

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN SỸ LÁNH

**NGHIÊN CỨU PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC  
U THẦN KINH ĐỆM LAN TỎA CỦA NÃO  
THEO WHO 2007**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN SỸ LÁNH

**NGHIÊN CỨU PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC  
U THẦN KINH ĐỆM LAN TỎA CỦA NÃO  
THEO WHO 2007**

Chuyên ngành: Giải phẫu bệnh và pháp y

Ngành: Khoa học y sinh Mã số: 9720101

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

CÁN BỘ HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS. Nguyễn Phúc Cương

2. TS. Nguyễn Thúy Hương

**HÀ NỘI - 2022**

## LỜI CẢM ƠN

*Luận án này được hoàn thành đã nhận được sự giúp đỡ của nhiều cơ quan, tập thể, các Quý Thầy, Cô và các đồng nghiệp cùng với sự cố gắng, nỗ lực của bản thân. Nhân dịp này, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:*

*- Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý và Đào tạo sau Đại học, Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội.*

*- Đảng ủy, Ban Giám đốc và các Khoa, Phòng của Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.*

*Đã giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.*

*Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:*

*- PGS.TS. Nguyễn Phúc Cường, nguyên Trưởng khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, người thầy đã hết lòng dạy bảo, giúp đỡ, dìu dắt và hướng dẫn tôi trong học tập, nghiên cứu, cũng như tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong cuộc sống và công việc.*

*- TS. Nguyễn Thúy Hương, nguyên Phó trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường ĐH Y Hà Nội, người cũng đã hết lòng dạy bảo, hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong học tập và nghiên cứu.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn:*

*- PGS.TS. Tạ Văn Tờ, Trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội. TS. Lưu Sỹ Hùng, nguyên Trưởng Bộ môn Y Pháp - Trường Đại học Y Hà Nội. PGS.TS. Lê Đình Roanh, nguyên Phó trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường ĐH Y Hà Nội. PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng, nguyên Trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội, nguyên Giám đốc Trung tâm Giải phẫu bệnh và Tế bào học Bệnh viện Bạch Mai. PGS.TS. Trần Văn Hợp, nguyên Trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội. BSCKII. Phạm Kim Bình, nguyên Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, nguyên Phó trưởng Bộ môn Y Pháp. BSCKI. Đào Thế Tân, nguyên Phó trưởng Bộ môn Y Pháp - Trường ĐH Y Hà Nội. BSCKII. Trương Nam Chi, nguyên Trưởng phòng TCCB Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. PGS.TS. Đồng Văn Hề, Phó giám đốc Bệnh viện, Giám đốc Trung tâm PTTK, Trưởng khoa PTTK1 Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. PGS.TS.*

*Dương Đại Hà, Phó trưởng Bộ môn Ngoại - Trường Đại học Y Hà Nội. PGS.TS. Lê Trung Thọ, Giảng viên cao cấp Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội, nguyên Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Trung Ương. PGS.TS. Bùi Thị Mỹ Hạnh, Phó trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội.*

*Những người thầy đã tận tình dạy bảo, hướng dẫn, đóng góp nhiều ý kiến và cung cấp nhiều tài liệu quý báu cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án này.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn:*

*- Các nhà khoa học trong và ngoài Hội đồng khoa học, các nhà khoa học phản biện độc lập đã giành nhiều thời gian để đánh giá và đóng góp các ý kiến quý báu cho tôi để hoàn thành luận án này.*

*- Tập thể cán bộ viên chức của Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức và Bộ môn Y Pháp, Trường ĐHY Hà Nội qua các thời kỳ. Các thầy, các cô cùng toàn thể cán bộ, viên chức của Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội.*

*Đã giúp đỡ tôi rất nhiều và cung cấp các tư liệu quý báu cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn và tri ân tới các bệnh nhân, những người không may mắn bị bệnh đã cung cấp cho tôi các tư liệu quý để nghiên cứu và hoàn thành luận án này.*

*Tôi vô cùng biết ơn công lao sinh thành và dưỡng dục của Cha, Mẹ đã dành cho tôi. Tôi không thể không nhắc tới những tình cảm của Anh, Chị, Em, Người thân trong đại gia đình và Người bạn đời yêu thương của hai con, đã luôn chia sẻ, động viên, giúp đỡ và đồng hành cùng tôi trong cuộc sống, trong quá trình học tập và thực hiện đề tài này.*

*Tôi xin gửi tới toàn thể các Anh, Chị, Các bạn đồng nghiệp và bạn bè lời biết ơn chân thành vì đã dành cho tôi những tình cảm và sự giúp đỡ quý báu.*

*Hà Nội, ngày 22 tháng 8 năm 2022*

**Nguyễn Sỹ Lánh**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Sỹ Lánh, nghiên cứu sinh khóa 34 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Giải phẫu bệnh và Y Pháp, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Nguyễn Phúc Cương và TS. Nguyễn Thúy Hương.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 22 tháng 8 năm 2022*

**Người cam đoan**

**Nguyễn Sỹ Lánh**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

CHT	: Cộng hưởng từ
CLVT	: Chụp cắt lớp vi tính
EGF	: Yếu tố tăng trưởng biểu bì
GFAP	: Glial fibrillary acidic protein
OLIG2	: Oligodendrocyte transcription factor
ICD	: Bảng phân loại quốc tế về bệnh tật
IDH	: Dehydrogenase isocitrate
ATRX	: Alpha thalassemia X-linked mental retardation
INA	: Alpha-internexin
MGMT	: O6-methylguanine-DNA methyl transferase
NST	: Nhiễm sắc thể
SB	: Sao bào
TCYTTG	: Tổ chức Y tế Thế giới
UNBTKĐ	: U nguyên bào thần kinh đệm
USB	: U sao bào
UTBTKĐHH	: U tế bào thần kinh đệm hỗn hợp
UTBTKĐIN	: U tế bào thần kinh đệm ít nhánh
UTKĐ	: U thần kinh đệm
UTBTKĐ	: U tế bào thần kinh đệm
VTĐPĐL	: Vi trường độ phóng đại lớn
HMMD	: Hóa mô miễn dịch
WHO	: World Health Organization

## BẢNG ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ VIỆT - ANH, VIỆT - PHÁP

Bệnh u thần kinh đệm lan tỏa bán cầu não	: Gliomatosis cerebri
Chỉ số nhân chia	: Labeling index (LI)
Chụp cắt lớp vi tính	: CT
Chụp Cộng hưởng từ	: MRI
Cơ quan ghi nhận ung thư quốc tế	: IARC
Độ mô học	: Histological grade
Đồng mất đoạn nhiễm sắc thể số 1 nhánh ngắn và số 19 nhánh dài	: 1p19q codeleted
Đột biến gene IDH	: IDH mutant
Hóa mô miễn dịch	: Immunohistochemistry
IDH típ hoang dại	: IDH wildtype
Sao bào phòng kích thước nhỏ	: Minigemistocytes
Tổ chức Y tế Thế giới	: WHO
U loại hỗn hợp biệt hóa thần kinh đệm và biệt hóa neuron ác tính	: Tumeurs glioneurales malignes
U nguyên bào thần kinh đệm	: Glioblastoma
U nguyên bào thần kinh đệm dạng ung thư liên kết	: Gliosarcoma
U nguyên bào thần kinh đệm dạng ung thư liên kết típ biểu mô	: Epitheloid Gliosarcoma
U sao bào lan tỏa	: Diffuse astrocytoma
U sao bào giảm biệt hóa	: Anaplastic astrocytoma
U sao bào lông	: Pilocytic astrocytoma
U sao bào nguyên sinh	: Protoplasmic astrocytoma
U sao bào phòng	: Gemistocytic astrocytoma
U sao bào sợi	: Fibrillary astrocytoma
U sao bào típ nguyên bào thần kinh đệm	: Astroblastoma
U sao bào vàng đa hình	: Pleomorphic xanthoastrocytoma
U sao bào, típ tế bào khổng lồ dưới ống tủy	: Subependymal giant cell astrocytoma

U tế bào thần kinh đệm hỗn hợp gồm tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào	: Oligoastrocytoma
U tế bào thần kinh đệm hỗn hợp gồm tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào giảm biệt hóa	: Anaplastic Oligoastrocytoma
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh	: Oligodendroglioma
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa	: Anaplastic Oligodendroglioma
Giảm biệt hóa	: Anaplasia
U tế bào neuron hệ thần kinh trung ương	: Neurocytoma
U sao bào lan tỏa, đột biến gene IDH	: Diffuse astrocytoma, IDH mutant
U sao bào và u tế bào thần kinh đệm ít nhánh lan tỏa	: Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours
U sao bào lan tỏa, IDH típ hoang dại	: Diffuse astrocytoma, IDH wildtype
U sao bào lan tỏa, không xác định sâu hơn	: Diffuse astrocytoma, NOS
U sao bào dạng lông và thoái hóa nhày	: Pilomyxoid astrocytoma
U thần kinh đệm dạng dây sống của não thất 3	: Chordoid glioma of third ventricle
U thần kinh đệm dạng quanh mạch	: Angiocentric glioma
U nguyên bào thần kinh đệm, không xác định sâu hơn	: Glioblastoma, NOS
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh, không xác định sâu hơn	: Oligodendroglioma, NOS
Nhóm các loại u sao bào khác	: Other astrocytic tumours
Sao bào phồng	: Gemistocytes
Tế bào dạng hạt	: Granular cells
Tế bào tích mỡ	: Lipidized cells
Tổ chức Y Tế Thế giới	: World Health Organization



# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>3</b>
1.1. Phân loại mô bệnh học .....	3
1.1.1. Một số đặc điểm chung.....	3
1.1.2. Phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế Thế giới .....	3
1.1.3. Phân loại độ mô học của u thần kinh đệm.....	7
1.2. Hình ảnh mô bệnh học của u thần kinh đệm lan tỏa.....	9
1.2.1. U sao bào lan tỏa.....	9
1.2.2. U sao bào giảm biệt hóa.....	12
1.2.3. U nguyên bào thần kinh đệm .....	13
1.2.4. U tế bào thần kinh đệm ít nhánh.....	21
1.2.5. U tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa.....	24
1.2.6. U tế bào thần kinh đệm hỗn hợp.....	25
1.2.7. U tế bào thần kinh đệm hỗn hợp giảm biệt hóa.....	26
1.2.8. Các tiêu chuẩn chẩn đoán mô bệnh học u thần kinh đệm lan tỏa...	27
1.3. Các dấu ấn hóa mô miễn dịch trong u thần kinh đệm lan tỏa của não .	29
1.3.1. Glial Fibrillary Acidic Protein .....	29
1.3.2. Oligodendrocyte transcription factor .....	29
1.3.3. Isocitrate Dehydrogenase .....	30
1.3.4. Alpha internexin .....	31
1.3.5. P53 .....	32
1.3.6. Ki67.....	33
1.3.7. Alpha thalassemia X-linked mental retardation .....	34
1.4. Bệnh sinh và phân nhóm mô bệnh học - hóa mô miễn dịch của u thần kinh đệm lan tỏa.....	35
1.4.1. Bệnh sinh của u thần kinh đệm lan tỏa tít phụ thuộc IDH.....	35
1.4.2. Bệnh sinh u nguyên bào thần kinh tít độc lập với IDH .....	36

1.4.3. Những kiểu hình miễn dịch với các dấu ấn hóa mô miễn dịch IDH1, INA và P53 của các u thần kinh đệm lan tỏa.....	37
1.5. Tổng hợp một số những nghiên cứu về u thần kinh đệm lan tỏa của não ở Việt Nam và các nước trên thế giới. ....	38
1.5.1. Nghiên cứu về u thần kinh đệm tại Việt Nam .....	38
1.5.2. Nghiên cứu về u thần kinh đệm lan tỏa tại các nước trên thế giới .	39
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>40</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	40
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	40
2.1.3. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu .....	40
2.1.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu .....	41
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	41
2.2.2. Các biến số và chỉ số dùng trong nghiên cứu .....	41
2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu .....	43
2.3. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0 .....	51
2.4. Hạn chế sai số .....	52
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu.....	52
2.6. Sơ đồ nghiên cứu .....	53
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>54</b>
3.1. Đặc điểm về tuổi, giới và một số dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp của các bệnh nhân u thần kinh đệm lan tỏa của não.....	54
3.1.1. Đặc điểm phân bố theo nhóm tuổi.....	54
3.1.2. Đặc điểm phân bố theo giới tính.....	54
3.1.3. Một số dấu hiệu lâm sàng thường gặp của u thần kinh đệm lan tỏa của não .....	55
3.1.4. Một số đặc điểm cận lâm sàng thường gặp của u thần kinh đệm lan tỏa của não .....	56

3.2. Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của u thần kinh đệm lan tỏa của não theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007 .....	57
3.2.1. Đặc điểm phân bố các típ mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007 .....	57
3.2.2. Đặc điểm phân bố về độ mô học của các u thần kinh đệm lan tỏa.	58
3.2.3. Đặc điểm về tỷ lệ nhân chia của các típ mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa của não .....	58
3.2.4. Đặc điểm hoại tử u của u thần kinh đệm lan tỏa .....	60
3.2.5. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn GFAP của u thần kinh đệm lan tỏa.....	61
3.2.6. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn OLIG2 của u thần kinh đệm lan tỏa .....	61
3.2.7. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn IDH1 của u thần kinh đệm lan tỏa.....	62
3.2.8. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn INA của u thần kinh đệm lan tỏa.....	62
3.2.9. Đặc điểm mất bộc lộ dấu ấn ATRX của u thần kinh đệm lan tỏa ..	63
3.2.10. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn P53 của u thần kinh đệm lan tỏa.....	63
3.2.11. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn Ki67 của u thần kinh đệm lan tỏa.....	64
3.2.12. Đặc điểm bộc lộ của các kiểu hình miễn dịch với nhóm các dấu ấn hóa mô miễn dịch IDH1, INA và P53 của u thần kinh đệm lan tỏa	64
3.3. Mối liên quan giữa bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch của u thần kinh đệm lan tỏa với típ mô bệnh học và độ mô học .....	65
3.3.1. Mối liên quan giữa bộc lộ dấu ấn GFAP với típ mô bệnh học và độ mô học.....	65
3.3.2. Mối liên quan giữa bộc lộ dấu ấn OLIG2 với típ mô bệnh học và độ mô học.....	66
3.3.3. Mối liên quan giữa bộc lộ dấu ấn IDH1 với típ mô bệnh học và độ mô học.....	67
3.3.4. Mối liên quan giữa bộc lộ dấu ấn hóa mô miễn dịch INA với típ mô bệnh học và độ mô học .....	69
3.3.5. Mối liên quan giữa bộc lộ dấu ấn ATRX với típ mô bệnh học và độ mô học.....	70

3.3.6. Mối liên quan giữa bộc lộ dấu ấn P53 với típ mô bệnh học và độ mô học .....	71
3.3.7. Mối liên quan giữa sự bộc lộ của dấu ấn hóa mô miễn dịch Ki67 với típ mô bệnh học và độ mô học.....	73
3.3.8. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch đối với nhóm các dấu ấn IDH1, INA và P53 của u thần kinh đệm lan tỏa với típ mô bệnh học và độ mô học .....	75
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>86</b>
4.1. Đặc điểm về tuổi, giới và một số dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân u thần kinh đệm lan tỏa của não .....	86
4.1.1. Đặc điểm phân bố theo nhóm tuổi.....	86
4.1.2. Đặc điểm phân bố theo giới tính.....	87
4.1.3. Một số dấu hiệu lâm sàng thường gặp của u thần kinh đệm lan tỏa của não .....	88
4.1.4. Một số đặc điểm cận lâm sàng thường gặp của u thần kinh đệm lan tỏa của não .....	88
4.2. Đặc điểm mô bệnh học của u thần kinh đệm lan tỏa của não theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007 .....	90
4.2.1. Phân bố các típ mô bệnh học theo Phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007 .....	90
4.2.2. Đặc điểm phân bố về độ mô học của các u tế bào thần kinh đệm lan tỏa .....	92
4.2.3. Đặc điểm về số lượng nhân chia theo các típ mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa của não .....	94
4.2.4. Đặc điểm hoại tử u của u thần kinh đệm lan tỏa .....	95
4.3. Đặc điểm bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch và mối liên quan với típ mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa của não .....	96
4.3.1. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn GFAP và mối liên quan với típ mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa.....	96

4.3.2. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn OLIG2 và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa.....	97
4.3.3. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn IDH1 và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u tế bào thần kinh đệm lan tỏa.....	97
4.3.4. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn INA và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa .....	100
4.3.5. Đặc điểm mất bộc lộ dấu ấn ATRX và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa.....	103
4.3.6. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn P53 và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa .....	105
4.3.7. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn Ki67 và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa .....	107
4.3.8. Đặc điểm bộc lộ kiểu hình miễn dịch của các dấu ấn IDH1, INA, P53 và mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch với tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa .....	113
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>121</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>123</b>
<b>CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2007 .....	5
Bảng 1.2. Phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2016 .....	6
Bảng 2.1. Bảng các biến số và chỉ số nghiên cứu .....	41
Bảng 2.2. Bảng phân loại típ mô bệnh học của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2007..	45
Bảng 2.3. Bảng các yếu tố mô bệnh học trong phân độ mô học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2007 như sau .....	46
Bảng 2.4. Bảng các kháng thể sử dụng trong nghiên cứu.....	47
Bảng 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi.....	54
Bảng 3.2. Phân bố theo giới tính.....	54
Bảng 3.3. Một số dấu hiệu lâm sàng thường gặp.....	55
Bảng 3.4. Đặc điểm phân bố về vị trí u thần kinh đệm lan tỏa của não .....	56
Bảng 3.5. Đặc điểm về kích thước của u thần kinh đệm lan tỏa của não .....	57
Bảng 3.6. Phân bố típ mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007 .....	57
Bảng 3.7. Phân bố theo độ mô học u thần kinh đệm lan tỏa của não .....	58
Bảng 3.8. Tỷ lệ nhân chia của các típ mô bệnh học u thần kinh đệm lan tỏa của não theo Phân loại TCYTTG (WHO) năm 2007 .....	58
Bảng 3.9. Tỷ lệ nhân chia theo độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa .....	59
Bảng 3.10. Đặc điểm hoại tử u của u thần kinh đệm lan tỏa của não .....	60
Bảng 3.11. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn GFAP của u thần kinh đệm lan tỏa .....	61
Bảng 3.12. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn OLIG2 của u thần kinh đệm lan tỏa .....	61
Bảng 3.13. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn IDH1 của u thần kinh đệm lan tỏa.....	62
Bảng 3.14. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn INA của u thần kinh đệm lan tỏa .....	62
Bảng 3.15. Tỷ lệ mất bộc lộ dấu ấn ATRX của u thần kinh đệm lan tỏa .....	63
Bảng 3.16. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53 của u thần kinh đệm lan tỏa.....	63

Bảng 3.17. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn Ki67 của UTKĐ lan tỏa .....	64
Bảng 3.18. Tỷ lệ bộc lộ kiểu hình miễn dịch của nhóm các dấu ấn IDH1, INA và P53 .....	64
Bảng 3.19. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn GFAP với tít MBH .....	65
Bảng 3.20. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn GFAP với độ mô học .....	66
Bảng 3.21. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn OLIG2 với tít mô bệnh học .....	66
Bảng 3.22. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn OLIG2 với độ mô học .....	67
Bảng 3.23. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn IDH1 với tít MBH .....	67
Bảng 3.24. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn IDH1 với độ mô học.....	68
Bảng 3.25. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn INA với tít MBH .....	69
Bảng 3.26. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn INA với độ mô học.....	70
Bảng 3.27. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn ATRX với tít mô bệnh học.....	70
Bảng 3.28. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn ATRX với độ mô học .....	71
Bảng 3.29. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn P53 với tít mô bệnh học.....	71
Bảng 3.30. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn P53 với độ mô học .....	72
Bảng 3.31. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn Ki67 với tít MBH .....	73
Bảng 3.32. Môi liên quan giữa bộc lộ dấu ấn Ki67 với độ mô học .....	73
Bảng 3.33. Môi liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1 (+), INA (+) và P53(-) theo tít mô bệnh học .....	75
Bảng 3.34. Môi liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1 (+), INA (+) và P53(-) theo theo độ mô học .....	76
Bảng 3.35. Môi liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(+) với tít mô bệnh học .....	76
Bảng 3.37. Môi liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(-) với tít mô bệnh học .....	78
Bảng 3.38. Môi liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(-) với độ mô học .....	79

Bảng 3.39. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(+) với típ mô bệnh học .....	80
Bảng 3.40. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(+) với độ mô học .....	81
Bảng 3.41. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(-) với típ mô bệnh học .....	81
Bảng 3.42. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(-) với độ mô học .....	82
Bảng 3.43. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(+) với típ mô bệnh học .....	82
Bảng 3.44. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(+) với độ mô học .....	83
Bảng 3.45. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(-) với típ mô bệnh học .....	83
Bảng 3.46. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(-) với độ mô học .....	84
Bảng 3.47. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(+) với típ mô bệnh học .....	84
Bảng 3.48. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(+) với độ mô học .....	85
Bảng 4.1. Kết quả nghiên cứu của các Tác giả trên thế giới về phân bố độ mô học của u tế bào thần kinh đệm lan tỏa:.....	93
Bảng 4.2. Kết quả nghiên cứu của các tác giả về độ mô học và chỉ số Ki67/112	



## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC tìm điểm cut off tỷ lệ nhân chia phân biệt UTKĐ độ 2 với độ 3.....	59
Biểu đồ 3.2. Đường cong ROC tìm điểm cut off tỷ lệ nhân chia phân biệt....	60
Biểu đồ 3.3. Đường cong ROC tìm điểm cut off Ki67 phân biệt UTKĐ độ 2 với UTKĐ độ 3. ....	74
Biểu đồ 3.4. Đường cong ROC tìm điểm cut off Ki67 phân biệt UTKĐ độ 3 với UTKĐ độ 4. ....	74

## DANH MỤC ẢNH

Ảnh 1.1. U sao bào sợi. ....	10
Ảnh 1.2. U sao bào sợi, có vi nang. ....	10
Ảnh 1.3. U sao bào sợi, dương tính.....	10
Ảnh 1.4. U sao bào độ thấp, tỷ lệ Ki67 thấp. ....	10
Ảnh 1.5. U sao bào phòng, bào tương rộng ưa toan. ....	11
Ảnh 1.6. Hình ảnh tế bào lympho xâm nhập quanh mạch máu. ....	11
Ảnh 1.7. Tế bào u dương tính mạnh với dấu ấn GFAP. ....	11
Ảnh 1.8. Tế bào u dương tính với dấu ấn P53. ....	11
Ảnh 1.9. U sao bào nguyên sinh. ....	12
Ảnh 1.10. U sao bào giảm biệt hóa, với mật độ tăng, nhân tăng sắc.....	13
Ảnh 1.11. Tế bào u dương tính mạnh với GFAP. ....	13
Ảnh 1.12. U sao bào giảm biệt hóa, tỷ lệ Ki67 tăng cao. ....	13
Ảnh 1.13. Hình ảnh vi thể u nguyên bào thần kinh đệm với các ổ hoại tử u hình bản đồ.....	14
Ảnh 1.14. Hình ảnh vi thể của u nguyên bào thần kinh đệm với ổ hoại tử rộng và vi huyết khối.....	14
Ảnh 1.15. U nguyên bào thần kinh đệm với các tế bào u sắp xếp thành hình giả tuyến.....	15
Ảnh 1.16. U nguyên bào thần kinh đệm với vùng quanh ổ hoại tử rất giàu tế bào. ....	16
Ảnh 1.17. U nguyên bào thần kinh đệm với các tế bào khổng lồ và hợp bào.....	17
Ảnh 1.18. U nguyên bào thần kinh đệm với các tế bào u dạng tế bào hạt.....	18
Ảnh 1.19. Ổ nhỏ tế bào u dị sản vảy. ....	19
Ảnh 1.20. Dương tính với Cytokeratin. ....	19
Ảnh 1.21. Hình ảnh tăng sinh tế bào nội mạc mạch dạng cuộn.....	19
Ảnh 1.22. Nhuộm ngấm bạc (reticuline) thấy tăng sinh cấu trúc sợi. ....	19

Ảnh 1.23. U nguyên bào thần kinh với tế bào u dương tính với GFAP. ....	20
Ảnh 1.24. Tế bào u có tỷ lệ Ki67 tăng cao.....	20
Ảnh 1.25. U nguyên bào thần kinh với thành phần gồm các tế bào nhỏ, tỷ lệ phân chia rất cao, nhuộm HMMD với Ki67 tăng cao. ....	20
Ảnh 1.26. U nguyên bào thần kinh đệm có thành phần tế bào thần kinh đệm ít nhánh.....	21
Ảnh 1.27. U có hình ảnh tổ ong điển hình. ....	22
Ảnh 1.28. Tế bào u với bào tương sáng, màng nhân rõ ranh giới. ....	22
Ảnh 1.29. Hình ảnh đám lắng đọng canxi nhỏ quanh u.....	23
Ảnh 1.30. Hình ảnh mạch máu hình dấu chân gà. ....	23
Ảnh 1.31. Tế bào u loại vi sao bào dương tính với GFAP. ....	24
Ảnh 1.32. Hình ảnh tăng tỷ lệ phân chia, Ki67 tăng cao. ....	24
Ảnh 1.33. U tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa, tăng tỷ lệ phân chia. .	25
Ảnh 1.34. Tế bào u dương tính đa dạng với GFAP. ....	25
Ảnh 1.35. Hình ảnh tăng sinh mạch máu.....	25
Ảnh 1.36. Tăng sinh các tế bào nội mạc mạch máu. ....	25
Ảnh 1.37. U tế bào thần kinh đệm hỗn hợp gồm hai thành phần đứng cạnh nhau khá riêng biệt nhau.....	26
Ảnh 1.38. Thể hỗn hợp gồm cả hai loại tế bào xen kẽ nhau.....	26
Ảnh 1.39. U tế bào thần kinh đệm hỗn hợp giảm biệt hóa, tăng sinh các tế bào nội mạc mạch. ....	27
Ảnh 1.40. Vùng biệt hóa sao bào sợi. ....	27
Ảnh 1.41. Vùng biểu hiện tế bào thần kinh đệm ít nhánh điển hình. ....	27
Ảnh 1.42. Vùng biệt hóa sao bào phòng.....	27

## ĐẶT VẤN ĐỀ

U thần kinh đệm (UTKĐ) xuất hiện ở bất kỳ vị trí nào trong não như thùy thái dương, thùy đỉnh, thùy chẩm, cầu não, thân não và tiểu não. UTKĐ bao gồm UTKĐ bậc thấp và UTKĐ bậc cao. UTKĐ bậc thấp hay UTKĐ khu trú như u sao bào lông với độ mô học là 1 và được cho là loại u chỉ phát triển tại chỗ không lan tràn. UTKĐ lan tỏa hay UTKĐ bậc cao hơn thì sẽ phát triển xâm nhập lan tỏa và tăng độ ác tính theo thời gian hoặc ngay từ khi xuất hiện đã mang đặc điểm của một UTKĐ ác tính cao như u nguyên bào thần kinh đệm (UNBTKĐ) nguyên phát. Những UTKĐ ác tính độ 3 gồm: u sao bào (USB) giảm biệt hoá, u tế bào thần kinh đệm ít nhánh (UTBTKĐIN) giảm biệt hoá và u tế bào thần kinh đệm hỗn hợp tế bào ít nhánh và sao bào (UTBTKĐHH) giảm biệt hoá. Bệnh u thần kinh đệm lan tỏa bán cầu não độ 2 và độ 3. U tế bào thần kinh đệm (UTBTKĐ) giảm biệt hoá chiếm 30 đến 40% các UTKĐ độ cao. UTKĐ gặp ở tất cả các nhóm tuổi nhưng hay gặp nhất ở nhóm tuổi từ 40 đến 50 tuổi. Nam giới gặp nhiều hơn nữ giới, với USB giảm biệt hoá thì tỷ lệ nam/nữ từ 1,2 đến 1,8 và thời gian sống thêm trung bình là từ 12 đến 24 tháng.<sup>1,2</sup> UNBTKĐ đa hình thái là tổn thương đại diện nhất cho nhóm UTKĐ độ 4 và là khối u não nguyên phát thường gặp nhất, chiếm 15% các khối u nội sọ, chiếm 50-60% các UTKĐ nói chung và 20% các trường hợp UNBTKĐ có nhiều vị trí. UNBTKĐ gặp ở tất cả các lứa tuổi với đỉnh của độ tuổi từ 45 đến 70 tuổi và nam giới thường gặp nhiều hơn nữ. Thời gian sống thêm trung bình là từ 8-15 tháng.<sup>1,2</sup>

Hiện nay với sự phát triển nhanh của khoa học, có nhiều phương pháp điều trị khác nhau được phát triển nhằm mục đích kéo dài thời gian sống thêm của người bệnh UTKĐ lan tỏa như: phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, gama knife, liệu pháp điều trị đích, liệu pháp vaccine, liệu pháp tế bào gốc ... Để áp dụng hiệu

quả các phương pháp đó, chúng ta phải đưa ra được chẩn đoán xác định và định tính mô bệnh học chính xác theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTC) và sau đó tiếp tục đánh giá từng trường hợp cụ thể có hay không có những yếu tố sinh học thuận lợi cho tiên lượng sống thêm, có đáp ứng tốt với các phương pháp điều trị hay không như: có đột biến gen IDH1; có hiện tượng đồng mất đoạn nhiễm sắc thể (NST) số 1 nhánh ngắn và 19 nhánh dài; có đột biến gen p53 hay biểu hiện gen p53 quá mức. Những yếu tố này sẽ giúp dự đoán tiên lượng chính xác hơn với từng bệnh nhân cụ thể và giúp đưa ra được các phương án điều trị phù hợp với từng bệnh nhân. Nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) là rất cần thiết và đóng một vai trò trong phân loại chính xác tính mô bệnh học theo bảng phân loại của TCYTTC, ngoài ra còn đưa ra được những thông tin về nhóm các yếu tố sinh học thuận lợi (nhóm kiểu hình miễn dịch) để phục vụ cho điều trị cá thể hóa. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “***Nghiên cứu phân loại mô bệnh học u thần kinh đệm lan tỏa của não theo WHO 2007***”.

Nhằm mục đích:

- 1. Mô tả đặc điểm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch của u thần kinh đệm lan tỏa của não theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2007.***
- 2. Phân tích mối liên quan giữa sự bộc lộ dấu ấn Hóa mô miễn dịch với tính mô bệnh học và độ mô học ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.***

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. Phân loại mô bệnh học**

##### ***1.1.1. Một số đặc điểm chung***

U não là thuật ngữ có tính quy ước để chỉ các u trong sọ, thuộc hệ thống thần kinh trung ương. Với một tỷ lệ mắc hàng năm là 6 - 7 trường hợp/100.000 dân, UTKĐ ác tính là khối u hay gặp nhất của u nguyên phát ở hệ thần kinh trung ương, chiếm hơn một nửa ở người lớn<sup>3</sup> và là một trong số 10 nguyên nhân tử vong do ung thư hàng đầu.<sup>4</sup> Theo cơ quan ghi nhận ung thư quốc tế (IARC), hàng năm tỷ lệ mắc u não từ 3 - 5/100.000 dân và con số này ngày càng tăng. Tần suất mắc bệnh chủ yếu gặp ở 2 nhóm tuổi từ 3 - 12 và 40 - 70 tuổi. Mỗi năm ở Pháp gặp 3.000 bệnh nhân UTKĐ ác tính.<sup>2,5</sup> Tại Mỹ tỷ lệ mắc u não là 4,5/100.000 dân, 1 tỷ lệ tử vong đứng thứ 5 sau các bệnh ung thư gan, ung thư phổi, ung thư dạ dày và ung thư thực quản.<sup>6,7</sup> Ở Việt Nam, theo thống kê năm 2000, tỷ lệ mắc u não chiếm 1,3/100.000 dân và ghi nhận số liệu của Globocan Việt Nam năm 2020, u não chiếm vị trí số 15.<sup>8</sup>

##### ***1.1.2. Phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế Thế giới***

Năm 1926, lý thuyết Bailey và Cushing cho rằng UTKĐ có nguồn gốc từ tế bào phôi thai có khả năng tự biệt hóa, điều này giải thích rõ các típ tế bào khác nhau của UTKĐ.<sup>9</sup> Năm 1949, lý thuyết Kernohan & Al cho rằng UTKĐ có nguồn gốc từ tế bào trưởng thành tự biệt hóa, điều này giải thích độ mô học khác nhau của từng loại UTKĐ khác nhau.<sup>10</sup> Người ta phân loại u não theo tổ chức học, theo nguồn gốc phôi thai học và từ năm 1971 đến 1976 đã có nhiều hội nghị tại Thụy Sĩ của các nhà thần kinh trên thế giới đã đưa ra

bảng phân loại tổ chức học quốc tế của u hệ thống thần kinh trung ương hiện nay. UTKĐ được chia làm hai loại là UTKĐ khu trú và UTKĐ lan tỏa. Có hai cách phân loại chính được sử dụng để phân loại các UTKĐ xâm nhập là: phân loại của TCYTTG và phân loại của St. Anne.<sup>11</sup>

Phân loại TCYTTG dựa trên hai lý thuyết xác định các loại tít mô bệnh học của khối u tùy theo loại tế bào u chiếm ưu thế và độ mô học dựa theo các dấu hiệu giảm biệt hóa. Phân loại của TCYTTG đầu tiên được đề xuất vào năm 1979, lần thứ hai vào năm 1993, lần thứ ba vào năm 2000, lần thứ tư vào năm 2007 và lần mới nhất vào năm 2016 và 2021. Phân loại vào các năm 1993, 2000 và 2007 mới chỉ dựa trên nền tảng mô bệnh học đơn thuần. Phân loại năm 2016 và mới nhất 2021 thì đã có sự tích hợp yếu tố sinh học và di truyền học phân tử giống như phân loại của các loại u khác của hệ thống phân loại của TCYTTG. Hiện nay, tính đến năm 2021, các bác sĩ lâm sàng đang sử dụng phiên bản thứ 5 của WHO đã được sửa đổi, kết hợp với những tiến bộ gần đây về bệnh học phân tử. Phiên bản sửa đổi thứ 5, được cập nhật để bắt kịp kiến thức ngày càng nhiều của lĩnh vực này. Mỗi khối u có tên chính thức theo WHO, mã ICD-O.

Phân loại của Saint-Anne lần đầu tiên được đưa ra vào năm 1987, dựa trên công việc thực tế của PJ. Kelly và C. Daumas-Duport để trả lời các mẫu sinh thiết u não của các nhà chẩn đoán hình ảnh về thần kinh cho phép: Xác định cấu trúc không gian của UTKĐ như thể xâm nhập, thể đặc hoặc thể hỗn hợp; Xác định các cách thức của sự phát triển u; Xác định lại các tiêu chuẩn chẩn đoán, đặc biệt đối với UTBTĐIN và UTBTĐHH và đánh giá tính đại diện của mẫu bệnh phẩm. Phân loại này dựa vào cấu trúc không gian của UTKĐ gồm 3 thành phần: Thành phần u đặc; Các tế bào u đứng rời rạc xâm nhập nhu mô não lành và cấu trúc hỗn hợp là sự kết hợp cả thành phần u đặc và thành phần u xâm nhập lan tỏa.

**Bảng 1.1. Phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007**

<b>Loại u</b>	<b>Mã ICD</b>	<b>Độ mô học</b>
<b>U sao bào</b>		
+ U sao bào lông	9421/1	I
U sao bào dạng lông thoái hóa nhày	9425/3*	II
U sao bào tít tế bào khổng lồ dưới ống tủy	9384/1	I
U sao bào vàng đa hình	9424/3	II
U sao bào lan tỏa	9400/3	II
+ U sao bào sợi	9420/3	II
+ U sao bào nguyên sinh	9410/3	II
+ U sao bào phòng	9411/3	II
U sao bào giảm biệt hóa	9401/3	III
U nguyên bào thần kinh đệm	9440/3	IV
+ U nguyên bào thần kinh đệm tít tế bào khổng lồ	9441/3	IV
+ U thần kinh đệm dạng sarcoma	9442/3	IV
Bệnh u thần kinh đệm lan tỏa bán cầu não	9381/3	IV
<b>Nhóm u tế bào thần kinh đệm ít nhánh</b>		
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh	9450/3	II
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa	9451/3	III
<b>Nhóm u thần kinh đệm hỗn hợp</b>		
U thần kinh đệm hỗn hợp gồm tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào	9382/3	II
U thần kinh đệm hỗn hợp gồm tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào giảm biệt hóa	9382/3	III



**Bảng 1.2. Phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2016**

Loại u	Mã ICD	Độ mô học
U sao bào và u tế bào thần kinh đệm ít nhánh lan tỏa		
U sao bào lan tỏa, đột biến gene IDH	9400/3	II
+ U sao bào phòng, đột biến gene IDH	9411/3	II
U sao bào lan tỏa, IDH tít hoang dại	9400/3	II
U sao bào lan tỏa, không xác định sâu hơn	9400/3	II
U nguyên bào thần kinh đệm, IDH tít hoang dại	9440/3	IV
+ U nguyên bào thần kinh đệm tít tế bào khổng lồ	9441/3	IV
+ U thần kinh đệm dạng ung thư liên kết	9442/3	IV
+ U thần kinh đệm dạng ung thư liên kết, tít biểu mô	9440/3	IV
U nguyên bào thần kinh đệm, đột biến gene IDH	9445*/3	IV
U nguyên bào thần kinh đệm, không xác định sâu hơn	9440/3	IV
U sao bào lan tỏa ở vùng đường giữa, đột biến H3K27M	9385/3*	IV
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh, đột biến IDH và mất đoạn 1p19q	9450/3	II
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh, không xác định sâu hơn	9450/3	II
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa, đột biến IDH và đồng mất đoạn nhiễm sắc thể 1p và 19q	9451/3	III
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa, không xác định sâu hơn	9451/3	III
U thần kinh đệm hỗn hợp gồm tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào, không xác định sâu hơn	9382/3	II
U thần kinh đệm hỗn hợp gồm tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào giảm biệt hóa, không xác định sâu hơn	9382/3	III
Nhóm các loại u sao bào khác		
U sao bào lông	9421/1	I
+ U sao bào dạng lông và thoái hóa nhày	9425/3*	II
U sao bào tít tế bào khổng lồ dưới ống tủy	9384/1	I
U sao bào vàng đa hình	9424/3	II
U sao bào vàng đa hình giảm biệt hóa	9424/3	III
Các loại u thần kinh đệm khác		
U thần kinh đệm dạng dây sống của não thất 3	9444/1	II
U thần kinh đệm dạng quanh mạch	9431/1	I
U nguyên sao bào	9430/1	III

### ***1.1.3. Phân loại độ mô học của u thân kinh đệm***

Ấn bản đầu tiên của Bảng phân loại quốc tế về bệnh (ICD) vào năm 1993. Hiện tại chúng ta đang áp dụng ICD-10, bắt đầu được đưa vào sử dụng tại Hoa Kỳ trong năm 2015 và được điều chỉnh hàng năm. Hệ thống phân độ mô học theo TCYTTG cũng dựa trên các tiêu chuẩn về mô bệnh học tương tự như hệ thống St. Anne-Mayo như sau: Bất thường về nhân tế bào (Nhân không điển hình); Nhân chia; Tăng sinh các tế bào nội mô, không phải tăng sinh mạch máu; Hoại tử u. Hệ thống phân độ ác tính theo St. Anne-Mayo sẽ có bốn độ của khối u: Độ 1 là các khối u không có bất kỳ tiêu chuẩn nào; Độ 2 là các khối u có một tiêu chuẩn, thường là tiêu chuẩn “Nhân không điển hình”; Độ 3 là các khối u có hai tiêu chuẩn, thường là: “Nhân không điển hình” và “Nhân chia”; Độ 4 là các khối u có ba hoặc bốn tiêu chuẩn.<sup>11,12</sup>

#### ***Phân độ mô học của TCYTTG thì UTKĐ có bốn loại như sau:***

- + UTKĐ độ I: phát triển chậm, không ác tính về mặt sinh học của tế bào u và thời gian sống thêm dài.
- + UTKĐ độ II: phát triển tương đối chậm nhưng đôi khi tái phát như các khối u độ cao hơn, có thể lành tính hoặc ác tính.
- + UTKĐ độ III: u ác tính và thường tái phát như các khối u ác tính cao.
- + UTKĐ độ IV: u phát triển nhanh chóng và ác tính rất cao, xâm nhập mạnh.

Ngoài ra, TCYTTG cũng xác định các loại tấp mô bệnh học của khối u tùy theo loại tế bào u chiếm ưu thế và độ mô học dựa theo các dấu hiệu giảm biệt hóa. Phân loại này đã được thay đổi bổ xung vào các năm 1993, 2000, 2007 và 2016 đã có tích hợp yếu tố sinh học và di truyền học phân tử.

*Các yếu tố mô bệnh học được đưa ra trong phân loại năm 2007 như sau:*

<b>Loại u theo WHO</b>	<b>Độ biệt hóa</b>	<b>Mật độ tế bào</b>	<b>Nhân không điển hình</b>	<b>Nhân chia</b>	<b>Hoại tử</b>	<b>Tăng sinh mạch</b>
USB lan tỏa độ 2	Biệt hóa cao	Thấp đến trung bình	Hiếm	Rất hiếm	Không có	Không có
USB giảm biệt hóa độ 3	Giảm biệt hóa từng ổ hoặc lan tỏa	Tăng sinh lan tỏa hoặc từng ổ	Có	Có	Không có	Không có
UNBTKĐ đệm độ 4	Biệt hóa kém	Tăng cao	Nổi bật	Nổi bật	Có	Có
UTBTKĐIN độ 2	Biệt hóa cao	Thấp đến trung bình	Hiếm	Rất hiếm	Không có	Không có
UTBTKĐIN giảm biệt hóa độ 3	Giảm biệt hóa từng ổ hoặc lan tỏa	Tăng sinh lan tỏa hoặc từng ổ	Có	Có	Có thể	Có thể
UTBTKĐHH độ 2	Biệt hóa cao	Thấp đến trung bình	Có thể	Rất hiếm	Không	Không
UTBTKĐHH giảm biệt hóa độ 3	Giảm biệt hóa từng ổ hoặc lan tỏa	Tăng sinh lan tỏa hoặc từng ổ	Có	Có	Có thể	Có thể

## **1.2. Hình ảnh mô bệnh học của u thần kinh đệm lan tỏa**

### **1.2.1. U sao bào lan tỏa**

#### ***Hình ảnh đại thể***

Khối u này thường không rõ ranh giới với xung quanh, thường có hình ảnh đờ đầy nhưng không phá hủy các cấu trúc giải phẫu quanh u. Tổn thương gặp ở vùng chất xám hoặc tại vùng ranh giới chất xám và trắng, ranh giới không rõ ràng, đôi khi gặp hình ảnh nang nhỏ hơn hoặc lớn. Tổn thương nang hóa thường xuất hiện nhất với một vùng xốp gồm nhiều nang kích thước khác nhau. Hình ảnh nang hóa rộng có thể tạo hình ảnh giống thạch hoặc đôi khi dưới dạng một u nang lớn duy nhất có chứa dịch. Các USB phòng hay gặp thể đơn nang lớn có phân tổ chức u bao quanh, có thể thấy đám canxi.

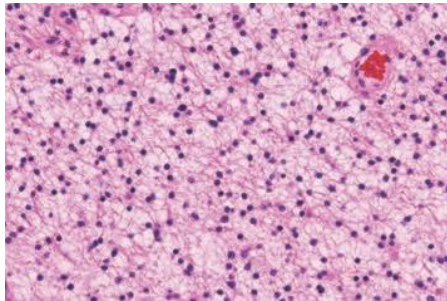
#### ***Hình ảnh mô bệnh học vi thể***

USB lan tỏa gồm các tế bào u loại sao bào sợi hoặc sao bào phòng, chất đệm u lỏng lẻo và đôi khi nang hóa. Mật độ tế bào tăng vừa và thường xuyên có nhân không điển hình. Chỉ số nhân chia nói chung thấp và chỉ dưới một nhân chia/10 vi trường độ phóng đại lớn (VTĐPĐL), nếu tăng lên 2 nhân chia là dấu hiệu cho phép chẩn đoán USB giảm biệt hoá. Hình ảnh mô bệnh học của USB trên tiêu bản HE dựa vào đặc điểm của nhân tế bào có hình bầu dục hoặc hơi thoi dài hoặc hình tròn, đôi khi dạng túi với khối lượng trung bình của chất nhiễm sắc và thường thấy rõ một hạt nhân.

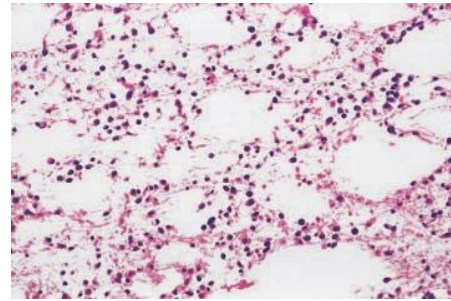
#### **❖ U sao bào sợi**

U sao bào sợi là một thể mô bệnh học thường gặp nhất của USB gồm chủ yếu các sao bào sợi. Hay gặp hình ảnh nhân không điển hình nhưng không có hoạt động phân bào, hoại tử và tăng sinh vi mạch máu. Thường không quá 1 nhân chia/10 VTĐPĐL, nếu nhiều hơn là dấu hiệu của USB giảm biệt hoá. Thường gặp một số ổ sao bào phòng xen kẽ. Mật độ tế bào từ thấp đến trung bình. Bào tương thường rất ít và hầu như không nhận thấy rõ,

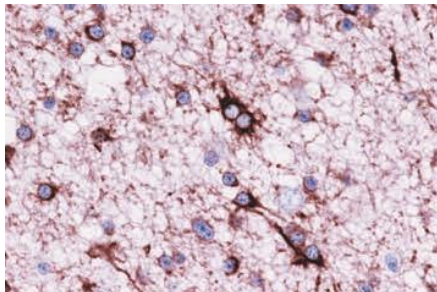
tạo hình ảnh của nhân trần (naked nuclei). Nhân không điển hình với nhân lớn, hình điều xì gà, hoặc tăng chất nhiễm sắc là dấu hiệu mô bệnh học để phân biệt các tế bào khối u với tế bào hình sao bình thường hoặc phản ứng. Dấu hiệu nhân không điển hình là tiêu chuẩn để chẩn đoán USB lan tỏa độ 2 theo TCYTTG vì nhân chia là rất hiếm khi gặp. Các hình ảnh khác: các nhánh bào tương tạo thành chất nền lỏng lẻo, nang hóa chứa dịch dạng nhày, đôi khi mô đệm có dạng sụn. Dấu ấn GFAP luôn bộc lộ rõ cho dù ở các mức độ khác nhau và không phải ở tất cả các tế bào u. Đặc biệt các tế bào tròn nhỏ với bào tương và các nhánh nghèo thường không bộc lộ dấu ấn GFAP. Đặc điểm bộc lộ thông thường của dấu ấn GFAP là một viền mỏng quanh nhân. Các nhánh bào tương tạo một lưới, có hình ảnh dương tính lan tỏa. Hoạt động phân bào thường hiếm gặp trong USB lan tỏa. Theo đó đánh giá tăng trưởng được xác định dựa trên các chỉ số phân chia khi nhuộm HMMD với Ki-67 / MIB-1, thường là ít hơn 4%, với điểm trung bình là 2,5%.



