

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Burwick RM, Pilliod RA, Dukhovny SE, Caughey AB.** Fetal hydrops and the risk of severe preeclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2019;32(6):961-965. doi:10.1080/14767058.2017.1396312
- Trương NQ, Quyết VB, Cường TD.** Nhận xét về kết quả và thái độ xử trí thai nghén trong phụ thai- rau. *Tạp Chí Phụ Sản.* 2014;Tập 12, số 02.
- Vanaparthi R, Mahdy H. Hydrops Fetalis.** In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2023. Accessed September 14, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563214/>
- Ratanasiri T, Komwilaisak R, Sittivech A, Kleebkeaw P, Seejorn K.** Incidence, causes and pregnancy outcomes of hydrops fetalis at Srinagarind Hospital, 1996-2005: a 10-year review. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* 2009;92(5):594-599.
- Watanabe N, Hosono T, Chiba Y, Kanagawa T.** Outcomes of Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis Born after 22 Weeks' Gestation — Our Experience between 1982 and 2000. *J Med Ultrasound.* 2002;10:80-85. doi:10.1016/S0929-6441(09)60026-6
- Dũng MT, Thăng ND, Sơn PH, Phượng NTH, Huyền LL.** Phân tích các yếu tố liên quan đến chỉ định phẫu thuật lấy thai tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2021. *Tạp Chí Phụ Sản.* 2022; 20(3): 46-49. doi: 10.46755/vjog.2022.3. 1506
- Trần Thư.** Nghiên cứu các phương pháp đình chỉ thai nghén vì thai dị dạng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp 2, Trường Đại học Y Hà Nội, 2008.

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ U MÔ ĐỆM ĐƯỜNG TIÊU HÓA (GISTs) GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT DI CĂN

Nguyễn Thu Phương¹

TÓM TẮT

Bài này nhằm nhìn lại và cập nhật vấn đề điều trị mới nhất trong điều trị u mô đệm đường tiêu hóa (GISTs) ở giai đoạn tái phát di căn hoặc không có khả năng phẫu thuật. Trong những thập niên gần đây vấn đề chẩn đoán và điều trị đã có những tiến bộ vượt bậc cho phép chẩn đoán điều trị sớm, triệt để mang lại lợi ích về thời gian sống thêm cũng như cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh. 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]. Cùng 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 gan với ATP. Tế bào u sẽ ngừng tăng sinh và đi vào con đường chết theo chương trình (apoptosis).

SUMMARY

UPDATE ON TREATMENT OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS (GISTS) IN THE METASTATIC RECURRENCE PHASE

This article aims to review and update the latest treatment issues in the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in the stage of metastatic recurrence or inoperability. In recent decades, the

problem Diagnosis and treatment have made remarkable progress, allowing early and thorough diagnosis and treatment, bringing benefits in terms of survival time as well as improving the quality of life for patients. Thanks to the development of molecular biology, people have a better understanding of disease pathogenesis, especially the pathogenesis and molecular pathology characteristics of GISTs. It is the knowledge of molecular pathology that has contributed greatly to the diagnosis and treatment of GISTs [2]. Along with advances in medicine, the advent of the targeted drug Imatinib (Glivec) has created a revolution in the treatment of GISTs. The drug with the mechanism of selective inhibition of tyrosine kinases c-abl, bcr - abl, c - kit and PDGFR, interacts with this protein in the liver with ATP. Tumor cells will stop proliferating and enter the programmed death pathway (apoptosis).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U mô đệm đường tiêu hóa - Gastro Intestinal Stromal Tumors (GISTs) là 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 [1],[2],[3]. 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 ≤

¹Bệnh viện K - Bộ môn Ung Thư Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thu Phương

Email: phuongutit@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 23.10.2023

