian phát hiện bệnh

Khi phân tích về thời gian từ khi có triệu chứng đến khi khám bệnh, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy. Thời gian phát hiện bệnh trung bình là $3,9 \pm 2.0$ tháng, sớm nhất là 1 tháng, muộn nhất là 12 tháng. Thời gian phát hiện bệnh 3-6 tháng chiếm chủ yếu 54,8%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự hết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước như Diệp Bảo Tuấn (2016), Phạm Minh Hải (2008), các tác giả đều nhận thấy, thời gian phát hiện bệnh trung bình đều dao động từ 3-6 tháng [109],[117].

Có thể nhận thấy, ý thức sức khỏe của người bệnh tại nước ta còn chưa tốt. BN chưa ý thức được khám sức khỏe định kỳ có thể giúp chẩn đoán sớm và nhận được phương pháp điều trị hợp lý, mang lại hiệu quả tốt hơn. Đa phần BN đến viện khi các triệu chứng kéo dài 3-4 tháng, khi đó bệnh ở đã ở giai đoạn muộn, tiến triển rộng hoặc đã có di căn, khi đó việc điều trị bệnh đạt kết quả kém hơn. Hơn nữa, GISTs với đặc điểm tổn thương chủ yếu phát triển ra ngoài lòng ống tiêu hóa cho nên các triệu chứng ở giai đoạn đầu thường mờ nhạt, không đặc hiệu. Khi có triệu chứng thì u thường có kích thước lớn. Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi đến khám bệnh kéo dài 3-4 tháng thì đa phần bệnh đã ở giai đoạn tiến triển. Điều này là hoàn toàn phù hợp với BN ở giai đoạn muộn trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.5. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng đau bụng là hay gặp nhất chiếm 54,8%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với nghiên

cứu của các tác giả trong nước. Các tác giả đều nhận thấy, đau bụng là triệu chứng hay gặp nhất. Theo Diệp Bảo Tuấn (2016), đau bụng chiếm 58% các trường hợp [109].

Theo Wozniak và CS (2012) cho thấy, xuất huyết tiêu hóa gặp ở 40% BN GISTs, tụ sờ khối u bụng gặp ở 40% và đau bụng chỉ gặp khoảng 20% [31]. Như vậy dấu hiệu đau bụng của các BN trong nghiên cứu gặp nhiều hơn, có thể do BN thường đến khám trễ khi khối u đã có kích thước khá lớn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tụ sờ khối u bụng chiếm 30,3%, xuất huyết tiêu hóa chỉ chiếm 14,9%.

Dù sao cũng có sự khác biệt đôi chút về triệu chứng lâm sàng giữa GISTs và UTBM tuyến của dạ dày ruột. Thường ở nhóm bệnh này các triệu chứng lâm sàng như đau vùng thượng vị, ợ hơi, đầy hơi... đến sớm hơn. Trong nghiên cứu của Trịnh Thị Hoa và cộng sự tại Bệnh viện K về UTBM tuyến của dạ dày cho thấy triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất là hội chứng viêm loét dạ dày: đau thượng vị gặp 91,5%; đầy bụng khó tiêu 67,9%; ợ hơi ợ chua 51,9%; buồn nôn hoặc nôn 35,8%. Một số triệu chứng khác như chán ăn, mệt mỏi là 54,7%; gầy sút cân là 57,5%. Các triệu chứng ít gặp như hội chứng xuất huyết tiêu hóa gồm nôn máu là 11,3%; ỉa phân đen là 14,2%. Triệu chứng khác như da xanh gặp chiếm 34,9%, hẹp môn vị là 13,2% và có u thượng vị là 12,3% [118].

Những triệu chứng này hầu như không gặp trong GISTs, hoặc nếu có cũng chỉ ở những giai đoạn rất muộn. Điều này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm bệnh học GISTs khi khối u chủ yếu phát triển ra ngoài thành ống tiêu hóa, không phát triển vào phía trong như UTBM, chính vì vậy triệu chứng đau bụng thường xuất hiện muộn. Khối u chỉ gây đau khi phát triển gây chèn ép trong ổ bụng. Hơn nữa, mức độ đau thường là ít. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu BN chỉ đau ở mức độ ít hoặc trung bình, cảm giác đau chủ yếu đau âm ỉ, liên tục và không liên quan đến nhu động ống tiêu hóa.

Điều này càng được thể hiện rõ hơn ở các triệu chứng thực thể khi thăm khám. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, triệu chứng bán tắc ruột gặp với tỷ lệ rất thấp 4/188 BN chiếm 2,1% các trường hợp. Ở các trường hợp này, khối u bụng là rất lớn, lan rộng và chèn ép các tạng trong ổ bụng gây hội chứng bán tắc ruột.

Một triệu chứng khác biệt so với UTBM ống tiêu hóa là tỷ lệ di căn hạch ngoại vi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 188 BN ở giai đoạn muộn, không có BN nào có hạch ngoại vi trên lâm sàng. Tỷ lệ này là khác biệt so với các nghiên cứu về UTBM đường tiêu hóa nói chung. Có thể nhận thấy, tỷ lệ di căn hạch của GISTs là thấp. Điều này càng được thấy rõ nét hơn đối với kết quả đánh giá di căn hạch ổ bụng. Phần này chúng tôi xin phân tích rõ hơn trong phần sau về kết quả di căn hạch đánh giá trên xét nghiệm cận lâm sàng.

4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

4.2.1. Các chỉ số huyết học

4.2.1.1. Huyết sắc tố (HST) trước điều trị

Thiếu máu là biểu hiện thường gặp của BN ung thư giai đoạn muộn, đặc biệt ung thư hệ thống tiêu hóa. Theo tiêu chuẩn của WHO thiếu máu được chia thành các mức độ tùy thuộc vào lượng HST. Với mức HST trên 120g/l được coi là mức bình thường đối với BN bị ung thư. Khi HST dưới 120g/l nhưng trên 90g/l được coi là thiếu máu nhẹ hay thiếu máu độ I. Mức độ từ 70 đến 90g/l là thiếu máu vừa hay thiếu máu độ II. Thiếu máu nặng hay độ III khi HST dưới 60 g/l [119].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trước điều trị tỷ lệ thiếu máu, HST thấp là 35,6%, chỉ gặp thiếu máu ở mức độ nhẹ và trung bình, không gặp trường hợp nào thiếu máu mức độ nặng. Điều này có thể giải thích là do sự chảy máu rỉ rả trong u. Quá trình chảy máu đã diễn ra từ lâu trước khi phát hiện bệnh, có thể là đại thể hoặc vi thể từ trước đó. Các nghiên cứu trong và ngoài nước cũng cho nhận định tương tự. Nghiên cứu của tác giả Bùi Trung Nghĩa trên đối tượng BN GISTs giai đoạn sớm cũng nhận thấy, có đến

17,1% bệnh nhân GISTs hạ huyết sắc tố trước điều trị [108]. Các nghiên cứu đầu tiên của các tác giả nước ngoài khác cũng khẳng định nhận định này [2].

4.2.1.2. Chỉ số bạch cầu hạt (BCH) trước điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 66/188 BN (chiếm 35,1%) BN có chỉ số BCH tăng cao hơn mức bình thường ($>5 \times 10^9/l$). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Blanke (2008) với 50% BN có chỉ số BCH tăng cao [81]. Nghiên cứu của tác giả Rutkowski (2007) cũng cho thấy có đến 27,1% tổng số BN có chỉ số BCH trước điều trị tăng cao [107].

So sánh với một số nghiên cứu GISTs ở giai đoạn sớm được điều trị PT và điều trị hỗ trợ với Imatinib cho thấy, tỷ lệ BN có tăng số lượng BCH thấp, với tỷ lệ chưa đến 10% [6],[8],[120]. Hiện nay chưa có nghiên cứu nào so sánh trực tiếp liệu xem số lượng BCH cao trước điều trị có mối liên quan đến giai đoạn bệnh bởi số lượng BCH còn bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố. Tuy nhiên vai trò của chỉ số này có liên quan đến đáp ứng miễn dịch cũng như khả năng tái phát cũng như kháng với liệu pháp điều trị đích đã được nghiên cứu, không chỉ trong GISTs mà còn trong một số bệnh sarcoma phần mềm khác [121]. Về phần này chúng tôi sẽ trình bày trong phần kết quả điều trị.

4.2.1.3. Chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị

Về chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 28,2% BN có chỉ số Albumin huyết tương thấp ($<35g/l$). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Blanke (2008), khi nghiên cứu của tác giả cho thấy có đến 66/148 BN chiếm 44,6% BN có chỉ số Albumin trước điều trị là thấp hơn bình thường [81]. Tương tự kết quả của tác giả Rutkowski (2007) cũng cho thấy có đến 19% BN có chỉ số này thấp [107].

Một số giả thuyết liên quan đến vai trò tiên lượng của Albumin trước điều trị, tuy nhiên giả thuyết về ảnh hưởng của yếu tố này đến dược động học và phân bố của thuốc imatinib đến đáp ứng điều trị cũng như thời gian sống thêm được nhiều tác giả công nhận hơn. Có đến 95% thuốc được gắn với Albumin để vận chuyển trong máu, khi nồng độ Albumin máu thấp có thể nồng độ thuốc vận chuyển và phân bố đến u giảm, từ đó giảm tỷ lệ đáp ứng của bệnh. Điểm này chúng tôi sẽ phân tích rõ hơn trong phần kết quả điều trị.

4.2.2. Soi ống tiêu hóa

Được ghi nhận trên 113 BN có kết quả soi dạ dày và đại tràng, kết quả qua nội soi cho thấy 87,6% thể lồi kèm theo loét bề mặt, 12,4% thể sùi, không có trường hợp nào thể thâm nhiễm.

Đây là điều khác biệt với UTBM tuyến: chủ yếu cho hình ảnh loét. Nghiên cứu của Trịnh Thị Hoa (2010) trong UTBM tuyến dạ dày cho thấy thể loét chiếm tỷ lệ cao nhất là 45,3%; tiếp đó đến thể loét - sùi chiếm 38,7%; thể loét - thâm nhiễm và thể thâm nhiễm ít gặp hơn lần lượt chiếm tỷ lệ 9,4% và 3,8%; thể sùi là ít gặp nhất với tỷ lệ 2,8% [118].

GISTs giai đoạn đầu thường là những khối u lồi lên trên bề mặt của niêm mạc đường tiêu hóa, muộn hơn sẽ xuất hiện ổ loét trên những u lồi đó, đi kèm xuất huyết. Đặc biệt trong GISTs không gặp thể thâm nhiễm. Trong 14 BN có tổn thương thể sùi, các BN này đều có triệu chứng xuất huyết tiêu hóa. Các trường hợp này đều có hội chứng xuất huyết tiêu hóa trên lâm sàng.

Theo kết quả nghiên cứu của Voiosu T và cộng sự (2012), nội soi rất có giá trị trong chẩn đoán, nhất là nội soi siêu âm, ngoài việc xác định kích thước, mức độ lan rộng, qua đó sẽ bám sinh thiết tổn thương để có chẩn đoán mô bệnh học [44].

4.2.3. Chụp CT ổ bụng

Kích thước u nguyên phát

Dựa vào kết quả xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh như chụp cắt lớp vi tính ổ bụng hay chụp cộng hưởng từ, đôi khi cả cách thức PT để tìm ra kích thước tổn thương. Trong nghiên cứu này đường kính trung bình u là $11,3 \pm 2,3$ cm, 53,2% BN có kích thước u trên 10 cm; 46,8% dưới 10cm. BN đến viện ở giai đoạn muộn nên kích thước u cũng rất lớn. Tuy nhiên, đây là điểm khác biệt rất rõ với loại UTBM tuyến đường tiêu hóa, khi có tổn thương với kích thước nhỏ hơn nhiều thì cũng đã có thể gây ra biến chứng như tắc ruột, hẹp môn vị. Y văn thế giới đã ghi nhận có những BN mang trong mình khối u GISTs có kích thước lên đến 50 cm [2].

Hoại tử trong khối u

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, đa số các trường hợp có hoại tử trong khối u (85,1%). Đặc điểm này cũng là đặc điểm hay gặp của GISTs. Các nghiên cứu chẩn đoán hình ảnh GISTs các nghiên cứu khác cũng cho thấy, hoại tử trong u cũng rất hay gặp trong GISTs, dao động từ 70-90% [45],[122]. Về hình ảnh đại thể khối u GISTs sau phẫu thuật cũng rất hay gặp hình ảnh hoại tử trong u.

4.2.4. Vị trí u nguyên phát

Theo y văn, GISTs có thể xuất hiện tại bất kì vị trí nào của ống tiêu hóa, từ thực quản đến trực tràng. Ngoài ra, bệnh còn có thể gặp ở các cơ quan ngoài ống tiêu hóa như: mạc treo ruột, mạc nối lớn hoặc sau phúc mạc. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy GISTs dạ dày gặp với tỷ lệ cao nhất với 43,1%, GISTs ruột non đứng thứ 2 với tỷ lệ 26,1%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới. Theo báo cáo của các nghiên cứu trên thế giới thì GISTs dạ dày gặp 40-

60% tổng số các trường hợp; vị trí hay gặp thứ 2 tại đường tiêu hóa là hồng hòi tràng với tỷ lệ gặp khoảng 25-30% [24],[32],[36]. Kết quả này là hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Các nghiên cứu tại Việt Nam trong những năm gần đây cũng cho kết quả tương tự. Theo Diệp Bảo Tuấn (2016), GISTs dạ dày gặp 42,2% chiếm tỷ lệ cao nhất, kế đến là ruột non với 36,7% [109]. Tác giả Phạm Minh Hải và CS (2008) cũng cho thấy, GISTs dạ dày là hay gặp nhất với tỷ lệ là 54%, tiếp đến là ruột non (15%), GISTs ngoài đường tiêu hóa bao gồm hạch mạc treo, sau phúc mạc gặp với tỷ lệ 20% [117].

Các vị trí ít gặp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi là GISTs đại trực tràng 12,8%, tá tràng 3,7%, thực quản 0,5%. Kết quả này của chúng tôi tương tự với kết quả của các nghiên cứu về GISTs trước đây trên thế giới, các nghiên cứu đều báo cáo tỷ lệ gặp GISTs đại trực tràng khoảng 5 – 15% [35], ít gặp hơn là tá tràng (gặp với tỷ lệ khoảng 5%), thực quản (dưới 1%) [17],[32],[33],[36]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Diệp Bảo Tuấn (2016) cũng cho kết quả tương tự [109]. Tác giả ghi nhận thấy, các vị trí ít gặp là thực quản (0,9%), đại-trực tràng (14,7%), không có trường hợp nào gặp tại tá tràng [109].

GISTs không xuất phát từ ống tiêu hóa còn được gọi là các khối u mô đệm ngoài ống tiêu hóa - extragastrointestinal stromal tumors (eGISTs). Các vị trí có thể gặp là sau phúc mạc, mạc treo ruột hoặc đôi khi là mạc nối lớn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, GISTs mạc treo cũng ít gặp, với tỷ lệ 13,8%. Các nghiên cứu đều báo cáo tỷ lệ gặp tại mạc treo dao động từ 10-20% [16],[37],[117], điều này là hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Vị trí khối u nguyên phát cũng là một yếu tố quan trọng trong dự báo tiên lượng đối với GISTs. GISTs xuất phát từ dạ dày có tiên lượng tốt hơn với

các vị trí còn lại. Các vị trí ít gặp như trực tràng, thực quản, hoặc ngoài ống tiêu hóa thường có tiên lượng xấu hơn [23],[31],[38]. Kết quả phân tích hiệu quả điều trị cũng như thời gian sống thêm liên quan đến vị trí u chúng tôi sẽ trình bày rõ hơn trong phần kết quả điều trị.

4.2.5. Đặc điểm di căn

Bệnh ung thư nói chung thường di căn theo 3 con đường, đường bạch huyết, đường máu và lan tràn theo đường kề cận. GISTs chủ yếu di căn theo đường máu và lan tràn kề cận, hiếm khi theo đường bạch huyết. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong số 133 BN có tổn thương di căn, tổn thương di căn gan là hay gặp nhất chiếm 57,1%. Di căn phúc mạc là 36,8%. Có thể nhận thấy, hai vị trí di căn thường gặp của bệnh là di căn gan và di căn phúc mạc. Vị trí di căn khác ít gặp hơn là phổi, xương với tỷ lệ gặp lần lượt là 10,5% và 6,0%.

Theo y văn, các vị trí thường gặp di căn của GISTs là gan và phúc mạc [2]. Theo nghiên cứu của Demetri, Miettinen và CS (2002) trên hơn 200 trường hợp GISTs di căn, tác giả cũng nhận thấy tỷ lệ di căn gan là cao nhất với 65% các trường hợp. Di căn phúc mạc là vị trí di căn đứng thứ 2 với 21,0%. Các vị trí di căn khác ít gặp hơn là phổi 6,0%, xương 6,0%. Tác giả cũng nhận thấy tỷ lệ di căn hạch là ít gặp với tỷ lệ chỉ 2,0% các trường hợp [30]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Diệp Bảo Tuấn trên nhóm BN di căn cũng cho kết quả tương tự với vị trí di căn hay gặp nhất là di căn gan, di căn hạch cũng rất hiếm gặp [109].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, duy nhất một BN có di căn hạch trong 188 BN nghiên cứu. So sánh với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới khác cũng đều nhận thấy di căn hạch là rất ít gặp [30]. Các nghiên cứu trên các BN GISTs được PT và đánh giá di căn hạch sau mổ cũng

nhận thấy tỷ lệ di căn hạch vùng cũng là rất thấp. Nghiên cứu của tác giả Bùi Trung Nghĩa (2010) trên các BN GISTs được PT tại bệnh viện Việt Đức cũng cho thấy, tỷ lệ di căn hạch chỉ là 2,5% [108]. Đây chính là điểm khác biệt lớn trong bệnh học GISTs so với các bệnh lý UTBM khác của ống tiêu hóa. Chính vì vậy, nguyên tắc phẫu thuật GISTs không khuyến cáo vét hạch dự phòng, trong khi đây lại là một trong những điều bắt buộc khi PT với loại UTBM tuyến là bệnh thường di căn theo đường bạch huyết.