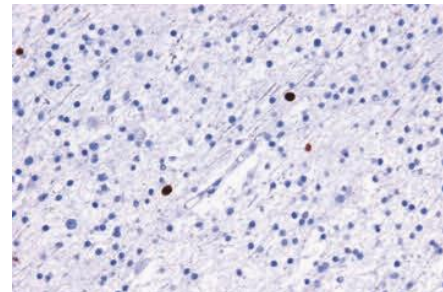
*Ảnh 1.1. U sao bào sợi.<sup>2</sup>*



*Ảnh 1.2. U sao bào sợi, có vi nang.<sup>2</sup>*



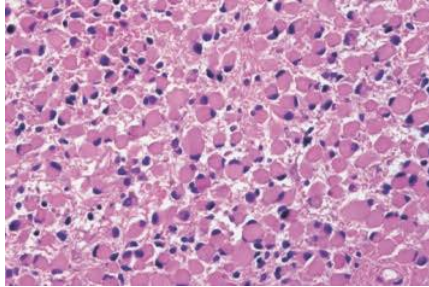
*Ảnh 1.3. U sao bào sợi, dương tính với dấu ấn GFAP.<sup>2</sup>*



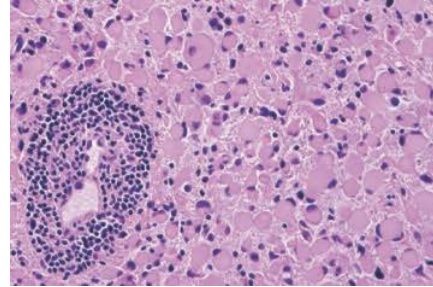
*Ảnh 1.4. U sao bào độ thấp, tỷ lệ Ki67 thấp.<sup>2</sup>*

### ❖ U sao bào bào phòng

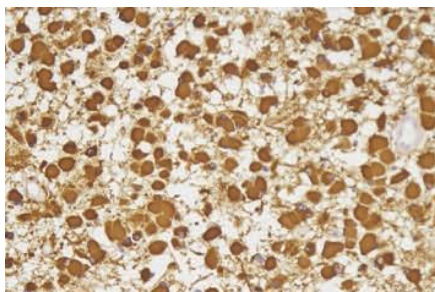
U sao bào phòng được đặc trưng bởi sự hiện diện của sao bào phòng với một số lượng nhất định là trên 20% của tất cả các tế bào khối u vì trong u sao bào sợi thường xuyên gặp một số sao bào phòng. Hình ảnh mô bệnh học điển hình của sao bào phòng là bào tương rộng, ưa toan, hình thủy tinh mờ và có nhiều góc liên kết với nhánh bào tương tạo thành một mạng lưới sợi rất thô. Đây là dấu hiệu để phân biệt với hình ảnh “sao bào phòng nhỏ = minigemistocytes” hay gặp trong UTBTKĐIN. Các sao bào phòng luôn bộc lộ dấu ấn GFAP trong bào tương và nhánh bào tương, luôn bộc lộ dấu ấn P53 và Bcl-2. Nhân tế bào thường nằm lệch, rõ hạt nhân và chất nhiễm sắc đặc. Thường gặp dấu hiệu xâm nhập lymphô bào quanh mạch máu trong u. Hoạt động tăng trưởng được đánh giá bằng chỉ số phân chia khi nhuộm hóa mô miễn dịch với Ki-67 / MIB-1, thường là ít hơn 4%. Mặc dù các biến thể sao bào phòng thường dễ tiến triển tiến tới USB giảm biệt hoá và UNBTKĐ.



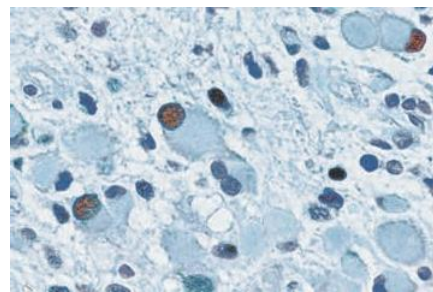
Ảnh 1.5. U sao bào phòng, bào tương rộng ưa toan.<sup>2</sup>



Ảnh 1.6. Hình ảnh tế bào lympho xâm nhập quanh mạch máu.<sup>2</sup>



Ảnh 1.7. Tế bào u dương tính mạnh với dấu ấn GFAP.<sup>2</sup>

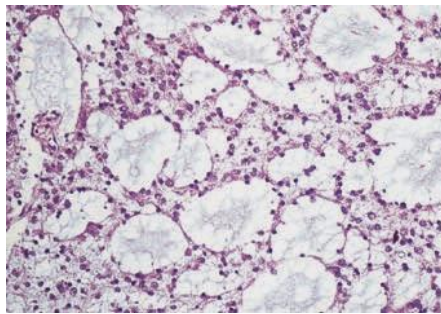


Ảnh 1.8. Tế bào u dương tính với dấu ấn P53.<sup>2</sup>



### ❖ U sao bào nguyên sinh

U sao bào nguyên sinh gồm các tế bào u có thân nhỏ, rất ít nhánh và nghèo bào tương, dương tính rất yếu với GFAP. Mật độ tế bào là thấp và không có phân bào. Thoái hóa nhầy và tạo nang luôn gặp. Nhân đồng dạng, hình bầu dục. Nhuộm HMMD dương tính yếu với GFAP. Một nghiên cứu giải phẫu bệnh - lâm sàng chỉ ra rằng u sao bào nguyên sinh hay gặp ở thùy trán, thái dương. Chỉ số tăng trưởng được xác định bởi các chỉ số Ki67/ MIB-1 là <1%.



Ảnh 1.9. U sao bào nguyên sinh.<sup>2</sup>

### 1.2.2. U sao bào giảm biệt hóa

#### **Hình ảnh đại thể**

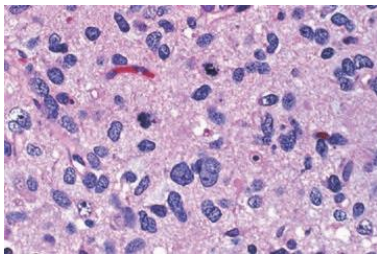
USB giảm biệt hóa luôn có xu hướng xâm nhập vào mô não lành xung quanh mà không phá hủy mô não hoàn toàn. Điều này thường dẫn đến hình ảnh mở rộng ngày càng lớn vùng bị xâm nhập. Hình ảnh nang lớn thường ít gặp nhưng thường xuyên có những vùng tổ chức u đặc và mềm nát ở vách nang. Thường rất khó phân biệt rõ ràng giữa USB giảm biệt hoá độ 3 và một USB lan tỏa độ 2. Trên bề mặt cắt tại vùng có mật độ tế bào cao thường có hình ảnh một khối u rõ rệt và phân biệt rõ ràng với các cấu trúc xung quanh hơn là trong USB lan tỏa độ 2.

#### **Hình ảnh mô bệnh học vi thể**

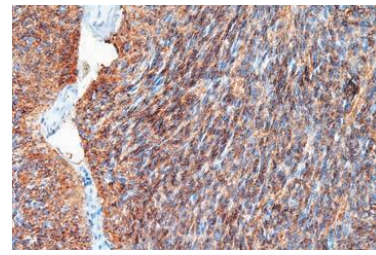
U có các đặc điểm điển hình của một USB xâm nhập lan tỏa: tăng mật độ tế bào, tăng hoạt động phân chia và nhân bất thường rõ. Điều này hữu ích trên sinh thiết nhỏ khi thấy nhân bất thường rất giá trị và thấy một nhân chia cũng gợi ý hoạt động phân chia tăng và chỉ số tăng sinh dựa trên tỷ lệ Ki67 sẽ bổ sung thêm giá trị. Trong các mẫu bệnh phẩm lớn hơn nếu chỉ thấy duy nhất một phân bào là không đủ cho tiêu chuẩn giảm biệt hóa. Tăng mật độ tế bào

lan tỏa hoặc khu trú là một dấu hiệu rất quan trọng. Nếu trong trường hợp u có mật độ thấp mà tăng nhân chia thì cũng đủ để chẩn đoán giảm biệt hóa. Trong quá trình giảm biệt hóa hình thái nhân tế bào trở nên bất thường hơn với sự gia tăng kích thước nhân, hình dạng, co cụm và phân tán chất nhiễm sắc và gia tăng kích thước và số lượng hạt nhân. Dấu hiệu bổ sung cho dấu hiệu giảm biệt hóa là các tế bào u đa nhân và nhân chia bất thường nhưng đây là dấu hiệu không bắt buộc cho độ 3. Theo định nghĩa thì không yêu cầu phải có dấu hiệu tăng sinh vi mạch (mạch đa lớp) và hoại tử u.

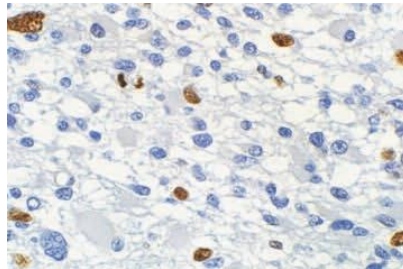
USB giảm biệt hoá thể hiện hoạt động phân bào. Hoạt động tăng sinh dựa trên tỷ lệ dương tính với kháng thể Ki-67 / MIB-1 thường trong khoảng từ 5 đến 10%. Chỉ số có thể thay đổi đáng kể, thậm chí theo từng vùng trong một khối u nhất định.



Ảnh 1.10. U sao bào giảm biệt hóa, với mật độ tăng, nhân tăng sắc.<sup>2</sup>



Ảnh 1.11. Tế bào u dương tính mạnh với GFAP.<sup>2</sup>



Ảnh 1.12. U sao bào giảm biệt hóa, tỷ lệ Ki67 tăng cao.<sup>2</sup>

### 1.2.3. U nguyên bào thần kinh đệm

#### Hình ảnh đại thể

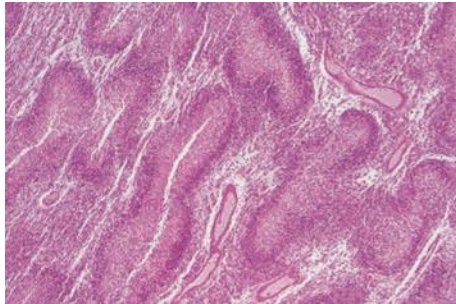
Trong nhiều trường hợp, các khối u thường rất lớn tại thời điểm phát hiện và có thể chiếm nhiều thùy. Các tổn thương thường ở một bên nhưng với u trong thân não và thể chai thì thường ở cả hai bên đối xứng nhau, qua thể chai và dọc theo liềm não về phía thùy thái dương. UNBTKĐ ít khi có giới hạn, bề mặt cắt màu sắc đa dạng với màu xám đục ở ngoại vi và khu vực trung tâm u hoại tử



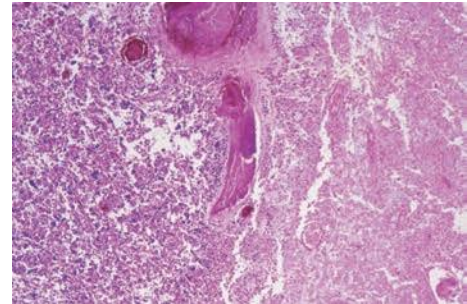
màu vàng. Tuy nhiên mô hoại tử cũng có thể gặp với cấu trúc não liền kề mà không có một vùng trung gian của mô u trên đại thể. Đôi khi gặp hoại tử trung tâm có thể chiếm tới 80% tổng khối u. Thường thấy các ổ đỏ nâu hoặc đỏ sẫm do chảy máu mới hoặc cũ. Nang lớn nếu có thì chứa một chất lỏng đục do các chất hóa lỏng mô u hoại tử. Hầu hết UNBTKĐ nằm trong vùng chất trắng của bán cầu não nhưng đôi khi gặp trường hợp u lan theo màng mềm hoặc tiếp xúc với màng cứng làm cho dễ nhầm với hình ảnh của u di căn. U xâm nhập vỏ não có thể tạo ra một cấu trúc giống các lớp của vỏ não phủ lên một vùng hoại tử trong chất trắng.

### ***Hình ảnh mô bệnh học vi thể***

UNBTKĐ gồm các tế bào kém biệt hóa thường là các sao bào đa hình thái, rất nhiều dị nhân và tăng hoạt động phân bào. Tăng sinh vi mạch máu hoặc hoại tử u là các dấu hiệu chẩn đoán xác định. Hình ảnh mô bệnh học của u rất đa dạng. Trong khi một số trường hợp thấy nhiều tế bào khổng lồ đa nhân hoặc tế bào đồng dạng hoặc rất đa hình thái. Bản chất sao bào của u có thể dễ dàng nhận biết hoặc ít nhất từng ổ nhưng đôi khi khó nhận ra ở những trường hợp rất giảm biệt hóa. Sự không đồng nhất của u đặt ra những thách thức để chẩn đoán mô bệnh học trên mẫu bệnh phẩm sinh thiết kim.



*Ảnh 1.13. Hình ảnh vi thể u nguyên bào thần kinh đệm với các ổ hoại tử u hình bản đồ.<sup>2</sup>*



*Ảnh 1.14. Hình ảnh vi thể của u nguyên bào thần kinh đệm với ổ hoại tử rộng và vi huyết khối.<sup>2</sup>*

### ***Cách phát triển mô u***

Chẩn đoán UNBTKĐ thường dựa trên cách phát triển mô u hơn là dựa vào việc xác định các loại tế bào của khối u. Các tế bào thần kinh đệm không biệt hoá mật độ dày đặc, tăng hoạt động phân bào và tăng sinh mạch máu và hoặc hoại tử u. Sự phân bố của các thành phần chính trong các khối u rất đa

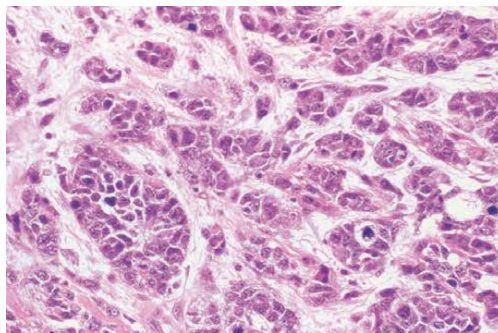
dạng, vùng hoại tử thường ở vị trí trung tâm khối u, các tế bào u quay xung quanh. Các vùng có mật độ tế bào u cao và giàu mạch máu tương ứng với vùng ngấm thuốc cản quang trên phim chụp cộng hưởng từ (CHT). Tăng sinh mạch máu gặp trong toàn bộ tổn thương u cả xung quanh ổ hoại tử và vùng u xâm nhập ở ngoại vi.

### ***Cấu trúc thứ phát***

Các tế bào u có khả năng di căn trong hệ thần kinh trung ương và khi gặp các hàng rào thì chúng tạo nên một cấu trúc thứ phát. Các tế bào u di căn đến và tích lũy trong vùng dưới nhện của vỏ não, ở khu vực dưới ống nội tủy, xung quanh tế bào thần kinh tạo hình ảnh vệ tinh ("satellitosis"), quanh mạch máu. Đây là dấu hiệu có giá trị chẩn đoán cao và cũng có thể được ghi nhận trong bệnh UNBTKĐ vỏ não và UTBTKĐIN giảm biệt hóa. Cấu trúc thứ phát của hầu hết các UNBTKĐ phản ánh con đường di cư của các tế bào u trong hệ thần kinh trung ương. Các khu vực dưới ống nội tủy cũng có thể thấy tế bào xâm nhập đặc biệt là trong giai đoạn cuối của bệnh.

### ***Cấu trúc biểu mô***

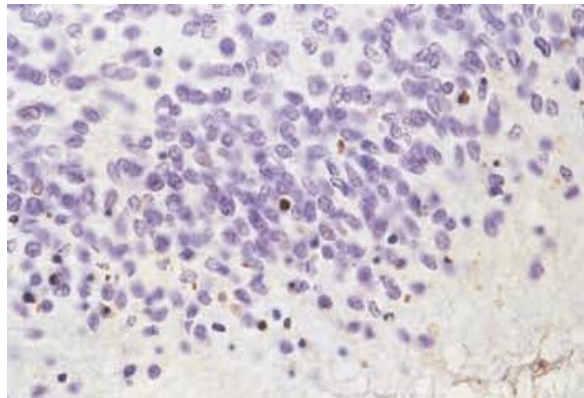
UNBTKĐ chứa một số cấu trúc biểu mô tuyến và cấu trúc giống dễ xương sụn. Những cấu trúc này có nhân lớn hình bầu dục, hạt nhân nổi bật và bào tương rõ ranh giới được gọi là UNBTKĐ "dạng tuyến". Bộc lộ của GFAP trong các vùng này có thể giảm xuống, nhưng bản chất UTKĐ của những cấu trúc này thường khá rõ ràng. Các tế bào biểu mô nhỏ liên kết chặt chẽ ít gặp. Một nền mô đệm nhầy và thành phần 'trung mô' (gliosarcoma) thường gặp.



*Ảnh 1.15. U nguyên bào thần kinh đệm với các tế bào u sắp xếp thành hình giả tuyến.<sup>2</sup>*

### ***Thành phần dày đặc tế bào***

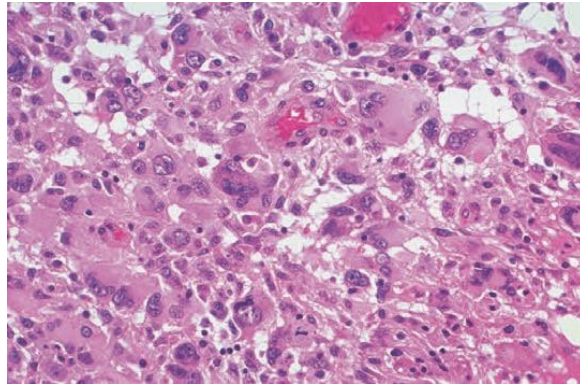
Những tế bào kém biệt hóa có hình thoi, hình tròn hoặc tế bào đa hình có thể thấy với những tế bào sao biệt hóa cao hơn thường nhận thấy rõ, ít nhất là từng ổ. Điều này đặc biệt đúng với u tiến triển từ USB lan tỏa độ 2. Việc chuyển đổi giữa các vùng và vẫn còn nhận được tính chất biệt hóa sao bào và có thể là liên tục hay đột ngột. Sự đa hình tế bào bao gồm sự hình thành các tế bào nhỏ, không biệt hóa, tích mỡ, dạng hạt và khổng lồ. Ngoài ra thường có những vùng tế bào hai cực, tế bào hình thoi tạo thành bó xen kẽ nhau. Sự tập trung các tế bào u rất đa hình với màng bào tương rõ ranh giới và không rõ nhánh tạo hình ảnh giống u di căn.



*Ảnh 1.16. U nguyên bào thần kinh đệm với vùng quanh ổ hoại tử rất giàu tế bào.<sup>2</sup>*

### ***Tế bào khổng lồ đa nhân***

Tế bào khối u đa nhân thường được coi là một dấu hiệu của UNBTKĐ và kích thước ngày càng tăng, đa hình thái. Sự hiện diện của các tế bào khổng lồ đa nhân không phải là luôn có và cũng không liên quan với diễn biến lâm sàng ác tính. Mặc dù biểu hiện tính ác tính nhưng những tế bào này được coi là một loại thay đổi thoái triển. Nếu các tế bào khổng lồ đa nhân chiếm ưu thế trên mô bệnh học được gọi là 'u nguyên bào thần kinh đệm tít tế bào khổng lồ'.



*Ảnh 1.17. U nguyên bào thần kinh đệm với các tế bào khổng lồ và hợp bào.<sup>13</sup>*

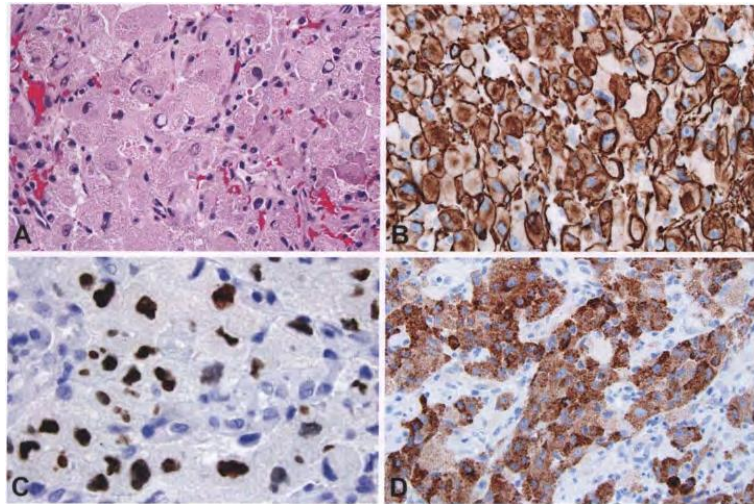
### **Sao bào phòng (Gemistocytes)**

Ở một thái cực khác của UNBTKĐ là biệt hóa theo hướng “sao bào phòng” và “sao bào sợi”. Hình ảnh mô bệnh học điển hình của sao bào phòng là bào tương rộng, ưa toan, thủy tinh mờ và có nhiều góc liên kết với nhánh bào tương tạo thành một mạng lưới sợi thô đây là dấu hiệu để phân biệt với “sao bào phòng nhỏ = minigemistocytes” hay gặp trong u tế bào thần kinh đệm ít nhánh. Các sao bào phòng luôn thể hiện GFAP trong bào tương và nhánh bào tương.

### **Tế bào dạng hạt (Granular cells)**

Tế bào lớn với các hạt trong bào tương, nhuộm P.A.S dương tính, có thể gặp trong UNBTKĐ. Một số hiếm trường hợp gặp nhiều tế bào bọt tạo hình ảnh giống với u thùy sau tuyến yên hoặc ở các cơ quan khác. Tại bán cầu não cũng gặp một số trường hợp chuyển đổi từ tế bào hạt và sao bào, một số khác thì không thấy thành phần sao bào thông thường cho dù có các hạt nhưng tế bào u giống với đại thực bào ăn mỡ và có thể dương tính với CD68 khi nhuộm hóa mô miễn dịch. Một số tế bào có thể dương tính với GFAP tại vùng chu vi bào tương nhưng thường âm tính.





Ảnh 1.18. U nguyên bào thần kinh đệm với các tế bào u dạng tế bào hạt.<sup>13</sup>

### **Tế bào tích mỡ (Lipidized cells)**

Tế bào u chứa các hạt dạng bọt lấp đầy trong bào tương có thể gặp ở UNBTKĐ. Một số ít trường hợp, chúng được mô tả là UTKĐ ác tính giàu tế bào bọt. Tế bào tích mỡ có thể rất to. Nếu tổn thương ở bề mặt vỏ não và ở người trẻ thì có thể nhầm với u sao bào vàng đa hình. Tế bào tích mỡ đôi khi có dạng biểu mô.

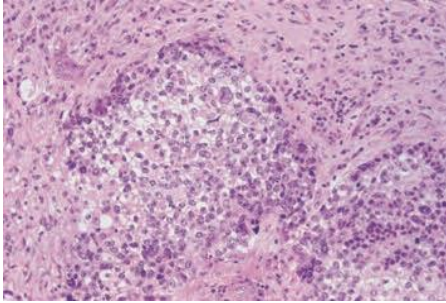
### **Xâm nhập lymphô bào quanh mạch**

Hình ảnh xâm nhập lymphô bào thành vòng quanh mạch máu có thể gặp ở một số trường hợp UNBTKĐ. Đặc biệt ở những vùng giàu sao bào phòng. Tế bào lymphô thường là lymphô T: CD8 chiếm 75%, CD4 chiếm ít hơn. Lymphô B chiếm 10%. Dấu hiệu xâm nhập lymphô bào không phải là một yếu tố tiên lượng.

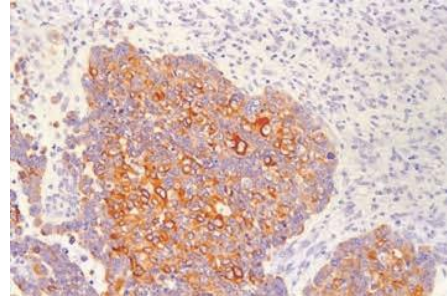
### **Dị sản**

Nói chung dị sản là sự biệt hóa của tế bào từ một hướng biệt hóa này sang một hướng biệt hóa khác. Thường gặp dị sản trong tổn thương tiền ung thư của u biểu mô. Tuy nhiên từ này cũng dùng để mô tả sự biệt hóa lệch hướng. Trong UNBTKĐ thấy có sự bất ổn cao của bộ gen do đó đôi khi gặp các biểu hiện của tế bào biểu mô vảy. Dị sản dạng biểu mô tuyến và dạng vảy

là hai dạng thường gặp nhất. Hình ảnh tạo xương, sụn thực sự có thể gặp ở một số u hệ thần kinh trung ương của trẻ em.



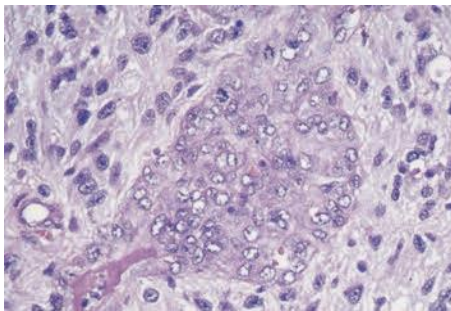
Ảnh 1.19. Ổ nhỏ tế bào u dị sản vảy.<sup>2</sup>



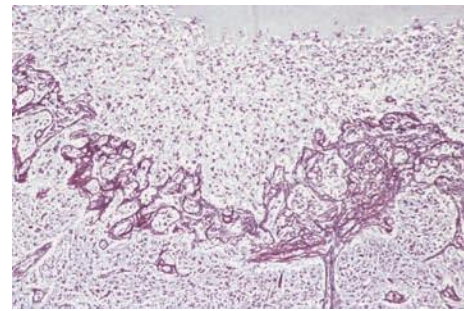
Ảnh 1.20. Dương tính với Cytokeratin.<sup>7</sup>

### **Tăng sinh vi mạch**

Xuất hiện cùng với dấu hiệu hoại tử u là dấu hiệu tăng sinh vi mạch, trước đây gọi là tăng sinh tế bào nội mô là một dấu hiệu mô bệnh học nổi bật của UNBTKĐ. Trên tiêu bản vi thể, tăng sinh vi mạch điển hình có hình ảnh dạng cầu thận, thường ở quanh vùng hoại tử u. Mô bệnh học gồm nhiều lớp tế bào nội mạc mạch cùng với tế bào cơ trơn và tế bào quanh mạch, có hoạt động phân chia mạnh. Những mạch máu không nổi bật có tỷ lệ Ki67 từ 2 đến 4% và những mạch máu tăng sinh có tỷ lệ Ki67 > 10%. Đôi khi gặp thể dị dạng mạch với hình ảnh tăng sinh của tế bào nội mạc trong lòng mạch máu. Hình ảnh tắc mạch thường gặp và đóng một vai trò quan trọng trong bệnh sinh của quá trình hoại tử u.



Ảnh 1.21. Hình ảnh tăng sinh tế bào nội mạc mạch dạng cuộn.<sup>2</sup>

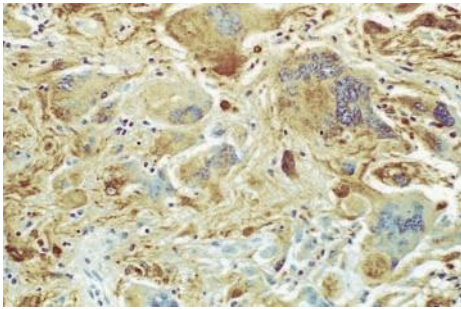


Ảnh 1.22. Nhuộm ngấm bạc (reticuline) thấy tăng sinh cấu trúc sợi.<sup>2</sup>

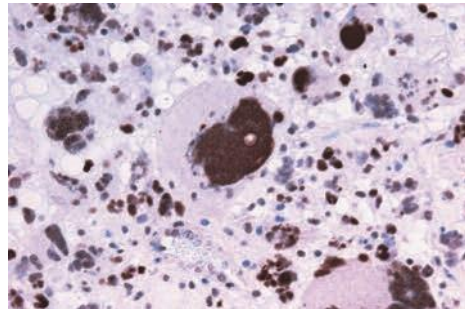
### **Hoạt động tăng sinh**

Hoạt động phân bào rất nổi bật, đa dạng từng trường hợp và từng vùng trong u, luôn thấy nhân chia ở mọi trường hợp. Nhân chia không điển hình cũng hay gặp. Chỉ số tăng sinh xác định bằng tỷ lệ dương tính với Ki67 /

MIB-1 rất đa dạng thường từ 12 đến 20%. Những trường hợp u có thành phần tế bào nhỏ, thành phần không biệt hóa hoặc hình thoi thường tăng hoạt động phân bào. Ngược lại những u có nhiều sao bào phòng thì tỉ lệ phân bào thấp. Mặc dù tỷ lệ phân bào trong UNBTKĐ rất đa dạng nhưng sự tương quan giữa tỷ lệ phân bào và diễn biến lâm sàng không được đề cập.



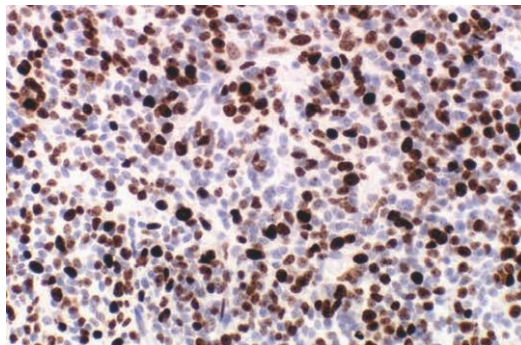
*Ảnh 1.23. U nguyên bào thần kinh với tế bào u dương tính với GFAP.<sup>2</sup>*



*Ảnh 1.24. Tế bào u có tỷ lệ Ki67 tăng cao.<sup>2</sup>*

#### ***U nguyên bào thần kinh đệm tít tế bào nhỏ***

Mặc dù thành phần tế bào nhỏ là phổ biến trong UNBTKĐ nhưng khi chúng xuất hiện rất nhiều thì được gọi là "u nguyên bào thần kinh đệm tít tế bào nhỏ". Những khối u này đặc trưng bởi một quần thể tế bào hình thái rất đặc trưng: nhỏ đơn dạng, tròn hơi thuôn dài, dày đặc tế bào có nhân tăng sắc nhẹ, tỷ lệ nhân/bào tương cao và dị nhân mức độ nhẹ. GFAP bộc lộ tối thiểu.



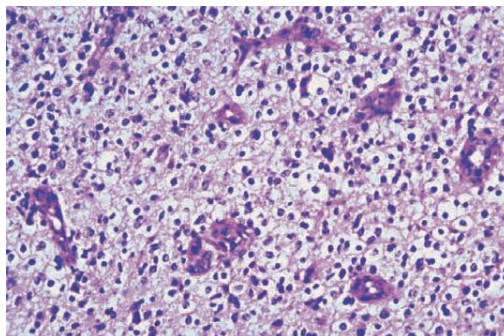
*Ảnh 1.25. U nguyên bào thần kinh với thành phần gồm các tế bào nhỏ, tỷ lệ phân chia rất cao, nhuộm HMMD với Ki67 tăng cao.<sup>2</sup>*

#### ***U nguyên bào thần kinh đệm với thành phần tế bào thần kinh đệm ít nhánh***

UNBTKĐ đôi khi có chứa các ổ tế bào giống với UTBTKĐIN đa dạng về kích thước và tần suất. Hai nghiên cứu lớn về UTKĐ ác tính cho thấy dấu hiệu hoại tử u có liên quan với tiên lượng xấu hơn đáng kể so với UTKĐ



giảm biệt hoá có thành phần tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào. Khối u như vậy cần được phân loại là "u nguyên bào thần kinh đệm có thành phần tế bào thần kinh đệm ít nhánh", mặc dù có tiên lượng tốt hơn so với UNBTKĐ tiêu chuẩn.



*Ảnh 1.26. U nguyên bào thần kinh đệm có thành phần tế bào thần kinh đệm ít nhánh.<sup>2</sup>*

#### **1.2.4. U tế bào thần kinh đệm ít nhánh**

##### ***Hình ảnh đại thể***

UTBTKĐIN thường có hình ảnh một khối ranh giới khá rõ, màu xám hồng, mềm. Một số trường hợp thoái hóa dạng nhầy nhiều thì có hình ảnh như thạch. U hay gặp ở vỏ não vùng ranh giới giữa chất xám và chất trắng sau đó xâm lấn ra ngoài vỏ não, màng mềm. Luôn gặp hình ảnh phù nhiều ổ xung quanh, hình ảnh lắng đọng canxi, đôi khi tạo nang lớn hoặc chảy máu trong u.

##### ***Hình ảnh mô bệnh học vi thể***

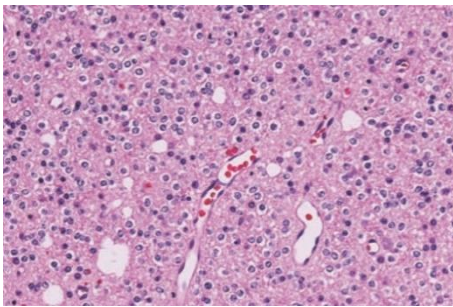
UTBTKĐIN là một UTKĐ xâm nhập lan tỏa, mật độ vừa; gồm những tế bào u đơn dạng, nhân tròn, đều, có vùng sáng quanh nhân, tạo nên hình ảnh "tổ ong". Ngoài ra có các hình ảnh ổ lắng đọng canxi, ổ thoái hóa dạng nhầy và một hệ thống mạch máu chia nhánh. Hình ảnh dị nhân nổi bật và thỉnh thoảng thấy nhân chia vẫn gặp trong UTBTKĐIN độ 2 nhưng nếu tăng rất cao hoạt động nhân chia, tăng sinh mạch và có ổ hoại tử u thì đó là dấu hiệu của UTBTKĐIN giảm biệt hóa độ 3.

##### ***Thành phần tế bào u***

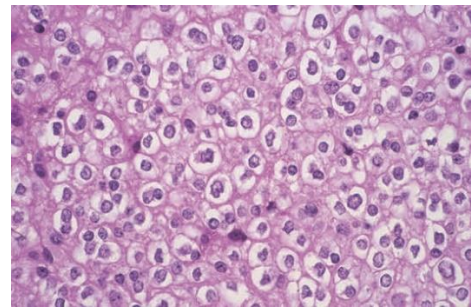
UTBTKĐIN có mật độ trung bình dù cho một số ổ tăng mật độ và thường tạo thành đám khá rõ viền. Trên mảnh sinh thiết nhỏ có thể chỉ gặp



các tế bào UTBTKĐIN đứng rời rạc, được khẳng định bằng tính chất xâm nhập vào mô não xung quanh và tính chất của nhân tế bào u. Tế bào u có nhân tròn lớn hơn so với tế bào thần kinh đệm ít nhánh bình thường và tăng sắc hơn. Hoạt động phân bào thấp hoặc không có. Trên mô bệnh học thấy hình ảnh một tế bào có bào tương rõ ranh giới, sáng màu quanh một nhân tròn tạo ra hình ảnh tổ ong, đây là một đặc điểm để chẩn đoán. Hình ảnh giả tạo trên không gặp khi làm tiêu bản sau khi cắt tức thì hoặc trên tế bào học. Một số UTBTKĐIN thấy có các sao bào phòng nhỏ là tế bào lớn hơn, nhân lệch tâm và dương tính với GFAP. Một số trường hợp gặp tế bào chế nhầy, GFAP âm tính hoặc tế bào nhẵn, đôi khi gặp trường hợp rất giàu tế bào nhẵn. Tế bào hạt ưa toan cũng có thể gặp ở một số UTBTKĐIN. Sao bào phản ứng thường gặp xen kẽ trong u và có thể gặp nhiều ở vùng xung quanh, có thể nhầm lẫn với thành phần sao bào hoặc UTBTKĐHH.



*Ảnh 1.27. U có hình ảnh tổ ong điển hình.<sup>2</sup>*



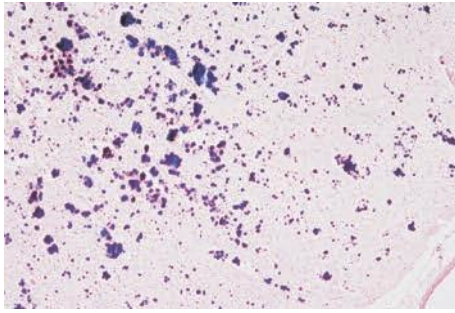
*Ảnh 1.28. Tế bào u với bào tương sáng, màng nhân rõ ranh giới.<sup>2</sup>*

### **Lắng đọng canxi**

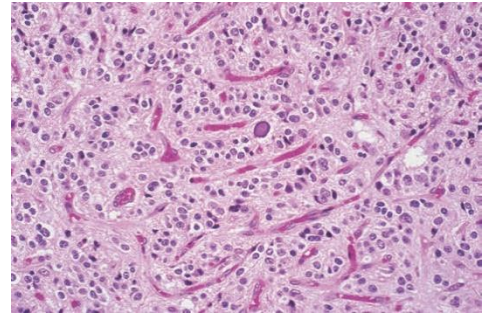
Một dấu hiệu quan trọng là hình ảnh lắng đọng canxi ở trong u và trong nhu mô não tuy nhiên dấu hiệu này không phải là đặc hiệu với UTBTKĐIN, một số ổ thoái hóa dạng nang đôi khi tạo thành nang nhỏ.

### **Sinh mạch**

UTBTKĐIN điển hình có một mạng lưới dày đặc các mao mạch chia nhánh giống “dấu chân gà”. Một số trường hợp các mạch máu chia u thành các thùy. Hay gặp chảy máu trong u.



Ảnh 1.29. Hình ảnh đám lắng đọng canxi nhỏ quanh u.<sup>2</sup>



Ảnh 1.30. Hình ảnh mạch máu hình dấu chân gà.<sup>2</sup>

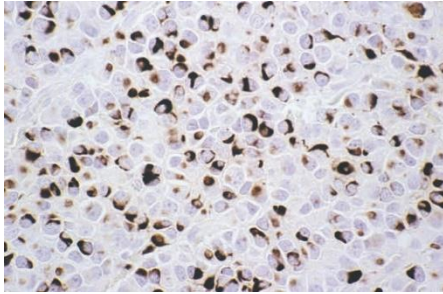
### **Cách phát triển mô u**

UTBTKĐIN phát triển chậm lan tỏa trong vỏ não và chất trắng. Trong vỏ não thì tế bào u tạo thành các cấu trúc thứ phát như hình ảnh “vệ tinh quanh Nơ-ron”, “xâm nhập quanh mạch máu” và “lấp đầy các khoang dưới nhện”. Xâm nhập vào màng mềm có thể tạo phản ứng xơ hóa. Đôi khi gặp hình ảnh các hàng tế bào u xếp song song tạo hình ảnh giả hàng đậu. Đôi khi gặp hình ảnh giả hoa hồng quanh mạch máu.

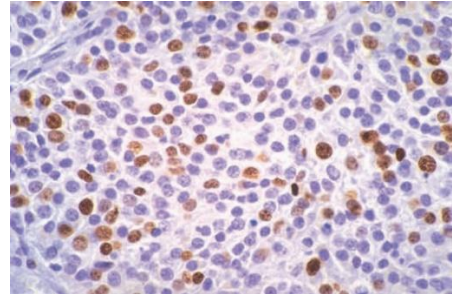
### **Hóa mô miễn dịch**

Không có dấu ấn hóa mô miễn dịch nào là đặc hiệu để nhận biết tế bào thần kinh đệm ít nhánh, tế bào u bộc lộ những dấu ấn như các u xuất phát từ ngoại bì thần kinh khác đó là: protein S100, CD57... Dấu ấn GFAP có thể dương tính với tế bào u loại “sao bào phòng nhỏ” và “dạng sao bào sợi”. Một số tác giả cho rằng đây là dạng chuyển đổi giữa sao bào và tế bào thần kinh đệm ít nhánh. Dấu ấn Vimentin không thường xuyên thể hiện ở UTBTKĐIN độ thấp nhưng hay gặp ở UTBTKĐIN giảm biệt hóa. Cytokeratin thường âm tính. UTBTKĐIN luôn dương tính với MAP2 là một loại protein liên kết tới hệ thống khung tế bào thần kinh ở hệ thần kinh trung ương trưởng thành nhưng không gặp ở tế bào nguồn thần kinh đệm. Tuy nhiên MAP2 cũng gặp ở u sao bào và các u nguồn gốc thần kinh khác. OLIG1 và OLIG2 không chỉ thể hiện ở UTBTKĐIN mà còn rất nhiều loại UTKĐ khác. SOX10 là một yếu truyền tín hiệu liên quan đến quá trình biệt hóa tế bào thần kinh đệm cũng thể hiện ở cả UTBTKĐIN và USB. Một số trường hợp UTBTKĐIN có đồng mất đoạn nhiễm sắc thể (NST) 1 và 19, có thể biểu hiện dương tính với Synaptophysin, NeuN, NF. UTBTKĐIN thường không thể hiện P53, hiếm khi có đột biến gen.

Trong thực tế nếu có đột biến gen P53 và P53 dương tính trên nhuộm hóa mô miễn dịch thì điều này nghĩa là có hiện tượng mất đoạn nhiễm sắc thể.



*Ảnh 1.31. Tế bào u loại vi sao bào dương tính với GFAP.<sup>2</sup>*



*Ảnh 1.32. Hình ảnh tăng tỷ lệ phân chia, Ki67 tăng cao.<sup>2</sup>*

### **Hoạt động tăng sinh**

Hoạt động phân bào thường thấp ở UTBTKĐIN độ 2 và tỷ lệ dương tính với Ki67 thường nhỏ hơn 5%. Biến thể “sao bào phòng nhỏ” thường âm tính khi nhuộm với Ki67. Biến thể “dạng sao bào sợi” luôn luôn dương tính khi nhuộm với Ki67.

### **1.2.5. U tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa**

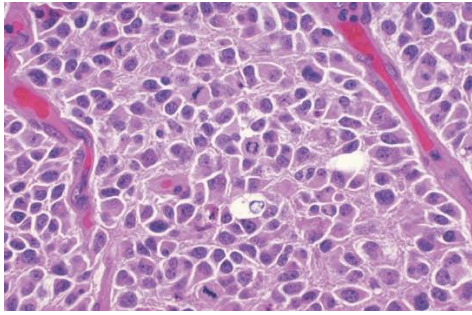
#### **Hình ảnh đại thể**

Hình ảnh đại thể của UTBTKĐIN giảm biệt hóa tương tự với UTBTKĐIN độ 2 ngoại trừ những ổ hoại tử.

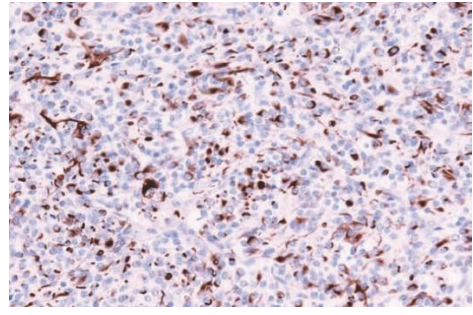
#### **Hình ảnh mô bệnh học vi thể**

UTBTKĐIN giảm biệt hóa là một loại UTKĐ xâm nhập lan tỏa và giàu tế bào. Các tế bào u có đặc điểm giống với tế bào của UTBTKĐIN, đôi khi gặp một số ổ nhỏ lắng đọng canxi. Hoạt động phân bào thường rất nổi bật. Đôi khi gặp hình ảnh đa hình thái tế bào với tế bào khổng lồ hoặc tế bào thoi. Một số ít trường hợp có thể gặp những vùng dạng sarcôm. Hay gặp tế bào UTBTKĐIN có hình ảnh “dạng sao bào sợi” hoặc “sao bào phòng nhỏ”. Kiểu hình của mạch máu điển hình và chia nhánh của UTBTKĐIN nhưng có tăng sinh vi mạch. UTBTKĐIN hay gặp hoại tử u, đôi khi có hình ảnh hoại tử “già hàng đậu” như trong UNBTKĐ. Nếu một UTBTKĐIN mà bao gồm nhiều sao bào thì xếp vào nhóm UTBTKĐ hỗn hợp giảm biệt hóa và nếu có hoại tử thì đây là một yếu tố tiên lượng không tốt.

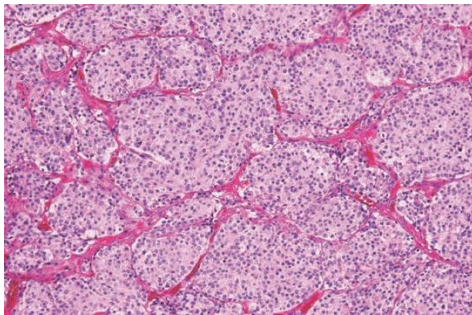




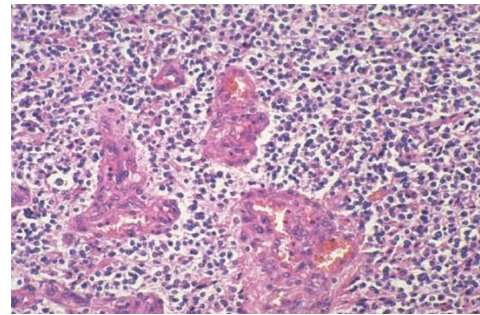
*Ảnh 1.33. U tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa, tăng tỷ lệ phân chia.<sup>2</sup>*



*Ảnh 1.34. Tế bào u dương tính đa dạng với GFAP.<sup>2</sup>*



*Ảnh 1.35. Hình ảnh tăng sinh mạch máu.<sup>2</sup>*



*Ảnh 1.36. Tăng sinh các tế bào nội mạch máu.<sup>2</sup>*

### **1.2.6. U tế bào thần kinh đệm hỗn hợp**

#### **Hình ảnh đại thể**

Hình ảnh đại thể của u tế bào thần kinh đệm hỗn hợp giống với u tế bào thần kinh đệm độ 2 đôi khi có những ổ khác nhau về màu sắc và mật độ là do biệt hóa tế bào u theo các hướng khác nhau.

#### **Hình ảnh mô bệnh học vi thể**

UTBTKĐHH là u có mật độ tế bào trung bình không thấy hoặc hoạt động phân bào thấp, có thể gặp ổ lắng đọng canxi hoặc tạo nang nhưng không thấy hoại tử và tăng sinh mạch. Chẩn đoán UTBTKĐHH khi có cả 2 thành phần sao bào và tế bào thần kinh đệm ít nhánh. UTBTKĐHH chia thành thể hai pha hoặc thể hỗn hợp. Thể hai pha hiếm gặp hơn, có 2 vùng riêng rẽ biệt hóa sao bào và tế bào thần kinh đệm ít nhánh đứng cạnh nhau. Thể hỗn hợp hay gặp hơn gồm cả 2 loại tế bào xen kẽ với nhau. Nếu chỉ các tế bào thần kinh đệm ít nhánh loại “sao bào phòng nhỏ” và “dạng sao bào sợi” xen lẫn nhau thì không được gọi là UTBTKĐHH. Chỉ những u gồm thành phần sao bào điển hình và tế bào thần kinh đệm ít nhánh thì mới gọi là UTBTKĐHH.

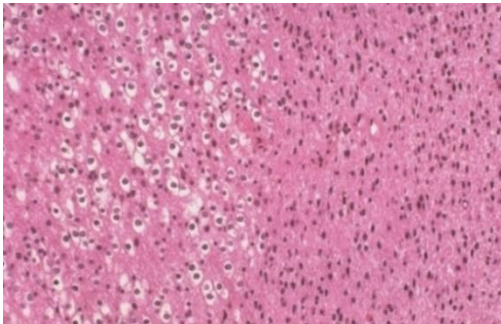
Không có thang đánh giá đặc biệt nào về độ ác tính cho UTBTKĐHH. Những dấu hiệu thường áp dụng cho u thần kinh đệm như mật độ tế bào, hoạt động phân bào, nhân đa hình, tăng sinh vi mạch, hoại tử u cũng được áp dụng. Dấu hiệu hoại tử u và tăng sinh vi mạch là quan trọng nhất. Dấu hiệu hoại tử u là một dấu hiệu có giá trị tiên lượng.

### ***Hóa mô miễn dịch***

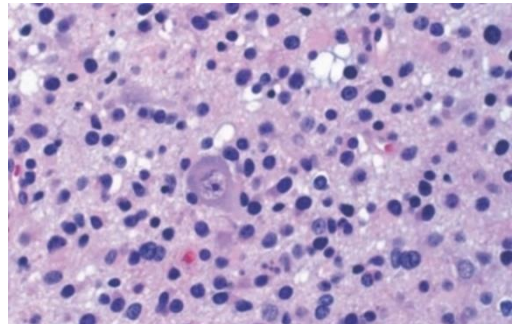
UTBTKĐHH có cả 2 thành phần tế bào vậ u sẽ mang hình ảnh hóa mô miễn dịch của các thành phần trong đó. Không có dấu ấn hóa mô miễn dịch nào dùng để phân biệt giữa 2 thành phần. GFAP và Vimentine luôn thể hiện với thành phần sao bào, thể hiện mức độ với thành phần thần kinh đệm ít nhánh. Khoảng 1/3 số các trường hợp UTBTKĐHH dương tính với P53.

### ***Hoạt động tăng sinh***

Nhuộm hóa mô miễn dịch với Ki67 sẽ gợi ý được UTBTKĐHH có dấu hiệu giảm biệt hóa hay không, giá trị trung bình là nhỏ hơn 6%.



*Ảnh 1.37. U tế bào thần kinh đệm hỗn hợp gồm hai thành phần đứng cạnh nhau khá riêng biệt nhau.<sup>2</sup>*



*Ảnh 1.38. Thể hỗn hợp gồm cả hai loại tế bào xen kẽ nhau.<sup>2</sup>*

### ***1.2.7. U tế bào thần kinh đệm hỗn hợp giảm biệt hóa***

#### ***Hình ảnh đại thể***

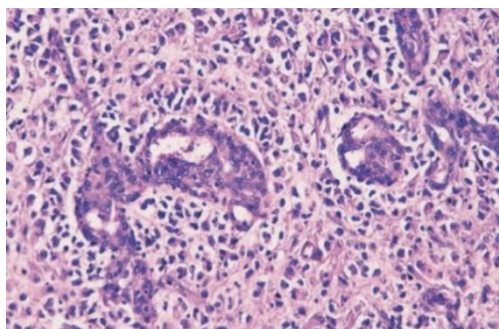
Không có hình ảnh đặc hiệu để phân biệt UTBTKĐHH giảm biệt hóa với các UTKĐ giảm biệt hóa khác. Chảy máu trong u, lắng đọng canxi và nang hóa là những dấu hiệu hay gặp.

