

# ĐÁNH GIÁ TÁC ĐỘNG CỦA ĐỘT BIẾN GEN *IDH1* VÀ SỰ METHYL HÓA GEN *MGMT* ĐẾN THỜI GIAN SỐNG THÊM TOÀN BỘ TRÊN BỆNH NHÂN U NGUYÊN BÀO THẦN KINH ĐỆM

Kiều Đình Hùng<sup>1</sup>, Đặng Thị Ngọc Dung<sup>1</sup>, Đồng Văn Hệ<sup>2</sup>

Lê Vũ Huyền Trang<sup>1</sup>, Ngô Diệu Hoa<sup>1</sup>

Nguyễn Thị Dinh<sup>1</sup> và Phạm Thị Hương Trang<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Đột biến gen *IDH1* (*IDH1-m*) và sự methyl hóa gen *MGMT* (*Methyl-MGMT*) là những dấu ấn sinh học phân tử đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng đối với bệnh nhân mắc u nguyên bào thần kinh đệm hiện nay. Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu được thực hiện trên 129 bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm được phẫu thuật cắt bỏ khối u tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ năm 2017 đến năm 2021. Kết quả nghiên cứu cho thấy tuổi < 65 ( $p = 0,003$ ), *IDH1-m* ( $p = 0,036$ ) và *Methyl-MGMT* ( $p = 0,043$ ) là những yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm toàn bộ (OS); OS ở bệnh nhân nhóm *Methyl-MGMT* & *IDH1-m* (trung vị 20,5 tháng) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm *Methyl-MGMT* hoặc *IDH1-m* (trung vị 9,6 tháng) và nhóm *UnMethyl-MGMT* & *IDH1-wt* (trung vị 5,8 tháng) với  $p = 0,007$ .

**Từ khóa:** Đột biến gen *IDH1*, methyl hóa gen *MGMT*, u nguyên bào thần kinh đệm, thời gian sống thêm toàn bộ.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào thần kinh đệm là một trong các khối u não phổ biến nhất hiện nay. Bệnh nhân mắc loại ung thư này thường có tiên lượng không tốt do sự tiến triển nhanh chóng và xâm lấn vào các tổ chức mô não và thần kinh của khối u trong hộp sọ. Thời gian sống trung bình chỉ 15 tháng ngay cả khi được điều trị tích cực bằng phẫu thuật cắt bỏ tối đa và hóa xạ trị bổ trợ. Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sống trên 5 năm ít hơn 5%.<sup>1</sup> Bên cạnh đó, hơn 50% bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm tái phát sớm trong vòng 7 tháng sau khi bắt đầu điều trị và sự đề kháng trị liệu của khối u dẫn

đến tiên lượng rất dè dặt, với tỉ lệ sống thêm 6 tháng và 12 tháng tương ứng chỉ là 60 - 70% và 20 - 30%.<sup>2</sup>

Theo Phân loại khối u hệ thống thần kinh trung ương của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2016, *IDH1* được sử dụng như một dấu ấn để phân loại u nguyên bào thần kinh đệm. *IDH1* cũng đóng một vai trò quan trọng trong tiên lượng đối với bệnh nhân mắc bệnh u nguyên bào thần kinh đệm hiện nay.<sup>3</sup> Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) ở bệnh nhân có *IDH1-m* đều cao hơn so với bệnh nhân có *IDH1-wt*.<sup>4-6</sup> Ngoài việc tiên lượng, đột biến *IDH1* còn là một đích ngắm cho các phương pháp điều trị u nguyên bào thần kinh đệm. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm có *IDH1-m* đáp ứng điều trị với liệu pháp xạ trị hoặc hóa trị tốt hơn bệnh nhân

Tác giả liên hệ: Phạm Thị Hương Trang

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: huongtrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 10/06/2024

