

- Vision research. 2017;13(3):16.
3. **Naumann G. O., Schlotzer-Schrehardt U.** Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: a clinicopathologic study. *Ophthalmology*. 2000;107(6):1111-24.
 4. **Gowri I. Kanthan Paul Mitchell, George Burlutsky, Elena Rochtchina, Jie Jin Wang.** Pseudoexfoliation and incidence of cataract. *Am J Ophthalmol*. 2012.
 5. **Belovay GW Varma DK, Ahmed II.** Cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010.
 6. **Ken Hayashi Shin-ichi Manabe, Koichi Yoshimura, Hiroyuki Kondo.** Corneal endothelial damage after cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Cataract Refract Surg* 2013;39:881-7.
 7. **Eren Ekici Ali Keles, Süleyman Korhan Kahraman.** Early Postoperative Effects of Uncomplicated Phacoemulsification Surgery on Corneal Endothelial Cells and Thickness in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Research Square*. 2021.
 8. **Hassan S. Yousef Ibrahim Amer, Shymaa A.A. Thabet.** Specular microscopic changes of corneal endothelial cells after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*. 2022;20.
 9. **Demircan S Atas M, Yurtsever Y.** Effect of torsional mode phacoemulsification on cornea in eyes with/without pseudoexfoliation. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(2).
 10. **Ostern A. E., Drolsum L.** Corneal endothelial cells 6-7 years following cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(5):408-11.

U MÔ ĐỆM ĐƯỜNG TIÊU HÓA GIAI ĐOẠN DI CĂN Ở PHỤ NỮ CÓ THAI: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP

Đỗ Anh Tú¹, Nguyễn Đình Lợi²

TÓM TẮT

U mô đệm đường tiêu hoá (Gastrointestinal stromal tumors - GISTs) là u trung mô ác tính thường gặp nhất của đường tiêu hóa, chiếm khoảng 1-3% các u ác tính của dạ dày ruột. Sự phát triển của GISTs do đột biến gen KIT chiếm khoảng 78-88%. GIST ở dạ dày chiếm tỉ lệ cao nhất (40-60%), ruột non (20-30%) và các vị trí khác như đại trực tràng, thực quản. Chẩn đoán dựa vào mô bệnh học và hoá mô miễn dịch CD117 dương tính. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính, điều trị bổ trợ bằng imatinib giúp kéo dài thời gian sống và giảm tỉ lệ tái phát. Tỷ lệ mắc GISTs ngày càng tăng ở bệnh nhân trẻ tuổi và việc điều trị thành công GISTs làm phát sinh các vấn đề liên quan đến khả năng sinh sản ở những bệnh nhân đang điều trị với imatinib. Trên nhóm bệnh nhân này, khuyến cáo sử dụng các biện pháp tránh thai hoặc đình chỉ thai nghén sớm, tuy nhiên một số bệnh nhân vẫn mong muốn có thai. Chúng tôi báo cáo một trường hợp lâm sàng hiếm gặp được điều trị tại bệnh viện K, bệnh nhân GIST giai đoạn di căn, trong quá trình điều trị với imatinib bệnh nhân mang thai thành công 3 lần. **Từ khóa:** U mô đệm dạ dày ruột, thai nghén, imatinib.

