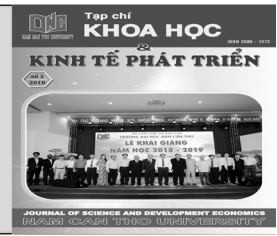


Tạp chí Khoa học và Kinh tế Phát triển
Trường Đại học Nam Cần Thơ

Website: jsde.nctu.edu.vn



CHẨN ĐOÁN U THẦN KINH ĐỆM LAN TỎA THỂ NGƯỜI LỚN

Van Tuong Nguyen¹, Hao Thuy Nguyen¹, Van Thy Chu², Huong Trinh³, Hai Duong Nguyen³,
Thinh Nguyen⁴, Phillip Tran⁵

¹Pham Ngoc Thach University of Medicine

²City Children's Hospital, Ho Chi Minh City

³University of Medicine and Pharmacy of Ho Chi Minh City

⁴Thai Binh University of Medicine and Pharmacy

⁵Nam Can Tho University, Vietnam

Ngày nhận bài: 7/7/2023

Ngày duyệt bài: 17/7/2023

ABSTRACT

In the past, diffuse gliomas have been classified mainly according to their histopathological features. However, with recent developments in cancer genomics, molecular profiles have now been integrated into the classification and diagnosis of gliomas. The fifth edition (WHO 2021) differentiates the clinical and molecular characteristics between diffuse gliomas that occur primarily in adults (termed "adult-type") and those that occur primarily in children (termed "pediatric-type"). In our review, we will focus on the most updated information regarding the classification of adult-type diffuse gliomas and summarize the essential diagnostic keys to these entities. The review will be based on the new 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the central nervous system.

TÓM TẮT

Trong quá khứ, u thần kinh đệm lan tỏa chủ yếu được phân loại dựa trên đặc điểm giải phẫu bệnh của chúng. Tuy nhiên, với sự phát triển của di truyền học về ung thư, hồ sơ phân tử đã được hợp nhất vào quá trình phân loại và chẩn đoán các loại u thần kinh đệm khác nhau. Phiên bản thứ 5 (WHO 2021) phân biệt những đặc điểm về lâm sàng cũng như đặc điểm phân tử giữa u thần kinh đệm

lan tỏa xảy ra chủ yếu ở người lớn (thuật ngữ “thể người lớn”) và u xảy ra chủ yếu ở trẻ em (thuật ngữ “thể trẻ em”). Trong bài review này, chúng tôi sẽ tập trung vào những thông tin được cập nhật mới nhất và cách phân loại u thần kinh đệm lan tỏa thể người lớn và tóm tắt những mấu chốt chẩn đoán thiết yếu. Bài review sẽ dựa trên phiên bản 2021 của Tổ Chức Y Tế Thế Giới trong phân loại khối u của hệ thần kinh trung ương.

1. GIỚI THIỆU

U thần kinh đệm lan tỏa là một trong những loại u ác nguyên phát thường gặp nhất của hệ thần kinh trung ương ở người trưởng thành. Thời gian sống trung bình của bệnh nhân không giống nhau do tùy thuộc vào phân loại phụ (subtypes) cụ thể và phân độ giải phẫu bệnh.¹ Trước đây, những loại u này được phân loại theo hình thái học dựa trên những đặc điểm giải phẫu bệnh. Tuy nhiên, sự phát triển nhanh chóng của di truyền học ung thư đã dẫn tới nhiều thay đổi, đáng kể nhất là sự tích hợp của hồ sơ phân tử vào chẩn đoán.^{2,3} Phiên bản 2021 của Tổ Chức Y Tế Thế Giới trong phân loại khối u của hệ thần kinh trung ương (CNS WHO 2021) chia u thần kinh đệm lan tỏa thể người lớn ra làm 3 nhóm lớn: u tế bào hình sao, IDH - thể đột biến (Astrocytomas, IDH-mutant); U thần kinh đệm ít nhánh, IDH- thể đột biến và 1p/19q-codeleted (Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted); U nguyên bào thần kinh đệm, IDH- thể hoang dại (Glioblastoma, IDH-wildtype).

Các đột biến gen cũng như các đặc điểm phân tử khác đóng vai trò quan trọng, đặc biệt trong hệ thống phân độ (grading system) mà không còn dựa hoàn toàn vào đặc điểm mô học.