Ngày được chấp nhận: 25/06/2024

có *IDH1-wt*.<sup>4-6</sup>

Sự methyl hóa của vùng promoter gen O-methylguanin-DNA methyl-transferase (*MGMT*) được tìm thấy ở 35 - 45% bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm.<sup>7</sup> Tình trạng methyl hóa *MGMT* cũng được phát hiện phần lớn ở khối u não có đột biến gen *IDH1*, liên quan tới tỷ lệ sống kéo dài hơn, phụ thuộc vào hóa hoặc xạ trị.<sup>8-11</sup> Bên cạnh vai trò tiên lượng, các nghiên cứu về sự methyl hóa gen *MGMT* trên bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm còn có thể dự báo khả năng đáp ứng trong điều trị bằng temozolomide (TMZ). Những bệnh nhân không có tăng cường methyl hóa gen *MGMT* (UnMethyl-*MGMT*) thường ít đáp ứng với TMZ, nên nghiên cứu các phác đồ điều trị khác bằng cách thay thế TMZ bằng một thuốc mới.<sup>12</sup>

Tại Việt Nam, việc ứng dụng vai trò của di truyền học trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị còn hạn chế, vì vậy việc quản lý bệnh nhân theo mô hình cá nhân hóa vẫn đang ở mức độ sơ khai. Hiện nay, có rất ít nghiên cứu tập trung vào các biến đổi di truyền của riêng nhóm bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm. Nghiên cứu của Trần Kim Tuyền (2022) chỉ đánh giá tác động riêng lẻ của đột biến gen *IDH1/2* trên bệnh nhân u thần kinh đệm lan tỏa.<sup>13</sup> Nghiên cứu của Trần Anh Đức (2023) đã phối hợp cả 3 gen *IDH*, *TP53* và *MGMT* trên nhóm bệnh nhân rộng hơn là u thần kinh đệm bậc cao.<sup>14</sup> Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá tác động của đột biến gen *IDH1* và sự methyl hóa gen *MGMT* đến thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

129 bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm mới mắc chẩn đoán theo phân loại mô bệnh học của WHO năm 2007 thỏa mãn các tiêu chí

lựa chọn, đã được phẫu thuật tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ năm 2017 đến năm 2021 để đảm bảo thu thập đủ cỡ mẫu và theo dõi thời gian sống của bệnh nhân.<sup>15</sup>

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Từ 18 tuổi trở lên.
- Có mẫu mô đúc paraffin và tiêu bản tương ứng kèm theo.
- Không có hình ảnh tổn thương trên tiêu bản của bất kỳ khối u, ung thư cơ quan nào khác ngoài u nguyên bào thần kinh đệm.

- Có đầy đủ thông tin nghiên cứu.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

Không đáp ứng bất kỳ tiêu chí nào của tiêu chuẩn lựa chọn.

## 2. Phương pháp

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, hồi cứu.

**Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 01/2020 đến tháng 08/2023.

**Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Trường Đại học Y Hà Nội.

**Cỡ mẫu:** Cỡ mẫu được tính theo công thức:

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

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu.

p: tỷ lệ đột biến *IDH1*, lấy p = 0,12.<sup>16</sup>

$\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê.

Z: Sai lầm loại 1 ở mức độ  $1-\alpha/2$  (Z = 1,96).

$\Delta$ : khoảng chênh lệch tuyệt đối ( $\Delta = 0,05$ ).

Cỡ mẫu tối thiểu theo công thức là 112, thực tế thu thập được 129 mẫu.

**Các biến số/chỉ số nghiên cứu:** tuổi (năm), giới, đột biến gen *IDH1*, tình trạng methyl hóa gen *MGMT*, thời gian sống thêm toàn bộ (thời gian tính bằng tháng, từ khi bệnh nhân được phẫu thuật lấy u não đến thời điểm bệnh nhân

tử vong hoặc thời điểm ngừng nghiên cứu).

**Cách lấy mẫu bệnh phẩm:** Soi tiêu bản mô bệnh học để xác định vùng mô não chứa nhiều tế bào khối u và ít hoại tử (thực hiện bởi bác sĩ giải phẫu bệnh), đục lấy phần mô đã được khoanh vùng cho vào ống eppendorf đậy nắp kín và bảo quản ở nhiệt độ phòng.