SUMMARY

METASTATIC GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS IN PREGNANCY: A RARE CASE REPORT

¹Bệnh viện K

²Trường đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Anh Tú

Email: doanhtu.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.2.2024

Ngày duyệt bài: 12.3.2024

Introduction: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract, which account for approximately 1 to 3 percent of gastrointestinal cancer. The development of GISTs due to mutations in the KIT gene accounts for 78 to 88 percent. The most common sites are in the stomach (40 to 60 percent), small intestine (20 to 30 percent), and other sites. The diagnosis of GISTs is using histopathology and CD117 positive on immunohistochemistry (IHC). Complete resection is the mainstay therapy and adjuvant imatinib therapy increases overall survival and decreases recurrence rate. The increasing incidence of this tumor and its successful treatment has given rise to issues of fertility and childbearing in patients affected at a young age. Although contraception advice and termination of early pregnancy have been the standard practice in patients on such therapy some patients still desire pregnancy. Clinical Presentation: We report our experience with a rare patient of metastatic GIST who had three times successful normal pregnancies, while on imatinib therapy at Vietnam National Cancer Hospital.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumors, pregnancy, imatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U mô đệm đường tiêu hoá (Gastrointestinal stromal tumors - GISTs) là u trung mô ác tính thường gặp nhất của đường tiêu hóa, chiếm khoảng 1-3% các u ác tính của dạ dày ruột. Sự phát triển của GISTs liên quan đột biến gen KIT (78-88%), ít gặp hơn là đột biến PDGFRA hoặc các đột biến khác (3-5%). GIST ở dạ dày chiếm tỉ lệ cao nhất (40-60%), ruột non (20-30%), đại trực tràng (5-15%), thực quản (< 1%), mạc nối lớn và mạc treo ruột rất hiếm gặp [1]. Độ tuổi

trung bình của GISTs từ 55-65 tuổi, tỉ lệ mắc không có sự khác biệt giữa hai giới [2], [3]. Chẩn đoán dựa vào mô bệnh học và hoá mô miễn dịch CD117 dương tính. Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn duy nhất đối với GISTs, tuy nhiên sau hai năm tỷ lệ tái phát vẫn rất cao khoảng 40-60%. Do đó, điều trị hỗ trợ imatinib đóng vai trò quan trọng trong cải thiện tỉ lệ tái phát và thời gian sống sót [4]. Tỷ lệ mắc GISTs ngày càng tăng ở bệnh nhân trẻ tuổi và việc điều trị thành công GISTs làm phát sinh các vấn đề liên quan đến khả năng sinh sản ở những bệnh nhân đang điều trị với imatinib. Ở nhóm bệnh nhân này được khuyến cáo sử dụng các biện pháp tránh thai hoặc đình chỉ thai nghén do chưa có đầy đủ dữ liệu về tính an toàn của việc sử dụng các TKI trong quá trình mang thai [5]. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thai ngoài ý muốn trong quá trình điều trị nhưng vẫn muốn tiếp tục mang thai hoặc bệnh nhân mong muốn có thai. Trên những bệnh nhân này, cần phải đánh giá nguy cơ tiến triển của bệnh khi dùng thuốc đối với sản phụ và nguy cơ dị tật thai nhi khi phơi nhiễm với imatinib trong 3 tháng đầu thai kì. Trong bài báo này, chúng tôi giới thiệu một trường hợp lâm sàng GIST giai đoạn di căn, trong quá trình điều trị với imatinib bệnh nhân mang thai thành công 3 lần.

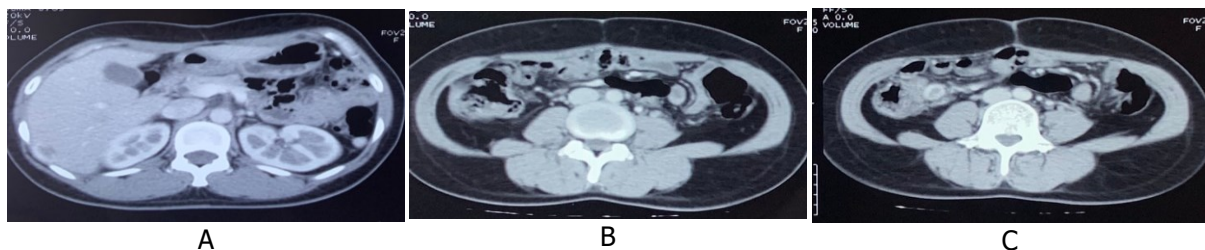
II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ 27 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, PARA: 0000, không có triệu chứng lâm sàng, khám sức khỏe phát hiện u GIST ruột non (T4/2013). Bệnh nhân được phẫu thuật cắt đoạn hồi tràng, u mạc treo và mạc nối lớn. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật có đặc điểm đại thể: đoạn ruột non 25cm có u kích thước 6x6x0.5cm đẩy lùi niêm mạc, bề mặt có loét, u đặc trắng xám có vùng bóng, vùng tạo nang kèm tổ chức mỡ mạc nối lớn, mạc nối lớn có nhiều nhân di căn nhỏ kích thước 0.5x1.2cm. Đặc điểm vi thể: GIST nguy cơ cao, tỉ lệ nhân chia < 5/10 vi trường. Hóa mô miễn dịch: CD117 (3+), SMA