#### ***Hình ảnh mô bệnh học vi thể***

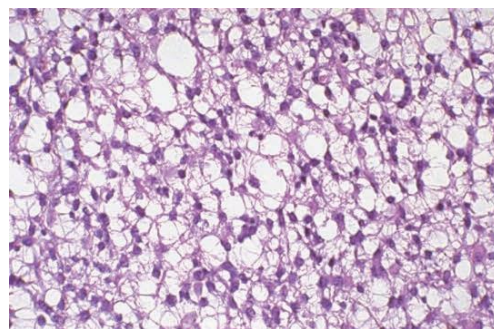
UTBTKĐHH giảm biệt hóa là u có đặc điểm: Nhân không điển hình; Đa hình thái tế bào u; Mật độ tế bào tăng; Tăng hoạt động phân chia và có thể thấy dấu hiệu tăng sinh vi mạch. Cần phân biệt với USB giảm biệt hóa, UTBTKĐIN



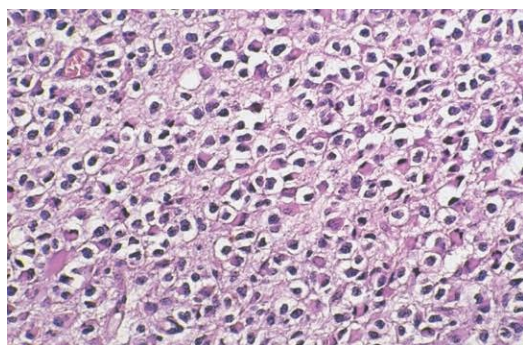
giảm biệt hóa và UNBTKĐ. Xác định thành phần sao bào trong UTBTKĐIN giảm biệt hóa đôi khi rất khó khăn đặc biệt giữa sao bào phòng với tế bào thần kinh đệm ít nhánh tít “sao bào phòng nhỏ” và tít đang chuyển dạng.



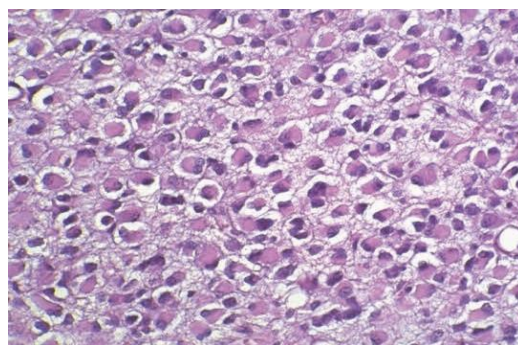
*Ảnh 1.39. U tế bào thần kinh đệm hỗn hợp giảm biệt hóa, tăng sinh các tế bào nội mạch mạch.<sup>2</sup>*



*Ảnh 1.40. Vùng biệt hóa sao bào sợi.<sup>2</sup>*



*Ảnh 1.41. Vùng biểu hiện tế bào thần kinh đệm ít nhánh điển hình.<sup>2</sup>*



*Ảnh 1.42. Vùng biệt hóa sao bào phòng.<sup>2</sup>*

### **1.2.8. Các tiêu chuẩn chẩn đoán mô bệnh học u thần kinh đệm lan tỏa**

Chẩn đoán UNBTKĐ nếu thấy có các dấu hiệu sau: Mật độ tế bào cao; Nhiều tế bào có: dị nhân, nhiều nhân chia; Tăng sinh nội mạch mạch dạng cuộn và hình ảnh hoại tử u dạng giả hàng đậu. Chẩn đoán sẽ rất khó khăn nếu: Mẫu bệnh phẩm không đại diện; Chỉ gồm vùng xung quanh mà không có vùng trung tâm (vùng ngấm thuốc) thì có thể thấy hình ảnh mô bệnh học của một UTKĐ độ thấp. Do đó khi đưa ra chẩn đoán UTKĐ phải so sánh tương quan với hình ảnh phim CLVT và CHT. Tương tự như vậy, trong nhóm UTKĐ độ 2, UTBTKĐHH hoặc UTBTKĐIN phải tìm được những tiêu chuẩn giúp đưa ra chẩn đoán.

UTBTKĐIN thường có những tiêu chuẩn sau: tế bào u đồng dạng và thường xuyên thấy quang sáng quanh nhân; mạch máu dạng tuyến nội tiết; đám vôi hóa và hình ảnh xâm nhập quanh các neuron như các vệ tinh trong vùng vỏ não bị xâm nhập.

Trong tất cả các trường hợp, các Bác sỹ giải phẫu bệnh nên đưa ra chi tiết trong kết quả của mình các yếu tố khác nhau của khối u cho phép hình thành chẩn đoán tít mô bệnh học và độ mô học.

Các yếu tố để chẩn đoán độ mô học như: nhân không điển hình; hoạt động phân bào; tăng sinh mạch máu và hoại tử u. Một điểm cụ thể liên quan đến việc đánh giá các hoạt động phân bào ở các u thần kinh đệm độ ác tính trung gian là độ 2 hoặc 3 với ngưỡng 2 nhân chia được tìm thấy (của toàn bộ mẫu bệnh phẩm xét nghiệm) đối với u sao bào. Tuy nhiên, không có ngưỡng cụ thể cho các khối u tế bào thần kinh đệm ít nhánh trong phân loại của TCYTTG. Tác giả Giannini (2008) đưa ra tiêu chuẩn nếu có hơn 6 nhân chia trong tổng số 10 vi trường lớn thì nên đưa ra chẩn đoán u thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hoá. Đánh giá về hoạt động phân bào được bổ sung bởi các nghiên cứu về chỉ số tăng sinh tế bào dựa vào kháng thể chống Ki67, bao gồm UTKĐ độ 2 và 3.<sup>14</sup> Hoạt động phân bào thường thấp ở UTBTKĐIN độ 2 và tỷ lệ dương tính với Ki67 thường nhỏ hơn 5%. Biến thể “sao bào phòng nhỏ” thường âm tính khi nhuộm với Ki67. Biến thể “dạng sao bào sợi” luôn luôn dương tính khi nhuộm với Ki67. Nhuộm hóa mô miễn dịch với Ki67 sẽ gợi ý được UTBTKĐHH có dấu hiệu giảm biệt hóa hay không, giá trị trung bình là nhỏ hơn 6%. Tỷ lệ tăng sinh xác định bằng tỷ lệ dương tính với Ki 67/ MIB-1 rất đa dạng thường từ 12 đến 20% đối với USB giảm biệt hóa và UNBTKĐ. Những trường hợp UNBTKĐ có thành phần tế bào nhỏ, thành phần không biệt hóa hoặc hình thoi thường tăng hoạt động phân bào. Ngược lại những u có nhiều sao bào phòng thì tỉ lệ phân bào thấp. Mặc dù tỷ lệ phân bào trong UNBTKĐ rất đa dạng nhưng sự tương quan giữa tỷ lệ phân bào và diễn biến lâm sàng ít được đề cập.<sup>14</sup>

### **1.3. Các dấu ấn hóa mô miễn dịch trong u thần kinh đệm lan tỏa của não**

#### ***1.3.1. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)***

GFAP là sợi thần kinh đệm chính, đặc hiệu cho sự biệt hóa sao bào, là một dấu ấn hóa mô miễn dịch có vai trò hữu ích trong xác định các u nguồn gốc thần kinh đệm. GFAP là một protein 51 kD, thành phần chính trong bào tương sao bào, các tế bào biểu mô ống nội tủy và các tế bào Muller võng mạc, thường không hoặc ít bộc lộ trong các tế bào thần kinh đệm ít nhánh.<sup>15-17</sup> Một số mô không thuộc thần kinh đệm có bộc lộ GFAP bao gồm các tế bào Schwann, các tế bào cơ biểu mô, tế bào Kuffer và một số tế bào sụn.<sup>18</sup> GFAP là dấu ấn đáng tin cậy trong thực hành chẩn đoán các UTKĐ, có ý nghĩa xác định thành phần tế bào biệt hóa theo hướng sao bào.<sup>19</sup> Các u được xác định là USB nếu như các tế bào u có đặc điểm nhân bất thường đồng thời bào tương tế bào u phản ứng với GFAP ở các mức độ khác nhau. Mặt khác, các sao bào phản ứng cũng đồng thời dương tính GFAP bên trong cũng như xung quanh các u không thuộc nhóm thần kinh đệm như u lympho ác tính hay u nguyên bào tủy. Trong các trường hợp này, các sao bào phản ứng bộc lộ GFAP dạng hình sao với nhiều nhánh bào tương và các nhánh bào tương kéo dài.<sup>20</sup>

#### ***1.3.2. Oligodendrocyte transcription factor (OLIG2)***

OLIG2 là yếu tố phiên mã được xác định gần đây, có vai trò trong quá trình biệt hóa các tế bào thần kinh đệm ít nhánh. Sự bộc lộ yếu tố phiên mã OLIG2 đã được chứng minh trong các u thần kinh đệm ít nhánh cho dù bộc lộ protein còn chưa được nghiên cứu nhiều. Các nghiên cứu trên u não ở người chỉ ra mức độ bộc lộ mRNA của OLIG2 cao hơn có ý nghĩa trong các UTBTKĐIN so với các loại UTKĐ khác. Sự bộc lộ OLIG2 trên HMMD trong các UTBTKĐIN đã khẳng định điều trên. Tuy nhiên, một số loại u khác có bộc lộ OLIG2 với mức độ không thường gặp như các USB, UNBTKĐ. Các nghiên cứu cũng cho thấy sử dụng kháng thể OLIG2 trên HMMD có thể giúp phân biệt các tít của UTKĐ của não, mặc dù sự phân biệt giữa UTBTKĐIN và USB có thể không được rõ ràng. Tuy nhiên, OLIG2 lại có ý nghĩa trong phân biệt các nhóm u của hệ thần kinh trung ương có đặc điểm tế



bào sáng bao gồm UTBTKĐIN, u tế bào biểu mô ống nội tủy thể tế bào sáng và u tế bào noron hệ thần kinh trung ương (neurocytoma).<sup>21,22</sup>

### ***1.3.3. Isocitrate Dehydrogenase (IDH)***

IDH là họ gia đình enzyme gồm 3 đồng phân nằm ở trong bào tương peroxysome (IDH1) và trong ty thể (IDH2, IDH3). Họ enzyme IDH liên quan đến các quá trình trong tế bào bao gồm quá trình phosphoryl hóa trong ty thể, chuyển hóa glutamin, sinh mỡ, kiểm soát nồng độ glucose và điều hòa quá trình oxy hóa.<sup>23,24</sup> IDH1 và IDH2 là các protein tương đối giống nhau, điều hòa quá trình oxy hóa khử carbon của isocitrate thành alpha-ketoglutarate( $\alpha$ KG) đồng thời khử NADP<sup>+</sup> thành NADPH. Trong khi đó IDH3 phân hủy NAD<sup>+</sup> phụ thuộc vào quá trình chuyển đổi của isocitrate và  $\alpha$ KG trong chu trình axit ba carbon.<sup>23,25</sup> Các gen của IDH1 và IDH2 nằm trên các nhiễm sắc thể 2q33.3 và 15q26.1. Hầu hết các đột biến IDH là các đột biến điểm sinh dưỡng, liên quan đến các điểm hoạt động của IDH1 và IDH2, trong đó đột biến IDH1 xảy ra ở vị trí 132 của arginin, IDH2 ở vị trí 172 hoặc 140 của arginin. Các enzyme IDH đột biến có hình thái hoạt động mới, chuyển đổi NADPH và  $\alpha$ KG thành NADP<sup>+</sup> và D-2-hydroxyglutarate (D-2HG), một chất chuyển hóa sinh u tích lũy có nồng độ cao trong các tế bào mang đột biến IDH. Các lý thuyết về cơ chế sinh u của D-2HG nằm ở khả năng ức chế cạnh tranh với  $\alpha$ KG, liên quan đến các quá trình nội bào như khả năng chống chịu thiếu oxy, tăng sinh mạch, trưởng thành các collagen ở ngoại bào và điều khiển chức năng DNA. Sự tích lũy quá mức D-2HG dẫn tới quá trình khử methyl của DNA và protein Histon từ đó tác động đến sự bộc lộ các gen, tăng sinh các tế bào đột biến. Sự hiện diện đột biến IDH tác động đến nhiều con đường tế bào bao gồm chuyển hóa nội bào, khả năng chịu đựng thiếu oxy và quá trình oxy hóa.<sup>24-27</sup>

Xác định tình trạng đột biến IDH là một yếu tố có giá trị trong chẩn đoán cũng như trong tiên lượng cho các bệnh nhân UTKĐ. Đột biến IDH1 và IDH2 gặp trong gần 80% các UTBTKĐIN và USB độ 2, độ 3 và UNBTKĐ thứ phát. Ngược lại, chỉ 6% các UNBTKĐ nguyên phát có đột biến IDH. Phân loại của TCYTTG chia các UNBTKĐ nguyên phát thành nhóm có đột

biến IDH và nhóm IDH tít hoang dã. Đột biến gen IDH1 là phổ biến hơn nhiều so với gen IDH2 tương ứng 85% và 3% của các u thần kinh đệm độ 2.<sup>28</sup> Khi đột biến IDH1 thì hơn 93% tại vị trí R132H mà sản phẩm của nó đã được dùng để sản xuất kháng thể chống R132H chọn lọc và được sử dụng trong thực hành chẩn đoán thường quy.<sup>29</sup> Đột biến IDH2 ở vị trí codon 172 (R172K).<sup>29</sup> Các đột biến IDH hiếm khác chỉ có thể được xác định bằng giải trình tự gen. Xác định đột biến IDH1 bằng HMMD là phương pháp đáng tin cậy, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao khi so sánh với giải trình tự gene. Xét nghiệm đột biến IDH1 bằng HMMD được thực hiện trên các mẫu mô cố định trong formalin và vùi nền parafin.<sup>30,31</sup> Theo phân loại các u hệ thần kinh thần kinh trung ương của WHO năm 2016, đánh giá tình trạng đột biến IDH được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân UTKĐ lan tỏa độ 2 và độ 3, cũng như các bệnh nhân UNBTKĐ dưới 55 tuổi.<sup>29,32–35</sup>

#### **1.3.4. Alpha internexin (INA)**

Các alpha-internexin (INA) là một loại sợi trung gian hiện diện trong tế bào thần kinh trung ương mà gen chi phối nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể (NST) số 10 (10q24.33). INA có trọng lượng là 66 kDa, là thành phần của bộ ba protein sợi thần kinh nguyên phát ở hệ thần kinh trung ương với phần sợi trọng lượng phân tử thấp (68 kDa), phần sợi trọng lượng trung gian (160 kDa) và phần sợi trọng lượng cao (205 kDa). INA còn gặp ở hệ thần kinh ngoại vi. Bộc lộ quá mức INA được quan sát thấy trong các trường hợp thoái hóa neuron và chết neuron. Các nghiên cứu cho thấy hình thái bộc lộ các sợi protein thần kinh là dấu ấn tốt cho việc xác định nguồn gốc tế bào và tình trạng biệt hóa. Nghiên cứu gần đây cho thấy mối quan hệ giữa đặc điểm dưới tít của u và các tổn thương gen đặc trưng. Ducray và cộng sự đã báo cáo bằng chứng về sự biệt hóa neuron trong UTBTKĐIN có đồng mất đoạn NST nhánh ngắn số 1 và nhánh dài số 19.<sup>36</sup> Ja Hee Suh và cộng sự nhận thấy tình trạng bộc lộ INA ở UTBTKĐIN thường gặp hơn so với UNBTKĐ, đồng thời sự bộc lộ INA ở UTBTKĐIN cũng như UNBTKĐ gợi ý các tế bào đầu dòng biệt hóa cho cả dòng neuron và dòng tế bào thần kinh đệm ít nhánh. Cần phải phân biệt có đồng mất đoạn "thực sự" thứ phát sau chuyển đoạn NST số 1 và 19 (t

(1; 19) (q10; p10)) với mất một phần của nhánh ngắn NST số 1(1p) và / hoặc nhánh dài NST số 19 (19q).<sup>37</sup> Đồng mất đoạn “thật sự” là đặc điểm rất đặc trưng của các UTBTKĐIN ít nhánh và là dấu hiệu tiên lượng tốt hơn của u. Trong các UTKĐ độ 2 đột biến gen P53 và đồng mất đoạn NST nhánh ngắn số 1 và nhánh dài số 19 là loại trừ lẫn nhau.<sup>28</sup> Tất cả các u thần kinh đệm có đồng mất đoạn NST nhánh ngắn số 1 và nhánh dài số 19 thì đều có đột biến gen IDH.<sup>38</sup> Các INA được thể hiện ở mức độ khác nhau trong các tế bào của UTBTKĐIN có đồng mất đoạn NST nhánh ngắn số 1 và nhánh dài số 19 nhưng còn giữ nguyên nhánh dài NST số 10. Sự bộc lộ của dấu ấn INA là một yếu tố tiên lượng tốt và hoặc tăng nhạy cảm đối với phương pháp hóa trị liệu.<sup>36,38,39</sup> Mức độ biểu hiện của INA yêu cầu là 10% dưới dạng từng ổ, đám. Do biểu hiện từng vùng, ổ nên đôi khi gặp biểu hiện âm tính giả trên những sinh thiết nhỏ. Trong một số công trình nghiên cứu cho thấy sự liên quan giữa biểu hiện của INA và sự hiện diện của đồng mất đoạn NST nhánh ngắn số 1 và nhánh dài số 19 có sự khác biệt trong gần 10% các trường hợp.<sup>40</sup> Vì vậy việc dùng kỹ thuật sinh học phân tử để phân tích xác định tình trạng đồng mất đoạn NST nhánh ngắn số 1 và nhánh dài số 19 vẫn cần thiết và có giá trị xác định. Bên cạnh đó bộc lộ INA thường gặp ở nhóm có đồng mất đoạn NST số 1p và số 19q, là yếu tố tiên lượng tốt, có thời gian sống thêm kéo dài.<sup>41</sup> Trên nhuộm HMMMD, giới hạn đánh giá dương tính là 10% tế bào u dương tính với dấu ấn INA.

### **1.3.5. P53**

Gene ức chế sinh u p53 và sản phẩm protein của nó được nghiên cứu trong nhiều loại u ở người. Các nghiên cứu về u não ở người cho thấy mất đoạn NST số 17 chiếm đến 60% các trường hợp USB. Trong khi đó gene p53 nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 17, mã hóa cho protein nhân, chịu trách nhiệm cho quá trình điều hòa chu trình tế bào cũng như kiểm soát quá trình tăng sinh. Protein53 (P53) của gene p53 bình thường có thể ngăn các tế bào đi vào pha muện G1 của chu trình tế bào, chỉ dừng lại ở giai đoạn tổng hợp AND, trong khi đó các Protein53 bị đột biến không dừng được quá trình này từ đó tạo nên quá trình tăng sinh tế bào. Nhiều nghiên cứu chỉ ra vai trò

quan trọng của các đột biến gene p53 đã biết cũng như tít hoang dã trong sự tăng bộc lộ Protein53. Những đột biến gene p53 dẫn đến tích tụ protein đột biến trong nhân của tế bào và dễ dàng phát hiện được bởi kỹ thuật nhuộm HMMD. Sử dụng phương pháp nhuộm HMMD với các kháng thể đơn dòng hay đa dòng trên các mẫu bệnh phẩm vùi nén, không chỉ phát hiện các Protein53 đột biến đã biết cũng như phát hiện các Protein53 tít hoang dã. Do đó nhuộm HMMD với P53 là một phương tiện giúp chẩn đoán cũng như giúp xác định diễn tiến lâm sàng trong quá trình điều trị.<sup>42</sup> Sự bộc lộ quá mức của Protein53 bao gồm tít đột biến và tít hoang dã đóng vai trò quan trọng và rất hay gặp trong các USB độ 2, 3 hoặc UNBTKĐ thứ phát.<sup>2</sup> Sự bộc lộ quá mức của Protein53 biểu hiện không ổn định với nhóm UTBTKĐHH. Năm 2002, Peraud và cộng sự đã cho thấy sự phù hợp 89% giữa các đột biến gene p53 và bộc lộ bằng phương pháp nhuộm HMMD trong một nghiên cứu 149 trường hợp UTKĐ độ 2. Ngoài ra độ nhạy và độ đặc hiệu của biểu hiện ở protein với đột biến gene tương ứng là 90% và 100%. Vì vậy, trong thực hành chẩn đoán hiện tại phương pháp nhuộm HMMD có thể thay thế ở một mức độ để xác định có đột biến gen P53.<sup>43</sup> Trong thực tế, dấu ấn P53 dương tính khi nhiều hơn 10% số nhân tế bào u dương tính rõ. Giá trị của việc bộc lộ dấu ấn P53 rất rõ với nhóm UTKĐ độ 1 và độ 4 trong việc tiên lượng thời gian sống thêm của bệnh nhân, đối với nhóm UTKĐ độ 2 và độ 3 thì thấy một số báo cáo đưa ra và đặc biệt là khi kết hợp với dấu hiệu đồng mất đoạn NST số 1p và 19q.<sup>28</sup>

### **1.3.6. Ki67**

Ki67 là kháng nguyên nhân, xuất hiện từ giữa pha G1, S, G2 và toàn bộ pha M của chu trình tế bào, được phát hiện đặc trưng trên nhuộm HMMD. Gene mã hóa Protein Ki-67 được phát hiện bởi Scholzen và Gerdes vào năm 2000, có hai đồng phân trọng lượng phân tử là 345 và 395 kDa.<sup>44</sup> Sự biểu hiện của protein Ki-67 có liên quan đến hoạt động tăng sinh của quần thể tế bào bên trong các khối u ác tính và là dấu hiệu của sự xâm lấn của khối u.<sup>45</sup> Vai trò của chỉ số Ki-67 trong việc xác định tiên lượng đã được nghiên cứu khá nhiều trước đây, do đó nó được coi là một dấu hiệu tiềm năng cho các khối u

của hệ thần kinh trung ương.<sup>46</sup> Các nghiên cứu gần đây cho thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số Ki67 và phân độ mô bệnh học của các USB với sự tăng dần chỉ số Ki67 theo các độ ác tính. Tuy nhiên, chỉ số Ki67 chỉ là công cụ hỗ trợ chẩn đoán và tiên lượng, chỉ số Ki67 không được dùng như yếu tố để chẩn đoán mà nên dùng để kết hợp với các tiêu chuẩn chẩn đoán mô bệnh học. Bên cạnh đó, trong một số trường hợp, chỉ số Ki67 rất có ý nghĩa, đặc biệt các trường hợp mảnh sinh thiết u não dưới định vị, các tiêu chuẩn mô bệnh học không rõ ràng, việc đánh giá trở nên chủ quan nên lúc này chỉ số Ki67 là yếu tố giúp định hướng chẩn đoán.<sup>47</sup> Theo phân loại khối u não của TCYTTG năm 2016 về phân loại khối u của hệ thần kinh trung ương, trong các trường hợp mẫu bệnh phẩm nhỏ như mẫu thu được từ sinh thiết dưới hướng dẫn định vị có thể cho thấy hoạt động tăng sinh đáng kể và chỉ số Ki-67 là hữu ích trong trường hợp này.<sup>32</sup>

### ***1.3.7. Alpha thalassemia X-linked mental retardation (ATRX)***

Gene quy định ATRX nằm trên nhiễm sắc thể Xq21.1 và mã hóa protein nhân có trọng lượng 280 kDa, có liên quan đến nhiều chức năng của tế bào, bao gồm tái tổ hợp AND, sửa chữa và điều hòa phiên mã. Đột biến ATRX ở người dẫn đến sự phát triển của bệnh  $\alpha$ -thalassemia, hội chứng chậm phát triển trí tuệ liên quan đến nhiễm sắc thể X và các tình trạng di truyền khác. Đột biến ATRX có trong ít nhất 15 loại khối u ở người, bao gồm u nguyên bào thần kinh, u xương và khối u thần kinh nội tiết của tụy. Tuy nhiên, vai trò của ATRX trong sự hình thành khối u vẫn còn đang được làm sáng tỏ. ATRX đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh tái cấu trúc NST.<sup>48</sup> Đột biến ATRX có liên quan chặt chẽ với đột biến IDH và nó liên kết chặt chẽ với UTKĐ của kiểu hình methyl hóa đảo CpG.<sup>49</sup> Sự khác biệt di truyền giữa biểu hiện ATRX và các yếu tố không phiên mã có thể là cơ sở của diễn biến lâm sàng khác nhau trong UTKĐ. Mất biểu hiện ATRX được phát hiện ở 45% USB giảm biệt hóa, 27% UTBTKĐHH giảm biệt hóa và 10% UTBTKĐHH. Đột biến ATRX hầu như chỉ giới hạn ở các khối u có đột biến

IDH và gần như loại trừ lẫn nhau với đồng mất đoạn NST số 1p và 19q. Nghiên cứu của Wiestler và cs gần đây đã mô tả, tỷ lệ đột biến ATRX là 73% ở nhóm USB giảm biệt hóa. Một nghiên cứu khác cho thấy mất bộc lộ dấu ấn ATRX bằng nhuộm HMMD ở USB độ 2 là 27% và 41% ở người lớn, so với tỷ lệ đột biến gene lần lượt là 33% và 46%. Đáng chú ý, những nghiên cứu này cho thấy rằng mất biểu hiện ATRX phổ biến hơn ở USB so với các UTBTKĐHH và hiếm gặp ở các UTBTKĐIN<sup>30,50</sup>.

#### **1.4. Bệnh sinh và phân nhóm mô bệnh học - hóa mô miễn dịch của u thần kinh đệm lan tỏa**

##### ***1.4.1. Bệnh sinh của u thần kinh đệm lan tỏa tí phụ thuộc IDH***

TCYTTG đã phân UTKĐ lan tỏa thành ba nhóm chính theo nguồn gốc sinh u: USB, UTBTKĐIN và UTBTKĐHH.<sup>32</sup> Đột biến ở gene isocitrate deshydrogenase I và II (IDH1 và 2) thường gặp ở UTKĐ lan tỏa độ 2, độ 3 và UNBTKĐ thứ phát mà rất hiếm gặp trong những UNBTKĐ nguyên phát cho thấy hai con đường hoàn toàn khác nhau dẫn đến một UNBTKĐ. Hơn nữa, hai biến đổi di truyền bổ sung được ghi nhận của nhóm UTKĐ lan tỏa độ 2 và độ 3 là đột biến gene P53 đặc trưng cho USB và đồng mất đoạn NST số 1p và 19q là đặc trưng cho UTBTKĐIN. Nhóm UTKĐLTHH thì mang đặc tính thay đổi di truyền của cả hai nhóm. Điều thú vị là đột biến gene p53 (P53 +) và đồng mất đoạn NST số 1p và 19q thường loại trừ lẫn nhau và liên quan đến các tế bào nguồn của UTKĐ lan tỏa bị đột biến IDH (IDH (+)). Do đó dựa vào tình trạng đột biến IDH, P53 và đồng mất đoạn NST số 1p và 19q mà chia UTKĐ thành các nhóm chính: IDH (+)/p53(-)/1p19q (-); IDH (+)/p53 (+)/1p19q (-); IDH (+)/p53(-)/1p19q (+) và IDH (-)/p53 (-)/1p19q (-). Hơn nữa nhuộm HMMD với P53 và INA có thể thay thế ở một mức độ nào đó các kỹ thuật sinh học phân tử tìm đột biến gene p53 và đồng mất đoạn NST số 1p và 19q. Hơn nữa, kháng thể IDH1R132H cũng có tính đặc hiệu cao. Do đó D Figarella-Branger và cs đã đưa ra hướng dẫn sử dụng bộ ba dấu ấn hóa mô miễn dịch IDH1, INA và P53 kết

hợp lại với nhau góp phần rất lớn vào việc phân loại u thần kinh đệm và nên được xét nghiệm thường quy như dấu hiệu chẩn đoán.<sup>32,51</sup>

- + Đột biến gene IDH (IDH (+)), không đột biến gene p53 và hoặc không thể hiện gene p53 (P53(-)) và không có đồng mất đoạn NST số 1p và 19q (IDH (+), p53(-) và codel 1p19q (-)).
- + Đột biến gene IDH (IDH (+)), có đột biến gene p53 và hoặc có thể hiện gene p53 (P53 (+)) và không có đồng mất đoạn NST số 1p và 19q (IDH (+), p53(+)) và codel 1p19q (-)).
- + Đột biến gene IDH (IDH (+)), không đột biến gene p53 và hoặc không thể hiện gene p53 (P53 (-)) và có đồng mất đoạn NST số 1p và 19q (IDH (+), P53 (-) và codel 1p19q (+)).
- + Đột biến gene IDH (IDH (+)), không đột biến gene p53 và hoặc không thể hiện gene p53 (P53 (-)) và không có đồng mất đoạn NST số 1p và 19q (IDH (+)), P53 (-) và codel 1p19q (-)).

Những nhóm phân loại sinh học phân tử khác nhau như trên đã được báo cáo nhiều với nhóm UTKĐ lan tỏa độ 2 nhưng chưa nhiều với nhóm UTKĐ lan tỏa độ 3.<sup>15,24, 29,30</sup>

#### ***1.4.2. Bệnh sinh u nguyên bào thần kinh tủy độc lập với IDH***

Đây là một nhóm không đồng nhất gồm:

+ Các UTKĐ lan tỏa độ 2 với cả ba dấu ấn đều âm tính (IDH (-), P53(-) và codel 1p19q (-)). Phân nhóm này tiên lượng xấu hơn nhóm UTKĐ lan tỏa độ 2 mà có dấu ấn IDH (+). Nhóm này thường ở độ tuổi cao hơn và hay gặp ở thùy trán, thái dương và thùy đảo không gặp ở thân não và nhân xám nền sọ.<sup>53</sup>

+ Bệnh đa u nguyên bào thần kinh nguyên phát được xếp vào độ 3 theo phân loại của TCYTTG. Bệnh này được xác định bởi hình ảnh trên phim chụp với tiêu chuẩn là khối u rất xâm lấn mà không có thành phần đặc là vùng ngấm thuốc trên phim chụp CHT, lan rộng ít nhất ba thùy và thân não hoặc nhân xám nền sọ. Sử dụng một định nghĩa rộng hơn là lan rộng ít nhất ba

thùy, tác giả Seiz và cộng sự đã cho thấy một sự vắng mặt của đột biến gen IDH trong bệnh đa u nguyên bào thần nguyên phát.

+ UNBTKĐ nguyên phát xuất phát từ sự biến đổi ác tính của tế bào nguồn thần kinh. Có các phân nhóm khác nhau của UNBTKĐ theo các con đường tín hiệu và biến đổi gene khác nhau. Theo phân loại của Verhaak, UNBTKĐ có thể được phân thành bốn phân nhóm chính: nhóm tiền noron và noron có biểu hiện giống với UNBTKĐ thứ phát và thường có đột biến gene IDH1, khuếch đại gen PDGFR alpha và đột biến gen P53; nhóm UNBTKĐ kinh điển đặc trưng bởi sự khuếch đại của gen EGFR; nhóm trung mô có biến đổi gen NF1 với đột biến hoặc mất đoạn và nhóm đi kèm biểu hiện đơn NST số 10, mất gen PTEN và CDKN2.<sup>54</sup>

#### ***1.4.3. Những kiểu hình miễn dịch với các dấu ấn hóa mô miễn dịch IDH1, INA và P53 của các u thần kinh đệm lan tỏa***

Trong thực tế lâm sàng chúng ta sẽ gặp các kiểu hình miễn dịch với nhóm các dấu ấn IDH1, INA và P53 theo Tác giả D Figarella-Branger và cs như sau:<sup>51</sup>

+ Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1 (-), INA (-) và P53 (+) gồm chủ yếu là UNBTKĐ và một số ít USB giảm biệt hóa.

+ Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1 (+), INA (-) và P53(+) gồm chủ yếu là USB giảm biệt hóa, một số UNBTKĐ và một số UTBTKĐIN giảm biệt hóa.

+ Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+), P53(+) gồm các UTBTKĐIN giảm biệt hóa, một số ít trường hợp UNBTKĐ và một số ít trường hợp USB.

+ Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(-) gồm các UTBTKĐIN và số ít UTBTKĐIN giảm biệt hóa.

+ Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(-) gồm chủ yếu các USB và một số ít UTBTKĐIN.



+ Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(-) gồm một số ít các USB và UTBTKĐIN.

+ Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(+) gồm một số rất ít UTBTKĐIN giảm biệt hóa và USB giảm biệt hóa.

+ Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1 (-), INA (+) và P53 (-) gồm một số rất ít trường hợp UTBTKĐIN.<sup>32,51</sup>

## **1.5. Tổng hợp một số những nghiên cứu về u thần kinh đệm lan tỏa của não ở Việt Nam và các nước trên thế giới.**

### ***1.5.1. Nghiên cứu về u thần kinh đệm tại Việt Nam***

- Tại Việt Nam những nghiên cứu về u thần kinh đệm cũng đã có những báo cáo khá đầy đủ về cả các lĩnh vực như chẩn đoán Giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh, điều trị phẫu thuật, điều trị xạ trị và hóa trị. Những nghiên cứu về Giải phẫu bệnh về phân loại UTKĐ của Nguyễn Như Bằng, Lê Xuân Trung vào những năm 1990 và của Nguyễn Phúc Cương, Phạm Kim Bình vào những năm 2000 ở Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.<sup>3,55-57</sup> Những nghiên cứu của Nguyễn Sào Trung và Trần Minh Thông vào những năm 2000 ở Bệnh viện Chợ Rẫy.<sup>58</sup> Nghiên cứu của Đinh Khánh Quỳnh năm 2009 ở Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.<sup>59</sup> Nghiên cứu của Nguyễn Anh Vũ và Trần Minh Thông năm 2015 về tìm đột biến gene IDH1 của UTKĐ tại Bệnh viện Chợ Rẫy.<sup>60</sup> Nghiên cứu về đột biến gene của UNBTKĐ của Nguyễn Thị Thơm năm 2019 tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.<sup>61</sup> Những nghiên cứu về lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh đối với UTKĐ như nghiên cứu của Nguyễn Quốc Dũng những năm 1995. Nghiên cứu của Nguyễn Duy Huệ giá trị của Cộng hưởng từ với UNBTKĐ, của Lê Thị Hồng Lam về giá trị của chụp CLVT với UTKĐ, của Lê Văn Phước về giá trị của chụp CHT với chẩn đoán UTKĐ và của Nguyễn Duy Hùng về giá trị của chụp CHT với chẩn đoán UTKĐ.<sup>62-65</sup> Những nghiên cứu trong điều trị UTKĐ của Nguyễn Phong, của Dương Chạm Uyên, của Kiều Đình Hùng, của Cung Thị Tuyết Anh của Đồng Văn Hệ, của Dương Đại Hà, của Hoàng Minh Đỗ, của Trần Chiến, của Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng, của Hoàng

Văn Đức, của Phạm Tuấn Dũng tập trung vào cả ba lĩnh vực điều trị phẫu thuật, hóa và xạ trị.<sup>4,66-74</sup>

### ***1.5.2. Nghiên cứu về u thần kinh đệm lan tỏa tại các nước trên thế giới***

- UTKĐ là một trong những nhóm u có rất nhiều thay đổi về phân loại Giải phẫu bệnh trong những năm qua. TCYTTG đã có nhiều thay đổi theo những kiến thức mới và rất kịp thời về bảng phân loại như: năm 2000, năm 2007, năm 2016 và năm 2021. Trước năm 2007 thì bảng phân loại chỉ dựa vào đặc điểm giải phẫu bệnh của UTKĐ: đặc điểm tế bào u, cấu trúc mô u, đặc điểm hoại tử u, tăng sinh mạch và chỉ số nhân chia. Bắt đầu từ bảng phân loại năm 2016 đã xét đến đặc điểm về sinh học phân tử của khối u, từ đó cần thiết kết quả các xét nghiệm HMMD hoặc sinh học phân tử để đưa vào chẩn đoán đối với UTKĐ. Những nghiên cứu nổi bật nhất trong những năm qua là các nghiên cứu đột biến gene IDH của các tác giả như: Hai Yan và cs, Hartmann C và cs, Watanabe và cs, Capper D và cs, Metellus P và cs, Sanson M và cs Kim YH và cs, Labussiere M và cs, Sonoda và cs.<sup>28,33,38,52,75-78</sup> Các nghiên cứu về đồng mất đoạn NST 1p và 19q của các tác giả như: Gianini C và cs, Ducray F và cs, Durand K và cs.<sup>14,36,39</sup> Các nghiên cứu về đột biến gene và dấu ấn HMMD của ATRX như: Wiestler B và cs, Ikemura M và cs, Kannan K và cs.<sup>79-81</sup> Các nghiên cứu về xếp nhóm mô bệnh học - sinh học phân tử của UTKĐ như: Mokhtari K và cs, D Figarella-Branger và cs, Louis DN và cs, Leeper HE và cs, Devi S và cs, Chaurasia A và cs, Takano S và cs, Gulden G và cs.<sup>82-89</sup>

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 216 bệnh nhân u não đã được phẫu thuật cắt u tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, có chẩn đoán Giải phẫu bệnh là UTKĐ lan tỏa từ độ 2 đến độ 4 theo phân loại của TCYTTG năm 2007, trong khoảng thời gian từ tháng 6/2014 đến tháng 1/2020.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân phải có đầy đủ các tiêu chuẩn sau:

- Được phẫu thuật cắt u não tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.
- Kết quả mô bệnh học là UTKĐ lan tỏa.
- Hồ sơ bệnh án có đầy đủ các thông tin về các triệu chứng lâm sàng, có kết quả chụp cộng hưởng từ (CHT) và hoặc cắt lớp vi tính (CLVT).
- Có đầy đủ tiêu bản và khối nén.
- Mẫu mô còn đủ lớn về số lượng và chất lượng để đảm bảo đủ để cắt nhuộm HMMD và còn tính kháng nguyên (KN) khi nhuộm HMMD dựa vào nhuộm chứng âm và chứng dương.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp nghiên cứu không đáp ứng được các tiêu chuẩn lựa chọn trên bị loại khỏi nghiên cứu. Các trường hợp u tái phát, u thứ phát hoặc các tít khác của u não không thuộc nhóm UTKĐ lan tỏa theo phân loại của TCYTTG năm 2007.

##### 2.1.3. Cơ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- *Phương pháp chọn mẫu* : không xác suất, có chủ đích, đảm bảo được đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và không mắc vào các tiêu chuẩn loại trừ. Các

bệnh nhân có đầy đủ bệnh án, được phẫu thuật cắt u não, được chẩn đoán xác định là UTKĐ lan tỏa của não và có đủ mẫu nên về số lượng và chất lượng để thực hiện nhuộm HMMD.

- **Cỡ mẫu:** 216 bệnh nhân đáp ứng đủ điều kiện lựa chọn để đưa vào nghiên cứu.

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

- **Thời gian:** Từ tháng 6/2014 đến tháng 1/2020.

- **Địa điểm:** Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiền cứu

#### 2.2.2. Các biến số và chỉ số dùng trong nghiên cứu

**Bảng 2.1. Bảng các biến số và chỉ số nghiên cứu (n=216)**

STT	Tên nhóm biến số/biến số	Chỉ số/Định nghĩa	
1	Nhóm tuổi /tuổi	≤ 20	Tính theo năm
		21- 30	
		31 – 40	
		41 – 50	
		51 – 60	
		> 60	
2	Giới tính	Nam/Nữ	
3	Dấu hiệu lâm sàng thường gặp	Đau đầu	Xác định theo câu trả lời đúng sai và kết quả khám lâm sàng trực tiếp của phẫu thuật viên
		Yếu chi	
		Động kinh	
		Nhìn mờ	
		Nói ngọng, nói chậm	
		Nôn, buồn nôn	
		Ngất	
		Giảm tri giác	
		Tình cờ phát hiện	

4	Vị trí u	Thùy trán trái	Xác định dựa trên kết quả của phim chụp CHT hoặc CLVT
		Thùy trán phải	
		Thùy thái dương trái	
		Thùy thái dương phải	
		Thùy chẩm	
		Thùy đỉnh	
		Não thất	
		Hố sau	
		Vùng thân não	
		Vùng tiểu não	
5	Kích thước u	Xác định dựa trên kết quả của phim chụp CHT hoặc CLVT	
6	Tỷ lệ nhân chia	Xác định dựa trên kết quả đọc tiêu bản mô bệnh học	
7	Tỷ lệ hoại tử u	Xác định dựa trên kết quả đọc tiêu bản mô bệnh học	
8	Típ mô bệnh học	UTBTKĐHH	Xác định dựa trên kết quả đọc tiêu bản mô bệnh học theo bảng phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007
		UTBTKĐIN	
		USB lan tỏa	
		UTBTKĐHH giảm biệt hóa	
		UTBTKĐIN giảm biệt hóa	
		USB giảm biệt hóa	
		UNBTKĐ	
9	Độ mô học	Độ 2	Xác định dựa trên kết quả đọc tiêu bản mô bệnh học theo bảng phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007
		Độ 3	
		Độ 4	
10	Đặc điểm bậc lộ các dấu	GFAP	Xác định dựa trên kết quả đọc tiêu bản mô bệnh học và hóa mô miễn dịch theo các tiêu chuẩn nghiên
		OLIG2	
		IDH1	
		INA	

	ấn hóa mô miễn dịch	ATRX P53 Ki67 IDH1(+), INA (-) và P53(+) IDH1(+), INA (+) và P53(+) IDH1(+), INA (-) và P53(-) IDH1(+), INA (+) và P53(-) IDH1(-), INA (-) và P53(+) IDH1(-), INA (+) và P53(+) IDH1 (-), INA (-) và P53(-) IDH1 (-), INA (+) và P53(-)	cứu.
11	Mối liên quan giữa các dấu ấn hóa mô miễn dịch với típ mô bệnh học và độ mô học	GFAP OLIG2 IDH1 INA ATRX P53 Ki67 IDH1(+), INA (-) và P53(+) IDH1(+), INA (+) và P53(+) IDH1(+), INA (-) và P53(-) IDH1(+), INA (+) và P53(-) IDH1(-), INA (-) và P53(+) IDH1(-), INA (+) và P53(+) IDH1 (-), INA (-) và P53(-) IDH1 (-), INA (+) và P53(-)	Xác định dựa trên kết quả đọc tiêu bản mô bệnh học và hóa mô miễn dịch theo bảng phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007

### 2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

#### - Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu :

+ Thu thập số liệu về tuổi, giới, một số dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp của các bệnh nhân UTKĐ lan tỏa của não thông qua bệnh án nghiên cứu, bệnh án điều trị.

+ Thu thập thông tin từ kết quả và phim chụp CHT hoặc CLVT về vị trí u, kích thước u và kích thước lớn nhất của khối u, hoại tử u qua mẫu phiếu bệnh án nghiên cứu được thiết kế chi tiết.

**- Nghiên cứu giải phẫu bệnh :**

**\* Nghiên cứu đại thể:**

+ Đo kích thước bệnh phẩm theo 3 chiều với đơn vị nhỏ nhất là mi-li-mét.

+ Nhận xét các tính chất: màu sắc, độ cứng, nang hóa hoặc hoại tử và ranh giới với vùng lành.

**\* Nghiên cứu mô bệnh học**

+ Các tiêu bản được đọc trên kính hiển vi quang học với độ phóng đại 50 - 400 lần.

+ Đánh giá tỷ lệ nhân chia: Chọn vùng có hoạt động nhân chia nhiều nhất trên mỗi tiêu bản, tiến hành đếm số nhân chia trong tổng số 10 vi trường lớn. Chỉ số nhân chia bằng trung bình của tổng số nhân chia của 10 vi trường độ phóng đại lớn (VTĐPDL) của tất cả các tiêu bản.

+ Công thức tính chỉ số nhân chia của 10 VTĐPDL theo TCYTTG:<sup>5</sup>

Chỉ số nhân chia

$$= \frac{\Sigma (\text{Số nhân chia của toàn bộ 10 VTĐPDL của một tiêu bản})}{\text{Số tiêu bản}}$$

+ Đánh giá chỉ số hoại tử u: Tìm sự hiện diện của tổ chức hoại tử u gồm 2 loại là hoại tử u hình hàng đậu, bản đồ và hoại tử u thiếu dưỡng; đánh giá tỷ lệ hoại tử bằng so sánh diện tích vùng hoại tử với tổng diện tích các tiêu bản.

+ Công thức tính chỉ số hoại tử u:<sup>5</sup>

$$\text{Chỉ số hoại tử u} = 100 \times \frac{\Sigma (\text{Diện tích các vùng hoại tử của từng tiêu bản})}{\Sigma (\text{Diện tích các tiêu bản})}$$

+ Xác định típ mô bệnh học của u thần kinh đệm lan tỏa theo tiêu chuẩn phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2007 dựa vào bảng dưới đây<sup>2</sup>:

**Bảng 2.2. Bảng phân loại tít mô bệnh học của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2007**

<b>Loại u</b>	<b>Mã ICD</b>	<b>Độ ác tính theo WHO</b>
<b>U sao bào lan tỏa</b>	9400/3	II
+ U sao bào sợi	9420/3	II
+ U sao bào nguyên sinh	9410/3	II
+ U sao bào phòng	9411/3	II
<b>U sao bào giảm biệt hóa</b>	9401/3	III
<b>U nguyên bào thần kinh đệm</b>	9440/3	IV
+ U nguyên bào thần kinh đệm tít tế bào khổng lồ	9441/3	IV
+ U thần kinh đệm dạng sarcoma	9442/3	IV
Bệnh u thần kinh đệm lan tỏa bán cầu não	9381/3	IV
<b>Nhóm u tế bào thần kinh đệm ít nhánh</b>		
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh	9450/3	II
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa	9451/3	III
<b>Nhóm u thần kinh đệm hỗn hợp</b>		
U thần kinh đệm hỗn hợp gồm tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào	9382/3	II
U thần kinh đệm hỗn hợp gồm tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào giảm biệt hóa	9382/3	III



+ Xác định độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2007.

**Bảng 2.3. Bảng các yếu tố mô bệnh học trong phân độ mô học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2007 như sau :**

<b>Típ MBH</b>	<b>Độ biệt hóa</b>	<b>Mật độ tế bào</b>	<b>Nhân không điển hình</b>	<b>Nhân chia</b>	<b>Hoại tử</b>	<b>Tăng sinh mạch</b>
USB lan tỏa độ 2	Biệt hóa cao	Thấp đến trung bình	Hiếm	Rất hiếm	Không có	Không có
USB giảm biệt hóa độ 3	Giảm biệt hóa từng ổ hoặc lan tỏa	Tăng sinh lan tỏa hoặc từng ổ	Có	Có	Không có	Không có
UNBTKĐ đệm độ 4	Biệt hóa kém	Tăng cao	Nổi bật	Nổi bật	Có	Có
UTBTKĐIN độ 2	Biệt hóa cao	Thấp đến trung bình	Hiếm	Rất hiếm	Không có	Không có
UTBTKĐIN giảm biệt hóa độ 3	Giảm biệt hóa từng ổ hoặc lan tỏa	Tăng sinh lan tỏa hoặc từng ổ	Có	Có	Có thể	Có thể
UTBTKĐHH độ 2	Biệt hóa cao	Thấp đến trung bình	Có thể	Rất hiếm	Không	Không
UTBTKĐHH giảm biệt hóa độ 3	Giảm biệt hóa từng ổ hoặc lan tỏa	Tăng sinh lan tỏa hoặc từng ổ	Có	Có	Có thể	Có thể

**- Nghiên cứu hóa mô miễn dịch :**

Nhuộm HMMD theo phương pháp ABC (Avidine - Biotine - complex) bằng máy nhuộm tự động Vetanna XT của hãng Roche với quy trình thực hiện theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Các kháng thể của hãng BioSP, Sigma và Dako. Nồng độ pha loãng kháng thể theo hướng dẫn của từng nhà sản xuất. Tất cả các dấu ấn nhuộm HMMD đều có chứng âm và chứng dương.

Toàn bộ các tiêu bản nhuộm HMMD được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức.

