

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐỘT BIẾN GENE *KIT*, *PDGFRA* TRÊN MẪU MÔ Ở BỆNH NHÂN U MÔ ĐỆM ĐƯỜNG TIÊU HÓA

Nguyễn Thị Vượng¹, Nguyễn Thị Phương Thảo^{2}, Mai Thị Kim Ngân²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tình trạng đột biến gene (*KIT*, *PDGFRA*) trên mẫu mô và các mối liên quan ở bệnh nhân (BN) u mô đệm đường tiêu hóa (Gastrointestinal stromal tumors - GISTs) tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả trên 31 BN được chẩn đoán GISTs bằng giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch (HMMD) và được làm xét nghiệm giải trình tự gene thế hệ mới (next-generation sequencing - NGS) trên mẫu mô u từ tháng 8/2023 - 10/2025 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Kết quả:** Nhóm tuổi hay gặp nhất từ 60 - 69, đau bụng là lý do đến khám nhiều nhất (65%). Vị trí u chủ yếu tại dạ dày, sau đó là ruột non. Gan và phúc mạc là hai cơ quan di căn hay gặp nhất. Trong các loại đột biến gene, đột biến gene *KIT* chiếm ưu thế, đặc biệt là trên Exon 11 (71%). Nghiên cứu chưa tìm thấy mối liên quan giữa kích thước u và các đặc điểm cận lâm sàng bao gồm chỉ số nhân chia, giai đoạn bệnh và vị trí khối u. **Kết luận:** GISTs hay gặp ở lứa tuổi trung niên, vị trí thường gặp nhất là dạ dày; các vị trí di căn điển hình là gan và phúc mạc. Đột biến gene *KIT* là phổ biến nhất, đặc biệt trên Exon 11. Kích thước u không cho thấy mối liên quan với chỉ số nhân chia, giai đoạn bệnh và vị trí khối u trong nhóm đối tượng nghiên cứu.

Từ khóa: U mô đệm đường tiêu hóa; Đột biến gene; *KIT* Exon 11; *PDGFRA*; Phương pháp giải trình tự gene thế hệ mới.

CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES AND TISSUE-BASED *KIT* AND *PDGFRA* MUTATIONS IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

Abstract

Objectives: To describe the clinical, paraclinical characteristics, and genetic mutation (*KIT*, *PDGFRA*) status, and their associations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs)

¹Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Phương Thảo (Thaophuong2705@gmail.com)

Ngày nhận bài: 24/8/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/12/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i2.1677>

at Hanoi Medical University Hospital (HMHU). **Methods:** A retrospective descriptive study was conducted on 31 patients diagnosed with GISTs (confirmed by pathology and immunohistochemistry) and underwent next-generation sequencing (NGS) test from August 2023 to October 2025 at HMHU. **Results:** The most frequent age group was 60 - 69 years. Abdominal pain was the most frequent presenting symptom (65%). The stomach was the most common primary site, followed by small intestine. The most prevalent metastatic sites were the liver and peritoneum. Regarding genetic mutations, *KIT* Exon 11 mutations were the most prevalent (accounting for 71%). No significant association was found between tumor size and mitotic index, disease stage, and primary tumor site. **Conclusion:** GISTs are most commonly found in middle-aged patients, primarily originating in the stomach and frequently metastasizing to the liver and peritoneum. *KIT* Exon 11 mutations were the most prevalent. No associations were found between tumor size and mitotic index, stage, or tumor site.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumor; Gene mutation; *KIT* Exon 11 gene; *PDGFRA* gene; Next-generation sequencing.

ĐẶT VẤN ĐỀ

U mô đệm đường tiêu hóa là khối u trung mô ít gặp, khởi phát từ ống tiêu hóa và chỉ chiếm khoảng 1 - 2% các trường hợp ung thư đường tiêu hóa nguyên phát. Về vị trí khởi phát, GISTs hay gặp nhất tại dạ dày với tỷ lệ 60 - 70%, tiếp theo là ruột non (20 - 25%), đại trực tràng (5%) và thực quản (< 5%) [1].