4.2.6. Đặc điểm mô bệnh học

4.2.6.1. Bệnh phẩm và phương thức lấy mẫu bệnh phẩm

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.9) cho thấy, hầu hết (75%) bệnh nhân được xét nghiệm mô bệnh học từ khối u nguyên phát. Chỉ 25% bệnh nhân được xét nghiệm tại tổn thương di căn. Trong số các phương thức lấy mẫu bệnh phẩm, sinh thiết qua nội soi ống tiêu hóa chiếm tỷ lệ lớn nhất 60,1%.

Điều này có thể giải thích do trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu ở giai đoạn muộn, khi khối u lớn, việc sinh thiết chỉ nhằm mục đích để có chẩn đoán mô bệnh học xác định để điều trị. Hơn nữa, sinh thiết xuyên thành bụng đối với khối u nguyên phát GISTs là hạn chế do nguy cơ rò rỉ tế bào trong quá trình thực hiện là tương đối cao. Cũng chính vì vậy, số lượng bệnh nhân được sinh thiết kim xuyên thành là thấp chỉ 26,1%. Phần lớn trong số này là sinh thiết kim các tổn thương di căn, hay gặp nhất là sinh thiết gan xuyên thành dưới hướng dẫn siêu âm.

4.2.6.2. Đặc điểm vi thể

Tổn thương vi thể của GISTs thường có 3 loại tế bào: chiếm đa số là loại tế bào hình thoi, số ít là tế bào biểu mô và có một số là sự pha trộn của cả hai loại trên [23],[123].

Dạng tế bào hình thoi là tế bào có dạng hình thoi, đặc trưng cho một số loại u. Dạng tế bào biểu mô giống thượng bì là lớp tế bào mỏng che phủ bề mặt trong và lớp ngoài của cơ thể, ống dẫn và mạch máu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.9) có 68,6% thuộc dạng TB hình thoi, 19,7% dạng tế bào biểu mô và 11,7% dạng tế bào hỗn hợp, phù hợp với nghiên cứu của Christopher B và cộng sự (2012) [124]. Tuy nhiên nếu chỉ dựa vào hình ảnh vi thể qua phương pháp nhuộm thông thường thì khó chẩn đoán phân biệt giữa GISTs với các sarcoma khác. Một nghiên cứu khác của tác giả Nguyễn Văn Mão và CS (2010) cho thấy, mô bệnh học tế bào hình thoi chiếm đa số đến hơn 80%. Điều này là hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi [125].

4.2.6.3. Chỉ số nhân chia

Chỉ số nhân chia là một thông số rất quan trọng trong GISTs thể hiện mức độ ác tính của khối u. Năm 2010, các nhà giải phẫu bệnh đã thống nhất phân chỉ số nhân chia thành 2 mức: chỉ số nhân chia thấp: ≤ 5 tế bào/50 vi trường 400 và chỉ số nhân chia cao > 5 tế bào trên 50 vi trường. Dựa vào chỉ số này để phân loại giai đoạn cũng như phân độ mức độ nguy cơ của BN GISTs [60].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có đến 96/188 BN chiếm 51,1% có chỉ số nhân chia cao. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương tự so với một số nghiên cứu GISTs ở giai đoạn muộn. Nghiên cứu của tác giả Yeh CN (2011) trên 171 BN cho thấy, tỷ lệ BN có chỉ số nhân chia cao là trên 50% [97].

Khi tiến hành phân tích chỉ số nhân chia của nhóm BN trong nghiên cứu chúng tôi cũng cho thấy, không có mối liên quan giữa chỉ số nhân chia và kích thước u. Kết quả nghiên cứu này có thể thấy, kích thước u không quyết định đến chỉ số nhân chia. Ngoài ra, chỉ số nhân chia còn có thể khác nhau

giữa các vị trí u. Do giới hạn của đề tài, trong nghiên cứu này, chúng tôi tập chung chủ yếu nhằm xác định mối liên quan giữa chỉ số nhân chia đến thời gian sống thêm cũng như kết quả điều trị của BN. Phần này sẽ được nói rõ trong phần đáp ứng và thời gian sống thêm của BN.

4.3. Kết quả điều trị

4.3.1. Đáp ứng điều trị

4.3.1.1. Tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh

Trước kia khi chưa có điều trị bằng imatinib, kết quả điều trị của GISTs là rất thấp. Bệnh kháng với nhiều loại hóa chất, tỷ lệ đáp ứng dưới 10% kể cả việc sử dụng phác đồ kết hợp 3-4 hóa chất. BN dung nạp thuốc kém, độc tính cao, tỷ lệ đáp ứng thấp, thời gian sống thêm ngắn dao động từ 16-18 tháng [12],[126]. Tại thời điểm đó, điều trị GISTs thực sự là một thách thức và khó khăn. Với sự ra đời của imatinib đã đánh dấu một cuộc cách mạng trong điều trị bệnh GISTs.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thu được rất khả quan (Bảng 3.15): 110/188 BN chiếm 58,5% đạt ĐUMP, không có BN nào đạt ĐUHT; 28,2% (53/188 BN) BGN và 13,3% BTT. Như vậy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 58,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt tới 86,7%.

Bảng 4.1. Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh của một số nghiên cứu

Tác giả	Liều imatinib (Glivec)	Số BN (n)	Tỷ lệ đáp ứng (%)	Tỷ lệ kiểm soát bệnh
Demetri và CS (2002) [85]	400mg	147	60,5	86,0
Chun-Nan Yeh và CS (2011) [97]	400mg	171	57,3	87,1
Ryu Min-Hee và CS (2009) [127]	400	47	63,8	90,5
Nishida và CS (2008) [128]	400	74	68,9	93,6
Blanke và CS (2008) [81]	400mg	345	45	75
	800mg	349	45	77
Phạm Duy Hiền và CS (2010)	400mg	35	65,6	94,2
Mai Trọng Khoa và CS (2014)	400mg	35	57,1	91,3
Đỗ Hùng Kiên (2016)	400mg	188	58,5	86,7

Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Nghiên cứu pha II đầu tiên của tác giả Demetri và CS (2002) cho tỷ lệ đáp ứng 54,0%, tỷ lệ kiểm soát bệnh cũng rất cao đến hơn 80% [85]. Nghiên cứu tại các nước châu Á, tỷ lệ đáp ứng có cao hơn chút ít nhưng không nhiều. Nghiên cứu của tác giả Yeh CN (2011) trên các BN Đài Loan, tỷ lệ đáp ứng là 57,3% [97], trên BN Hàn Quốc là 63,0% [127]. Như vậy có thể thấy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của các tác giả

trên thế giới. Phân tích gộp trên 1640 BN GISTs giai đoạn muộn cho thấy, tỷ lệ đáp ứng từ 51-54% [103]. Tỷ lệ đáp ứng này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi đôi chút. Sở dĩ có sự khác biệt này là do sự khác biệt đối tượng nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% BN đều có CD 117(+) hay có đột biến gen c-KIT. Trong khi đó, các nghiên cứu trên bao gồm cả các đột biến khác, các đột biến khác nhau có tỷ lệ đáp ứng với thuốc cũng là khác nhau. Các nghiên cứu cũng đã khẳng định vai trò của đột biến gen đến tỷ lệ đáp ứng của thuốc. Nghiên cứu trên 324 BN GISTs kết quả từ nghiên cứu phân tích cộng gộp này cho thấy, đột biến gen KIT trên exon 11 có tỷ lệ đáp ứng là cao hơn hẳn so với đột biến trên exon 9 (72% so với 44%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, các BN không được làm đột biến gen nên chúng tôi không tiến hành phân tích nhằm xác định vai trò của đột biến gen với tỷ lệ đáp ứng.

So sánh với một số nghiên cứu tại nước ta, kết quả tỷ lệ đáp ứng của chúng tôi là tương tự. Nghiên cứu của tác giả Phạm Duy Hiền và Nguyễn Tuyết Mai (2010), đây là một nhánh của đề tài khoa học cấp nhà nước. Trong nghiên cứu này, 35 BN GIST giai đoạn tái phát, di căn được điều trị bằng imatinib, kết quả cho thấy có đến 65,6% BN đạt đáp ứng, trong đó có 1 trường hợp ĐUHT [13]. Nghiên cứu của tác giả Mai Trọng Khoa và CS với 35 BN GISTs cho tỷ lệ đáp ứng là 60,0% BN đạt đáp ứng với imatinib, trong đó tỷ lệ ĐUMP là 57,1%; 34,2% BGN và 5,8% BTT [110]. Các nghiên cứu của các tác giả trên đều cho tỷ lệ đáp ứng cũng như tỷ lệ kiểm soát bệnh tốt của thuốc đối với BN GISTs ở nước ta. So sánh với các nghiên cứu này, tỷ lệ đáp ứng của chúng tôi có thấp hơn đôi chút. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi có 19 bệnh nhân sau đáp ứng tốt, được phẫu thuật cắt u, nhóm bệnh nhân này đã được loại ra khỏi nghiên cứu, chính vì vậy, kết quả nghiên cứu về đáp ứng cũng thấp hơn đôi chút.

4.3.1.2. Thời gian đáp ứng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, thời gian trung bình xuất hiện đáp ứng là $4 \pm 0,5$ tháng. Kết quả từ bảng 3.16 cũng cho thấy, tại thời điểm 9 tháng sau điều trị bằng thuốc, số lượng BN đánh giá đáp ứng với thuốc là không tăng thêm. Các nghiên cứu từ những năm đầu khi thuốc bắt đầu được sử dụng để điều trị GISTs, các tác giả ít quan tâm đến thời gian xuất hiện đáp ứng.

Những năm gần đây, các tác giả quan tâm nhiều hơn đến thông số này với hai mục đích: để xác định thời gian theo dõi đáp ứng hợp lý đối với các trường hợp GISTs giai đoạn muộn; và xác định thời gian chuyển mổ kịp thời đối với các trường hợp GISTs điều trị tân bổ trợ.

So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả thời gian đáp ứng dao động từ 3-6 tháng. Tác giả Rutkowski và CS (2007) nghiên cứu trên hơn 100 BN GISTs giai đoạn muộn được điều trị bằng imatinib cũng cho thấy, thời gian xuất hiện đáp ứng trung bình là 3,6 tháng ($\sim 14,4$ tuần) [107]. Tác giả Tirumani và CS (2008), thời gian xuất hiện đáp ứng trung bình là 15 tuần [129]. Nghiên cứu của tác giả Axel Le Cesne (2009), thời gian xuất hiện đáp ứng trung bình còn sớm hơn là 11 tuần [130]. Gần đây nhất, tác giả Rutkowski (2014) nghiên cứu trên 161 BN được điều trị tân bổ trợ cho thấy, thời gian xuất hiện đáp ứng trung bình là 17,2 tuần, thời gian điều trị tân bổ trợ tối đa trung bình là 40 tuần [50]. Như vậy, sau khoảng thời gian 9 tháng điều trị, không ghi nhận trường hợp nào có đáp ứng. Chính từ kết quả nghiên cứu trên, khuyến cáo điều trị tân bổ trợ cho bệnh không quá 12 tháng đã được ra theo hướng dẫn điều trị mới nhất của ASCO hay ESMO, việc điều trị thêm trong tân bổ trợ là không có ý nghĩa. Các khuyến cáo nên

chuyển sang các TKI thế hệ hai để hi vọng có thể điều trị có kết quả tốt hơn cho các BN này.

Đáp ứng muộn có thể thấy trên các BN mà trước đó bệnh ổn định. Thông thường đáp ứng u ở mức tối đa trong vòng 6-12 tháng sau điều trị. Đánh giá đáp ứng sau thời điểm điều trị 3 tháng là rất quan trọng, nếu sau 3 tháng điều trị, tổn thương tiến triển (theo RECIST) cần xem xét chuyển phương pháp điều trị khác (chuyển điều trị sunitinib hoặc biện pháp khác).

Hiện nay, với sự ra đời của rất nhiều các thuốc điều trị nhắm trúng đích trong điều trị bệnh ung thư, tỷ lệ đáp ứng của thuốc không phải là thước đo thực sự chính xác cho hiệu quả của thuốc. Bởi trong các nghiên cứu pha II, chúng ta không thể xác định rõ được hiệu quả của thuốc đến đâu trước khi điều trị. Đặc biệt là đối với nhóm BGN, không đáp ứng cũng không tiến triển, các BN này phải được tiếp tục được điều trị với thuốc.

Một điểm đặc biệt trong nghiên cứu này là có phần không nhỏ BN có đáp ứng sau 3 tháng đến 6 tháng điều trị. Điều này có thể được giải thích do cơ chế tác động ức chế sự tăng sinh của imatinib đã ức chế sự tăng trưởng của khối u. Khối u giảm tăng sinh, không tăng lên về kích thước nhưng để giảm kích thước thì phải cần một thời gian nhất định mới thấy rõ được trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Một số tác giả trên thế giới đã nhận rõ được điều này nên các tác giả đã tiến hành sinh thiết tổn thương sau điều trị với thuốc. Và kết quả thực sự đã gợi mở để ra đời các phương tiện đánh giá mới. Các tác giả nhận thấy, đáp ứng thực sự được nhìn rõ trên tiêu bản mô bệnh học khối u sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm BN bệnh ổn định không được làm xét nghiệm mô bệnh học để so sánh, nếu được thực hiện có lẽ tỷ lệ đáp ứng của bệnh sẽ còn cao hơn.

4.3.1.3. Liên quan tỷ lệ đáp ứng và một số yếu tố

Giới

Khi phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng của thuốc ở nữ giới là cao hơn nam giới. Tỷ lệ đáp ứng ở nữ giới là 68,5% cao hơn nhiều so với nam giới 53,3%. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3.17). Một số nghiên cứu khác cũng cho nhận định tương tự. Nghiên cứu của tác giả Van Glabbeke M (2006) trên hơn 900 BN cũng cho thấy, tỷ lệ đáp ứng ở nữ giới là cao hơn nam giới [99]. nghiên cứu của tác giả Blanke D (2008) trên hơn 600 BN cũng cho nhận định tương tự [81]. Hiện nay các giả thiết lý giải nguyên nhân tỷ lệ đáp ứng ở nữ giới cao hơn nam giới cũng đã được đưa ra nhưng chưa giả thuyết nào có thể giải thích một cách rõ ràng nhất.

Vị trí u

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy mối liên quan giữa đáp ứng và vị trí u nguyên phát. Kết quả cho thấy, tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở nhóm u dạ dày so với u tại ruột non và vị trí khác (bảng 3.19). Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,024$.

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi là hoàn toàn có thể giải thích được. Các nghiên cứu trên thế giới cũng đều thấy rằng, GISTs tại dạ dày có tiên lượng tốt hơn, đáp ứng với imatinib hơn so với các vị trí khác. Các nhà nghiên cứu đã tìm hiểu nguyên nhân dẫn đến điều này. Một số giả thuyết đã được đưa ra, giả thuyết được chứng minh nhiều nhất có lẽ là do tỷ lệ đột biến nhạy cảm thuốc có nhiều hơn ở dạ dày, trong khi đó, các đột biến kháng thuốc lại xuất hiện nhiều hơn ở các vị trí khác.

Khi phân tích thời gian sống thêm liên quan đến vị trí u, chúng tôi cũng cho kết quả tương tự. Có thể thấy, đáp ứng tốt hơn dẫn đến thời gian sống

thêm cũng tốt hơn.

Kích thước u nguyên phát

Tiến hành phân tích mối liên quan đáp ứng điều trị với kích thước u nguyên phát, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt trong 2 nhóm kích thước u: nhóm kích thước u nguyên phát ≤ 10 cm và nhóm có kích thước u nguyên phát > 10 cm. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong những năm gần đây. Đặc biệt là đối với các đối tượng được điều trị tân bổ trợ. Các nghiên cứu đều thấy rằng, kích thước u không phải là yếu tố quyết định đến đáp ứng của imatinib.

Nồng độ hemoglobin trước điều trị

Khi phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và nồng độ hemoglobin trước điều trị (bảng 3.20), kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở những BN có nồng độ Hemoglobin bình thường có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với những BN có nồng độ Hemoglobin thấp (65,3% so với 46,3%, $p=0,011$). Kết quả này tương tự với hầu hết mọi nghiên cứu trên thế giới trên nhóm BN GISTs giai đoạn muộn. Đối với BN có 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 của thuốc. Chính điều này ảnh hưởng đến vận chuyển và phân bố thuốc. Các nghiên cứu trên các BN bạch cầu mạn dòng tủy (CML) được điều trị với imatinib cũng nhận thấy điểm tương tự.