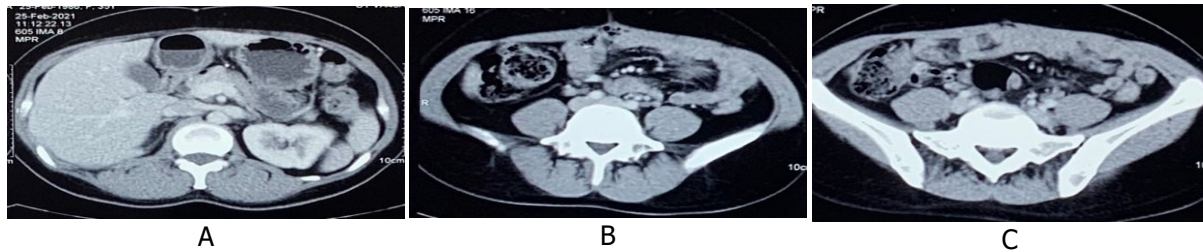
(+), Ki67 3%, Desmin (-), CD34 (-), S100 (-) (Hình 1). Chẩn đoán GIST ruột non di căn phúc mạc. (chưa có hình GPB và HMMD)

Bệnh nhân đã sử dụng imatinib 400mg/ngày x15 tháng, trong quá trình điều trị bệnh ổn định (T6/2013-T9/2014). Sau đó, bệnh nhân phát hiện mang thai ngoài ý muốn, thai tuần thứ 8. Bệnh nhân được giải thích nguy cơ dị tật thai nhi do phơi nhiễm imatinib trong 3 tháng đầu. Bệnh nhân không đồng ý đình chỉ thai nghén do vậy chúng tôi chỉ định ngừng sử dụng imatinib trong quá trình mang thai. Sản phụ được tiến hành quản lý thai nghén nghiêm ngặt để phát hiện những bất thường của thai và theo dõi sự tiến triển của GIST trong quá trình mang thai. Kết quả xét nghiệm NIPT (Non-invasive prenatal testing) ở tuần thứ 12 không phát hiện sự bất thường liên quan đến đột biến số lượng nhiễm sắc thể. Siêu âm thai mỗi 4 tuần, thai phát triển bình thường. Sản phụ được mổ lấy thai ở tuần 37, thai nặng 3200g, hiện tại trẻ 7 tuổi phát triển bình thường.

Sau đó, bệnh nhân tái khám phát hiện tổn thương di căn gan (T11/2015). Bệnh nhân tiếp tục sử dụng imatinib 400mg/ngày x 29 tháng, đánh giá trong quá trình điều trị bệnh đáp ứng toàn. Bệnh nhân phát hiện mang thai tuần thứ 9 (PARA: 1001) và không đồng ý đình chỉ thai nghén do đó bệnh nhân được chỉ định ngừng sử dụng imatinib (T11/2018). Trong quá trình thai nghén, sản phụ ổn định và thai nhi phát triển bình thường. Sản phụ được mổ lấy thai vào tuần thứ 38, hiện tại trẻ 3.5 tuổi phát triển bình thường. Sau sinh, bệnh nhân tái khám phát hiện tổn thương tái phát tại gan và phúc mạc (T7/2019) (Hình 2). Bệnh nhân tiếp tục điều trị với imatinib 400mg/ngày, bệnh đáp ứng hoàn toàn. (Hình 3). Bệnh nhân không thể tiếp tục điều trị do dịch Covid-19 (T5/2021 đến nay) và mang thai tuần thứ lần 3 (T12/2021). Hiện tại, sản phụ ổn định, thai tuần thứ 32 phát triển bình thường.



