

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRẦN KIM TUYẾN

**NGHIÊN CỨU ĐỘT BIẾN GEN *IDH1/2*
CỦA U TẾ BÀO THẦN KINH ĐỆM LAN TỎA
Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH**

Chuyên ngành: Ngoại Thần kinh - Sọ não

Mã số: 62720127

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh – Năm 2022

Công trình được hoàn thành tại:

Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. VÕ TẤN SƠN

GS.TS. VÕ MINH TUẤN

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp Trường
hợp tại: Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

U tế bào thần kinh đệm là một trong những loại u có tiên lượng xấu và kết quả điều trị không khả quan đặc biệt là u tế bào thần kinh đệm ác tính. Từ năm 2007 trở về trước, Tổ chức Y tế thế giới phân loại u não chủ yếu dựa vào kết quả giải phẫu bệnh và điều trị dựa trên cơ sở kết quả đọc giải phẫu bệnh. Từ năm 2016 tổ chức y tế thế giới đã phân loại u tế bào thần kinh đệm lan tỏa dựa vào giải phẫu bệnh và dấu ấn sinh học phân tử.

Tình trạng đột biến gen *IDH1/2* và đột biến đồng mất đoạn 1p/19q không chỉ góp phần phân loại bệnh mà còn giúp tiên lượng thời gian sống còn của bệnh nhân. Những bệnh nhân bị u sao bào có đột biến gen *IDH1/2* và u tế bào thần kinh đệm ít nhánh có đột biến gen 1p/19q có thời gian sống còn cao hơn so với những bệnh nhân không có đột biến gen. Những bệnh nhân có độ ác về mô học cao hơn nhưng có đột biến gen *IDH1/2* có thời gian sống còn lâu hơn so với độ ác thấp nhưng không có đột biến gen *IDH1/2*. Điều trị u tế bào thần kinh đệm lan tỏa cũng đã dựa vào đột biến gen.

Vai trò của gen rất quan trọng, gen giúp chẩn đoán phân loại và tiên lượng điều trị cho u tế bào thần kinh đệm lan tỏa. Hiện nay ở Việt Nam, phân loại và điều trị u tế bào thần kinh đệm vẫn chủ yếu dựa vào kết quả mô học. Chỉ có một công trình nghiên cứu về đột biến gen *IDH1* bằng phương pháp PCR-ASO với cỡ mẫu 33 trường hợp u sao bào của tác giả Hoàng Anh Vũ. Tuy nhiên nghiên cứu này chỉ dừng lại ở mức phát hiện về mặt kỹ thuật chứ không khảo sát về tỉ lệ trong dân số và các yếu tố lâm sàng liên quan đến loại đột biến

này. Chính vì thế chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này với mục tiêu nghiên cứu như sau:

2. Mục tiêu nghiên cứu

- Xác định tỉ lệ đột biến gen *IDH1/2* ở những bệnh nhân bị u tế bào thần kinh đệm lan tỏa trên 18 tuổi.

- Xác định mối liên quan giữa đột biến gen *IDH1/2* với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

- Xác định tiên lượng sống còn và mối liên quan giữa sống còn với đột biến *IDH1/2* và các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng khác.

3. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về đột biến gen *IDH1/2* trên u tế bào thần kinh đệm lan tỏa.

Nghiên cứu là bước đầu tiên đưa đột biến gen vào phân loại u tế bào thần kinh đệm lan tỏa theo WHO 2016.

Đột biến giúp tiên lượng bệnh nhân tốt hơn

Dựa vào Nomogram có thể tiên lượng được bệnh nhân sống thêm được bao nhiêu lâu.

4. Bố cục của luận án

Nội dung luận án có 133 trang, gồm: Phần mở đầu và mục tiêu nghiên cứu (3 trang), chương tổng quan tài liệu (38 trang), chương đối tượng và phương pháp nghiên cứu (17 trang), chương kết quả (36 trang), chương bàn luận (36 trang), phần kết luận (2 trang) và kiến nghị (1 trang). Luận án có 36 bảng, 11 biểu đồ, 26 hình, 111 tài liệu tham khảo với 3 tiếng việt và 108 tài liệu nước ngoài.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Những nghiên cứu trong và ngoài nước về đột biến gen *IDH*

1.1.1. Trong nước

Nghiên cứu năm 2015 của tác giả Hoàng Anh Vũ và cộng sự về đột biến gen *IDH1* bằng kỹ thuật ASO-PCR để xác định đột biến p.R132H của gen *IDH1* do thay đổi từ Guanine thành Adenine tại nucleotide 395. Nghiên cứu này chỉ xác định được một loại đột biến gen của *IDH1*, trong khi thực tế đột biến gen *IDH* bao gồm cả *IDH1* và *IDH2*, trong mỗi loại đột biến gen *IDH1/2* lại có nhiều loại đột biến gen khác.

Các nghiên cứu khác về UTBTKĐLT trong nước như của tác giả Nguyễn Thị Thơm (2019), Vũ Đình Quang (2018) có nghiên cứu về bất thường phân tử nhưng không có nghiên cứu nào về đột biến gen *IDH1/2* và các bất thường phân tử chính trong phân loại của WHO 2016.