Những tiến bộ trong lĩnh vực sinh học phân tử những năm gần đây đã làm sáng tỏ cơ chế bệnh sinh cũng như các đặc điểm bệnh học phân tử của bệnh lý này, qua đó đóng góp quan trọng trong việc hoàn thiện các phương pháp chẩn đoán và chiến lược điều trị hiện nay. Cụ thể, > 95% BN GISTs có biểu hiện quá mức của protein màng *KIT* và gần 80% có đột biến tại gene *KIT*. Bên cạnh đó, có khoảng 2 - 14% trường hợp GISTs được ghi nhận có đột biến tại gene mã hóa thụ thể yếu tố tăng trưởng tiểu cầu *PDGFRA* [1].

Tại Việt Nam, GISTs đã được ghi nhận từ lâu, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên

cứu hệ thống và chi tiết về các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng cũng như tình trạng đột biến gene (*KIT*, *PDGFRA*) thông qua xét nghiệm NGS trên bệnh phẩm mô u và các mối liên quan trong căn bệnh này. Chính vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tình trạng đột biến gene (KIT, PDGFRA) bằng phương pháp NGS trên bệnh phẩm mô u và các mối liên quan ở BN GISTs tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 8/2023 - 10/2025.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 31 BN được chẩn đoán mô bệnh học là GISTs và được điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 8/2023 - 10/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán xác định GISTs bằng mô bệnh học và HMMD tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và được thực hiện xét nghiệm xác định

đột biến gene trên mẫu mô bằng phương pháp NGS.

Đặc điểm mô bệnh học: Ghi nhận dạng tế bào hình thoi, dạng tế bào giống thượng bì hoặc dạng hỗn hợp (đánh giá được chỉ số nhân chia/50 vi trường).

Đặc điểm HMMD: Kết quả dương tính với CD117 và/hoặc DOG-1 và/hoặc CD34.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Hồ sơ bệnh án nghiên cứu không đầy đủ thông tin.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu hồi cứu mô tả.

* *Cỡ mẫu*: Thuận tiện.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu*: Tuổi, giới tính, triệu chứng lâm sàng tại thời điểm nhập viện; đặc điểm cận lâm sàng của khối u (vị trí, kích thước khối u nguyên phát dựa vào hình ảnh trên nội soi/cắt lớp vi tính (CLVT)/MRI, vị trí di căn xa dựa vào hình ảnh trên CLVT/MRI, kết quả giải phẫu bệnh và HMMD (dạng tế bào hình thoi, biểu mô, hỗn hợp); chỉ số nhân chia; các dấu ấn HMMD như CD117, DOG-1, CD34), kết quả đột biến gene.

* *Quy trình nghiên cứu*:

BN được thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cận lâm sàng tùy theo triệu chứng của bệnh (nội soi dạ dày và/hoặc nội soi đại trực tràng, chụp CLVT ngực, bụng và/hoặc MRI tiểu khung nhằm đánh giá vị trí và đặc điểm của khối u nguyên phát và di căn).

Chẩn đoán mô bệnh học và HMMD được thực hiện trên bệnh phẩm sinh thiết u qua nội soi tiêu hoá, sinh thiết kim

dưới hướng dẫn siêu âm/CLVT trước phẫu thuật hoặc trên bệnh phẩm u sau phẫu thuật.

Phân tầng nguy cơ của GISTs sau phẫu thuật theo NIH cải biên (A modified National Institutes of Health risk stratification scheme) (bao gồm kích thước khối u, số nhân chia/50 vi trường và vị trí khối u nguyên phát) [2].

Phân loại giai đoạn bệnh theo hệ thống AJCC phiên bản thứ 8 năm 2017 [3].

Xét nghiệm gene theo phương pháp NGS phát hiện đột biến gene *KIT*, *PDGFRA*, họ gene *SDH*,... trên mẫu mô u của BN. Xét nghiệm đột biến gene được thực hiện ở Trung tâm Di Truyền, Đại học Y Hà Nội, phối hợp cùng Công ty Gene Solutions Việt Nam. NGS được thực hiện trên bệnh phẩm mô được cố định formalin và đúc paraffin, sau đó tiến hành tách chiết DNA, chuẩn bị thư viện gene bằng panel nhắm đích, giải trình tự và phân tích dữ liệu để phát hiện các đột biến trên gene *KIT*, *PDGFRA* và các gene liên quan khác (*SDH*, *NF1*, *BRAF*, *KRAS* cũng như các gene hiếm gặp khác).