Hình 1: Hạ phân thủy VI sát bao gan có nốt kích thước 15x21mm, ngấm thuốc mạnh vùng ngoại vi (hình A). Phúc mạc vùng tiểu khung hai bên, cạnh đại tràng phải và trái có các nốt đường kính 10-18mm, ngấm thuốc không đều, ngấm thuốc mạnh ngoại vi (hình B, C)



Hình 2: Các tổn thương di căn tại gan và phúc mạc đáp ứng hoàn toàn sau điều trị với imatinib

III. BÀN LUẬN

U mô đệm đường tiêu hóa (Gastrointestinal stromal tumors - GISTs) là u trung mô ác tính thường gặp nhất của đường tiêu hóa, với tỉ lệ mắc 12-14 trường hợp trên một triệu người và chiếm khoảng 1-3% các u ác tính của dạ dày ruột [1]. GIST xảy ra chủ yếu ở độ tuổi trung niên (55-65 tuổi), hiếm gặp ở độ tuổi dưới 40 và tỉ lệ mắc không có sự khác biệt giữa hai giới [2], [3]. Sự phát triển của GISTs liên quan đột biến gen KIT (78-88%), có biểu hiện là protein kinase bị hoạt hóa liên tục, ít gặp hơn là đột biến PDGFRA hoặc các đột biến khác (3-5%). Đối với khối u GIST có chỉ định phẫu thuật, việc sinh thiết tổn thương trước mổ là không cần thiết. Sinh thiết được chỉ định trong trường hợp tổn thương không thể cắt bỏ, cần bằng chứng chẩn đoán hoặc xác định tổn thương di căn. Chẩn đoán GIST phần lớn các trường hợp dựa vào mô bệnh học và các dấu ấn CD117, CD34, DOG1, Ki67 trên hóa mô miễn dịch. Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn duy nhất đối với GIST, tuy nhiên sau hai năm tỷ lệ tái phát vẫn rất cao khoảng 40-60%. Do đó, điều trị bổ trợ imatinib đóng vai trò quan trọng trong cải thiện tỉ lệ tái phát và thời gian sống sót [4]. Việc điều trị thành công GIST và tỷ lệ mắc GIST ngày càng tăng ở bệnh nhân trẻ tuổi làm phát sinh các vấn đề liên quan đến khả năng sinh sản ở những bệnh nhân đang điều trị với imatinib.

Ở nhóm bệnh nhân ung thư trong độ tuổi sinh sản đang điều trị các liệu pháp toàn thân được khuyến cáo sử dụng các biện pháp tránh thai hoặc đình chỉ thai nghén sớm. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thai ngoài ý muốn trong quá trình điều trị nhưng vẫn muốn tiếp tục mang thai hoặc bệnh nhân mong muốn mang thai sẽ có nguy cơ tiến triển bệnh khi dùng thuốc và nguy cơ dị tật thai nhi khi phơi nhiễm với hóa chất hoặc thuốc đích trong 3 tháng đầu thai kỳ. Các thử nghiệm lâm sàng không được tiến hành trên phụ nữ mang thai vì các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu. Do vậy, độc tính của thuốc được thử nghiệm trên động vật và cho thấy kết

quả không đồng nhất về mức độ an toàn của imatinib trong thai kỳ [6]. Hiện tại, hầu hết dữ liệu về mức độ an toàn của imatinib ở phụ nữ mang thai đều nghiên cứu trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy (CML). Pye và cộng sự đã phân tích 180 phụ nữ mang thai sử dụng imatinib, trong đó kết quả thu được từ 125 (69%) sản phụ cho thấy 50% trẻ sơ sinh sống bình thường, 28% số trường hợp chỉ định đình chỉ thai nghén và 9,6% (12 thai nhi) có dị tật bẩm sinh. Trong số 12 trẻ sơ sinh này, có 10 sản phụ phơi nhiễm với imatinib trong 3 tháng đầu. Các dị tật được mô tả là xương (hộp sọ và cột sống), bất thường hệ tiết niệu, não úng thủy, tim bẩm sinh và thiếu sản tiểu não [7].