1.1.2. Ngoài nước

Năm 2008 bản đồ gen ung thư (TCGA) lần đầu tiên xác định đột biến gen *IDH* trong mẫu u nguyên bào thần kinh đệm. Trong nghiên cứu của D. Williams Parsons và cộng sự, 20661 đoạn gen mã hóa protein của 22 mẫu mô bệnh nhân bị u nguyên bào cả nguyên phát và thứ phát được sử dụng để tìm đột biến gen. Có 5 mẫu (22%) có đột biến gen *IDH1* trong đó Adenin thay thế Guanin làm cho Arginin chuyển thành Histidine ở vị trí codon 132 (R132H). 5 trường hợp có đột biến đều rơi vào bệnh nhân u nguyên bào thứ phát, 16 ca u nguyên phát không có ca nào có đột biến *IDH*. Sau khi nghiên cứu đầu tiên được công bố, số lượng các bài báo về đột biến gen trong u não tăng dần theo thời gian.

1.2. Vai trò của đột biến gen *IDH* trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị bệnh u tế bào thần kinh đệm lan tỏa

1.2.1. Trong chẩn đoán

Đột biến gen *IDH* có giá trị trong chẩn đoán và phân loại UTBTKĐLT độ ác thấp, mức độ bằng chứng là mức độ II.

Đột biến gen *IDH* dùng để phân biệt giữa những thương tổn của hệ thần kinh trung ương không tăng sinh với các u tế bào thần kinh đệm lan tỏa.

Đột biến gen *IDH* dùng để phân biệt giữa những thương tổn của hệ thần kinh trung ương do u tế bào thần kinh đệm lan tỏa với những u tăng sinh khác của hệ thần kinh trung ương.

1.2.2. Trong tiên lượng

UTBTKĐLT có đột biến gen *IDH1/2* dự đoán thời gian sống còn và thời gian tiến triển không triệu chứng dài hơn đáng kể so với các bệnh nhân không có đột biến gen này.

1.2.3. Ảnh hưởng của gen trong phác đồ điều trị

Hiện nay phác đồ điều trị u tế bào thần kinh đệm độ ác thấp và cao đã dựa vào đột biến gen.

CHƯƠNG 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Dân số nghiên cứu

2.1.1. Dân số mục tiêu

Bệnh nhân trên 18 tuổi tại Việt Nam được phẫu thuật u não có giải phẫu bệnh là u tế bào thần kinh đệm lan tỏa theo phân loại của WHO 2007, bao gồm: u sao bào độ II, III, UTBTKĐIN độ II, III, u hỗn hợp sao bào và UTBTKĐIN độ II, III, UNBTKĐ.

2.1.2. Dân số nghiên cứu

Hồi cứu tất cả các bệnh nhân được mổ u não tại bệnh viện Chợ Rẫy có giải phẫu bệnh chẩn đoán xác định là u tế bào thần kinh đệm lan tỏa bao gồm: u sao bào độ II, III, UTBTKĐIN độ II, III, u hỗn hợp sao bào và UTBTKĐIN độ II, III, UNBTKĐ.

2.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu

2.2.1. Tiêu chuẩn nhận vào

Bệnh nhân có phẫu thuật lấy u hoặc sinh thiết có kết quả giải phẫu bệnh là u tế bào thần kinh đệm lan tỏa theo định nghĩa bao gồm: u sao bào lan tỏa độ II, độ III, UTBTKĐIN độ II, độ III, U hỗn hợp sao bào và UTBTKĐIN độ II, độ III, UNBTKĐ.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Tế bào u dưới 15%.

Mẫu mô u quá ít.

Paraffin kém chất lượng, khi ly trích không tách được mô ra khỏi paraffin.

DNA để lâu bị đứt gãy nhiều nên không khuếch đại được.

2.3. Phương pháp chọn mẫu

Lấy toàn bộ mẫu trong thời gian nghiên cứu.

2.4. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức ước tính một tỉ lệ trong quần thể với độ chính xác tuyệt đối:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 p(1-p)}{d^2} = 384$$

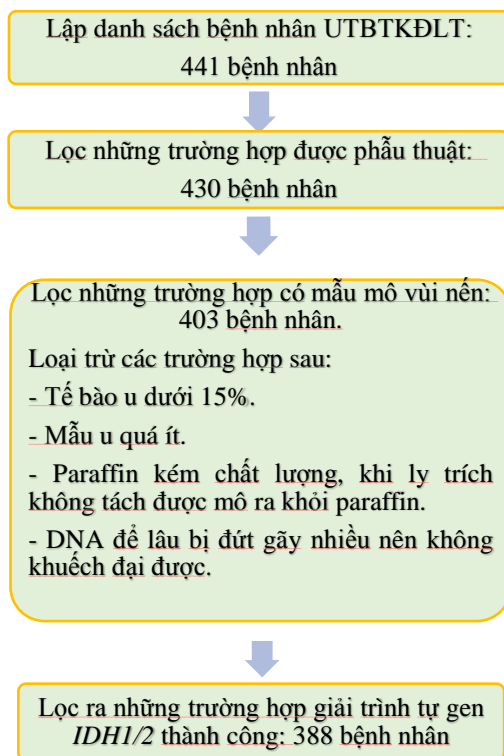
Trong đó:

- α : xác suất sai lầm loại 1, chọn $\alpha = 0,05$.
- Z : trị số phân phối chuẩn, $Z = 1,96$.