Ngày duyệt bài: 10.11.2023

5% [1]. 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. Trước năm 2000, không có liệu pháp điều trị hiệu quả nào được biết đến đối với GIST không thể cắt bỏ hoặc di căn. Từ lâu, người ta đã đánh giá rằng sarcoma đường tiêu hóa có tỷ lệ đáp ứng với hóa trị thấp hơn so với các vị trí khác của sarcoma mô mềm, cho thấy tỷ lệ kháng nguyên phát với hóa trị ở những khối u này cao hơn [2-4]. Việc điều trị GIST đã được cách mạng hóa khi các nhà khoa học phát hiện ra rằng sự kích hoạt đột biến của KIT hoặc PDGFRA đã kích thích sự phát triển của các tế bào ung thư này. Điều này dẫn đến các liệu pháp toàn thân hiệu quả dưới dạng chất ức chế phân tử nhỏ của tyrosine kinase thụ thể. Imatinib (Gleevec), loại thuốc nguyên mẫu, ban đầu được phê duyệt để điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), một chứng rối loạn trong đó tyrosine kinase bất thường là kết quả của sự sắp xếp lại phân tử.

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 α - PDGFRA). Người ta dựa vào các tyrosine kinase để chẩn đoán và điều trị GISTs.

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 [2],[3]. 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 kinase (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 kinase 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 [1],[2],[4].

Mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và bệnh học phân tử. 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 nhẫn, 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. 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 [5]. 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 [3].

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 [1],[2],[3]. 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 $<5/50$ 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 $<5/50$ 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% [4]. 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.

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 [5],[6]. 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.

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 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]. 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 phần 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 [6],[7].

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 [6],[7]. 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 sarcom 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.

KIT và PDGFRA Wild-type. Khoảng 15% GIST không có đột biến có thể phát hiện được trong các gen tyrosine kinase thụ thể, KIT hoặc PDGFRA, và thường được gọi là GIST 'loại hoang dã' (wt) [1-3]. Đây là dạng GIST chính được tìm thấy ở trẻ em. Các GIST wt chứa đựng các sai lệch gen khác, bao gồm các đột biến ở BRAF, NF1, NTRK và các tiểu đơn vị của phức hợp succinate dehydrogenase (SDH) [1, 2, 4-6]. GIST wt rất hiếm, điều này gây khó khăn cho việc xác định các đặc điểm lâm sàng và di truyền của chúng [1, 3]. Phân tích một nhóm lớn bệnh nhân

mắc wt GIST (n=95) đã xác định được ba phân nhóm phân tử-hai loại GIST thiếu SDH (đột biến SDH và epimutant SDH) và GIST có khả năng SDH (đặc trưng chủ yếu là BRAF, NF1 trở lên đột biến gen hiếm gặp). Phân loại này xác định hai nhóm chẩn đoán riêng biệt có ý nghĩa về tiên lượng và quản lý lâm sàng: GIST có khả năng SDH (có chung đặc điểm khối u và nhân khẩu học với GIST được điều trị bằng KIT/PDGFR) và GIST thiếu SDH (thường liên quan đến GIST hội chứng và chứa đựng các tổn thương phân tử của SDH).

II. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ GISTs GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT DI CĂN

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 [2],[5]. 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 hỗ trợ cũng như tân bổ trợ.

2.1. 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 gan 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 [5]. Đến năm 2001, FDA đã chính thức cấp phép lưu hành và chỉ định GISTs giai đoạn không còn khả năng PT được bằng imatinib[6]. 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 [6],[7]. 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 [5].

Nên đánh giá tình trạng đột biến của khối u bằng kỹ thuật giải trình tự DNA trong quá trình đánh giá ban đầu đối với bệnh nhân mắc bệnh tiến triển hoặc di căn vì đáp ứng lâm sàng với imatinib (và các TKI khác) tương quan với kiểu gen của khối u. Đối với hầu hết bệnh nhân, điều trị toàn thân bằng imatinib có thể được bắt đầu theo kinh nghiệm trong khi chờ xác nhận tình trạng đột biến của khối u. Việc điều trị có thể được sửa đổi sau đó khi tình trạng đột biến của khối u có sẵn. Tuy nhiên, đối với những người có mô học gợi ý kháng imatinib (ví dụ, thiếu succinate dehydrogenase [SDH] hoặc bệnh liên quan đến u xơ thần kinh 1 [NF1]), nên làm xét nghiệm ngay đánh giá tình trạng đột biến gen, thay vì dùng imatinib theo kinh nghiệm.

