

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

U mô đệm đường tiêu hóa - Gastro Intestinal Stroma Tumor (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. Bệnh chiếm khoảng 0,2% các bệnh lý đường tiêu hóa, với tỷ lệ mắc bệnh khoảng 1,5/100.000 dân. Theo thống kê, hàng năm tại Hoa Kỳ có khoảng 5000 ca mới mắc. Trên thế giới, trước năm 1990, GISTs thường được chẩn đoán nhầm là sarcoma phần 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 và các nghiên cứu về gen, các nhà giải phẫu bệnh đã tìm thấy đột biến của gen cKIT – được bộc lộ kháng nguyên bề mặt CD-117 nên đã phân biệt được rõ loại bệnh này. Từ đây đã mở ra một cuộc cách mạng trong chẩn đoán cũng như điều trị GISTs.

Hiện nay, chẩn đoán GISTs cần dựa vào triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng như nội soi ống tiêu hóa, chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, ... Xét nghiệm mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh. Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị triệt căn căn bản. 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. Đối với giai đoạn không còn khả năng phẫu thuật 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 imatinib (Glivec) ra đời đã tạo ra một cuộc cách mạng trong điều trị cho bệnh nhân GISTs. Từ năm 2002, thuốc đã được đưa vào điều trị cho bệnh nhân GISTs giai đoạn không mổ được hoặc 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 bệnh nhân GISTs không phẫu thuật được hoặc di căn từ năm 2007, tuy nhiên cho tới nay chưa có nghiên cứu nào thực hiện đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc đối với giai đoạn này. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nhằm 2 mục tiêu:

### **Mục tiêu nghiên cứu:**

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. *Nghiên cứu kết quả điều trị nhóm bệnh nhân trên bằng imatinib và một số yếu tố liên quan.*

### **Đóng góp mới của luận án:**

1. Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu về hiệu quả điều trị của thuốc Imatinib trên bệnh nhân GISTs giai đoạn muộn, không còn khả năng điều trị phẫu thuật cắt bỏ u
2. Kết quả từ nghiên cứu cho thấy:

Đáp ứng điều trị: Thời gian xuất hiện đáp ứng trung bình là  $16,0 \pm 2,1$  tuần, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 58,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 86,7%. Đáp ứng cao hơn ở nhóm BN nữ giới; có chỉ số toàn trạng tốt; GISTs dạ dày; chỉ số huyết sắc tố, Albumin, bạch cầu hạt trung tính trước điều trị bình thường.

Thời gian sống thêm: Thời gian PFS trung bình:  $45,8 \pm 2,8$  tháng (tối thiểu: 3,0; tối đa: 98,0). Tỷ lệ PFS 3 năm: 55,6%; 5 năm: 35,3%; 8 năm: 13,6%.

Thời gian OS trung bình:  $62,2 \pm 3,0$  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 tiên 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 bạch cầu hạt và huyết sắc tố 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 huyết sắc tố trước điều trị bình thường.

Độc tính: 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.

### **Cấu trúc của luận án**

Luận án dài 150 trang, gồm các phần: Đặt vấn đề (2 trang), Chương 1: Tổng quan (40 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (14 trang); Chương 3: Kết quả nghiên cứu (44 trang); Chương 4: Bàn luận (47 trang); Kết luận (2 trang); Kiến nghị (1 trang). Trong luận án có 59 bảng, 26 biểu đồ và 12 hình. Tài liệu tham khảo có 143 tài liệu (11 tài liệu tiếng Việt và 132 tài liệu tiếng Anh). Phần phụ lục bao gồm danh sách bệnh nhân, hình ảnh minh họa, một số chỉ tiêu, tiêu chuẩn trong nghiên cứu, mẫu bệnh án nghiên cứu, bộ câu hỏi đánh giá, thư và phiếu tự nguyện tham gia nghiên cứu.

## **CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN**

### **1.1. Dịch tễ học và nguyên nhân**

#### **1.2. Chẩn đoán**

- Chẩn đoán xác định: Triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán cận lâm sàng
- Chẩn đoán giai đoạn theo hệ thống phân loại TNM của AJCC 2010
- Chẩn đoán mô bệnh học và sinh học phân tử

### **1.3. Điều trị u mô đệm đường tiêu hóa (GISTs)**

#### **1.3.1. Các phương pháp:**

- Phẫu thuật: Đóng vai trò chủ đạo, đặc biệt là ở giai đoạn sớm
- Tia xạ và hóa trị: kém hiệu quả

**\* Điều trị nhắm trúng đích phân tử:** Imatinib đã tạo ra một cuộc cách mạng trong điều trị GISTs, đặc biệt là đối với giai đoạn muộn

### **1.3.2. Điều trị GISTs giai đoạn muộn**

#### **Các nghiên cứu trên thế giới.**

##### *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 tiên 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. Một nghiên cứu khác của tác giả Blanke (2008) 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%.

##### *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 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).

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

**Chỉ số bạch cầu hạt trước điều trị:** Mọi 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 2007, của tác giả Yeh CN (2011) và cộng sự đều cho thấy 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. 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. Trước đó, tác giả Rutkowski (2007) cũng đã cho thấy, nồng độ Albumin trước điều trị bình thường cũng là một yếu tố tiên lượng đến thời gian sống thêm của BN GISTs giai đoạn muộn được điều trị imatinib.

### ***Các nghiên cứu trong nước***

Một trong những nghiên cứu đầu tiên được thực hiện tại nước ta là 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 với 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.

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%. 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%. 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.

#### **\* Tiêu chuẩn lựa chọn**

- 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, tùy xương trong giới hạn cho phép điều trị: Bạch cầu  $\geq 4$  (G/L); tiểu cầu  $\geq 100$  (G/L); HST  $\geq 100$  (g/l); AST, ALT  $\leq 2$  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.

### \* Tiêu chuẩn loại trừ

- 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 và nội dung nghiên cứu

**2.2.1. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng phối hợp hồi cứu và tiến cứu, không nhóm chứng.

**2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu:** Công thức tính cỡ mẫu:

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

Áp dụng công thức trên, cỡ mẫu tính toán được là 91.

Trong nghiên cứu này chúng tôi có 188 bệnh nhân.

### 2.2.3. Các bước tiến hành

- Thông tin lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị.

- Điều trị : Thuốc dùng trong nghiên cứu là imatinib (Glivec), hàm lượng 100mg của nhà sản xuất Norvatis (Thụy Sĩ).

Liều lượng: 400mg/ ngày dùng đường uống, uống liên tục ngày 1 lần, (4 viên 100mg) cho đến khi tiến triển hay có tác dụng phụ nặng, uống 1 tiếng trước ăn hoặc sau ăn 2 tiếng.

- Xử lý tác dụng phụ và điều trị phối hợp

### 2.2.4. Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng phụ:

- Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1: thời gian xuất hiện đáp ứng, tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh, liên quan đáp ứng với một số yếu tố.

- Thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ.

- Phân tích đơn biến, đa biến để tìm ra các yếu tố liên quan ảnh hưởng đến sống thêm.

- Một số tác dụng phụ theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI phiên bản 2.0

### 2.3. Xử lý số liệu

Các thông tin được thu thập qua bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn. Phương pháp thu thập thông tin: Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng; khám lại, cấp thuốc hoặc viết thư tìm hiểu kết quả điều trị; gọi điện. Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0 với các thuật toán thống kê. Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. 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% ( $p=0,05$ ).

## CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

*Bảng 3.1: Đặc điểm về tuổi, giới, thời gian từ khi có triệu chứng đến khi vào viện*

Đặc điểm		n	%
Nhóm tuổi	< 30	5	2,6
	30-39	26	13,9
	40-49	32	17,1
	<b>50-59</b>	<b>72</b>	<b>38,3</b>
	60-69	43	22,8
	> 70	10	5,3
Giới	Nam	122	64,9
	Nữ	66	35,1
Thời gian phát hiện bệnh	< 3 tháng	78	41,5
	3 – 6 tháng	103	54,8
	Trên 6 tháng	7	3,7

**Nhận xét:** Lứa tuổi dưới 40 là ít gặp (7,4%), nam nhiều hơn nữ, thời gian phát hiện bệnh 3-6 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (54,8%).