#### Một số quy trình thực hiện:

**Tách chiết DNA từ mô đúc paraffin:** DNA được tách chiết từ mô đúc paraffin sử dụng QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Đức). Mẫu đạt tiêu chuẩn khi nồng độ DNA > 50 ng/ $\mu$ L và  $OD_{260nm}/OD_{280nm} = 1,8 - 2,0$  (được đo bằng máy Nanodrop 2000c - Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, US). Mẫu DNA sau tách được bảo quản ở nhiệt độ  $-20^{\circ}\text{C}$  cho đến khi được phân tích gen.

**Xác định đột biến gen IDH1 bằng kỹ thuật giải trình tự gen trực tiếp (Sanger Sequencing):** sử dụng cặp mồi 5'-AATGTTGGCGTCAAATGTGC-3' và 5'-TTCATACCTTGCTTAATGGGTGT-3' để khuếch đại exon 4 của gen IDH1 bằng kỹ thuật PCR. Sản phẩm PCR tiếp tục được tinh sạch và giải trình tự theo phương pháp của Sanger trên máy ABI 3500. Kết quả được phân tích bằng phần mềm CLC Main WorkBench và được so sánh với dữ liệu gene bank (NG\_023319).

**Xác định sự methyl hóa gen MGMT bằng kỹ thuật MSP**

- Kỹ thuật chuyển bisulfit: DNA mô sau khi

được tách chiết sẽ được chuyển bisulfit bởi EpiMark® Bisulfite Conversion Kit (NEB, MA, USA).

- PCR đặc hiệu methyl hóa (MSP): sử dụng cặp mồi đặc hiệu để khuếch đại gen MGMT.<sup>17</sup> Thành phần phản ứng MSP (thể tích 25 $\mu$ L) bao gồm: 5X EpiMark® Hot Start Taq Reaction Buffer (5 $\mu$ L); 0,2 $\mu$ mol/L deoxyribonucleoside triphosphate (dNTP) mix; 0,025 U/ $\mu$ L EpiMark® Hot Start Taq DNA Polymerase (NEB, MA, USA); 2 $\mu$ L DNA sau chuyển bisulfit (< 1000ng); 20pmol/L mỗi cặp mồi. Sản phẩm của phản ứng MSP được đánh giá bằng điện di trên gel agarose 3%.

#### Xử lý số liệu

Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0, sử dụng các test thống kê với khoảng tin cậy 95%. Phân tích sống còn đơn biến bằng kiểm định log-rank và vẽ biểu đồ Kaplan-Meier. Phân tích sống còn đa biến bằng mô hình hồi quy Cox.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Mọi thông tin nghiên cứu được thu thập một cách trung thực và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu. Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức Nghiên cứu Y sinh học - Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận theo số IRB-VN01.001/IRB00003121/FWA 00004148 ngày 17 tháng 03 năm 2020.

## III. KẾT QUẢ

**Bảng 1. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ với tuổi, giới, đột biến gen IDH1 và sự methyl hóa gen MGMT**

OS (tháng) Đặc điểm	n	Phân tích đơn biến				Phân tích đa biến			
		Median	SE	95%CI	p	HR	95%CI	p	
Nhóm tuổi	≥ 65 tuổi	23	5,4	1,1	3,2 - 7,6	0,001	2,0	1,3 - 3,3	0,003
	< 65 tuổi	106	10,5	1,7	7,2 - 13,8				
Giới	Nam	79	9,6	1,4	6,9 - 12,4	0,609	1,1	0,8 - 1,7	0,531
	Nữ	50	8,9	3,5	2,1 - 15,6				

OS (tháng) Đặc điểm	n	Phân tích đơn biến				Phân tích đa biến			
		Median	SE	95%CI	p	HR	95%CI	p	
IDH1	IDH1-wt	114	8,5	1,1	6,3 - 10,6	0,022	2,0	1,0 - 4,0	0,036
	IDH1-m	15	20,5	2,6	15,4 - 25,7		1		
MGMT	UnMethyl	29	6,6	0,8	5,0 - 8,2	0,043	1,6	1,0 - 2,5	0,043
	Methyl	100	10,5	1,5	7,5 - 13,4		1		

Median: Trung vị; SE: Standard Error (Sai số chuẩn của Median); HR: Hazard ratio (Tỷ suất nguy cơ); 95%CI: Confidence interval of 95% (Khoảng tin cậy 95%)

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $52,6 \pm 13,7$  (năm), trong đó nhóm tuổi < 65 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (82%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,6/1. Có 15/129 (11,6%) bệnh nhân có đột biến gen *IDH1* c.G395A (R132H) và đều ở dạng dị hợp tử. Sự methyl hóa gen *MGMT* gặp ở 100 bệnh nhân (chiếm 77,5%).