Ngay từ nghiên cứu đầu tiên là nghiên cứu của tác giả Demetri (2002), tác giả cũng nhận thấy, nồng độ thuốc cũng ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Việc lựa chọn 2 liều 400mg và 600mg trong thời điểm nghiên cứu cũng đã cho thấy tác giả đã nhận ra được điều này. Tuy nhiên, khi dùng liều cao hơn, nguy cơ tác dụng phụ thuốc gây ra cũng là cao hơn. Nếu độc tính quá nhiều, vai trò điều trị thuốc trong giai đoạn muộn không có ý nghĩa nhiều khi chất lượng cuộc sống của BN bị ảnh hưởng nghiêm trọng. Chính vì vậy, nhiều

nghiên cứu đã được tiến hành nhằm xác định liều điều trị hiệu quả nhất cho BN GISTs. Kết quả các nghiên cứu đều thấy rằng liều 400mg/ngày là liều điều trị tối ưu cho hầu hết các BN GISTs giai đoạn muộn.

Chỉ số BCH trước điều trị

Một yếu tố nữa cũng ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng của thuốc trên các BN GISTs đó là số lượng BCH. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở những BN có số lượng BCH ở mức bình thường có tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở những BN có chỉ số BCH tăng cao (Bảng 3.21). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới. Các nghiên cứu phân tích cộng gộp trong những năm gần đây cũng cho thấy, BN có chỉ số BCH trước điều trị tăng cao có tỷ lệ đáp ứng thấp. Nhiều giả thuyết được đưa ra song giả thuyết về mức độ ác tính và kháng với điều trị của các BN này được chấp thuận hơn cả. Nghiên cứu của tác giả Van Blacbeke M (2005) về sự kháng thuốc imatinib cũng cho thấy, BN có chỉ số BCH tăng cao, mức độ ác tính của bệnh cao hơn và có tỷ lệ kháng thuốc cũng cao hơn. Chính điều này làm giảm tỷ lệ đáp ứng của thuốc với bệnh. Nghiên cứu pha III của tác giả Blank CD (2008) trên tạp chí *Jornal Clinical of Oncology* (2008) cũng cho nhận định tương tự về điểm này khi lượng BC hạt trước điều trị cao đều là yếu tố tiên lượng xấu đến sống thêm không tiến triển cũng như sống thêm toàn bộ của BN [81].

Nồng độ Albumin trước điều trị

Imatinib được vận chuyển trong máu chủ yếu bằng Albumin, chính vì vậy khi nồng độ Albumin máu giảm, việc vận chuyển và phân bố của thuốc đến mô bị bệnh cũng giảm. Đây chính là lý do ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng của thuốc thấp trên những BN giảm nồng độ Albumin trong máu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, tỷ lệ đáp ứng trên nhóm BN có nồng độ Albumin thấp là 37,7%, thấp hơn nhiều so với nhóm có nồng độ albumin trong máu bình thường là 66,7%, $p= 0,01$ (Bảng 3.22). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi

hoàn toàn tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài khác trên BN GISTs.

Không chỉ trên các BN GISTs, các nghiên cứu trên các BN Bạch cầu mạn dòng tủy (CML) được điều trị với imatinib cũng cho nhận định tương tự. Điều này càng khẳng định mạnh mẽ về cơ chế dược động học của thuốc có liên quan đến tỷ lệ đáp ứng của thuốc.

Các yếu tố khác

Chúng tôi tiến hành phân tích để tìm mối tương quan giữa tỷ lệ đáp ứng với một số yếu tố khác. Kết quả cho thấy, không có mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng của thuốc với độ tuổi mắc bệnh, chỉ số nhân chia, số lượng và vị trí cơ quan di căn cũng như mô bệnh học (Bảng 3.24). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của các tác giả trên thế giới.

Những năm gần đây, việc xác định các yếu tố liên quan đến đáp ứng của thuốc cũng là một điểm quan trọng để tiên lượng. Các tác giả hiện nay đều tập trung và xác định được đột biến gen là yếu tố quyết định then chốt. Tuy nhiên do hoàn cảnh tại nước ta hiện nay, việc xét nghiệm gen trước điều trị không phải lúc nào cũng thực hiện được. Chính vì vậy các yếu tố như: vị trí u, giới, nồng độ HST, albumin, BCH trước điều trị cũng góp phần dự báo cho các nhà lâm sàng biết được khả năng đáp ứng của bệnh đối với thuốc. Tiên lượng tốt hơn giúp kế hoạch điều trị cho BN được thực hiện tốt hơn, đặc biệt đối với GISTs, điều trị đa mô thức đóng vai trò rất quan trọng.

4.3.2. Kết quả sống thêm

4.3.2.1. Thời gian sống thêm không tiến triển

Thời gian từ lúc điều trị đến khi BTT hay PFS là một chỉ số để đánh giá chính xác hiệu quả của thuốc trong điều trị bệnh ung thư giai đoạn muộn, vì dù bệnh không đáp ứng nhưng không tiến triển thì vẫn được sử dụng thuốc.

Mặt khác BN ung thư giai đoạn muộn thường được điều trị nhiều biện pháp kế tiếp nhau khi thất bại, do đó PFS sẽ loại trừ được các yếu tố nhiễu của sống thêm toàn bộ (OS) khi so sánh thuốc này với thuốc khác trên cùng một BN cùng giai đoạn bệnh, cùng bước điều trị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian PFS trung bình là: $45,8 \pm 2,8$ tháng. Tỷ lệ PFS 3 năm là: 55,6%; 5 năm: 35,3%; 8 năm: 13,6% (Bảng 3.25).

Có thể nói, đây là một kết quả hết sức ngoạn mục, đặc biệt bệnh ở giai đoạn muộn không thể PT cắt bỏ được u hoặc đã có di căn. So sánh với thời điểm khi chưa có sự ra đời của imatinib, thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh rất ngắn. Tỷ lệ đáp ứng thấp với hóa trị (dưới 10%) cho dù sử dụng các phác đồ kết hợp nhiều hóa chất, tỷ lệ sống thêm không tiến triển dưới 6 tháng. Trở lại thời điểm khi nghiên cứu pha II của tác giả Demetri công bố trên tạp chí “New England Journal Medicine” năm 2002, kết quả thu được là rất ngoạn mục. Tại thời điểm báo cáo, sau 24 tuần, tác giả vẫn thấy có BN đáp ứng với điều trị. Sau 46 tuần (~ 1 năm điều trị), chưa có BN nào tiến triển sau điều trị [85]. Ngay sau đó, imatinib còn được ví như “phát đạn hiệu quả điều trị ung thư” trên thời báo Times năm đó. Trong những năm tiếp theo điều trị, các tác giả khác trên thế giới cũng đều nhận thấy, kết quả điều trị là rất tốt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của một số nghiên cứu tại khu vực châu Á như Đài Loan, Hàn Quốc hay Nhật Bản. Theo tác giả Yeh CN (2011) nghiên cứu trên các BN Đài Loan, thời gian sống thêm không tiến triển là 37,6 tháng [97]. Nghiên cứu của tác giả Lee (2009) tại Hàn Quốc là 40,3 tháng [107]. Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu trên các BN châu Âu của tác giả Rutkowski (2007) trên các BN GISTs giai đoạn muộn, với thời gian PFS là 42,1 tháng [107].

Tuy nhiên khi so sánh với nghiên cứu kinh điển của tác giả Demetri

(2002) hay thử nghiệm B2222 cho thấy, thời gian PFS trong nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn nhiều so với nghiên cứu của tác giả trên (45,8 tháng so với 24 tháng). Điều này có thể giải thích do trong nghiên cứu B2222, phần lớn BN ở giai đoạn rất muộn, khối u và tổn thương di căn lớn. Hơn nữa có đến 51% tổng số BN này đã thất bại với các phác đồ hóa chất trước đó, trung bình là 2 phác đồ. Thậm chí có BN đã thất bại với 7 phác đồ hóa chất trước đó[85]. Trong khi đó, ở nghiên cứu này, toàn bộ BN được sử dụng imatinib bước đầu và chưa được điều trị với bất kì phương pháp nào trước đó. Hơn nữa, trong nghiên cứu của chúng tôi, có đến 29,3% BN chưa có tổn thương di căn, ở giai đoạn không thể PT được. Trong khi đó nghiên cứu của tác giả trên, 100% BN đã có tổn thương di căn xa.

Để phân tích mối liên quan giữa thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh với một số yếu tố chúng tôi xin được nói trong phần tiếp theo.

4.3.2.2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm toàn bộ là một mục tiêu nghiên cứu quan trọng trong các nghiên cứu về bệnh ung thư. Đối với GISTs giai đoạn muộn thì thời gian sống thêm toàn bộ (thời gian OS) càng có ý nghĩa vì ở Việt Nam BN hầu như không được sử dụng các thuốc bước 2 (sunitinib) và bước 3 (regorafenib) do chi phí quá lớn, bảo hiểm y tế không chi trả, không có chương trình tài trợ, bệnh nhân không có khả năng chi trả chi phí điều trị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình là $62,2 \pm 3,0$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là: 74,5%; 5 năm: 52,5%; 8 năm: 18,8% (Bảng 3.37).

So sánh với thời điểm trước khi có sự ra đời của imatinib (Glivec), thực sự đây là kết quả cực kì ấn tượng. Với các phương pháp điều trị cổ điển trước kia, thời gian sống thêm toàn bộ của BN giai đoạn muộn chỉ 10-12 tháng

[30],[131]. Nay BN được điều trị với imatinib, thời gian sống thêm toàn bộ có thể được tiến tới 8 năm. Một số nghiên cứu sau này còn nhận thấy, có đến 22% BN sống thêm đạt 10 năm ở giai đoạn tiến triển [132]. Tại thời điểm công bố kết quả của nghiên cứu này, chưa có một loại thuốc điều trị ung thư nào lại có kết quả điều trị tốt như vậy ở giai đoạn muộn. Cũng chính từ kết quả điều trị của imatinib, cuộc cách mạng với phương pháp điều trị đích với TKIs bắt đầu, mở ra một phương pháp hứa hẹn trong điều trị bệnh ung thư.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả Demetri. Theo báo cáo kết quả lâu dài (long-term results) của imatinib năm 2011, tức sau 9 năm sử dụng thuốc. Tại thời điểm 9 năm sau theo dõi vẫn có đến 19% BN còn sống. Theo dự báo, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 10 năm của nghiên cứu này là 22% [132]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả trên. Điều này có thể giải thích do trong nghiên cứu của tác giả, các BN sau khi tái phát hoặc tiến triển, BN có thể được nâng liều điều trị lên 800mg imatinib hoặc tiếp tục được điều trị với các TKIs khác như sunitinib, regorafenib,... Các thuốc này cũng đã được chứng minh có hiệu quả trong việc kéo dài thời gian sống thêm cho BN. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau khi BN tiến triển, hầu như không còn biện pháp nào khác là nâng liều điều trị imatinib lên 800mg.

Một điểm khác biệt nữa là sau khi đáp ứng với điều trị, một phần BN trong các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới được PT cắt khối di căn hoặc u nguyên phát. Vai trò của điều trị PT trong giai đoạn tái phát di căn còn nhiều tranh cãi. Một số nghiên cứu cho thấy, xu hướng điều trị này góp phần tăng thời gian sống thêm cho BN, một số nghiên cứu khác lại cho kết quả ngược lại. Tuy nhiên đối với nghiên cứu của chúng tôi, đa phần BN không nằm trong lộ trình này. Có thể trong các năm tiếp theo, khi có kết quả nghiên cứu từ các nghiên cứu lớn trên thế giới, việc điều trị PT cho giai đoạn di căn

có thể được xem xét và chỉ định điều trị cho các BN này tại nước ta.

4.3.2.3. Liên quan thời gian sống thêm với một số yếu tố

Tuổi

Tuổi là một yếu tố nguy cơ gây bệnh trên tất cả các bệnh lý ung thư. Tuổi biểu thị hiệu quả tích lũy qua quá trình tiếp xúc với các tác nhân sinh ung thư. Đối với hầu hết các UTBM thì tỷ lệ mới mắc tăng rõ rệt theo năm tháng, tuổi càng cao, càng tăng nguy cơ mắc bệnh. Tuy nhiên đối với GISTs, có lẽ yếu tố di truyền và đột biến gen được nhắc đến nhiều hơn. Nhìn chung, tuổi mắc bệnh càng nhỏ, càng có nguy cơ có các đột biến di truyền tới bệnh nhiều hơn. Cũng chính vì thế, tuổi càng trẻ càng có tiên lượng xấu hơn.

Chúng tôi tiến hành phân BN thành 2 nhóm: nhóm dưới 40 tuổi và nhóm từ 40 tuổi trở lên. Kết quả cho thấy, nhóm dưới 40 tuổi có thời gian PFS là $34,2 \pm 4,8$ thấp hơn nhóm có độ tuổi từ 40 tuổi trở lên $48,2 \pm 2,7$ tháng, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,016$ (Bảng 3.26). Kết quả nghiên cứu này tương tự với nhiều nghiên cứu trên thế giới. Các tác giả đều nhận thấy nhóm BN dưới 40 tuổi có thời gian PFS là ngắn hơn. Có nhiều giả thiết được đưa ra nhằm giải thích cho điều này, nhiều tác giả thống nhất với ý kiến rằng, tuổi càng trẻ càng có nhiều đột biến hơn, nhiều đột biến kháng thuốc hơn dẫn đến thời gian PFS cũng ngắn hơn. Dẫn chứng là đối với các trường hợp GISTs trẻ em (pediatric GISTs), nhiều đột biến kháng imatinib được tìm thấy hơn trên các đối tượng GISTs người lớn. Có thể điều này cũng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên do giới hạn của đề tài, chúng tôi chưa thể phân tích đột biến gen để xác định rõ vấn đề này.

Tuy có sự liên quan giữa thời gian PFS và độ tuổi mắc bệnh nhưng đối với thời gian sống thêm toàn bộ, chúng tôi lại không tìm thấy sự khác biệt. Thời gian OS của nhóm dưới 40 tuổi là $57,2 \pm 7,9$ tháng so với $63,5 \pm 7,3$

tháng, với $p= 0,282$ (Bảng 3.38).

Thật vậy, khi phân tích đa biến về các yếu tố ảnh hưởng đến PFS, tuổi không phải là yếu tố tiên lượng độc lập có ảnh hưởng đến bệnh (Bảng 3.36). Nhận định này của chúng tôi tương tự với hầu hết các nghiên cứu về GISTs giai đoạn tiến triển và di căn được dùng imatinib trên thế giới.

Giới

Phân tích thời gian PFS và OS theo giới tính, kết quả cho thấy nhóm BN nữ có thời gian PFS và thời gian OS là cao hơn so với nam giới. Các giá trị PFS trung bình, tỷ lệ sống thêm 3 năm, 5 năm ở nữ so với nam lần lượt là: 55,2 tháng so với 40,7 tháng; 60,4% so với 51,5%; 47,8% so với 27,9% (Bảng 3.27). OS trung bình là 68,6 tháng so với 59,4 tháng, tỷ lệ sống thêm 3 năm, 5 năm ở nữ so với nam lần lượt là; 77,1% so với 73,1%; 58,2% so với 48,1% (Bảng 3.39).

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với nhiều tác giả khác trên thế giới. Nghiên cứu của tác giả Yeh CN trên 171 BN Đài Loan cũng cho thấy, BN nữ có thời gian PFS và thời gian OS là cao hơn so với nam giới [97]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại không cho thấy có sự khác biệt về giới. Nghiên cứu của tác giả Rutkowski và CS (2013) cũng cho thấy thời gian sống thêm ở nam giới và nữ giới là không có sự khác biệt. Kết quả nghiên cứu của các tác giả như Demateo, Patel (2013) cũng không cho thấy có sự khác biệt về thời gian sống thêm theo giới. Điều này có thể giải thích do yếu tố giới chưa thực sự là một yếu tố gây ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của BN.

Chúng tôi tiến hành phân tích đa biến (bảng 3.36 và bảng 3.48), kết quả cho thấy, yếu tố giới thực sự không phải là yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm (cả PFS và OS) của BN. Kết quả này của chúng tôi tương tự với

nghiên cứu của tác giả Yeh khi phân tích đa biến hay của nhiều nghiên cứu khác trên thế giới.

Chỉ số toàn trạng (PS) trước điều trị

Đánh giá mối liên quan giữa sống thêm và chỉ số toàn trạng, chúng tôi chia 2 nhóm: Nhóm 1 gồm 137 BN có chỉ số toàn trạng $PS < 2$ và nhóm 2 gồm 51 BN có chỉ số toàn trạng ≥ 2 .

Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm BN $PS \geq 2$ có trung bình thời gian PFS, OS là $32,1 \pm 2,8$ tháng và $43,5 \pm 3,6$ tháng thấp hơn ở nhóm có $PS < 2$: $55,1 \pm 3,3$ tháng và $75,1 \pm 3,7$ tháng. So sánh các tỷ lệ PFS sau 3 năm, 5 năm và 8 năm cũng thấy: ở nhóm $PS \geq 2$ các chỉ số này thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại, với $p < 0,001$. (bảng 3.28). Tỷ lệ OS sau 3 năm, 5 năm và 8 năm ở nhóm có $PS \geq 2$ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có $PS < 2$ với $p < 0,001$ (bảng 3.40).

Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cho thấy: Chỉ số toàn trạng là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến PFS ($p=0,001$; HR=2,522; 95% CI: 1,675 – 3,798). Như vậy BN có chỉ số $PS < 2$ sẽ giảm nguy cơ BTT 2,5 lần (Bảng 3.36).

Với thời gian sống thêm toàn bộ thì ảnh hưởng của chỉ số toàn trạng có ảnh hưởng càng rõ ràng ($p=0,0001$; HR= 3,972; 95% CI: 2,405 - 6,562), nguy cơ tử vong ở BN có tỷ số toàn trạng tốt giảm 2,9 lần so với nhóm có chỉ số toàn trạng kém (Bảng 3.48).

Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu nước ngoài về điều trị GISTs giai đoạn tiến triển và di căn với imatinib: chỉ số toàn trạng (PS) là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến thời gian sống thêm của người bệnh. Nghiên cứu của Rutkowski (2007) với HR = 3,96 [107], hay nghiên cứu của tác giả Yeh CN người Đài Loan tỷ số HR lên đến 5,7 [97]. Các nghiên cứu phân tích gộp

khác cũng cho kết luận tương tự. Thực sự yếu tố toàn trạng có ảnh hưởng trực tiếp đến sống thêm của người bệnh. Nhiều nguyên nhân dẫn đến kết luận này bao gồm: BN có chỉ số toàn trạng kém thường là các BN được chẩn đoán ở giai đoạn rất muộn, di căn nhiều vị trí, khi đó việc điều trị cũng cho kết quả không khả quan. Mặt khác, trên các BN có chỉ số toàn trạng kém sự phân bố thuốc cũng như được động học và hấp thu thuốc cũng giảm từ đó ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc. Tuy nhiên cũng phải thấy rằng, kể cả với các trường hợp PS kém, thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm này vẫn đạt 32,1 tháng và thời gian sống thêm toàn bộ cũng đạt đến 43,5 tháng. Sự cải thiện về chỉ số toàn trạng cũng thu được ở 80% BN. Đây đã là một kết quả ngoạn mục trên các BN này.

Vị trí u nguyên phát

Theo y văn cũng như các nghiên cứu về GISTs từ những năm trước, các tác giả đều nhận thấy vị trí khối u nguyên phát cũng là một yếu tố quan trọng trong dự báo tiên lượng đối với GISTs. GISTs xuất phát từ dạ dày có tiên lượng tốt hơn với các vị trí còn lại. Các vị trí ít gặp như trực tràng, thực quản, hoặc ngoài ống tiêu hóa thường có tiên lượng xấu hơn [23],[31],[38].

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, GISTs xuất phát từ dạ dày có thời gian sống thêm không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ đạt cao nhất, cao hơn so với các vị trí còn lại. Tiếp sau đó là đến GISTs ruột non. GISTs tại các vị trí ít gặp còn lại bao gồm: mạc treo, đại trực tràng, thực quản có tiên lượng xấu hơn. Nhận định này được chứng minh trong nhiều nghiên cứu khác nhau từ trước đến nay của GISTs. Điều này không chỉ đúng đối với giai đoạn tiến triển và di căn xa, đối với các BN giai đoạn tại chỗ, được PT triệt căn thì vị trí u vẫn luôn là một yếu tố tiên lượng có ảnh hưởng lớn đến kết quả điều trị [78].

Chính từ kết quả nghiên cứu của các tác giả trên, vị trí u luôn được coi là

một yếu tố tiên lượng quan trọng của bệnh. Trong phân loại mới nhất AJCC 2010, đôi với mỗi vị trí khác nhau sẽ được phân chia giai đoạn khác nhau.

Khi phân tích đa biến, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy, vị trí u nguyên phát cũng là một yếu tố tiên lượng độc lập với các yếu tố còn lại. GISTs dạ dày có tiên lượng tốt nhất, cả về nguy cơ tái phát cũng như nguy cơ tử vong với tỷ số HR tương ứng là 0,676 và 0,709, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.36 và bảng 3.48).

Chính vì lý do trên mà yếu tố vị trí u luôn là yếu tố đầu tiên được đưa vào trong bất cứ các hệ thống phân loại nguy cơ để xếp nhóm điều trị, đặc biệt là đôi với các BN được điều trị hỗ trợ. Điều này được thể hiện rõ nhất trong bảng phân loại giai đoạn bệnh GISTs trong AJCC lần thứ 7 năm 2010. Nhiều giả thuyết được đưa ra nhằm lý giải sự khác biệt trong các yếu tố trên. Có thể là do sự phân bố đột biến tại các vị trí u nguyên phát là khác nhau. Đây chính là hướng phân tích mới mà tất cả các nghiên cứu đang hướng đến. Có thể trong những năm tới, các hệ thống phân loại sẽ có thêm yếu tố gen nhằm phân chia đối tượng nguy cơ.

Kích thước u nguyên phát

Ngoài yếu tố vị trí u nguyên phát, kích thước u được cho là một yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của BN GIST giai đoạn không còn khả năng PT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết là giai đoạn muộn, kích thước u lớn, có một số ít các BN có kích thước u nhỏ hơn 5. Chính vì vậy, chúng tôi phân chia BN thành 2 nhóm theo kích thước u nguyên phát: nhóm có kích thước u nguyên phát $<10\text{cm}$ và nhóm $\geq 10\text{cm}$.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm này cả trên PFS với $p=0,141$ (Bảng 3.30) và trên OS với $p=0,069$ (Bảng 3.42). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi là tương tự so với

một số nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới như nghiên cứu của tác giả Yeh CN (2011) tại Đài Loan, tác giả tuy không dùng chỉ số kích thước u lớn nhất mà dùng kích thước u tính bằng thể tích cm^3 , kết quả cũng cho thấy, không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm [97]. Điều này có thể giải thích do nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên đối tượng BN ở giai đoạn muộn, phần lớn BN đã có di căn tại thời điểm chẩn đoán. Chính vì vậy, lượng khối u không chỉ có tại u nguyên phát mà còn có các tổn thương tại các cơ quan di căn. Có lẽ cũng do điều này mà kích thước u phân tích trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Tình trạng di căn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn các BN đều ở giai đoạn di căn xa – M1 (chiếm 70,7%), có một phần nhỏ hơn BN chưa có di căn mà nằm ở giai đoạn không thể PT được (M0 – unresectable) chiếm 29,3%. Chúng tôi tiến hành phân tích mối liên quan giữa thời gian sống thêm giữa 2 nhóm này. Kết quả thu được cho thấy, ở nhóm BN chưa có di căn có thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ là cao hơn so với nhóm đã có di căn.

Điều này là hoàn toàn hợp lý và đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu trên thế giới. BN chưa di căn xa, tiên lượng sống là tốt hơn so với BN đã có di căn. Khi phân tích đa biến chúng tôi cũng thu được kết quả tương tự. BN đã có di căn xa, nguy cơ tái phát tăng lên khoảng 1,7 lần (HR = 1,66, CI 95% 1,060 – 2,614) (Bảng 3.36) và nguy cơ tử vong tăng lên 2,2 lần (HR = 2,177, CI 95% = 1,233 – 3,823) (Bảng 3.48).

Các nghiên cứu trên thế giới trong những năm gần đây đều cho nhận định tương tự. Chính vì vậy, xu hướng điều trị PT cho giai đoạn tiến triển càng được xem xét đến nhiều hơn. Cộng thêm sự ra đời của imatinib với tỷ lệ đáp ứng cao, điều trị tân bổ trợ đã được tiến hành và đã thu được kết quả rất khả quan. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong suốt quá trình điều trị, đối

với các BN ở giai đoạn này, nếu sau thời gian đáp ứng được hội chẩn PT với các PT viên, nếu PT được chúng tôi sẽ chuyển sang PT. Các BN này đều loại ra khỏi nghiên cứu. Các BN này sau PT sẽ được điều trị imatinib theo hướng dẫn điều trị.

Chỉ số nhân chia (Mitotic Count Index)

Chỉ số nhân chia là một thông số quan trọng để đánh giá và tiên lượng đối với GISTs. Các nghiên cứu từ trước tới nay hay trong các hệ thống phân chia đối tượng nguy cơ, chỉ số phân chia luôn là yếu tố phân loại. Chỉ số phản ánh sự ác tính của khối u, chỉ số phân chia càng lớn mức độ ác tính càng cao. Kích thước u và chỉ số nhân chia là 2 yếu tố chính và quan trọng nhất của tuyên bố đồng thuận NIH 2002 để phân loại yếu tố nguy cơ cho GISTs. Các yếu tố này được phân tích rất rõ trong 3 nghiên cứu hồi cứu lớn của hiệp hội giải phẫu bệnh – AFIP [30]. Chỉ số nhân chia cũng là một yếu tố được đưa vào phân bố giai đoạn AJCC 2010.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: nhóm có chỉ số nhân chia cao có thời gian sống thêm không tiến triển cũng như sống thêm toàn bộ thấp hơn nhóm có chỉ số nhân chia thấp. Khi phân tích đa biến cũng cho nhận định tương tự, chỉ số nhân chia là yếu tố ảnh hưởng độc lập đến PFS (Bảng 3.36) cũng như OS (Bảng 3.48) của BN GISTs giai đoạn muộn.

Chỉ số nhân chia thể hiện mức độ ác tính của khối u GISTs, khối u càng ác tính, chỉ số nhân chia càng cao [27]. Bên cạnh yếu tố kích thước u, chỉ số nhân chia cũng là một yếu tố quan trọng để đánh giá mức độ ác tính của bệnh.

Nồng độ huyết sắc tố trước điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ HST trước điều trị có liên quan đến thời gian sống thêm của BN GISTs.

Đối với thời gian sống thêm không tiến triển, nhóm BN có chỉ số HST

trước điều trị bình thường có thời gian PFS là $49,1 \pm 3,2$ tháng, cao hơn có ý nghĩa với nhóm có chỉ số HST trước điều trị là $38,8 \pm 3,3$ tháng. Tỷ lệ PFS 3 năm, 5 năm và 8 năm lần lượt là 60,9%; 39,5% và 12,4% cao hơn so với nhóm còn lại với các chỉ số lần lượt là 44,3%; 27,9% và 5,5% (Bảng 3.33).

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của các tác giả ngoài nước khác về GISTs giai đoạn muộn. Các tác giả đều thấy rằng, GISTs giai đoạn muộn chỉ số HST trước điều trị là một trong các yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của BN, không chỉ là sống thêm không tiến triển mà còn là thời gian sống thêm không bệnh. Thực sự vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, ở nhóm có chỉ số HST trước điều trị bình thường: trung bình OS là 68,5 tháng, OS5 năm là 59,0% cao hơn có ý nghĩa so với 51,5 tháng; 41,9% tương ứng ở nhóm có chỉ số HST trước điều trị thấp, với $p=0,003$ (Bảng 3.45).

Khi xem xét ngược lại, chỉ số HST trước điều trị cũng có liên quan đến đáp ứng với điều trị. BN có chỉ số HST trước điều trị bình thường có tỷ lệ đáp ứng với thuốc cao hơn và thời gian sống thêm vì thế cũng cao hơn. Nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho nhận định tương tự. Các tác giả đều cho rằng, số dĩ HST trước điều trị là yếu tố có ảnh hưởng bởi HST góp phần vào dược động học của thuốc, từ đó có ảnh hưởng đến tác động của thuốc đến khối u. Một nguyên nhân nữa là đối với các BN có ảnh hưởng đến chỉ số HST thường là các BN ở giai đoạn muộn, đã có ảnh hưởng đến toàn trạng dẫn đến kết quả điều trị không được tốt, cả ở đáp ứng của thuốc cũng như thời gian sống thêm.

Nghiên cứu ở hầu hết các nhóm đối tượng tại các nước khác nhau đều cho kết quả tương tự: Nhật Bản, Hàn Quốc, Đài Loan, châu Âu hay Mỹ. Tại các nước này, chỉ số HST trước điều trị còn được đưa vào công thức ước tính thời gian sống thêm cho BN GISTs giai đoạn muộn và di căn. Kết quả khi phân tích đa biến của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự.

Chỉ số bạch cầu hạt trước điều trị

Về thời gian sống thêm không tiến triển, ở nhóm có chỉ số BCH trước điều trị bình thường: trung bình PFS là 53,2 tháng, PFS 5 năm là 46,8% cao hơn có ý nghĩa so với 32,8 tháng; 14,1% tương ứng ở nhóm có chỉ số BCH trước điều trị cao ($p=0,001$) (Bảng 3.34).

So sánh kết quả nghiên cứu này với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác, các tác giả cũng cho thấy nhận định tương tự. Với tác giả CN. Yeh (2011) với số lượng BN cũng tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi là 171 BN cũng cho nhận định tương tự. Đối với nhóm có chỉ số BCH cao trước điều trị, thời gian PFS thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm có chỉ số BCH trước điều trị bình thường. Các tác giả khác trên thế giới cũng đưa ra nhận xét tương tự khi phân tích về thời gian sống thêm không tiến triển của BN GISTs giai đoạn muộn. Các tác giả này đều cho rằng, chỉ số BCH cao trước điều trị có liên quan đến sự kháng với điều trị bằng imatinib.

Đối chiếu với kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, đối với nhóm có chỉ số BCH cao trước điều trị, tỷ lệ đáp ứng là 53,0% thấp hơn có ý nghĩa có với nhóm có chỉ số BCH trước điều trị bình thường là 61,5% (Bảng 3.21).

Khi phân tích về thời gian sống thêm không toàn bộ, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho nhận định tương tự. Ở nhóm có chỉ số BCH trước điều trị bình thường: trung bình OS là 71,3 tháng, OS 5 năm là 63,1% cao hơn có ý nghĩa so với 47,8 tháng; 36,0% tương ứng ở nhóm có chỉ số BCH trước điều trị cao ($p=0,001$) (Bảng 3.46).

Khi phân tích đa biến, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, chỉ số BCH trước điều trị cao cũng là yếu tố tiên lượng xấu đến thời gian sống thêm không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ với HR lần lượt là 1,9 và 2,0 (bảng 3.36 và bảng 3.48). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài khác. Tương tự như với chỉ số HST trước điều trị, chỉ số BCH trước điều trị cũng là một trong các yếu tố để tính toán đưa ra ước tính thời gian sống thêm không tiến triển cũng

như thời gian sống thêm toàn bộ của BN.

Chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị

Chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị được cho là yếu tố có thể có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ của BN do nó đóng vai trò quan trọng trong việc vận chuyển imatinib. 90% lượng imatinib được gắn vào Albumin để vận chuyển trong máu. Khi lượng Albumin máu bình thường, lượng thuốc được phân bố đến u sẽ tốt hơn so với các trường hợp Albumin máu thấp. Đây có lẽ chính là tác nhân quan trọng nhất có ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm BN có chỉ số Albumin trước điều trị bình thường là 66,7% cao hơn hẳn so với nhóm có chỉ số Albumin trước điều trị thấp là 37,7% với $p=0,01$ (Bảng 3.22).

Về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, ở nhóm có chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị bình thường: trung bình PFS là 49,2 tháng, PFS 5 năm là 40,6% cao hơn có ý nghĩa so với 38,1 tháng; 25,8% tương ứng ở nhóm có chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị thấp, $p=0,027$ (Bảng 3.35).

Sự khác biệt cũng là có ý nghĩa thống kê đối với thời gian sống thêm toàn bộ, nhóm có chỉ số Albumin huyết tương trước điều trị bình thường: trung bình OS là 70,1 tháng, OS 5 năm là 60,5% cao hơn có ý nghĩa so với 51,5 tháng; 41,4% tương ứng ở nhóm có chỉ số BCH trước điều trị cao, $p=0,004$ (Bảng 3.47).

Tuy nhiên, khi phân tích đa biến, yếu tố nồng độ Albumin huyết tương trước điều trị không phải là một yếu tố tiên lượng độc lập với bệnh với tỷ số chênh $HR = 1,009$, CI 95% 0,652 – 1,560. Điều này có thể giải thích do yếu tố nồng độ Albumin trước điều trị thấp còn bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác: chế độ dinh dưỡng, thể trạng, khả năng hấp thu và chuyển hóa,... Chính vì vậy, ảnh hưởng của nồng độ Albumin lên thời gian sống thêm không được thấy rõ. Hơn nữa, chỉ số này có thể cải thiện và thay đổi rất nhiều trong quá trình điều

trị, hầu hết các BN đều có cải thiện về dinh dưỡng trong quá trình điều trị, chính những nguyên nhân này làm thay đổi vai trò tiên lượng của Albumin trước điều trị. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho nhận định tương tự.

Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến sống thêm không tiến triển bệnh là chỉ số toàn trạng trước điều trị ECOG <2, vị trí u nguyên phát dạ dày, chỉ số nhân chia thấp, số lượng BCH và HST trước điều trị bình thường (Bảng 3.36).

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến sống thêm toàn bộ là chỉ số toàn trạng trước điều trị ECOG <2, vị trí u nguyên phát dạ dày, chưa di căn, chỉ số bạch cầu và HST trước điều trị bình thường (Bảng 3.48)..

Nhận định này trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài trên BN giai đoạn muộn. Các tác giả trên thế giới, đặc biệt tại Úc đã dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu để tạo thành một công cụ giúp tính toán nhằm sơ bộ đánh giá tiên lượng người bệnh GISTs được điều trị bằng imatinib. Công cụ này thực sự rất đơn giản và hữu ích giúp các thầy thuốc cũng như BN GISTs có thể tham khảo nhằm tiên lượng bệnh cũng như theo dõi tốt hơn kết quả điều trị [133].

4.3.3. Tác dụng không mong muốn (Độc tính)

Điều trị GISTs giai đoạn tiến triển và di căn ngoài mục tiêu kéo dài thời gian sống thêm cho BN, chất lượng cuộc sống của BN, độc tính gây ra do phương pháp điều trị cũng là một mục tiêu hết sức quan trọng. Đặc biệt là đối với giai đoạn tiến triển di căn, nhiều BN có thể trạng suy giảm nhiều do bệnh. Khác với các phương pháp hóa xạ trị, độc tính thường gặp nhất khi điều trị imatinib là độc tính phù mi, tiêu chảy, nôn và buồn nôn, mệt mỏi, co cơ, đau bụng, mẩn ngứa hoặc phát ban.