- d là độ chính xác tuyệt đối, $d = 0,05$
 - p: tỉ lệ đột biến gen *IDH1/2* của u tế bào thần kinh đệm lan tỏa.
- Do có nhiều tỉ lệ dao động khác nhau nên chúng tôi chọn $p = 0,5$ để có cỡ mẫu lớn nhất là 384 trường hợp.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Trong khoảng thời gian nghiên từ tháng 6/2017 đến tháng 4/2019 có 388 bệnh nhân giải trình tự gen *IDH1/2* thành công tham gia nghiên cứu.



Hình 3.1. Các bước sàng lọc bệnh đưa vào nghiên cứu

3.1. Các biến số nền của dân số nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm dịch tễ của các đối tượng tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Tổng (n=388)	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
<40	143	36,9
40- <60	195	50,3
≥60	50	12,9
Giới tính		
Nam	195	50,3
Nữ	193	49,7

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

3.1.2.1. Lý do nhập viện chính

Bảng 3.3. Lý do nhập viện (n=388)

Lý do nhập viện	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đau đầu	346	89,2
Nôn ói	38	9,8
Động kinh	87	22,4
Yếu liệt vận động	142	36,6
Triệu chứng cảm giác	25	6,4

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

3.1.3.1. Đặc điểm MRI

Bảng 3.8. Phân bố u theo vị trí

Đặc điểm	Tổng (n=388)	Tỷ lệ (%)
Thùy trán	148	38,1
Thùy thái dương	101	26,0
Thùy đỉnh	65	16,8
Hai bên trên lều	15	3,9
Thùy chẩm	13	3,4
Đa ổ	13	3,4
Hố sau	10	2,6
Đường giữa trên lều	6	1,5
Đồi thị	6	1,5
Thùy đảo	5	1,3
Thân não	4	1,0
Não thất bên	2	0,5

Bảng 3.9. Đặc điểm u trên MRI

Đặc điểm	Tổng (n=388)	Tỷ lệ (%)
Bán cầu		
Trái	191	49,2
Phải	168	43,3
Hai bán cầu	29	7,5
Thể tích khối u		
< 70 cm ³	307	79,1
≥ 70 cm ³	81	20,9
Dạng u		

Đặc điểm	Tổng (n=388)	Tỷ lệ (%)
U đặc	209	53,9
U có 1 nang	160	41,2
U nhiều nang	19	4,9
Vôi hóa		
Có	25	6,4
Không	363	93,6
Hoại tử		
Có	176	45,4
Không	212	54,6
Xuất huyết		
Có	57	14,7
Không	331	85,3
Phù não		
Có	346	89,2
Không	42	10,8
Hiệu ứng chوán chỗ		
Không có	92	23,7
Đường giữa <0,5cm	82	21,1
Đường giữa từ 0,5-1cm	68	17,5
Đường giữa >1 cm	138	35,6
Giãn não thất trên lều	8	2,1
Bất cận quang		
Không bất cận quang	77	19,8
Tín hiệu thấp đến trung bình	105	27,1
Tín hiệu trung bình cao	111	28,6
Tín hiệu cao nhu mô	95	24,5

3.1.4. Đặc điểm phẫu thuật u não

Bảng 3.10. Đặc điểm phẫu thuật u não

Đặc điểm	Tổng (n=388)	Tỷ lệ (%)
Đặc điểm phẫu thuật		
Chương trình	359	92,5
Cấp cứu	29	7,5
Lần phẫu thuật		
1 lần	358	92,3
2 lần	27	6,9
3 lần	3	0,8
Mức độ lấy u		
Hoàn toàn về mặt đại thể	179	46,1
Gần hoàn toàn	134	34,5
Một phần	35	9,0
Sinh thiết bằng xuyên kim	40	10,3

Biến chứng sau phẫu thuật

Bảng 3.11. Đặc điểm biến chứng sau phẫu thuật

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n=388)	Tỷ lệ (%)
Xuất huyết	189	51,3
Phù não	176	45,4
Mổ lại	16	4,1
Nhiễm trùng	4	1,0
Máu tụ khác	48	12,4
Động kinh mới	6	1,5
Yếu liệt mới	20	5,2
Rối loạn cảm giác mới	4	1,0

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n=388)	Tỷ lệ (%)
Biến chứng khác		
Viêm phổi	6	1,5
Rối loạn ngôn ngữ	3	0,8
Giãn não thất	2	0,5
Tụ khí nội sọ	2	0,5
Hạ Natri	1	0,3
Rối loạn tâm thần	1	0,3
Tử vong / bệnh nặng xin về sau PT trong thời gian nằm viện		
	10	2,6