Phân tích sống còn đơn biến cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ trung vị của bệnh nhân < 65 tuổi (10,5 tháng); *IDH1*-m (20,5 tháng) và Methyl-*MGMT* (10,5 tháng) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi (5,4 tháng,

$p = 0,001$ ); *IDH1*-wt (8,5 tháng,  $p = 0,022$ ) và UnMethyl-*MGMT* (6,6 tháng,  $p = 0,043$ ).

Phân tích sống còn đa biến cho thấy, bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi hoặc có *IDH1*-wt có nguy cơ tử vong cao hơn khoảng 2 lần so với bệnh nhân < 65 tuổi ( $p = 0,003$ ) hoặc có *IDH1*-m ( $p = 0,036$ ). Bệnh nhân có UnMethyl-*MGMT* có nguy cơ tử vong cao hơn khoảng 1,6 lần so với bệnh nhân có Methyl-*MGMT* ( $p = 0,043$ ).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 giới.

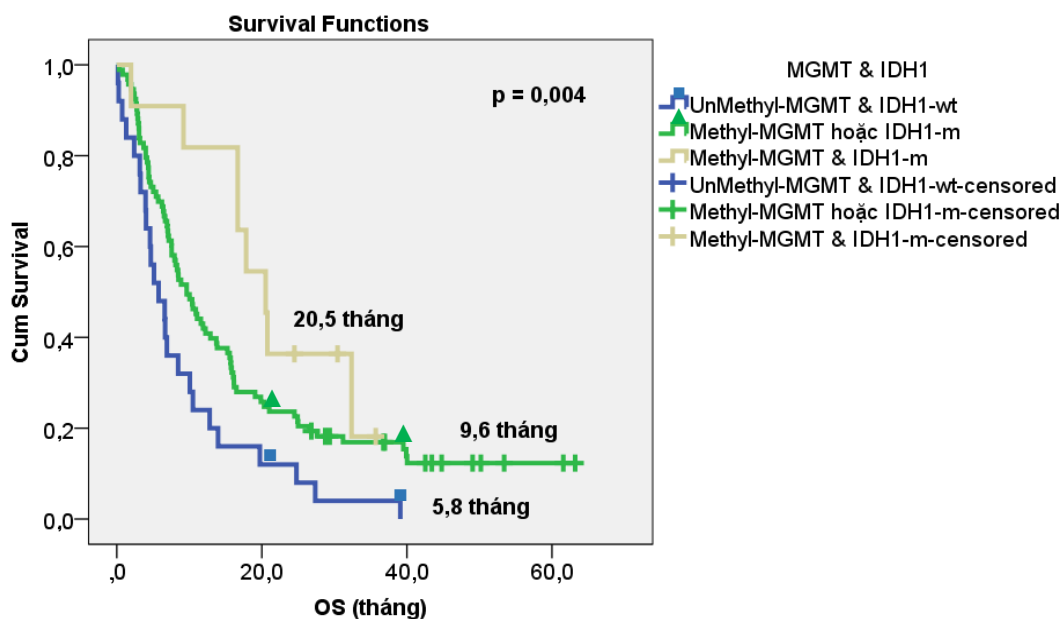
**Bảng 2. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ với sự kết hợp của đột biến gen *IDH1* và sự methyl hóa gen *MGMT***