*Bảng 3.2: Triệu chứng lâm sàng trước điều trị*

Triệu chứng		n	%
Triệu chứng cơ năng	Đau bụng	103	54,8
	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
Triệu chứng thực thể	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
Chỉ số toàn trạng	ECOG 0	81	43,1

	ECOG 1	56	29,8
	ECOG 2	42	22,3
	ECOG 3	9	4,8
BMI	≤ 18,5	93	49,5
	19 – 23	67	35,6
	> 23	28	14,9

### Nhận xét

- Triệu chứng cơ năng GISTs giai đoạn muộn chủ yếu là đau bụng 54,8%. Khám thực thể phát hiện u bụng chiếm 34,6%.
- Đa số bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG < 2 chiếm 72,9%

**Bảng 3.3. Vị trí u nguyên phát**

Vị trí	Số BN	Tỷ lệ (%)
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
<b>Tổng</b>	<b>188</b>	<b>100</b>

**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%)

**Bảng 3.4. Đặc điểm di căn**

Đặc điểm di căn (n=133)		n	%
Số lượng cơ quan di căn	Chưa di căn	55	29,3
	Di căn 1 cơ quan	92	48,9
	Di căn 2 cơ quan	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 ở bụng.

**Bảng 3.5: Xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị**

<b>Chụp CLVT (n=188)</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Kích thước u	< 10	88	46,8
	≥ 10	100	53,2
Hoại tử u	Có	160	85,1
	Không	28	14,9
<b>Nội soi ống tiêu hóa (n=133)</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Hình ảnh	Lồi kèm loét bề mặt	99	87,6
	Loét sùi	14	12,4
	Thâm nhiễm	0	0
<b>Mô bệnh học (n=188)</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Vị trí lấy mẫu	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
Đặc điểm nhân chia	≤ 5 / 50 vi trường	92	48,9
	> 5 / 50 vi trường	96	51,1

**Nhận xét:** Kích thước u trung bình trước điều trị là khá lớn  $11,3 \pm 2,3$  cm, đa phần có hoại tử trong u (85,1%)

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

### 3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

#### 3.2.1. Đáp ứng điều trị

\* Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng

**Bảng 3.6. Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng**

<b>Thời gian trung bình xuất hiện đáp ứng: <math>4,0 \pm 0,5</math> tháng</b>				
<b>Thời gian</b>	<b>Số BN đáp ứng (n = 188)</b>	<b>Tỷ lệ %</b>	<b>Số BN cộng dồn</b>	<b>Phần trăm cộng dồn</b>
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.

\* Tỷ lệ đáp ứng

**Bảng 3.7. Tỷ lệ đáp ứng**

<b>Đáp ứng</b>	<b>Số BN (n=188)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
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
<b>Tổng</b>	<b>188</b>	<b>100</b>

**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.

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

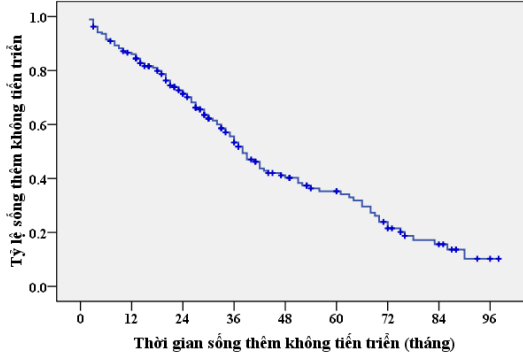
\* Liên quan đáp ứng với một số yếu tố

**Bảng 3.8. Liên quan đáp ứng với một số yếu tố**

<b>Tình trạng đáp ứng</b>		<b>Đáp ứng</b>		<b>Không đáp ứng</b>		<b>Tổng</b>		<b>p</b>
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Giới</b>	Nam	65	53,3	57	46,7	122	100	<b>0,031</b>
	Nữ	45	68,2	21	31,8	66	100	
<b>Chỉ số toàn trạng trước điều trị</b>	ECOG < 2	85	62,0	52	38,0	137	100	<b>0,04</b>
	ECOG ≥ 2	25	49,0	26	51,0	51	100	
<b>Vị trí u nguyên phát</b>	Dạ dày	56	69,1	25	30,9	81	100	<b>0,024</b>
	Ruột non	27	55,1	22	44,9	49	100	
	Khác	27	46,6	31	53,4	58	100	
<b>Huyết sắc tố trước điều trị</b>	Bình thường	79	65,3	42	34,7	121	100	<b>0,014</b>
	Thấp	31	46,3	36	53,7	67	100	
<b>Bạch cầu hạt trước điều trị</b>	Bình thường	75	61,5	47	38,5	122	100	<b>0,031</b>
	Cao	35	53,0	31	47,0	66	100	
<b>Albumin huyết tương</b>	Bình thường	90	66,7	45	33,3	135	100	<b>0,01</b>
	Thấp	20	37,7	33	62,3	53	100	
<b>Tác dụng phụ phù mi</b>	Không	49	54,4	41	45,6	90	100	<b>0,302</b>
	Có	61	62,2	37	37,8	98	100	

**Nhận xét:** Giới, chỉ số toàn trạng, vị trí u, chỉ số huyết sắc tố, bạch cầu hạt, albumin huyết tương là các yếu tố có liên quan đến đáp ứng điều trị. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.1.3. Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS)



**Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm không tiến triển**

**Bảng 3.9. 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	3,0	98,0	55,6	35,3	13,6

**Nhận xét:** Thời gian PFS trung bình là:  $45,8 \pm 2,8$  (tháng), trung bình là: 38,0 (tháng) (min: 3,0; max: 98,0)

PFS 3 năm là: 55,6%; 5 năm: 35,3%; 8 năm: 13,6%

\* **Thời gian sống thêm không tiến triển theo một số yếu tố**

**Phân tích đơn biến và đa biến**

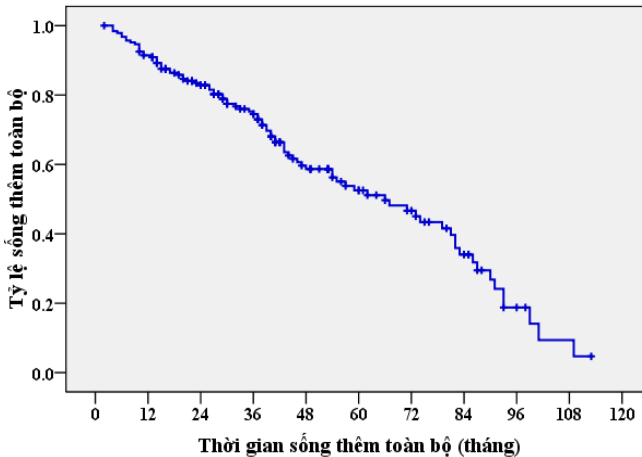
**Bảng 3.10. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan PFS**

Yếu tố	p đơn biến	Hệ số $\beta$	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	<b>0,0001</b>	2,522	1,675 – 3,798
Vị trí u nguyên phát (dạ dày – không phải dạ dày)	0,013	-0,266	0,138	<b>0,035</b>	0,676	0,585 – 1,004

Di căn	0,041	0,510	0,230	<b>0,027</b>	1,665	1,060 – 2,614
Chỉ số nhân chia	0,044	-0,282	0,194	<b>0,046</b>	0,654	0,416 – 0,903
Số lượng BCH trước điều trị	0,001	0,655	0,196	<b>0,001</b>	1,925	1,311 – 2,826
Lượng HST trước điều trị	0,048	0,750	0,248	<b>0,002</b>	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 ( $p < 0,05$ ).

### 3.1.4. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)



**Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ**

**Bảng 3.11. Sống thêm toàn bộ**

<b>Sống thêm không tiến triển (PFS)</b>					
<b>Trung bình (tháng)</b>	<b>Min (tháng)</b>	<b>Max (tháng)</b>	<b>3 năm (%)</b>	<b>5 năm (%)</b>	<b>8 năm (%)</b>
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). Tỷ lệ OS 3 năm là: 74,5%; 5 năm: 52,5%; 8 năm: 18,8%

*Sống thêm toàn bộ theo một số yếu tố*

**Bảng 3.12. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan STTB**

Yếu tố	P đơn biến	Hệ số $\beta$	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	<b>0,0001</b>	2,972	2,405 - 6,562
Vị trí u nguyên phát (dạ dày – không phải dạ dày)	0,002	-0,344	0,168	<b>0,04</b>	0,709	0,510 – 0,985
Di căn	0,023	0,775	0,289	<b>0,007</b>	2,171	1,233 – 3,823
Chỉ số nhân chia	0,047	0,750	0,248	<b>0,002</b>	2,117	1,303 – 3,438
Số lượng BCH trước điều trị	0,001	0,735	0,224	<b>0,001</b>	2,086	1,3345 – 3,236
Lượng HST trước điều trị	0,003	0,619	0,263	<b>0,018</b>	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 ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.1. ĐỘC TÍNH

**Bảng 3.13. 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 3.14. 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 nổi ban là 14,4 tuần.