**+ Kháng thể và nồng độ kháng thể:**

Các KT thể sử dụng trong nghiên cứu được trình bày tại bảng sau:

**Bảng 2.4. Bảng các kháng thể sử dụng trong nghiên cứu**

STT	Tên kháng thể	Hãng sản xuất	Nồng độ
1	Monoclon Mouse Anti-Human GFAP, clone: 6F2	Dako	1/500
2	Rabbit Monoclonal, OLIG2, clone: EP112, Concentrated	Biosb	1/100
3	Monoclon Mouse Anti-Human p53, clone: DO7	Dako	1/100
4	Monoclon Rabbit Anti-Human Ki-67, clone: EP5	Dako	1/300
5	Mouse Monoclonal, IDH1 R132H, clone:IHC132, Concentrated	Biosb	1/200
6	Mouse Monoclonal, ATRX, clone:BSB-108, Concentrated	Sigma	1/100
7	Anti-INA antibody produced in rabbit	Sigma	1/300

**+ Đánh giá kết quả nhuộm:**

**- Điều kiện đọc kết quả:**

+ Có tiêu bản chứng âm và chứng dương gồm: chứng dương ngoại là nhuộm kèm trên cùng tiêu bản với một mẫu mô đã biết chắc chắn là dương tính

và chứng dương nội là dùng các thành phần kháng nguyên trên cùng mẫu mô u ở ngay trong tiêu bản nhuộm.

+ Đối chiếu với tiêu bản nhuộm HE để biết rõ cấu trúc vi thể vùng cần đọc kết quả.

+ Biết rõ vị trí KN cần xác định ở nhân, bào tương hay màng tế bào như: Các dấu ấn GFAP, INA và IDH1 bắt màu tại bào tương tế bào; Các dấu ấn Oligo2, P53, Ki-67 và ATRX bắt màu tại nhân tế bào.

- *Đọc kết quả:*

+ Âm tính: chỉ có màu xanh của phương pháp nhuộm nền.

+ Dương tính: có màu vàng nâu của phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch tại vị trí có sự hiện diện của KN.

+ ***Cách đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch***

Các dấu ấn GFAP, IDH1, ATRX, Oligo2, INA, Ki67, P53 đều được đánh giá về cường độ, tính chất bắt màu và được lượng hóa.

- *Dấu ấn GFAP được đánh giá theo tiêu chuẩn của tác giả K. Mokhtari và cs năm 2005 (n=216):<sup>20</sup>*

+ Bắt màu ở bào tương tế bào u. Biểu hiện dương tính khi bào tương tế bào u có màu vàng nâu với cường độ đủ nhận thấy dưới kính hiển vi quang học. Kết quả âm tính khi bào tương tế bào u không bắt màu vàng nâu.

+ Bắt màu dưới 1% tế bào u được coi là âm tính.

+ Bắt màu 1- 10% tế bào u được coi là dương tính yếu (+).

+ Bắt màu 11 - 50% tế bào u được coi là dương tính vừa (++).

+ Bắt màu > 51% tế bào u được coi là dương tính mạnh (+++).

- *Dấu ấn Oligo2 được đánh giá theo tiêu chuẩn của tác giả K. Mokhtari và cs năm 2005 (n=216):<sup>20</sup>*

+ Bắt màu ở nhân tế bào u. Biểu hiện dương tính khi nhân tế bào u có màu vàng nâu với cường độ đủ nhận thấy dưới kính hiển vi quang học. Kết quả âm tính khi nhân tế bào u không bắt màu vàng nâu.

- + Bắt màu dưới 1% tế bào u được coi là âm tính.
- + Bắt màu 1- 10% tế bào u được coi là dương tính yếu (+).
- + Bắt màu 11 - 50% tế bào u được coi là dương tính vừa (++)
- + Bắt màu > 51% tế bào u được coi là dương tính mạnh (+++).

- *Dấu ấn IDH1 được đánh giá theo tiêu chuẩn của tác giả Heather E. Leeper và cs năm 2015(n=41):*<sup>85</sup>

+ Bắt màu ở bào tương tế bào u. Biểu hiện dương tính khi bào tương tế bào u có màu vàng nâu với cường độ đủ nhận thấy dưới kính hiển vi quang học. Kết quả âm tính khi bào tương tế bào u không bắt màu vàng nâu.

- + Bắt màu dưới 1% tế bào u được coi là âm tính (-).
- + Bắt màu 1- 10% tế bào u được coi là dương tính yếu (+).
- + Bắt màu 11 - 50% tế bào u được coi là dương tính vừa (++)
- + Bắt màu > 51% tế bào u được coi là dương tính mạnh (+++).

- *Dấu ấn INA được đánh giá theo tiêu chuẩn của tác giả Francois Ducray và cs năm 2009 (n=130):*<sup>40</sup>

+ Bắt màu ở bào tương tế bào u. Biểu hiện dương tính khi bào tương tế bào u có màu vàng nâu với cường độ đủ nhận thấy dưới kính hiển vi quang học. Kết quả âm tính khi bào tương tế bào không bắt màu vàng nâu.

- + Bắt màu dưới 1% tế bào u được coi là âm tính (-).
- + Bắt màu 1- 10% tế bào u được coi là dương tính yếu (+).
- + Bắt màu > 11% tế bào u được coi là dương tính mạnh (+++).

- *Dấu ấn ATRX được đánh giá theo tiêu chuẩn của tác giả Heather E. Leeper và cs năm 2015(n=41):*<sup>85</sup>

+ Bắt màu ở nhân tế bào u. Biểu hiện dương tính khi nhân tế bào u không có màu vàng nâu với cường độ đủ nhận thấy dưới kính hiển vi quang học. Kết quả âm tính khi nhân tế bào u bắt màu vàng nâu.

- + Mất biểu hiện bắt màu dưới 10% tế bào u được coi là âm tính
- + Mất biểu hiện bắt màu 11- 90% tế bào u được coi là dương tính yếu (+)
- + Mất biểu hiện bắt màu > 90% tế bào u được coi là dương tính mạnh (+++)

- Đối với P53 theo Tác giả Hirokazu Takami năm 2015<sup>90</sup> (n=216)

+ Bắt màu ở nhân tế bào u. Biểu hiện dương tính khi nhân tế bào u có màu vàng nâu với cường độ đủ nhận thấy dưới kính hiển vi quang học. Kết quả âm tính khi nhân tế bào u không bắt màu vàng nâu. Đánh giá kết quả theo tiêu chí sau:

- + Bắt màu 0 - 9% tế bào u được coi là âm tính.
- + Bắt màu 10 - 50% tế bào u được coi là dương tính vừa (+) hoặc (++)
- + Bắt màu > 51% tế bào u được coi là dương tính mạnh (+++)

- Đối với Ki-67 (n=216):

+ Ki67 dương tính khi có bất kỳ nhân tế bào u bắt màu vàng nâu với cường độ đủ nhận thấy dưới kính hiển vi quang học.

+ Chỉ số tăng sinh Ki67 (Ki67-LI) được ghi nhận là tỷ lệ phần trăm tế bào u dương tính trên số lượng tế bào u sau khi đếm ít nhất 1000 tế bào ở vi trường có độ phóng đại lớn (x 400), tại vùng tăng hoạt động nhân chia, bắt màu chuẩn của phương pháp nhuộm, có chứng nội, sau đó tính tỷ lệ phần trăm (%).

+ Công thức tính chỉ số tăng sinh Ki67 :<sup>91</sup>

$$\text{Chỉ số tăng sinh Ki67} = 100 \times \frac{\Sigma (\text{Số tế bào u dương tính của vùng đếm})}{\Sigma (\text{Số nhân tế bào u của vùng đếm})}$$

- Chụp ảnh vi thể những tiêu bản điển hình minh họa.

+ **Kiểm chứng dương và kiểm chứng âm**

- **Kiểm chứng dương:**

- + GFAP: Các sao bào phản ứng trong nhu mô não lành quanh u
- + OLIG2: Tế bào thần kinh đệm ít nhánh

+ IDH1: Đại thực bào, so sánh với kết quả PCR và gửi xét nghiệm đối chứng tại Cộng hòa Pháp.

+ Ki67: Biểu mô tuyến amidan lành

+ INA: Nơron thần kinh

+ P53: Ung thư biểu mô nhú thanh dịch của buồng trứng

+ ATRX: U sao bào

- *Kiểm chứng âm:*

Không phủ kháng thể thứ nhất vào tiêu bản đối với tất cả các trường hợp nhuộm tiêu bản chứng âm.

### **2.3. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0**

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0

- *Thống kê mô tả:*

+ Nếu phân phối chuẩn thì mô tả biến định lượng bằng các thông số : giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn và biểu diễn bằng bảng.

+ Nếu phân phối không chuẩn thì mô tả biến định lượng bằng các thông số : trung vị (Median), Mode (giá trị có tần số cao nhất) và biểu diễn bằng bảng.

+ Đối với biến định tính thì mô tả bằng tần số, tỉ lệ phần trăm và được biểu diễn bằng bảng.

- *Thống kê phân tích :*

+ Tính khoảng tin cậy (CI), tỷ suất chênh (OR)

+ Vẽ đường cong ROC để tính giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) với các điểm giá trị như sau : giá trị đạt được  $> 0.90$  là rất tốt ; giá trị đạt được từ  $0,8 - 0,9$  là tốt ; giá trị đạt được từ  $0,7 - 0,8$  là trung bình ; giá trị đạt được từ  $0,6 - 0,7$  là không tốt và giá trị đạt được từ  $0,5-0,6$  là không có ý nghĩa.

+ So sánh các giá trị trung bình bằng kiểm định trung bình.

+ So sánh các tỉ lệ và phân tích mối liên quan bằng kiểm định  $\chi^2$  hoặc kiểm định Fisher Exact (test Fisher's Exact) hoặc kiểm định Log-rank. Giá trị

p được sử dụng để so sánh và phân tích mối liên quan, nếu  $p < 0,05$  là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê hoặc có mối liên quan có ý nghĩa thống kê.

#### **2.4. Hạn chế sai số**

- Lấy bệnh phẩm toàn bộ hoặc tối đa và đại diện tất cả các vùng của tổn thương dựa vào đánh giá hình ảnh đại thể chi tiết trong trường hợp bệnh phẩm lớn. Đảm bảo lấy đủ được vùng trung tâm u, vùng hoại tử u nếu có, vùng chảy máu nếu có và vùng ngoại vi xung quanh u kèm với tổ chức não lành nếu có.

- Mời thầy hướng dẫn cùng hội chẩn tập thể các Bác sỹ Giải phẫu bệnh có kinh nghiệm các trường hợp khó.

- Kết quả nhuộm HMMD đều có chứng dương và âm.

- Số liệu được kiểm tra cẩn thận trước khi nhập và xử lý.

#### **2.5. Đạo đức trong nghiên cứu**

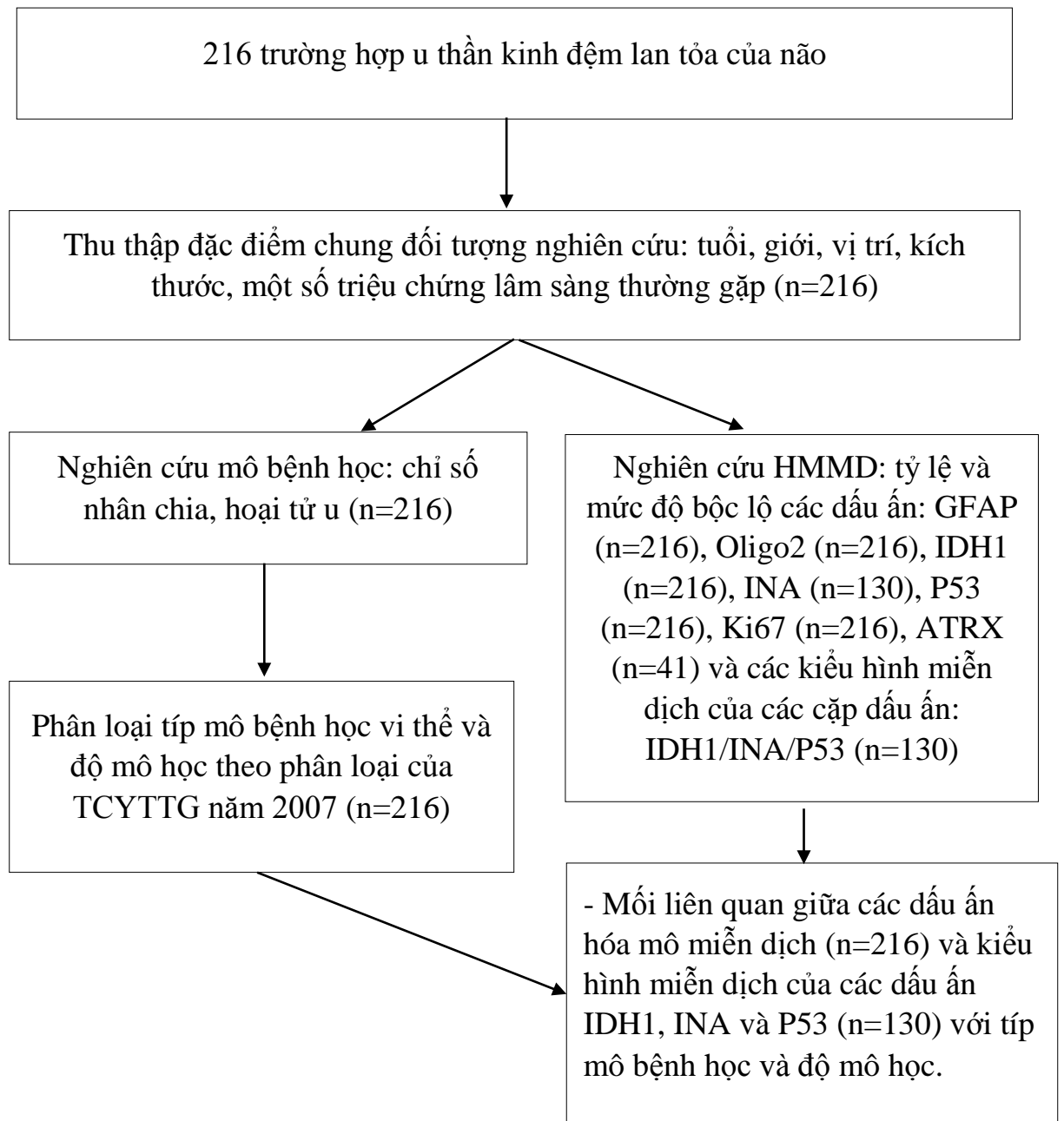
- Nghiên cứu được thực hiện trên mẫu mô hoặc khối nên của bệnh nhân nghiên cứu, chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị, đánh giá tiên lượng bệnh, phục vụ công tác chăm sóc sức khỏe nhân dân và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Chúng tôi cam đoan không nhằm mục đích nào khác và không gây bất kỳ tổn hại nào cho người bệnh.

- Mục tiêu nghiên cứu đã được thông quan bởi Hội đồng chấm đề cương và sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học trường Đại học Y Hà Nội bằng ‘CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC’ số : 187/HĐĐĐHYHN và sự đồng thuận của Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

- Tất cả các thông tin khai thác từ BN và hồ sơ bệnh án đều được giữ bí mật, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

- Kết quả nghiên cứu không được sử dụng vào mục đích thương mại, tuyệt đối không tiết lộ thông tin các bệnh nhân trong nghiên cứu. Không có sự phân biệt giữa bệnh nhân nghiên cứu và bệnh nhân không nghiên cứu.

## 2.6. Sơ đồ nghiên cứu





### Chương 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới và một số dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp của các bệnh nhân u thần kinh đệm lan tỏa của não

##### 3.1.1. Đặc điểm phân bố theo nhóm tuổi

*Bảng 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi*

Nhóm tuổi	Số lượng	Tỷ lệ %
≤ 20	1	0,46
21- 30	23	10,65
31 - 40	55	25,46
41 - 50	50	23,15
51 - 60	41	18,98
>60	46	21,30
Trung bình	47,42±13,53	
Tổng	216	100,00

**Nhận xét:** Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 47,42±13,53 tuổi. Trong đó, nhóm tuổi gặp nhiều nhất từ 31 - 40 tuổi chiếm tỷ lệ 25, 46%. Đứng thứ hai là nhóm tuổi từ 41 - 50 tuổi (23,15%). Nhóm tuổi ≤ 20 chiếm tỷ lệ thấp nhất chiếm 0,46%, còn lại là các nhóm tuổi >60 là 21,30%, nhóm 51 - 60 là 18,98% và, nhóm 21- 30 là 10,65%.

##### 3.1.2. Đặc điểm phân bố theo giới tính

*Bảng 3.2. Phân bố theo giới tính*

Giới	Số lượng	Tỷ lệ %
Nam	116	53,70
Nữ	100	46,30
Tổng	216	100,00

**Nhận xét:** Trong tổng số 216 bệnh nhân. Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn là 53,70% và nữ giới chiếm 46,30%. Tỷ lệ nam/nữ = 1,16/1.

**3.1.3. Một số dấu hiệu lâm sàng thường gặp của u thần kinh đệm lan tỏa của não**

**Bảng 3.3. Một số dấu hiệu lâm sàng thường gặp (n=168)**

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đau đầu	126	75,00
Yếu chi	59	35,12
Động kinh	26	15,48
Nhìn mờ	6	3,57
Nói ngọng, nói chậm	16	9,52
Nôn, buồn nôn	11	6,55
Ngất	3	1,79
Giảm tri giác	21	12,50
Tình cờ phát hiện	2	1,19

**Nhận xét:** Trong các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân UTKĐ lan tỏa của não, đau đầu là triệu chứng hay gặp nhất chiếm 75,00%. Dấu hiệu hay gặp thứ hai là yếu chi là 35,12%. Ngoài ra, bệnh nhân có thể xuất hiện một số triệu chứng khác: Động kinh chiếm 15,48%, giảm tri giác chiếm 12,50%; nói ngọng, nói chậm chiếm 9,52%; nôn, buồn nôn chiếm 6,55%; nhìn mờ là 3,57% và ngất là 1,79%. Chỉ có 1,19% bệnh nhân tình cờ phát hiện.

**3.1.4. Một số đặc điểm cận lâm sàng thường gặp của u thần kinh đệm lan tỏa của não**

**Bảng 3.4. Đặc điểm phân bố về vị trí u thần kinh đệm lan tỏa của não (n=168)**

<b>Vị trí</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Thùy trán trái	46	27,38
Thùy trán phải	58	34,52
Thùy thái dương trái	33	19,64
Thùy thái dương phải	30	17,86
Thùy chẩm	13	7,74
Thùy đỉnh	28	16,67
Não thất	5	2,98
Hố sau	0	0,00
Vùng thân não	1	0,60
Vùng tiểu não	1	0,60

**Nhận xét:** Thùy trán là vị trí hay gặp nhất của UTKĐ lan tỏa, thùy trán phải chiếm 34,52%, thùy trán trái chiếm 27,38%. Thùy thái dương là vị trí đứng thứ hai, thùy thái dương trái và thùy thái dương phải lần lượt là 19,64% và 17,86%. Thùy đỉnh là vị trí gặp thứ ba chiếm 16,67%. Ngoài ra, một số vị trí hay gặp tiếp đó là: thùy chẩm chiếm 7,7%; não thất chiếm 2,98% và vùng thân não và tiểu não đều chiếm 0,6%.

**Bảng 3.5. Đặc điểm về kích thước của u thần kinh đệm lan tỏa của não (n=166)**

Kích thước trung bình (mm)	Min(mm)	Max(mm)
54,19±16,250	10	105
	n	%
Kích thước u ≤ 50 mm	68	40,06
Kích thước u > 50 mm	98	59,04

**Nhận xét:** U có kích thước trung bình là: 54,19±16,25mm. Trong đó, u lớn nhất là 105 mm và nhỏ nhất là 10 mm và 59,04% những trường hợp là u > 50 mm.

### 3.2. Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của u thần kinh đệm lan tỏa của não theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007

#### 3.2.1. Đặc điểm phân bố các típ mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007

**Bảng 3.6. Phân bố típ mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007**

Típ mô bệnh học	Số lượng	Tỷ lệ %
UTBTKĐHH	19	8,80
UTBTKĐIN	20	9,26
USB lan tỏa	18	8,33
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	17	7,87
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	29	13,43
USB giảm biệt hóa	31	14,35
UNBTKĐ	82	37,96
Tổng số	216	100,00

**Nhận xét:** Típ UNBTKĐ gặp nhiều nhất chiếm 37,96%. Típ USB giảm biệt hóa chiếm thứ hai với 14,35%. Bên cạnh đó, một số típ hay gặp khác như: UTBTKĐIN giảm biệt hóa chiếm 13,43%, UTBTKĐIN chiếm 9,26%, UTBTKĐHH chiếm 8,80%, USB lan tỏa là 8,33%. Típ mô bệnh học ít gặp nhất là UTBTKĐHH giảm biệt hóa chiếm 7,87%.

### 3.2.2. Đặc điểm phân bố về độ mô học của các u thần kinh đệm lan tỏa

**Bảng 3.7. Phân bố theo độ mô học u thần kinh đệm lan tỏa của não**

Độ mô học	Số lượng	Tỷ lệ %
Độ 2	57	26,39
Độ 3	77	35,65
Độ 4	82	37,96
Tổng số	216	100,00

**Nhận xét:** UTKĐ độ 4 hay gặp nhất là 37,96%, độ 3 gặp nhiều thứ 2 chiếm là 35,65% và độ 2 chiếm tỷ lệ ít nhất là 26,39%.

### 3.2.3. Đặc điểm về tỷ lệ nhân chia của các tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa của não

**Bảng 3.8. Tỷ lệ nhân chia của các tít mô bệnh học u thần kinh đệm lan tỏa của não theo Phân loại TCYTTG (WHO) năm 2007**

Tít mô bệnh học	Số lượng	Chỉ số nhân chia/10VTL	Min	Max
UTBTKĐHH	19	1,42±0,61	1	3
UTBTKĐIN	20	1,50±0,76	1	3
USB lan tỏa	18	1,11±0,32	1	2
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	17	7,06±3,29	1	18
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	29	8,31±3,75	5	22
USB giảm biệt hóa	31	8,13±3,93	4	23
UNBTKĐ	82	19,65±14,44	6	82
Tổng số	216	10,70±11,83	1	82

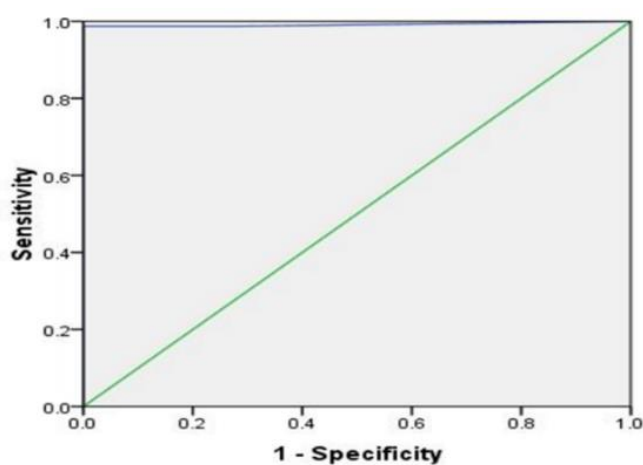
**Nhận xét:** Nhóm UNBTKĐ có tỷ lệ nhân chia cao nhất là 19,65±14,44. Nhóm UTKĐ giảm biệt hóa có tỷ lệ nhân chia cao thứ 2 gồm: USB giảm biệt hóa là

8,13±3,93; UTBTKĐIN giảm biệt hóa là 8,31±3,75 và UTBTKĐHH giảm biệt hóa là 7,06±3,29. Các nhóm có tỷ lệ nhân chia thấp hơn gồm: UTBTKĐIN là 1,50±0,76; UTBTKĐHH là 1,42±0,61. Tỷ lệ nhân chia ở nhóm USB lan tỏa thấp nhất là 1,11±0,32.

**Bảng 3.9. Tỷ lệ nhân chia theo độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa (n=216)**

Độ mô học	Tỷ lệ nhân chia
2	1,35±0,61
3	7,96±3,72
4	19,65±14,44
Tỷ lệ chung	10,65±11,83

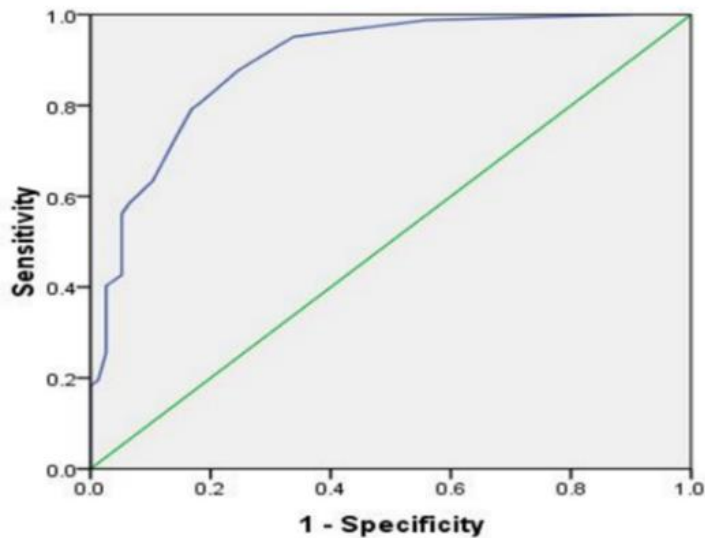
**Nhận xét:** Nhóm UTKĐ độ 4 có tỷ lệ nhân chia cao nhất là 19,65±14,44, nhóm UTKĐ độ 3 là 7,96±3,72 và UTKĐ độ 2 là 1,35±0,61.



**Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC tìm điểm cut off tỷ lệ nhân chia phân biệt UTKĐ độ 2 với độ 3.**

**Nhận xét:**

- Diện tích dưới đường cong là 0,992, với  $P < 0,001$
- Giá trị Cut off tỷ lệ nhân chia phân biệt độ 2 với độ 3 là 3,5 nhân chia/10 VTĐPDL với  $J=0,987$  (khoảng tỷ lệ nhân chia với độ nhạy và độ đặc hiệu  $> 0,8$  là từ 2,5 nhân chia/10 VTĐPDL đến 5,5 nhân chia/10 VTĐPDL)



**Biểu đồ 3.2. Đường cong ROC tìm điểm cut off tỷ lệ nhân chia phân biệt UTKĐ độ 3 với độ 4.**

**Nhận xét:**

- Diện tích dưới đường cong là 0,895, với  $P < 0,001$ .
- Giá trị Cut off tỷ lệ nhân chia phân biệt độ 3 với độ 4 là 8,5 nhân chia/10 VTĐPĐL với  $J=0,631$  (khoảng tỷ lệ nhân chia với độ nhạy và độ đặc hiệu  $> 0,6$  là từ 7,5 nhân chia/10 VTĐPĐL đến 12,5 nhân chia/10 VTĐPĐL).

**3.2.4. Đặc điểm hoại tử u của u thần kinh đệm lan tỏa**

**Bảng 3.10. Đặc điểm hoại tử u của u thần kinh đệm lan tỏa của não (n= 216)**

Tính chất hoại tử	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Hoại tử hàng rào	83	38,43
Hoại tử thiếu dưỡng	30	13,89
Số trường hợp có hoại tử	123	56,94

**Nhận xét:** - Trong 216 trường hợp, có 123 bệnh nhân có hình ảnh hoại tử. Trong đó, hoại tử u kiểu hàng rào là hay gặp nhất chiếm 38,43%, sau đó đến hoại tử thiếu dưỡng là 13,89%.

### 3.2.5. Đặc điểm bậc độ dấu ấn GFAP của u thần kinh đệm lan tỏa

**Bảng 3.11. Đặc điểm bậc độ dấu ấn GFAP của u thần kinh đệm lan tỏa (n=216)**

Dấu ấn miễn dịch	Mức độ bậc độ	n	Tỷ lệ %	Trung bình (Min-Max)
GFAP	Âm tính	0	0	77,76±20,11(5-98)
	Dương tính nhẹ	2	0,93	
	Dương tính vừa	25	11,57	
	Dương tính mạnh	189	87,50	

**Nhận xét:** Giá trị trung bình của mức độ bậc độ của dấu ấn GFAP là 77,76±20,11 % (5-98). Trong đó, GFAP bậc độ mức độ mạnh chiếm 87,50% và bậc độ mức độ vừa chiếm 11,57%.

### 3.2.6. Đặc điểm bậc độ dấu ấn OLIG2 của u thần kinh đệm lan tỏa

**Bảng 3.12. Đặc điểm bậc độ dấu ấn OLIG2 của u thần kinh đệm lan tỏa (n=216)**

Dấu ấn miễn dịch	Mức độ bậc độ	n	Tỷ lệ %	Trung bình (Min-Max)
OLIG2	Dương tính nhẹ	2	0,93	83,53±16,41(5-98)
	Dương tính vừa	14	6,48	
	Dương tính mạnh	201	93,06	

**Nhận xét:** Giá trị trung bình của mức độ bậc độ dấu ấn OLIG2 là 83,53±16,41(5-98). Tỷ lệ dương tính mạnh của dấu ấn OLIG2 chiếm 93,06% và mức độ vừa chiếm 6,48%.



### 3.2.7. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn IDH1 của u thần kinh đệm lan tỏa

**Bảng 3.13. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn IDH1 của u thần kinh đệm lan tỏa (n=216)**

IDH1	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Dương tính	126	58,33
Âm tính	90	41,67
Tổng	216	100,00

**Nhận xét:** Trong tổng số 216 trường hợp nghiên cứu thấy 126 trường hợp bộc lộ dấu ấn IDH1 chiếm 58,33% và 90 trường hợp không bộc lộ dấu ấn IDH1 chiếm 41,67%.

### 3.2.8. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn INA của u thần kinh đệm lan tỏa

**Bảng 3.14. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn INA của u thần kinh đệm lan tỏa (n=130)**

INA	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Dương tính	45	34,62
Âm tính	85	65,38
Tổng	130	100,00

**Nhận xét:** Trong tổng số 216 trường hợp của nghiên cứu, có 130 trường hợp được nhuộm HMMD với dấu ấn INA, kết quả cho thấy có 45 trường hợp dương tính, chiếm 34,62% và 85 trường hợp âm tính chiếm 65,38%.

### 3.2.9. Đặc điểm mất bộc lộ dấu ấn ATRX của u thần kinh đệm lan tỏa

**Bảng 3.15. Tỷ lệ mất bộc lộ dấu ấn ATRX của u thần kinh đệm lan tỏa (n=41)**

ATRX	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Dương tính	26	63,41
Âm tính	15	36,59
Tổng	41	100,00

**Nhận xét:** Trong 216 trường hợp bệnh nhân nghiên cứu có 41 trường hợp được nhuộm với dấu ấn ATRX, trong đó tỷ lệ mất bộc lộ dấu ấn ATRX chiếm 36,59% và 63,41% các trường hợp không mất bộc lộ với dấu ấn ATRX.

### 3.2.10. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn P53 của u thần kinh đệm lan tỏa

**Bảng 3.16. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53 của u thần kinh đệm lan tỏa (n=216)**

P53	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Dương tính	156	72,22
Âm tính	60	27,78
Tổng số	216	100,00

**Nhận xét:** Trong 216 trường hợp bệnh nhân nghiên cứu, có 156 trường hợp bộc lộ với P53 chiếm 72,22% và 60 trường hợp âm tính chiếm 27,78%.

### 3.2.11. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn Ki67 của u thần kinh đệm lan tỏa

**Bảng 3.17. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn Ki67 của UTKĐ lan tỏa (n=216)**

<b>Ki67</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Dương tính	216	100,00
Âm tính	0	0,00
Tổng số	216	100,00

**Nhận xét:** Trong 216 trường hợp bệnh nhân nghiên cứu, số trường hợp có bộc lộ với Ki67 là 216 chiếm 100,00% ở các mức độ khác nhau.

### 3.2.12. Đặc điểm bộc lộ của các kiểu hình miễn dịch với nhóm các dấu ấn hóa mô miễn dịch IDH1, INA và P53 của u thần kinh đệm lan tỏa

**Bảng 3.18. Tỷ lệ bộc lộ kiểu hình miễn dịch của nhóm các dấu ấn IDH1, INA và P53 (n=130)**

	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
IDH1(+), INA (-), P53(+)	26	20,00
IDH1(+), INA (+), P53(+)	24	18,46
IDH1(+), INA (-), P53(-)	13	10,00
IDH1(+), INA (+), P53(-)	16	12,31
IDH1(-), INA (-), P53(+)	37	28,46
IDH1(-), INA (+), P53(+)	3	2,31
IDH1 (-), INA (-), P53(-)	10	7,69
IDH1 (-), INA (+), P53(-)	1	0,77
Tổng	130	100,00

**Nhận xét:** Trong 216 trường hợp bệnh nhân nghiên cứu có 130 trường hợp được làm hóa mô miễn dịch với đầy đủ bộ ba các dấu ấn IDH1, INA và P53. Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1 (-), INA (-), p53 (+) chiếm tỷ lệ cao nhất là 28,46%; đứng thứ 2 là nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1 (+), INA (-), p53(+) chiếm 20,00%. Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1 (-), INA (+), p53 (-) chiếm tỷ lệ thấp nhất 0,77%.

### 3.3. Mối liên quan giữa bậc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch của u thần kinh đệm lan tỏa với típmô bệnh học và độ mô học

#### 3.3.1. Mối liên quan giữa bậc lộ dấu ấn GFAP với típmô bệnh học và độ mô học

**Bảng 3.19. Mối liên quan giữa bậc lộ dấu ấn GFAP với típmô bệnh học (n=216)**

Típmô bệnh học	Mức độ bậc lộ dấu ấn GFAP			p
	Nhẹ n (%)	Vừa n (%)	Mạnh n (%)	
UTBTKĐIN	0(0,00)	4(20,00)	16(80,00)	0,039
USB lan tỏa	0(0,00)	0(0,00)	18(100,00)	
UTBTKĐHH	0(0,00)	0(0,00)	19(100,00)	
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	1(3,45)	8(27,59)	20(68,96)	
USB giảm biệt hóa	1(3,23)	1(3,23)	29(93,54)	
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	0(0,00)	1(5,88)	16(94,12)	
UNBTKĐ	0(0,00)	11(13,41)	71(86,59)	

**Nhận xét:** Mức độ bậc lộ dấu ấn GFAP của nhóm USB mạnh hơn nhóm UTBTKĐIN và nhóm UTKĐ giảm biệt hóa hoặc UNBTKĐ, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,039$ .

**Bảng 3.20. Mối liên quan giữa bậc độ dấu ấn GFAP với độ mô học (n=216)**

Độ mô học	Mức độ biểu hiện GFAP			p
	Nhẹ n (%)	Vừa n (%)	Mạnh n (%)	
Độ 2	0(0,00)	4(7,02)	53(92,98)	0,259
Độ 3	2(2,60)	10(12,99)	65(84,41)	
Độ 4	0(0,00)	11(13,41)	71(85,59)	

**Nhận xét:** Mức độ bậc độ dấu ấn GFAP ở những UTKĐ lan tỏa độ 3 và 4 kém hơn độ 2 nhưng sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,259$ .

### 3.3.2. Mối liên quan giữa bậc độ dấu ấn OLIG2 vớiтип mô bệnh học và độ mô học

**Bảng 3.21. Mối liên quan giữa bậc độ dấu ấn OLIG2 vớiтип mô bệnh học (n=216)**

Typ mô bệnh học	Mức độ biểu hiện dấu ấn OLIG2			p
	Nhẹ n (%)	Vừa n (%)	Mạnh n (%)	
UTBTKĐIN	0(0,00)	0(0,00)	20(100,00)	0,429
USB lan tỏa	0(0,00)	1(5,56)	17(94,44)	
UTBTKĐHH	0(0,00)	1(5,26)	18(94,74)	
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	0(0,00)	0(0,00)	29(100,00)	
USB giảm biệt hóa	1(3,23)	2(6,45)	28(90,32)	
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	0(0,00)	1(5,88)	16(94,12)	
UNBTKĐ	0(0,00)	9(10,98)	73(89,02)	

**Nhận xét:** Mức độ bậc độ dấu ấn OLIG2 của nhóm USB giảm biệt hóa và nhóm UNBTKĐ kém hơn nhóm: USB, UTBTKĐIN và UTBTKĐHH nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,429$ .

**Bảng 3.22. Mối liên quan giữa bậc độ dấu ấn OLIG2 với độ mô học (n=216)**

Độ mô học	Mức độ bậc độ OLIG2			p
	Nhẹ n (%)	Vừa n (%)	Mạnh n (%)	
Độ 2	0(0,00)	2(3,51)	55(96,49)	0,187
Độ 3	1(1,30)	3(3,51)	73(94,80)	
Độ 4	0(0,00)	9(10,98)	73(89,02)	

**Nhận xét:** Mức độ bậc độ dấu ấn OLIG2 ở những UTKĐ lan tỏa độ 3 và 4 kém hơn độ 2 nhưng sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,187$ .

### 3.3.3. Mối liên quan giữa bậc độ dấu ấn IDH1 với tít mô bệnh học và độ mô học

**Bảng 3.23. Mối liên quan giữa bậc độ dấu ấn IDH1 với tít MBH (n=216)**

Tít mô bệnh học	IDH1		OR(95%CI)	p
	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)		
UTBTKĐHH	17(89,47)	2(10,53)	6.86(1,54-30,51)	0,004
UTBTKĐIN	18(90,00)	2(10,00)	7.33(1,66-32,47)	0,003
USB lan tỏa	16(88,89)	2(11,11)	6,40(1,43-28,58)	0,006
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	12(70,59)	5(29,41)	1,79(0,61-5,27)	0,286
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	22(75,86)	7(24,14)	2,51(1,02-6,16)	0,040
USB giảm biệt hóa	15(48,39)	16(51,61)	0,63(0,29-1,34)	0,225
UNBTKĐ	26(31,71)	56(68,29)	0,16(0,09-0,29)	<0,001

**Nhận xét:**

- Nhóm UTBTKĐHH, UTBTKĐIN, USB và UTBTKĐIN giảm biệt hóa đều có tỷ lệ IDH1 dương tính cao hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Nhóm UNBTKĐ có tỷ lệ dương tính với IDH1 thấp hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa và USB giảm biệt hóa có tỷ lệ IDH1 dương tính thấp hơn các nhóm khác nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.24. Mối liên quan giữa bậc lộ dấu ấn IDH1 với độ mô học (n=216)**

Độ mô học	IDH1		OR(95% CI)	p
	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)		
Độ 2	51 (89,47)	6(10,53)	9,52(3,87 – 23,45)	<0,001
Độ 3	49 (63,64)	28(36,36)	1,41(0,80– 2,50)	0,239
Độ 4	26 (31,71)	56 (68,29)	0,16(0,09-0,29)	<0,001

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ dương tính với dấu ấn IDH1 của nhóm UTKĐ độ 2 cao hơn các nhóm khác với OR là 9,52 trong khoảng tin cậy từ 3,87 đến 23.45, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Tỷ lệ dương tính với dấu ấn IDH1 của nhóm UTKĐ độ 3 cao hơn các nhóm độ 4 với OR là 1,41 trong khoảng tin cậy từ 0,80 đến 2,50 và không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,239$ .

- Tỷ lệ dương tính với dấu ấn IDH1 của nhóm UTKĐ độ 4 thấp hơn với các nhóm khác với OR là 0,16 trong khoảng tin cậy từ 0,09 đến 0,29, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**3.3.4. Mối liên quan giữa bậc độ dấu ấn hóa mô miễn dịch INA với tít mô bệnh học và độ mô học**

**Bảng 3.25. Mối liên quan giữa bậc độ dấu ấn INA với tít MBH (n=130)**

Tít mô bệnh học	INA		OR(95%CI)	p
	Đương tính n (%)	Âm tính n (%)		
UTBTKĐHH	10(66,67)	5(33,33)	4,57 (1,46-14,36)	0,006
UTBTKĐIN	13(81,25)	3(19,75)	11,104 (2,97-41,58)	<0,001
USB lan tỏa	0(0,00)	11(100,00)		0,016*
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	5(41,67)	7(58,33)	1,39 (0,43-4,67)	0,590
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	15(78,95)	4(21,05)	10,13 (3,11-32,94)	<0,001
USB giảm biệt hóa	1(5,56)	17(94,44)	0,091 (0,01-0,71)	0,005
UNBTKĐ	1(2,56)	38(97,44)	0,03 (0,004-0,214)	<0,001

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:**

- Nhóm các UTBTKĐHH, UTBTKĐIN, USB lan tỏa và UTBTKĐIN giảm biệt hóa có tỷ lệ dương tính với dấu ấn INA cao hơn các nhóm khác, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Nhóm UNBTKĐ tỷ lệ dương tính với dấu ấn INA thấp hơn các nhóm khác, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Sự khác biệt về tỷ lệ bậc độ dấu ấn INA của nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa với các nhóm khác, không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Bảng 3.26. Mối liên quan giữa bậc độ dấu ấn INA với độ mô học (n=130)**

Độ mô học	INA		OR(95% CI)	p
	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)		
Độ 2 (%)	23(54,76)	19(45,24)	3,63 (1,67-7,89)	0,001
Độ 3 (%)	21(42,86)	28(57,14)	1,78 (0,85-3,73)	0,124
Độ 4 (%)	1(2,56)	38(97,44)	0,03 (0,004 – 0,21)	<0,001

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ dương tính với dấu ấn INA của nhóm UTKĐ độ 2 cao hơn các nhóm khác với OR là 3,63 trong khoảng tin cậy từ 1,67 đến 7,89, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Tỷ lệ dương tính với dấu ấn INA của nhóm UTKĐ độ 4 thấp hơn các nhóm khác với OR là 0,03 trong khoảng tin cậy từ 0,004 đến 0,21, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Tỷ lệ dương tính với dấu ấn INA của nhóm UTKĐ độ 3 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với các nhóm khác,  $p = 0,124$ .

**3.3.5. Mối liên quan giữa bậc độ dấu ấn ATRX với tít mô bệnh học và độ mô học****Bảng 3.27. Mối liên quan giữa bậc độ dấu ấn ATRX với tít mô bệnh học (n=41)**

Tít mô bệnh học	ATRX		OR (95%CI)	p
	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)		
UTBTKĐHH	0(0,00)	1(100,00)		0,366*
UTBTKĐIN	2(100,00)	0(0,00)		0,524*
USB lan tỏa	0(0,00)	4(100,00)		0,013*
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	2(100,00)	0(0,00)		0,524*
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	4(80,00)	1(20,00)	2,55 (0,26-25,17)	0,411
USB giảm biệt hóa	3(42,86)	4(57,14)	0,36 (0,07-1,89)	0,215
UNBTKĐ	15(75,00)	5(25,00)	2,73 (0,72-10,27)	0,133

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:** Trong các tít mô bệnh học chỉ có nhóm USB lan tỏa là mất bậc độ ATRX cao hơn các nhóm khác với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.28. Mối liên quan giữa bậc lộ dấu ấn ATRX với độ mô học (n=41)**

Độ mô học	ATRX		OR(95% CI)	p
	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)		
Độ 2 (%)	2(28,57)	5(71,43)	0,18(0,03- 1,01)	0,036
Độ 3 (%)	9(64,29)	5(35,71)	1,06(0,28-4,06)	0,934
Độ 4 (%)	15(75,00)	5(25,00)	2,73(0,72-10,27)	0,133

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ dương tính với ATRX của nhóm UTKĐ độ 2 thấp hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Điều này có nghĩa là hay gặp mất bậc lộ ATRX ở nhóm UTKĐ độ 2 so với nhóm độ 3 và độ 4.

- Tỷ lệ dương tính với ATRX của nhóm UTKĐ độ 3, 4 có sự khác biệt với các nhóm khác nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**3.3.6. Mối liên quan giữa bậc lộ dấu ấn P53 với tít mô bệnh học và độ mô học****Bảng 3.29. Mối liên quan giữa bậc lộ dấu ấn P53 với tít mô bệnh học (n=216)**

Tít mô bệnh học	P53		OR(95%CI)	p
	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)		
UTBTKĐHH	14(73,68)	5(26,32)	1,09(0,37-3,15)	0,882
UTBTKĐIN	4(20,00)	16(80,00)	0,07(0,02-0,23)	<0,001
USB lan tỏa	13(72,22)	5 (27,78)	1,00(0,34-2,94)	1,0
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	14(82,35)	3(17,65)	1,87 (0,52-6,77)	0,331
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	18(62,07)	11(37,93)	0,84 (0,63-1,13)	0,190
USB giảm biệt hóa	26(83,87)	5(16,13)	2,20(0,80-6,03)	0,118
UNBTKĐ	67(81,71)	15(18,29)	2,48(1,23-4,99)	0,01

**Nhận xét:**

- Nhóm UTBTKĐIN tỷ lệ dương tính với P53 thấp hơn các nhóm khác với OR là 0,07 trong khoảng tin cậy CI từ 0,02 đến 0,23, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Nhóm UNBTKĐ tỷ lệ bộc lộ P53 cao hơn các nhóm khác với OR là 2,48, trong khoảng tin cậy từ 1,23 đến 4,99 với  $p = 0,01$ , có ý nghĩa thống kê.

- Các nhóm UTBTKĐHH; USSB lan tỏa; UTBTKĐHH giảm biệt hóa; UTBTKĐIN giảm biệt hóa; USSB giảm biệt hóa, đều có tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53 cao nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với các  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.30. Mối liên quan giữa bộc lộ dấu ấn P53 với độ mô học (n=216)**

Độ mô học	P53		OR(95%CI)	p
	Dương tính	Âm tính		
Độ 2 (%)	31 (54,39)	26 (45,61)	0,32 (0,17-0,62)	<0,001
Độ 3 (%)	58 (75,32)	19 (24,68)	1,28 (0,68-2,41)	0,449
Độ 4 (%)	67 (81,70)	15 (18,30)	2,48 (1,23-4,99)	0,01

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53 của nhóm UTKĐ độ 2 thấp hơn các nhóm khác với OR là 0,32 trong khoảng tin cậy CI từ 0,17 đến 0,62 với  $P < 0,001$ , có ý nghĩa thống kê.

- Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53 của nhóm UTKĐ độ 4 cao hơn các nhóm khác với OR là 2,48 trong khoảng tin cậy 1,23 đến 4,99 với  $p = 0,01$ , có ý nghĩa thống kê.

- Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53 của nhóm UTKĐ độ 3 cao hơn nhóm UTKĐ độ 2 và thấp hơn nhóm UTKĐ độ 4 với OR là 1,28 trong khoảng tin cậy CI từ 0,68 đến 2,41, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê do  $p = 0,449 > 0,05$ .

**3.3.7. Mối liên quan giữa sự bộc lộ của dấu ấn hóa mô miễn dịch Ki67 với tít mô bệnh học và độ mô học**

**Bảng 3.31. Mối liên quan giữa bộc lộ dấu ấn Ki67 với tít MBH (n=216)**

Tít mô bệnh học	Số lượng	Tỷ lệ Ki67	Min	Max
UTBTKĐHH	19	3,79±1,62	2	8
UTBTKĐIN	20	4,25±1,65	1	7
USB lan tỏa	18	3,28±1,32	2	6
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	17	16,65±7,87	7	33
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	29	13,07±5,48	6	26
USB giảm biệt hóa	31	14,94±5,07	7	25
UNBTKĐ	82	32,41±12,90	12	70
Tổng số	216	18,50±14,58	1	70

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn Ki67 của UNBTKĐ cao nhất so với các nhóm khác là 32,41±12,90.

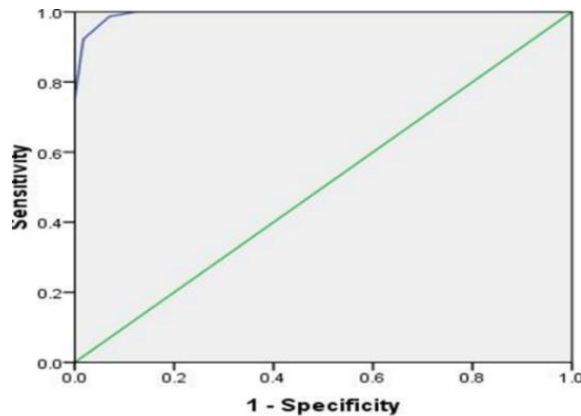
- Nhóm các UTTBTKĐ giảm biệt hóa chiếm tỷ lệ cao thứ 2: UTBTKĐHH giảm biệt hóa là 16,65±7,87; UTBTKĐIN giảm biệt hóa là 13,07±5,48; USB giảm biệt hóa là 14,94±5,07.

- Nhóm UTKĐ lan tỏa độ thấp có tỷ lệ bộc lộ Ki67 thấp nhất: UTBTKĐHH là 3,79±1,62; UTBTKĐIN là 4,25±1,65 và USB lan tỏa là 3,28±1,32.