4.3.3.1. Độc tính giữ dịch

Theo y văn cũng như với các nghiên cứu trước đây về imatinib, độc tính giữ dịch (Fluid retention) là độc tính ngoài hệ huyết học hay gặp nhất, với tỷ lệ xuất hiện dao động từ 40%-74% [134]. Độc tính giữ dịch của thuốc có thể gặp bao gồm rất nhiều triệu chứng: phù mi, phù ngoại vi, cũng có thể gặp tràn dịch các khoang: tràn dịch màng bụng (Ascites), tràn dịch màng tim (Tamponade) hay tràn dịch màng phổi hay phù toàn thân....Tuy nhiên triệu chứng hay gặp nhất là phù mi, các triệu chứng tại nơi khác là rất ít gặp. Trong các triệu chứng phù ngoại vi, hay gặp nhất là phù chi dưới. Tỷ lệ gặp các triệu chứng tràn dịch tại các khoang cũng như phù toàn thân là hiếm gặp.

Phù mi mắt

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại bảng 3.49 cho thấy, tỷ lệ gặp triệu chứng phù mi là cao nhất với 98/188 trường hợp với tỷ lệ 52,1%. Trong số các BN có triệu chứng phù mi, có đến 75/98 BN (76,5%) gặp ở mức độ I. Các BN này chỉ cảm thấy tức nặng mi mắt vào buổi sáng và hết vào buổi chiều. 22/98 BN gặp ở mức độ II – phù mi nhìn rõ trên lâm sàng, ấn lõm. Các BN này đều giảm sau khi điều chỉnh chế độ ăn giảm muối, lợi tiểu quai Furocemid 40mg/ngày. Có 1 BN gặp phù mi độ III, BN này xuất hiện phù mi càng ngày càng tăng dần, sau điều trị hỗ trợ, không đỡ phải giảm liều imatinib.

Có thể nhận thấy, triệu chứng phù mi trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ gặp rất cao nhưng chủ yếu lại là ở mức độ nhẹ, ít gặp các trường hợp nặng, đa phần là ở mức độ nhẹ và trung bình. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Dimetri 2002 [85], cũng tương tự nghiên cứu gần nhất của chính tác giả năm 2016. Độc tính giữ dịch chủ yếu là phù mi mắt (periorbital edema) và thường gặp các độc tính nhẹ độ I và II, độc tính độ III và IV là rất ít gặp, chỉ chiếm 1-4% [134]. Đặc điểm phù mi do tác dụng phụ của thuốc thường dễ nhận biết. BN thường cảm thấy nặng hơn vào buổi sáng

với cảm giác tức nặng mi mắt, nhưng không ảnh hưởng đến thị lực. Khi có các triệu chứng nặng, tầm nhìn của BN có thể bị hạn chế. Các triệu chứng giảm dần vào cuối ngày.

Nhiều giả thuyết đã được đưa ra về cơ chế gây phù mi của bệnh, tuy nhiên cơ chế về tế bào nhận diện kháng nguyên bề mặt trên da “dermal dendrocytes” được nhiều tác giả chấp nhận và có nhiều chứng cứ khoa học nhất. Tác giả Esmaeli (2002) đã tiến hành phân tích mẫu bệnh phẩm phù mi của một BN có triệu chứng phù mi mắt nặng phải PT để giảm triệu chứng [135]. Kết quả cho thấy, sự bộc lộ quá mức gen cKIT và PDGFR ở các tế bào dendro tại đây. Đây có lẽ là nguyên nhân gây ra tác dụng phù mi của thuốc, khi các tế bào dendro tại đây bị ảnh hưởng, sẽ tác động lên các tế bào mastocyte tại đây, kéo theo sự hoạt động của hàng loạt tế bào trong chu trình miễn dịch dẫn tới sự tích nước, giữ dịch tại vùng này. Các nghiên cứu tại các nước châu Á như Nhật Bản lại có tỷ lệ phù mi cao hơn các nghiên cứu tại các nước châu Âu, châu Mỹ có lẽ do thói quen ăn uống với nhiều muối tại Nhật Bản [128],[136]. Nghiên cứu phân tích cộng gộp của tác giả Patel và CS (2013), tác giả còn nhận thấy, tỷ lệ độc tính phù mi do giữ dịch của thuốc lên đến 70,1%. Tuy nhiên tác giả chỉ nhận thấy ở độc tính ở độ I và II, không có BN nào xuất hiện độc tính độ III và IV [137].

Khi phân tính ảnh hưởng của tác dụng phụ phù mi lên đáp ứng, và thời gian sống thêm của BN, chúng tôi thấy đáp ứng và thời gian sống thêm của nhóm có tác dụng phụ phù mi có vẻ cao hơn nhóm không có độc tính. Tuy nhiên sự khác biệt lại không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới [102],[132].

Các triệu chứng giữ dịch khác

Tương tự như tác dụng phụ gây phù mi, triệu chứng giữ dịch có thể gây các triệu chứng phù chân, phù toàn thân hay tràn dịch khoang. Kết quả nghiên

cứu của chúng tôi cho thấy, phù chân là triệu chứng hay gặp thứ 2 sau phù mi mắt với tỷ lệ gặp là 23,4%. Trong tất cả các trường hợp, chỉ gặp tác dụng phụ này ở mức độ I và II, độc tính nặng độ III và IV là hoàn toàn không gặp. Đa phần BN gặp tác dụng phụ độ I, BN chỉ cảm thấy tức nặng chân vào buổi sáng, hết vào buổi chiều. Ở mức độ II, BN có phù nhẹ tại chân, giảm vào buổi chiều. Ở các BN có độc tính phù chân độ II, các BN này đều được khám tầm soát các bệnh lý khác có thể gây phù chân như tim mạch, thận, dinh dưỡng,... để loại trừ. Tất cả các BN này đều được điều trị hỗ trợ bằng thay đổi chế độ ăn giảm muối, corticoid, lợi tiểu nếu cần. Sau khi điều trị, các BN đều giảm triệu chứng và tiếp tục sử dụng thuốc. Không có BN nào phải dừng hoặc ngưng điều trị do độc tính này của thuốc.

Đáng chú ý, tỷ lệ tràn dịch màng bụng trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao với tỷ lệ gặp là 6,4%. So với tỷ lệ gặp trong các nghiên cứu khác dao động từ 3-4%. Kết quả này có thể giải thích do trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá tràn dịch màng bụng trên cả chụp CT ổ bụng khi khám lại định kì, chính vì vậy, tất cả các BN đều ở độ I. Không gặp trường hợp nào độ nặng III, IV và phải dừng do tác dụng phụ của thuốc.

4.3.3.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa

Tiêu chảy

Tiêu chảy là một tác dụng phụ cũng thường gặp khi điều trị với imatinib trên các BN GISTs. Điều này có lẽ dễ dàng giải thích do thuốc có thể tác động lên các tế bào kẽ Cajal trên các đoạn khác của ống tiêu hóa gây nên tình trạng tiêu chảy. Tỷ lệ gặp tác dụng phụ này trong các nghiên cứu dao động từ 45% đến 52%, chủ yếu là ở mức độ nhẹ (độ I, II). Tiêu chảy độ III trở lên gặp 1% đến 5%. Tuy nhiên tác dụng phụ này dễ dàng xử trí bằng các thuốc giảm nhu động ruột để giảm tiêu chảy. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tiêu chảy gặp 45,2% các trường hợp, trong đó chỉ gặp là độ I và II, không gặp trường

hợp nào độ III và IV (bảng 3.51). Kết quả này của chúng tôi tương tự kết quả của tác giả Demetri với tỷ lệ tiêu chảy là 47% hay nghiên cứu của tác giả H. Joensuu (2011) với tỷ lệ tiêu chảy toàn bộ là 44,9% [138]. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu Dematteo (2009) với tỷ lệ tiêu chảy là 57% [79],[85]. Điều này có thể giải thích do trong nghiên cứu của chúng tôi đều dùng liều 400mg, trong khi đó nghiên cứu của tác giả sử dụng cả liều 800mg. Nghiên cứu pha III EORTC 62005 với số lượng BN lên đến 964, so sánh 2 liều điều trị cũng cho thấy, liều 800mg/ngày có tỷ lệ tiêu chảy 56,8% cao hơn hẳn so với liều 400mg/ngày 48,1% [80].

Sở dĩ trong nghiên cứu của chúng tôi hay trong nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới, rất ít gặp các trường hợp tiêu chảy nặng độ III và IV là do các trường hợp xuất hiện tiêu chảy độ II đều được điều trị bằng Loperamide 12mg/ngày. Tất cả các trường hợp đều hết sau 2 ngày dùng thuốc. Nếu không giảm có thể thay đổi và điều trị bằng Codein liều 30mg/ngày [138].

Nôn, buồn nôn

Nôn và buồn nôn là triệu chứng rất hay gặp của BN GISTs khi điều trị với imatinib. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ nôn và buồn nôn là 22,9% (43/188 BN), chỉ ở độ 1 (Bảng 3.51). Đáng chú ý, hầu hết các BN chỉ xuất hiện trong 2 tháng đầu tiên của điều trị, trong các tháng tiếp theo, rất ít gặp các trường hợp xuất hiện buồn nôn.

So sánh với một số nghiên cứu trên thế giới, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nôn và buồn nôn trong nghiên cứu của chúng tôi là thấp hơn hẳn. Nghiên cứu Z9001, tỷ lệ buồn nôn ở tất cả mức độ là 56,2%, mức độ nặng độ III là 3% [78]. Điều này có lẽ do trong nghiên cứu của chúng tôi, BN được chủ động dự phòng các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa bằng cách thay đổi cách dùng thuốc: dùng thuốc sau ăn no, trước khi đi ngủ. Chính vì vậy đối với các BN dùng thuốc ở bước 1, rất ít các BN chuyển độ tăng dần

lên bước 2. Ở các lần tiếp theo hầu như không gặp tác dụng phụ này.

Viêm niêm mạc, viêm miệng

Trong nghiên cứu này có 2 trường hợp bị viêm miệng, tỷ lệ 1%. Các nghiên cứu khác cũng báo cáo ít gặp. Hơn nữa độc tính trên niêm mạc miệng chủ yếu là nhẹ, thoáng qua. Một số nghiên cứu trên thế giới còn không báo cáo tỷ lệ gặp độc tính viêm niêm mạc miệng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có trường hợp nào phải giảm liều, tạm dừng hay dừng điều trị. Triệu chứng cũng ít ảnh hưởng đến chất lượng sống và được dự phòng với chế độ vệ sinh, ăn uống và tránh sang chấn hay điều trị dự phòng bằng súc miệng nước muối và thuốc kháng sinh, kháng nấm.

4.3.3.3. Độc tính trên da và cơ xương khớp

Nổi ban

Đặc điểm nổi ban do tác dụng phụ của thuốc là ban sẩn dạng dị ứng, kèm theo ngứa, khó chịu. Ban thường xuất hiện trên thân mình, cánh tay, đùi. Một số trường hợp viêm quanh móng, hội chứng bàn tay bàn chân kèm theo [134]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ độc tính da dạng ban sẩn chiếm 30,9% trong đó có không có BN nào nổi ban độ III, IV; tất cả các BN đều xuất hiện ban ở độ I và II, trong đó độ I chiếm 22,9%, độ II chiếm 8,0% (Bảng 3.52). Tỷ lệ độc tính trên da cao hơn với nghiên cứu Park (2016) với 23,9% BN xuất hiện độc tính trên da [139].

Phân tích gộp trên hơn 1000 BN dùng imatinib của tác giả Dimetri và Ben Ami (2016), tỷ lệ độc tính trên da dao động từ 30-44%, trong đó tỷ lệ độc tính nặng độ III, IV là 2,3% [134],[140]. Kết quả này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể do số lượng BN trong nghiên cứu của tác giả nhiều hơn nên ghi nhận độc tính trên da của tác giả cũng nhiều hơn.

Xem xét lại chính nghiên cứu của tác giả năm 2002, với 147 BN được sử

dụng imatinib, tỷ lệ mắc độc tính trên da là 30,6%, tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của tác giả Demateo (2009), với tỷ lệ độc tính trên da là 31%, trong đó không có BN nào xuất hiện độc tính trên da [79].

Bệnh sinh độc tính trên da cũng chưa được rõ ràng. Lý do xuất hiện độc tính này có lẽ liên quan đến việc ức chế thụ thể phát triển biểu môgen c-KIT, nơi mà da có nhiều thụ thể này, dẫn tới ức chế quá trình phục hồi và tái tạo bề mặt da bị ảnh hưởng. Ức chế càng mạnh độc tính càng cao và phụ thuộc vào liều điều trị.

Kiểm soát độc tính nội ban trên da phụ thuộc vào mức độ. Trước hết về mặt phòng chống tác dụng phụ trên da, BN được dự phòng khô da với thuốc dưỡng ẩm dạng kem bôi, BN cần tránh ánh sáng mặt trời trực tiếp lên da và tránh lạnh. Với BN độc tính da độ I, II thường không phải điều trị toàn thân. Việc điều trị có thể dùng kem có tác dụng ức chế histamin (Antihistamin) hoặc corticoid dạng bôi, ít ảnh hưởng đến toàn thân. Hầu hết các BN đều ở mức độ I và II, được điều trị bằng thuốc bôi, các triệu chứng đều biến mất và dần ổn định. Các triệu chứng này đều không gây ảnh hưởng đến sinh hoạt và chất lượng sống của BN. Không có BN nào trong nghiên cứu của chúng tôi phải ngưng điều trị do độc tính trên da của thuốc. Các nghiên cứu của các tác giả khác cũng báo cáo hầu như không gặp BN phải ngưng thuốc hoặc giảm liều do tác dụng phụ trên da, có chăng cũng chỉ là gián đoạn điều trị sau đó tiếp tục và các triệu chứng da cũng ổn định, tỷ lệ gặp dưới 1% [139].

Độc tính trên hệ cơ xương khớp

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi: có 25% BN trong nghiên cứu xuất hiện độc tính đau cơ, co rút cơ; 26,4% BN xuất hiện triệu chứng đau khớp (Bảng 3.52). Tuy nhiên các triệu chứng này đều ở mức độ I, hầu như không gặp độc tính độ II, độc tính độ III và IV hoàn toàn không gặp.

So sánh với nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài cho thấy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng không có sự khác biệt.

Theo nghiên cứu phân tích của tác giả Ben Ami và CS (2016), độc tính lên hệ cơ xương khớp có tuân suất gặp dao động trong khoảng 25-40% [134]. Các triệu chứng có thể gặp bao gồm: co rút cơ, đau cơ, đau khớp và đau xương. Tuy nhiên tác dụng lên hệ cơ hay gặp nhất là các cơ co rút cơ. Tác dụng phụ gây co cơ do sử dụng imatinib thường xuất hiện ở chân, tay, đặc biệt là cẳng chân sau. BN thường xuất hiện cơn co rút cơ sau khi vận động. Chính vì vậy, trong những biện pháp dự phòng tác dụng phụ này là hạn chế vận động quá mức, liên tục và đột ngột.

Một số nghiên cứu còn cho thấy, việc tăng nồng độ Calci trong máu, hầu hết là các trường hợp bổ sung Calci sau mãn kinh làm tăng tỷ lệ co rút cơ. Tuy nhiên cơ chế vẫn chưa được chứng minh rõ ràng.

4.3.3.4. Độc tính trên hệ huyết học

Khác với hóa trị, điều trị bằng thuốc điều trị đích như TKIs, tác dụng trên hệ huyết học là rất thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, các độc tính lên hệ huyết học như hạ bạch cầu, hạ BCH hay hạ TC đều gặp với tỷ lệ dưới 5%, tất cả các trường hợp đều gặp độc tính độ I và II. Không có chu kỳ nào BN gặp độc tính độ IV (Bảng 3.53).

Kết quả nghiên cứu này tương tự với tất cả các nghiên cứu trên thế giới sử dụng imatinib (Glivec) cho BN GISTs.

Hạ HST trong nghiên cứu của chúng tôi gặp với tỷ lệ 51,1% các trường hợp, tuy nhiên độc tính này rất khó đánh giá do tác dụng phụ của thuốc hay do bệnh gây ra. Hầu như tất cả các trường hợp đều thấy trên những tháng đầu của điều trị, đây có lẽ do sự mất máu do chảy máu trong u trước đó hoặc cũng có thể do sự suy mòn do BN của chúng tôi được chẩn đoán khi đã ở giai đoạn

muộn. Hơn nữa kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, độc tính chỉ gặp ở độ I và II sau những chu kì đầu điều trị. Những BN có hạ HST sau điều trị nếu bệnh được kiểm soát đều hồi phục trong các chu kì tiếp theo. Trong quá trình theo dõi sau điều trị, chúng tôi cũng thấy rằng không gặp BN nào mắc độc tính độ III và IV.