**Bảng 3.15. Độc tính trên hệ tiêu hóa**

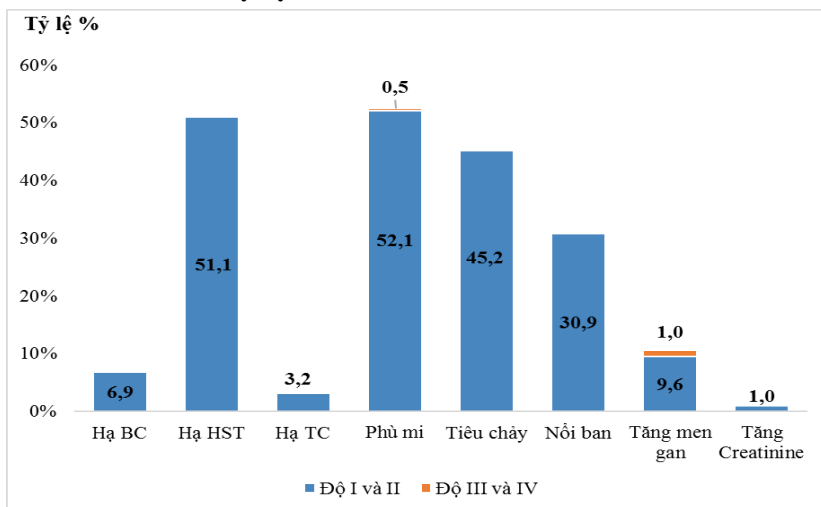
Độc tính (n=188)	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nôn, buồn nôn	145	77,1	43	22,9	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	103	54,8	54	28,7	31	16,5	0	0	0	0
Viêm miệng	186	99,0	2	1,0	0	0	0	0	0	0

**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%)

### 3.2.3. Phân bố và mức độ độc tính



**Biểu đồ 3.3. 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.

### 3.2.4. Lý do giảm liều hoặc gián đoạn điều trị

**Bảng 3.16. 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 %
<b>Phù mi mắt</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>
<b>Nổi ban</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>
<b>Tăng men gan</b>	<b>2</b>	<b>1,0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>
<b>Tổng</b>	<b>4</b>	<b>2,0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>

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

#### 4.1.1. Tuổi, giới, thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện

Trong số 188 BN nghiên cứu, phần lớn BN ở nhóm tuổi trên 40 (83,5%), trong đó lứa tuổi thường gặp là 50-59, chiếm 38,3%. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu về GISTs giai đoạn muộn của các tác giả trên thế giới như Rutkowski (2007), Miettinem và CS (2006),....

Nghiên cứu của chúng tôi thấy GISTs giai đoạn muộn gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ = 2,18. 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%). 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.

Bảng 3.1 cũng cho thấy, phần lớn BN đến viện trong 3-6 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên, chiếm đa số với 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.

#### 4.1.2. Triệu chứng lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng đau bụng là hay gặp nhất chiếm 54,3%. 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.

#### 4.1.3. Xét nghiệm cận lâm sàng

*Nội 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%

#### *Chụp CLVT 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 82,9% BN có kích thước u trên 10 cm; 11,4% BN có kích thước u từ 5 đến 10 cm; 5,7% BN có kích thước u từ 2 đến 5 cm. 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.

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. 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%. Về hình ảnh đại thể khối u GISTs sau phẫu thuật cũng rất hay gặp hình ảnh hoại tử trong u.

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 hời tràng với tỷ lệ gặp khoảng 25-30%. 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%. 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%.

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%, ít gặp hơn là tá tràng (gặp với tỷ lệ khoảng 5%), thực quản (dưới 1%). Kết quả nghiên cứu của tác giả Diệp Bảo Tuấn (2016) cũng cho kết quả tương tự. 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.



## 4.2. Kết quả điều trị

### 4.2.1. Đáp ứng điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thu được rất khả quan: 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%.

Tác giả	Liều imatinib (Glivec)	Số BN (n)	Tỷ lệ đáp ứng (%)	Tỷ lệ kiểm soát bệnh
Demetri và CS (2002)	400mg	147	60,5	86,0
Chun-Nan Yeh và CS (2011)	400mg	171	57,3	87,1
Ryu Min-Hee và CS (2009)	400	47	63,8	90,5
Nishida và CS (2008)	400	74	68,9	93,6
Blanke và CS (2008)	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

**Bảng 4.1. Tỷ lệ đáp ứng của một số nghiên cứu**

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%. 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%, trên BN Hàn Quốc là 63,0%. 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%. 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.

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. 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. 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.

### ***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. 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 (~ 14,4 tuần). Các tác giả Tirumani và CS (2008), Axel Le Cesne (2009), Rutkowski (2013) thời gian xuất hiện đáp ứng trung bình là 11-17,2 tuần, thời gian điều trị tân bổ trợ tối đa trung bình là 40 tuần. 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.

### ***4.2.2. Thời gian sống thêm***

#### **\* Sống thêm không tiến triển**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian PFS trung bình là:  $45,1 \pm 2,4$  tháng. Tỷ lệ PFS 3 năm là: 55,6%; 5 năm: 35,3%; 8 năm: 13,6%.

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 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. 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. Nghiên cứu của tác giả Lee (2009) tại Hàn Quốc là 40,3 tháng. 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.

#### \* **Sống thêm toàn bộ**

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%.

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. 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. 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%. 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.

### **Liên quan sống thêm và một số yếu tố**

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. 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.

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 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.

### **4.2.3. Độc tính của phác đồ**

Khác hẳn với hóa trị, độc tính thường gặp nhất khi điều trị imatinib là độc tính giữ dịch và tiêu chảy, các độc tính khác lên huyết học, độc tính lên chức năng gan, thậm chí ít gặp.

### **\* Độc tính giữ dịch**

#### **Phù mi mắt**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi 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, 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%. 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.

#### **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. 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%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu Dematteo (2009) với tỷ lệ tiêu chảy là 57%. 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%.

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.

*Độc tính da, niêm mạc, hệ cơ xương khớp:* chiếm khoảng 30 đến 44%, tùy theo các nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ gặp nổi ban là 30,9%, chủ yếu là nhẹ, thoáng qua.

Đau cơ, cơ 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.

*Độc tính trên hệ huyết học:* rất thấp (dưới 5 %) chủ yếu độ I, II. Không có độ IV.

*Độc tính trên gan thận:* Tỷ lệ tăng men gan (GOT, GPT) là 9,1%; tăng creatinin là 2,7%. Không có trường hợp nào tăng men gan, tăng creatinin độ III, IV. Trường hợp tăng men gan là trường hợp có HbsAg dương tính trước điều trị nên chức năng gan phần nào chịu ảnh hưởng nhiều hơn. Trường hợp tăng men gan cũng nhẹ (độ I và II).

Kết quả nghiên cứu cho thấy, độc tính hay gặp nhất khi điều trị với thuốc là phù mi 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. Tỷ lệ giảm liều hoặc tạm thời ngừng điều trị cũng là rất thấp (2,0%). Tóm lại, điều trị bằng imatinib (Glivec) cho bệnh nhân GISTs hiệu quả cao, kéo dài thời gian sống thêm PFS và OS. Thuốc ít độc tính, sử dụng đường uống rất phù hợp cho việc điều trị kéo dài liên tục BN GISTs giai đoạn muộn.

## 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 50-59 chiếm 38,3%, 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 trước 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 và một số yếu tố liên quan

#### 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**

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 hoặc/và 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 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 gợi ý về thời gian điều trị tân bổ trợ imatinib cho bệnh nhân GISTs.