3.1.5. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Kết quả giải phẫu bệnh phân loại theo WHO 2007 như sau:

Bảng 3.12. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Đặc điểm	Tổng (n=388)	Tỷ lệ (%)
Kết quả giải phẫu bệnh		
UNBTKĐ	168	43,3
U sao bào độ III	100	25,8
U sao bào độ II	93	24,0
UTBTKĐIN độ II	21	5,4
U hỗn hợp sao bào và TBTKĐIN độ II	4	1,0
UTBTKĐIN độ III	1	0,3
U hỗn hợp sao bào và TBTKĐIN độ III	1	0,3

3.2. Đặc điểm đột biến gen

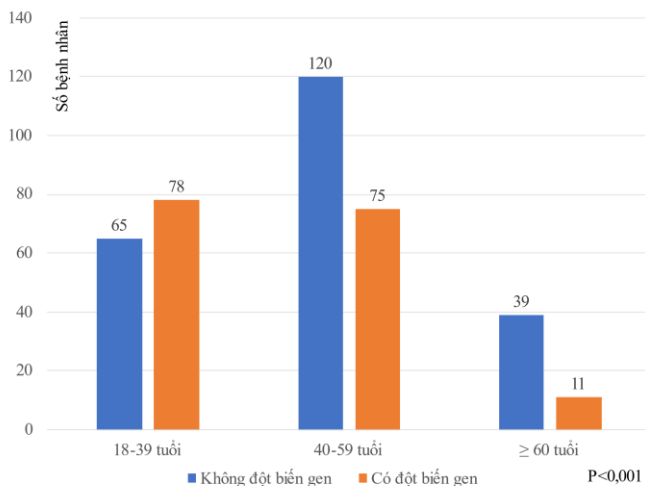
Bảng 3.13. Đặc điểm đột biến gen UTBTKĐLT

Đặc điểm	Tổng (n=388)	Tỷ lệ (%)	Khoảng tin cậy 95%
Đột biến <i>IDH1/2</i>			
Có	164	42,3	37,4-47,4
Không	224	57,7	52,6-62,6
Đột biến <i>IDH1</i>			
G395A	153	39,4	34,5-44,6
C394T	1	0,3	0,0-0,8
C394A	1	0,3	0,0-0,8
C394G	1	0,3	0,0-0,8
Không đột biến	232	59,8	54,9-64,7
Đột biến <i>IDH2</i>			
G515A	4	1,0	0,3-2,3
G515T	1	0,3	0,0-0,8
G516C	1	0,3	0,0-0,8
G516T	2	0,3	0,0-1,3
Không đột biến	380	97,9	96,4-99,2

Bảng 3.14. Đột biến gen *IDH1/2* theo từng nhóm giải phẫu bệnh.

	AII	AIII	GBM	OII	OIII	OAI	OAI	Tổng
<i>IDH1/2</i> đột biến	58/93 (62,37%)	51/100 (51%)	43/168 (25,6%)	7/21 (33,3%)	1/1 (100%)	3/4 (75%)	1/1 (100%)	164 (42,27%)
<i>IDH1/2</i> không đột biến	35/93 (37,63%)	49/100 (49%)	125/168 (74,4%)	14/21 (66,7%)	0/1 (0%)	1/4 (25%)	0/1 (0%)	224 (57,73%)

3.3. Mối liên hệ giữa đột biến gen *IDH1/2* với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng



Biểu đồ 3.5. Mối liên hệ giữa nhóm tuổi với đột biến gen *IDH1/2*

Nhóm tuổi có tỉ lệ đột biến gen cao nhất là nhóm 18-39 tuổi với tỉ lệ 78/143 (53,79%), nhóm 40-59 có tỉ lệ đột biến là 75/195 (38,46%) và nhóm ≥60 tuổi tỉ lệ đột biến gen chỉ có 11/50 (22%). Dùng phép kiểm Chi bình phương kết quả sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$.

Bảng 3.16. Đặc điểm lâm sàng theo đột biến gen

Đặc điểm	Có đột biến gen <i>IDH 1/2</i> N=164 (%)	Không có đột biến gen <i>IDH 1/2</i> N=224 (%)	P
Động kinh			
Có	57(34,8)	30(13,4)	<0,001*
Không	107(65,2)	194(86,6)	

Đặc điểm	Có đột biến gen <i>IDH</i> ½ N=164 (%)	Không có đột biến gen <i>IDH</i> ½ N=224 (%)	P
Yếu liệt vận động			
Có	48(29,3)	94(42,0)	0,01*
Không	116(70,7)	130(58,0)	
Thời gian khởi phát	2 tháng (1-4)	1 tháng (1-3)	0,04**
* <i>Kiểm định Chi bình phương</i>			
** <i>Kiểm định Mann Whitney U</i>			