Tình trạng gen	OS (tháng)	n	Median	SE	95%CI	p
UnMethyl- <i>MGMT</i> & <i>IDH1</i> -wt		25	5,8	1,6	2,7 - 8,9	0,004
Methyl- <i>MGMT</i> hoặc <i>IDH1</i> -m		93	9,6	1,3	7,1 - 12,2	
Methyl- <i>MGMT</i> & <i>IDH1</i> -m		11	20,5	2,3	16,1 - 25,0	

Thời gian sống thêm toàn bộ giữa các nhóm khi kết hợp đột biến gen *IDH1* và sự methyl hóa gen *MGMT* có sự khác biệt đáng kể với  $p = 0,004$ ; cụ thể: nhóm bệnh nhân Methyl-*MGMT* & *IDH1*-m có thời gian sống thêm toàn bộ dài nhất, trung vị là 20,5 tháng. Tiếp theo là nhóm bệnh nhân có Methyl-*MGMT* hoặc *IDH1*-m với thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 9,6 tháng. Nhóm bệnh nhân có UnMethyl-*MGMT* &

*IDH1*-wt có thời gian sống thêm toàn bộ ngắn nhất, trung vị là 5,8 tháng (Biểu đồ 1).

Bảng 3 cho kết quả: Tỷ lệ sống sót sau 2 năm, 3 năm và 5 năm của 129 bệnh nhân trong nghiên cứu lần lượt là 21,7%; 14,8% và 9,9%. Bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi có tỷ lệ sống sót sau 2 năm chỉ đạt 4,3% và sau 3 năm là 0%; trong khi đó có 12% bệnh nhân < 65 tuổi sống sót sau 5 năm.



Biểu đồ 1. Đường cong sống còn Kaplan-Meier về thời gian sống thêm toàn bộ giữa các nhóm kết hợp đột biến gen *IDH1* và sự methyl hóa gen *MGMT*

Bảng 3. Tỷ lệ sống sót lâu dài liên quan đến một số yếu tố

Bệnh nhân	n	Tỷ lệ sống sót sau:			
		2 năm	3 năm	5 năm	
Tất cả bệnh nhân	129	21,7%	14,8%	9,9%	
Nhóm tuổi	≥ 65 tuổi	4,3%	0%	0%	
	< 65 tuổi	25,5%	18,1%	12%	
Giới	Nam	21,4%	13,9%	7%	
	Nữ	20%	15,7%	13,1%	
<i>IDH1</i>	<i>IDH1</i> -wt	19,3%	12,9%	8,6%	
	<i>IDH1</i> -m	40%	26,7%	#	
<i>MGMT</i>	UnMethyl	13,8%	10,3%	0%	
	Methyl	23%	16,3%	11,8%	
Phối hợp <i>MGMT</i> và <i>IDH1</i>	UnMethyl- <i>MGMT</i> & <i>IDH1</i> -wt	25	8%	0%	0%
	Methyl- <i>MGMT</i> hoặc <i>IDH1</i> -m	89	22,6%	16,9%	12,3%
	Methyl- <i>MGMT</i> & <i>IDH1</i> -m	11	36,4%	18,2%	#

Dấu "#": không xác định được tỷ lệ sống sót (do không đánh giá được tình trạng sống còn của các bệnh nhân còn sống sau thời điểm ngừng nghiên cứu)

Tỷ lệ sống sót sau 2 năm, 3 năm ở nhóm bệnh nhân có đột biến gen *IDH1* lần lượt là 40%; 26,7%; cao hơn ở nhóm không có đột biến gen *IDH1* với tỷ lệ lần lượt là 19,3% và

12,9%.

Tỷ lệ sống sót sau 2 năm, 3 năm và 5 năm ở nhóm bệnh nhân có Methyl-MGMT lần lượt là 23%; 16,3% và 11,8%; cao hơn ở nhóm UnMethyl-MGMT, lần lượt là 13,8%; 10,3% và 0%.

Khi phân tích phối hợp tình sự methyl hóa gen *MGMT* và đột biến gen *IDH1*, tỷ lệ sống sót sau 2 năm và 3 năm ở nhóm bệnh nhân có Methyl-MGMT & *IDH1*-m cao nhất, với tỷ lệ lần lượt là 36,4% và 18,2%; tỷ lệ này ở nhóm Methyl-MGMT hoặc *IDH1*-m lần lượt là 22,6% và 16,9%; thấp nhất ở nhóm UnMethyl-MGMT & *IDH1*-wt là 8% và 0%.

