

# NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN CỦA ĐỘT BIẾN GEN IDH VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM Ở BỆNH NHÂN U TẾ BÀO THẦN KINH ĐỆM BẬC CAO

NCS.ThS. Trần Anh Đức<sup>1</sup>, PGS.TS. Bùi Ngọc Tiên<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện 103, Học viện Quân Y

<sup>2</sup>Trường Đại học Hòa Bình

Tác giả liên hệ: trananhduc9@gmail.com

Ngày nhận: 24/10/2022

Ngày nhận bản sửa: 28/12/2022

Ngày duyệt đăng: 23/3/2023

## Tóm tắt

U tế bào thần kinh đệm là loại u thường gặp nhất trong các loại u não nguyên phát. Bài viết nghiên cứu các đặc điểm và đánh giá mối liên quan của đột biến gen IDH với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị ở bệnh nhân u tế bào thần kinh đệm bậc cao. Kết quả nghiên cứu cho thấy u tế bào thần kinh đệm bậc cao chủ yếu xảy ra ở nam giới, ngoài 40 tuổi. Đột biến gen IDH xuất hiện ở bệnh nhân u tế bào thần kinh đệm độ III cao hơn so với độ IV. Sự xuất hiện của các đột biến gen IDH cho thấy là một yếu tố có lợi đối với đáp ứng điều trị đánh giá theo RECIST.

**Từ khóa:** Đột biến gen IDH, u tế bào thần kinh đệm bậc cao.

## A Study of Correlation of IDH Gene Mutations with some Characteristics in Patients with High-Grade Neuronal Cellular Tumours

M.A. Tran Anh Duc<sup>1</sup>, Assoc. Prof. Dr. Bui Ngoc Tien<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The 103 Hospital, Vietnam Military Medical University

<sup>2</sup>Hoa Binh University

Corresponding author: trananhduc9@gmail.com

## Abstract

Gliomas are the most prevalent type of primary brain tumors. This paper studies the characteristics and assesses the correlation of IDH gene mutations with the clinical and laboratory features and responses to treatment at the patients with high-grade brain cellular tumors. Findings revealed that high-grade glioma mainly occurs in men, over 40 years old. IDH gene mutations appear to be higher in grade III glioma patients than in grade IV. The presence of mutations in the IDH gene has been shown to be a beneficial factor for treatment response as assessed by RECIST.

**Keywords:** IDH gene mutation, high-grade glioma.

## 1. Đặt vấn đề

U tế bào thần kinh đệm (UTBTKĐ) là một loại u não nguyên phát của hệ thần kinh trung ương, chiếm khoảng 27% các u nội sọ và 80% các khối u ác tính ở não, có tới 75% số UTBTKĐ xuất phát từ tế bào hình sao, trong đó, UTBTKĐ bậc cao

chiếm tới 78% [1; 2].

Trước đây, việc chẩn đoán và điều trị u tế bào thần kinh đệm bậc cao gặp nhiều khó khăn do các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh học, xét nghiệm mô bệnh học, sinh học phân tử chưa hoàn thiện. Ngày nay, nhờ sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật về

các phương pháp chẩn đoán như chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ, xét nghiệm mô bệnh học, sinh học phân tử giải trình tự gen xác định các dấu ấn sinh học... giúp việc chẩn đoán và điều trị u não nói chung và u tế bào thần kinh đệm bậc cao nói riêng đã có nhiều thuận lợi. Do những hạn chế của liệu pháp điều trị hiện tại đối với u tế bào thần kinh đệm bậc cao, trong những năm qua, lĩnh vực sinh học phân tử đã đạt được những tiến bộ đáng kể trong việc góp phần chẩn đoán, xác định các phương pháp điều trị mới và tiên lượng cho bệnh nhân mắc UTBTKĐ bậc cao. Nghiên cứu về đặc điểm sinh học phân tử đã xác nhận rằng những biến đổi của UTBTKĐ bậc cao rất phức tạp và là kết quả của sự rối loạn chức năng của nhiều con đường điều tiết khác nhau trong cơ thể và giữa chúng có liên quan chặt chẽ lẫn nhau [3]. Cần thiết phải tiến hành nghiên cứu những đột biến gen ở bệnh nhân UTBTKĐ bậc cao mà có nhiều ý nghĩa trong tiên lượng và vai trò của chúng trong đáp ứng điều trị. Chính vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu mô tả đặc điểm và mối liên quan của đột biến gen IDH với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân UTBTKĐ bậc cao.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân u tế bào thần kinh đệm bậc cao được phẫu thuật, chẩn đoán mô bệnh học, làm hóa mô miễn dịch, xét nghiệm sinh học phân tử giải trình tự gen để xác định đột biến IDH và điều trị hóa xạ trị phối hợp tại bệnh viện K trung ương.