Bảng 3.17. Đặc điểm cận lâm sàng theo đột biến gen

Đặc điểm	Có đột biến gen <i>IDH</i> ½ N=164 (%)	Không có đột biến gen <i>IDH</i> ½ ½ N=224 (%)	p
Vị trí			
Thùy trán	87(58,8)	61(41,2)	<0,001*
Không phải thùy trán	77(32,1)	163(67,9)	
Vị trí theo chức năng			
Vùng chức năng	83(55,3)	103(51)	
Vùng gần chức năng	49(32,7)	50(24,8)	
Vùng không chức năng	18(12)	49(24,3)	0,011*
Thể tích khối u	58,6±62,1	45,9±52,4	0,004**
Dạng u			
U đặc	105(64,0)	104(46,4)	0,001*
U nang	59(36,0)	120(53,6)	
Xuất huyết			
Có	16(9,8)	41(18,3)	0,02*
Không	148(90,2)	183(81,7)	

Đặc điểm	Có đột biến gen <i>IDH</i> ½ N=164 (%)	Không có đột biến gen <i>IDH</i> ½ ½ N=224 (%)	p
Bắt cản quang			
Không bắt cản quang	53(32,3)	24(10,7)	0,001*
Tín hiệu thấp đến trung bình	54(32,9)	51(22,8)	
Tín hiệu trung bình cao	31(18,9)	80(35,7)	
Tín hiệu cao nhu mô	26(15,9)	69(30,8)	
Kết quả giải phẫu bệnh			
U sao bào độ II	58(35,4)	35(15,6)	0,001*
U sao bào độ III	51(31,1)	49(21,9)	
U NBTKĐ	43(26,2)	125(55,8)	
U TBTKĐIN	12(7,3)	15(6,7)	

* Kiểm định Chi bình phương

** Kiểm định Mann Whitney U

3.4. Tiên lượng sống còn

3.4.1. Tỷ lệ sống còn theo thời gian

Bảng 3.18. Tỷ lệ tử vong trong quá trình theo dõi

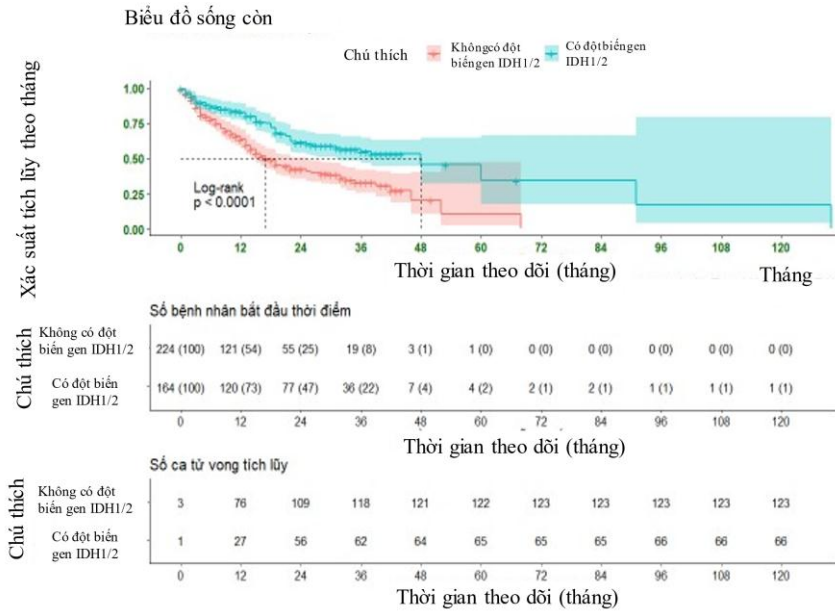
Đặc điểm	Tổng (n=388)	Tỷ lệ (%)
Tử vong		
Tử vong	190	49,0
Còn sống	198	51,0

Trong 388 bệnh nhân u não được theo dõi sau phẫu thuật với thời gian theo dõi trung vị là 15 tháng (tứ phân vị 25-75% là 6-29,75 tháng) có tỷ lệ tử vong 49,0%.

Bảng 3.19. Ước tính xác suất tử vong tích lũy theo thời gian

Thời gian (tháng)	Số BN lúc bắt đầu thời điểm	Số BN tử vong	Xác suất tích lũy còn sống	Sai số chuẩn	KTC 95%
0	388	4	0,989	0,005	0,979-1,000
1	381	13	0,955	0,011	0,936-0,977
3	345	30	0,876	0,017	0,843-0,910
6	296	23	0,812	0,020	0,774-0,853
9	263	19	0,757	0,022	0,715-0,803
12	241	14	0,715	0,024	0,671-0,764
24	132	62	0,505	0,028	0,452-0,563
36	55	15	0,426	0,031	0,371-0,491
48	10	5	0,318	0,054	0,228-0,443
60	5	2	0,222	0,069	0,121-0,409
72	2	1	0,148	0,076	0,054-0,406
84	2	0	0,148	0,076	0,054-0,406
96	1	1	0,074	0,065	0,013-0,411
108	1	0	0,074	0,065	0,013-0,411
120	1	0	0,074	0,065	0,013-0,411
130	1	1	<0,001	-	-

Xác suất sống đến 120 tháng là khoảng 7,4% và khoảng tin cậy từ 1,3% đến 41,1%. Hình vẽ minh họa được thể hiện qua biểu đồ bên dưới.