Từ khuyến cáo của nhà sản xuất và dữ liệu của một số nghiên cứu về mức độ an toàn của imatinib trên phụ nữ mang thai đều cho thấy nguy cơ dị tật thai nhi cao khi phơi nhiễm với imatinib trong 3 tháng đầu thai kỳ [6]. Trường hợp lâm sàng của chúng tôi, bệnh nhân nữ trẻ tuổi được chẩn đoán GIST ruột non giai đoạn di căn, trong quá trình điều trị với imatinib bệnh nhân phát hiện 3 lần có thai ngoài ý muốn. Hai lần mang thai đầu tiên thành công và trẻ phát triển bình thường. Hiện tại, bệnh nhân đang mang thai lần 3, tuần thứ 32 và thai phát triển bình thường. Với nguy cơ dị tật thai nhi cao, tất cả 3 lần mang thai bệnh nhân đều được sàng lọc trước sinh với xét nghiệm NIPT ở tuần thai thứ 12 để xác định đột số lượng nhiễm sắc thể. Và siêu âm định kỳ mỗi 4 tuần và trước sinh 2 tuần để theo dõi sự phát triển của thai nhi và tình trạng nước ối. Ngoài ra, một trong những yếu tố quan trọng quản lý thai nghén ở bệnh nhân ung thư đó là thời điểm chuyển dạ. Thời điểm chuyển dạ tối ưu là 37-38 tuần để tránh các biến chứng do sinh non (chuyển dạ lần 1 ở tuần 37 và chuyển dạ lần 2 ở tuần 38) và tiếp tục điều trị với imatinib sớm nhất có thể. Sau sinh, cả hai trẻ đều được theo dõi trong vòng 36 tháng và không ghi nhận bất thường. Nhìn chung, mang thai trong quá trình điều trị ung thư là một yếu tố tiên lượng dè khó mặc dù kết quả siêu âm thai

và NIPT trong giới bình thường. Ở lần mang thai thứ 3, bệnh nhân này đối mặt nguy cơ sinh thai non tháng và vỡ tử cung trong quá trình chuyển dạ do trước đó bệnh nhân đã mổ lấy thai 2 lần. Vì vậy, chúng tôi dự kiến chủ động mổ lấy thai trước khi chuyển dạ tại tuần thai thứ 37.

Trong quá trình mang thai, bệnh nhân được chỉ định ngừng sử dụng imatinib. Sau đó, ghi nhận bệnh tiến triển với tổn thương tại gan (mang thai lần 1), phúc mạc và gan (mang thai lần 2). Trên bệnh nhân này, chưa tìm thấy mối liên quan giữa sự tiến triển của GIST và những thay đổi sinh lý trong quá trình mang thai. Do đó, dùng điều trị là yếu tố chính thúc đẩy bệnh tiến triển. Sau sinh 4 tuần, bệnh nhân tiếp tục điều trị với imatinib 400mg/ngày. Mặc dù, tại thời điểm ban đầu bệnh nhân được chẩn đoán GIST giai đoạn di căn và tiến triển hai lần do ngừng điều trị. Tuy nhiên, các tổn thương di căn vẫn đáp ứng hoàn toàn, điều này cho thấy hiệu quả của imatinib trên những bệnh nhân GIST tiến triển do gián đoạn trong quá trình điều trị.