\* Tiêu chuẩn lựa chọn

+ Bệnh nhân đã được chẩn đoán là u tế bào thần kinh đệm bậc cao dựa vào triệu chứng lâm sàng và phim cộng hưởng từ có bơm thuốc đối quang từ, mô bệnh học.

+ Được ví phẫu thuật lấy u và điều trị hóa xạ trị kết hợp.

+ Không mắc các bệnh lý cấp tính, mạn tính đe dọa tính mạng.

+ Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

\* Tiêu chuẩn loại trừ

+ Bệnh nhân được chẩn đoán là u TBTKĐ độ 3,4 đã được điều trị trước đó.

+ Không mắc các bệnh lý cấp tính, mạn tính đe dọa tính mạng.

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện K trung ương (cơ sở Tân Triều) trong thời gian từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2020.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

\* Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, tiến cứu không đối chứng.

\* Cỡ mẫu nghiên cứu:

Chọn mẫu thuận tiện.

\* Các biến số nghiên cứu

+ Đặc điểm về tuổi, giới.

+ Mối liên quan giữa đột biến gen IDH với tuổi, giới, kết quả mô bệnh học, điểm Karnofski, đáp ứng điều trị theo phân loại RECIST.

\* Xử lý số liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm Excel 2016 và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Sử dụng các thuật toán thống kê.

## 3. Kết quả nghiên cứu

Qua nghiên cứu trên 52 bệnh nhân trong thời gian từ 01/2019 đến 12/2020 tại Bệnh viện K (cơ sở Tân Triều), chúng tôi rút ra một số kết quả nghiên cứu như sau:

- Độ tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là  $45,2 \pm 14,4$ . Trong đó, nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 40 đến 49 tuổi, chiếm 26,9% và tuổi mắc bệnh thấp nhất là 7 tuổi, tuổi cao nhất là 70 tuổi.



**Biểu đồ 1.** Phân bố giới tính ở bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: (20 bệnh nhân) (tỉ lệ 1,6:1,0). Sự khác biệt về độ tuổi mắc bệnh ở hai giới là không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).  
 Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ tương ứng là 61,5% (32 bệnh nhân) so với 38,5%

**Bảng 1.** Đặc điểm về đột biến gen IDH (n=52)

Đột biến gen IDH	Độ ác tính		Chung n (%)
	Độ III n (%)	Độ IV n (%)	
Có	12 (66,7)	6 (17,6)	18 (34,6)
Không	6 (33,3)	28 (82,4)	34 (65,4)
<b>Tổng</b>	<b>18 (100,0)</b>	<b>34 (100,0)</b>	<b>52 (100,0)</b>
p*	0,001		

\*Fisher's Exact Test

Nguồn: Trích xuất từ kết quả xử lý dữ liệu bằng phần mềm SPSS.22.0

Nhận xét: quả cho thấy đối với những bệnh nhân độ III có tỉ lệ dương tính (66,7%) cao hơn so với tỉ lệ đột biến này ở những bệnh nhân có độ ác tính IV (17,6%). Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với  $p<0,05$ .  
 Tỉ lệ đột biến gen IDH trong toàn bộ số bệnh nhân nghiên cứu là 34,6%. Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều được tiến hành xét nghiệm đột biến gen IDH, kết