Biểu đồ 3.7. Xác suất sống còn u tế bào thần kinh đệm theo đột biến gen *IDH1/2*

Thời gian 50% số bệnh nhân còn sống sót của nhóm có đột biến gen *IDH1/2* là 48 tháng nhiều hơn nhóm không có đột biến gen *IDH1/2* là 17 tháng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Kiểm định Log rank).

3.4.2. Các yếu tố liên quan đến thời gian sống còn

3.4.2.1. Phân tích hồi qui Cox đơn biến mỗi liên quan giữa các yếu tố với nguy cơ tử vong

Bảng 3.20. Phân tích đơn biến mỗi liên quan giữa các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng với nguy cơ tử vong vào thời điểm kết thúc theo dõi.

Yếu tố	T (tháng /người)	Tử vong N=190 (%)	Sống N=198 (%)	HR	95% KTC	P
Nhóm tuổi						
< 40 tuổi	2961	59(41,3)	84(58,7)	1		
Từ 40- <60 tuổi	3659	96(49,2)	99(50,8)	1,27	0,92-1,76	0,14
≥60 tuổi	604	35(70,0)	15(30,0)	2,70	1,77-4,11	<0,001
Thời gian khởi phát						
>1,5 tháng	3553	62(34,8)	116(65,2)	1		
≤1,5 tháng	3671	128(61,0)	82(39,0)	2,07	1,52-2,81	<0,001
Dạng u						
U đặc	4271	94(45,0)	115(55,0)	1		
U nang	2953	96(53,6)	83(46,4)	1,41	1,06-1,88	0,02
Hiệu ứng choán chỗ						
Không có	2052	36(39,1)	56(60,9)	1		
Đường giữa <1 cm	1431	80(53,3)	70(46,7)	1,57	1,06-2,33	0,03
Đường giữa ≥1 cm	2320	70(50,7)	68(49,3)	1,65	1,10-2,47	0,02
Giãn não thất trên lều	53	4(50,0)	4(50,0)	3,52	1,24-9,97	0,02
Phù não						
Không phù	906	14(33,3)	28(66,7)	1		
Có phù	6318	176(50,9)	170(49,1)	1,76	1,02-3,03	0,04
Bắt cản quang						
Không bắt cản quang	1879	23(29,9)	54(70,1)	1		

Yếu tố	T (tháng /người)	Tử vong N=190 (%)	Sống N=198 (%)	HR	95% KTC	P
Thấp đến trung bình	1824	47(44,8)	58(55,2)	1,99	1,21-3,28	0,007
Tín hiệu trung bình cao	1748	63(56,8)	48(43,2)	2,79	1,72-4,51	<0,001
Tín hiệu cao như mỡ	1773	57(60,0)	38(40,0)	2,49	1,53-4,06	<0,001
Số lần phẫu thuật						
1 lần	6037	168(46,9)	190(53,1)	1		
≥2 lần	1187	22(73,3)	8(26,7)	1,56	0,91-2,65	0,10
Mức độ lấy u						
Hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn	6219	138(44,1)	175(55,9)	1		
Một phần	397	28(80,0)	7(20,0)	3,01	2,00-4,53	<0,001
Sinh thiết bằng xuyên kim	608	24(60,0)	16(40,0)	1,72	1,11-2,65	0,02
IDH 1/2						
Có	3782	67(40,9)	97(59,1)	1		
Không	3442	123(54,9)	101(45,1)	1,95	1,44-2,64	<0,001
Kết quả giải phẫu bệnh						
U sao bào độ II	2165	28(30,1)	65(69,9)	1		
U sao bào độ III	1889	47(47,0)	53(53,0)	1,86	1,17-2,97	0,01
UNBTKĐ	2639	103(61,3)	65(38,7)	2,84	1,86-4,34	<0,001
UTBTKĐIN	531	12(44,4)	15(55,6)	1,69	0,86-3,33	0,13

P(): kiểm định hồi quy Cox đơn biến, HR: HR thô*

3.4.2.2. Phân tích hồi qui Cox đa biến mối liên quan giữa các yếu tố với nguy cơ tử vong

Bảng 3.21. Phân tích đa biến mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng với nguy cơ tử vong vào thời điểm kết thúc theo dõi.