So sánh kết quả nghiên cứu này của chúng tôi với một số nghiên cứu của các tác giả trên thế giới chúng tôi thấy, kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Demetri (2002), khi tỷ lệ hạ HST của tác giả lên đến. Điều này hoàn toàn có thể giải thích do trong nghiên cứu của tác giả, toàn bộ BN GISTs đều ở giai đoạn muộn, đã thất bại với các phác đồ hóa trị trước đó [85].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ hạ BC cũng rất thấp, với tỷ lệ gặp hạ bạch cầu là 6,9%. Tất cả các trường hợp hạ bạch cầu chỉ ở độ I và II, không có trường hợp nào hạ BC độ III và IV. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với kết quả của nhiều nghiên cứu khác nhau về độc tính imatinib (Glivec). Nghiên cứu B2222 của tác giả Demetri 2002 báo cáo chỉ gặp 6,8%, tất cả chỉ ở độ I và II tương tự với nghiên cứu của chúng tôi [85]. Nghiên cứu điều trị hỗ trợ Z9001 cũng cho kết quả hạ bạch cầu chỉ là 6,7% [78]. Các trường hợp hạ bạch cầu này đều xuất hiện ở tháng đầu tiên dùng thuốc. Không có trường hợp nào phải tạm dừng điều trị do độc tính hạ bạch cầu của thuốc. Và trong các chu kì tiếp theo dùng thuốc, hầu như không gặp trường hợp nào xuất hiện hạ bạch cầu.

Đây là một ưu thế của điều trị imatinib cũng như các thuốc điều trị đích khác so với hóa trị truyền thống. Khi sử dụng các thuốc điều trị đích, chúng ta rất ít gặp tác dụng phụ trên huyết học so với hóa trị. Chính vì vậy, thuốc rất phù hợp với điều trị GISTs giai đoạn muộn tiến triển hoặc đã di căn, cần phải điều trị kéo dài liên tục. Với hóa trị, độc tính lên huyết học ảnh hưởng

rất lớn đến chất lượng sống cũng như kết quả điều trị bệnh. Rất nhiều trường hợp BN tử vong không phải do sự tiến triển bệnh ung thư mà do tác dụng phụ của hóa trị.

4.3.3.5. Độc tính trên gan thận

Đặc điểm dược động học của thuốc chủ yếu được chuyển hóa và đào thải qua gan và thận. Chính vì lý do này, các nhà lâm sàng lo lắng việc điều trị thuốc có nguy cơ gây độc tính lên chức năng gan và thận. Tuy nhiên điều đó không xảy ra hoặc là không đáng kể.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Tỷ lệ tăng men gan (AST, ALT) là 9,6%, đa số ở độ 1-2, chỉ có 1% (2 BN) ở độ 3, không có độ 4; tăng creatinin là 1% chỉ ở độ 1. Có thể nhận thấy thuốc rất ít ảnh hưởng đến chức năng gan thận, có chăng cũng chỉ gây tăng men gan nhẹ độ I và II, hiếm khi ở độ 3 (2 trường hợp), không có ở độ 4.

Hơn nữa với các độc tính ở mức độ thấp, không cần thiết phải ngưng hay giảm liều điều trị của thuốc. Đây cũng là một đặc điểm rất khác biệt và là lợi thế của thuốc so với hóa trị.

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cao hơn một chút với nghiên cứu của tác giả Dimetri (2002), nghiên cứu của tác giả tỷ lệ tăng men gan khi điều trị là 5,4%, tuy nhiên tác giả thấy rằng có đến một nửa số BN có tăng men gan độ nặng tức độ III và IV chiếm 2,7% [85]. Cao hơn nhiều trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của tác giả Demateo (2009), tỷ lệ tăng men gan là 12%, trong đó 1% BN có tăng men gan độ III và IV [79]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, không có BN nào xuất hiện tăng men gan độ III và IV phải dừng hoặc hoãn điều trị do độc tính tăng men gan của thuốc.

4.3.3.6. Độc tính khác

Các độc tính khác của thuốc bao gồm: mệt mỏi và chán ăn. Các độc tính

này cũng được báo cáo trong một vài nghiên cứu điều trị imatinib (Glivec), đặc biệt là các nghiên cứu ở giai đoạn muộn. Các nghiên cứu trên một số thuốc điều trị đích khác cũng có những tác dụng phụ này tuy nhiên tỷ lệ BN gặp các độc tính là không nhiều.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ BN có cảm thấy mệt mỏi là 34,6%. Tuy nhiên các BN đều nhận thấy chỉ xuất hiện ở mức độ I, không có BN nào xuất hiện ở mức độ II trở lên.

Kết quả các nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy, mệt mỏi cũng là một độc tính hay gặp, tuy nhiên báo cáo tại từng nghiên cứu cũng là khác nhau.

Nghiên cứu B2222 kinh điển lần đầu tiên sử dụng imatinib, tỷ lệ BN xuất hiện mệt mỏi là 34,7%, tương tự với nghiên cứu của chúng tôi [85],[101].

Nghiên cứu EORTC 62005 còn cho thấy tỷ lệ mệt mỏi còn cao hơn là 67,9% BN dùng liều 400mg, liều 800mg tỷ lệ này cao hơn nữa là 79,2% [80].

Nghiên cứu điều trị bổ trợ imatinib 400mg/ngày trong nghiên cứu ACOSOG Z9001, tỷ lệ mệt mỏi cũng là rất cao 54,8%. Tuy tỷ lệ gặp cao nhưng hầu hết chỉ gặp ở độ I, ít gặp ở độ II. Hơn nữa, độc tính này chỉ xuất hiện trong 3 tháng đầu khi điều trị thuốc, giảm dần và hết ở các chu kỳ sau. Chính vì điều này mà BN GISTs được điều trị với thuốc không có BN nào phải ngưng điều trị, giảm liều hay không sử dụng tiếp được thuốc do tác dụng phụ này của thuốc

Một độc tính nữa của thuốc trong điều trị bệnh cũng cần được quan tâm là chán ăn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 24,5% BN trong nghiên cứu có độc tính chán ăn.

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của các tác giả khác như nghiên cứu của Demetri và CS (2002) với tỷ lệ chán ăn

là 30% [85]. Tương tự với nghiên cứu của tác giả Blanke CD và CS (2008) – EORTC 62005 là 26,0% với liều 400mg và 40,3% với liều 800mg/ngày [81]. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi hoàn toàn có thể giải thích là do trong nghiên cứu của tác giả Demetri, đối tượng BN là các BN GISTs ở giai đoạn muộn, đã được điều trị nhiều với các phương pháp điều trị khác nhau. Khi thể trạng suy giảm, việc sử dụng thuốc cũng gặp nhiều tác dụng phụ hơn, đặc biệt là với cảm giác chán ăn của BN. Trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi cũng như nghiên cứu của tác giả Verweij J, các BN được dùng imatinib lần đầu [80]. Tương tự với các tác dụng phụ khác của thuốc, tác dụng phụ chán ăn chỉ gặp độ I, không có BN nào gặp độ II, hơn nữa tác dụng phụ này cũng chỉ xuất hiện trong 1-2 tháng đầu, tự hết trong các tháng sau.

4.3.3.7. Phân bố độc tính và giảm liều do tác dụng phụ của thuốc

Kết quả từ biểu đồ 3.27 cho thấy, độc tính hay gặp nhất khi điều trị với thuốc là giữ dịch và tiêu chảy. Đây chỉ là các tác dụng phụ trên da và niêm mạc, có ảnh hưởng ít đến chất lượng cuộc sống cũng như kết quả điều trị bệnh. Có gặp hầu hết là độc tính ở mức độ nhẹ, độc tính mức độ III và IV là rất ít gặp. Trong suốt khoảng thời gian dài điều trị, chúng tôi gặp duy nhất 1 BN phù mi mức độ III phải tạm dừng điều trị trong vòng 1 tháng do phù mi làm giảm thị trường và gây ảnh hưởng đến hoạt động thường ngày của BN. Sau dừng điều trị, BN được điều trị hỗ trợ, triệu chứng phù mi giảm. Sau đó, BN tiếp tục được điều trị lại với liều cũ, triệu chứng phù mi còn nhưng ở độ I, thời gian sau triệu chứng phù mi của BN cũng hết.

Ngoài ra, chúng tôi cũng gặp 1 trường hợp độc tính ban độ III, cũng phải dừng điều trị 1 tháng, sau đó triệu chứng cũng ổn định khi điều trị hỗ trợ. BN quay lại điều trị liều cũ và không gặp tác dụng ban trên da ở các chu kì sau.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong suốt một khoảng thời gian dài điều trị với thuốc, với BN có thời gian điều trị dài nhất là 113 tháng,

không có BN nào phải giảm liều hay ngừng điều trị do tác dụng phụ của thuốc. Chỉ có 2% BN phải tạm dừng do tác dụng phụ của thuốc. Sau nghỉ thuốc 1 tháng, các BN đều ổn định và tiếp tục sử dụng thuốc. Các triệu chứng này đều ổn định trong các đợt điều trị tiếp theo. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu của nước ngoài. Nghiên cứu cộng gộp của tác giả Patel (2008) trên 1640 BN GISTs giai đoạn muộn được điều trị Imatinin trong khoảng thời gian dài cũng báo cáo không gặp BN nào phải dừng điều trị do tác dụng phụ của thuốc [141].

Một đặc điểm nữa cũng cần nhắc đến, với việc sử dụng thuốc bằng đường uống rất tiện lợi cho BN. Đây cũng chính là một lý do góp phần không nhỏ làm tăng hiệu quả điều trị của thuốc trong điều trị BN GISTs .BN chỉ phải uống thuốc hàng ngày tại gia đình mà không cần phải đến viện truyền hóa chất đường tĩnh mạch. Chính bởi sự tiện lợi của việc sử dụng thuốc bằng đường uống còn làm tăng chất lượng cuộc sống của BN GISTs trong điều trị bệnh.

Tóm lại, điều trị imatinib (Glivec) cho bệnh nhân GISTs là an toàn, thuốc phù hợp điều trị kéo dài và liên tục cho BN GISTs ở giai đoạn tiến triển, di căn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 188 bệnh nhân GISTs giai đoạn muộn được điều trị bằng imatinib (Glivec) đường uống, 400mg/ngày từ 1-2007 đến 10-2016 tại bệnh viện K, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

– Lứa tuổi hay gặp nhất là 40-69 chiếm 78,2%, tuổi trung bình là $55,3 \pm 11,3$; hay gặp ở nam với tỷ lệ 1,85/1.

– Triệu chứng GISTs giai đoạn muộn chủ yếu là đau bụng 54,8%; tự sờ u bụng 30,3%; xuất huyết tiêu hóa 14,9%.

– Vị trí hay gặp nhất dạ dày (43,1%), sau đó là ruột non (26,1%). Đại trực tràng (12,8%), mạc treo (13,8%), tá tràng (3,7%) và thực quản (0,5%) là các vị trí ít gặp.

– Vị trí di căn hay gặp nhất là gan (57,1%) và phúc mạc (36,8%). Di căn hạch là rất ít gặp (0,5%). Có đến 70,7% có di căn khi bắt đầu điều trị.

– Trên CT: Kích thước u trung bình khi điều trị là khá lớn $11,3 \pm 2,3$ cm, nhỏ nhất là 3,5 cm, lớn nhất 30cm, KT u >10cm chiếm 53,2%. Đa số có hoại tử trong u (85,1%).

– Trước điều trị: 35,1% BN có tăng BCH, 35,6% có HST thấp (<120g/L), 28,2% có chỉ số Albumin huyết tương thấp (<35g/L).

– Mô bệnh học tế bào hình thoi chiếm đa số (68,6%), chỉ số nhân chia cao > 5/50 vi trường (51,1%).

2. Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị

– Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 58,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 86,7%, không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn. Thời gian xuất hiện đáp ứng trung bình là $4 \pm 0,5$ tháng; thời điểm đáp ứng tối đa của toàn bộ 58,5% số BN có đáp ứng là 9 tháng điều trị.

– Đáp ứng cao hơn ở nhóm: BN nữ; có chỉ số toàn trạng tốt; GISTs dạ dày; chỉ số HST, Albumin, BCH trước điều trị bình thường.

Thời gian sống thêm

– Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt được rất khả quan, trung bình: $45,8 \pm 2,8$ tháng (tối thiểu: 3,0; tối đa: 98,0); 3 năm: 55,6%; 5 năm: 35,3%; 8 năm: 13,6%.

– Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình đạt được rất đáng khích lệ: $62,2 \pm 3,0$ tháng (thấp nhất: 4,0; Cao nhất: 113,0). Tỷ lệ OS: 3 năm: 74,5%; 5 năm: 52,5%; 8 năm: 18,8%.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến sống thêm không tiến triển bệnh là chỉ số toàn trạng trước điều trị ECOG <2, vị trí u nguyên phát tại dạ dày, chỉ số nhân chia thấp, số lượng BCH và HST trước điều trị bình thường.

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến sống thêm toàn bộ là chỉ số toàn trạng trước điều trị ECOG <2, vị trí u nguyên phát tại dạ dày, chưa có tổn thương di căn, chỉ số bạch cầu và HST trước điều trị bình thường.

Độc tính

Phác đồ điều trị trong nghiên cứu là an toàn, thuốc dung nạp tốt. Độc tính chủ yếu là phù mi (52,1%) và tiêu chảy (45,2%). Đa số là độ I, rất ít gặp độc tính độ II, III; không gặp trường hợp nào độc tính độ IV.

Tỷ lệ gián đoạn điều trị là thấp 2,0%. Không có trường hợp nào phải giảm liều hoặc dừng điều trị do tác dụng phụ của thuốc.

KIẾN NGHỊ

1. Imatinib nên được điều trị cho BN GISTs giai đoạn muộn không còn chỉ định phẫu thuật cắt bỏ u và/hoặc di căn, với hiệu quả cao, thời gian sống thêm kéo dài với độc tính chấp nhận được.
2. Trong các trường hợp trước điều trị có nồng độ HST và albumin thấp cần điều trị nâng nồng độ về mức bình thường. Các trường hợp có chỉ số BCH cao trước điều trị cần điều trị kháng sinh, chống viêm đưa về mức bình thường nhằm đạt đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm cao hơn.
3. Thời gian xuất hiện đáp ứng trung bình là $4 \pm 0,5$ tháng; thời điểm đáp ứng tối đa của toàn bộ 58,5% số BN có đáp ứng là 9 tháng điều trị; kết quả này là một gợi ý về thời gian điều trị tân bổ trợ imatinib cho bệnh nhân GISTs.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Đỗ Hùng Kiên, Nguyễn Văn Hiếu, Nguyễn Tuyết Mai (2013). Kết quả bước đầu điều trị GISTs giai đoạn muộn bằng imatinib (Glivec) tại Bệnh viện K. Hội nghị khoa học nghiên cứu sinh lần thứ XIX – Đại học Y Hà Nội, tháng 11- năm 2013, trang 44-45; và được đăng trong *Tạp Chí Y học Thực hành*, số 2 năm 2014 (906), tr. 147- 150.
2. Đỗ Hùng Kiên, Nguyễn Văn Hiếu, Nguyễn Tuyết Mai (2013). Đặc điểm lâm sàng và kết quả bước đầu điều trị u mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn muộn bằng imatinib (Glivec) tại Bệnh viện K. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 4/2013, tr. 325-330.
3. Đỗ Hùng Kiên, Nguyễn Văn Hiếu, 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*, số 4 năm 2016, tr. 346-151.

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. DeVita Hellman & Rosenberg's (2015), *Cancer-Principles & Practice of Oncology* 10, LWW, New York.
3. Bùi Diệu Trần Văn Thuận (2013), *Thực hành điều trị nội khoa bệnh ung thư - Điều trị u mô đệm đường tiêu hóa*, Điều trị u mô đệm đường tiêu hóa, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Roanh Lê Đình (2008), *Bệnh học các khối u*, U mô đệm dạ dày ruột (GIST), Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 3, 131-134.
5. 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.
6. Corless C. L. (2014), Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now?, *Mod Pathol.* 27 Suppl 1, S1-16.
7. Hiếu Nguyễn Văn (2015), *Ung thư học*, U mô đệm đường tiêu hóa, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Joensuu H., Hohenberger P. and Corless C. L. (2013), Gastrointestinal stromal tumour, *Lancet.* 382(9896), 973-83.
9. Emile J. F., Brahimi S., Coindre J. M. et al (2012), Frequencies of KIT and PDGFRA mutations in the MolecGIST prospective population-based study differ from those of advanced GISTs, *Med Oncol.* 29(3), 1765-72.
10. Miettinen M. and Lasota J. (2003), Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics, *Pol J Pathol.* 54(1), 3-24.

11. Hiền Phạm Duy (2007), *Ung thư dạ dày - Chẩn đoán và điều trị u mô đệm dạ dày GIST*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 18, 184-202.
12. Demetri G. D. and Elias A. D. (1995), Results of single-agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. Implications for decision making in the clinic, *Hematol Oncol Clin North Am.* 9(4), 765-85.
13. Phạm Duy Hiền Nguyễn Tuyết Mai và cộng sự (2010), Nghiên cứu ứng dụng công nghệ cao trong chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư thường gặp, *Nghiên cứu điều trị imatinib (Glivec) cho bệnh nhân u mô đệm đường tiêu hóa*. Đề tài KHCN cấp nhà nước KC10/06.10, 5.
14. 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.
15. Rubin B. P., Fletcher J. A. and Fletcher C. D. (2000), Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors, *Int J Surg Pathol.* 8(1), 5-10.
16. Reith J. D., Goldblum J. R., Lyles R. H. et al (2000), Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome, *Mod Pathol.* 13(5), 577-85.
17. 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), 162-8.
18. Gronchi A., Judson I., Nishida T. et al (2009), Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS), *Eur J Cancer.* 45(7), 1103-6.