**Bảng 3.32. Mối liên quan giữa bộc lộ dấu ấn Ki67 với độ mô học (n=216)**

Độ mô học	Tỷ lệ % Ki67 dương tính
2	3,79±1,57
3	14,61±6,01
4	32,41±12,90
Tỷ lệ chung	18,51±14,58

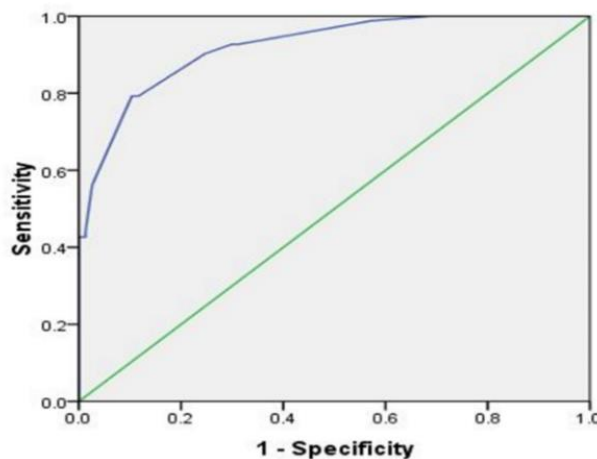
**Nhận xét:** Tỷ lệ bộc lộ Ki67 với u sao bào lan tỏa độ 2 là: 3,79±1,57, độ 3 là: 14,61±6,01 và độ 4 là: 32,41±12,90.



**Biểu đồ 3.3. Đường cong ROC tìm điểm cut off Ki67 phân biệt UTKĐ độ 2 với UTKĐ độ 3.**

**Nhận xét:**

- Diện tích dưới đường cong bằng 0,994 > 0,9 là rất tốt với  $P < 0,001$ .
- Giá trị Cut off của Chỉ số % dương tính của dấu ấn Ki67 phân biệt UTKĐ độ 2 với độ 3 là 6,5% với  $J=0,917$  (khoảng chỉ số tỷ lệ Ki67 với độ nhạy và độ đặc hiệu >0,8 là từ 5,5% đến 7,5%).



**Biểu đồ 3.4. Đường cong ROC tìm điểm cut off Ki67 phân biệt UTKĐ độ 3 với UTKĐ độ 4.**

**Nhận xét:**

- Diện tích dưới đường cong bằng 0,921 > 0,9 là rất tốt với  $P < 0,001$ .
- Giá trị Cut off Ki67 phân biệt độ 3 với độ 4 là 23,5% với  $J=0,689$  (khoảng Ki 67 với độ nhạy và độ đặc hiệu >0,6 là từ 16 đến 23,5).

**3.3.8. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch đối với nhóm các dấu ấn IDH1, INA và P53 của u thần kinh đệm lan tỏa với típ mô bệnh học và độ mô học**

**- Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1 (+), INA (+) và P53 (-) với típ mô bệnh học và độ mô học**

**Bảng 3.33. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1 (+), INA (+) và P53(-) theo típ mô bệnh học (n=130)**

Típ mô bệnh học	Bộc lộ IDH1 (+), INA (+) và P53 (-) theo típ MBH		OR(95%CI)	p
	Có tổ hợp n (%)	Không có tổ hợp n (%)		
UTBTKĐHH	1(6,67)	14(93,33)	0,48 (0,06-3,89)	0,480
UTBTKĐIN	9(56,25)	7(43,75)	19,653 (5,64-68,54)	<0,001
USB lan tỏa	0(0,50)	11(100,00)		0,358*
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	0(0,00)	12(100,00)		0,359*
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	6(31,58)	13(68,42)	4,66 (1,45-14,95)	0,006
USB giảm biệt hóa	0(0,00)	18(100,00)		0,126*
UNBTKĐ	0(0,00)	39(100,00)		0,005*

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:** Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA(+) và P53(-) ở nhóm UTBTKĐIN và nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa lớn nhất và khác có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  so với các nhóm khác.

**Bảng 3.34. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1 (+), INA (+) và P53(-) theo theo độ mô học (n=130)**

Độ mô học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA(+), và P53(-), theo độ mô học		OR(95% CI)	p
	Có tổ hợp n (%)	Không có tổ hợp n (%)		
Độ 2	10(23,81)	32(76,19)	4,27(1,43-12,72)	0,006
Độ 3	6(12,24)	43(87,76)	0,99(0,34-2,92)	0,986
Độ 4	0(0,00)	39(100,00)		0,005*

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:** Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA(+), và P53(-) ở nhóm UTKĐ độ 2 cao nhất và khác có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  so với nhóm UTKĐ độ 3 và 4.

**- Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(+), với tít mô bệnh học và độ mô học**

**Bảng 3.35. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(+), với tít mô bệnh học (n=130)**

Tít mô bệnh học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+), P53(+), theo tít mô bệnh học		OR(95%CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
UTBTKĐHH	9(60,00)	6(40,00)	10,00 (3,11-32,12)	<0,001
UTBTKĐIN	3(18,75)	13(81,25)	1,02 (0,27-3,91)	0,975
USB lan tỏa	0(0,00)	11(100,00)		0,215*
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	5(41,67)	7(58,33)	3,72 (1,07-12,97)	0,030
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	5(26,32)	14(73,68)	1,73 (0,56-5,38)	0,340
USB giảm biệt hóa	1(5,56)	17(94,44)	0,23 (0,03-1,80)	0,128
UNBTKĐ	1(2,56)	38(97,44)	0,08(0,01-0,60)	0,002

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(+) ở nhóm UTBTKĐHH và UTBTKĐHH giảm biệt hóa là cao nhất và khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  so với các nhóm khác.

- Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(+) ở nhóm UNBTKĐ thấp hơn so với các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.36. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(+) với độ mô học (n=130)**

Độ mô học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(+) theo độ mô học		OR(95% CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
Độ 2 (%)	12(28,57)	30(71,43)	2,53(1,03-6,26)	0,040
Độ 3 (%)	11(22,45)	38(77,55)	1,51(0,62-3,71)	0,362
Độ 4 (%)	1(2,56)	38(97,44)	0,08(0,01-0,60)	0,002

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(+), P53(+) và INA (+) ở nhóm UTKĐ độ 2 cao hơn so với các nhóm khác với OR là 2,53, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(+), P53(+) và INA (+) ở nhóm UTKĐ độ 4 thấp hơn so với các nhóm khác với OR là 0,08, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



- *Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(-) với típ mô bệnh học và độ mô học*

**Bảng 3.37. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(-) với típ mô bệnh học (n=130)**

Típ mô học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53 (-) theo típ mô bệnh học		OR(95%CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
UTBTKĐHH	2(13,33)	13(86,67)	1,455(0,29-7,30)	0,647
UTBTKĐIN	2(12,50)	14(87,50)	1,34(0,27-6,67)	0,722
USB lan tỏa	6(54,55)	5(45,45)	19,20(4,68-78,74)	<0,001
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	2(16,67)	10(83,33)	1,95(0,38-10,03)	0,419
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	0(0,00)	19(100,00)		0,213*
USB giảm biệt hóa	0(0,00)	18(100,00)		0,213*
UNBTKĐ	1(2,56)	38(97,44)	0,17(0,02-1,38)	0,064

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:** Nhóm USB lan tỏa có tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(+), P53(-) và INA (-) lớn hơn các nhóm khác với OR bằng 19,20 trong khoảng tin cậy từ 4,68 đến 78,74, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.38. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(-) với độ mô học (n=130)**

Độ mô học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(-) theo độ mô học		OR(95% CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
Độ 2 (%)	10(23,81)	32(76,19)	8,85(2,29-34,25)	<0,001
Độ 3 (%)	2(4,08)	47(95,92)	0,27(0,06-1,28)	0,08
Độ 4 (%)	1(2,56)	38(97,44)	0,17(0,02-1,38)	0,064

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(+), P53(-) và INA (-) ở nhóm UTKĐ độ 2 cao hơn các nhóm khác với OR là 8,85, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(+), P53(-) và INA (-) ở nhóm UTKĐ độ 3, độ 4 thấp hơn tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với các  $p > 0,05$ .

- *Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(+) với tít mô bệnh học và độ mô học*

**Bảng 3.39. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(+) với tít mô bệnh học (n=130)**

Tít mô bệnh học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(+) theo tít mô bệnh học		OR(95%CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
UTBTKĐHH	2(13,33)	13(86,67)	0,58(0,12-2,76)	0,493
UTBTKĐIN	1(6,25)	15(93,75)	0,24(0,03-1,89)	0,142
USB lan tỏa	3(27,27)	8(72,73)	1,57(0,39-6,37)	0,529
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	2(16,67)	10(83,33)	0,78(0,16-3,81)	0,762
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	3(16,67)	15(83,33)	0,72(0,19-2,67)	0,620
USB giảm biệt hóa	5(27,78)	13(72,22)	1,67(0,54-5,19)	0,374
UNBTKĐ	10(25,64)	29(74,36)	1,62(0,66-3,97)	0,293

**Nhận xét:**

Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(+) ở các nhóm USB, USB giảm biệt hóa và UNBTKĐ cao hơn các nhóm khác nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với tất cả các  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.40. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(+) với độ mô học (n=130)**

Độ mô học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(+) theo độ mô học		OR(95% CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
Độ 2 (%)	6(14,29)	36(85,71)	0,57(0,21-1,54)	0,260
Độ 3 (%)	10(20,41)	39(79,59)	1,04(0,43-2,52)	0,928
Độ 4 (%)	10(25,64)	29(74,36)	1,62(0,66-3,97)	0,293

**Nhận xét:** Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(+) ở các nhóm UTKĐ độ 2, 3 và 4 khác nhau không có ý nghĩa thống kê với tất cả các  $p > 0,05$ .

**- Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(-) với tít mô bệnh học và độ mô học**

**Bảng 3.41. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(-) với tít mô bệnh học (n=130)**

Tít mô bệnh học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(-) theo tít mô bệnh học		OR (95% CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
UTBTKĐHH	0(0,00)	15(100,00)		1*
UTBTKĐIN	1(6,25)	15(93,75)		0,123
USB lan tỏa	0(0,00)	11(100,00)		1,0*
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	0(0,00)	12(100,00)		1,0*
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	0(0,00)	19(100,00)		1,0*
USB giảm biệt hóa	0(0,00)	18(100,00)		1*
UNBTKĐ	0(0,00)	39(100,00)		1,0*

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:** Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(-) ở các nhóm rất thấp và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với tất cả các  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.42. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(-) với độ mô học (n=130)**

Độ mô học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(-) theo độ mô học		OR(95% CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
Độ 2 (%)	1(2,38)	41(97,62)		0,323*
Độ 3 (%)	0(0,00)	49(100,00)		1,00*
Độ 4 (%)	0(0,00)	39(100,00)		1,00*

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:** Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(-) ở các nhóm UTKĐ độ 2, 3 và 4 đều thấp và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với tất cả các  $p > 0,05$ .

**- Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(+)** với **típ mô bệnh học và độ mô học**

**Bảng 3.43. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(+)** với **típ mô bệnh học (n=130)**

Típ mô bệnh học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(-), P53(+), INA (+) theo típ mô bệnh học		OR (95%CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
UTBTKĐHH	0(0,00)	15(100,00)		1,0*
UTBTKĐIN	0(0,00)	16(100,00)		1,0*
USB lan tỏa	0(0,00)	11(100,00)		1,0*
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	0(0,00)	12(100,00)		1,0*
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	3(15,79)	16(84,21)		0,003
USB giảm biệt hóa	0(0,00)	18(100,00)		1,0*
UNBTKĐ	0(0,00)	39(100,00)		0,554*

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:** Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(+) ở nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa cao hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.44. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(+) với độ mô học (n=130)**

Độ mô học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA(+) và P53(+), theo độ mô học		OR(95% CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
Độ 2 (%)	0(0,00)	42(100,00)		0,551*
Độ 3 (%)	3(6,12)	46(93,88)		0,051
Độ 4 (%)	0(0,00)	39(10,00)		0,554*

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:** Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(+) ở các nhóm UTKĐ độ 2, 3 và 4 đều thấp và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với tất cả các  $p > 0,05$ .

**- Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(-) với típ mô bệnh học và độ mô học**

**Bảng 3.45. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(-) với típ mô bệnh học (n=130)**

Típ mô bệnh học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA(-) và P53(-) theo típ mô bệnh học		OR(95%CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
UTBTKĐHH	0(0,00)	15(100,00)		0,604*
UTBTKĐIN	0(0,00)	16(100,00)		0,611*
USB lan tỏa	0(0,00)	11(100,00)		1*
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	0(0,00)	12(100,00)		0,597*
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	1(5,26)	18(94,74)	0,63(0,06-5,28)	0,667
USB giảm biệt hóa	3(16,67)	15(83,33)	3,00(0,70-12,88)	0,124
UNBTKĐ	6(15,38)	33(84,62)	3,96(1,05-14,91)	0,031

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:** Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(-) ở nhóm UNBTKĐ cao hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.46. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(-) với độ mô học (n=130)**

Độ mô học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(-) theo độ mô học		OR(95% CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
Độ 2 (%)	0(0,00)	42(100,00)		0,030*
Độ 3 (%)	4(8,16)	45(91,84)	1,11(0,30-4,15)	0,875
Độ 4 (%)	6(15,38)	33(84,62)	3,96(1,05-14,91)	0,031

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:** Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(-) ở nhóm UTKĐ độ 4 cao hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- **Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(+)** với **típ mô bệnh học và độ mô học**

**Bảng 3.47. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(+) với típ mô bệnh học (n=130)**

Típ mô bệnh học	Kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(+) theo típ mô bệnh học		OR (95%CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
UTBTKĐHH	1(6,67)	14(93,33)	0,16(0,02-1,24)	0,047
UTBTKĐIN	0(0,00)	16(100,00)		0,006*
USB lan tỏa	2(18,18)	9(81,82)	0,53(0,11-2,60)	0,430
UTBTKĐHH giảm biệt hóa	3(25,00)	9(75,00)	0,82(0,21-3,23)	0,780
UTBTKĐIN giảm biệt hóa	1(5,26)	18(94,74)	0,12(0,02-0,901)	0,015
USB giảm biệt hóa	9(50,00)	9(50,00)	3,00(1,08-8,30)	0,029
UNBTKĐ	21(53,85)	18(46,15)	5,47(2,39-12,53)	<0,001

\*Fischer's Exact Test

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(+) ở nhóm UTBTKĐHH và UTBTKĐIN giảm biệt hóa thấp hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với tất cả các  $p < 0,05$ .

- Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(+) ở nhóm USB giảm biệt hóa và UNBTKĐ cao hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với các  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.48. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(+) với độ mô học (n=130)**

Độ mô học	Kiểu hình miễn dịch IDH1 (-), INA (-) và P53(+) theo độ mô học		OR(95% CI)	p
	Có tổ hợp	Không có tổ hợp		
Độ 2 (%)	3(7,14)	39(92,86)	0,12(0,04-0,43)	<0,001
Độ 3 (%)	13(26,53)	36(73,47)	0,86(0,39-1,90)	0,704
Độ 4 (%)	21(53,85)	18(46,15)	5,47(2,39-12,53)	<0,001

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(+) ở nhóm UTKĐ độ 2 thấp hơn so với các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với OR là 0,12 và với  $p < 0,05$ .

- Tỷ lệ kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(+) ở nhóm UTKĐ độ 4 cao hơn so với các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với OR là 5,47 và với  $p < 0,05$ .



## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm về tuổi, giới và một số dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân u thân kinh đệm lan tỏa của não

##### 4.1.1. Đặc điểm phân bố theo nhóm tuổi

Kết quả của nghiên cứu cho thấy độ tuổi nhỏ nhất là 20 tuổi và tuổi cao nhất là 79 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất trong nghiên cứu từ 30 đến 40 tuổi. Độ tuổi trung bình là  $47,42 \pm 13,53$ , điều này cho thấy mức độ tập trung về tuổi của UTKĐ lan tỏa ở bán cầu não là từ 30 đến 60 tuổi. Những nghiên cứu về UTKĐ lan tỏa của bán cầu não của các tác giả như Nguyễn Phúc Cường năm 2001, Nguyễn Sỹ Lánh và Phạm Kim Bình năm 2004 và Đinh Khánh Quỳnh năm 2014 cũng cho kết quả tương đương.<sup>55-57,59</sup> Về phân bố theo nhóm tuổi thì gặp nhiều ở độ tuổi từ 30 đến 60 tuổi, cũng tương đồng với các tác giả khác như Nguyễn Phúc Cường, Trần Chiến và Trần Minh Thông, không có sự thay đổi về phân bố các nhóm tuổi từ những năm 2000 đến nay.<sup>58,60,72</sup> Nghiên cứu của Phạm Tuấn Dũng năm 2017 (n = 52) cho thấy nhóm tuổi hay gặp nhất là 46 -60 chiếm 38,4%.<sup>71</sup> Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thơm năm 2019 (n= 70) thấy nhóm tuổi hay gặp nhất là 55 - 64 chiếm 31,4%.<sup>61</sup> Nghiên cứu của Nguyễn Duy Hùng năm 2018 (n= 85) thấy nhóm tuổi 40 - 60 hay gặp nhất chiếm 41,2%.<sup>63</sup> Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng năm 2017 (n = 126) thấy nhóm tuổi 20-50 hay gặp nhất chiếm 65,2% với nam và 34,8% với nữ.<sup>73</sup> Điều này cho thấy là nhóm tuổi xuất hiện UTKĐ ở bán cầu là không thay đổi nhiều dù đã 20 năm qua và cũng có thể lý giải thêm một phần là hầu hết các nghiên cứu đều được thực hiện ở Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, một trung tâm ngoại khoa lớn của Miền Bắc Việt Nam. Nghiên cứu của Lê Văn Phước ở BV Chợ Rẫy (n=109) thấy kết quả cũng tương đương, phần lớn các USB gặp ở nhóm tuổi 31- 60 và tuổi trung bình là  $37,57 \pm 16,96$  tuổi.<sup>64</sup>

#### **4.1.2. Đặc điểm phân bố theo giới tính**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng nam giới mắc cao hơn nữ giới với tỷ lệ nam chiếm 53,70%, nữ chiếm 46,30%, tỷ lệ nam/nữ là 1,16. Về tỷ lệ giới thì kết quả của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu khác ở trong nước trong những năm gần đây. Tác giả Phạm Tuấn Dũng thấy nam giới là 54% và nữ 46%.<sup>71</sup> Nguyễn Thị Thơm thấy nam giới chiếm 64,3% và nữ 35,7%.<sup>61</sup> Nguyễn Duy Hùng thấy nam giới 57,7% và nữ 42,3%.<sup>63</sup> Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng thấy giới nam là 54,8% và nữ 45,2%.<sup>73</sup> Các tác giả khác như: Trần Chiến, Dương Chạm Uyên, Nguyễn Phúc Cường và Phạm Kim Bình đều lấy mẫu chung cả ở trẻ em và người lớn cho kết quả khá tương đương.<sup>12,14,51,53</sup> So với tác giả Hoàng Ngọc Thạch, Trần Văn Học và cộng sự chỉ lấy mẫu ở những bệnh nhân dưới 16 tuổi thì tỷ lệ giới nam/nữ là 1,5/1.<sup>93,94</sup> Nghiên cứu của Lê Văn Phước ở BV Chợ Rẫy (n=109) thấy nam chiếm 62,4% và nữ chiếm 37,6%, tỷ lệ nam/nữ = 1,65/1.<sup>64</sup> Tác giả Torp người Na Uy trong một nghiên cứu năm 1992 (n=20) thấy nam chiếm 55% và nữ chiếm 45%.<sup>95</sup> Tác giả Wessels năm 2003 của Vương Quốc Anh (n=47) thấy nam chiếm 53% và nữ chiếm 47%.<sup>96</sup> Tác giả Okita của Nhật Bản năm 2012 (n=189) thấy nam chiếm 64% và nữ chiếm 36%.<sup>97</sup> Tác giả Abd El Atti của Ai Cập năm 2013 (n=111) thấy nam chiếm 67% và nữ chiếm 33%.<sup>98</sup> Tác giả Huang của Trung Quốc năm 2014 (n=102) thấy nam chiếm 54% và nữ chiếm 46%.<sup>99</sup> Tác giả Chiang của Đài Loan năm 2003 (n=68) thấy nam chiếm 60% và nữ chiếm 40%.<sup>100</sup> Tác giả Neder của Brazil năm 2004 (n=40) thấy nam chiếm 67,5% và nữ chiếm 32,5%.<sup>101</sup> Tác giả Kuo của Đài Loan năm 2009 (n=49) thấy nam chiếm 55% và nữ chiếm 45%.<sup>102</sup> Tác giả Heather E. Leeper và cs năm 2015 (n= 159) thấy nam chiếm 57% và nữ chiếm 43%.<sup>103</sup> Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống như kết quả của các tác giả khác trên thế giới trong vòng 30 năm qua đều cho thấy tỷ lệ mắc của nam cao hơn nữ trong khoảng từ 1,1/1 đến 1,35/1, tùy số lượng mẫu của nghiên cứu và tùy cách chọn mẫu của từng nghiên cứu

mà số lượng dao động nhưng tất cả các nghiên cứu trong nước và các nước khác đều cho thấy một sự khác biệt về tỷ lệ mắc giữa nam và nữ giới. Điều này cho thấy tỷ lệ mắc UTKĐ lan tỏa của não ở nam là cao hơn nữ trong khoảng từ 10% đến 30%.

#### ***4.1.3. Một số dấu hiệu lâm sàng thường gặp của u thần kinh đệm lan tỏa của não***

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã theo dõi được 168 bệnh nhân các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng. Kết quả cho thấy triệu chứng đau đầu gặp nhiều nhất chiếm 75%, sau đó đến triệu chứng yếu chi gặp 35,12%, động kinh gặp 15,48%. Nghiên cứu của Phạm Tuấn Dũng năm 2017 (n = 52), thấy đau đầu gặp 92,3%, sau đó đến dấu hiệu liệt nửa người 38,5%, động kinh 28,8% và nôn 25%.<sup>71</sup> Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng năm 2017 (n = 126), thấy dấu hiệu đau đầu gặp nhiều nhất 46,8%, dấu hiệu thần kinh khu trú 18,3%, dấu hiệu buồn nôn 7,9%.<sup>73</sup> Nghiên cứu của chúng tôi và Phạm Tuấn Dũng đều là những bệnh nhân trước phẫu thuật nên các triệu chứng gặp tỷ lệ cao hơn với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng trên những bệnh nhân đã được phẫu thuật. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ các triệu chứng thấp hơn của Phạm Tuấn Dũng có lẽ do nghiên cứu của chúng tôi lấy tất cả các bệnh nhân UTKĐ lan tỏa từ độ thấp đến độ cao trong khi Phạm Tuấn Dũng chỉ lấy mẫu trên những bệnh nhân UTKĐ độ cao nên các triệu chứng thường gặp với dấu hiệu nặng hơn như liệt nửa người chiếm đến 38,5%.<sup>71</sup>

#### ***4.1.4. Một số đặc điểm cận lâm sàng thường gặp của u thần kinh đệm lan tỏa của não***

***Vị trí của khối u:*** Vị trí thường gặp nhất của UTKĐ lan tỏa trong nghiên cứu của chúng tôi là thùy trán 61,90%, sau đó đến thùy thái dương chiếm 37,50% và thùy đỉnh 16,67%. Nghiên cứu của Nguyễn Duy Hùng năm 2018 (n= 85) thấy vị trí thùy trán 68,2%, thùy thái dương 48,2% và thùy đỉnh 8,2%.<sup>63</sup> Nghiên cứu của Phạm Tuấn Dũng năm 2017 (n = 52), thấy thùy thái

đương 42,3%, thùy trán 34,6% và thùy đỉnh.<sup>71</sup> Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng năm 2017 (n = 126), thấy thùy trán 39,7%, thùy thái dương 23,8% và thùy đỉnh 15,9%.<sup>73</sup> Nghiên cứu của Lê Văn Phước năm 2012 (n=109) thấy thùy trán 31,2%, thùy thái dương 16,5%, thùy chẩm 6,4%, thùy đỉnh 4,8% và nhiều thùy não 29,3%.<sup>64</sup> Các nghiên cứu ở hai bệnh viện có số bệnh nhân u não đến khám nhiều nhất là Việt Đức và Chợ Rẫy đều cho tỷ lệ tương đương nhau về sự phân bố của vị trí u.<sup>4,66</sup> Tác giả Heather E. Leeper và cs năm 2015 nghiên cứu 159 trường hợp thấy vị trí thùy trán chiếm 56%, nhiều thùy chiếm 13%, thùy thái dương 11%, thùy đỉnh chẩm 13% và thùy đảo chiếm 7%.<sup>85</sup> Tác giả Florian Stockhammer và cs năm 2012 nghiên cứu 79 trường hợp u sao bào độ 2 thấy thùy trán chiếm 57,0%, thùy thái dương là 36,7%, thùy đỉnh chiếm 20,3%, thùy đảo chiếm 15,2% và thùy chẩm là 6,3%.<sup>104</sup> Kết quả của các nghiên cứu của các Tác giả nước ngoài cũng cho thấy tương đương và vị trí hay gặp nhất đối với UTKĐ lan tỏa của não là ở thùy trán.

**Kích thước khối u:** Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy kích thước khối u trung bình là:  $54,19 \pm 16,25$  mm, u lớn nhất là 105 mm, u nhỏ nhất 10 mm. Những u có đường kính lớn nhất  $> 50$  mm chiếm 59,04%. Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng năm 2017 (n = 126), thấy u  $> 5$  cm chiếm 44,4% và u  $\leq 5$ cm chiếm 55,6%.<sup>73</sup> Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thơm năm 2019 (n= 70) thấy u  $> 5$ cm chiếm 51%, u  $\leq 5$  cm chiếm 49%.<sup>61</sup> Nghiên cứu của Phạm Tuấn Dũng năm 2017 (n = 52) thấy u  $> 5$ cm chiếm 42,3%, u  $\leq 5$ cm chiếm 57,7%.<sup>71</sup> Nghiên cứu của Lê Văn Phước (n=109) thấy những u độ mô học thấp có kích thước  $5,03 \pm 1,55$  cm, những u độ mô học cao có kích thước là  $5,48 \pm 1,88$  cm.<sup>64</sup> Nghiên cứu của chúng tôi ở Bệnh viện Việt Đức cho kết quả tương đương với kết quả của Lê Văn Phước tại Bệnh viện Chợ Rẫy.<sup>64</sup> Các nghiên cứu ở cả hai vùng đông dân nhất của Việt Nam đều cho thấy UTKĐ của não thường có kích thước khá lớn khi được phát hiện và kích thước thường gặp trong khoảng 5 cm, giao động từ 3 đến 6,5 cm.

## **4.2. Đặc điểm mô bệnh học của u thần kinh đệm lan tỏa của não theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007**

### ***4.2.1. Phân bố các típ mô bệnh học theo Phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy gặp tất cả các típ mô bệnh học của UTBTKĐ lan tỏa của não theo phân loại của WHO năm 2007. Típ UNBTKĐ chiếm tỷ lệ cao nhất là 37,96%, điều này lý giải được vì đây là nhóm UTKĐ có 2 nguồn sinh bệnh học. Nguồn thứ nhất từ các UTBTKĐ bậc thấp tiến triển lên và nguồn thứ hai là các UNBTKĐ nguyên phát xuất hiện hoàn toàn mới từ đầu. Nhóm UTBTKĐ giảm biệt hóa chiếm thứ hai là 35,65% gồm các nhóm: UTBTKĐHH giảm biệt hóa; UTBTKĐIN giảm biệt hóa và USB giảm biệt hóa. Nhóm này có tỷ lệ cao cũng thể hiện một phần là UTBTKĐ lan tỏa của não thường được phát hiện ở giai đoạn khá muộn. Nhóm UTBTKĐ lan tỏa độ 2 trong nghiên cứu của chúng tôi gồm: UTBTKĐHH, UTBTKĐIN và USB lan tỏa. Nhóm này chiếm tỷ lệ thấp nhất là 26,39%, điều này cũng chứng tỏ các UTBTKĐ lan tỏa thường được phát hiện khá muộn, khi u đã khởi phát thời gian khá dài trở thành độ cao hơn và kích thước khá lớn. So với các nghiên cứu ở Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức trong vòng 20 năm qua thì tỷ lệ này có tăng nhưng số lượng tổng thể chưa vượt lên so với các nhóm độ cao. So với các tác giả của Nhật Bản, Mỹ, Châu Âu và Trung Quốc thì tỷ lệ của chúng tôi là khá tương đồng về tỷ lệ của UTBTKĐHH và cao hơn hẳn so với USB hoặc UTBTKĐIN thuần túy và đây cũng là một trong các yếu tố làm cho phân loại UTBTKĐ lan tỏa của WHO năm 2016 không còn chia ra thành các nhóm có tên theo từng loại tế bào u.<sup>9,66,105</sup> Kết quả có khác biệt đôi chút so với nghiên cứu của Nguyễn Phúc Cường vào những năm 2000.<sup>55,56</sup> Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã áp dụng nhuộm HMMD vào trong phân loại của WHO năm 2007 với các kháng thể GFAP, OLIG2, Ki67, P53, do đó đã làm tăng tỷ lệ phát hiện chỉ số nhân chia, làm rõ ràng hơn những trường hợp UTBTKĐIN với biến thể

sao bào phòng nhỏ, làm tăng tỷ lệ của UNBTKĐ và UTBTKĐIN, giảm đi số trường hợp được chẩn đoán là USB đơn thuần so với trước kia khi chưa dùng HMMD vào chẩn đoán thường quy.<sup>11,32,106</sup> Tác giả Eckel-Passow và cs trong một nghiên cứu gồm 1056 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa của não cho tỷ lệ UNBTKĐ chiếm 44,5%, UTBTKĐIN chiếm 19,4% và USB đơn thuần chiếm tỷ lệ thấp nhất chỉ 18,8%.<sup>107</sup> Tác giả Montine và cộng sự vào năm 1994 với nghiên cứu gồm 59 trường hợp trong đó 36 USB chiếm 61%, 11 USB giảm biệt hóa chiếm 19% và 12 UNBTKĐ chiếm 12%.<sup>108</sup> Tác giả Ellison ở Vương quốc Anh, năm 1995, trong nghiên cứu 123 trường hợp UTKĐ lan tỏa gồm 24 USB sợi chiếm 20%, 31 USB giảm biệt hóa chiếm 25% và 68 UNBTKĐ chiếm 55%.<sup>109</sup> Tác giả Rodriguez Pereira của Tây Ban Nha trong nghiên cứu vào năm 2000 với 134 trường hợp gồm USB là 42 chiếm 31%, USB giảm biệt hóa là 25 chiếm 19%, UTBTKĐIN là 42 chiếm 31%, UTBTKĐIN giảm biệt hóa 3 chiếm 2,2% và UNBTKĐ là 25 chiếm 19%.<sup>110</sup> Tác giả Pollack của Mỹ năm 2002 đưa ra nghiên cứu 98 trường hợp thấy USB giảm biệt hóa chiếm 44%, UNBTKĐ chiếm 43% và các loại khác chiếm 13%.<sup>111</sup> Tác giả Kanamori của Nhật Bản năm 2009 nghiên cứu 56 trường hợp thấy UTBTKĐIN chiếm 23%, UTBTKĐHH chiếm 9%, UTBTKĐIN giảm biệt hóa chiếm 46% và UTBTKĐHH giảm biệt hóa chiếm 21%.<sup>112</sup> Tác giả Watanabe của Mỹ năm 2010 nghiên cứu 65 trường hợp thấy USB lan tỏa chiếm 18%, USB giảm biệt hóa chiếm 14% và UNBTKĐ chiếm 68%.<sup>52</sup> Tác giả Yang của Trung Quốc năm 2012 nghiên cứu 665 trường hợp thấy USB độ thấp chiếm 18%, USB và UTBTKĐHH chiếm 51% và UNBTKĐ chiếm 30%.<sup>113</sup> Tác giả Huang của Trung Quốc năm 2013 nghiên cứu 102 trường hợp thấy USB lan tỏa chiếm 40%, USB giảm biệt hóa chiếm 29% và UNBTKĐ là 30%.<sup>114</sup> Tác giả Neder của Brazil năm 2004 nghiên cứu 47 trường hợp gồm USB lan tỏa là 23%, USB giảm biệt hóa là 11% và UNBTKĐ là 66%.<sup>101</sup> Tác giả Uematsu của Nhật Bản năm 2005 nghiên cứu 29 trường hợp gồm UTBTKĐ lan tỏa độ 2 là 31%, UTBTKĐ giảm biệt hóa là 41% và

UNBTKĐ là 28%.<sup>115</sup> Tác giả Nabika của Nhật Bản năm 2010 nghiên cứu 59 trường hợp thấy USB giảm biệt hóa chiếm 41% và UNBTKĐ chiếm 59%.<sup>116</sup> Tác giả Heather E. Leeper và cs năm 2015 nghiên cứu 159 trường hợp USB độ 2 thấy: USB chiếm 13%, UTBTKĐIN chiếm 31% và UTBTKĐHH chiếm 56%.<sup>85</sup> So với các Tác giả của Châu Âu, Nhật bản, Mỹ và Trung Quốc thì tỷ lệ của chúng tôi là khá tương đồng về tỷ lệ của UNBTKĐ. Các dưới típ khác của UTBTKĐ thì tùy từng nghiên cứu và bảng phân loại mà nghiên cứu đó áp dụng, UTBTKĐHH thường là cao hơn hẳn so với loại USB đơn thuần hoặc UTBTKĐIN thuần túy. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả mà cùng sử dụng bảng phân loại của WHO năm 2007.<sup>85,113,114,117</sup>

#### ***4.2.2. Đặc điểm phân bố về độ mô học của các u tế bào thần kinh đệm lan tỏa***

Kết quả nghiên cứu cho thấy UNBTKĐ hay UTBTKĐ lan tỏa độ 4 chiếm nhiều nhất là 37,96%. UTBTKĐ lan tỏa độ 2 chiếm tỷ lệ ít nhất là 26,39%. Sự phân bố về độ mô học, chúng tôi gặp ở tất cả các mức độ từ độ 2 đến độ 4, nhiều nhất là độ 4 và tiếp sau là độ 3, chiếm đến trên 1/3 số trường hợp. So với các nghiên cứu trước đó vào năm 2001 cũng tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức thì chúng tôi thấy khá tương đương, độ 4 chiếm 36,7% các trường hợp UTBTKĐ lan tỏa.<sup>11,32,106</sup> So với một nghiên cứu năm 2009 của Đinh Khánh Quỳnh, chúng tôi thấy tác giả cũng gặp tất cả các độ mô học từ độ 2 đến độ 4, nhiều nhất là độ 4 chiếm 34,87 % và độ 3 chiếm 28,4% các trường hợp.<sup>59</sup> So sánh về sự phân bố giữa các độ mô học của UTBTKĐ lan tỏa với các tác giả khác trên thế giới, chúng tôi có kết quả như sau:

**Bảng 4.1. Kết quả nghiên cứu của các Tác giả trên thế giới về phân bố độ mô học của u tế bào thần kinh đệm lan tỏa:**

<b>Tác giả</b> \ <b>Độ mô học</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
Ralte và cs (n=56) <sup>118</sup>	30 (53,6%)	11 (19,6%)	15 (26,8%)
Torp và cs (n=41) <sup>95</sup>	22 (53,7%)	10 (24,4%)	9 (21,9%)
Neder và cs (n=40) <sup>101</sup>	10 (25,0%)	5 (12,5%)	25 (62,5%)
Khalid và cs (n=77) <sup>119</sup>	24 (31,1%)	20 (26,0%)	33 (42,9%)
<b>Wakimoto và cs (n=72) <sup>120</sup></b>	<b>19 (26,4%)</b>	<b>25 (34,7%)</b>	<b>28 (38,9%)</b>
<b>Hsu và cs (n=81) <sup>91</sup></b>	<b>16 (19,8%)</b>	<b>32 (39,5%)</b>	<b>33 (40,7%)</b>
Vikas Reddy Byreddy và cs (n=48) <sup>121</sup>	29 (60,4%)	8 (16,7%)	11 (22,9%)
Eckel – Passow <sup>107</sup>	29,5%	26%	44,5%
<b>Nghiên cứu này (n=216)</b>	<b>57 (26,4%)</b>	<b>77 (35,6%)</b>	<b>82 (38%)</b>

Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Hsu và cs, Wakimoto và cs<sup>90,120</sup>. So sánh với kết quả của các nghiên cứu khác trên thế giới trong vòng 30 năm qua thấy tỷ lệ của UNBTKĐ đều có tỷ lệ lớn nhất, sau đó đến UTKĐ giảm biệt hóa và cuối cùng là nhóm USB lan tỏa độ 2. Điều này cũng cho thấy là UTKĐ lan tỏa của não thường phát hiện ở giai đoạn khá muộn, khi đã chuyển dạng độ 3 hoặc độ 4, mặc dù có sự phát triển mạnh của các phương pháp chẩn đoán phát hiện sớm như là chụp CHT, chụp CLVT.

Trong phân tích mối liên quan giữa độ tuổi và độ mô học của khối UTBTKĐ, chúng tôi thấy có sự liên quan chặt chẽ, có ý nghĩa thống kê giữa độ tuổi của bệnh nhân và mức độ ác tính của khối UTBTKĐ. Kết quả nghiên cứu cho thấy độ tuổi càng tăng thì mức độ ác tính của UTBTKĐ càng tăng lên. Điều này là phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước bởi vì UTKĐ lan tỏa



luôn có xu hướng tăng độ ác tính theo thời gian từ khi xuất hiện khối u và lý do nữa là những UTBTKĐ xuất hiện mới ở độ tuổi > 50 thường là ác tính ngay từ đầu. Tác giả Jianfeng Liang lấy mốc 45 tuổi để phân tích trong nghiên cứu về các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm của bệnh nhân thấy độ tuổi là một yếu tố liên quan chặt chẽ đến thời gian sống thêm, tuổi càng cao thời gian sống thêm càng giảm và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm trên và dưới 45 tuổi.<sup>122</sup> Tác giả Felix Behling và cs lấy mốc tuổi 65 thấy nhóm trên và dưới 65 tuổi có thời gian sống thêm khác biệt có ý nghĩa thống kê.<sup>123</sup> Tác giả Zixi Yang và cs lấy mốc 60 tuổi để so sánh thấy hai nhóm trên và dưới 60 tuổi có thời gian sống thêm là khác nhau.<sup>124</sup> Từ hai lý do trên nên dựa vào độ tuổi của bệnh nhân thì cũng là một thông tin giá trị trong thực hành lâm sàng chẩn đoán giải phẫu bệnh UTBTKĐ của não.

#### ***4.2.3. Đặc điểm về số lượng nhân chia theo các tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa của não***

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy được một phổ rất rõ về số lượng nhân chia/10 vi trường độ phóng đại lớn (VTĐPĐL) theo các tít vi thể. Nhóm UTBTKĐHH có số lượng nhân chia/10 VTĐPĐL là  $1,42 \pm 0,61$ , số lượng gặp nhỏ nhất là 1 và lớn nhất là 3. Nhóm UTBTKĐIN có số lượng nhân chia /10 VTĐPĐL là  $1,50 \pm 0,76$ , nhỏ nhất là 1 và lớn nhất là 3. Nhóm USB lan tỏa có số lượng nhân chia/10 VTĐPĐL là  $1,11 \pm 0,32$ , nhỏ nhất là 1 và lớn nhất là 2. Kết quả trên cho thấy sự tập trung về số lượng nhân chia/10 VTĐPĐL trong nghiên cứu của chúng tôi đối với nhóm UTKĐ lan tỏa độ 2. Số lượng này nằm trong khoảng phổ biến là từ 1 đến 3 và hay gặp nhất ở 2 nhân chia/10 VTĐPĐL. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy số lượng nhân chia đối với nhóm UTBTKĐIN là cao hơn nhóm USB trung bình khoảng 1.

Nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa có số lượng nhân chia/10 VTĐPĐL là  $7,06 \pm 3,29$ , số lượng gặp nhỏ nhất là 4 và lớn nhất là 18. Nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa có số lượng nhân chia /10 VTĐPĐL là  $8,31 \pm 3,75$ , nhỏ nhất là 5 và

lớn nhất là 22. Nhóm USB giảm biệt hóa có số lượng nhân chia/10 VTĐPĐL là  $8,13 \pm 3,93$ , nhỏ nhất là 4 và lớn nhất là 23. Kết quả trên cho thấy sự phân bố khá tập trung về số lượng nhân chia/10 VTĐPĐL đối với nhóm UTKĐ giảm biệt hóa độ 3. Số lượng này nằm trong khoảng phổ biến là từ 4 đến 23 và hay gặp nhất ở trong vùng 7 đến 8 nhân chia/10 VTĐPĐL. Số lượng nhân chia đối với UTBTKĐIN giảm biệt hóa là cao hơn USB giảm biệt hóa trung bình khoảng 0,5. Nhóm UNBTKĐ có số lượng nhân chia/10 VTĐPĐL là  $19,65 \pm 14,44$ , chỉ số nhỏ nhất là 6 và lớn nhất là 82. Kết quả cũng cho thấy độ tập trung khá cao về số lượng nhân chia đối với nhóm UNBTKĐ là từ 10 đến 30 và hay gặp nhất là 20 nhân chia/10 VTĐPĐL. Tác giả Stephen W. Coons nghiên cứu 517 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa của não về chỉ số nhân chia thấy: USB độ 2 (n=51), có chỉ số nhân chia là 5,1 nhân chia/10 VTĐPĐL; USB độ 4 (n=292), có chỉ số nhân chia là 26,1 nhân chia/10 VTĐPĐL; UTBTKĐIN độ 1 (n=9), không thấy nhân chia; UTBTKĐIN độ 2 (n=62), có chỉ số nhân chia là 3,1/10 VTĐPĐL; UTBTKĐIN độ 3 (n=22), có chỉ số nhân chia là 2,2/10 VTĐPĐL; UTBTKĐIN độ 4 (n=14), có chỉ số nhân chia là 1,4/10 VTĐPĐL.<sup>125</sup>

#### **4.2.4. Đặc điểm hoại tử u của u thần kinh đệm lan tỏa**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 56,94% các trường hợp UTBTKĐ lan tỏa là có hoại tử u, trong đó hoại tử u kiểu hàng đậu là hay gặp nhất chiếm 38,43%, sau đó đến hoại tử thiếu dưỡng là 13,89%. Tác giả F G Barker và cs năm 1996 nghiên cứu 275 trường hợp UNBTKĐ thấy 88% có hoại tử u. Kết quả nghiên cứu của tác giả cho thấy những trường hợp không có hoại tử u thì thời gian sống thêm là dài hơn so với nhóm có hoại tử với  $p=0,02$ . Nhóm bệnh nhân không có hoại tử u thì thời sống thêm trung bình là 12,5 tháng so với nhóm có hoại tử u là 10,9 tháng. Theo dõi đến 2 năm thì tỷ lệ sống sót ở nhóm có hoại tử là 13,0% và nhóm không có hoại tử là 27,1% tuy sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.<sup>126</sup>

### **4.3. Đặc điểm bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa của não**

#### **4.3.1. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn GFAP và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa**

Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ dương tính với dấu ấn GFAP mức độ mạnh là 87, 50%, dương tính mức độ vừa chiếm 11,57% và chỉ có 0,93% là dương tính mức độ nhẹ và không có trường hợp nào âm tính. Từ đó cho thấy hầu hết các UTKĐ đều có sinh sợi xơ thần kinh trong bào tương từ mức độ vừa đến mạnh, chỉ một số ít trường hợp UTBTĐIN mới không thấy sinh sợi GFAP. Điều này cũng cho chúng ta thấy được ý nghĩa của kháng thể này trong việc tìm ra bản chất UTKĐ của các khối u não vì có một tỷ lệ dương tính rất cao và với cường độ mạnh. Theo kết quả nghiên cứu của K. Mokhtari và cs năm 2005 thấy mức độ bộc lộ của GFAP tùy thuộc vào dưới tít mô học của UTBTĐ lan tỏa, nhóm USB và nhóm UTBTĐHH sẽ biểu hiện mạnh hơn và nhóm UTBTĐIN thì hầu như không biểu hiện.<sup>20</sup> Nghiên cứu của Mantas Sereika và cs năm 2018 thấy mức độ giải mã của gene GFAP với các UTKĐ có độ ác tính khác nhau là khác nhau, UTKĐ độ 2 và độ 3 cao hơn có ý nghĩa thống kê với UTKĐ độ 4.<sup>127</sup> Dấu ấn GFAP thường gặp biểu hiện mạnh ở những UTKĐ biệt hóa sao bào, biểu hiện giảm dần ở những UTKĐ giảm biệt hóa và đôi khi biểu hiện không đồng nhất, từng ổ ở những UNBTĐ. Đối với các UTBTĐIN thì dương tính ở những trường hợp biệt hóa thành dạng u sao bào nhỏ (mini gemistocytic oligodendrocyte), biểu hiện dương tính dạng chấm, dạng hạt trong bào tương vùng quanh nhân.