Yếu tố	Thời gian nguy cơ (tháng/người)	Tử vong N=190 (%)	Sống N=198 (%)	HR*	95% KTC	P
Nhóm tuổi						
< 40 tuổi	2961	59(41,3)	84(58,7)	1		
Từ 40- <60 tuổi	3659	96(49,2)	99(50,8)	1,01	0,72-1,42	0,95
≥60 tuổi	604	35(70,0)	15(30,0)	1,89	1,18-3,03	0,01
Thời gian khởi phát bệnh						
>1,5 tháng	3553	62(34,8)	116(65,2)	1		
≤1,5 tháng	3671	128(61,0)	82(39,0)	1,76	1,28-2,42	<0,001
Thể tích khối u						
< 70	5870	146(47,6)	161(52,4)	1		
≥ 70	1354	44(54,3)	37(45,7)	1,37	0,96-1,96	0,08
Dạng u						
U đặc	4271	94(45,0)	115(55,0)	1		
U nang	2953	96(53,6)	83(46,4)	1,29	0,94-1,77	0,11
Số lần phẫu thuật						
≥2 lần	1187	22(73,3)	8(26,7)	1		
1 lần	6037	168(46,9)	190(53,1)	2,28	1,31-3,99	0,003
Mức độ lấy u						
Hoàn toàn hoặc gần về mặt đại thể	6219	138(44,1)	175(55,9)	1		
Một phần	397	28(80,0)	7(20,0)	2,98	1,95-4,58	<0,001
Sinh thiết bằng	608	24(60,0)	16(40,0)	2,22	1,36-3,36	<0,001

Yếu tố	Thời gian	Tử vong	Sống	HR*	95% KTC	P
	nguy cơ (tháng/người)	N=190 (%)	N=198 (%)			
xuyên kim						
IDH 1/2						
Có	3782	67(40,9)	97(59,1)	1		
Không	3442	123(54,9)	101(45,1)	1,49	1,07-2,05	0,02
Phù não						
Không	906	14(33,3)	28(66,7)	1		
Có	6318	176(50,9)	170(49,1)	1,63	0,92-2,87	0,09
Kết quả giải phẫu bệnh						
U sao bào độ II	2165	28(30,1)	65(69,9)	1		
U sao bào độ III	1889	47(47,0)	53(53,0)	1,53	0,95-2,48	0,08
UNBTKĐ	2639	103(61,3)	65(38,7)	2,06	1,26-3,36	0,004
UTBTKĐIN	531	12(44,4)	15(55,6)	1,95	0,97-3,91	0,06

*P(**): kiểm định hồi quy Cox đa biến, HR(*): hiệu chỉnh HR thô*

Sau khi phân tích mô hình hồi quy Cox đa biến chỉ còn 6 yếu tố liên quan tới tử vong có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ như sau:

Những bệnh nhân có độ tuổi ≥ 60 tuổi thì nguy cơ tử vong tăng 1,89 lần (KTC 95%: 1,18-3,03) so với nhóm < 40 tuổi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Những bệnh nhân có thời gian khởi phát bệnh $\leq 1,5$ tháng thì nguy cơ tử vong tăng 1,76 lần (KTC 95%: 1,28-2,42) so với nhóm $> 1,5$ tháng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Những bệnh nhân được phẫu thuật lần 1 thì nguy cơ tử vong tăng 2,28 lần (KTC 95%: 1,31-3,99) so với nhóm tái phát đủ điều kiện được phẫu thuật 2 lần, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

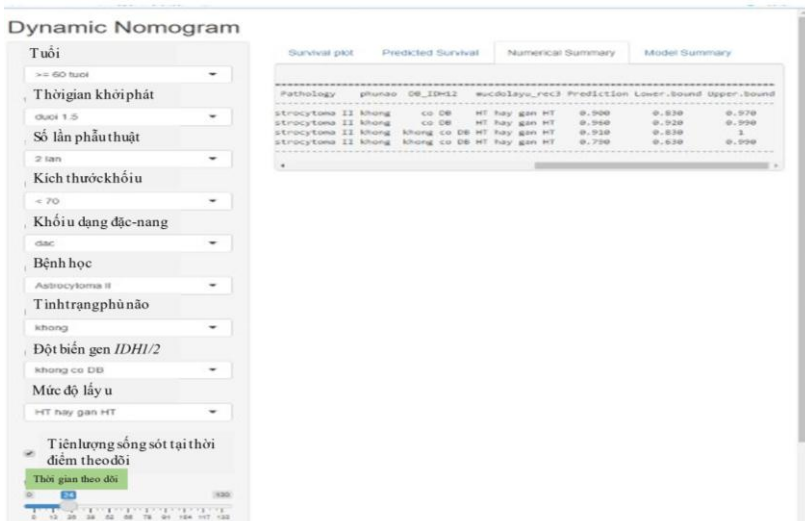
Những bệnh nhân được phẫu thuật lấy u một phần thì nguy cơ tử vong tăng 2,98 lần (KTC 95%: 1,95-4,58) so với lấy hoàn toàn hay gần hoàn toàn u; Nhóm được sinh thiết bằng xuyên kim thì nguy cơ tử vong tăng 2,22 lần (KTC 95%: 1,36-3,36) so với không có; Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Những bệnh nhân không có đột biến gen IDH1/2 thì nguy cơ tử vong tăng 1,49 lần (KTC 95%: 1,07-2,05) so với nhóm có đột biến gen, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Những bệnh nhân có kết quả giả phẫu bệnh là UNBTKĐ thì nguy cơ tử vong tăng 2,06 lần (KTC 95%: 1,26-3,36) so với nhóm Astrocytoma II; Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.4.2.3. Mô hình tiên lượng tử vong

Căn cứ vào các biến số đã tính toán trên chúng tôi xây dựng mô hình tiên lượng tử vong dựa vào các biến số trong nghiên cứu này như sau:



Hình 3.2. Nomogram động tiên lượng sống sót theo thời gian

Ví dụ 1: Một bệnh nhân có tuổi từ 40-< 60, thời gian khởi phát >1,5 tháng, mổ lần đầu, thể tích khối u < 70 cm³, chụp MRI: khối u dạng đặc, giải phẫu bệnh là u sao bào độ II, không có phù não, có đột biến gen *IDH* ½, lấy u gần như hoàn toàn. Thì ở thời điểm 12 tháng theo dõi xác suất sống là 96% (KTC 95% là 92-99%), 24 tháng theo dõi xác suất sống là 90% (KTC 95% là 83-97%).