IV. KẾT LUẬN

U mô đệm đường tiêu hóa (Gastrointestinal stromal tumors - GISTs) là u trung mô ác tính thường gặp nhất của đường tiêu hóa. Đối với nhóm bệnh nhân nữ trẻ tuổi được khuyến cáo sử dụng các biện pháp tránh thai hoặc đình chỉ thai nghén do chưa có đầy đủ dữ liệu về tính an toàn của việc sử dụng các imatinib trong quá trình mang thai. Tuy nhiên, một vài trường hợp mong

muốn có thai cần quản lý thai nghén chặt chẽ để phát hiện những dị tật của thai nhi và theo dõi ít nhất 12 tháng sau sinh. Dùng điều trị GIST trong quá trình mang thai là yếu tố thúc đẩy bệnh tiến triển và tiếp tục điều trị với imatinib 400mg/ngày cho thấy bệnh đáp ứng tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tran T., Davila J.A., and El-Serag H.B. (2005). The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*, 100(1), 162–168.
2. Miettinen M. and Lasota J. (2001). Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features, and differential diagnosis. *Virchows Arch Int J Pathol*, 438(1), 1–12.
3. Roggen J.F.G. van, Velthuisen M.L.F. van, and Hogendoorn P.C.W. (2001). The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Pathol*, 54(2), 96–96.
4. Liang X., Yu H., Zhu L.-H., et al. (2013). Gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: Surgical management and survival results. *World J Gastroenterol WJG*, 19(36), 6000–6010.
5. Ault P., Kantarjian H., O'Brien S., et al. (2006). Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 24(7), 1204–1208.
6. Hensley M.L. and Ford J.M. (2003). Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol*, 40(2 Suppl 2), 21–25.
7. Pye S.M., Cortes J., Ault P., et al. (2008). The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*, 111(12), 5505–5508.

KHẢO SÁT CÁC CHỈ SỐ HUYẾT HỌC CỦA NGƯỜI HIẾN MÁU TẠI BỆNH VIỆN TWQĐ 108 NĂM 2023

Nguyễn Quốc Hưng¹, Ngô Quốc Việt¹, Lê Huy Khôi¹,
Mẫu Văn Trọng¹, Phùng Diệu Ninh¹, Phùng Sơn Hải¹ Vũ Xuân Nghĩa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ người hiến máu có chỉ số Hb, bạch cầu, tiểu cầu đạt tiêu chuẩn. Và mối tương quan của chỉ số Hb với các đặc điểm của đối tượng tham gia hiến máu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả những người đến đăng ký hiến máu tình nguyện tại khoa Truyền Máu bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 01

năm 2023 tới tháng 06 năm 2023. Số liệu lấy trực tiếp từ thông tin trên phiếu hiến máu tình nguyện và kết quả xét nghiệm huyết học của từng người tham gia nghiên cứu. **Kết quả:** Có 10910 người đến đăng ký hiến máu tình nguyện tham gia nghiên cứu, trong đó, tỷ lệ nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới (70%), có đến 53,9% nằm trong độ tuổi từ 18 đến 25 tuổi, nghề nghiệp chủ yếu là lực lượng vũ trang (47,51%) và tỷ lệ hiến máu lần đầu chỉ chiếm 29,4%, tức là tỷ lệ người hiến máu nhắc lại chiếm tỷ lệ trên 70%. Các chỉ số huyết học trung bình được khảo sát đều nằm trong giới hạn bình thường. Không có mối tương quan giữa sự thay đổi của chỉ số Hb đến các yếu tố nhóm tuổi, nghề nghiệp và số lần hiến máu. **Kết luận:** Tỷ lệ người hiến máu có nồng độ Hb trung bình là $151,19 \pm 10,10$ g/l ở nam so với nữ giới là $136,11 \pm 9,4$ g/l,

¹Bệnh viện TWQĐ 108

Chịu trách nhiệm chính: Phùng Sơn Hải

Email: phungsonhaihu@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.2.2024

Ngày duyệt bài: 12.3.2024