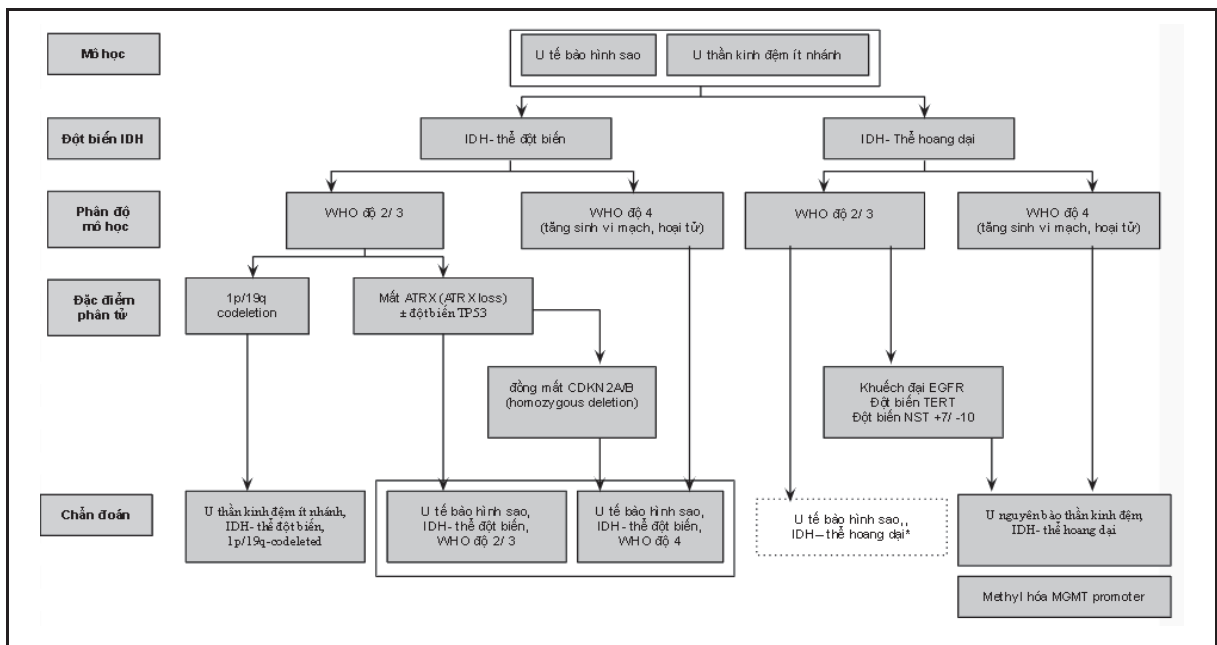
Ví dụ như đột biến đồng mất gen CDKN2A/B (CDKN2A/B homozygous deletion) sẽ dẫn đến phân độ cao nhất, mà không cần sự xuất hiện của bằng chứng mô học như tăng sinh vi mạch (microvascular proliferation) hoặc hoại tử (necrosis).⁴ Vì vậy, theo phiên bản 2021 của Tổ Chức Y Tế Thế Giới trong phân loại khối u của hệ thần kinh trung ương, sự tích hợp của những đặc điểm phân tử là cần thiết trong quá trình phân loại, tiên lượng và đáp ứng với điều trị.

Phân loại u thần kinh đệm lan tỏa thể người lớn:

U thần kinh đệm lan tỏa thể người lớn đầu tiên được tách ra 2 nhóm gồm IDH- thể đột biến và IDH- thể hoang dại (Hình 1). U thần kinh đệm, IDH- thể đột biến với những đặc điểm phân độ cao (high-grade) dựa theo mô học, bao gồm hoại tử và/ hoặc tăng sinh vi mạch, sẽ được chẩn đoán là u tế bào hình sao, IDH- thể đột biến, WHO độ 4. U thần kinh đệm, IDH- thể đột biến không có những đặc điểm mô học này sẽ được phân độ 2 hoặc 3. U thần kinh đệm, IDH- thể đột biến đồng thời xuất hiện 1p/19q- codeletion sẽ được chẩn đoán là u thần kinh đệm ít nhánh, IDH- thể đột biến; nhưng nếu không có 1p/19q- codeletion sẽ được chẩn đoán là u tế bào hình sao, IDH- thể đột biến, phân độ 2 hoặc 3.