### ***4.3.2. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn OLIG2 và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa***

Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra tỷ lệ bộc lộ dấu ấn OLIG2 ở mức rất cao với 93,06% ở mức độ mạnh, chỉ có 6,48% ở mức độ vừa và mức độ nhẹ chỉ có duy nhất một trường hợp. Điều này cho thấy đây là một dấu ấn bộc lộ rất mạnh và rất có giá trị, đặc hiệu để chứng minh bản chất thần kinh đệm của u. Điều này cũng giúp chúng ta sử dụng kháng thể này để tìm ra bản chất của u thuộc loại UTBTKĐ hay không phải UTTKĐ. Đây là dấu ấn rất quan trọng để phân biệt giữa các UNBTKĐ rất kém biệt hóa với các u không phải nguồn gốc thần kinh đệm. Theo kết quả nghiên cứu của K. Mokhtari và cs năm 2005 thấy mức độ bộc lộ của OLIG2 gặp ở cả nhóm UTBTKĐ và các tế bào thần kinh đệm phản ứng không u. Mức độ bộc lộ tùy thuộc vào dưới tít mô bệnh học của UTBTKĐ lan tỏa như độ 3 bộc lộ mạnh hơn độ 2, nhóm UTBTKĐIN sẽ bộc lộ mạnh hơn nhóm USB và nhóm UTBTKĐHH. Nhóm UNBTKĐ thì bộc lộ thấp hơn trừ phân nhóm UNBTKĐ có thành phần tế bào thần kinh đệm ít nhánh.<sup>20</sup>

### ***4.3.3. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn IDH1 và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u tế bào thần kinh đệm lan tỏa***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bộc lộ dấu ấn IDH1 trong tổng số 216 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa của não là 58,33%. Đặc điểm bộc lộ của dấu ấn IDH1 với các tít mô bệnh học khác nhau của UTBTKĐ lan tỏa của não khác nhau. Nhóm UTBTKĐIN có tỷ lệ bộc lộ dấu ấn IDH1 cao nhất là 90%. Nhóm UTBTKĐHH chiếm 89,47% và nhóm USB lan tỏa độ 2 là 88,89%. Trung bình toàn bộ nhóm UTBTKĐ lan tỏa độ 2 của não có tỷ lệ dương tính cao là 89,47%. Nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa có tỷ lệ bộc lộ dấu ấn IDH1 là 75,86%. Nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa chiếm 70,59% và nhóm USB giảm biệt hóa độ 3 là 45,2%. Trung bình toàn bộ nhóm UTBTKĐ giảm biệt hóa độ 3 của não có tỷ lệ dương tính là 63,64%. Nhóm UNBTKĐ có tỷ lệ bộc lộ dấu ấn IDH1 là 31,71%. Đây là nhóm thường gồm các UTBTKĐ lan tỏa bậc thấp hơn

phát triển lên hoặc là UNBTKĐ nguyên phát ngay từ đầu. Kết quả nghiên cứu này chỉ ra một tỷ lệ khá cao, lớn hơn 1/3 số bệnh nhân UNBTKĐ có bộc lộ dấu ấn IDH1. Tác giả Heather E. Leeper và cs năm 2015 nghiên cứu 159 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa độ 2 thấy tỷ lệ bộc lộ IDH1 ở nhóm USB độ 2 là 62%, nhóm UTBTKĐIN là 86% và nhóm UTBTKĐHH là 96,7%.<sup>85</sup> Trung bình toàn bộ nhóm UTBTKĐ lan tỏa độ 2 có tỷ lệ dương tính là 88,7%. Tác giả Varuna Sipayya và cs năm 2012 nghiên cứu 195 trường hợp trong đó có 145 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa độ thấp và cao, thấy tỷ lệ bộc lộ IDH1 của nhóm USB lan tỏa độ 2 là 42,5%, nhóm UTBTKĐIN độ 2 là 22,7%, nhóm UNBTKĐ nguyên phát là 1,5% và nhóm UNBTKĐ thứ phát là 85,7%.<sup>128</sup> Tác giả Ailiang Zeng và cs năm 2015 nghiên cứu 703 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa độ thấp thấy tỷ lệ bộc lộ IDH1 là 54,2%.<sup>129</sup> Năm 2009 tác giả Yukihiko Sonoda và cộng sự đã công bố trong một nghiên cứu gồm 125 trường hợp UTBTKĐ thấy tỷ lệ đột biến gen IDH1 bằng phương pháp giải trình tự gen trực tiếp đối với UTBTKĐIN là 67%, với USB giảm biệt hóa là 62%, với UTBTKĐHH giảm biệt hóa là 75%, với UTBTKĐIN giảm biệt hóa là 50%, UNBTKĐ thứ phát là 67%.<sup>76</sup> Kết quả của tác giả Hoàng Anh Vũ, thực hiện bằng kỹ thuật ASO-PCR, cho thấy tỷ lệ đột biến là 39,3%, cũng có lẽ số lượng nghiên cứu của tác giả còn ít mới có 28 mẫu USB độ 2 và 3.<sup>60</sup> Tác giả Gravendeel và cs trong một nghiên cứu gồm 496 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa cho thấy tỷ lệ đột biến IDH1R132 cao nhất ở nhóm UTBTKĐ độ thấp là 79% và thấp hơn ở UTBTKĐ giảm biệt hóa là 49%.<sup>130</sup> Tác giả Eckel – Passow và cs nghiên cứu 615 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa độ 2 và 3 thấy có tới 79% các trường hợp có đột biến gen IDH. Các tác giả thấy có nhiều các đột biến và thay đổi phối hợp với nhau trong đó: 45% đột biến đơn thuần gen IDH; 29% đột biến gen IDH kết hợp với đột biến vùng khởi động của gen TERT và đồng mất đoạn NST tại vị trí 1p và 19q và 5% có đột biến gen IDH phối hợp với đột biến vùng khởi động của gen TERT. Cũng nhóm tác giả trên khi nghiên cứu 472 trường hợp UNBTKĐ thấy ít hơn 10% có đột biến gen

IDH và 85% có đột biến tại vùng khởi động của gen TERT.<sup>107</sup> Tác giả Kim và cs trong nghiên cứu của mình cho thấy tỷ lệ đột biến của gen IDH1 và IDH2 lần lượt là 85% và 3%.<sup>28</sup> Tác giả Hai Yan và cs trong nghiên cứu của mình gồm 445 trường hợp u của hệ thần kinh trung ương và 494 trường hợp u không thuộc hệ thần kinh trung ương cho kết quả lớn hơn 70% các trường hợp UTBTKĐ lan tỏa có đột biến gen IDH1 là ở vị trí R132 và 100 % các trường hợp có đột biến gen IDH2 là tại vị trí R172. Tất cả các trường hợp u không phải hệ thần kinh trung ương thì không có đột biến gen IDH.<sup>131</sup> Tác giả Florian Stockhammer và cs năm 2012 nghiên cứu 79 trường hợp USB độ 2 thấy tỷ lệ đột biến IDH1 là 77,2% và IDH2 là 2,5%.<sup>104</sup> Theo nghiên cứu của Benedikt Wiestler và cs năm 2013 (n=133) thấy tỷ lệ IDH1 là 75,4% và tỷ lệ đồng mất đoạn NST 1p và 19q là 38,7%.<sup>79</sup> Tác giả Shameen Yumnam Devi và cs năm 2018 nghiên cứu 73 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa cho thấy tỷ lệ IDH1 dương tính với nhóm USB độ 2 là 70% (n=10), nhóm USB giảm biệt hóa là 33,33% (n=15), nhóm UTBTKĐIN là 70% (n=10), nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa là 50% (n=6), nhóm UTBTKĐHH là 50% (n=6), nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa là 66,67% (n=3) và nhóm UNBTKĐ là 13,04% (n=23).<sup>86</sup> Tác giả Adriana Olar và cs năm 2015 nghiên cứu 558 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa gồm 262 UTKĐ độ 2 và 296 UTKĐ giảm biệt hóa độ 3. Sự phân bố về tít mô bệnh học gồm 235 USB, 11 UTBTKĐHH và 312 UTBTKĐIN. Biểu hiện bộc lộ dấu ấn IDH trong số 475 trường hợp chiếm 85,12%.<sup>132</sup>

Trong phân tích mối liên quan giữa mức độ biểu hiện của IDH1 và độ mô học của UTKĐ từ độ 2 đến độ 4, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy một sự chênh lệch khác biệt giữa 3 nhóm UTKĐ về bộc lộ dấu ấn IDH1, sự khác nhau là có ý nghĩa thống kê. Điều này cũng cho chúng ta thêm thông tin về những UTKĐ lan tỏa độ 2, đây là giai đoạn sớm của UTKĐ lan tỏa của não, ở giai đoạn này có sự bộc lộ dấu ấn IDH1 là cao nhất. Nhóm UNBTKĐ độ 4 là một nhóm tổng hợp rất nhiều nguồn gốc sinh u, UTKĐ độ 4 có thể phát triển từ

nhóm UTKĐ độ 2 và độ 3 phát triển lên hoặc phát sinh nguyên phát ngay từ đầu. Do có nguồn sinh u từ hai nguồn khác nhau nên tỷ lệ đột biến IDH1 ở nhóm này là khác biệt so với các nhóm khác. Các tác giả Nhật Bản chia nhóm UTKĐ độ 4 hay là nhóm UNBTKĐ làm 2 nhóm nhỏ là: UNBTKĐ nguyên phát thì có tỷ lệ đột biến gen IDH1 rất thấp; nhóm UNBTKĐ thứ phát thì tỷ lệ đột biến gen IDH1 khá cao gần tương đương các nhóm khác. Năm 2009 tác giả Yukihiko Sonoda và cs đã công bố một nghiên cứu gồm 125 trường hợp UTKĐ thấy tỷ lệ đột biến gen IDH1 và IDH2 bằng phương pháp giải trình tự gen đối với UNBTKĐ thứ phát là 67%.<sup>76</sup> Tác giả Rui Li và cs năm 2015 nghiên cứu 122 UNBTKĐ trong đó gồm 88 trường hợp UNBTKĐ nguyên phát và 34 trường hợp UNBTKĐ thứ phát. Tỷ lệ đột biến IDH1 với nhóm UNBTKĐ thứ phát là 53%, trong khi nhóm UNBTKĐ nguyên phát là 14%.<sup>129</sup> Tác giả Kataj Tuononen và cs trong nghiên cứu của mình với 51 trường hợp UTKĐ bằng rất nhiều kỹ thuật sinh học phân tử như giải trình tự huỳnh quang, lai gen và nhuộm HMMD cho thấy đột biến IDH1 tương thích rất cao với tăng quá trình methyl hóa của MGMT.<sup>133</sup> Tác giả Eckel - Passow và cs nghiên cứu 472 trường hợp UNBTKĐ thấy ít hơn 10% có đột biến gen IDH và 85% có đột biến tại vùng khởi động của gen TERT.<sup>107</sup> Các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới cũng như của chúng tôi đều chỉ ra rằng độ mô học tăng thì tỷ lệ đột biến IDH giảm và nhóm UNBTKĐ thứ phát có tỷ lệ đột biến IDH cao hơn hẳn nhóm UNBTKĐ nguyên phát là nhóm có độ ác tính cao ngay từ thời điểm xuất hiện u.

#### ***4.3.4. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn INA và mối liên quan với típmô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa***

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bộc lộ chung của dấu ấn INA trong tổng số 130 trường hợp UTKĐ lan tỏa là 34,62%. Đặc điểm phân bố về về tỷ lệ bộc lộ của dấu ấn INA với các típmô bệnh học khác nhau của UTKĐ lan tỏa là khác nhau. Tỷ lệ bộc lộ của nhóm USB lan tỏa là rất khác biệt so với UTBTKĐIN. Nhóm UTBTKĐIN thì tỷ lệ bộc lộ dấu ấn INA là cao khác biệt so

với nhóm USB lan tỏa độ 2 và tính trung bình toàn bộ nhóm UTKĐ lan tỏa độ 2 có tỷ lệ dương tính là 54,76%. Nhóm UTKĐ giảm biệt hóa cho dù là UTBTKĐIN giảm biệt hóa hay USB giảm biệt hóa thì đều bộc lộ INA ở mức thấp hơn nhóm UTBTKĐ lan tỏa độ 2, nhóm USB giảm biệt hóa thì hầu như không bộc lộ dấu ấn này. Trung bình toàn bộ nhóm UTBTKĐ giảm biệt hóa độ 3 của não có tỷ lệ dương tính là 42,86%. Nhóm UNBTKĐ có tỷ lệ bộc lộ dấu ấn INA là 2,56%. Đây là nhóm thường gồm các UTKĐ lan tỏa bậc thấp hơn phát triển lên hoặc UTKĐ ác tính cao nguyên phát ngay từ đầu. Kết quả nghiên cứu này cho thấy một tỷ lệ rất nhỏ số trường hợp UNBTKĐ có bộc lộ dấu ấn INA, có lẽ đây là những trường hợp UNBTKĐ thứ phát từ nhóm UTBTKĐ bậc thấp. Tác giả L Capelle và cs năm 2009 nghiên cứu với 31 trường hợp bằng kỹ thuật lai tại chỗ huỳnh quang thấy tỷ lệ đồng mất đoạn NST nhánh 1p và nhánh 19q ở nhóm UTBTKĐIN là 82% và kỹ thuật này có thể thực hiện thành công trên các khối nên được bảo quản từ 10 năm trước<sup>33</sup>. Tác giả Francois Ducray và cs năm 2009 nghiên cứu 122 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa độ thấp và cao thấy tỷ lệ bộc lộ dấu ấn INA ở nhóm UTBTKĐIN là 64,7%, 0% nhóm USB độ 2. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn INA là 96% ở nhóm u có đồng mất đoạn NST nhánh 1p và nhánh 19q so với 11% ở nhóm không có đồng mất đoạn NST 1p và 19q. Giá trị đặc hiệu của dấu ấn INA so với đồng mất đoạn NST 1p và 19q là 86%, độ nhạy của phương pháp nhuộm HMMD so với kết quả sinh học phân tử là 96%, giá trị tiên đoán dương tính của phương pháp này là 76% và giá trị tiên đoán âm tính là 98%.<sup>134</sup> Tác giả Francois Ducray và cs năm 2010 nghiên cứu 409 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa độ thấp và độ cao thấy tỷ lệ bộc lộ dấu ấn INA ở nhóm UTBTKĐIN là 59%, 45% nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa, 15% nhóm UTBTKĐHH, 12% nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa, 0% nhóm USB độ 2, 6% nhóm USB giảm biệt hóa độ 3, nhóm UNBTKĐ có thành phần tế bào thần kinh đệm ít nhánh là 23% và 0% với UNBTKĐ không có thành phần tế bào thần kinh đệm ít nhánh. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn INA là 85% ở nhóm u có đồng mất đoạn NST nhánh 1p và



nhánh 19q và 43% ở nhóm UTBTKĐ có bộc lộ dấu ấn IDH1.<sup>39</sup> Tác giả Ja Hee Suh và cs năm 2013 nghiên cứu 230 trường hợp UTBTKĐIN độ thấp, độ cao và UNBTKĐ thấy giá trị của dấu ấn INA trong nhuộm HMMD so với phương pháp sinh học phân tử tìm đồng mất đoạn NST 1p và 19q. Độ đặc hiệu của hai phương pháp là 70,8%, độ nhạy là 100%, giá trị dự báo dương tính là 72,5% và giá trị dự báo âm tính là 29,2%. Dấu ấn INA dương tính 80,3% với nhóm UTBTKĐIN và 34,3% với nhóm UNBTKĐ. Dấu hiệu đồng mất đoạn NST 1p và 19q là 77,0% với nhóm UTBTKĐIN và 5,5% với nhóm UNBTKĐ.<sup>135</sup> Tác giả Heather E. Leeper và cs năm 2015 nghiên cứu 159 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa độ 2 thấy tỷ lệ đồng mất đoạn NST nhánh 1p và nhánh 19q ở nhóm USB độ 2 là 9,5%, nhóm UTBTKĐIN là 73,5% và nhóm UTBTKĐHH là 34,8%. Trung bình toàn bộ nhóm UTKĐ lan tỏa độ 2 có tỷ lệ dương tính là 43,4%.<sup>85</sup> Tác giả Shameen Yumnam Devi và cs năm 2018 nghiên cứu 73 trường hợp UTKĐ lan tỏa cho thấy tỷ lệ đồng mất đoạn NST 1p và 19q với nhóm UTBTKĐIN là 75% (n=4), nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa là 33,33% (n=3), nhóm UTBTKĐHH là 100% (n=2) và nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa là 50% (n=2).<sup>86</sup> Tác giả Karine Durand và cs năm 2011 nghiên cứu 40 trường hợp UTKĐ lan tỏa thấy nhóm UTBTKĐIN thì hầu hết có đồng mất đoạn NST 1p và 19q và biểu hiện dương tính mạnh với dấu ấn INA và Oligo2. Nhóm USB và UNBTKĐ thì biểu hiện âm tính với dấu ấn INA và dương tính mạnh với dấu ấn P53. Sự bộc lộ dấu ấn INA liên quan đến 90% những trường hợp có đồng mất đoạn NST 1p và 19q và là yếu tố tiên lượng tốt.<sup>40</sup> Tác giả D Fontaine và cs năm 2018 đã tổng hợp kết quả của 33 nghiên cứu gồm 2666 trường hợp thấy tỷ lệ đồng mất đoạn NST 1p và 19q với nhóm UTBTKĐIN là 63,3%, nhóm UTBTKĐHH là 21,6%, nhóm USB là 7,5% và UNBTKĐ là 2,9%.<sup>136</sup> Tác giả Ja Hee Suh và cs năm 2013 nghiên cứu 230 trường hợp UTBTKĐIN độ thấp, độ cao và UNBTKĐ thấy giá trị của dấu ấn INA trong nhuộm HMMD so với phương pháp sinh học phân tử tìm đồng mất đoạn 1p và 19q. Độ đặc hiệu là 70,8%, độ nhạy là 100%, giá trị dự

báo dương tính là 72,5% và giá trị dự báo âm tính là 29,2%. Dấu ấn INA dương tính 80,3% với nhóm UTBTKĐIN và 34,3% với nhóm UNBTKĐ. Dấu hiệu đồng mất đoạn NST 1p và 19q là 77,0% với nhóm UTBTKĐIN và 5,5% với nhóm UNBTKĐ.<sup>135</sup> Tác giả Adriana Olar và cs năm 2015 nghiên cứu 558 trường hợp UTKĐ lan tỏa gồm 262 UTKĐ độ 2 và 296 UTKĐ giảm biệt hóa độ 3. Sự phân bố về tít mô bệnh học gồm 235 USB, 11 UTBTKĐHH và 312 UTBTKĐIN. Tỷ lệ đồng mất đoạn NST 1p và 19q là 38,0%.<sup>132</sup>

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy một sự chênh lệch khác biệt giữa 3 nhóm UTKĐ về bộc lộ dấu ấn INA, sự khác nhau là có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu cũng cho thêm thông tin về những UTBTKĐ lan tỏa độ 2, đây là nhóm gồm có hai loại UTBTKĐ lan tỏa giai đoạn sớm của UTBTKĐ lan tỏa ở não và có hai loại UTBTKĐ là UTBTKĐIN bộc lộ dấu ấn INA ở 4/5 số trường hợp nhưng nhóm USB lan tỏa thì hầu như không bộc lộ dấu ấn này.

#### ***4.3.5. Đặc điểm mất bộc lộ dấu ấn ATRX và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa***

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ mất bộc lộ dấu ấn ATRX trong tổng số 41 trường hợp UTKĐ lan tỏa ở não là 36,59%. Biểu hiện mất bộc lộ của dấu ấn ATRX với các tít mô bệnh học khác nhau của UTKĐ lan tỏa là rất khác nhau. Nhóm UTBTKĐIN có tỷ lệ mất bộc lộ dấu ấn ATRX thấp nhất là 0/2 trường hợp. Nhóm UTBTKĐHH và nhóm USB lan tỏa độ 2 là cao nhất với 100% (1/1 và 4/4 trường hợp). Kết quả này cho thấy tỷ lệ mất bộc lộ của nhóm USB lan tỏa là rất khác so với UTBTKĐIN. Nhóm USB lan tỏa độ 2 thì tỷ lệ mất bộc lộ dấu ấn ATRX là cao khác biệt với nhóm UTBTKĐIN. Trung bình toàn bộ nhóm UTKĐ lan tỏa độ 2 ở não có tỷ lệ mất bộc lộ là 71,43%. Nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa có tỷ lệ mất bộc lộ dấu ấn ATRX là 20% (1/5). Nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa chiếm 0% (0/2) và nhóm USB giảm biệt hóa độ 3 là 57,14% (4/7). Nhóm UTKĐ giảm biệt hóa cho dù là UTBTKĐIN giảm biệt hóa hay USB giảm biệt hóa thì đều thể hiện sự mất bộc lộ ATRX ở mức

thấp hơn nhóm UTKĐ lan tỏa độ 2, tuy nhiên do số lượng nghiên cứu ở nhóm dấu ấn này là ít nên số liệu chưa có ý nghĩa thống kê. Trung bình toàn bộ nhóm UTKĐ giảm biệt hóa độ 3 ở não có tỷ lệ mất bộc lộ ATRX là 35,71%. Nhóm UNBTKĐ có tỷ lệ mất bộc lộ dấu ấn ATRX là 25%. Đây là nhóm thường gồm các UTBTKĐ lan tỏa bậc thấp hơn phát triển lên hoặc UTKĐ ác tính cao phát sinh nguyên phát ngay từ đầu. Kết quả nghiên cứu này chỉ ra một tỷ lệ bệnh nhân có mất bộc lộ dấu ấn ATRX, có lẽ đây cũng là những trường hợp UNBTKĐ thứ phát từ nhóm UTBTKĐ bậc thấp phát triển lên. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy một sự chênh lệch khác biệt giữa 3 nhóm UTKĐ về bộc lộ dấu ấn ATRX, sự khác nhau tuy chưa có ý nghĩa thống kê vì số lượng mẫu còn hạn chế. Tác giả Heather E. Leeper và cs năm 2015 nghiên cứu 159 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa độ 2 thấy tỷ lệ mất bộc lộ ATRX ở nhóm USB độ 2 là 52,4%, nhóm UTBTKĐIN là 14,3% và nhóm UTBTKĐHH là 51,7%. Trung bình toàn bộ nhóm UTKĐ lan tỏa độ 2 có tỷ lệ dương tính là 40,3%.<sup>85</sup> Tác giả Shingo Takano và cs năm 2016 nghiên cứu 137 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa độ 2 đến 4 thấy tỷ lệ mất bộc lộ ATRX ở nhóm USB độ 2 là 56%, nhóm UTBTKĐIN là 0%, nhóm UTBTKĐHH là 20%, nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa là 37,5%, nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa là 68,4%, nhóm USB giảm biệt hóa là 80,8%, nhóm UNBTKĐ nguyên phát là 26,3% và nhóm UNBTKĐ thứ phát là 53,6%.<sup>88</sup> Tác giả Masako ikemura và cs năm 2016 nghiên cứu 193 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa thấy có một sự tương đồng rất cao giữa phương pháp nhuộm HMMD và làm kỹ thuật sinh học phân tử. Tác giả thấy tỷ lệ mất bộc lộ ATRX ở nhóm USB độ 2, độ 3 là 54,5%, nhóm UTBTKĐIN là 0%, nhóm UTBTKĐHH là 30,8%, nhóm UNBTKĐ là 12,7%. Tác giả cũng thấy hầu hết các trường hợp mất bộc lộ ATRX thì có IDH1/2 dương tính, chiếm 92,3% và luôn kết hợp với bộc lộ P53 ở mức cao nhưng không bao giờ đi kèm với đồng mất đoạn 1p và 19q.<sup>80</sup> Tác giả Jianyu Liu và cs năm 2019 nghiên cứu 179 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa thấy tỷ lệ đột biến ATRX là 31,3%. Tác giả cũng thấy tình trạng mất bộc

lộ của dấu ấn ATRX liên quan đến tuổi và tình trạng đột biến IDH1, những người biểu hiện mất bộc lộ ATRX thì tình trạng đột biến IDH1 cao hơn nhiều lần những người không có mất bộc lộ dấu ấn ATRX.<sup>35</sup> Tác giả Rui Li và cs năm 2015 nghiên cứu 122 UNBTKĐ trong đó gồm 88 trường hợp UNBTKĐ nguyên phát và 34 trường hợp UNBTKĐ thứ phát. Tỷ lệ đột biến ATRX ở nhóm UNBTKĐ thứ phát là 10% và nhóm UNBTKĐ nguyên phát là 0%.<sup>137</sup> Tác giả Shameen Yumnam Devi và cs năm 2018 nghiên cứu 73 trường hợp UTKĐ lan tỏa cho thấy tỷ lệ đột biến ATRX với nhóm USB độ 2 là 60% (n=10), nhóm USB giảm biệt hóa là 40% (n=15), nhóm UTBTKĐIN là 10% (n=10), nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa là 16,67% (n=6), nhóm UTBTKĐHH là 33,33% (n=6), nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa là 33,33% (n=3) và nhóm UNBTKĐ là 0% (n=23).<sup>86</sup>

#### ***4.3.6. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn P53 và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa***

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53 là 72,22% và mối liên quan giữa bộc lộ của dấu ấn P53 với các tít mô bệnh học UTBTKĐ lan tỏa như sau. Nhóm UTBTKĐIN có tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53 là thấp nhất với 20,00%. Nhóm UTBTKĐHH là 73,68% và nhóm USB lan tỏa độ 2 là 72,22%. Kết quả này cho thấy tỷ lệ bộc lộ của nhóm USB lan tỏa là rất khác với nhóm UTBTKĐIN. Nhóm USB lan tỏa độ 2 bộc lộ dấu ấn P53 ở >2/3 số các trường hợp. Trung bình toàn bộ nhóm UTBTKĐ lan tỏa độ 2 có tỷ lệ dương tính là 54,39%. Nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa có tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53 là 62,07%. Nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa có tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53 chiếm 82,35% và nhóm USB giảm biệt hóa độ 3 là 83,87%. Nhóm UTBTKĐ giảm biệt hóa cho dù là UTBTKĐIN giảm biệt hóa hay USB giảm biệt hóa thì đều bộc lộ dấu ấn P53 ở mức cao, tuy nhiên nhóm USB giảm biệt hóa vẫn bộc lộ dấu ấn này cao hơn. Trung bình toàn bộ nhóm UTBTKĐ giảm biệt hóa độ 3 của não có tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53 là 75,32%. Nhóm UNBTKĐ có tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53

là 81,71%. Đây là nhóm thường gồm các UTBTKĐ lan tỏa bậc thấp hơn phát triển lên hoặc UTBTKĐ ác tính cao phát sinh nguyên phát ngay từ đầu. Kết quả nghiên cứu này chỉ ra một tỷ lệ khá cao là >4/5 số trường hợp UNBTKĐ bộc lộ dấu ấn P53. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy một sự chênh lệch khác biệt giữa 3 nhóm UTBTKĐ ác tính khác nhau về bộc lộ dấu ấn P53, sự khác nhau là có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra cho chúng ta thêm thông tin về những UTBTKĐ lan tỏa độ 2, đây là nhóm gồm có hai loại UTBTKĐ lan tỏa giai đoạn sớm của UTBTKĐ lan tỏa của não, ở giai đoạn này thì có sự bộc lộ dấu ấn P53 là cao khác biệt giữa nhóm USB lan tỏa với UTBTKĐIN. Điều này có thể sẽ giúp cho các Bác sỹ Giải phẫu bệnh cân nhắc sử dụng dấu ấn P53 như một chỉ điểm trong chẩn đoán dưới típ mô bệnh học USB hoặc UTBTKĐHH hoặc là dấu hiệu giảm biệt hóa của UTBTKĐIN. Tác giả Heather E. Leeper và cs năm 2015 nghiên cứu 159 trường hợp UTKĐ lan tỏa độ 2 thấy tỷ lệ bộc lộ P53 là 55% với mốc là mức độ bộc lộ dấu ấn P53 là 10%.<sup>85</sup> Tác giả Varuna Sipayya và cs năm 2012 nghiên cứu 195 trường hợp trong đó có 145 trường hợp UTKĐ lan tỏa độ thấp và cao thấy tỷ lệ bộc lộ P53 của nhóm USB lan tỏa độ 2 là 67,5%, nhóm UTBTKĐIN độ 2 là 40,9%, nhóm UNBTKĐ nguyên phát là 64,6% và nhóm UNBTKĐ thứ phát là 71,4%.<sup>128</sup> Tác giả Hirokazu Takami và cs năm 2015 nghiên cứu 157 trường hợp UTKĐ lan tỏa để đánh giá giá trị của phương pháp nhuộm HMMD với dấu ấn P53 với phương pháp làm kỹ thuật sinh học phân tử để đánh giá tình trạng của gene P53. Tác giả sử dụng điểm tới hạn của P53 là 10% số tế bào dương tính và người đánh giá của 2 phương pháp là độc lập nhau thấy có một sự tương hợp khá cao với độ nhạy là 78,8% và độ đặc hiệu là 96,7%. Từ đó nghiên cứu cho ra kết luận là phương pháp nhuộm HMMD có thể tiên đoán được tình trạng đột biến gene P53 với độ nhạy cao và độ đặc hiệu rất cao. Tỷ lệ đột biến của P53 trong nghiên cứu này là 42%.<sup>90</sup> Tác giả Bita Geramizadeh và cs năm 2021 nghiên cứu 100 trường hợp gồm 50 là USB độ thấp và 50 là tình trạng phản ứng sao bào, trong thời gian 5 năm từ 2013

đến 2018. Tác giả sử dụng cặp kháng thể IDH1 và P53 để chẩn đoán USB độ thấp hay tình trạng phản ứng sao bào và cho kết quả của độ nhạy là 96% với tình trạng phản ứng sao bào và 91% với USB độ thấp. USB độ thấp thì cả hai dấu ấn trên đều dương tính còn ngược lại tình trạng phản ứng sao bào thì cả hai dấu ấn đều âm tính.<sup>138</sup>

#### ***4.3.7. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn Ki67 và mối liên quan với tít mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa***

##### ***Đặc điểm bộc lộ dấu ấn Ki67 của u tế bào thần kinh đệm lan tỏa theo tít mô học:***

Trong nghiên cứu của chúng tôi đã tìm ra được một phổ rất rõ ràng về tỷ lệ bộc lộ với dấu ấn Ki67 chi tiết như. Nhóm UTBTKĐHH có tỷ lệ bộc lộ Ki67 là  $3,79 \pm 1,62$  với tỷ lệ bộc lộ nhỏ nhất là 2% và lớn nhất là 8%. Nhóm UTBTKĐIN có tỷ lệ bộc lộ Ki67 là  $4,25 \pm 1,65$ , nhỏ nhất là 1% và lớn nhất là 7%. Nhóm USB lan tỏa có tỷ lệ bộc lộ Ki67 là  $3,28 \pm 1,32$ , nhỏ nhất là 2% và lớn nhất là 6%. Kết quả cho thấy sự tập trung khá cao về tỷ lệ bộc lộ Ki67 trong nghiên cứu của chúng tôi đối với nhóm UTBTKĐ lan tỏa độ 2. Tỷ lệ này nằm trong khoảng phổ biến là từ 2 đến 6% và hay gặp nhất ở khoảng 3,5 đến 4,5%. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ bộc lộ của dấu ấn Ki67 đối với UTBTKĐIN là cao hơn USB trong khoảng 1%. Nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa có tỷ lệ bộc lộ Ki67 là  $16,65 \pm 7,87$  với tỷ lệ bộc lộ nhỏ nhất là 7% và lớn nhất là 33%. Nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa có tỷ lệ bộc lộ Ki67 là  $13,07 \pm 5,48$  với tỷ lệ nhỏ nhất là 6% và lớn nhất là 26%. Nhóm USB giảm biệt hóa có tỷ lệ bộc lộ Ki67 là  $14,94 \pm 5,07$  với tỷ lệ nhỏ nhất là 7% và lớn nhất là 25%. Kết quả cũng cho thấy độ tập trung khá cao về tỷ lệ bộc lộ Ki67 đối với nhóm UTBTKĐ giảm biệt hóa độ 3 là từ 5,5% đến 7,5% và hay gặp nhất ở trị số 6,5% với độ nhạy và độ đặc hiệu > 80%. Kết quả cho thấy tỷ lệ bộc lộ của dấu ấn Ki67 đối với UTBTKĐIN giảm biệt hóa và USB giảm biệt hóa là tương đương nhau. Nhóm UNBTKĐ có tỷ lệ bộc lộ Ki67 là  $32,41 \pm 12,90$  với tỷ lệ bộc

lộ nhỏ nhất là 12% và lớn nhất là 70%. Kết quả cho thấy độ tập trung khá cao về tỷ lệ bệch lộ Ki67 đối với nhóm UNBTKĐ là từ 20% đến 44%. Giá trị tới hạn của Ki67 để phân biệt USB giảm biệt hóa độ 3 với UNBTKĐ độ 4 là 23,5% với khoảng Ki 67 có độ nhạy và độ đặc hiệu  $>0,6$  là từ 16 đến 23,5%. Trong mối quan hệ giữa giá trị về chỉ số của dấu ấn Ki67 và việc áp dụng để phân loại UTBTKĐ lan tỏa, chúng tôi chưa thấy nghiên cứu nào trong nước phân tích về vấn đề này. Các kết quả nghiên cứu trên thế giới từ những năm 1992 trở lại đây với nhiều các nghiên cứu với cỡ mẫu khác nhau và thời điểm nghiên cứu khác nhau, chúng tôi thấy kết quả trước những năm 2000 thì khá ít và thường đưa ra chỉ số Ki67 thấp khác biệt so với các nghiên cứu từ sau năm 2000 và gần đây. Tác giả Torp người Na Uy trong một nghiên cứu năm 1997 gồm 20 trường hợp UNBTKĐ đưa ra chỉ số tới hạn của dấu ấn ki67 là 1,5%.<sup>139</sup> Tác giả Montine và cs vào năm 1994 với nghiên cứu gồm 36 trường hợp gồm 13 USB, 11 USB giảm biệt hóa và 12 UNBTKĐ thì chỉ số tới hạn của ki67 là 7,5%.<sup>108</sup> Tác giả Ellison ở Vương quốc Anh, năm 1995 nghiên cứu 123 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa gồm: 24 USB sợi, 31 USB giảm biệt hóa và 68 UNBTKĐ thì tỷ lệ ki67 có ý nghĩa tương ứng là 2%, 2-5% và  $>5\%$ .<sup>140</sup> Tác giả Hee-gaard của Đan Mạch trong nghiên cứu vào năm 1995 với 28 UTBTKĐIN độ 2 thấy chỉ số tới hạn là 3%.<sup>141</sup> Tác giả Kros của Hà Lan vào năm 1996 với nghiên cứu gồm 108 trường hợp UTBTKĐIN thấy chỉ số tới hạn ki67 là 10%.<sup>142</sup> Tác giả Pollack của Mỹ năm 1997 đưa ra nghiên cứu với 26 trường hợp với 10 USB giảm biệt hóa và 16 UNBTKĐ với chỉ số tới hạn của ki67 là 12%.<sup>122</sup> Tác giả Conns của Mỹ, năm 1997 đưa ra nghiên cứu 81 trường hợp UTBTKĐ gồm 55 UTBTKĐIN và 26 UTBTKĐIN giảm biệt hóa thấy chỉ số tới hạn của ki67 là 5%.<sup>125</sup> Tác giả MacKeever của Mỹ năm 1998 nghiên cứu 50 trường hợp USB thấy chỉ số tới hạn của ki67 là  $>2\%$ .<sup>143</sup> Tác giả Dehghani của Đức năm 1998 nghiên cứu 82 trường hợp UTBTKĐIN thấy chỉ số tới hạn của ki67 là 2% và 5%.<sup>144</sup> Sau những năm 2000 thì các nghiên cứu đưa ra tỷ lệ Ki67 đối với các tít UTBTKĐ lan tỏa

ở khắp nơi trên thế giới là khá tương đồng với nhau và kết quả của chúng tôi cũng tương đương. Tác giả Rodriguez Pereira của Tây Ban Nha trong nghiên cứu vào năm 2000 với 137 trường hợp gồm: 42 USB, 25 USB giảm biệt hóa, 42 UTBTKĐIN, 3 UTBTKĐIN giảm biệt hóa và 25 UNBTKĐ thấy chỉ số tới hạn của ki67 là 1%.<sup>110</sup> Tác giả Reavey Cantwell của Mỹ năm 2001 nghiên cứu 32 trường hợp UNBTKĐ với chỉ số tới hạn của ki67 là 20%.<sup>145</sup> Tác giả Zhong năm 2001 của Trung Quốc nghiên cứu 94 USB thấy chỉ số tới hạn của ki67 là 8,5%.<sup>146</sup> Tác giả Bredel năm 2002 của Úc nghiên cứu 111 trường hợp UNBTKĐ thấy chỉ số tới hạn là 27%.<sup>147</sup> Tác giả Pollack của Mỹ năm 2002 đưa ra nghiên cứu 98 trường hợp với 43 USB giảm biệt hóa, 42 UNBTKĐ và 13 các loại khác chỉ số tới hạn của ki67 là > 18 % và > 36%.<sup>111</sup> Tác giả Wessels năm 2003 của Vương Quốc Anh nghiên cứu 47 USB độ 2 thấy chỉ số tới hạn là ki67>1%.<sup>96</sup> Tác giả Chiang của Đài Loan năm 2003 nghiên cứu 68 UNBTKĐ thấy tỷ số tới hạn của ki67 là >35%.<sup>100</sup> Tác giả Neder của Brazil năm 2004 nghiên cứu 40 trường hợp gồm 11 USB lan tỏa, 5 trường hợp USB giảm biệt hóa và 31 trường hợp UNBTKĐ thấy chỉ số tới hạn của ki67 là 3%.<sup>101</sup> Tác giả Uematsu của Nhật Bản năm 2005 nghiên cứu 29 trường hợp gồm 9 UTBTKĐ lan tỏa độ 2, 12 UTBTKĐ giảm biệt hóa và 8 UNBTKĐ, chỉ số tới hạn của ki67 là > 10%.<sup>115</sup> Tác giả Kleinschmidt DeMasters của Mỹ năm 2006 nghiên cứu 28 UNBTKĐ với chỉ số tới hạn ki67 là > 29,3%.<sup>148</sup> Tác giả Donato của Ý năm 2007 nghiên cứu 39 UNBTKĐ thấy chỉ số tới hạn của ki67 là >20%.<sup>149</sup> Tác giả Kanamori của Nhật Bản năm 2009 nghiên cứu 56 trường hợp với 13 UTBTKĐIN, 5 trường hợp UTBTKĐHH, 26 trường hợp UTBTKĐIN giảm biệt hóa và 12 trường hợp UTBTKĐHH giảm biệt hóa, thấy chỉ số tới hạn của ki67 là >=25%.<sup>112</sup> Tác giả Kuo của Đài Loan năm 2009 nghiên cứu 49 trường hợp gồm 40 UTBTKĐIN và 9 trường hợp UTBTKĐHH thấy chỉ số tới hạn của ki67 là >=5%.<sup>102</sup> Tác giả Yoshida của Nhật Bản năm 2009 nghiên cứu 38 trường hợp UNBTKĐ thấy chỉ số tới hạn của ki67 là >20%.<sup>150</sup> Tác giả Watanabe của Mỹ năm 2010 nghiên cứu



65 trường hợp với 12 trường hợp USB lan tỏa, 9 trường hợp USB giảm biệt hóa và 44 trường hợp UNBTKĐ, thấy chỉ số tới hạn của ki67 là  $\geq 25\%$ .<sup>28</sup> Tác giả Nabika của Nhật Bản năm 2010 nghiên cứu 59 trường hợp với 24 trường hợp USB giảm biệt hóa và 35 trường hợp UNBTKĐ, thấy chỉ số tới hạn của ki67 là  $> 17,3\%$ . Tác giả Torp của Na Uy năm 2011 nghiên cứu 104 trường hợp USB lan tỏa, thấy chỉ số tới hạn của ki67 là  $> 4,45\%$ .<sup>151</sup> Tác giả Okita của Nhật Bản năm 2012 nghiên cứu 189 trường hợp UNBTKĐ thấy chỉ số tới hạn của ki67 là  $> 30\%$ .<sup>97</sup> Tác giả Yang của Trung Quốc năm 2012 nghiên cứu 665 trường hợp với 122 trường hợp USB độ thấp, 341 trường hợp UTBTKĐHH, 202 trường hợp UNBTKĐ, thấy chỉ số tới hạn của ki67 là  $\geq 10\%$ .<sup>113</sup> Tác giả Preusser của Úc năm 2012 nghiên cứu 76 trường hợp UTBTKĐHH giảm biệt hóa thấy chỉ số tới hạn của ki67 là  $\geq 22,7\%$ .<sup>152</sup> Tác giả Abd El Atti của Ai Cập năm 2013 nghiên cứu 111 trường hợp USB thấy chỉ số tới hạn của ki67 là  $\geq 10,1\%$ .<sup>98</sup> Tác giả Huang của Trung Quốc năm 2013 nghiên cứu 102 trường hợp với 41 trường hợp USB lan tỏa, 30 trường hợp USB giảm biệt hóa và 31 trường hợp UNBTKĐ, thấy chỉ số tới hạn của ki67 là  $\geq 10\%$ .<sup>114</sup> Tác giả Yue của Trung Quốc năm 2014 nghiên cứu 62 trường hợp UNBTKĐ thấy chỉ số tới hạn của ki67 là  $\geq 20\%$ .<sup>153</sup> Tác giả Mahathi Thotakura và cs của Ấn Độ năm 2014 nghiên cứu 105 trường hợp UTKĐLT thấy chỉ số ki67:  $7,05\% \pm 4,16$  với USB lan tỏa;  $28,24 \pm 6,23\%$  với USB giảm biệt hóa và  $38,7 \pm 7,19\%$  với UNBTKĐ.<sup>154</sup> Tác giả Ailiang Zeng và cs của Trung Quốc năm 2015 nghiên cứu 703 trường hợp thấy 339 trường hợp có chỉ số ki67  $< 10\%$ , 157 trường hợp có chỉ số  $10 < \text{ki67} < 30\%$  và 207 trường hợp có chỉ số  $\text{ki67} > 30\%$ .<sup>129</sup> Tác giả Ali Alkhaibary và cs của Ả Rập Xê Út năm 2018 nghiên cứu 44 trường hợp UNBTKĐ, theo dõi thời gian sống thêm với chỉ số tới hạn của ki67 là 27% kết quả cho thấy chỉ số ki67 đơn độc không có giá trị có ý nghĩa thống kê đối với tiên lượng thời gian sống thêm của nhóm UNBTKĐ.<sup>155</sup> Tác giả Daniele Armocida và cộng sự của Ý năm 2021 nghiên cứu 127 trường hợp UNBTKĐ, típ không đột biến IDH thấy chỉ số ki67

có liên quan đến thời gian sống thêm của bệnh nhân và đặc biệt nhóm  $ki67 > 20\%$  thì thời gian sống thêm là kém hơn.<sup>156</sup> Tác giả Emilia Theresia và cộng sự của In-Đô-Nê-Xi-A năm 2020 nghiên cứu 106 trường hợp thấy chỉ số  $ki67$  là: 3,96% với USB lan tỏa độ 2, 23,2% với USB giảm biệt hóa độ 3 và 23,88% với UNBTKĐ độ 4. Chỉ số tới hạn của  $ki67$  là 6.35% để phân biệt giữa USB độ thấp hay độ cao.<sup>157</sup> Các kết quả của chúng tôi về chỉ số  $Ki67$  là khá gần với kết quả của các nghiên cứu khác đưa ra gần đây sau năm 2010.

***Đặc điểm bộc lộ dấu ấn  $Ki67$  của u tế bào thần kinh đệm lan tỏa theo độ mô học:***

Từ những khoảng giá trị trong kết của nghiên cứu của chúng tôi cho thấy một khoảng rất rõ về phân bố giữa các nhóm UTKĐ lan tỏa độ 2, độ 3 và độ 4. Những khoảng giá trị này cũng được nhiều nghiên cứu về UTKĐ khắp các nước trên thế giới chỉ ra để áp dụng trong thực hành tại các trung tâm của mình. Tuy nhiên giá trị về chỉ số bộc lộ  $Ki67$  chưa được đưa vào là chỉ số chính thức để trở thành tiêu chuẩn chẩn đoán độ mô học, có lẽ là do chưa thống nhất được quy cách nhuộm tiêu chuẩn, hóa chất thực hiện, phương thức định lượng và vùng tổn thương để lượng hóa nên phổ giá trị còn khá rộng, gây nên sự chưa thống nhất để đưa vào là một giá trị quyết định như trong cách tính độ ác tính đối với u thần kinh nội tiết của hệ tiêu hóa, phổi. Một số giá trị điển hình được tổng kết trong bảng sau:

**Bảng 4.2. Kết quả nghiên cứu của các tác giả về độ mô học và chỉ số Ki67**

<b>Tác giả</b> \ <b>Trị số Ki67 trung bình</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
Ralte và cs (n=56) <sup>118</sup>	3,73	9,65	10,33
Torp và cs (n=41) <sup>139</sup>	2,7	13,9	12,1
Neder và cs (n=40) <sup>101</sup>	2,35	6,44	12,28
<b>Khalid và cs (n=77)<sup>119</sup></b>	<b>1,78</b>	<b>13,47</b>	<b>15,69</b>
<b>Wakimoto và cs (n=72)<sup>120</sup></b>	<b>3,8</b>	<b>18,4</b>	<b>31,6</b>
Hsu và cs (n=81) <sup>91</sup>	0,8	8,75	9,12
Vikas Reddy Byreddy và cs (n=48) <sup>121</sup>	4,2	23	26
<b>Nghiên cứu này (n=216)</b>	<b>3,79±1,57</b>	<b>14,61±6,01</b>	<b>32,41±12,90</b>

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát dấu ấn HMMD Ki67 đối với UTBTKĐ lan tỏa của não chúng tôi thấy 100% các trường hợp đều có dương tính với Ki67 ở các mức độ và tỷ lệ khác nhau. Kết quả của chúng tôi cũng nằm trong dải phân bố chung của hầu hết các tác giả và gần nhất với kết quả của Tác giả Wakimoto và cs, của Vikas Reddy Byreddy và cs, điều này do cách chọn mẫu nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với hai tác giả.<sup>120,121</sup> Chúng tôi đi tìm mối liên quan giữa tỷ lệ dương tính với dấu ấn Ki67 và độ mô học của các UTBTKĐ lan tỏa thì thấy có sự liên quan rất rõ ràng. Những UTBTKĐ có độ mô học càng lớn thì mức độ dương tính với dấu ấn Ki67 càng tăng cao và sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Trong một số nghiên cứu đã cho thấy dùng chỉ số Ki67 để giúp cho việc phân loại chính xác hơn về độ mô học, đặc biệt trong những trường hợp lượng mẫu giới hạn hoặc khó đánh giá các tiêu chuẩn chính như: hoại tử, tỷ lệ nhân chia, tăng sinh mạch và mật độ tế bào cùng với dấu hiệu đa hình nhân.<sup>55</sup>

**4.3.8. Đặc điểm bộc lộ kiểu hình miễn dịch của các dấu ấn IDH1, INA, P53 và mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch với típ mô bệnh học và độ mô học của u thần kinh đệm lan tỏa**

Kết quả nghiên cứu 130 trường hợp được làm đầy đủ bộ 3 các dấu ấn IDH1, INA và P53 để phân tích các kiểu hình miễn dịch của chúng tôi như sau. Nhóm có kiểu hình miễn dịch IDH1 (-), INA (-) và p53 (+) chiếm tỷ lệ cao nhất 28,46%, theo nguyên nhân sinh bệnh học của UTBTKĐ lan tỏa thì nhóm này đại diện là UNBTKĐ và một số ít USB giảm biệt hóa. Nhóm xếp thứ hai chiếm 20% mang kiểu hình miễn dịch IDH1 (+), INA (-) và P53(+) nhóm này gồm chủ yếu là USB giảm biệt hóa, một số UNBTKĐ và một số UTBTKĐIN giảm biệt hóa. Nhóm chiếm vị trí thứ ba mang kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(+), nhóm này gồm các UTBTKĐIN giảm biệt hóa, một số ít trường hợp UNBTKĐ và một số ít trường hợp USB. Nhóm chiếm vị trí thứ tư mang kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(-), đại diện nhóm này là các UTBTKĐIN và số ít UTBTKĐIN giảm biệt hóa. Nhóm chiếm vị trí thứ năm mang kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(-) là nhóm gồm chủ yếu và các USB và một số rất ít UTBTKĐIN. Nhóm chiếm vị trí thứ sáu mang kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(-), là nhóm chiếm tỷ lệ khá nhỏ gồm một số ít các USB và UTBTKĐIN. Nhóm chiếm vị trí thứ bảy mang kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(+), nhóm chiếm tỷ lệ rất nhỏ, gồm một số rất ít UTBTKĐIN giảm biệt hóa và USB giảm biệt hóa. Nhóm có tỷ lệ nhỏ nhất chỉ gặp một trường hợp chiếm 0,77%, mang kiểu hình miễn dịch IDH1 (-), INA (+) và P53 (-), gặp trong một số rất ít trường hợp UTBTKĐIN.

Một số các tác giả khác khi nghiên cứu về UTBTKĐ lan tỏa cũng đưa ra các phân tích theo nhóm trong mối liên quan giữa các dấu ấn sinh học của

UTBTKĐ với nhau nhằm tìm ra những kiểu hình miễn dịch nào có tỷ lệ cao và có ý nghĩa trong thực hành chẩn đoán và tiên lượng người bệnh. Tác giả Adriana Olar và cs năm 2015 nghiên cứu 558 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa gồm 262 UTBTKĐ độ 2 và 296 UTBTKĐ giảm biệt hóa độ 3. Hình ảnh mô bệnh học gồm 235 USB, 11 UTBTKĐHH và 312 UTBTKĐIN. Biểu hiện bộc lộ dấu ấn IDH trong số 475 trường hợp chiếm 85,12%. Tỷ lệ đồng mất đoạn 1p19q là 212/558.<sup>132</sup> Tác giả Masako ikemura và cs năm 2016 nghiên cứu 193 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa thấy có một sự tương đồng rất cao giữa phương pháp nhuộm HMMD và làm kỹ thuật sinh học phân tử.<sup>80</sup> Tác giả thấy tỷ lệ mất bộc lộ ATRX ở nhóm USB độ 2, độ 3 là 54,5%, nhóm UTBTKĐIN là 0%, nhóm UTBTKĐHH là 30,8%, nhóm UNBTKĐ là 12,7%. Tác giả cũng thấy hầu hết các trường hợp mất bộc lộ ATRX thì có IDH1/2 dương tính, chiếm 92,3% và luôn kết hợp với bộc lộ P53 ở mức cao nhưng không bao giờ đi kèm với đồng mất đoạn NST 1p và 19q.<sup>80</sup> Tác giả Daniele Armocida và cs năm 2021 nghiên cứu 127 trường hợp UNBTKĐ không đột biến IDH thấy tỷ lệ bộc lộ dấu ấn Ki67 là  $25,05 \pm 14,49$ , trong đó 66 trường hợp tỷ lệ Ki67 <20% và 61 trường hợp Ki67 >20%. Tỷ lệ dương tính với dấu ấn P53 là 55,9%.<sup>156</sup>

***- Liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(-) với típ mô bệnh học và độ mô học***

Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53 (-), theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự liên quan chặt chẽ có ý nghĩa thống kê với 2 nhóm: UTBTKĐIN và UTBTKĐIN giảm biệt hóa. Trong nhóm này có thể xuất hiện một số trường hợp UTBTKĐHH giảm biệt hóa nhưng trong đó thường có tỷ lệ P53 dương tính hơn là âm tính nên mối liên quan không có ý nghĩa thống kê. Vậy áp dụng trong thực hành thì kiểu hình miễn dịch IDH1

(+), INA (+) và P53 (-) là một gợi ý tốt để đưa ra chẩn đoán UTBTKĐ lan tỏa thuộc nhóm UTBTKĐIN có thể là giảm biệt hóa độ 3 hay không giảm biệt hóa độ 2. Nhóm kiểu hình miễn dịch này thường gặp ở những UTBTKĐ có độ mô học là độ 2 hoặc độ 3 tuy nhiên kết quả nghiên cứu đưa ra là mối liên quan chưa có ý nghĩa thống kê.

***- Liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(+) với típ mô bệnh học và độ mô học***

Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53 (+), theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự liên quan chặt chẽ có ý nghĩa thống kê với 2 nhóm u trong phân loại của WHO năm 2007 là: UTBTKĐHH và UTBTKĐHH giảm biệt hóa. Trong nhóm này có thể xuất hiện một số trường hợp UNBTKĐ thứ phát nhưng trong đó thường có tỷ lệ rất nhỏ và không có ý nghĩa mang tính thống kê. Vậy áp dụng trong thực hành thì kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53(+) là một gợi ý tốt để đưa ra chẩn đoán UTBTKĐH có thể là giảm biệt hóa độ 3 hay không giảm biệt hóa độ 2. Nhóm kiểu hình miễn dịch này thường gặp ở những UTBTKĐ có độ mô học là độ 2 hoặc độ 3, tuy nhiên kết quả nghiên cứu đưa ra là liên kết với nhóm độ 3 là chưa có ý nghĩa thống kê. Nhưng giữa nhóm độ 2 và độ 4 là có ý nghĩa thống kê rất rõ.

***- Liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(-) với típ mô bệnh học và độ mô học***

Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53 (-), theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự liên quan chặt chẽ có ý nghĩa thống kê với nhóm USB. Trong nhóm này có thể xuất hiện một số trường hợp UTBTKĐIN nhưng trong đó thường có tỷ lệ rất nhỏ và không có ý nghĩa thống kê. Vậy áp dụng trong thực hành thì kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53 (-) là một gợi ý tốt để đưa ra chẩn đoán USB độ 2. Nhóm kiểu hình miễn dịch này thường gặp ở những USB độ 2 và rất có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu

cũng đưa ra là liên quan với nhóm các UTBTKĐ độ 2 khác là chưa có ý nghĩa thống kê.

***- Liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(+) với típ mô bệnh học và độ mô học***

Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53 (+) theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự liên kết với 3 nhóm là: USB, USB giảm biệt hóa và UNBTKĐ. Tỷ lệ kết hợp chỉ từ 27% đến 30%, do đó kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ kết hợp giữa típ mô bệnh học và nhóm kiểu hình miễn dịch này không có ý nghĩa thống kê. Vậy áp dụng trong thực hành thì kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-) và P53(+) là một gợi ý để giúp đưa ra chẩn đoán USB, có thể là giảm biệt hóa độ 3 hay UNBTKĐ trong thực hành lâm sàng. Nhóm kiểu hình miễn dịch này thường gặp ở những UTBTKĐ độ 2, độ 3 hoặc độ 4, tuy nhiên kết quả nghiên cứu đưa ra là liên quan giữa độ mô học của khối UTBTKĐ với nhóm tổ hợp này là chưa có ý nghĩa thống kê.

***- Liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(-) với típ mô bệnh học và độ mô học***

Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+) và P53 (-) theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự liên kết chặt chẽ có ý nghĩa thống kê với nhóm UTBTKĐIN. Trong nhóm này có thể xuất hiện một số trường hợp UTBTKĐHH giảm biệt hóa nhưng trong đó thường có tỷ lệ P53 (+) hơn là (-) nên mối liên quan là không có ý nghĩa thống kê. Vậy áp dụng trong thực hành thì kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(-) là một gợi ý để đưa ra chẩn đoán UTBTKĐ lan tỏa thuộc nhóm UTBTKĐIN độ 2 và có thể là giảm biệt hóa độ 3. Nhóm kiểu hình miễn dịch này thường gặp ở những UTBTKĐ độ 2 hoặc độ 3, tuy nhiên kết quả nghiên cứu đưa ra là liên quan của nhóm này với độ mô học của UTBTKĐ là chưa có ý nghĩa thống kê.

***- Liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(+) với típ mô bệnh học và độ mô học***

Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53 (+) theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự liên quan có ý nghĩa thống kê với nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa tuy nhiên số lượng còn nhỏ nên ý nghĩa không cao. Trong nhóm này có thể xuất hiện một số trường hợp UTBTKĐIN độ 2 nhưng trong nhóm độ 2 thường có tỷ lệ P53 (-) hơn là (+). Vậy áp dụng trong thực hành thì kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (+) và P53(+) là một gợi ý để đưa ra chẩn đoán UTBTKĐIN giảm biệt hóa độ 3 và đôi khi là độ 2. Nhóm kiểu hình miễn dịch này thường gặp ở những UTBTKĐ độ 3 hoặc một số ít trường hợp gặp ở độ 2 tuy nhiên kết quả nghiên cứu đưa ra là liên kết với độ mô học là chưa có ý nghĩa thống kê.

***- Liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(-) với típ mô bệnh học và độ mô học***

Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53 (-) theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự liên quan có ý nghĩa thống kê với nhóm UTBTKĐIN tuy nhiên số lượng còn nhỏ nên ý nghĩa không cao. Trong nhóm này có thể xuất hiện một số trường hợp USB giảm biệt hóa và UNBTKĐ nhưng trong nhóm đó thường có tỷ lệ P53 (+) hơn là (-). Vậy áp dụng trong thực hành thì kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(-) là một gợi ý đưa ra chẩn đoán một số trường hợp là UTBTKĐIN độ 2 và đôi khi một số USB giảm biệt hóa độ 3 hoặc rất hiếm khi UNBTKĐ độ 4. Nhóm kiểu hình miễn dịch này thường gặp ở những u độ 2 hoặc một số ít trường hợp gặp ở độ 3 và và rất hiếm độ 4, tuy nhiên kết quả nghiên cứu đưa ra là liên kết với nhóm độ 3 và độ 4 là chưa có ý nghĩa thống kê.



***- Liên quan giữa kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53(+) với típ mô bệnh học và độ mô học***

Nhóm kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53 (+) theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự liên quan có ý nghĩa thống kê với nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa, USB giảm biệt hóa và UNBTKĐ độ 4. Trong nhóm này có thể xuất hiện một số trường hợp USB độ 2 nhưng thường ở trong nhóm có P53 (-) hơn là (+) và liên quan không có ý nghĩa thống kê. Vậy áp dụng trong thực hành thì kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-) và P53 (+) là một gợi ý để đưa ra chẩn đoán UTBTKĐIN giảm biệt hóa độ 3, USB giảm biệt hóa độ 3 và có thể là UNBTKĐ độ 4. Nhóm kiểu hình miễn dịch này thường gặp ở những u độ 3 hoặc độ 4, đôi khi gặp ở một số ít trường hợp gặp ở độ 2, tuy nhiên kết quả nghiên cứu đưa ra là liên quan với nhóm độ 2 là chưa có ý nghĩa thống kê.

Một số các tác giả khác trên thế giới khi nghiên cứu về UTBTKĐ lan tỏa cũng đưa ra các phân tích theo nhóm trong mối liên quan giữa các dấu ấn sinh học của UTBTKĐ với nhau nhằm tìm ra sự tương tác có ý nghĩa giữa các dấu ấn trong thực hành chẩn đoán và tiên lượng người bệnh. Tác giả Heather E. Leeper và cs năm 2015 nghiên cứu 159 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa độ 2 và xét các nhóm tổ hợp gồm: đột biến IDH, đồng mất đoạn NST số 1p và 19q, mất bộc lộ dấu ấn ATRX và biểu lộ quá mức dấu ấn P53. Nhóm 1 có đột biến IDH và đồng mất đoạn NST số 1p và 19q chiếm 43% thì thời gian sống thêm trung bình là 15,3 năm và dài hơn các nhóm khác với  $p=0,025$ . Nhóm 2 có đột biến IDH, không có đồng mất đoạn NST số 1p và 19q, mất bộc lộ dấu ấn ATRX chiếm 36% thì thời gian sống thêm trung bình là 12,7 năm. Nhóm 3 có đột biến IDH, không thấy đồng mất đoạn NST số 1p và 19q và không mất bộc lộ dấu ấn ATRX chiếm 6% thì thời gian sống thêm trung bình là 6,9 năm. Nhóm 4 không có đột biến IDH, không tính được thời gian sống thêm trung bình nhưng thời gian sống thêm 5 năm là 71% (95%CI:47%-100%).<sup>85</sup> Tác giả

Shingo Takano và cs năm 2016, trong nghiên cứu của mình gồm 137 UTBTKĐ lan tỏa từ độ 2 đến độ 4, chia thành 4 nhóm. Nhóm A: có đột biến IDH; nhóm B: không có đột biến IDH và tỷ lệ Ki67 thấp; nhóm C: có đột biến IDH, đột biến P53 và đột biến ATRX; nhóm D: không đột biến IDH và tỷ lệ Ki67 cao. Thời gian sống thêm trung bình của nhóm A là 117 tháng, nhóm B là 99,5 tháng, nhóm C là 65,2 tháng và nhóm D là 28,7 tháng với  $p = 0,001$ .<sup>80</sup>

Tác giả Shameen Yumnam Devi và cs năm 2018 nghiên cứu 73 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa cho thấy tỷ lệ IDH1 dương tính với nhóm USB độ 2 là 70% (n=10), nhóm USB giảm biệt hóa là 33,33% (n=15), nhóm UTBTKĐIN là 70% (n=10), nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa là 50% (n=6), nhóm UTBTKĐHH là 50% (n=6), nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa là 66,67% (n=3) và nhóm UNBTKĐ là 13,04% (n=23). Tỷ lệ đột biến ATRX với nhóm USB độ 2 là 60% (n=10), nhóm USB giảm biệt hóa là 40% (n=15), nhóm UTBTKĐIN là 10% (n=10), nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa là 16,67% (n=6), nhóm UTBTKĐHH là 33,33% (n=6), nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa là 33,33% (n=3) và nhóm UNBTKĐ là 0% (n=23). Tỷ lệ đồng mất đoạn 1p19q với nhóm UTBTKĐIN là 75% (n=4), nhóm UTBTKĐIN giảm biệt hóa là 33,33% (n=3), nhóm UTBTKĐHH là 100% (n=2) và nhóm UTBTKĐHH giảm biệt hóa là 50% (n=2).<sup>86</sup>

Tác giả Ajay Chaurasia và cs nghiên cứu 163 trường hợp UNBTKĐ thấy thời gian sống trung bình là 22,8 tháng. Thời gian sống trung bình trong nhóm đột biến IDH1 là 31,9 tháng so với 21,8 tháng ở nhóm không đột biến IDH1. Thời gian sống trung bình ở nhóm đột biến P53 là 19,3 tháng so với 26,2 tháng ở nhóm không đột biến P53. Nhóm mất bệc lộ dấu ấn ATRX là 32,9 tháng so với nhóm có bệc lộ dấu ấn ATRX là 21 tháng. Xét trong tổ hợp 2 dấu ấn IDH1 và P53 thấy: IDH1 (+)/P53(-) là 33,4 tháng; IDH1(+)/P53(+) là 30,1 tháng; IDH1(-)/P53(-) là 25,3 tháng và IDH1(-)/P53(+) là 18 tháng. Xét trong tổ hợp 3 dấu ấn ATRX, IDH1 và P53 thấy: nếu cả 3 dấu ấn thuận lợi ATRX (-), IDH1 (+) và P53(-) thì thời gian sống

thêm toàn bộ là 47,9 tháng, nếu cả 3 dấu ấn đều bất lợi ATRX (+), IDH1 (-) và P53 (+) thì thời gian sống thêm toàn bộ chỉ 17,8 tháng. Nhóm có 2 yếu tố thuận lợi như ATRX (-), P53 (-) và IDH1 (-) có thời gian sống thêm là 36,7 tháng. Nhóm ATRX (-), P53 (+) và IDH1(+) có thời gian sống thêm là 35,9 tháng. Nhóm có một yếu tố thuận lợi như: ATRX (+), P53 (+) và IDH1 (+); ATRX (+), P53 (-) và IDH1 (-); ATRX (+), P53(-) và IDH1 (+); ATRX (-), P53(+) và IDH1 (-) có thời gian sống thêm toàn bộ lần lượt là 26,7 tháng, 23,5 tháng, 21,8 tháng và 19,5 tháng.<sup>87</sup> Tác giả Adriana Olar và cs năm 2015 nghiên cứu 558 trường hợp UTBTKĐ lan tỏa gồm 262 UTBTKĐ độ 2 và 296 UTBTKĐ giảm biệt hóa độ 3. Hình ảnh mô bệnh học gồm 235 USB, 11 UTBTKĐHH và 312 UTBTKĐIN. Kết quả thời gian sống thêm với đặc điểm đột biến IDH và đồng mất đoạn NST 1p và 19q cho thấy: nhóm có đột biến IDH và đồng mất đoạn NST 1p và 19q thì thời gian sống thêm trung bình toàn bộ là 15,86 năm; nhóm có đột biến IDH nhưng không có đồng mất đoạn NST 1p và 19q là 10,88 năm và nhóm không có đột biến IDH kèm không có đồng mất đoạn NST 1p và 19q là 2,35 năm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ .<sup>132</sup>

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu 216 trường hợp u thần kinh đệm lan tỏa của não theo phân loại của WHO 2007 chúng tôi nhận thấy tuổi trung bình là  $47,42 \pm 13,53$ . Tỷ lệ nam/nữ = 1.16/1. U hay gặp nhất ở vùng trán (61,9%). Kích thước u trung bình là  $54,19 \pm 16,25$  mm và có một số kết luận sau:

### **1. Đặc điểm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch của u thần kinh đệm lan tỏa của não theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2007.**

- Ba tít mô bệnh học của u thần kinh đệm lan tỏa gặp nhiều nhất là: u nguyên bào thần kinh đệm (37,96%), u sao bào giảm biệt hóa (14,35%) và u tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa (13,43%).

- Độ mô học chiếm tỷ lệ cao nhất là độ 4 (37,96%).

- Giá trị tới hạn chỉ số nhân chia để phân biệt độ 2 với độ 3 là 3,5 nhân chia/10 VTĐPĐL và phân biệt độ 3 với độ 4 là 8,5 nhân chia/10 VTĐPĐL.

- U thần kinh đệm lan tỏa bộc lộ mạnh dấu ấn OLIG2 ở hầu hết các trường hợp (93,06%), dấu ấn GFAP với tỷ lệ cao (87,50%), dấu ấn IDH1 chiếm hơn nửa các trường hợp (58,33%), dấu ấn INA, ATRX chiếm lần lượt trong 1/3 số trường hợp (34,62% và 36,59%), dấu ấn P53 trong 2/3 số trường hợp (72,22%) và dấu ấn Ki67 trong tất cả các trường hợp với mức độ khác nhau (100%).

### **2. Mối liên quan giữa sự bộc lộ dấu ấn hóa mô miễn dịch với tít mô bệnh học và độ mô học ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.**

- Dấu ấn OLIG2 bộc lộ mạnh hơn ở nhóm u tế bào thần kinh đệm ít nhánh và nhóm u tế bào thần kinh đệm hỗn hợp độ 2.

- Dấu ấn GFAP bộc lộ mạnh nhất ở u thần kinh đệm lan tỏa độ 2 gồm: nhóm u sao bào và u tế bào thần kinh đệm hỗn hợp. Nhóm u thần kinh đệm lan tỏa độ cao bộc lộ ở mức độ thấp hơn.

- Dấu ấn IDH1 bộc lộ mạnh nhất ở u thần kinh đệm lan tỏa độ 2 (89,47%) gồm: nhóm u tế bào thần kinh đệm ít nhánh (90%) và nhóm u tế bào thần kinh đệm hỗn hợp (89,47%).

- Dấu ấn INA bộc lộ mạnh nhất ở u thần kinh đệm lan tỏa độ 2 (54,76%) và nhóm u tế bào thần kinh đệm ít nhánh (81,25%), nhóm u tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa (78,95%).

- Dấu ấn ATRX bộc lộ mạnh nhất ở u sao bào lan tỏa độ 2 (71,43%) và nhóm u sao bào giảm biệt hóa (57,14%).

- Dấu ấn P53 bộc lộ mạnh nhất ở u thần kinh đệm lan tỏa độ 4 (81,70%) và nhóm u sao bào giảm biệt hóa (83,87%), nhóm u tế bào thần kinh đệm hỗn hợp giảm biệt hóa (82,35%).

- Giá trị tới hạn về tỷ lệ dương tính của dấu ấn Ki67 để phân biệt u thần kinh đệm lan tỏa độ 2 với độ 3 là 6,5% và phân biệt u thần kinh đệm lan tỏa độ 3 với độ 4 là 23,5%.

- Kiểu hình miễn dịch IDH1(-), INA (-), P53(+) chiếm tỷ lệ cao nhất là 28,46%, hay gặp ở nhóm u sao bào giảm biệt hóa và u nguyên bào thần kinh đệm. Kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (-), P53(+) xếp thứ hai là 20,0%, gặp ở nhóm u sao bào lan tỏa độ 2 và u sao bào giảm biệt hóa độ 3. Kiểu hình miễn dịch IDH1(+), INA (+), P53(+) xếp thứ ba là 18,46%, gặp ở nhóm u tế bào thần kinh đệm hỗn hợp độ 2 và giảm biệt hóa độ 3.

- Các dấu ấn hóa mô miễn dịch hữu ích áp dụng trong thực hành vừa có giá trị trong chẩn đoán xác định tít mô bệnh học và chẩn đoán phân nhóm miễn dịch - phân tử các u thần kinh đệm lan tỏa của não là: GFAP, OLIG2, Ki67, P53, IDH1, ATRX và INA.

**KIẾN NGHỊ**

- Kỹ thuật nhuộm HMMD với các dấu ấn: GFAP, OLIG2, Ki67, P53, IDH1, INA và ATRX là hữu ích trong chẩn đoán xác định và xếp nhóm tiên lượng đối với u thần kinh đệm lan tỏa của não. Đặc biệt là khi phân tích theo nhóm các dấu ấn IDH/INA/P53/Ki57/ATRX sẽ giúp đưa ra được chẩn đoán chính xác hơn các dưới típ mô bệnh học cũng như xếp nhóm mô bệnh học - phân tử cho tiên lượng bệnh nhân. Thực hiện kỹ thuật nhuộm HMMD với các dấu ấn này có thể áp dụng được một phần các bảng phân loại mới hơn của WHO như bảng phân loại 2016 và 2021.

## **CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Sỹ Lánh, Nguyễn Phúc Cường, Nguyễn Thúy Hương. Áp dụng phân loại của tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2007 trong chẩn đoán các u thần kinh đệm của bán cầu não tại Bệnh viện Việt Đức từ 6/2014 đến 10/2017. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Tập 461 - tháng 12 - số đặc biệt - 2017: 335-344.
2. Nguyễn Sỹ Lánh, Nguyễn Phúc Cường, Hoàng Xuân Sử, Nguyễn Thúy Hương. Áp dụng hóa mô miễn dịch trong đánh giá đặc điểm biểu hiện của gen IDH1 và IDH2 với u thần kinh đệm lan tỏa bán cầu não. *Tạp chí nội khoa Việt Nam*. Số 18/2020: 15-23.
3. Nguyễn Sỹ Lánh, Nguyễn Phúc Cường, Nguyễn Thúy Hương. Nghiên cứu phân loại mô bệnh học và một số dấu ấn hóa mô miễn dịch của u thần kinh đệm lan tỏa của não theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2007. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Tập 513 - tháng 4 - số 1 - 2022: 249-253.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The New WHO Classification of Brain Tumours. *Brain Pathology*. 1993;3(3):255-268.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. Published online October 2, 2007.
3. Nguyễn Như Bằng. *Confrontations anatomo - clinique des tumeurs intra crâniennes opérées à l'hôpital universitaire VietDuc.*; 1975:91-105.
4. Nguyễn Phong, Nguyễn Quang Hiền, Trương Văn Việt. U não: đặc điểm dịch tễ học (tổng kết 1864 ca đã mổ có kết quả mô bệnh học tại Khoa PTTK Bệnh viện Chợ Rẫy, TP Hồ Chí Minh từ 1994 - 2000). *Nhà xuất bản Y học*. 2002; (Chuyên đề ngoại thần kinh):238-247.
5. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(3):215-225; discussion 226-229.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249.
7. Dự án phòng chống ung thư giai đoạn 2008- 2010. *Bộ Y tế, Hà Nội*. 8/2008.
8. Viet Nam Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality in Vietnam.
9. A classification of the tumours of the glioma group on a histogenetic basis, with a correlated study of prognosis. By Percival Bailey and Harvey Cushing. Medium 8vo. Pp. 175, with 108 illustrations. 1926. Philadelphia, London, and Montreal: J. B. Lippincott Company. 21s. net. *British Journal of Surgery*. 2006;14(55):554-555.



10. KJW et al. A simplified classification of gliomas. *Proc Staff meet Mayo clin.* 1949;24(3):71-75.
11. Daumas-Duport C, Beuvon F, Varlet P, Fallet-Bianco C. [Gliomas: WHO and Sainte-Anne Hospital classifications]. *Ann Pathol.* 2000;20(5):413-428.
12. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas: A simple and reproducible method. *Cancer.* 1988;62(10):2152-2165.
13. David N. Louis Hiroko Ohgaki Otmar D. Wiestler Webster K. Cavenee. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.* International Agency for Research on Cancer Lyon; 2016.
14. Giannini C, Burger PC, Berkey BA, et al. Anaplastic Oligodendroglial Tumors: Refining the Correlation among Histopathology, 1p 19q Deletion and Clinical Outcome in Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *Brain Pathology.* 2008;18(3):360-369.
15. Davis J. Dabbs MD. *Diagnosis Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Application.* 4th edition, Elvier Saunders.
16. Shaw G, Weber K. The intermediate filament complement of the retina: a comparison between different mammalian species. *European Journal of Cell Biology.* 1984;33(1):95-104.
17. Osborn M, Altmannsberger M, Shaw G, Schauer A, Weber K. Various sympathetic derived human tumors differ in neurofilament expression. Use in diagnosis of neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and pheochromocytoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1982;40(2):141-156.
18. Mark R Wick, Gene P Siecal. *Monoclonal Antibodies in Diagnostic Immunohistochemistry.* 1988

19. Harry V Vinters, Michael A Farrell, Paul S Mischel, Karl H Anders. *Diagnostic neuropathology*. 1998.
20. Mokhtari K, Paris S, Aguirre-Cruz L, et al. Olig2 expression, GFAP, p53 and 1p loss analysis contribute to glioma subclassification. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005;31(1):62-69.
21. Mokhtari K, Ducray F, Kros JM, et al. Alpha-internexin expression predicts outcome in anaplastic oligodendroglial tumors and may positively impact the efficacy of chemotherapy: European organization for research and treatment of cancer trial 26951. *Cancer*. 2011;117(13):3014-3026.
22. Tanaka Y, Yokoo H, Komori T, et al. A distinct pattern of Olig2-positive cellular distribution in papillary glioneuronal tumors: a manifestation of the oligodendroglial phenotype? *Acta Neuropathol*. 2005;110(1):39-47.
23. Cairns RA, Mak TW. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities. *Cancer Discov*. 2013;3(7):730-741.
24. Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Ann Oncol*. 2016;27(4):599-608. doi:10.1093/annonc/mdw013
25. Mondesir J, Willekens C, Touat M, de Botton S. IDH1 and IDH2 mutations as novel therapeutic targets: current perspectives. *J Blood Med*. 2016;7:171-180.
26. Zhao S, Lin Y, Xu W, et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha. *Science*. 2009;324(5924):261-265.

27. Grassian AR, Parker SJ, Davidson SM, et al. IDH1 mutations alter citric acid cycle metabolism and increase dependence on oxidative mitochondrial metabolism. *Cancer Res.* 2014;74(12):3317-3331.
28. Kim YH, Nobusawa S, Mittelbronn M, et al. Molecular Classification of Low-Grade Diffuse Gliomas. *The American Journal of Pathology.* 2010;177(6):2708-2714.
29. Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2009;118(4):469-474.
30. Ikemura M, Shibahara J, Mukasa A, et al. Utility of ATRX immunohistochemistry in diagnosis of adult diffuse gliomas. *Histopathology.* 2016;69(2):260-267.
31. Abedalthagafi M, Phillips JJ, Kim GE, et al. The alternative lengthening of telomere phenotype is significantly associated with loss of ATRX expression in high-grade pediatric and adult astrocytomas: a multi-institutional study of 214 astrocytomas. *Mod Pathol.* 2013;26(11):1425-1432.
32. 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.* 2016;131(6):803-820.
33. Capper D, Zentgraf H, Balss J, Hartmann C, von Deimling A. Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta Neuropathol.* 2009;118(5):599-601.
34. Hewer E, Vajtai I, Dettmer MS, Berezowska S, Vassella E. Combined ATRX/IDH1 immunohistochemistry predicts genotype of oligoastrocytomas. *Histopathology.* 2016;68(2):272-278.

35. Liu N, Wang PF, Song HW, et al. Immunostaining of IDH-1R132H and ATRX proteins in the classification of adult glioblastomas.
36. Ducray F, Crinière E, Idbaih A, et al. alpha-Internexin expression identifies 1p19q codeleted gliomas. *Neurology*. 2009;72(2):156-161.
37. Idbaih A, Marie Y, Pierron G, et al. Two types of chromosome 1p losses with opposite significance in gliomas. *Ann Neurol*. 2005;58(3):483-487.
38. Labussière M, Idbaih A, Wang XW, et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology*. 2010;74(23):1886-1890.
39. Durand KS, Guillaudeau A, Weinbreck N, et al. 1p19q LOH patterns and expression of p53 and Olig2 in gliomas: relation with histological types and prognosis. *Mod Pathol*. 2010;23(4):619-628.
40. Durand K, Guillaudeau A, Pommepuy I, et al. Alpha-internexin expression in gliomas: relationship with histological type and 1p, 19q, 10p and 10q status. *J Clin Pathol*. 2011;64(9):793-801.
41. Suh JH, Park CK, Park SH. Alpha Internexin Expression Related with Molecular Characteristics in Adult Glioblastoma and Oligodendroglioma. *J Korean Med Sci*. 2013;28(4):593-601.
42. Mutant, wild type, or overall p53 expression: freedom from clinical progression in tumours of astrocytic lineage - PMC. Accessed May 3, 2022.
43. Louis DN, von Deimling A, Chung RY, et al. Comparative Study of p53 Gene and Protein Alterations in Human Astrocytic Tumors. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1993;52(1):31-38.
44. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Phys*. 2000;182(3):311-322.
45. Dubbink HJ, Deans ZC, Tops BBJ, et al. Next generation diagnostic molecular pathology: critical appraisal of quality assurance in Europe. *Mol Oncol*. 2014;8(4):830-839.

46. Khan OH, Mason W, Kongkham PN, Bernstein M, Zadeh G. Neurosurgical management of adult diffuse low grade gliomas in Canada: a multi-center survey. *J Neurooncol.* 2016;126:137-149.
47. Shivaprasad NV, Satish S, Ravishankar S, Vimalambike MG. Ki-67 immunostaining in astrocytomas: Association with histopathological grade – A South Indian study. *Journal of Neurosciences in Rural Practice.* 2016;7(4):510.
48. Clynes D, Jelinska C, Xella B, et al. Suppression of the alternative lengthening of telomere pathway by the chromatin remodelling factor ATRX. *Nat Commun.* 2015;6:7538.
49. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) Mediates the Combined Deletions of 1p and 19q and Predicts a Better Prognosis of Patients with Oligodendroglioma. *Cancer Res.* 2006;66(20):9852-9861.
50. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol.* 2013;126(3):443-451.
51. Figarella-Branger D, Maues de Paula A, Colin C, Bouvier C. Histomolecular classification of adult diffuse gliomas: the diagnostic value of immunohistochemical markers. *Rev Neurol (Paris).* 2011;167(10):683-690.
52. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 Mutations Are Early Events in the Development of Astrocytomas and Oligodendrogliomas. *The American Journal of Pathology.* 2009; 174(4):1149-1153.

53. Metellus P, Coulibaly B, Colin C, et al. Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis. *Acta Neuropathol.* 2010;120(6):719-729.
54. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, et al. Identification of a CpG Island Methylator Phenotype that Defines a Distinct Subgroup of Glioma. *Cancer Cell.* 2010;17(5):510-522.
55. Nguyễn Sỹ Lánh, Phạm Kim Bình, Nguyễn Phúc Cường. Nghiên cứu áp dụng các phương pháp chẩn đoán nhanh u não trong mô. *Y học thực hành.* 2004;419:313-317.
56. Nguyễn Phúc Cường, Nguyễn Sỹ Lánh. *Nghiên cứu áp dụng phân loại mới các u thần kinh đệm vào chẩn đoán mô bệnh học*; 2001.
57. Phạm Kim Bình. *Nghiên cứu típ mô bệnh học và vai trò tế bào học trong chẩn đoán u não.* Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ chuyên khoa Cấp 2. Trường Đại học Y Hà Nội; 2003.
58. Trần Minh Thông. *Đặc điểm giải phẫu bệnh của 1187 ca u sao bào.* *Tạp Chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh.*
59. Đinh Khánh Quỳnh. *Nghiên cứu mô bệnh học u sao bào của não.* Luận văn Thạc sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2009.
60. Hoàng Anh Vũ, Đỗ Phú Quang, Trần Minh Thông. Phát hiện đột biến p.R132H của gen IDH1 trong u thần kinh đệm bằng kỹ thuật ASO-PCR. *Y học TP Hồ Chí Minh.* 2015;19(5):281-285.
61. Nguyễn Thị Thơm. *Nghiên cứu đột biến gen trên bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm.* Luận án Tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2019.
62. Lê Thị Hồng Lam. *Giá trị của MRI trong u tế bào thần kinh đệm ở người lớn.* Luận văn Thạc sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2006.

63. Nguyễn Duy Hùng. *Nghiên cứu giá trị của cộng hưởng từ tưới máu và cộng hưởng từ phổ trong chẩn đoán một số u thần kinh đệm trên lều ở người lớn*. Luận án Tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2018.
64. Lê Văn Phước. *Vai trò cộng hưởng từ phổ và cộng hưởng từ khuếch tán trong chẩn đoán u sao bào trước phẫu thuật*. Luận văn Tiến sĩ y học. Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh; 2012.
65. Mai Thế Cảnh, Nguyễn Duy Huệ. *Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và giá trị chẩn đoán của cộng hưởng từ đối với u nguyên bào thần kinh đệm hai bán cầu*. Điện Quang Việt Nam. 2022; 1(5), 31-36.
66. Dương Chạm Uyên, Dương Đại Hà, Lê Văn Trị. *Đặc điểm dịch tễ học và phân loại mô bệnh học u não*. Hội nghị Ngoại thần kinh Việt- Úc lần thứ IV. Bộ Y tế; 2003:86-87.
67. Dương Đại Hà, Hà Kim Trung. *Đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và kết quả phẫu thuật u não tế bào hình sao*. *Y học Việt Nam*. 2014;7(2):64-67.
68. Hoàng Minh Đỗ. *Đánh giá kết quả điều trị bước đầu u thần kinh đệm bán cầu phẫu thuật kết hợp xạ trị*. *Hội nghị phẫu thuật thần kinh thường niên lần thứ X - Hội phẫu thuật thần kinh Việt Nam - Bộ Y tế*. 2009;(692-693):90-93.
69. Hoàng Văn Đức. *Đánh giá kết quả phẫu thuật u nguyên bào thần kinh đệm ác tính (glioblastoma) tại Bệnh viện Việt Đức*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú. Đại học Y Thái Nguyên; 2014.
70. Kiều Đình Hùng, Nguyễn Vũ, Trần Quang Trung. *Đánh giá kết quả phẫu thuật u thần kinh đệm lan tỏa bậc II tại Bệnh viện đại học Y Hà Nội*. Bộ Y tế; 2013:187-189.
71. Phạm Tuấn Dũng. *Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cộng hưởng từ và kết quả phẫu thuật u não tế bào hình sao độ IV*. Luận văn Thạc sĩ y học. Đại học Y Hà Nội; 2017.

72. Trần Chiên. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và kết quả phẫu thuật u não tế bào hình sao (astrocytoma) bán cầu đại não*. Luận án tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2011.
73. Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng. *Nghiên cứu kết quả hóa xạ trị đồng thời sau phẫu thuật u sao bào độ cao*. Luận án Tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2017.
74. Cung Thị Tuyết Anh. *Nghiên cứu xạ trị bướu sao bào*. Luận án Tiến sỹ y học. Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh; 2006.
75. Capper D, Sahm F, Hartmann C, Meyermann R, von Deimling A, Schittenhelm J. Application of mutant IDH1 antibody to differentiate diffuse glioma from nonneoplastic central nervous system lesions and therapy-induced changes. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(8):1199-1204.
76. Sonoda Y, Kumabe T, Nakamura T, et al. Analysis of IDH1 and IDH2 mutations in Japanese glioma patients. *Cancer Sci*. 2009;100(10):1996-1998.
77. Sanson M, Marie Y, Paris S, et al. Isocitrate Dehydrogenase 1 Codon 132 Mutation Is an Important Prognostic Biomarker in Gliomas. *JCO*. 2009;27(25):4150-4154.
78. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol*. 2010;120(6):707-718.
79. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol*. 2013;126(3):443-451.



80. Ikemura M, Shibahara J, Mukasa A, et al. Utility of ATRX immunohistochemistry in diagnosis of adult diffuse gliomas. *Histopathology*. 2016;69(2):260-267.
81. Kannan K, Inagaki A, Silber J, et al. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget*. 2012;3(10):1194-1203.
82. Mokhtari K, Ducray F, Kros JM, et al. Alpha-internexin expression predicts outcome in anaplastic oligodendroglial tumors and may positively impact the efficacy of chemotherapy: European organization for research and treatment of cancer trial 26951. *Cancer*. 2011;117(13):3014-3026.
83. Figarella-Branger D, Bouvier C, de Paula AM, et al. Molecular genetics of adult grade II gliomas: towards a comprehensive tumor classification system. *J Neurooncol*. 2012;110(2):205-213.
84. Louis DN, Perry A, Burger P, et al. International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading: ISN-Haarlem Brain Tumor Classification Guidelines. *Brain Pathology*. 2014;24(5):429-435.
85. Leeper HE, Caron AA, Decker PA, Jenkins RB, Lachance DH, Giannini C. IDH mutation, 1p19q codeletion and ATRX loss in WHO grade II gliomas. *Oncotarget*. 2015;6(30):30295-30305.
86. Devi S, De Padua M, Kalal I. Study of Histomolecular Classification of Glioma-Integrating Histology and Molecular Analysis in the Diagnosis of Brain Tumors. *IJNS*. 2018;07(02):129-134.
87. Chaurasia A, Park SH, Seo JW, Park CK. Immunohistochemical Analysis of ATRX, IDH1 and p53 in Glioblastoma and Their Correlations with Patient Survival. *J Korean Med Sci*. 2016;31(8):1208.

88. Takano S, Ishikawa E, Sakamoto N, et al. Immunohistochemistry on IDH 1/2, ATRX, p53 and Ki-67 substitute molecular genetic testing and predict patient prognosis in grade III adult diffuse gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2016;33(2):107-116.
89. Gülten G, Yalçın N, Baltalarlı B, Doğu G, Acar F, Doğruel Y. The importance of IDH1, ATRX and WT-1 mutations in glioblastoma. *Pol J Pathol.* 2020;71(2):127-137.
90. Takami H, Yoshida A, Fukushima S, et al. Revisiting TP53 Mutations and Immunohistochemistry--A Comparative Study in 157 Diffuse Gliomas. *Brain Pathol.* 2015;25(3):256-265.
91. Hsu DW, Louis DN, Efird JT, Hedley-Whyte ET. Use of MIB-1 (Ki-67) immunoreactivity in differentiating grade II and grade III gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997;56(8):857-865.
93. Hoàng Ngọc Thạch. *Đặc điểm hình thái học và một số yếu tố tiên lượng của u nguyên bào thần kinh ở trẻ em.* Luận án Tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2020.
94. Trần Văn Học, Nguyễn Văn Thắng, Nguyễn Thanh Liêm. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đánh giá kết quả điều trị u tiểu não ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung Ương. Tạp chí Nghiên cứu thực hành Nhi khoa, 2020; 2(1), 18-24.
95. Torp SH, Helseth E, Dalen A, Unsgaard G. Relationships between Ki-67 labelling index, amplification of the epidermal growth factor receptor gene, and prognosis in human glioblastomas. *Acta neurochir.* 1992;117(3-4):182-186.
96. Wessels PH, Hopman AHN, Kubat B, et al. Proliferation and aneusomy predict survival of young patients with astrocytoma grade II. *Br J Cancer.* 2003;89(1):128-134.

97. Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, et al. Pathological findings and prognostic factors in recurrent glioblastomas. *Brain Tumor Pathol.* 2012;29(4):192-200.
98. Abd El Atti RM, Abou Gabal HH, Osman WM, Saad AS. Insights into the prognostic value of DJ-1 and MIB-1 in astrocytic tumors. *Diagn Pathol.* 2013;8(1):126.
99. Berghoff AS, Ilhan-Mutlu A, Wöhrer A, et al. Prognostic significance of Ki67 proliferation index, HIF1 alpha index and microvascular density in patients with non-small cell lung cancer brain metastases. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(7):676-685.
100. Ho DMT, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. MIB-1 and DNA topoisomerase II alpha could be helpful for predicting long-term survival of patients with glioblastoma. *Am J Clin Pathol.* 2003;119(5):715-722.
101. Neder L, Colli BO, Machado HR, Carlotti CG, Santos AC, Chimelli L. MIB-1 labeling index in astrocytic tumors--a clinicopathologic study. *Clin Neuropathol.* 2004;23(6):262-270.
102. Kuo LT, Kuo KT, Lee MJ, et al. Correlation among pathology, genetic and epigenetic profiles, and clinical outcome in oligodendroglial tumors. *Int J Cancer.* 2009;124(12):2872-2879.
103. Leeper HE, Caron AA, Decker PA, Jenkins RB, Lachance DH, Giannini C. IDH mutation, 1p19q codeletion and ATRX loss in WHO grade II gliomas. *Oncotarget.* 2015;6(30):30295-30305.
104. Christians A, Adel-Horowski A, Banan R, et al. The prognostic role of IDH mutations in homogeneously treated patients with anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Acta Neuropathologica Communications.* 2019; 7(1):156.

105. Bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides. 2011
106. Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie. 11/2011.
107. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, *IDH*, and *TERT* Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2499-2508.
108. Montine TJ, Vandersteenhoven JJ, Aguzzi A, et al. Prognostic Significance of Ki-67 Proliferation Index in Supratentorial Fibrillary Astrocytic Neoplasms. *Neurosurgery*. 1994;34(4):674-679.
109. Ellison DW, Steart PV, Bateman AC, Pickering RM, Palmer JD, Weller RO. Prognostic indicators in a range of astrocytic tumours: an immunohistochemical study with Ki-67 and p53 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(4):413-419.
110. Rodríguez-Pereira C, Suárez-Peñaranda JM, Vázquez-Salvado M, et al. Value of MIB-1 labelling index (LI) in gliomas and its correlation with other prognostic factors. A clinicopathologic study. *J Neurosurg Sci*. 2000;44(4):203-209; discussion 209-210.
111. Pollack IF, Hamilton RL, Burnham J, et al. Impact of Proliferation Index on Outcome in Childhood Malignant Gliomas: Results in a Multi-institutional Cohort. *Neurosurgery*. 2002;50(6):1238-1245.
112. Kanamori M, Kumabe T, Sonoda Y, Nishino Y, Watanabe M, Tominaga T. Predictive factors for overall and progression-free survival, and dissemination in oligodendroglial tumors. *J Neurooncol*. 2009;93(2):219-228.
113. Yang P, Wang Y, Peng X, et al. Management and survival rates in patients with glioma in China (2004-2010): a retrospective study from a single-institution. *J Neurooncol*. 2013;113(2):259-266.

114. Huang T, Jin X, He L, et al. Role of podocalyxin in astrocytoma: Clinicopathological and in vitro evidence. *Oncol Lett.* 2013;6(5):1390-1396.
115. Uematsu M, Ohsawa I, Aokage T, et al. Prognostic significance of the immunohistochemical index of survivin in glioma: a comparative study with the MIB-1 index. *J Neurooncol.* 2005;72(3):231-238.
116. Nabika S, Kiya K, Satoh H, et al. Prognostic significance of expression patterns of EGFR family, p21 and p27 in high-grade astrocytoma. *Hiroshima J Med Sci.* 2010;59(4):65-70.
117. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol.* 2009;174(4):1149-1153.
118. Ralte AM, Sharma MC, Karak AK, Mehta VS, Sarkar C. Clinicopathological features, MIB-1 labeling index and apoptotic index in recurrent astrocytic tumors. *Pathol Oncol Res.* 2001;7(4):267-278.
119. Khalid H, Shibata S, Kishikawa M, Yasunaga A, Iseki M, Hiura T. Immunohistochemical analysis of progesterone receptor and Ki-67 labeling index in astrocytic tumors. *Cancer.* 1997;80(11):2133-2140.
120. Wakimoto H, Aoyagi M, Nakayama T, et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling indices obtained using MIB-1 monoclonal antibody in patients with supratentorial astrocytomas. *Cancer.* 1996;77(2):373-380.
121. Byreddy VR. Role of Ki 67 Immunostaining as an Adjunct to Differentiate Low Grade and High Grade Gliomas. :7.
122. Liang J, Lv X, Lu C, et al. Prognostic factors of patients with Gliomas – an analysis on 335 patients with Glioblastoma and other forms of Gliomas. *BMC Cancer.* 2020;20(1):35.
123. Behling F, Barrantes-Freer A, Behnes C, et al. Expression of Olig2, Nestin, NogoA and AQP4 have no impact on overall survival in IDH-wildtype glioblastoma. *PLOS ONE.* 2020;15:e0229274.

124. Yang Z, Ling F, Ruan S, et al. Clinical and Prognostic Implications of 1p/19q, IDH, BRAF, MGMT Promoter, and TERT Promoter Alterations, and Expression of Ki-67 and p53 in Human Gliomas. *Cancer Manag Res.* 2021;13:8755-8765.
125. Coons SW, Johnson PC, Pearl DK. The Prognostic Significance of Ki-67 Labeling Indices for Oligodendrogliomas. *Neurosurgery.* 1997;41(4):878-885.
126. Barker FG, Davis RL, Chang SM, Prados MD. Necrosis as a prognostic factor in glioblastoma multiforme. *Cancer.* 1996;77(6):1161-1166.
127. Sereika M, Urbanaviciute R, Tamasauskas A, Skiriute D, Vaitkiene P. GFAP expression is influenced by astrocytoma grade and rs2070935 polymorphism. *J Cancer.* 2018;9(23):4496-4502.
128. Sipayya V, Sharma I, Sharma KC, Singh A. Immunohistochemical expression of IDH1 in gliomas: a tissue microarray-based approach. *J Cancer Res Ther.* 2012;8(4):598-601.
129. Zeng A, Hu Q, Liu Y, et al. IDH1/2 mutation status combined with Ki-67 labeling index defines distinct prognostic groups in glioma. *Oncotarget.* 2015;6(30):30232-30238.
130. Erdem-Eraslan L, Gravendeel LA, de Rooi J, et al. Intrinsic Molecular Subtypes of Glioma Are Prognostic and Predict Benefit From Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Combination With Other Prognostic Factors in Anaplastic Oligodendroglial Brain Tumors: A Report From EORTC Study 26951. *JCO.* 2013;31(3):328-336.
131. Duncan CG, Barwick BG, Jin G, et al. A heterozygous IDH1 R132H/WT mutation induces genome-wide alterations in DNA methylation. *Genome Res.* 2012;22(12):2339-2355.

132. Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II-III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2015;129(4):585-596.
133. Tuononen K, Tynninen O, Sarhadi VK, et al. The hypermethylation of the O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene promoter in gliomas—correlation with array comparative genome hybridization results and IDH1 mutation. *Genes, Chromosomes and Cancer.* 2012;51(1):20-29.
134. Ducray F, Idbaih A, de Reyniès A, et al. Anaplastic oligodendrogliomas with 1p19q codeletion have a proneural gene expression profile. *Mol Cancer.* 2008;7:41.
135. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013;110(15):6021-6026.
136. Appay R, Tabouret E, Macagno N, et al. IDH2 mutations are commonly associated with 1p/19q codeletion in diffuse adult gliomas. *Neuro-Oncology.* Published online March 7, 2018.
137. Li R, Li H, Yan W, et al. Genetic and clinical characteristics of primary and secondary glioblastoma is associated with differential molecular subtype distribution. *Oncotarget.* 2015;6(9):7318-7324.
138. Geramizadeh B, Kohandel-Shirazi M, Soltani A. A Simple Panel of IDH1 and P53 in Differential Diagnosis Between Low-Grade Astrocytoma and Reactive Gliosis. *Clin Pathol.* 2021;14:2632010X20986168.
139. Torp SH. Proliferative activity in human glioblastomas: evaluation of different Ki67 equivalent antibodies. *Mol Pathol.* 1997;50(4):198-200.

140. Ellison DW, Steart PV, Bateman AC, Pickering RM, Palmer JD, Weller RO. Prognostic indicators in a range of astrocytic tumours: an immunohistochemical study with Ki-67 and p53 antibodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1995;59(4):413-419.
141. Heegaard S, Sommer HM, Broholm H, Brændstrup O. Proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 immunohistochemistry of oligodendrogliomas with special reference to prognosis. *Cancer*. 1995;76(10):1809-1813.
142. Kros JM, Hop WCJ, Godschalk JJCJ, Krishnadath KK. Prognostic value of the proliferation-related antigen Ki-67 in oligodendrogliomas. *Cancer*. 1996;78(5):1107-1113.
143. McKeever PE, Strawderman MS, Yamini B, Mikhail AA, Blaivas M. MIB-1 Proliferation Index Predicts Survival among Patients with Grade II Astrocytoma. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1998;57(10):931-936.
144. Dehghani F, Schachenmayr W, Laun A, Korf HW. Prognostic implication of histopathological, immunohistochemical and clinical features of oligodendrogliomas: a study of 89 cases. *Acta Neuropathol*. 1998;95(5):493-504.
145. Reavey-Cantwell JF, Haroun RI, Zahurak M, et al. The prognostic value of tumor markers in patients with glioblastoma multiforme: analysis of 32 patients and review of the literature. *Journal of Neuro-Oncology*. 2001;55(3):195-204.
146. Zhong D, Li X, Zhang G. [Multivariate analysis of the parameters related to prognosis of astrocytoma]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2001;30(5):345-349.



147. Bredel M, Piribauer M, Marosi C, et al. High expression of DNA topoisomerase II $\alpha$  and Ki-67 antigen is associated with prolonged survival in glioblastoma patients. *European Journal of Cancer*. 2002;38(10):1343-1347.
148. Kleinschmidt-DeMasters BK, Meltesen L, McGavran L, Lillehei KO. Characterization of glioblastomas in young adults. *Brain Pathol*. 2006;16(4):273-286.
149. Donato V, Papaleo A, Castrichino A, et al. Prognostic implication of clinical and pathologic features in patients with glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide. *Tumori*. 2007;93(3):248-256.
150. Yoshida Y, Nakada M, Harada T, et al. The expression level of sphingosine-1-phosphate receptor type 1 is related to MIB-1 labeling index and predicts survival of glioblastoma patients. *J Neurooncol*. 2010;98(1):41-47.
151. Habberstad AH, Gulati S, Torp SH. Evaluation of the proliferation markers Ki-67/MIB-1, mitotin, survivin, pHH3, and DNA topoisomerase II $\alpha$  in human anaplastic astrocytomas - an immunohistochemical study. *Diagn Pathol*. 2011;6:43.
152. Preusser M, Hoeflberger R, Woehrer A, et al. Prognostic value of Ki67 index in anaplastic oligodendroglial tumours--a translational study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Histopathology*. 2012;60(6):885-894.
153. Yue Q, Zhang X, Ye HX, et al. The prognostic value of Foxp3+ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. 2014;116(2):251-259.

154. Thotakura M, Tirumalasetti N, Krishna R. Role of Ki-67 labeling index as an adjunct to the histopathological diagnosis and grading of astrocytomas. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(3):641-645.
155. Alkhaibary A, Alassiri AH, AlSufiani F, Alharbi MA. Ki-67 labeling index in glioblastoma; does it really matter? *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019;12(2):82-88.
156. Armocida D, Pesce A, Di Giammarco F, Frati A, Salvati M, Santoro A. Histological, molecular, clinical and outcomes characteristics of Multiple Lesion Glioblastoma. A retrospective monocentric study and review of literature. *Neurocirurgia (Astur : Engl Ed).* 2021;32(3):114-123.
157. Theresia E, Malueka RG, Pranacipta S, et al. Association between Ki-67 Labeling index and Histopathological Grading of Glioma in Indonesian Population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(4):1063-1068.

# BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

## A. THÔNG TIN CHUNG

A.1. Họ tên: ..... Mã GPB: .....

A.2. Tuổi: ..... SĐT: .....

A.3. Giới: 1. Nam 2. Nữ

A.4. Địa Chỉ:( cụ thể) .....