**Bảng 2.** Mối liên quan giữa tuổi và giới tính với sự có hay không đột biến IDH

Chỉ tiêu		Đột Biến IDH		p*
		Có [n (%)]	Không [n (%)]	
Tuổi	< 50	13 (72,2)	18 (52,9)	0,239
	≥ 50	5 (27,8)	16 (47,1)	
Giới tính	Nam	10 (55,6)	22 (64,7)	0,561
	Nữ	8 (44,4)	12 (35,3)	
	< 80	8 (44,4)	14 (41,2)	

\*Fisher's Exact Test

Nguồn: Trích xuất từ kết quả xử lý dữ liệu bằng phần mềm SPSS.22.0

Nhận xét: Chưa thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến IDH và đặc điểm về tuổi, giới, kích thước u, điểm Karnofsky lúc vào viện (các giá trị  $p>0,05$ ).  
 Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kết quả mô bệnh học, độ ác tính với tình trạng đột biến IDH (IDH1 và IDH2) ở bệnh nhân nghiên cứu.

**Bảng 3.** Mối liên quan giữa điểm Karnofsky lúc vào viện với sự có hay không đột biến IDH

Chỉ tiêu		Đột biến IDH		p*
		Có [n (%)]	Không [n (%)]	
Điểm Karnofsky vào viện	IV	6 (33,3)	28 (82,4)	1,0
	≥ 80	10 (55,6)	20 (58,8)	
	< 80	8 (44,4)	14 (41,2)	

\*Fisher's Exact Test

Nguồn: Trích xuất từ kết quả xử lý dữ liệu bằng phần mềm SPSS.22.0

Nhận xét: chủ yếu ở nhóm I (từ 80 điểm đến 100 điểm), có 36/52 bệnh nhân. Chưa thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến IDH với điểm Karnofsky lúc vào viện ( $p>0,05$ ).  
 Khả năng sinh hoạt và lao động của người bệnh thể hiện bằng điểm Karnofsky, trong nghiên cứu này, điểm Karnofsky của đối tượng nghiên cứu khi vào viện

**Bảng 4.** Mối liên hệ giữa kích thước U trên hình ảnh MRI với sự có hay không đột biến IDH

Chỉ tiêu		Đột Biến IDH		p*
		Có [n (%)]	Không [n (%)]	
Kích thước	< 3 cm	2 (11,1)	5 (14,7)	0,609
	3 – 5 cm	5 (27,8)	14 (41,2)	
	> 5 cm	11 (61,1)	15 (44,1)	

\*Fisher's Exact Test

Nguồn: Trích xuất từ kết quả xử lý dữ liệu bằng phần mềm SPSS.22.0

Nhận xét: thường có kích thước lớn. Chưa thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến IDH và đặc điểm về kích thước u trên hình ảnh MRI ( $p > 0,05$ ).  
 Trong nghiên cứu này, tỉ lệ khối u có kích thước trên 5 cm là chủ yếu, điều này phù hợp với đặc điểm khối u ác tính

**Bảng 5.** Mối liên quan giữa loại mô học và độc ác tính với sự có hay không đột biến IDH

Chỉ tiêu		Đột Biến IDH		p*
		Có [n (%)]	Không (n, %)	
Loại mô bệnh học	Anaplastic astrocytoma	4 (22,2)	5 (14,7)	<0,001
	Anaplastic oligodendroglioma	8 (44,4)	1 (2,9)	
	Glioblastoma	6 (33,3)	28 (82,4)	

\*Fisher's Exact Test

Nguồn: Trích xuất từ kết quả xử lý dữ liệu bằng phần mềm SPSS.22.0

Nhận xét: những bệnh nhân có độ ác tính là IV thì Trong nghiên cứu này, độ ác tính IV chiếm chủ yếu với 34 bệnh nhân, và ở 100% đều là loại u nguyên bào thần kinh đệm (Glioblastoma).