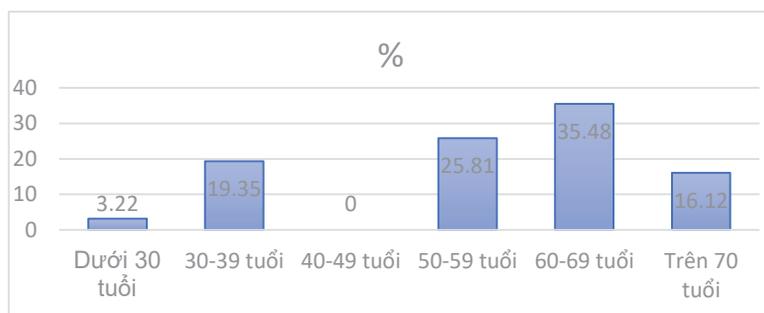
* *Phương pháp thu thập và xử lý số liệu*: Số liệu nghiên cứu được mã hóa, nhập và xử lý, phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 1. Tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi hay gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là từ 60 - 69, thấp nhất là 27 tuổi, cao nhất là 81 tuổi.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN (n = 31).

	Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	14	45,2
	Nữ	17	54,8
Lý do khám bệnh	Đau bụng	20	64,5
	Tự sờ thấy khối u	3	9,7
	Nôn máu, đi ngoài phân đen	3	9,7
	Nuốt nghẹn	1	3,2
	Đại tiện khó	2	6,5
	Khám sức khỏe định kỳ	2	6,5
Vị trí u nguyên phát	Thực quản	1	3,2
	Dạ dày	13	41,9
	Ruột non	11	35,5
	Đại trực tràng	2	6,5
	Mạc treo	4	12,9
Kích thước u nguyên phát (cm)	2 - 10	22	71,0
	> 10	9	29,0
Giai đoạn bệnh (theo AJCC 8 th)	I - III	20	64,5
	IV	11	35,5
Vị trí di căn*	Gan	8	72,7
	Phúc mạc	5	45,5
	Khác (hạch ổ bụng)	1	9,1

(*: Tỷ lệ di căn bộ phận/BN giai đoạn IV)

Qua bảng 1, chúng tôi nhận thấy BN nữ chiếm tỷ lệ cao hơn BN nam (54,8% so với 45,2%). Đau bụng là lý do BN đến khám nhiều nhất (64,5%). Vị trí u hay gặp nhất là dạ dày, chiếm 41,9% tổng số trường hợp. Đa số khối u có kích thước trung bình từ 2 - 10cm (71,0%). Trong các trường hợp di căn, gan và phúc mạc là hai vị trí di căn thường gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 72,7% và 45,5%.

2. Kết quả mô bệnh học, HMMD và đột biến gene

Bảng 2. Đặc điểm mô bệnh học, HMMD và đột biến gene.

	Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Chỉ số nhân chia	≤ 5/50 vi trường	11	35,5
	> 5/50 vi trường	20	64,5
HMMD	CD117 (+)	31	100,0
	DOG 1 (+)	31	100,0
	CD34 (+)	20	64,5
Loại đột biến (theo phương pháp NGS)	Exon 11/ <i>KIT</i>	22	71,0
	Exon 9/ <i>KIT</i>	4	12,9
	Khác (<i>PDGFRA</i> hoặc đột biến kép*)	5	16,1

(*Đột biến kép: 1 BN có đột biến D572_P573dup trên Exon 11 *KIT* và V344G trên gene *PIK3CA* và 1 BN có đột biến V559A & V654A trên Exon 11 và 13 trên gene *KIT*)

100% BN trong nghiên cứu dương tính với CD117 và DOG-1 trên HMMD, 64,5% BN dương tính với CD34. Trong các loại đột biến gene, đột biến gene *KIT* trên Exon 11 hay gặp nhất (71%), 12,9% BN có đột biến gene *KIT* trên Exon 9 và 16,1% BN còn lại có đột biến *PDGFRA* hoặc đột biến kép.

3. Mối liên quan giữa kích thước u nguyên phát và một số đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3. Mối liên quan giữa kích thước u nguyên phát và đặc điểm cận lâm sàng.

Đặc điểm	Nhóm u ≤ 10cm (n = 22, %)	Nhóm u > 10cm (n = 9, %)	p
Chỉ số nhân chia			
Thấp	11 (50,0)	2 (22,2)	0,273
Cao	11 (50,0)	7 (77,8)	
Giai đoạn bệnh			
I - III	15 (68,2)	5 (55,6)	0,706
IV	7 (31,8)	4 (44,4)	
Vị trí u			
Dạ dày	9 (40,9)	4 (44,4)	1,000
Khác	13 (59,1)	5 (55,6)	

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kích thước u và các đặc điểm cận lâm sàng bao gồm chỉ số nhân chia, giai đoạn bệnh và vị trí khối u ($p > 0,05$ ở tất cả các biến).