19. Nishida T., Blay J. Y., Hirota S. et al (2016), The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines, *Gastric Cancer*. 19(1), 3-14.
20. Steigen Sonja Eriksson and Eide Tor J. (2006), Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of Northern Norway, *APMIS*. 114(3), 192-200.
21. Soreide K., Sandvik O. M., Soreide J. A. et al (2016), Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies, *Cancer Epidemiol*. 40, 39-46.
22. Tryggvason G., Gislason H. G., Magnusson M. K. et al (2005), Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study, *Int J Cancer*. 117(2), 289-93.
23. Nilsson B., Bumming P., Meis-Kindblom J. M. et al (2005), Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden, *Cancer*. 103(4), 821-9.
24. Liegl-Atzwanger B., Fletcher J. A. and Fletcher C. D. (2010), Gastrointestinal stromal tumors, *Virchows Arch*. 456(2), 111-27.
25. Lasota J. and Miettinen M. (2006), KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs), *Semin Diagn Pathol*. 23(2), 91-102.
26. Lasota J. and Miettinen M. (2008), Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours, *Histopathology*. 53(3), 245-66.
27. Miettinen M., Makhlof H., Sobin L. H. et al (2006), Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up, *Am J Surg Pathol*. 30(4), 477-89.

28. Huang H. Y., Li C. F., Huang W. W. et al (2007), A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome, *Surgery*. 141(6), 748-56.
29. Akin C. and Metcalfe D. D. (2004), The biology of Kit in disease and the application of pharmacogenetics, *J Allergy Clin Immunol*. 114(1), 13-9; quiz 20.
30. DeMatteo R. P., Lewis J. J., Leung D. et al (2000), Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival, *Ann Surg*. 231(1), 51-8.
31. Wozniak A., Rutkowski P., Piskorz A. et al (2012), Prognostic value of KIT/PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience, *Ann Oncol*. 23(2), 353-60.
32. Liegl B., Hornick J. L. and Lazar A. J. (2009), Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors, *Hematol Oncol Clin North Am*. 23(1), 49-68, vii-viii.
33. Emory T. S., Sobin L. H., Lukes L. et al (1999), Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site, *Am J Surg Pathol*. 23(1), 82-7.
34. Barnett C. M., Corless C. L. and Heinrich M. C. (2013), Gastrointestinal stromal tumors: molecular markers and genetic subtypes, *Hematol Oncol Clin North Am*. 27(5), 871-88.
35. Hatzaras I., Palesty J., Abir F. et al (2007), Small-bowel tumors: Epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry, *Archives of Surgery*. 142(3), 229-235.
36. DeMatteo R. P., Ballman K. V., Antonescu C. R. et al (2013), Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial, *Ann Surg*. 258(3), 422-9.

37. Barros A., Linhares E., Valadao M. et al (2011), Extragastrointestinal stromal tumors (EGIST): a series of case reports, *Hepatogastroenterology*. 58(107-108), 865-8.
38. Belfiori G., Sartelli M., Cardinali L. et al (2015), Risk stratification systems for surgically treated localized primary Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). Review of literature and comparison of the three prognostic criteria: MSKCC Nomogramm, NIH-Fletcher and AFIP-Miettinen, *Ann Ital Chir*. 86(3), 219-27.
39. Nishida T. (2015), The role of endoscopy in the diagnosis of gastric gastrointestinal stromal tumors, *Ann Surg Oncol*. 22(9), 2810-1.
40. Hwang J. H. and Kimmey M. B. (2004), The incidental upper gastrointestinal subepithelial mass, *Gastroenterology*. 126(1), 301-7.
41. Evans J. A., Chandrasekhara V., Chathadi K. V. et al (2015), The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach, *Gastrointest Endosc*. 82(1), 1-8.
42. Rodriguez S. A. and Faigel D. O. (2007), Endoscopic diagnosis of gastrointestinal stromal cell tumors, *Curr Opin Gastroenterol*. 23(5), 539-43.
43. Chak A., Canto M. I., Rosch T. et al (1997), Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors, *Gastrointest Endosc*. 45(6), 468-73.
44. Voiosu T., Voiosu A., Rimbas M. et al (2012), Endoscopy: possibilities and limitations in the management of GIST of the upper GI tract, *Rom J Intern Med*. 50(1), 7-11.
45. King D. M. (2005), The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST), *Cancer Imaging*. 5, 150-6.
46. Levy A. D., Remotti H. E., Thompson W. M. et al (2003), Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation, *Radiographics*. 23(2), 283-304, 456; quiz 532.

47. Scarpa M., Bertin M., Ruffolo C. et al (2008), A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, *J Surg Oncol.* 98(5), 384-92.
48. Treglia G., Mirk P., Stefanelli A. et al (2012), 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating treatment response to imatinib or other drugs in gastrointestinal stromal tumors: a systematic review, *Clin Imaging.* 36(3), 167-75.
49. Van den Abbeele A. D. (2008), The lessons of GIST--PET and PET/CT: a new paradigm for imaging, *Oncologist.* 13 Suppl 2, 8-13.
50. Rutkowski P., Gronchi A., Hohenberger P. et al (2013), Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience, *Ann Surg Oncol.* 20(9), 2937-43.
51. Hassanzadeh-Rad A., Yousefifard M., Katal S. et al (2015), The value of F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for prediction of treatment response in gastrointestinal stromal tumors: A systematic review and meta-analysis, *J Gastroenterol Hepatol.*
52. Watson R. R., Binmoeller K. F., Hamerski C. M. et al (2011), Yield and performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosing upper GI tract stromal tumors, *Dig Dis Sci.* 56(6), 1757-62.
53. Yeh C. H., Pan K. T., Chu S. Y. et al (2012), Safety and efficacy of image-guided percutaneous biopsies in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, *Clin Imaging.* 36(1), 19-23.
54. de Sio I., Funaro A., Vitale L. M. et al (2013), Ultrasound-guided percutaneous biopsy for diagnosis of gastrointestinal lesions, *Dig Liver Dis.* 45(10), 816-9.
55. Lassau N., Lamuraglia M., Chami L. et al (2006), Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: monitoring response with contrast-enhanced sonography, *AJR Am J Roentgenol.* 187(5), 1267-73.

56. Roanh Lê Đình (2001), *U mô mềm*, Giải phẫu bệnh - Tế bào học, Bộ Y tế - Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội, 29, 288-317.
57. Graadt van Roggen J. F., van Velthuysen M. L. and Hogendoorn P. C. (2001), The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours, *J Clin Pathol.* 54(2), 96-102.
58. Jo V. Y. and Fletcher C. D. (2014), WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition, *Pathology.* 46(2), 95-104.
59. Gold J. S., Gonen M., Gutierrez A. et al (2009), Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis, *Lancet Oncol.* 10(11), 1045-52.
60. Edge S Byrd DR, Compton CC (2010), *AJCC Cancer Staging Manual*, 7, Springer, New York.
61. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014), *Ann Oncol.* 25 Suppl 3, iii21-6.
62. Debiec-Rychter M., Wasag B., Stul M. et al (2004), Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity, *J Pathol.* 202(4), 430-8.
63. Novelli M., Rossi S., Rodriguez-Justo M. et al (2010), DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours, *Histopathology.* 57(2), 259-70.
64. Miettinen M. and Lasota J. (2001), Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis, *Virchows Arch.* 438(1), 1-12.
65. Bachet J. B., Hostein I., Le Cesne A. et al (2009), Prognosis and predictive value of KIT exon 11 deletion in GISTs, *Br J Cancer.* 101(1), 7-11.

66. Lux M. L., Rubin B. P., Biase T. L. et al (2000), KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors, *Am J Pathol.* 156(3), 791-5.
67. Beadling C., Patterson J., Justusson E. et al (2013), Gene expression of the IGF pathway family distinguishes subsets of gastrointestinal stromal tumors wild type for KIT and PDGFRA, *Cancer Med.* 2(1), 21-31.
68. Zong L. and Chen P. (2014), Prognostic value of KIT/PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis, *World J Surg Oncol.* 12, 71.
69. Pantaleo M. A., Astolfi A., Nannini M. et al (2011), Differential expression of neural markers in KIT and PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumours, *Histopathology.* 59(6), 1071-80.
70. Edge S Byrd DR, Compton CC (2010), *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*, 7, Springer, New York, p. 175.
71. Koo Dong-Hoe, Ryu Min-Hee, Kim Kyoung-Mee et al (2016), Asian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumor, *Cancer Research and Treatment : Official Journal of Korean Cancer Association.* 48(4), 1155-1166.
72. Agaimy A. and Wunsch P. H. (2009), Lymph node metastasis in gastrointestinal stromal tumours (GIST) occurs preferentially in young patients \leq 40 years: an overview based on our case material and the literature, *Langenbecks Arch Surg.* 394(2), 375-81.
73. Joensuu H., Vehtari A., Riihimaki J. et al (2012), Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts, *Lancet Oncol.* 13(3), 265-74.
74. Wozniak A., Rutkowski P., Schoffski P. et al (2014), Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST, *Clin Cancer Res.* 20(23), 6105-16.

75. Yoon K. J., Kim N. K., Lee K. Y. et al (2011), Efficacy of imatinib mesylate neoadjuvant treatment for a locally advanced rectal gastrointestinal stromal tumor, *J Korean Soc Coloproctol.* 27(3), 147-52.
76. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2012), *Ann Oncol.* 23 Suppl 7, vii49-55.
77. Joensuu H. (2008), Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor, *Hum Pathol.* 39(10), 1411-9.
78. Corless C. L., Ballman K. V., Antonescu C. R. et al (2014), Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial, *J Clin Oncol.* 32(15), 1563-70.
79. Dematteo R. P., Ballman K. V., Antonescu C. R. et al (2009), Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet.* 373(9669), 1097-104.
80. Verweij J., Casali P. G., Kotasek D. et al (2007), Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005, *Eur J Cancer.* 43(6), 974-8.
81. 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.
82. Blesius A., Cassier P. A., Bertucci F. et al (2011), Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial, *BMC Cancer.* 11, 72.

83. 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.
84. Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K. et al (2012), One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial, *Jama.* 307(12), 1265-72.
85. Demetri G. D., von Mehren M., Blanke C. D. et al (2002), Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors, *N Engl J Med.* 347(7), 472-80.
86. Dagher R., Cohen M., Williams G. et al (2002), Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors, *Clin Cancer Res.* 8(10), 3034-8.
87. Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A. et al (2006), KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours, *Eur J Cancer.* 42(8), 1093-103.
88. Reichardt P., Kang Y. K., Rutkowski P. et al (2015), Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib, *Cancer.* 121(9), 1405-13.
89. Heinrich M. C., Owzar K., Corless C. L. et al (2008), Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group, *J Clin Oncol.* 26(33), 5360-7.
90. George S., Blay J. Y., Casali P. G. et al (2009), Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure, *Eur J Cancer.* 45(11), 1959-68.

91. Serrano C. and George S. (2014), Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors, *Ther Adv Med Oncol.* 6(3), 115-27.
92. George S., Wang Q., Heinrich M. C. et al (2012), Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial, *J Clin Oncol.* 30(19), 2401-7.
93. Joensuu H., Eriksson M., Collan J. et al (2015), Radiotherapy for GIST progressing during or after tyrosine kinase inhibitor therapy: A prospective study, *Radiother Oncol.* 116(2), 233-8.
94. Corbin K. S., Kindler H. L. and Liauw S. L. (2014), Considering the role of radiation therapy for gastrointestinal stromal tumor, *Oncotargets Ther.* 7, 713-8.
95. Demetri G. D., Wang Y., Wehrle E. et al (2009), Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors, *J Clin Oncol.* 27(19), 3141-7.
96. Rutkowski P., Nowecki Z. I., Michej W. et al (2007), Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor, *Ann Surg Oncol.* 14(7), 2018-27.
97. Yeh C. N., Chen Y. Y., Tseng J. H. et al (2011), Imatinib Mesylate for Patients with Recurrent or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing KIT: A Decade Experience from Taiwan, *Transl Oncol.* 4(6), 328-35.
98. Kim K. W., Shinagare A. B., Krajewski K. M. et al (2015), Fluid retention associated with imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumor: quantitative radiologic assessment and implications for management, *Korean J Radiol.* 16(2), 304-13.
99. Van Glabbeke M., Verweij J., Casali P. G. et al (2006), Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: a study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG), *Eur J Cancer.* 42(14), 2277-85.

100. Ferrero D., Pogliani E. M., Rege-Cambrin G. et al (2006), Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity, *Haematologica*. 91(6 Suppl), Ecr27.
101. von Mehren M. and Widmer N. (2011), Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): an emerging role for drug blood level testing?, *Cancer Treat Rev*. 37(4), 291-9.
102. Demetri GD Rankin CJ, Benjamin RS, et al (2014), Long-term disease control of advanced gastrointestinal stromal tumors with imatinib: 10-year outcomes from SWOG phase III intergroup trial S0033, *J Clin Oncol*. 32-5s((suppl; abstract 10508)).
103. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients (2010), *J Clin Oncol*. 28(7), 1247-53.
104. Blay J. Y., Le Cesne A., Ray-Coquard I. et al (2007), 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*. 25(9), 1107-13.
105. Patrikidou A., Domont J., Chabaud S. et al (2016), Long-term outcome of molecular subgroups of GIST patients treated with standard-dose imatinib in the BFR14 trial of the French Sarcoma Group, *Eur J Cancer*. 52, 173-80.
106. Lee J. H., Kim Y., Choi J. W. et al (2013), Correlation of imatinib resistance with the mutational status of KIT and PDGFRA genes in gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis, *J Gastrointest Liver Dis*. 22(4), 413-8.

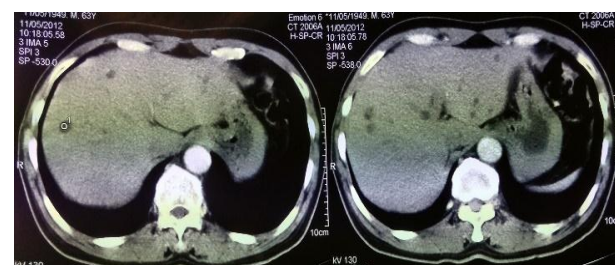
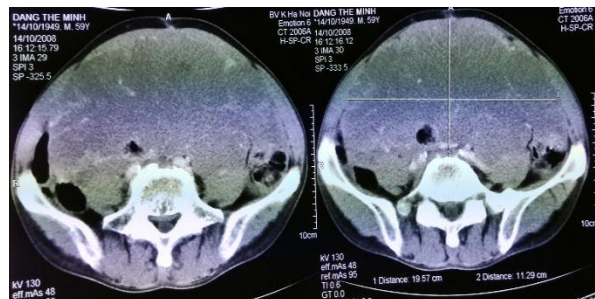
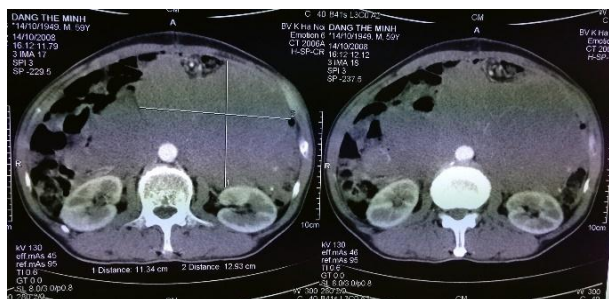
107. Rutkowski P., Nowecki Z. I., Debiec-Rychter M. et al (2007), Predictive factors for long-term effects of imatinib therapy in patients with inoperable/metastatic CD117(+) gastrointestinal stromal tumors (GISTs), *J Cancer Res Clin Oncol.* 133(9), 589-97.
108. Nghĩa Bùi Trung (2010), *Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật u mô đệm đường tiêu hóa (GIST) tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức*, Luận văn thạc sĩ Y học, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
109. Tuấn Diệp Bảo (2016), Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị bướu mô đệm đường tiêu hóa, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* 2(GIST), 7.
110. 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.
111. Fearon K., Strasser F., Anker S. D. et al (2011), Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus, *Lancet Oncol.* 12(5), 489-95.
112. Institute National Institutes of Health - National Cancer (2009), The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Event.
113. Prakash S., Sarran L., Socci N. et al (2005), Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature, *J Pediatr Hematol Oncol.* 27(4), 179-87.
114. Price V. E., Zielenska M., Chilton-MacNeill S. et al (2005), Clinical and molecular characteristics of pediatric gastrointestinal stromal tumors (GISTs), *Pediatr Blood Cancer.* 45(1), 20-4.
115. Miettinen M. and Lasota J. (2006), Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites, *Semin Diagn Pathol.* 23(2), 70-83.

116. Caterino S., Lorenzon L., Petrucciani N. et al (2011), Gastrointestinal stromal tumors: correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients, *World J Surg Oncol.* 9, 13.
117. Phạm Minh Hải Lê Quan Anh Tuấn, Võ Tấn Long và CS (2008), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật u mô đệm đường tiêu hóa, *Tạp chí Nghiên cứu Y học Thành phố Hồ Chí Minh* 4(Phụ bản số 4), 4.
118. sự Trịnh Thị Hoa và cộng (2010), Đánh giá hiệu quả hóa trị hỗ trợ ECX trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* 3(Tiêu hóa), 45-48.
119. Ania B. J., Suman V. J., Fairbanks V. F. et al (1997), Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population, *J Am Geriatr Soc.* 45(7), 825-31.
120. Andtbacka R. H., Ng C. S., Scaife C. L. et al (2007), Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib, *Ann Surg Oncol.* 14(1), 14-24.
121. Donskov F. (2013), Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials, *Semin Cancer Biol.* 23(3), 200-7.
122. Jati A., Tatli S., Morgan J. A. et al (2012), Imaging features of bone metastases in patients with gastrointestinal stromal tumors, *Diagn Interv Radiol.* 18(4), 391-6.
123. Dei Tos A. P., Laurino L., Bearzi I. et al (2011), Gastrointestinal stromal tumors: the histology report, *Dig Liver Dis.* 43 Suppl 4, S304-9.
124. Tan Christopher B., Zhi Wanqing, Shahzad Ghulamullah et al (2012), Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review of Case Reports, Diagnosis, Treatment, and Future Directions, *ISRN Gastroenterology.* 2012, 595968.