Ví dụ 2: Một bệnh nhân >= 60 tuổi, thời gian khởi phát <1,5 tháng, mổ 2 lần, thể tích u < 70 cm³, chụp MRI: khối u dạng đặc, giải phẫu bệnh là u sao bào độ II, không có phù não, không có đột biến gen *IDH* ½, lấy u gần như hoàn toàn. Thì ở thời điểm 12 tháng theo dõi xác suất sống là 91% (KTC 95% là 83-100%), 24 tháng theo dõi xác suất sống là 79% (KTC 95% là 63-99%).

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

1. Tỷ lệ đột biến gen *IDH1/2*:

Tỷ lệ đột biến gen *IDH1/2* của u tế bào thần kinh đệm lan tỏa là: 42,3%, đột biến *IDH1* chiếm tỷ lệ 95,12%, 4,88% là đột biến gen *IDH2*. Đột biến gen *IDH1* G395A, chiếm tỷ lệ cao nhất 93,29% trong số các đột biến gen *IDH1/2*. Tỷ lệ đột biến gen *IDH1/2* trong u sao bào lan tỏa độ II, độ III, u nguyên bào thần kinh đệm, u tế bào thần kinh đệm ít nhánh độ II, III, u hỗn hợp sao bào và u tế bào thần kinh đệm ít nhánh độ II, III lần lượt là: 62,37%, 51%, 25,6%, 33,3%, 100%, 75%, 100%.

2. Các yếu tố liên quan đến đột biến gen *IDH1/2* là:

Tuổi: bệnh nhân có đột biến gen *IDH1/2* có độ tuổi thấp hơn so với không đột biến

Thời gian khởi phát: bệnh nhân có đột biến gen *IDH1/2* có thời gian khởi phát kéo dài so với không đột biến.

Động kinh: bệnh nhân có đột biến gen *IDH1/2* có tỉ lệ động kinh cao hơn so với không đột biến

Yếu liệt vận động: Bệnh nhân không có đột biến gen *IDH1/2* có tỉ lệ yếu liệt vận động cao hơn so với có đột biến.

Vị trí thùy trán và vùng không chức năng có tỉ lệ đột biến gen *IDH1/2* cao hơn so với các vị trí khác.

Khối u hóa nang, có xuất huyết, nằm ở vùng chức năng và bất cân quang nhiều có tỉ lệ đột biến gen *IDH1/2* thấp hơn so với nhóm không đột biến.

UTBTKĐLT độ ác thấp có tỉ lệ đột biến cao hơn so với u có độ ác tính cao hơn.

3. Tiên lượng sống còn:

Bệnh nhân có đột biến *IDH1/2* có thời gian sống 50% sau 48 tháng trong khi nhóm không có đột biến thời gian này là 24 tháng.

Các yếu tố khác ảnh hưởng đến tiên lượng bao gồm mức độ phẫu thuật lấy u (lấy hoàn toàn và gần hoàn toàn tiên lượng sống lâu hơn so với nhóm chỉ sinh thiết hoặc lấy một phần khối u), giải phẫu bệnh (u nguyên bào thần kinh đệm nguy cơ tử vong tăng 2,12 lần so với u sao bào độ II với $p < 0,001$). Ngoài ra tuổi ≥ 60 tăng nguy cơ tử vong 1,84 lần với $p=0,01$ so với tuổi < 40 , thời gian khởi phát bệnh $\leq 1,5$ tháng tăng nguy cơ tử vong 1,83 lần với $p < 0,001$ so với thời gian khởi phát $> 1,5$ tháng, bệnh nhân phẫu thuật lần đầu tăng nguy cơ tử vong 2,24 lần với $p < 0,001$ so với các trường hợp được phẫu thuật từ 2 lần trở lên.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN

1. Trần Kim Tuyên, Hoàng Anh Vũ, Phan Thị Xinh và cs (2020), “Xác định đột biến gen IDH1/2 của u tế bào thần kinh đệm lan tỏa bằng kỹ thuật giải trình tự gen”, *Tạp chí Y học thực hành*, 1129(3), tr. 27-30.
2. Trần Kim Tuyên, Huỳnh Lê Phương, Võ Tấn Sơn và cs (2020),” Kết quả điều trị phẫu thuật 389 trường hợp u tế bào thần kinh đệm lan tỏa ở người trưởng thành”, *Tạp chí Y học thực hành*, 1129(3), tr. 43-47.