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi phổ biến nhất là từ 60 - 69, phù hợp với các báo cáo trên thế giới, GISTs chủ yếu gặp ở người trung niên và cao tuổi [1]. Về phân bố giới tính, các nghiên cứu trên thế giới cho thấy tần suất mới mắc ở nam giới cao hơn nữ giới, tỷ lệ nam/nữ là 1,2 - 2/1 [1]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nữ giới cao hơn nam giới lần lượt là 54,8% và 45,2%. Trong nghiên cứu khác của Nguyễn Diệu Linh và CS trên 177 BN GISTs tại Bệnh viện K (2017 - 2022), tỷ lệ mắc bệnh giữa hai giới là tương đương [4].

GISTs có thể xuất hiện ở bất kỳ vị trí nào của ống tiêu hóa, với biểu hiện lâm sàng đa dạng tùy thuộc vào vị trí khối u. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận GISTs hay gặp nhất tại dạ dày (41,9%), ruột non (35,5%), mạc treo (12,9%), đại trực tràng (6,5%) và thấp nhất là u thực quản (3,2%). Nghiên cứu của Nguyễn Thu Phương và CS tại Bệnh viện K cũng cho kết quả tương tự [5]. Vị trí khối u nguyên phát là yếu tố quan trọng trong tiên lượng GISTs. Các khối u xuất phát từ dạ dày thường có tiên lượng tốt hơn so với các vị trí khác trong ống tiêu hóa.

GISTs chủ yếu di căn qua đường máu và lan tràn kế cận, hiếm khi theo đường bạch huyết [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, gan và phúc mạc là hai vị trí di căn thường gặp nhất. Theo tác giả Xinhui Yu và CS, GISTs thường di căn gan (50 - 60%) và phúc mạc (20 - 43%), các vị trí ít gặp hơn là hạch, phổi và xương [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% BN dương tính với CD117 và DOG-1. Theo các tài liệu quốc tế, khoảng 95% BN chẩn đoán GISTs dương tính với CD117 trên HMMMD (bộc lộ quá mức của thụ thể Tyrosine kinase *KIT*). Tuy nhiên, một số trường hợp GISTs bộc lộ *KIT* trên HMMMD nhưng không mang đột biến gene *KIT*, thường gặp ở trẻ em hoặc liên quan đến bệnh cảnh u xơ thần kinh type 1 (NF1) và những trường hợp này thường đáp ứng kém với Imatinib [1]. DOG-1 là dấu ấn HMMMD dương tính trong GISTs không phụ thuộc vào tình trạng đột biến *KIT* hoặc *PDGFRA*, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với CD117, đặc biệt là những dưới nhóm GISTs hiếm gặp (không có đột biến gene *KIT* hay *PDGFRA*) [7]. Ngoài ra, tỷ lệ dương tính của các dấu ấn khác trong GISTs cũng được ghi nhận lần lượt là CD34 ($\approx 70\%$), actin cơ trơn (SMA) (20 - 30%), protein S100 (10%) và Desmin ($< 5\%$) [1].

Trong nghiên cứu, khi làm xét nghiệm tìm đột biến gene bằng phương pháp NGS, đột biến gene *KIT* trên Exon 11 hay gặp nhất (71,0%), tiếp theo là Exon 9 (12,9%) và 16,1% BN còn lại có đột biến kép hoặc đột biến gene *PDGFRA*. Theo