## INTRODUCTION

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract, whose tumor cell's normal counterpart is the interstitial cell of Cajal. The disease accounts for about 0.2% of gastrointestinal diseases, with the prevalence of about 1.5 / 100,000 people. There are about 5000 new cases annually in the United States. In the world, before 1990, GISTs were often mistakenly labeled as soft tissue sarcoma such as smooth muscle sarcoma, liposarcoma ... because the cellular morphology of these two types is quite similar. Recently, the development of immunohistochemistry, pathologists have found mutations in the cKIT gene. It has revolutionized the diagnosis and treatment of GISTs.

At present, GIST diagnosis based on clinical symptoms, laboratory tests such as gastrointestinal endoscopy, computer tomography, abdominal magnetic resonance imaging, histopathological and immunohistochemistry. Pathological test is the gold standard for disease diagnosis. Surgery is still the primary method of cure. Before 2001, GISTs had only surgical treatment. Chemotherapy and radiation therapy are ineffective, with very low response rates of 10%. Advanced stage is actually a challenge for clinicians.

Imatinib (Glivec) have made a revolution treatment of GISTs. Since 2002, the drug has been used in patients with advanced GISTs in many countries in the world such as the United States, Europe, Japan, Korea, ...etc. Results showed that the drug has high response rates, survival was significantly improved. In Vietnam, the drug has been administered to patients with advanced GISTs since 2007, but so far there have been no studies to evaluate the effects of the drug. Therefore, we conducted this study with following two objectives:

### **Objectives:**

**Primary objective:** Describe some characteristics of advanced state gastrointestinal stromal tumors (GISTs) CD 117 (+) at Hospital K

**Secondary objectives:** To evaluate efficacy of imatinib (Glivec) and some related factors.

### **These new findings of the thesis:**

**1. This is the first study in Vietnam of efficacy of imatinib (Glivec) in unresectable and/or metastatic GISTs.**

**2. Results from the study showed that:**

Efficacy: Median time response average  $4,01 \pm 0,5$  months; Over all response rate and disease control rate was 58,5% and 86,7%. The higher response rate archived in female patients; good personal status; primary tumor in stomach; hemoglobin, plasma albumin, Granulocyte count normal before treatment.

Survival: Median time PFS:  $45,8 \pm 2,8$  months (Minimum: 3.0; Maximum: 98.0). 3-year PFS ratio: 55.6%; 5 years: 35.3%; 8 years: 13.6%.

Median time OS:  $62,2 \pm 3,0$  months (Minimum: 4,0; Maximum: 113,0). 3-year OS ratio 3 years: 74.5%; 5 years: 52.5%; 8 years: 18.8%.

Factors affecting survival: Multivariate analysis of factors affecting PFS are baseline personal status ECOG  $<2$ , primary tumor in stomach, low mitotic count index, granulocyte count, and hemoglobin to normal before treatment. Multivariate analysis of factors affecting OS are baseline personal status ECOG  $<2$ , primary tumor in stomach, no metastatic lesions, and normal granulocyte count before treatment.

Toxicity: The drug is well tolerated. Toxicity mainly in periorbital edema (52.1%) and diarrhea (45.2%). Most of them are grade I, very rare toxicity level II, III; not encountered any case of IV toxicity. The treatment interruptions rate is low (2.0%). No patient has discontinued or reduce dose because of toxic effects.

### **Structure of thesis**

This thesis is composed of 150 pages (excluding appendices and references): Introduction (2 pages), Chapter 1: Overview (39 pages), Chapter 2: Material and method (14 pages); Chapter 3: Results (40 page); Chapter 4: Discussion (47 pages); Conclusions (2 pages); Recommendations (1 page). There are 56 tables, 26 charts and 12 pictures. References: 143 references (Vietnamese and English documents). Appendices consists of patients list, studying profile, letter.

## CHAPTER 1: OVERVIEW

### 1.1. Epidemiology and etiology

### 1.2. Diagnosis

- Definitive diagnosis:
- Diagnosis stage: TNM classification system
- Diagnostic histopathology and gene mutations.

### 1.3. Treatment GISTs

- Surgery: early stage I, II, IIIA
- Radiation and chemotherapy: less effective
- Targeted therapy: Imatinib has created a revolution in the treatment of GISTs, especially in advanced stage.

#### **Treatment for advanced stage**

#### *Studies in the world: Phase II studies.*

The first study conducted by Demetri GD, published in the New England Journal of Medicine in 2002, found that imatinib with dose of 400 mg daily or 600 mg daily. 54% of patients responded, and there was no difference between the two treatments. Side effects of the drug are mild to moderate, including vomiting, nausea, diarrhea, fatigue and cramping. Another study by Blanke (2008) with a smaller number of patients, 56 patients continued to use imatinib over a 9.4-year follow-up period. Results showed that up to 26% of patients continued to use the drug with a 10-year survival rate estimated at 22%.

*Phase III studies:* Study SWOG S0033 was studied with 2 doses of imatinib 400mg / day and 800mg / day resulting in was also impressive. Reporting the results at the ASCO 2014 with an 8-year follow-up showed that 180/695 patients (26%) were still alive at the time of the study, with an estimated 10-year survival of 22%. Compared to the time before treatment with imatinib, GISTs' median lifespan was more than tripled (18 months vs. 57 months).

#### *Effects of some factors on the outcome of treatment*

**Granulocyte:** The association between pre-treatment granulocyte and survival has been discussed in several studies. However, the role of this

factor has not been mentioned much as the index is influenced by many other factors.

Pre-treatment hemoglobin: For GIST patients in advanced stage, hemoglobin levels are also a predictor of disease. Rutkowski's studies in 2006 and 2007, or study by Yeh CN (2011) et al., show that there is a correlation between the pre-treatment hemoglobin levels and the imatinib results of GIST patients. The authors stated that patients with normal preoperative hemoglobin had better prognosis than the rest. The authors explain that the effect of the ecstasy level on pharmacokinetics as well as its distribution influences the therapeutic response of imatinib. In addition, another important cause is the general condition of the patient as well as the stage of the disease. Patients with low hemoglobin are often severe. Maybe this is the more important cause that affects the outcome of treatment.

Pre-treatment albumin: 95% of the drug after oral absorption is bound to albumin and circulates in the bloodstream to the tissues. Therefore, plasma concentrations are mainly determined by serum albumin concentration. Drug plasma concentrations are important factors affect the response as well as the therapeutic effect of the drug. Research by Demetri (2009), published in the Journal of Clinical Oncology, confirms this. Prior to that, Rutkowski (2007) also showed that normal pre-treatment albumin levels were a good predictor.

### ***Vietnamese studies***

One of the first studies conducted was the study by Pham Duy Hien and Nguyen Tuyet Mai (2010), which is a branch of national project. In this study, 35 patients with recurrent metastatic GIST were treated with imatinib. Results showed that up to 65.6% of patients responded, including 1 case has completed response. However, due to short study time, the authors did not report the results of this study.

Study author Diep Bao Tuan (2016) with 43 patients in the advanced stage treated with imatinib for a response rate of 58.7%. The study by Mai Trong Khoa and colleagues from 35 patients with GISTs showed a response rate of 60.0% to patients responding to imatinib, with a 2.9%

patient has completed response, 57.1% patients has partial response. The studies of the authors on the response rate as well as the disease control rate of patients with GIST in our country. However, the results of living as well as related factors are less well known.

## **CHAPTER 2: MATERIAL AND METHOD**

**2.1. Patients:** Patients diagnosed with unresectable and/or metastatic GISTs, CD-117 (+), receive oral imatinib treatment at Hospital K from January 2007 to October 2016 entered the study.

### **Selection criteria**

- Histologically confirmed diagnosis of GISTs, CD-117 (+) from upper 18 years
- Unresectable and/or metastatic GISTs
- Treated with orally imatinib (Glivec) monotherapy for at least 3 months
- Presence of at least one measurable indicator lesion (RECIST criteria. V 1.1) which has not been previously irradiated. Measurable lesions (measured in at least one dimension) (longest diameter to be recorded) as  $\geq 20$  mm with conventional techniques or as  $\geq 10$  mm with spiral CT scan.
- The patient must give written (personally signed and dated) informed consent before completing any study-related procedure

### **Exclude criteria**

- Neoadjuvant treated GISTs
- Recurrent GISTs
- Hepatic and renal failure
- Unfollowed patients
- Allergy to any component of tables

## **2.2. Method**

**2.2.1. Design of study:** Uncontrolled clinical trial

**2.2.2. Sample size:** Formulation of uncontrolled clinical trial

### **2.2.3. Variables of study**

#### **2.2.3. Clinical characteristics**

- General: Age, gender.
- Clinical and test information

#### **2.2.4. Treatment**

The schedule was oral imatinib (Glivec) 400mg once a day continuously until disease progression with severe symptoms or development of unacceptable toxicity.