#### IV. BÀN LUẬN

Thời gian sống thêm toàn bộ là một trong những tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả điều trị ở bệnh nhân ung thư, đặc biệt đối với những ung thư tiến triển nhanh, thời gian tái phát ngắn như u nguyên bào thần kinh đệm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi chẩn đoán, đột biến gen *IDH1* và sự methyl hóa gen *MGMT* đã cho thấy đây là những yếu tố đóng vai trò tiên lượng với thời gian sống thêm ở những bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm. Nhóm bệnh nhân có tuổi < 65 có thời gian sống thêm dài hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân lớn tuổi hơn (10,5 tháng so với 5,4 tháng với  $p < 0,05$  ở cả phân tích đơn biến và đa biến). Tỷ lệ sống sót sau 2 năm ở nhóm bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi chỉ là 4,3% và không có ai sống sót sau 3 năm, trong khi ở nhóm bệnh nhân < 65 tuổi tỷ lệ sống sót lâu dài cao hơn đáng kể (2 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 25,5%; 18,1%; và 12%). Những bệnh nhân lớn tuổi có sự suy giảm về thể trạng và chức năng của các cơ quan, thêm vào đó thái độ dè dặt và sự tuân thủ đối với các phương pháp điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật cũng hạn chế hơn có thể là những nguyên nhân dẫn đến kết quả như trên.

Khi phân tích đa biến, đột biến gen *IDH1* và

sự methyl hóa gen *MGMT* đều cho thấy đây là những yếu tố tiên lượng độc lập đến thời gian sống thêm toàn bộ (Bảng 1), kết quả này cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới.<sup>9,10</sup> Dựa vào kết quả đó, chúng tôi muốn đưa ra một mô hình tiên lượng hữu ích hơn cho các bác sĩ lâm sàng với sự kết hợp của cả 2 gen. Do đó, chúng tôi đã phân loại bệnh nhân thành 3 nhóm: Methyl-MGMT & *IDH1*-m, Methyl-MGMT hoặc *IDH1*-m, UnMethyl-MGMT & *IDH1*-wt. Nhóm bệnh nhân có tình trạng Methyl-MGMT & *IDH1*-m có thời gian sống thêm toàn bộ dài nhất, trung vị là 20,5 tháng. Tiếp theo là nhóm bệnh nhân có tình trạng Methyl-MGMT hoặc *IDH1*-m với thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 9,6 tháng. Nhóm bệnh nhân có tình trạng UnMethyl-MGMT & *IDH1*-wt có thời gian sống thêm toàn bộ ngắn nhất, trung vị là 5,8 tháng. Khi kết hợp cả 2 gen để ước tính tỷ lệ sống sót lâu dài sau 2 năm, 3 năm và 5 năm, nhóm bệnh nhân có tình trạng Methyl-MGMT & *IDH1*-m cũng có tỷ lệ sống cao hơn so với nhóm Methyl-MGMT hoặc *IDH1*-m và cao hơn đáng kể so với nhóm UnMethyl-MGMT & *IDH1*-wt. Nghiên cứu của Molenaar và cộng sự được công bố năm 2014 cũng có kết quả tương đồng với nhóm bệnh nhân Methyl-MGMT & *IDH1*-m có thời gian sống lâu nhất (trung bình 1311 ngày, 95%CI: 196 - 2426), tiếp theo là bệnh nhân có Methyl-MGMT hoặc *IDH1*-m (trung bình 331 ngày, 95%CI: 218 - 444) và bệnh nhân UnMethyl-MGMT & *IDH1*-wt có thời gian sống sót ngắn nhất (trung bình 199 ngày, 95%CI: 163 - 235). Sự kết hợp của cả hai gen này tiên lượng tốt hơn đáng kể so với việc đánh giá đột biến *IDH1* hoặc tăng cường methyl hóa *MGMT* đơn lẻ ( $p < 0,0001$  và  $p < 0,008$ ).<sup>10</sup> Trong một nghiên cứu khác của Millward và cộng sự, thời gian sống thêm toàn bộ của 3 nhóm bệnh nhân Methyl-MGMT & *IDH1*-m, Methyl-MGMT hoặc *IDH1*-m, UnMethyl-MGMT & *IDH1*-wt cũng có