tác giả Vương Diệu Linh và CS, khi làm xét nghiệm gen bằng kỹ thuật real-time PCR hoặc giải trình tự Sanger, tỷ lệ đột biến gene *KIT* và *PDGFRA* lần lượt là 60,5% và 13,6% [4]. Kết quả này thấp hơn so với tỷ lệ phát hiện đột biến gene tìm được trong nghiên cứu của chúng tôi, và khi xác định đột biến gene bằng phương pháp NGS, chúng tôi thống kê được vị trí đột biến trên các Exon của gene *KIT*. Theo các báo cáo quốc tế, đột biến gene *KIT* trong GISTs thường xảy ra tại Exon 11 ($\approx 70\%$), Exon 9 *KIT* (12 - 15%) và tỷ lệ nhỏ ($\approx 1 - 2\%$) tại các Exon 13, 14, 17, 18 [8]. Đột biến gene *KIT* Exon 11 hầu hết nhạy với Imatinib liều chuẩn 400 mg/ngày trong khi *KIT* Exon 9 thường đáp ứng kém với Imatinib liều chuẩn 400mg. Hướng dẫn của NCCN/ESMO khuyến cáo chỉ định Imatinib 800 mg/ngày cho đột biến Exon 9. Khoảng gần 15% GISTs không có đột biến gene *KIT*. Những trường hợp này có thể có đột biến hoạt hóa gene *PDGFRA*. Đột biến Exon 18 D842V xảy ra ở khoảng 62% đột biến *PDGFRA* và đột biến này mang đặc điểm kháng thuốc Imatinib và đòi hỏi phải sử dụng các thuốc ức chế Tyrosine kinase thay thế như Avapritinib hoặc Ripretinib [9]. Các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng BN có đột biến gene *KIT* Exon 11/Exon 9 thường có u lớn, chỉ số nhân chia cao và tiên lượng lâm sàng xấu hơn. Trong khi đó, BN có đột biến *PDGFRA* thường liên quan u ở vị trí dạ dày, kích thước nhỏ hơn, chỉ số nhân chia thấp. Mặc dù đột biến D842V trên gene

PDGFRA kém nhạy với Imatinib nhưng các u này thường diễn tiến chậm hơn [9].

Khi tiến hành phân tích các mối liên quan, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa kích thước u và chỉ số nhân chia ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Đỗ Hùng Kiên và CS cho thấy kích thước u không phải là yếu tố quyết định đến chỉ số nhân chia [10]. Kích thước u và chỉ số nhân chia đều là những yếu tố tiên lượng độc lập và được sử dụng trong các mô hình đánh giá mức độ nguy cơ của GISTs. Hai thang điểm đánh giá phổ biến được sử dụng là AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) hoặc NIH (National Institutes of Health) [2]. Nghiên cứu cũng không tìm thấy sự khác biệt về giai đoạn bệnh và vị trí khối u giữa hai nhóm kích thước u. Điều này có thể phản ánh sự đa dạng về mô bệnh học và sinh học phân tử của GISTs. Kích thước u không phải là yếu tố quyết định duy nhất đối với giai đoạn bệnh hay vị trí khởi phát.

KẾT LUẬN

GISTs hay gặp ở lứa tuổi trung niên, vị trí thường gặp nhất là dạ dày, sau đó là ruột non; các vị trí di căn thường gặp nhất là gan và phúc mạc. Đột biến gene *KIT* phổ biến nhất, đặc biệt trên Exon 11. Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kích thước u và các đặc điểm cận lâm sàng bao gồm chỉ số nhân chia, giai đoạn bệnh và vị trí khối u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438:1-12.
2. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: An analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012; 13:265-274.
3. DeMatteo RP, Maki RG, Agulnik M, et al. Gastrointestinal stromal tumor. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), *AJCC, Chicago* 2017. p.523. Corrected at 4th printing, 2018.
4. Vương Diệu Linh, Nguyễn Ngọc Quang. Xác định đặc điểm đột biến *KIT* và *PDGFRA* ở BN u mô đệm dạ dày - ruột tại Bệnh viện K giai đoạn 2017 - 2022. *Tạp chí học Lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế.* 2024; 16:11-16.
5. Nguyễn Thu Phương, Nguyễn Tiến Đức. Đánh giá kết quả điều trị imatinib trên BN u mô đệm đường tiêu hóa (GISTs) tại Bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2024; 538(3).
6. Yu X, Liang X, Wen K. Clinical characteristics and prognosis of gastrointestinal stromal tumors with rare site metastasis (Review). *Oncol Lett.* 2022; 24:1-9.
7. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CDM. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33:437.
8. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11:865-878.
9. Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, et al. *KIT* and *PDGFRA* mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol.* 2015; 33:634-642.
10. Đỗ Hùng Kiên. Nghiên cứu kết quả điều trị u mô đệm đường tiêu hóa (GISTs) giai đoạn muộn bằng Imatinib tại Bệnh viện K. *Luận văn Tiến sĩ Y học.* Đại học Y Hà Nội. 2017.