- Response rate, disease control rate: RECIST 1.1
- PFS and OS
- Univariable, multivariable analysis to find prognostic factors.

### 2.3. Data analysis

The information was collected through medical record

- Data were input on a database and analyzed by software SPSS, v 16.0
- Using  $\chi^2$  test – student, log rank to evaluate differences between the groups.
- P - values of less than 0.05 were considered significant.

Survival time using Kaplan-Meier method. Univariate analysis: Use the Log-rank test to compare survival curves between groups. Multivariate analysis: Using Cox regression model with 95% confidence level ( $p = 0.05$ ).- Study results are displayed in figures, charts, percentage (%), medium  $\pm$  standard deviation.

## CHAPTER 3: RESULT

### 3.1. CLINICAL CHARACTERISTICS

*Table 3.1: Patient characteristics*

Characteristic		n	%
Age	< 30	5	2,6
	30-39	26	13,9
	40-49	32	17,1
	<b>50-59</b>	<b>72</b>	<b>38,3</b>
	60-69	43	22,8
	> 70	10	5,3
Gender	Male	122	64,9
	Female	66	35,1
Time to diagnosis	< 3 months	78	41,5
	3 – 6 months	103	54,8
	Over 6 months	7	3,7

**Comment:** Under age 40 is less common (7.4%), more men than women, time to diagnosis 3-6 months accounts for the highest rate.

**Table 3.2: Clinical characteristics**

		<b>n</b>	<b>%</b>
Symptoms	Abdominal pain	103	54,8
	Mass	57	30,3
	Emesis	15	8,0
	Blood stool	13	6,9
	Difficulty in swallow	1	0,5
Signs	Abdominal mass	65	34,6
	Ascites	14	7,4
	Obstruction	4	2,1
	Gastrointestinal bleeding	38	20,0
	Lymph node	0	0,0
	No sign	71	37,8
Personal status	ECOG 0	81	43,1
	ECOG 1	56	29,8
	ECOG 2	42	22,3
	ECOG 3	9	4,8
BMI	≤ 18,5	93	49,5
	19 – 23	67	35,6
	> 23	28	14,9

**Comment:** Advanced stage GIST symptoms were mainly abdominal pain (54.8%). 34.6% patient feel tumor mass. Almost patient personal status ECOG < 2.

**Table 3.3. Primary tumor site**

<b>Primary tumor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Esophageal	1	0,5
Stomach	81	43,1
Duodenal	7	3,7
Small bowel	49	26,1
Colorectal	24	12,8
Mesentery	26	13,8
<b>Total</b>	188	100

**Comment:** The most common site of primary tumor is stomach 43,1%, small bowel 26,1%. Other sites are less common: mesentery (13,8%), colorectal 12,8%. Duodenal and esophageal are rare (<5%)

**Table 3.4. Metastases**

<b>n=133</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Number metastatic organ	M0	55	29,3
	1	92	48,9
	>1	41	21,8
Site	Live	76	57,1
	Peritoneal	49	36,8
	Lung	14	10,4
	Bone	8	6,0
	Lymph node	1	0,7

**Comment:** Liver metastasis was the most common, accounting for 76/133 cases (57.1%). Other less common sites of metastasis are pulmonary metastases. Lymph node metastasis is very rare.

**Table 3.5: Xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị**

<b>CT-Scanner (n=188)</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Tumor size	< 10	88	46,8
	≥ 10	100	53,2
Hoại tử u	Yes	160	85,1
	No	28	14,9
<b>Gastrointestinal endoscopy (n=133)</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Type	Sub-epithelial mass	99	87,6
	Surface ulcers	14	12,4
	Infiltration	0	0
<b>Pathology (n=188)</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Site	Primary tumor	141	75,0
	Metastases	47	25,0
Specimens	Endoscopy	113	60,1
	Core needle biopsy	50	26,6
	Surgical exploration	25	13,3
Morphology	Spindle-cell	129	68,6
	Epithelioid-cell	37	19,7
	Mixed type	22	11,7
Mitotic count index	≤ 5 / 50 HPF	92	48,9
	> 5 / 50 HPF	96	51,1

**Comment:** Median pre-treatment tumor size was fairly large  $11.3 \pm 2.3$  cm, most had necrotic t. mors (85.1%) Morphologically spindle-cell is predominant (68,6%)



### 3.2. TREATMENT RESULT

#### 3.2.1. Efficacy

\* *Time to response*

**Table 3.6. Time to response**

<b>Median time to response: 4,0 ± 0,5 months</b>				
<b>Time to response</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Commutive n</b>	<b>Commutive percentage</b>
3 months	84	44,7	84	44,7
6 months	17	9,0	101	53,7
9 months	9	4,8	110	58,5
12 months	0	0,0	110	58,5
>12 months	0	0,0	110	58,5
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>58,5</b>	<b>110</b>	<b>58,5</b>

**Comment:** Median time to response was  $4 \pm 0,5$  months. At 9 months after treatment with imatinib, the response was maximal with 58.5% patients achieving response. At 12 months and after 12 months of treatment, the proportion of patients who responded did not increase.

\* *Response assessment*

**Table 3.7. Efficacy**

<b>Response</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Complete response	0	0
Partial response	110	58,5
Stable disease	53	28,2
Progression	25	13,3
<b>Total</b>	<b>188</b>	<b>100</b>

**Comment:** None patient has complete response; 110/188 (58,5%) patient partial response. Disease control rate was 86,7%.

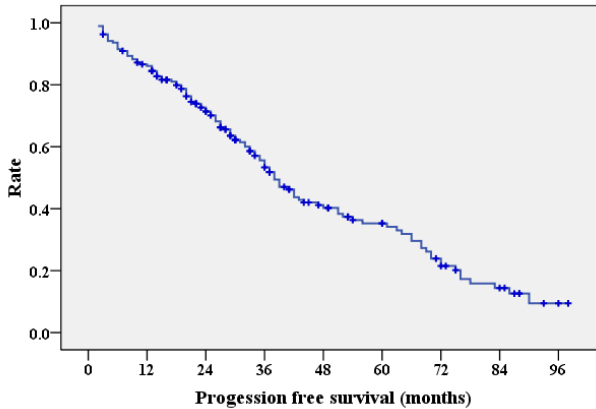
\* *Correlation between the response*

**Table 3.8. Correlation between the response**

Factor \ Response		Yes		No		Total		P
		n	%	n	%	n	%	
Gender	Male	65	53,3	57	46,7	122	100	<b>0,031</b>
	Female	45	68,2	21	31,8	66	100	
Personal status	ECOG < 2	85	62,0	52	38,0	137	100	<b>0,04</b>
	ECOG ≥ 2	25	49,0	26	51,0	51	100	
Primary tumor site	Stomach	56	69,1	25	30,9	81	100	<b>0,024</b>
	Small bowel	27	55,1	22	44,9	49	100	
	Other	27	46,6	31	53,4	58	100	
Hemoglobin		79	65,3	42	34,7	121	100	<b>0,014</b>
	Thấp	31	46,3	36	53,7	67	100	
Granulocyte	Normal	75	61,5	47	38,5	122	100	<b>0,031</b>
	High	35	53,0	31	47,0	66	100	
Albumin	Normal	90	66,7	45	33,3	135	100	<b>0,01</b>
	Low	20	37,7	33	62,3	53	100	
Peri-orbital edema	No	49	54,4	41	45,6	90	100	0,302
	Yes	61	62,2	37	37,8	98	100	

**Comment:** Gender, personal status, primary tumor site, hemoglobin, granulocyte count, plasma albumin are factors related to the treatment response. The difference was significant at  $p < 0.05$ .

### 3.1.3. Progression free survival (PFS)



*Figure 3.1. Progression free survival*

*Table 3.9. Progression free survival*

Progression free survival (PFS)					
Median (months)	Min (months)	Max (months)	3 year (%)	5 year (%)	8 year (%)
45,8	3,0	98,0	55,6	35,3	13,6

**Comment:** Median time PFS:  $45,8 \pm 2,8$  (months) (mode: 38,0; min: 3,0; max: 98,0)

PFS rate 3 year: 55,6%; 5 year: 35,3%; 8 year: 13,6%.