**Bảng 6.** Mối liên quan giữa đáp ứng khách hàng theo phân độ RECIST và sự có hay không đột biến IDH

Đáp ứng theo RECIST	Đột biến IDH		Tổng	p
	Có (n, %)	Không (n, %)		
Đáp ứng hoàn toàn	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (3,8)	0,007
Đáp ứng một phần	4 (80,0)	1 (20,0)	5 (9,6)	
Bệnh ổn định	12 (27,3)	32 (72,7)	44 (84,6)	
Bệnh tiến triển	0 (0,0)	1 (1,00)	1 (1,9)	

Nguồn: Trích xuất từ kết quả xử lý dữ liệu bằng phần mềm SPSS.22.0

Những bệnh nhân có biểu hiện đột biến gen IDH có mức đáp ứng theo RECIST tốt hơn so với những bệnh nhân không có những biểu hiện này. Có mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen IDH của nhóm bệnh nhân nghiên cứu với đáp ứng khách quan theo RECIST (các giá trị p<0,05).

**4. Bàn luận**

Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 46,04 ±14,4, trong đó, nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 40 đến 49 tuổi, chiếm 29,4% và tuổi mắc bệnh thấp nhất là 8 tuổi, tuổi cao nhất là 71 tuổi. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác, trong đó, trung vị tuổi u sao tể bào thần kinh đệm độ cao thường là 40 tuổi. Theo nghiên cứu của Lê Tuấn Anh, tuổi trung vị của u sao bào là 40, còn theo nghiên cứu của Fisher, tuổi trung vị của u tế bào thần kinh đệm độ cao cũng là 40 [3,4]. Đồng thời, trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ tương ứng là 62,7% so với 37,3% (tỉ lệ 1,6:1,0). Các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy, mặc dù tỉ lệ nam/nữ có khác nhau giữa các nghiên cứu, nhưng các tỉ lệ này đều cho thấy u tế bào thần kinh đệm độ cao thường gặp ở nam nhiều hơn nữ [5].

Trong nghiên cứu này, toàn bộ bệnh nhân được làm xét nghiệm đột biến gen IDH (IDH1 và IDH2), P53 và xác định tình trạng methyl hóa MGMT và xác định mối liên quan giữa đặc điểm các đột biến này với mức độ đáp ứng điều trị theo RECIST đều cho thấy, có sự hiện diện của các đột biến gen này có ảnh hưởng tích cực tới mức độ đáp ứng khách quan RECIST.

Qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy rằng tỉ lệ đột biến gen IDH trong toàn bộ số bệnh nhân nghiên cứu là 34,6%; đối với những bệnh nhân độ III có tỉ lệ dương tính (66,7%) cao hơn so với tỉ lệ đột biến này ở những bệnh nhân có độ ác tính IV (17,6%). Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới. Kết quả nghiên cứu của Trần Kim Tuyền (2022) cho thấy tỉ lệ đột biến gen IDH1/2 của UTBTKĐ lan tỏa là 42,3% (KTC 95%: 37,4-47,4), trong đó, tỉ lệ đột biến gen IDH1 là 156/164 chiếm 95,12%,

IDH2 là 8/164 chiếm 4,88% trong các trường hợp đột biến [6].

Như vậy, đột biến gen IDH thường xảy ra khá phổ biến ở u tế bào thần kinh đệm, qua các kết quả của các nghiên cứu thì nhận thấy rằng đột biến này thường xảy ra ở u tế bào thần kinh đệm bậc thấp với tỉ lệ cao hơn u tế bào thần kinh đệm bậc cao.