sự khác biệt đáng kể, lần lượt là 16,9 tháng, 11,1 tháng, 5,5 tháng với  $p < 0,05$ .<sup>18</sup> Trong nhiều báo cáo tổng quan, đột biến gen *IDH1* và tình trạng methyl hóa gen *MGMT* đã được mô tả có liên quan chặt chẽ với nhau. Đột biến gen *IDH1* làm thay đổi vi môi trường của khối u dẫn đến có thể trực tiếp hoặc gián tiếp thúc đẩy quá trình điều hòa di truyền biểu sinh trong đó có cả sự methyl hóa của gen *MGMT*.<sup>3</sup> Vai trò của sự methyl hóa gen *MGMT* cũng phụ thuộc vào tình trạng đột biến gen *IDH1*, cụ thể tình trạng tăng cường methyl hóa gen *MGMT* có thể dự đoán khả năng đáp ứng với hóa trị liệu Temozolomide ở những bệnh nhân đột biến gen *IDH1* nhưng chỉ có vai trò tiên lượng ở những bệnh nhân không có đột biến.<sup>9</sup> Hạn chế lớn nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân sau khi phẫu thuật đều được chuyển đi các bệnh viện khác để điều trị bổ trợ, dẫn đến khó khăn trong việc theo dõi và đánh giá đáp ứng điều trị của bệnh nhân. Nghiên cứu được thực hiện trong thời gian đại dịch COVID-19 diễn ra căng thẳng nên cũng ảnh hưởng ít nhiều đến sự tuân thủ điều trị và gián đoạn quá trình chăm sóc y tế. Trong tương lai cần tiến hành thêm các nghiên cứu để khẳng định vai trò của đột biến gen *IDH1* và sự methyl hóa gen *MGMT* đối với việc tiên lượng và dự đoán đáp ứng điều trị, tiến tới cá nhân hóa trong việc điều trị bổ trợ ở những bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 129 bệnh nhân mới được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm cho thấy tuổi  $< 65$  ( $p = 0,003$ ), *IDH1*-m ( $p = 0,036$ ) và Methyl-*MGMT* ( $p = 0,043$ ) là những yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm toàn bộ (OS); OS ở bệnh nhân nhóm Methyl-*MGMT* & *IDH1*-m (trung vị 20,5 tháng) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Methyl-*MGMT* hoặc *IDH1*-m (trung vị 9,6 tháng) và nhóm UnMethyl-*MGMT* & *IDH1*-wt (trung vị 5,8 tháng)

với  $p = 0,007$ . Sự xuất hiện đột biến gen *IDH1* và tăng cường methyl hóa gen đem lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân, tuy nhiên vai trò cụ thể của chúng đối với chẩn đoán, đáp ứng điều trị vẫn cần được nghiên cứu thêm và cần thiết phải có sự phối hợp giữa các chuyên ngành để có thể đánh giá một cách toàn diện.

## Lời cảm ơn

Nghiên cứu được thực hiện dưới sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Bộ Y tế theo quyết định phê duyệt số 369/QĐ-BYT ngày 19 tháng 01 năm 2021. Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Trường Đại học Y Hà Nội đã hỗ trợ để chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, et al. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2017;18(1):3-9. doi:10.22034/APJCP.2017.18.1.3
2. Lönn S, Klæboe L, Hall P, et al. Incidence trends of adult primary intracerebral tumors in four Nordic countries. *Int J Cancer*. 2004;108(3):450-455. doi:10.1002/ijc.11578
3. Turcan S, Rohle D, Goenka A, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature*. 2012;483(7390):479-483. doi:10.1038/nature10866
4. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *N Engl J Med*. 2009;360(8):765-773. doi:10.1056/NEJMOA0808710
5. Tran AN, Lai A, Li S, et al. Increased sensitivity to radiochemotherapy in IDH1 mutant glioblastoma as demonstrated by serial quantitative MR volumetry. *Neuro-Oncol*. 2014;16(3):414-420. doi:10.1093/neuonc/not198