**\* Progression free survival according to some factors**

**Univariable and Multivariable analysis**

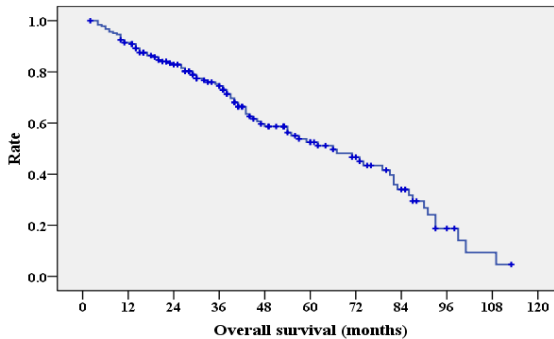
*Table 3.10. Univariable and multivariable analysis PFS*

Factor	p univariable	$\beta$	p multivariable	Hazard ratio	95% Confident interval
Age (< 40, $\geq$ 40)	0,016	-0,158	0,486	0,854	0,547 – 1,333
Gender	0,023	-0,342	0,136	0,711	0,454 – 1,113
Personal status (PS < 2, PS $\geq$ 2)	0,001	0,925	<b>0,0001</b>	2,522	1,675 – 3,798

Primary tumor site (gastric / non-gastric)	0,013	-0,266	<b>0,035</b>	0,676	0,585 – 1,004
Metastasis	0,041	0,510	<b>0,027</b>	1,665	1,060 – 2,614
Mitotic count index	0,044	-0,282	<b>0,046</b>	0,654	0,416 – 0,903
Pre-treatment granulocyte count	0,001	0,655	<b>0,001</b>	1,925	1,311 – 2,826
Pre-treatment hemoglobin	0,048	0,750	<b>0,002</b>	2,117	1,303 – 3,438
Pre-treatment plasma albumin	0,027	0,009	0,968	1,009	0,652 – 1,560

**Comment:** The personal status, primary tumor site, metastasis, mitotic count index, normal granulocyte, hemoglobin and albumin were independent predictors of PFS in multivariable analysis ( $p < 0,05$ ).

### 3.1.4. Overall survival (OS)



**Figure 3.2. Overall survival**

**Table 3.11. Overall survival**

Overall survival (OS)					
Median (months)	Min (months)	Max (months)	3 year (%)	5 year (%)	8 year (%)
62,2 ± 3,0	3,0	113,0	74,5	52,5	18,8

**Comment:** Median time OS was:  $62,2 \pm 3,0$  (months), min: 3,0; max: 113,0). OS rate 3 year was: 74,5%; 5 year: 52,5%; 8 year: 18,8%

### Overall survival according to some factors

**Table 3.12. Univariable và multivariable analysis OS**

Factor	P univariate	$\beta$	P multivariate	Hazard Ratio	95% confident interval
Age (< 40, $\geq$ 40)	0,282	0,545	0,068	1,725	0,961 - 3,095
Gender	0,208	-0,169	0,511	0,844	0,509 - 1,399
Personal status (PS < 2, PS $\geq$ 2)	0,0001	1,379	<b>0,0001</b>	2,972	2,405 - 6,562
Primary tumor site (gastric/ non-gastric)	0,002	-0,344	<b>0,04</b>	0,709	0,510 - 0,985
Metastasis	0,023	0,775	<b>0,007</b>	2,171	1,233 - 3,823
Mitotic count index	0,047	0,750	<b>0,002</b>	2,117	1,303 - 3,438
Pre-treatment granulocyte count	0,001	0,735	<b>0,001</b>	2,086	1,3345 - 3,236
Pre-treatment hemoglobin	0,003	0,619	<b>0,018</b>	1,857	1,110 - 3,107
Pre-treatment plasma albumin	0,004	0,052	0,844	1,054	0,625 - 1,777

**Comment:** The personal status, primary tumor site, metastasis, normal granulocyte, hemoglobin were independent predictors of OS in multivariable analysis ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.1. SIDE EFFECTS

*Table 3.13. Fluid retention*

Signs (n=188)	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Peri-orbital	90	47,9	75	39,9	22	11,7	1	0,5	0	0,0
Lower limb edema	144	76,6	28	14,9	16	8,5	0	0,0	0	0,0
Ascites	176	93,6	12	6,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0

**Comment:** Peri-orbital edema was the most common side effects 52,1%.

Other less common fluid retention effects were: lower limb edema (23.4%), ascites (6.4%)

*Table 3.14. Characteristic of peri-orbital edema*

Median time to appearance (days)	10,8 $\pm$ 5,7
Median time to deterioration (weeks)	14,4 $\pm$ 4,7

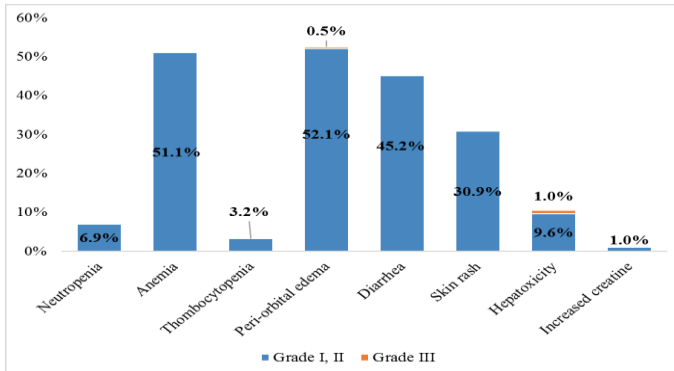
**Comment:** 100% of patients presenting with toxicity within 2 weeks of initiation of treatment with a median time of 10.8 days. Median time to deterioration of peri-orbital edema was 14,4 weeks

**Table 3.15. Gastrointestinal toxicity**

Toxicity (n=188)	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Vomit	145	77,1	43	22,9	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	103	54,8	54	28,7	31	16,5	0	0	0	0
Muscotitis	186	99,0	2	1,0	0	0	0	0	0	0

**Comment:** Diarrhea rate was 45,2%, with only grade I, II toxicity  
Nausea and vomiting were found to be 22.9%, with only grade I toxicity.  
Mucotitis is very rare, 2/188 patients with grade I (1%)

### 3.2.3. Distribution and severity



**Figure 3.3. Phân bố và mức độ độc tính**

**Comment:** Peri-orbital is the most common toxicity, accounting for 52,6% respectively. The other toxicity is rare and mild

### 3.2.4. Dose reduction and discontinuation

**Table 3.16. Dose reduction and discontinuation**

	Dose reduction		Discontinuation	
	Patient	%	Patient	%
Peri-orbital	1	0,5	0	0,0

<b>Skin rash</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>
<b>Hepatotoxicity</b>	<b>2</b>	<b>1,0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>2,0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>

**Comment:** No patient discontinued treatment due to side effects of the drug. The rate of patients having to interrupt treatment is very low 2,0%.

## **CHAPTER 4: DISCUSSION**

### **4.1. CLINICAL CHARACTERISTICS**

#### **4.1.1. Age, gender and time to diagnosis**

Results of the study showed that the majority of patients were over age 40 (83.5%), with the common age group being 50-59, accounting for 38.3%. This result is consistent with many studies on late GISTs by authors around the world such as Rutkowski (2007), Miettinen (2006), ....

Our study found that advanced stage GISTs are more common in males than females, with a 2.18 percent male / female ratio. The results of our study are similar to those of study author Diep Bao Tuan. According to the author, men are more likely to be infected than women (64% versus 36%). The study of foreign authors also showed that the incidence of males is higher than for females. This has also been documented in the literature so far.

Table 3.1 also shows that most patients are hospitalized for 3-6 months since the onset of symptoms, the majority with 54.8%. The results of our study are similar to those of domestic authors such as Diep Bao Tuan (2016) and Pham Minh Hai (2008) ranged from 3-6 months.

#### **4.1.2. Clinical manifestation**

In our study, abdominal pain was the most common symptom, accounting for 54.3%. The results of our study are similar to those of local authors. The authors found that abdominal pain was the most common symptom. According to Diep Bao Tuan (2016), abdominal pain accounted for 58% of cases.

#### **4.1.3. Diagnostic test**

Gastrointestinal endoscopy: Patients were enrolled in 113 patients with gastric and colonoscopy. The endoscopic findings showed 87.6% protruding with surface ulcers, 12.4% Which case can infectious.