Kết quả nghiên cứu cho thấy đối với đột biến gen IDH, những bệnh nhân độ III có tỉ lệ dương tính cao hơn so với độ IV, kết quả nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu khác [7-9] cho thấy đột biến gen IDH ở u tế bào thần kinh đệm bậc III với tỉ lệ cao, trong khi, ít xảy ra ở u nguyên bào thần kinh đệm (bậc IV). Một nghiên cứu khác cho thấy đột biến IDH1 có tỉ lệ cao ở u thần kinh đệm độ thấp (u thần kinh đệm độ II và u thần kinh đệm thứ cấp), chẳng hạn như u tế bào hình sao lan tỏa (68%), u tế bào thần kinh đệm ít nhánh (69%) và u nguyên bào thần kinh đệm thứ phát (88%), việc phát hiện thấy đột biến IDH1 là một dấu hiệu sớm trong sự phát triển của u thần kinh đệm [10]. Người ta tin rằng đột biến gen IDH1 không chỉ xuất hiện ở giai đoạn muộn của khối u, mà còn tồn tại ở giai đoạn đầu của bệnh. Do đó, đột biến IDH1 có thể là yếu tố tạo nên khối u và có vai trò quan trọng trong sự phát triển của u thần kinh đệm. Sự hiện diện của đột biến nhóm gen IDH ảnh hưởng đến quyết định điều trị, đồng thời, tiên lượng đáp ứng sau điều trị. Một nghiên cứu lớn của Cairncross và cộng sự cho thấy trung bình sống còn của nhóm bệnh nhân có đột biến nhóm gen IDH điều trị kết hợp hóa xạ trị cao hơn hẳn so với nhóm đơn trị liệu bằng xạ trị (9,4 năm so với 5,7 năm). Ngược lại, với nhóm không có đột biến nhóm gen IDH, không có sự khác biệt giữa hai phương án điều trị (1,3 và 1,8 năm) [11].

**5. Kết luận**

Qua nghiên cứu trên 52 bệnh nhân

thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy, đột biến gen IDH cho thấy những bệnh nhân UTBTKĐ độ III có tỉ lệ dương tính cao hơn so với độ IV. Có mối liên quan giữa đột biến gen IDH với kết quả giải phẫu bệnh và độ ác tính ở bệnh nhân nghiên cứu. Đồng thời, sự xuất hiện của các đột biến gen IDH cho thấy là một yếu tố có lợi đối với đáp ứng điều trị đánh giá theo RECIST.

#### Tài liệu tham khảo

- [1]. Ostrom Q.T, Liao P, Stetson L.C et al (2017), Epidemiology of glioblastoma and trends in Glioblastoma Survivorship. In: (eds) Brem S, Abdullah K.G, Glioblastoma, Elsevier, chapter 2: 11- 19.
- [2]. Sarkar A, Chiocca E.A (2012) Glioblastoma and malignant astrocytoma, In: (eds) Kaye A.H, Laws E.R, Brains Tumors- An Encyclopedic Approach, Saunders Elsevier, 21: 384 - 407.
- [3]. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, et al (2007), Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin*, 25, 867-890.
- [4]. Lê Tuấn Anh, Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng (2012), *Kết quả xạ trị bướu sao bào sau phẫu thuật bằng máy gia tốc tại Trung tâm Ung Bướu Chợ Rẫy*, Hội nghị sinh hoạt khoa học kỹ thuật 2012, TP HCM: Bệnh Viện Chợ Rẫy.
- [5]. Jennifer H, John O, Holly N, et al (2013), Chemoirradiation for Glioblastoma Multiforme: The National Cancer Institute Experience. *Plos One*, 8 (8), 11-18.
- [6]. Trần Kim Tuyền (2022), *Nghiên cứu đột biến Gen IDH1/2 của u tế bào thần kinh đệm lan tỏa ở người trưởng thành*, Luận án tiến sĩ y học Trường Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh, TP. Hồ Chí Minh.
- [7]. Ichimura K., Pearson D. M., Kocialkowski S., et al. (2009), IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro-Oncology*, 11(4): 341-347.
- [8]. Balss J., Meyer J., Mueller W., et al. (2009), Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol*, 116: 597-602.
- [9]. Yan H., Parsons D. W., Jin G., et al. (2009), IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *New England Journal of Medicine*, 360(8): 765-773.
- [10]. Karamchandani J Turkalp Z, Das S. (2014), IDH mutation in glioma: new insights and promises for the future. *JAMA Neurol*, 71(10): 1319-25.
- [11]. Jenkins RB Wang M Cairncross JG, et al. (2014), Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol*, 32: 783-90.