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) [5].

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 [5]. 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)

[6]. 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 [6].

Các tác dụng phụ thường gặp nhưng nhìn chung ở mức độ nhẹ. Chúng bao gồm buồn nôn hoặc tiêu chảy độ 1 hoặc 2 trong khoảng 50%, giữ nước (chủ yếu là quanh ổ mắt) trong ¾ trường hợp, chuột rút và mệt mỏi cơ (lần lượt là 40 và 35%) và xuất huyết tiêu hóa (GI) hoặc xuất huyết trong ổ bụng ở 5%.

2.2. 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 [7].

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 (ĐÚHT 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 [6]. 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 [3],[4].

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, FDGFRA,... 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 [2],[5]. 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, ...

2.3. 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 [3],[4]. Một nghiên cứu tiến 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 [3].

III. KẾT LUẬN

Mặc dù imatinib có hiệu quả cao ở hầu hết bệnh nhân GIST di căn/không thể phẫu thuật,

nhưng nhìn chung đáp ứng hoàn toàn rất hiếm (dưới 10%) và hầu hết những bệnh nhân đáp ứng ban đầu cuối cùng sẽ kháng thuốc thông qua các đột biến bổ sung trong KIT.

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. **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.
4. **Corless C. L.** (2014), Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now?, *Mod Pathol.* 27 Suppl 1, S1-16.
5. **Joensuu H., Hohenberger P. and Corless C. L.** (2013), Gastrointestinal stromal tumour, *Lancet.* 382(9896), 973-83.
6. **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.
7. **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.

TÁC DỤNG HỖ TRỢ GIẢM ĐAU VÀ CẢI THIỆN CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG KHỚP GỐI CỦA THỰC PHẨM BẢO VỆ SỨC KHỎE VIÊN XƯƠNG KHỚP BÁCH NIÊN KIỆN

Vũ Minh Hoàn*, Nguyễn Thị Thanh Tú**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng hỗ trợ giảm đau, cải thiện chức năng vận động khớp gối của thực phẩm bảo vệ sức khỏe viên xương khớp Bách Niên Kiện trên người bệnh thoái hóa khớp gối. **Phương pháp:** Can thiệp lâm sàng có đối chứng, so sánh trước và sau điều trị. 60 người bệnh thoái hóa khớp gối chia thành hai nhóm. Nhóm nghiên cứu sử dụng điện châm kết hợp uống Glucosamin sulfat và Bách Niên Kiện. Nhóm đối chứng được sử dụng điện châm và uống

Glucosamin sulfat. **Kết quả:** sau 30 ngày điều trị, nhóm nghiên cứu đạt 10% hiệu quả tốt, 56,7% hiệu quả khá, 26,6% hiệu quả trung bình và 6,7% hiệu quả kém. Nhóm nghiên cứu có xu hướng cải thiện tốt hơn so với nhóm đối chứng với $p < 0,05$. Chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng. **Kết luận:** Thực phẩm bảo vệ sức khỏe viên xương khớp Bách Niên Kiện có tác dụng hỗ trợ giảm đau, cải thiện chức năng vận động khớp gối ở người thoái hóa khớp gối và chưa thấy tác dụng không mong muốn. **Từ khóa:** Thoái hóa khớp gối, Bách Niên Kiện.

SUMMARY

EFFECTS OF PROMOTING PAIN RELIEF AND IMPROVING THE RANGE OF MOTION FOR KNEES BY BACH NIEN KIEN FUNCTIONAL FOODS

Objective: Evaluation of the efficacy of promoting pain relief and improving the range of

*Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội

**Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Minh Hoàn

Email: hoandnc.yhcthn@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 23.10.2023

Ngày duyệt bài: 13.11.2023