This is different from online gambling: mainly for ulcers. The study of Trinh Thi Hoa (2010) in gastrointestinal mesothelioma revealed that the ulcer was the highest rate of 45.3%; Followed by ulcers - ulcers accounted for 38.7%; Ulcerative-infiltrative and infiltrated infiltrates accounted for 9.4% and 3.8% respectively; Cannabis is the least common with the rate of 2.8%

#### Abdominal CT-Scanner:

Primary tumor size: Based on the results of diagnostic imaging tests such as abdominal computer tomography or magnetic resonance imaging, sometimes PT to find the size of the lesion. In this study, 82.9% of patients had a tumor size of over 10 cm; 11.4% of patients with tumor size 5 to 10 cm; 5.7% of patients have tumor size of 2 to 5 cm. Patients in the hospital in the late stage should be very large tumor size. However, this is very different from the gastrointestinal tract digestive tract, when lesions with a much smaller size can also cause complications such as intestinal obstruction and pyloric stenosis. Medical literature has documented patients with GISTs of up to 50 cm in size.

Necrosis of the tumor: Our results show that the majority of cases have necrotic tumors. This feature is also a common feature of GISTs. Other GISTs diagnostic studies have also shown that tumors in tumors are also very common in GISTs, ranging from 70-90%. On the general image of GIST tumors after surgery is also very common necrosis picture in u.

Our results show that gastric GISTs were at the highest rate with 43.1%, GISTs of the small intestine ranked second with 26.1%. The results of our study are similar to those of other authors in the world. According to reports from worldwide studies, gastric GISTs occur between 40-60% of total cases; The second most common site in the gastrointestinal tract is small bowel with an incidence of about 25-30%. This result is perfectly consistent with our research. Studies in Vietnam



in recent years have also yielded similar results. According to Diep Bao Tuan (2016), gastric GISTs met the highest 42.2%, followed by the small intestine with 36.7%. Authors Pham Minh Hai et al (2008) also found that gastric GISTs were the most common with 54%, followed by small intestine (15%).

The less common sites in our study were rectal GISTs 12.8%, mesentery 3.7%, esophagus 0.5%. Our results are similar to the results of previous GIST studies in the world, studies have reported a 5% to 15% reduction in colorectal GISTs, less commonly as duodenal (see About 5%), esophagus (less than 1%). The results of study author Diep Bao Tuan (2016) also gave the same results. The authors noted that the less common sites were the esophagus (0.9%), colorectal (14.7%), no cases were found in the duodenum.

## 4.2. TREATMENT RESULTS

### 4.2.1. Tumor response

The results of our study were very positive: 110/188 patients accounted for 58.5% of the patients has partial response. 28.2% patients has stable disease. Thus, the overall response rate (ORR) was 58.5%, the disease control rate (DCR) was 86.7%.

**Table 4.1. Response rate**

<b>Author</b>	<b>Dose</b>	<b>N</b>	<b>ORR</b>	<b>DCR</b>
Demetri et al (2002)	400mg	147	60,5	86,0
Chun-Nan Yeh et al (2011)	400mg	171	57,3	87,1
Ryu Min-Hee et al (2009)	400	47	63,8	90,5
Nishida et al (2008)	400	74	68,9	93,6
Blanke et al (2008)	400mg	345	45	75
	800mg	349	45	77
Phạm Duy Hiền et al (2010)	400mg	35	65,6	94,2
Mai Trọng Khoa et al (2014)	400mg	35	57,1	91,3
Đỗ Hùng Kiên (2016)	400mg	188	58,5	86,7

This result is similar to the results of research by foreign authors. The first phase II study by Demetri et al. (2002) reported a response rate of

54.0%, and the disease control rate was also high at over 80%. Research in Asian countries, the response rate is slightly higher but not much. The study by Yeh CN (2011) in Taiwanese patients, response rate was 57.3%, in South Korea was 63.0%. As you can see, the results of our study are similar to those of other authors in the world. A meta-analysis of 1640 advanced stage GISTs showed a response rate of 51-54%. This response rate is slightly lower than our study. The difference is due to the differentiation of our research object. In our study, 100% of patients had CD 117 (+) or c-KIT mutations. Meanwhile, these studies, including other mutations, have different mutations with drug response rates.

Compared with some studies in our country, our response rate results are similar. Research by Pham Duy Hien and Nguyen Tuyet Mai (2010), which is a branch of state-level science projects. In this study, 35 patients with recurrent metastases were treated with imatinib. Results showed that up to 65.6% of patients responded, including 1 case. The study by Mai Trong Khoa and colleagues from 35 patients with GISTs showed a response rate of 60.0% of patients responding to imatinib, with a 57.1% response rate; 34.2% BGN and 5.8% BTT. The studies of the authors on the response rate as well as the disease control rate of patients with GIST in our country. Compared with these studies, our response rates were slightly lower. However, in our study, 19 of the following patients responded well and had a tumor resection surgery, which was excluded from the study, so the results of the study were lower.

### **Median time to response**

Our results show that the mean response time was  $4 \pm 0.5$  months. At 9 months after drug treatment, the number of patients responding to the drug was not increased. Studies from the early years when drugs began to be used for the treatment of GISTs, the authors paid little attention to the timing of the response.

In recent years, authors have paid more attention to this parameter for two purposes: to determine the appropriate response time for late stage GISTs; And determine the timing of transplant in time for GISTs of neoadjuvant therapy.

Comparing our findings with a number of studies in the world, our results are similar to those of 3-6 months. Rutkowski et al. (2007) in more than 100 patients with late imatinib-treated GISTs showed an average response time of 3.6 months (~ 14.4 weeks). Tirumani et al. (2008), Axel Le Cesne (2009), Rutkowski (2013). The mean response time was 11-17.2 weeks, the mean maximum neoadjuvant treatment time was 40 week. Thus, after 9 months of treatment, no case was reported. It is from the results of this research that treatment of neonatal reflux disease for no more than 12 months has been issued under the latest ASCO or ESMO treatment guidelines. Recommendations should shift to second-generation TKIs in the hope of better treatment for these patients.

#### ***4.2.2. Progression free survival***

##### **\* PFS**

The median time of PFS was  $45.1 \pm 2.4$  months. The 3-year PFS rate is 55.6%; 5 years: 35.3%; 8 years: 13.6%.

It can be said that this is a very spectacular result, especially late stage disease that can not be removed or metastasized. Compared to the time when imatinib was born, the extra life time of the disease was short. Low response rates with chemotherapy (less than 10%) despite the use of multiple chemotherapy regimens, survival rates did not progress below 6 months. Back in the time when Demetri's Phase II study published in the 2002 New England Journal of Medicine, the results were spectacular. At the time of reporting, after 24 weeks, the author still found patients responding to treatment. After 46 weeks (~ 1 year of treatment), no patients progressed after treatment. Right after that, imatinib was also referred to as the "cancer treatment" in the Times. In the following years of treatment, other authors in the world have also noticed, the results of treatment are very good. The results of our study are similar to the results of studies in Asia such as Taiwan, Korea or Japan. According to Yeh CN (2011), study in Taiwanese patients, the duration of non-progressive life was 37.6 months. Research by Lee (2009) in Korea is 40.3 months. This finding was similar in the European patients' study by Rutkowski (2007) in advanced stage GIST patients, with a 42-month PFS duration.

**\* Overall survival**

Results of our study showed that the overall survival (OS) was  $62.2 \pm 3.0$  months. Survival rate of three years is 74.5%; 5 years: 52.5%; 8 years: 18.8%.

Compared to the time before imatinib era (Glivec), this is really impressive results. With previous classical treatments, the total lifetime of patients in the late stage is only 10-12 months. Now that patients are treated with imatinib, the full life span can be extended to eight years. Some later studies found that 22% of patients lived 10 years in the advanced stage. At the time of publication of the results of this study, no cancer drug had such good therapeutic results at the late stage. It is from the results of imatinib treatment that the revolution with targeted therapy with TKIs begins, opening up a promising approach to the treatment of cancer.