6. Wahl DR, Dresser J, Wilder-Romans K, et al. Glioblastoma Therapy Can Be Augmented by Targeting IDH1-Mediated NADPH Biosynthesis. *Cancer Res.* 2017;77(4):960-970. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-2008
7. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
8. Wick W, Meisner C, Hentschel B, et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology*. 2013;81(17):1515-1522. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a95680
9. Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, et al. Relationship between Tumor Enhancement, Edema, IDH1 Mutational Status, MGMT Promoter Methylation, and Survival in Glioblastoma. *Am J Neuroradiol*. 2012;33(7):1349-1355. doi:10.3174/ajnr.A2950
10. Molenaar RJ, Verbaan D, Lamba S, et al. The combination of IDH1 mutations and MGMT methylation status predicts survival in glioblastoma better than either IDH1 or MGMT alone. *Neuro-Oncol*. 2014;16(9):1263-1273. doi:10.1093/neuonc/nou005
11. Andreas von D, Andrey K, Christian H. The Next Generation of Glioma Biomarkers: MGMT Methylation, BRAF Fusions and IDH1 Mutations. *Brain Pathology*. Accessed October 6, 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1750-3639.2010.00454.x>
12. Hegi ME, Stupp R. Withholding temozolomide in glioblastoma patients with unmethylated MGMT promoter-still a dilemma? *Neuro-Oncol*. 2015;17(11):1425-1427. doi:10.1093/neuonc/nov198
13. Trần Kim Tuyền. Nghiên cứu đột biến gen *IDH1/2* của u nguyên bào thần kinh đệm lan tỏa ở người trưởng thành. Luận án Tiến sĩ Y học. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh; 2022.
14. Trần Anh Đức. Nghiên cứu đột biến gen *IDH*, *P53*, methyl hóa promoter gen *MGMT* và kết quả điều trị u tế bào thần kinh đệm bậc cao. Luận án Tiến sĩ y học. Học viện Quân y; 2023.
15. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007;114(2):97-109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4
16. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008;321(5897):1807-1812. doi:10.1126/science.1164382
17. Jovanović N, Mitrović T, Cvetković VJ, et al. Prognostic significance of MGMT promoter methylation in diffuse glioma patients. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2019;33(1):639-644. doi:10.1080/13102818.2019.1604158
18. Millward CP, Brodbelt AR, Haylock B, et al. The impact of MGMT methylation and IDH-1 mutation on long-term outcome for glioblastoma treated with chemoradiotherapy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(10):1943-1953. doi:10.1007/s00701-016-2928-8



## Summary

# EVALUATING THE IMPACT OF *IDH1* GENE MUTATION AND *MGMT* GENE METHYLATION ON OVERALL SURVIVAL TIME IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA

Mutation of the *IDH1* gene (*IDH1*-m) and methylation of the *MGMT* gene (Methyl-*MGMT*) are molecular genetic markers that play a crucial role in the prognosis of patients with glioblastoma. A cross-sectional, retrospective study was conducted on 129 patients with glioblastoma who underwent tumor resection at Viet Duc University Hospital and Hanoi Medical University Hospital from 2017 to 2021. The results of the study showed that age < 65 ( $p = 0.003$ ), *IDH1*-m ( $p = 0.036$ ), and Methyl-*MGMT* ( $p = 0.043$ ) are independent prognostic factors for overall survival (OS). OS in the Methyl-*MGMT* & *IDH1*-m group (median 20.5 months) was significantly higher compared to the Methyl-*MGMT* or *IDH1*-m group (median 9.6 months) and the UnMethyl-*MGMT* & *IDH1*-wt group (median 5.8 months) with  $p = 0.007$ .

**Keywords:** *IDH1* gene mutation, *MGMT* gene methylation, Glioblastoma, overall survival.