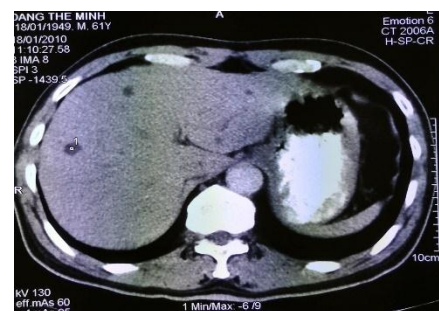
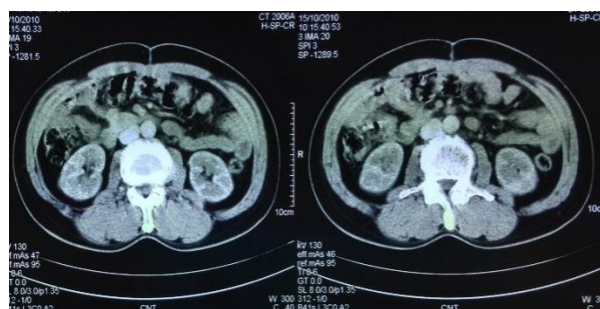
125. Nguyễn Văn Mão Nguyễn Phúc Cường, Trần Văn Hợp và CS (2010), Đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ một số dấu ấn miễn dịch trong u mô đệm dạ dày-ruột, *Y học thực hành*. số 729, 58-62.
126. Edmonson J. H., Marks R. S., Buckner J. C. et al (2002), Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas, *Cancer Invest*. 20(5-6), 605-12.
127. Ryu M. H., Kang W. K., Bang Y. J. et al (2009), A prospective, multicenter, phase 2 study of imatinib mesylate in korean patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor, *Oncology*. 76(5), 326-32.
128. Nishida T., Shirao K., Sawaki A. et al (2008), Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (STI571B1202), *Int J Clin Oncol*. 13(3), 244-51.
129. Tirumani S. H., Shinagare A. B., Jagannathan J. P. et al (2014), Radiologic assessment of earliest, best, and plateau response of gastrointestinal stromal tumors to neoadjuvant imatinib prior to successful surgical resection, *Eur J Surg Oncol*. 40(4), 420-8.
130. Cesne Axel Le, Glabbeke Martine Van, Verweij Jaap et al (2009), Absence of Progression As Assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Predicts Survival in Advanced GI Stromal Tumors Treated With Imatinib Mesylate: The Intergroup EORTC-ISG-AGITG Phase III Trial, *Journal of Clinical Oncology*. 27(24), 3969-3974.
131. Gold J. S., van der Zwan S. M., Gonen M. et al (2007), Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors, *Ann Surg Oncol*. 14(1), 134-42.

132. 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.
133. University Sydney (2016), Advance GISTs online tool for researcher and health care professionals, chủ biên.
134. Ben Ami E. and Demetri G. D. (2016), A safety evaluation of imatinib mesylate in the treatment of gastrointestinal stromal tumor, *Expert Opin Drug Saf*. 15(4), 571-8.
135. Esmali B., Prieto V. G., Butler C. E. et al (2002), Severe periorbital edema secondary to STI571 (Gleevec), *Cancer*. 95(4), 881-7.
136. Nishida T., Doi T. and Naito Y. (2014), Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors, *Expert Opin Pharmacother*. 15(14), 1979-89.
137. Patel S. (2013), Long-term efficacy of imatinib for treatment of metastatic GIST, *Cancer Chemother Pharmacol*. 72(2), 277-86.
138. Joensuu H., Trent J. C. and Reichardt P. (2011), Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST, *Cancer Treat Rev*. 37(1), 75-88.
139. Park S. R., Ryu M. H., Ryoo B. Y. et al (2016), Severe Imatinib-Associated Skin Rash in Gastrointestinal Stromal Tumor Patients: Management and Clinical Implications, *Cancer Res Treat*. 48(1), 162-70.
140. 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.
141. Patel S. and Zalcborg J. R. (2008), Optimizing the dose of imatinib for treatment of gastrointestinal stromal tumours: lessons from the phase 3 trials, *Eur J Cancer*. 44(4), 501-9.

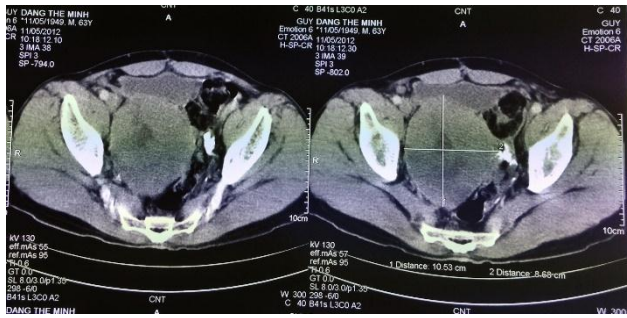
PHỤ LỤC
CÁC HÌNH ẢNH MINH HỌA
BN Đặng Thế M – 59 tuổi - SHS 2280/08



Trước điều trị khối u lớn chiếm gần toàn bộ ổ bụng, di căn gan



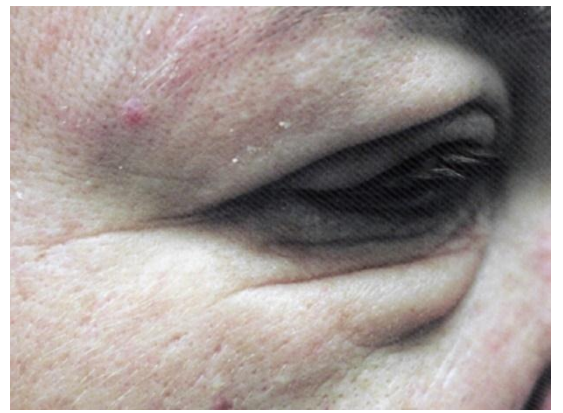
Sau 9 tháng điều trị imatinib (Glivec)



Sau 5 năm điều trị



Tác dụng phụ trên da độ II
BN Nguyễn Thị T
SHS 14105914



Tác dụng phụ phù mi độ II
BN Đỗ Thị S
SHS 14309415

PHÂN LOẠI ĐỘ ĐỘC TÍNH THEO WHO – 2000

Bảng 1. Phân độ độc tính của thuốc với hệ thống tạo máu

Độ độc tính Tế bào máu	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu ($10^9/l$)	≥ 4	3 - 3,9	2 - 2,9	1 - 1,9	< 1
BCH ($10^9/l$)	≥ 2	1,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5 - 0,9	$< 0,5$
HST (g/l)	BT	100 – BT	80 -100	65 - 79	< 65
TC ($10^9/l$)	BT	75 – BT	50 -74,9	25 - 49,9	< 25

Bảng 2. Phân độ độc tính của thuốc với gan, thận

Độ độc tính Cơ quan	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Gan: AST và/hoặc ALT (UI/ml)	BT	$< 2,5$ lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	> 20 lần BT
Thận: Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	BT	$< 1,5$ lần BT	1,5-3 lần BT	3,1-6 lần BT	> 6 lần BT

**TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ CÁC BIẾN CỐ BẤT LỢI PHIÊN BẢN
(CTCAE) 4.0 CỦA VIỆN UNG THƯ QUỐC GIA HOA KỲ NĂM 2009**

Bảng 3. Phân độ độc tính của thuốc trên hệ tiêu hóa

Độ độc tính Tác dụng phụ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Buồn nôn	Không	Có thể ăn được	Khó ăn	không thể ăn được	
Nôn	Không	1 lần/24 giờ	2-5 lần	6-10lần	>10lần
Tiêu chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày	≥10 lần/ngày

Bảng 4. Phân độ các tác dụng không mong muốn trên hệ cơ xương khớp

Độ độc tính Tác dụng phụ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Đau khớp	Bình thường	Đau nhẹ	Đau trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Đau nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân
Đau cơ	Bình thường	Đau nhẹ	Đau trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Đau nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân
Rối loạn thần kinh cảm giác ngoại vi	Bình thường	Triệu chứng ở mức độ nhẹ, bất thường về cảm giác, di cảm	Triệu chứng trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân

Bảng 5. Phân độ độc tính trên da

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Nổi ban	Không	Nổi ban dạng chấm hay mụn, hồng ban lan toả không triệu chứng	Nổi ban dạng chấm hoặc mụn lan toả kèm theo ngứa hoặc các triệu chứng khác hay tróc vảy tại chỗ tại vùng khác <50% diện tích da cơ thể	Ban dạng chấm, hồng ban, mụn mủ hoặc bong nước hay tróc vảy $\geq 50\%$ diện tích da cơ thể	Viêm tróc cả mảng da hoặc viêm da dạng loét
Khô da	Không	Được kiểm soát với các thuốc làm mềm da	Không kiểm soát được với các thuốc làm mềm da		
Hồng ban	Không		Thưa, rải rác	Nặng, lan toả hay gây đau do viêm cần phải truyền dịch	Đe dọa sự sống, tróc da, viêm loét da
Ngứa	Không	Nhẹ, khu trú, tự khỏi hay điều trị khỏi bằng thuốc bôi tại chỗ	Nhiều, lan rộng, tự khỏi hay điều trị khỏi bằng thuốc dùng toàn thân	Nặng, lan rộng, khó kiểm soát dù có điều trị	
Hội chứng bàn tay, bàn chân	Không	Thay đổi trên da, viêm da gây đau (hồng ban, tróc da)	Thay đổi gây đau nhưng không ảnh hưởng nặng	Đau nhiều, ảnh hưởng nặng	
Thay đổi móng	Không	Đổi màu, sần sùi, rỗ móng	Mất một phần hoặc hoàn toàn móng, đau nền móng.		
Thay đổi sắc tố da	Không	Thay đổi sắc tố khu trú	Lan rộng		
Nhiễm khuẩn	Không	Đau, ngứa, đỏ	Đau, sưng nề với phản ứng viêm	Loét, hoại tử kéo dài hay buộc phải phẫu thuật	

Bảng 6. Phân độ các tác dụng không mong muốn khác

Độ độc tính					
Tác dụng phụ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Mệt mỏi	Bình thường	Mệt mỏi ít, hết khi nghỉ ngơi	Mệt mỏi mức trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Mệt mỏi nặng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân	
Chán ăn	Bình thường	Chán ăn nhưng không ảnh hưởng đến thói quen ăn uống hàng ngày	Chán ăn, vẫn có thể ăn bằng đường miệng, không gây giảm cân, cần bổ sung dinh dưỡng	Chán ăn mức độ nhiều, kéo dài kèm theo có gày sút, cần bổ sung bằng đường sonde	Chán ăn có nguy cơ ảnh hưởng đến chức năng sống, cần can thiệp ngay lập tức

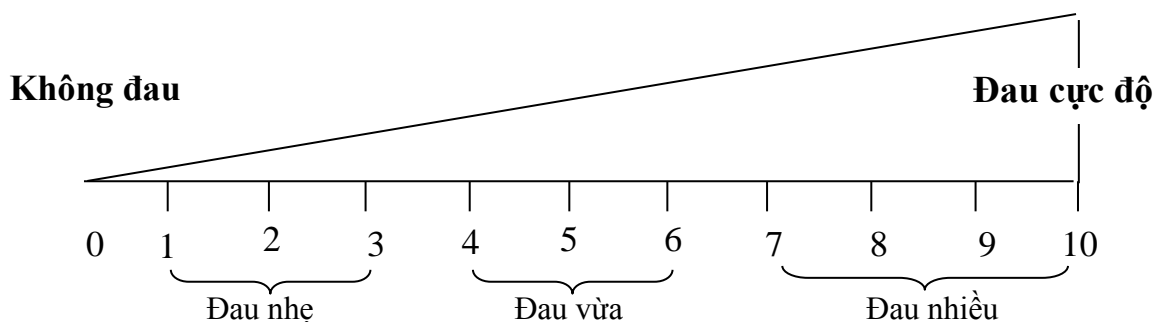
Nguồn: A. Trotti et al (2000), *Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 47(1)

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG THEO TỔN THƯƠNG ĐÍCH – RECIST 1.1

<p>Tổn thương đích là tổn thương đo được trên lâm sàng hoặc trên chẩn đoán hình ảnh, mỗi tổn thương có kích thước tối thiểu ≥ 20 mm trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh thông thường hoặc ≥ 10 mm bằng chụp CT xoắn ốc đa dãy. Nếu có nhiều tổn thương đích, lấy tối đa 5 tổn thương làm tổn thương đích và lấy tổng đường kính các tổn thương chọn làm cơ sở để đánh giá đáp ứng.</p>	
Đánh giá	Tiêu chuẩn
Đáp ứng hoàn toàn- ĐUHT (Complete Reponse)	Tổn thương đích tan hoàn toàn ít nhất trong 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới.
Đáp ứng một phần- ĐUMP (Partial Reponse)	Giảm $\geq 30\%$ kích thước lớn nhất của tất cả các tổn thương và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần.
Bệnh giữ nguyên- BGN (Stable Disease)	Khi kích thước của các tổn thương giảm đi dưới 30% hoặc tăng lên dưới 20%
Bệnh tiến triển – BTT (Progression)	Tăng kích thước của các tổn thương $> 20\%$ hoặc xuất hiện bất kì một tổn thương mới.
Đáp ứng toàn bộ (Overall Response or Reponse Rate)	Bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần
Kiểm soát bệnh (Disease Control Rate)	Bao gồm ĐUHT, ĐUMP và BGN

Nguồn: E. A. Eisenhauer et al (2009), New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), *Eur J Cancer*. 45(2), tr. 228-47

THANG ĐIỂM ĐAU THEO WHO



CHỈ SỐ TOÀN TRẠNG (PS) THEO ECOG

0: Hoạt động bình thường.

1: Bị hạn chế hoạt động nặng, nhưng đi lại được và làm được việc nhẹ.

2: Đi lại được nhưng không làm được các việc, hoàn toàn chăm sóc được bản thân, phải nghỉ ngơi dưới 50% thời gian thức.

3: Chỉ chăm sóc bản thân tối thiểu, phải nghỉ trên 50% thời gian.

4: Phải nằm nghỉ hoàn toàn.

CHỈ SỐ KHỐI CƠ THỂ (BODY MASS INDEX: BMI)

$$\text{Cách tính: } \text{BMI} = \frac{W}{H^2}$$

Trong đó: W là cân nặng cơ thể tính theo kilogram (Kg)

H là chiều cao cơ thể tính theo metre (m)

Phân loại (cho người lớn, > 20 tuổi)

- BMI < 18,5: Gày (thiếu cân)
- BMI=18,5-24,9: Bình thường
- BMI ≥ 25: Béo (thừa cân)

THƯ TÌM HIỂU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Kính gửi ông (bà):

Địa chỉ:

Xin kính chào ông (bà) và gia đình, chúng tôi rất quan tâm đến kết quả sau thời gian điều trị bệnh của ông bà tại bệnh viện. Hơn nữa để có thể giúp cho các BN mắc bệnh ung thư như của ông bà cũng như giúp các bác sĩ phục vụ sức khỏe nhân dân ngày càng tốt hơn. Chúng tôi rất mong ông bà hoặc thân nhân trong gia đình vui lòng cho biết tình hình sức khỏe của BN trong thời gian vừa qua bằng cách trả lời theo bảng câu hỏi dưới đây:

BN hiện nay:

Còn sống Đã mất

1. Nếu còn sống xin vui lòng trả lời câu hỏi dưới đây:

- Sức khỏe chung của ông (bà) hiện nay:

Bình thường Suy giảm Kém, liệt giường

- Triệu chứng gây khó chịu nhất cho ông (bà) hiện nay là gì?

.....
.....

Nếu có điều gì không may xảy ra với người bệnh (đã mất):

Chúng tôi xin chân thành chia buồn cùng gia đình và mong gia đình cho biết một số thông tin sau:

Theo gia đình, BN đã mất do:

Bệnh ung thư Tai nạn Bệnh khác

Thời gian mất: ngày tháng..... năm.....

Xin vui lòng bỏ bản câu hỏi này vào phong bì dán tem và gửi bưu điện sớm cho chúng tôi theo địa chỉ:

Xin chân thành cảm ơn sự giúp đỡ của ông (bà) và gia đình!

Ngày tháng..... năm 201
(Người trả lời ghi rõ họ và tên)

GIẤY ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

GIẤY CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên tôi là:

Giới:

Năm sinh:

Địa chỉ :

Sau khi được nghe bác sĩ giải thích về tình hình bệnh tật của tôi; phương hướng điều trị; phân tích ưu nhược điểm của phương pháp điều trị; các bước tiến hành điều trị; các nguy cơ có thể xảy ra; các thông tin cá nhân được đảm bảo bí mật, **tôi xin đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu: “Nghiên cứu kết quả điều trị u mô đệm đường tiêu hóa (GISTs) giai đoạn muộn bằng imatinib tại bệnh viện K”**

Tôi xin cam kết chấp hành mọi quy định của nghiên cứu này và chấp nhận những rủi ro có thể xảy ra.

Hà Nội, ngày tháng năm 201

Người viết

Họ và tên (chữ ký)