1. Thành thị

2. Nông thôn

3. Miền núi

A.5. Nghề nghiệp: 1. Nông dân

2. Công nhân

3. Viên chức, văn phòng

4. Kinh doanh, buôn bán

5. Khác

A.6. Còn sống không: 1. Còn sống 2. Không còn sống

A.7. Thời gian sống thêm: ..... tuần

## B. THÔNG TIN LÂM SÀNG

B.1. Triệu chứng vào viện:

1. Đau đầu	6. Nôn, buồn nôn
2. Yếu chi	7. Ngát
3. Động kinh	8. Giảm tri giác
4. Nhìn mờ	9. Tình cờ phát hiện
5. Nói ngọng, nói chậm	10. khác (cụ thể)

B2. Số lượng U:

### B.3. Vị trí U:

1. Trán trái	8. Đỉnh phải
2. Trán phải	9. Thân não
3. Thái dương trái	10. Não thất
4. Thái dương phải	11. Tiểu não trái
5. Chẩm trái	12. Tiểu não phải
6. Chẩm phải	13. Hố sau
7. Đỉnh trái	14. Khácn (cụ thể): .....

B.4. Kích thước u: ....cm x.....cm x.....cm

B.5.Cách thức phẫu thuật: 1. PT cắt u toàn bộ

2. PT cắt u gần toàn bộ

### C. THÔNG TIN GIẢI PHẪU BỆNH

C.1. Chẩn đoán giải phẫu bệnh:

1. U tế bào thần kinh đệm ít nhánh (Oligodendroglioma)	8. U nguyên bào thần kinh đệm tít dạng sarcoma (Gliosarcoma)
2. U sao bào (Astrocytoma)	9. U nguyên bào thần kinh đệm tít tế bào khổng lồ (Giant cell Glioblastoma)
3. U tế bào thần kinh đệm loại hỗn hợp giữa tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào (Oligoastrocytoma)	10. U nguyên bào thần kinh đệm tít dạng sarcoma và biểu mô (Epithelioid Gliosarcoma)
4. U tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa (Anaplastic Oligodendroglioma)	11. U sao bào vàng đa hình thái (Pleomorphic xanthoastrocytoma)
5. U sao bào giảm biệt hóa (Anaplastic Astrocytoma)	12. U thần kinh đệm loại hỗn hợp biệt hóa thần kinh đệm và Noron (Glioneuronal Tumor)
6. U tế bào thần kinh đệm loại hỗn hợp giữa tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào giảm biệt hóa (Anaplastic oligoastrocytoma)	13. U sao bào sợi (Fibrillary Astrocytoma)
7. U nguyên bào thần kinh đệm (Glioblastoma)	14. U sao bào phồng (Gemistocytic Astrocytoma)

- C.2. Độ mô học: 1. Độ 1  
2. Độ 2  
3. Độ 3  
4. Độ 4
- C3. Hoại tử hào rào: .....%
- C4. Hoại tử thiếu dưỡng: .....%
- C5. Tăng sinh mạch dạng cuộn: 1. Có 2. Không
- C6. Tăng sinh nội mô mạch: 1. Có 2. Không
- C7. Tăng sinh mạch nội tiết: 1. Có 2. Không
- C8. Dạng biểu mô: 1. Có 2. Không
- C9. Dị sản: 1. Có 2. Không
- C10. Tích mỡ tế bào u: 1. Có 2. Không
- C11. Tế bào nhỏ: 1. Có 2. Không
- C12. Xâm nhập lymphô bào: 1. Có 2. Không
- C13. Nhân chia: ..... /10HPF
- C14. Nhân chia không điển hình: 1. Có 2. Không
- C15. Lắng đọng can-xi: 1. Có 2. Không
- C16. U xâm nhập quanh mạch: 1. Có 2. Không
- C17. Tổ ong: 1. Có 2. Không
- C18. Minigemistocyte: 1. Có 2. Không
- C19. Bào tương dạng hạt 1. Có 2. Không
- C20. Sao bào phồng 1. Có 2. Không
- C21. Tế bào khổng lồ 1. Có 2. Không
- C22. Vi nang 1. Có 2. Không
- C23. Oligo2 (+): ..... %
- C24. GFAP (+): ..... %
- C25. IDH1(+): ..... %

C26. INA: (+): .....	%
C27. P53(+): .....	%
C28. ATRX: (+): .....	%
C29. Ki67: (+): .....	%

**PHỤ LỤC 1**  
**CÁC BẢNG PHÂN LOẠI CỦA TCYTTG VỀ U NÃO**

**Bảng 1: Phân loại WHO đầu tiên được đề xuất vào năm 1979 dựa vào vị trí nguồn gốc sinh u và phân độ ác tính:**

<b>Các u từ tổ chức ngoại bì thần kinh</b>	<b>Mức độ ác tính</b>
Các u tế bào hình sao	II
U thần kinh đệm ít nhánh	II
U nội tủy	I
U nhú của đám rối mạch mạc	I
Các u tế bào tuyến trùng	I
U nguyên bào tuyến trùng	III-IV
<b>U tế bào hạch thần kinh</b>	
+ U hạch thần kinh	I
+ U tế bào đệm của hạch thần kinh	I-II
+ U nguyên bào hạch thần kinh	III
<b>Các u ít biệt hoá và u màng phôi</b>	
U nguyên bào thần kinh đệm	IV
U nguyên bào tủy	IV

**Bảng 2: Phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 1993**

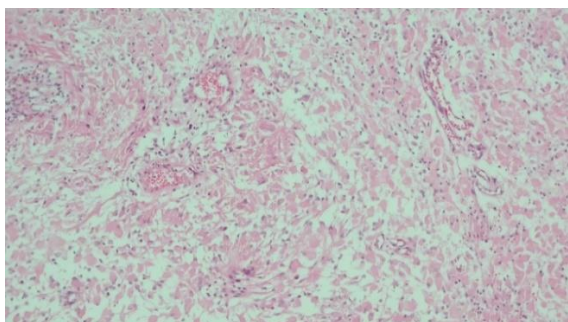
<b>Loại u</b>	<b>Mã ICD</b>	<b>Độ ác tính theo WHO</b>
<b>U sao bào (Astrocytic tumors)</b>		
U sao bào (Astrocytoma)	9400/3	II
+ U sao bào sợi (Fibrillary astrocytoma)	9420/3	II
+ U sao bào nguyên sinh (Protoplasmic astrocytoma)	9410/3	II
+ U sao bào phòng (Gemistocytic astrocytoma)	9411/3	II
U sao bào giảm biệt hóa (Anaplastic astrocytoma)	9401/3	III
U nguyên bào thần kinh đệm (Glioblastoma)	9440/3	IV
+ U nguyên bào thần kinh đệm, tế bào khổng lồ (Giant cell glioblastoma)	9441/3	IV
+ U nguyên bào thần kinh đệm dạng ung thư liên kết (Gliosarcoma)	9442/3	IV
U sao bào lông (Pilocytic astrocytoma)	9421/1	I
U sao bào vàng đa hình (Pleomorphic xanthoastrocytoma)	9424/3	II-III
U sào bào tế bào khổng lồ dưới ống tủy (Subependymal giant cell astrocytoma)	9384/1	I
<b>Nhóm u tế bào thần kinh đệm ít nhánh (Oligodendroglial tumors)</b>		
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh (Oligodendroglioma)	9450/3	II
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa (Anaplastic oligodendroglioma)	9451/3	III
<b>Nhóm u thần kinh đệm hỗn hợp (Mixed gliomas)</b>		
U thần kinh đệm hỗn hợp gồm tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào (Oligoastrocytoma)	9382/3	II
U thần kinh đệm hỗn hợp gồm tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào giảm biệt hóa (Anaplastic oligoastrocytoma)	9382/3	III



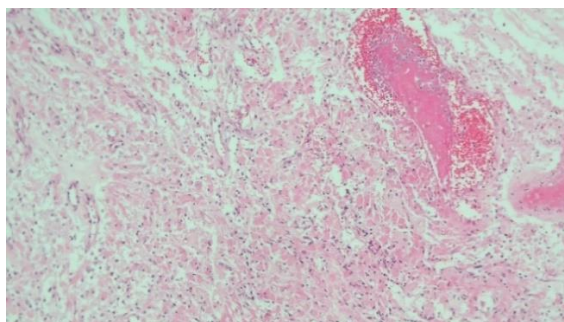
**Bảng 3: Phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2000**

<b>Loại u</b>	<b>Mã ICD</b>	<b>Độ ác tính theo WHO</b>
<b>U sao bào (Astrocytic tumors)</b>		
U sao bào lan tỏa (Diffuse astrocytoma)	9400/3	II
+ U sao bào sợi (Fibrillary astrocytoma)	9420/3	II
+ U sao bào nguyên sinh (Protoplasmic astrocytoma)	9410/3	II
+ U sao bào phòng (Gemistocytic astrocytoma)	9411/3	II
U sao bào giảm biệt hóa (Anaplastic astrocytoma)	9401/3	III
U nguyên bào thần kinh đệm (Glioblastoma)	9440/3	IV
+ U nguyên bào thần kinh đệm tế bào khổng lồ (Giant cell glioblastoma)	9441/3	IV
+ U thần kinh đệm dạng sarcoma (Gliosarcoma)	9442/3	IV
U sao bào lông (Pilocytic astrocytoma)	9421/1	I
U sao bào vàng đa hình (Pleomorphic xanthoastrocytoma)	9424/3	II-III
U sào bào tế bào khổng lồ dưới ống tủy (Subependymal giant cell astrocytoma)	9384/1	I
<b>Nhóm u tế bào thần kinh đệm ít nhánh (Oligodendroglial tumors)</b>		
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh (Oligodendroglioma)	9450/3	II
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh giảm biệt hóa (Anaplastic oligodendroglioma)	9451/3	III
<b>Nhóm u thần kinh đệm hỗn hợp (Mixed gliomas)</b>		
U thần kinh đệm hỗn hợp gồm tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào (Oligoastrocytoma)	9382/3	II
U thần kinh đệm hỗn hợp gồm tế bào thần kinh đệm ít nhánh và sao bào giảm biệt hóa (Anaplastic oligoastrocytoma)	9382/3	III

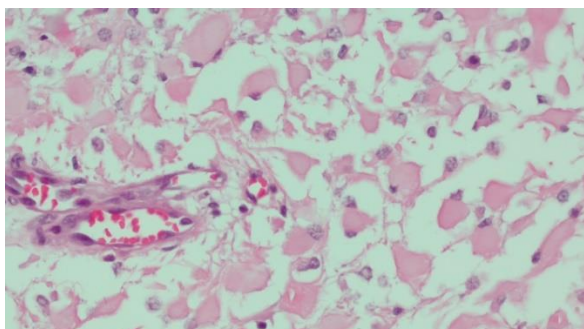
**PHỤ LỤC 2: MỘT SỐ ẢNH MINH HỌA KẾT QUẢ TRONG LUẬN ÁN THEO  
PHÂN LOẠI CỦA TCYTTG NĂM 2007 VỀ U NÃO**



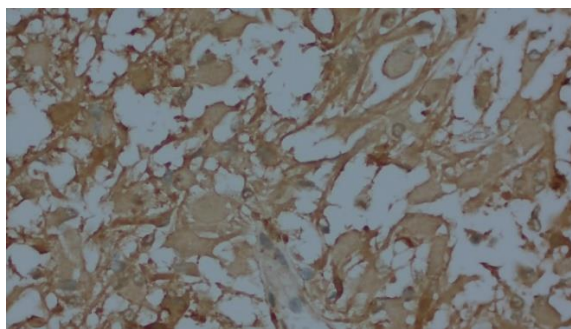
BN Dương Thị G, Mã số GPB: VĐ18-42681, USB phòng x 40, mô u giàu sao bào phòng.



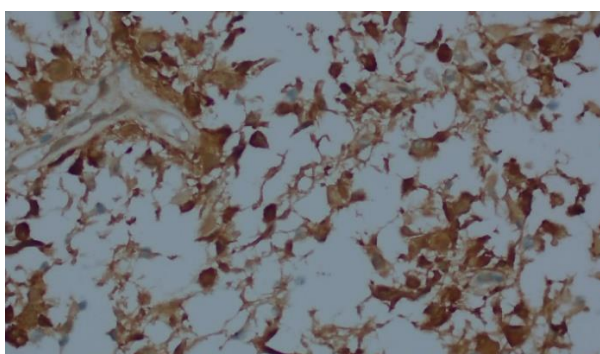
BN Dương Thị G, Mã số GPB: VĐ18-42681, USB phòng, HE x 40, các mạch máu vi tắc mạch.



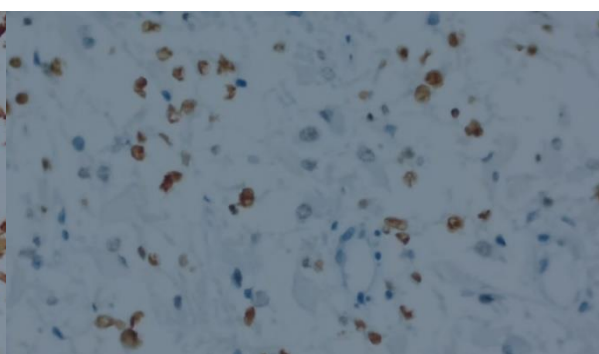
BN Dương Thị G, Mã số GPB: VĐ18-42681, USB phòng, HE x 400, mô u giàu sao bào phòng.



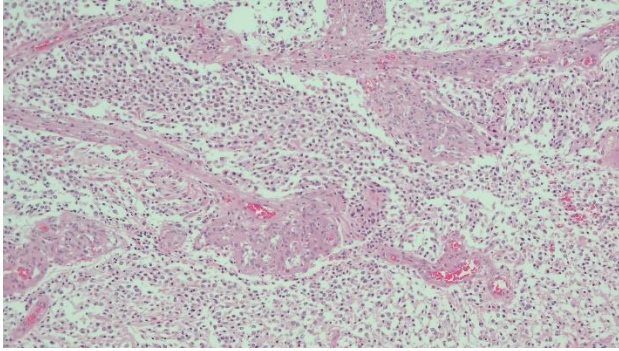
BN Dương Thị G, Mã số GPB: VĐ18-42681, USB phòng, GFAP x 40, tế bào u dương tính mạnh với GFAP.



BN Dương Thị G, Mã số GPB: VĐ18-42681, USB phòng, IDH1 x 40, tế bào u dương tính với IDH1.



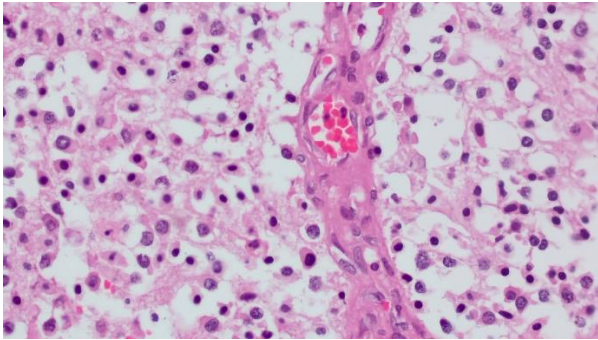
BN Dương Thị G, Mã số GPB: VĐ18-42681, USB phòng, OLIG2 x 40, tế bào u dương tính với OLIG2.



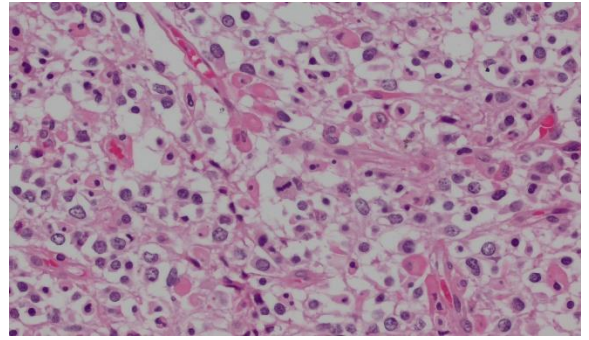
BN Hoàng Văn T, Mã số GPB: VĐ20-9736, UTBTKĐIN giảm biệt hóa, HE x 40, tăng sinh nội mô mạch máu dạng cuộn.



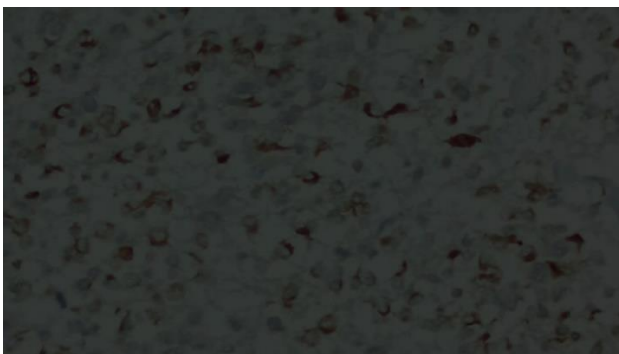
BN Hoàng Văn T, Mã số GPB: VĐ20-9736, UTBTKĐIN giảm biệt hóa, HE x 40, mạch máu dạng dấu chân chim.



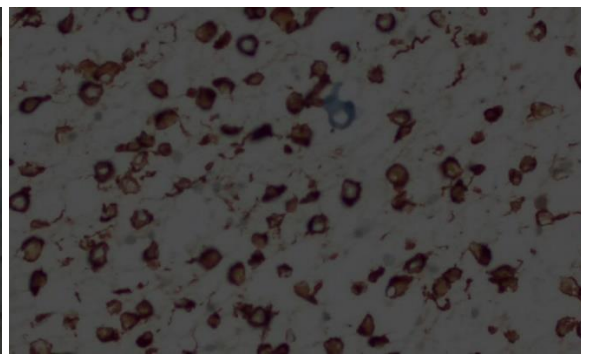
BN Hoàng Văn T, Mã số GPB: VĐ20-9736, UTBTKĐIN giảm biệt hóa, HE x 400, tăng sinh nội mô mạch máu.



BN Hoàng Văn T, Mã số GPB: VĐ20-9736, UTBTKĐIN giảm biệt hóa, HE x 40, giàu nhân chia.

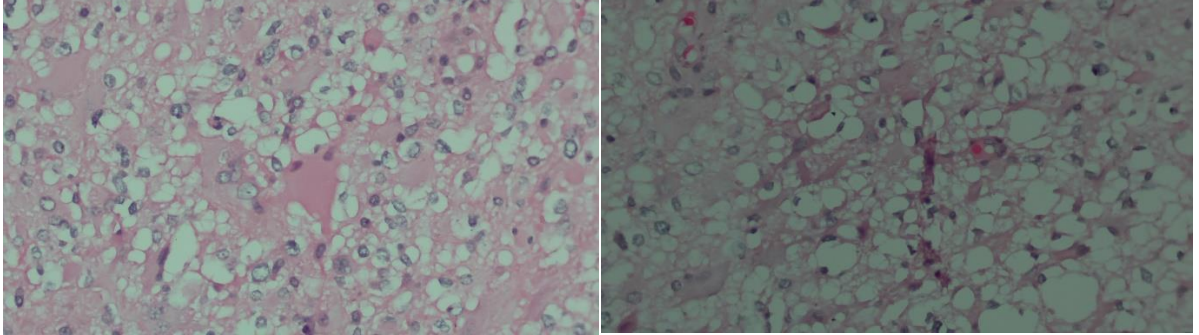


BN Hoàng Văn T, Mã số GPB: VĐ20-9736, UTBTKĐIN giảm biệt hóa, IDH1 x 400, tế bào u dương tính với IDH1.



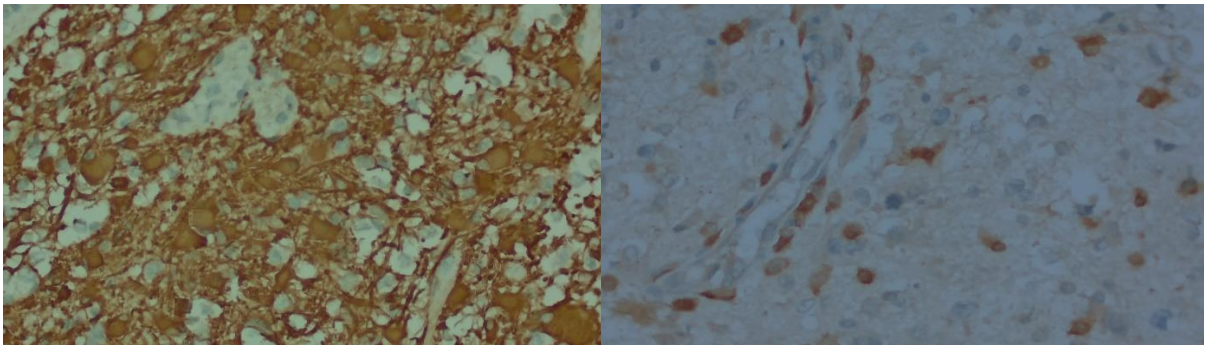
BN Hoàng Văn T, Mã số GPB: VĐ20-9736, UTBTKĐIN giảm biệt hóa, INA x 400, tế bào u dương tính với INA.





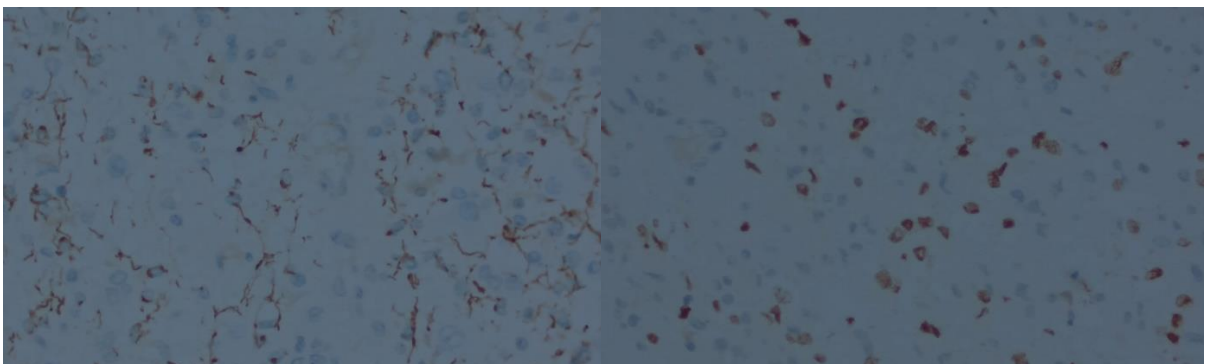
BN Vũ Thị L, Mã số GPB: VĐ20-8040,  
USB giảm biệt hóa, HE x 400, vùng mô u  
giàu sao bào phồng.

BN Vũ Thị L, Mã số GPB: VĐ20-8040,  
USB giảm biệt hóa, HE x 400, vùng mô u  
giàu sao bào sợi.



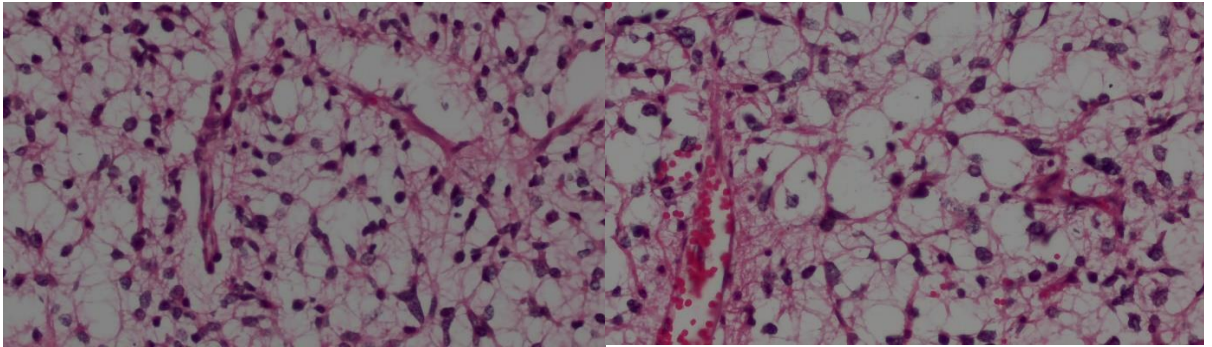
BN Vũ Thị L, Mã số GPB: VĐ20-8040,  
USB giảm biệt hóa, GFAP x 400, tế bào u  
dương tính với GFAP.

BN Vũ Thị L, Mã số GPB: VĐ20-8040,  
USB giảm biệt hóa, IDH1 x 400, tế bào u  
âm tính, đại thực bào dương tính với DH1.



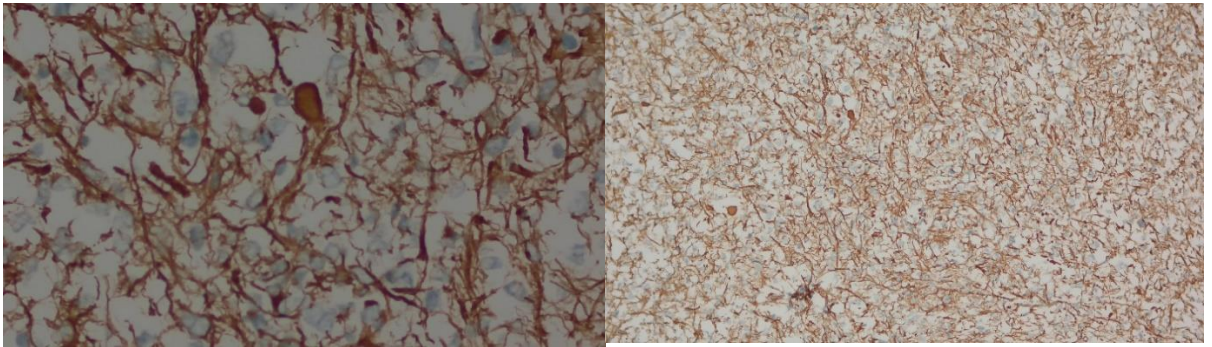
BN Vũ Thị L, Mã số GPB: VĐ20-8040,  
USB giảm biệt hóa, INA x 400, tế bào u âm  
tính với INA.

BN Vũ Thị L, Mã số GPB: VĐ20-8040,  
USB giảm biệt hóa, OLIG2 x 400, tế bào u  
dương tính với OLIG2.



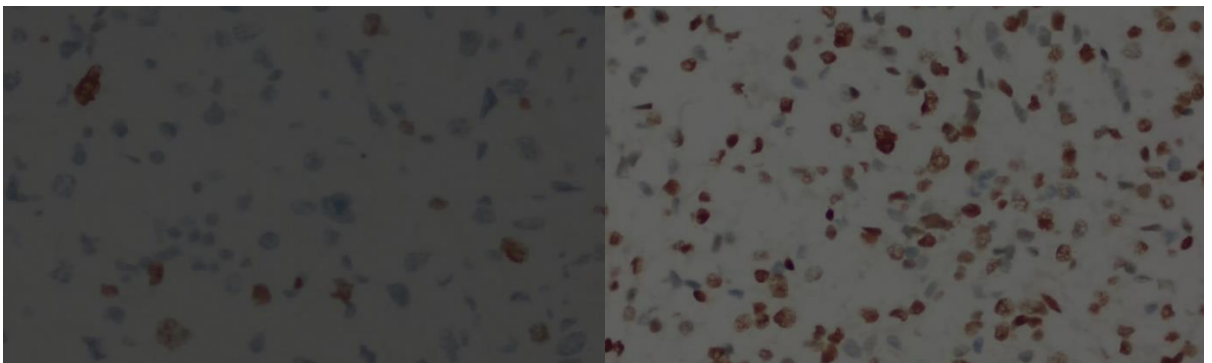
BN Phạm Đức V, Mã số GPB: VĐ20-26118, USB giảm biệt hóa, HE x 400, vùng mô u giàu sao bào sợi.

BN Phạm Đức V, Mã số GPB: VĐ20-26118, USB giảm biệt hóa, HE x 400, vùng mô u giàu sao bào sợi, nhiều nhân bất thường và giàu chất nhiễm sắc.



BN Phạm Đức V, Mã số GPB: VĐ20-26118, USB giảm biệt hóa, GFAP x 400, tế bào u dương tính với các nhánh sao bào sợi.

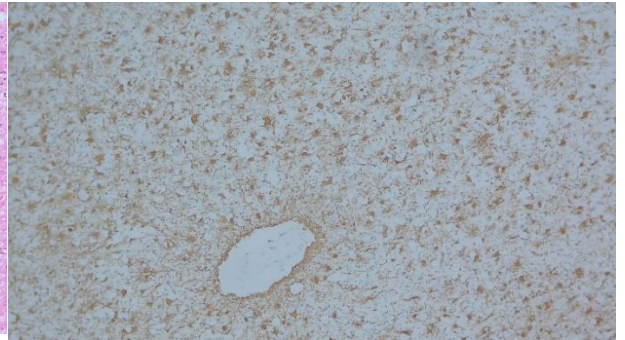
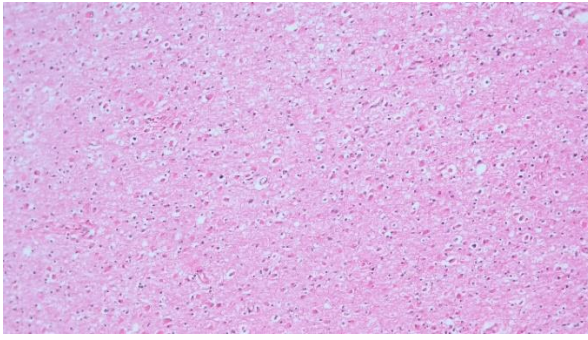
BN Phạm Đức V, Mã số GPB: VĐ20-26118, USB giảm biệt hóa, GFAP x 40, tế bào u dương tính mạnh, lan tỏa.



BN Phạm Đức V, Mã số GPB: VĐ20-26118, USB giảm biệt hóa, Ki67 x 400, nhân tế bào u dương tính với Ki67 là 9%.

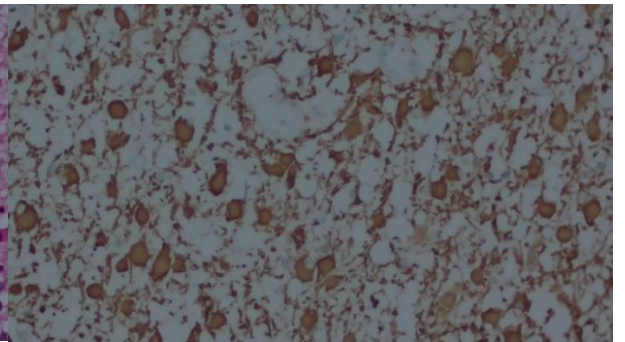
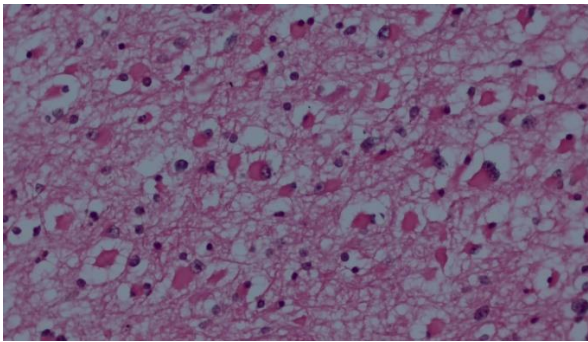
BN Phạm Đức V, Mã số GPB: VĐ20-26118, USB giảm biệt hóa, OLIG2 x 400, dương tính với nhân tế bào u.





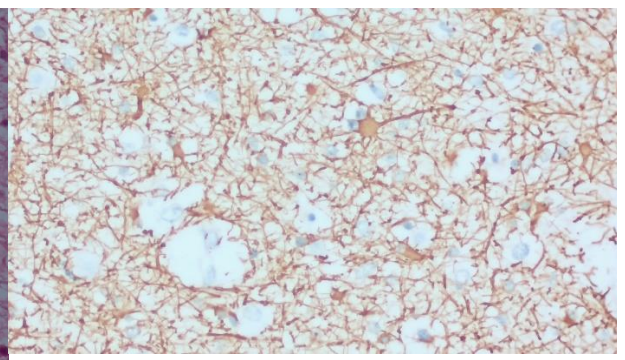
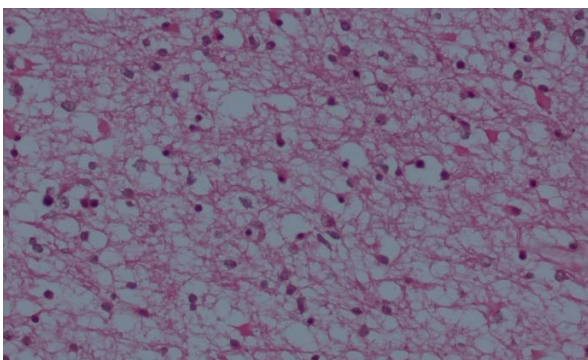
BN Trần Thành T, Mã số GPB: VĐ20-16827, USB lan tỏa thể hỗn hợp, HE x 40

BN Trần Thành T, Mã số GPB: VĐ20-16827, USB lan tỏa thể hỗn hợp, GFAP x 40, tế bào u dương tính bào tương.



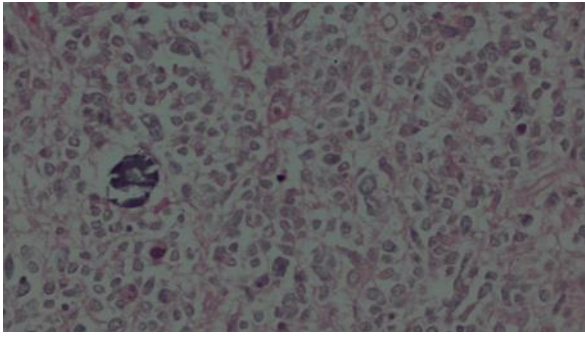
BN Trần Thành T, Mã số GPB: VĐ20-16827, USB lan tỏa thể hỗn hợp, HE x 400, vùng gồm nhiều sao bào phòng.

BN Trần Thành T, Mã số GPB: VĐ20-16827, USB lan tỏa thể hỗn hợp, GFAP x 400, tế bào u dương tính mạnh bào tương.

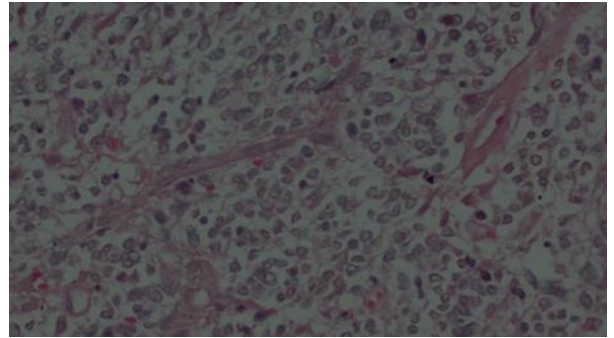


BN Trần Thành T, Mã số GPB: VĐ20-16827, USB lan tỏa thể hỗn hợp, HE x 400, vùng giàu sao bào sợi.

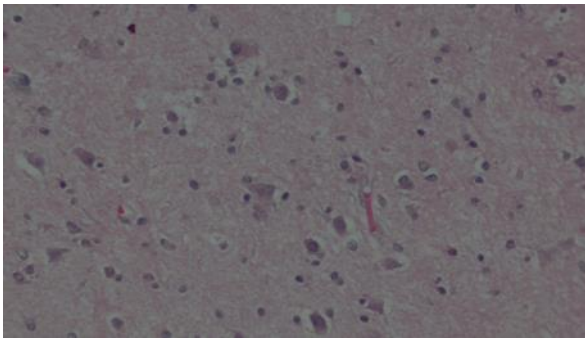
BN Trần Thành T, Mã số GPB: VĐ20-16827, USB lan tỏa thể hỗn hợp, GFAP x 400, tế bào u dương tính mạnh nhánh sao bào sợi.



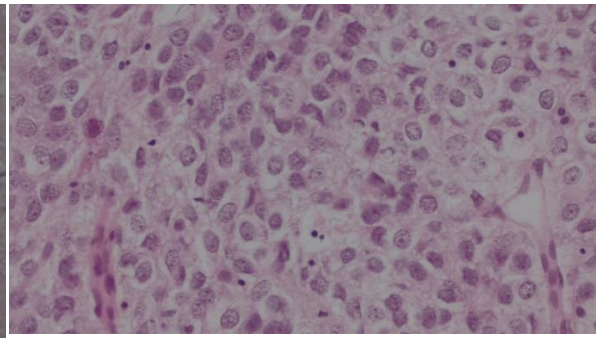
BN Nguyễn Thị L, Mã số GPB: VĐ20-7684, UTBTKĐIN, HE x 200, ổ canxi trong mô u



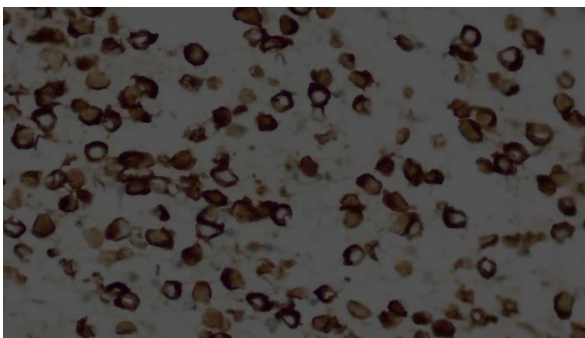
BN Nguyễn Thị L, Mã số GPB: VĐ20-7684, UTBTKĐIN, HE x 200, mạch máu dạng nội tiết



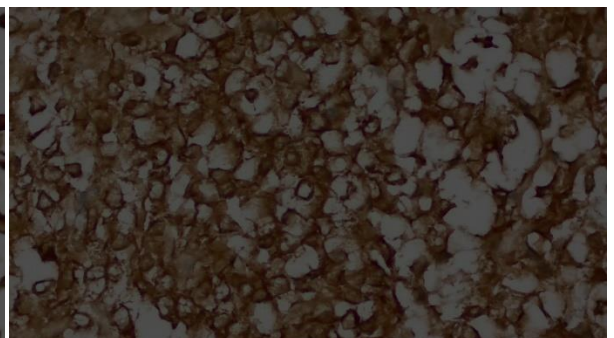
BN Nguyễn Thị L, Mã số GPB: VĐ20-7684, UTBTKĐIN, HE x 200, tế bào u xâm nhập quanh tế bào Noron của chất xám.



BN Nguyễn Thị L, Mã số GPB: VĐ20-7684, UTBTKĐIN, HE x 400, ổ tăng mật độ tế bào u, nhân “muối tiêu”.

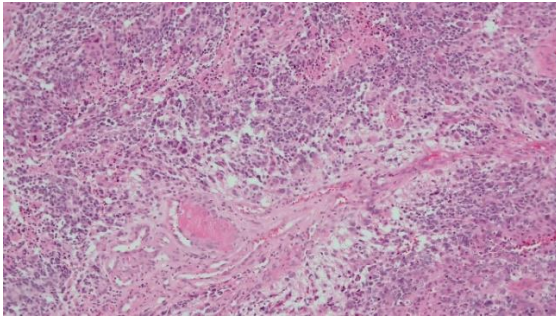


BN Nguyễn Thị L, Mã số GPB: VĐ20-7684, UTBTKĐIN, INA x 400, tế bào u dương tính bào tương với INA.

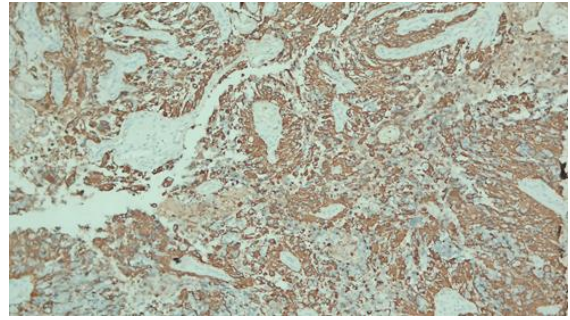


BN Nguyễn Thị L, Mã số GPB: VĐ20-7684, UTBTKĐIN, IDH1 x 400, tế bào u dương tính bào tương với IDH1.

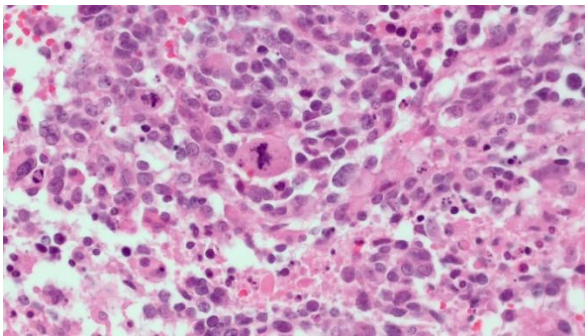




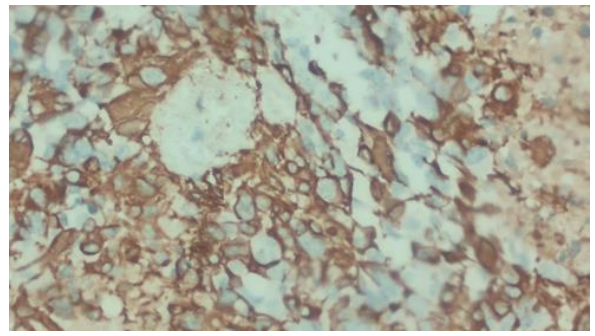
BN Bùi Thị M, Mã số GPB: VDD20-32520, UNBTKĐ, HE x 100.



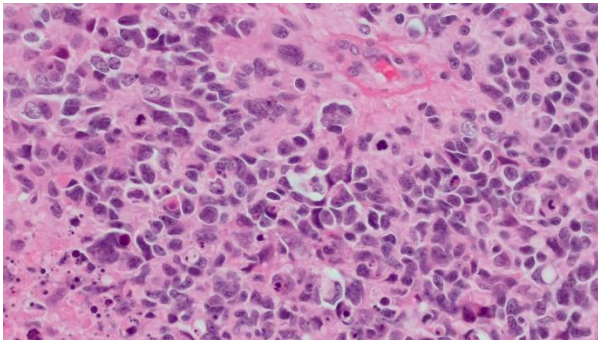
BN Bùi Thị M, Mã số GPB: VDD20-32520, UNBTKĐ, GFAP x 100.



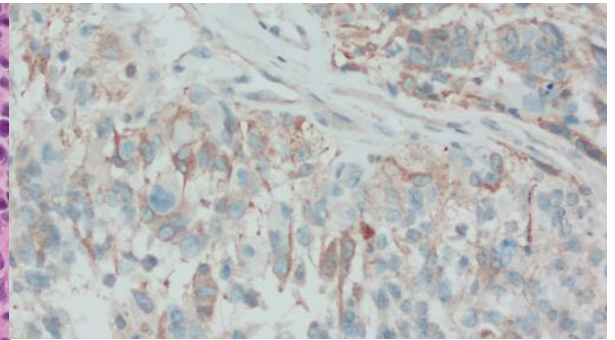
BN Bùi Thị M, Mã số GPB: VDD20-32520, UNBTKĐ, HE x 400.



BN Bùi Thị M, Mã số GPB: VDD20-32520, UNBTKĐ, GFAP x 400.

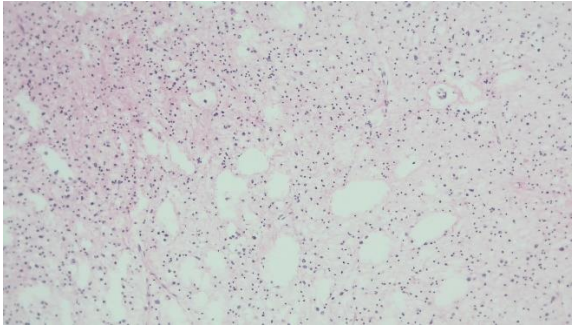


BN Bùi Thị M, Mã số GPB: VDD20-32520, UNBTKĐ, HE x 400, hình ảnh dạng biểu mô.

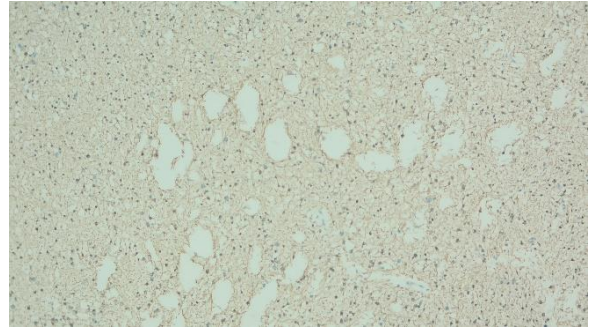


BN Bùi Thị M, Mã số GPB: VDD20-32520, UNBTKĐ, EMA x 400, EMA (+) vùng dạng biểu mô.

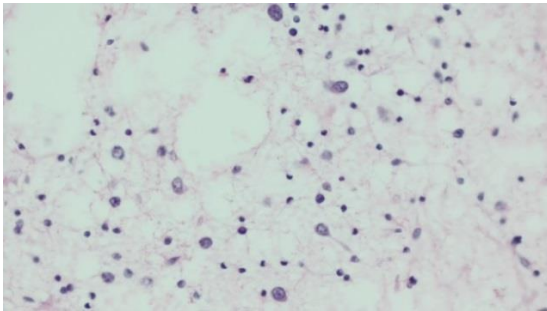




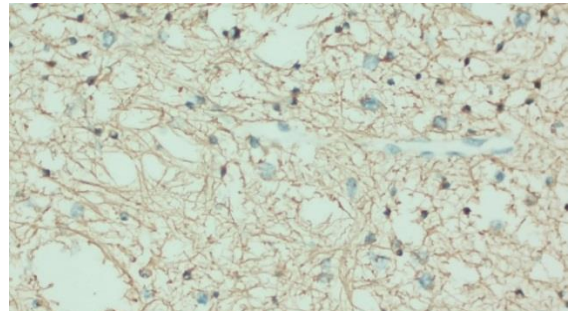
BN Hồ Thị C, Mã số GPB: VĐ20-24125, USB sợi, HE x 40, hình ảnh vi nang.



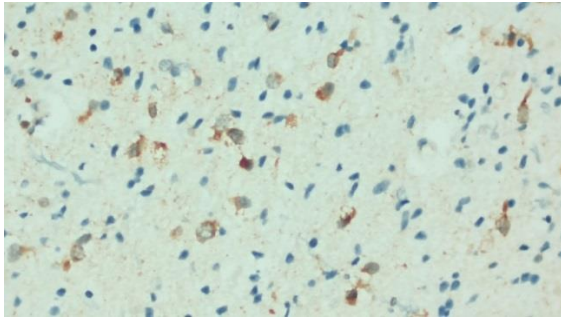
BN Hồ Thị C, Mã số GPB: VĐ20-24125, USB sợi, GFAP x 40, tế bào u dương tính mạnh bào tương, vùng vi nang âm tính.



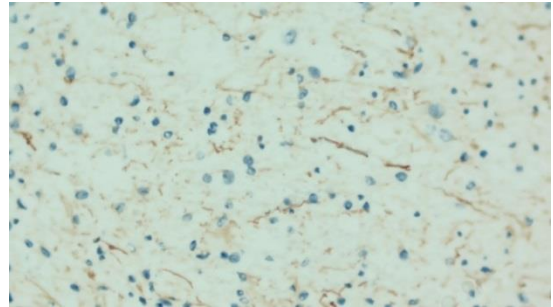
BN Hồ Thị C, Mã số GPB: VĐ20-24125, USB sợi, HE x 400, nhiều nhân tế bào u bất thường.



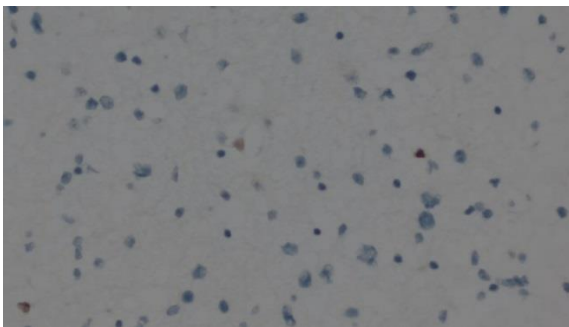
BN Hồ Thị C, Mã số GPB: VĐ20-24125, USB sợi, GFAP x 400, các tế bào u dương tính với các nhánh bào tương lan tỏa.



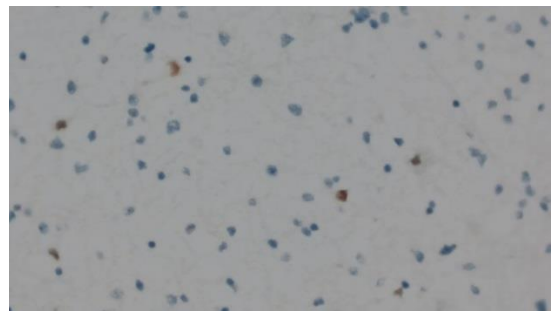
BN Hồ Thị C, Mã số GPB: VĐ20-24125, USB sợi, IDH1 x 400, tế bào u dương tính bào tương với IDH1



BN Hồ Thị C, Mã số GPB: VĐ20-24125, USB sợi, INA x 400, tế bào u âm tính với INA.



BN Hồ Thị C, Mã số GPB: VĐ20-24125, USB sợi độ 2, ATRX x 400, nhân tế bào u mất tín hiệu với ATRX.



BN Hồ Thị C, Mã số GPB: VĐ20-24125, USB sợi độ 2, Ki67 x 400, chỉ số Ki67 = 3%.