The results of our study are similar to that of Demetri. According to the long-term results of imatinib in 2011, after nine years of drug use. At the time of 9 years follow up to 19% of patients still alive. It is predicted that the overall survival rate of 10 years of this study is 22%. Our results are lower than those of the author. This could be explained by the fact that in the author's study, patients who had recurrence or progression may be given an 800 mg dose of imatinib or continue treatment with other TKIs such as sunitinib, regorafenib, These drugs have also been shown to be effective in prolonging patient survival. In our study, after the patient progressed, there was almost no other means of increasing the dose of imatinib to 800 mg.

Another difference is that after the response to treatment, a part of the patients in the study of the world's authors were cut off by metastatic or primary tumors. The role of PT in metastatic recurrence is controversial. Some studies have shown that this trend of treatment contributes to an increase in patient survivability, while others have the opposite effect. However, for our research, most patients are not included in this pathway. It may be possible in subsequent years, when the results of research from large studies in the world, the treatment of PT for

metastatic stage can be considered and indicated treatment for these patients in our country.

### **Correlation between survival to some factor**

The personal status, primary tumor site, metastasis, mitotic count index, normal granulocyte, hemoglobin and albumin were independent predictors of PFS in multivariable analysis ( $p < 0,05$ ).

The personal status, primary tumor site, metastasis, normal granulocyte, hemoglobin were independent predictors of OS in multivariable analysis ( $p < 0,05$ ).

This finding in our study is similar to that of many foreign authors in late-stage patients. Authors around the world, particularly in Australia, have relied on data from studies to create a computational tool to roughly evaluate the prognosis of imatinib-treated GIST patients. This tool is really useful to help physicians as well as GISTs patients can refer to prognosis as well as better monitor the results of treatment.

## **4.2. Side effects**

### **\* Fluid retention toxicity**

Our findings show that the incidence of peri-orbital edema was highest with 98/188 cases at 52.1%. Of the patients with eyelid symptoms, up to 75/98 patients (76.5%) met at level I. These patients only felt eyelidness in the morning and ran out in the afternoon. 22/98 patients are at level II-clinically visible, with depression depressed. These patients decreased after adjusting the diet reduced salt, diuretic Furocemid 40mg / day. There was one patient with grade III edema, this patient appeared more and more fainting, after supportive treatment, not help reduce the dose of imatinib.

It can be seen that the symptoms of coronary syndrome in our study were very high, but mostly mild, rarely severe, mostly mild and moderate. The results of our study are similar to the results of Dimetri 2002, which is similar to the author's own research in 2016. The periorbital edema and the toxicity Grade I and II, III and IV toxicity are very rare, accounting for only 1-4%. The facial features caused by side

effects of the drug are easily recognizable. Patients often feel heavier in the morning with a heavy eyelid, but they do not affect vision. When there are severe symptoms, the vision of the patient may be limited. Symptoms gradually diminish at the end of the day.

### ***Gastro-intestinal toxicity***

***Diarrhea:*** Diarrhea is a common side effect during treatment TKIs in general also imatinib. This may be easily explained by the fact that the drug may interact with interstitial Cajal cells on other segments of the gastrointestinal tract causing diarrhea. The incidence of these adverse events in the studies ranged from 45% to 52%, predominantly at mild levels (degrees I, II). Class III or higher diarrhea occurs 1% to 5%. However, this side effect can be easily managed with drugs to reduce bowel movement to reduce diarrhea. In our study, the incidence of diarrhea was 45.2% of cases, with only grade I and II. There are no cases of degrees III and IV. Our results are similar to those of Demetri, with a diarrhea rate of 47% or study by H. Joensuu (2011) with a total diarrhea rate of 44.9%. Our results were lower than Dematteo (2009) with a diarrhea rate of 57%. This could be explained by the fact that in our study all 400 mg doses were used, while the author's study used a dose of 800 mg. Study III phase EORTC 62005 with the number of patients up to 964, compared 2 doses of treatment also showed that the dose of 800mg / day had a diarrhea rate of 56.8% significantly higher than the dose of 400mg / day 48.1% .

In our study, very rarely cases of severe diarrhea III and IV were due to the occurrence of diarrhea in degree II treated with Loperamide 12mg / day. All cases are gone after 2 days. If not reduced can be changed and treated with Codein 30mg / day.

***Skin, mucosal, and musculoskeletal disorders:*** occupy about 30 to 44%, depending on the study. In this study, the prevalence rate was 30.9%, mostly mild, transient.

Muscle aches, muscle aches in 25.0%, pain in the 1st degree is 18.6% and degree II is 6.4%.

Joint pain was 26.4%, all patients were at level I.

Hematologic toxicity: very low (less than 5%) mainly degree I, II. No degree IV.

Kidney and liver toxicity: The incidence of liver enzymes (GOT, GPT) is 9.1%; Increased creatinine was 2.7%. No cases of elevated liver enzymes, elevated creatinine levels III, IV. In case of elevated liver enzyme is the case of HBsAg positive before treatment, liver function is affected more. Cases of elevated liver enzymes are also mild (degrees I and II).

The study found that the most common toxicity in drug therapy was fluid and diarrhea. These are only skin and mucosal side effects, which have little effect on the quality of life as well as the outcome of treatment. Mostly mild to moderate toxicity, levels III and IV toxicity are very rare. The rate of dropping or temporarily stopping treatment is also very low (2.0%). In summary, imatinib (Glivec) treatment for GIST patients is highly effective, extending the life span of PFS and OS. Low-toxic, oral medications are well suited for the treatment of persistently delayed GISTs.

## **CONCLUSION**

### **1. Clinical characteristics**

The most common age group is 50-59, accounting for 38.3%, with an average age of  $55.3 \pm 11.3$  years; male/female rate was 1.85 / 1. Advanced stage GISTs symptoms were mainly abdominal pain (54.8%); bleeding 14.9%.

The most common location in the stomach (43.1%), followed by the small small bowel (26.1%). Colorectal (12.8%), mesothelioma (13.8%), duodenal (3.7%) and esophagus (0.5%) are uncommon. The most common metastases site were liver (57.1%) and peritoneal (36.8%). Lymph node metastasis is very rare (0.5%). On the CT-scancer: Average size of tumors before treatment is quite large  $11.3 \pm 2.3$  cm, the smallest is 3.5 cm, the largest is 30 cm, tumor size over 10cm accounts for 53.2%. Most have necrotic tumors (85.1%). Prior to treatment: 35.1% of patients with high granulocyte count, 35.6% with low hemoglobin ( $<120\text{g} / \text{L}$ ), 28.2% had low albumin ( $<35\text{g} / \text{L}$ ).

## **.2. Efficacy and related factors**

### **Efficacy**

The overall response rate was 58.5%, the rate of control was 86.7%, no patient responded completely. The mean response time was  $4 \pm 0.5$  months; The maximum response time for all 58.5% of respondents was 9 months of treatment.

The response was higher in the group: female patients; Have good overall stats; GISTs stomach; HST index, Albumin, BCH before treatment.

### **Survival**

The PFS results was very satisfactory, with an average of  $45.8 \pm 2.8$  months (minimum: 3.0, maximum: 98.0); 3 years: 55.6%; 5 years: 35.3%; 8 years: 13.6%.

Average overall survival was very encouraging:  $62.2 \pm 3.0$  months (lowest: 4.0, highest was 113.0). OS: 3 years: 74.5%; 5 years: 52.5%; 8 years: 18.8%.

The multivariate analysis of the factors that influence PFS is female, ECOG <2, stomach site, low mitotic count index, granulocyte, hemoglobin and albumin before treatment normal.

Multivariate analysis of the factors that significantly improved overall survival was ECOG <2, primary tumor localization at stomach , no metastatic lesions, low mitotic count index, granulocyte, hemoglobin and albumin before treatment normal.

### **Toxicity**

The drug is well tolerated. The most common side effects was peri-orbital edema and diarrhea, mostly grade I and II, grade III and IV was very rare. Percentage suspend treatment and dose reduction due to toxicity is very low, 2,0%. There are no circumstances abandon treatment due to toxicity.

## **RECOMMENDATION**



1. Imatinib should be treated for advanced GISTs patients with high efficacy, prolonged survival with acceptable toxicity.

2. In pre-treatment cases with low levels of hemoglobin and albumin, treatment should be increased to normal levels. Patients with high pre-treatment granulocyte count should be treated with antibiotics and anti-inflammatory drugs at normal levels for better treatment response and survival.

3. The mean response time was  $4 \pm 0.5$  months; The maximum response time was 9 months of treatment; This result suggests the timing of neoadjuvant treatment imatinib for GIST patients.