Đột biến ATRX không xuất hiện ở u thần kinh đệm ít nhánh, do đó nếu xuất hiện đột biến ATRX và/ hoặc TP53 thì có thể chẩn đoán trực tiếp u tế bào hình sao, IDH- thể đột biến mà không cần xét nghiệm để tìm 1p/19q-codeletion. Một đặc điểm quan trọng ở phân nhóm u tế bào hình sao, đột biến đồng mất gen CDKN2A/B là một yếu tố đơn độc cho tiên lượng nặng. Vì vậy khi xuất hiện đột biến này, không cần tới bằng chứng phân độ cao trên mô học, ta vẫn có thể chẩn đoán u tế bào hình sao, IDH- thể đột biến, WHO độ 4.⁵

U thần kinh đệm, IDH- thể hoang dại được chẩn đoán dựa trên bằng chứng phân độ cao trên mô học. Khi không có những bằng chứng này, cần phải khảo sát sâu hơn để có thể phân loại thích hợp. Những đột biến như khuếch đại thụ thể EGFR (EGFR amplification), đột biến TERT promoter, hay biến đổi số lượng nhiễm sắc thể (NST) thêm NST 7/ mất NST 10 (+7/ -10 chromosome copy-number alterations) sẽ là những tiêu chí để chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm, IDH- thể hoang dại ngay cả khi không có bằng chứng phân độ cao trên mô học.⁶



Hình 1. Bảng tóm tắt phân loại u thần kinh đệm lan tỏa thể người lớn theo WHO 2021

Nguồn: Byun YH, Park CK⁷

U thần kinh đệm lan tỏa thể người lớn bao gồm:

- 1) U tế bào hình sao, IDH - thể đột biến (astrocytoma, IDH-mutant),
- 2) U thần kinh đệm ít nhánh, IDH- thể đột biến và 1p/19q-codeleted (Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted),

3) U nguyên bào thần kinh đệm, IDH- thể hoang dại (Glioblastoma, IDH-wildtype).

Một số thuật ngữ: WHO, World Health Organization; IDH, isocitrate dehydrogenase; ATRX, alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked; CDKN2A/B, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B; EGFR, epidermal

growth factor receptor; TERT, telomerase reverse transcriptase; MGMT, O-5-methylguanine-DNA methyltransferase.

* U thần kinh đệm, IDH- thể hoang dại nhưng không có bằng chứng phân độ cao (WHO độ 2 hoặc 3) nên được khảo sát sâu hơn và phân loại vào những nhóm khác.

2. CLINICAL FEATURES

U thần kinh đệm biểu hiện với nhiều triệu chứng khác nhau, tùy thuộc vào vị trí cũng như phân độ của khối u. Thông thường những khối u phân độ thấp (low-grade), phát triển chậm sẽ biểu hiện với động kinh mới khởi phát, hoặc những khiếm khuyết thần kinh tiến triển âm thầm hơn.⁸ Ngược lại, những khối u phân độ cao, phát triển nhanh sẽ gây ra triệu chứng thần kinh cấp tính hơn đi kèm với những triệu chứng khác.⁹ Những triệu chứng thường gặp gồm đau đầu, động kinh, suy giảm chức năng nhận thức và tổn thương thần kinh cục bộ.¹⁰ Đau đầu là một trong những triệu chứng không đặc hiệu phổ biến nhất ở bệnh nhân có khối u não; tuy nhiên giá trị tiên lượng bệnh thấp.¹¹ Vì vậy, phải có sự nghi vấn lâm sàng cao với những bệnh nhân có sự xuất hiện cấp tính của một cơn đau đầu mới hoặc có sự thay đổi về tần suất hoặc mức độ ở những cơn đau đầu cũ. Tỷ lệ suy giảm chức năng nhận thức tăng lên ở bệnh nhân lớn tuổi, phân độ khối u cao và khi khối u có ảnh hưởng đến vùng bán cầu não trội.¹² Tuy nhiên, triệu chứng không chỉ khu trú ở vùng não bị ảnh hưởng vì khối u có thể gây gián đoạn tính toàn vẹn của toàn bộ mạng lưới thần kinh.¹³

3. IMAGING FINDINGS (RADIOGENOMICS)

Trong những năm gần đây, đã có sự phát triển quan trọng trong lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh di truyền học, trong đó rất nhiều hình ảnh

có giá trị định lượng được cho là có mối liên hệ với các đặc điểm về phân tử và gen di truyền của khối u.¹⁴ Sự nỗ lực liên tục sử dụng chẩn đoán hình ảnh di truyền học để chẩn đoán u thần kinh đệm dựa trên phân loại di truyền mới, nhằm mục tiêu cuối cùng là phân loại bệnh nhân để tối ưu hoá điều trị ở bệnh nhân đó. Chụp cộng hưởng từ (MRI) là chẩn đoán hình ảnh phổ biến nhất được sử dụng để chẩn đoán u thần kinh đệm và đã có rất nhiều thử nghiệm được thực hiện để tìm ra những đột biến gen biểu hiện đặc hiệu trên MRI ở u thần kinh đệm.¹⁵

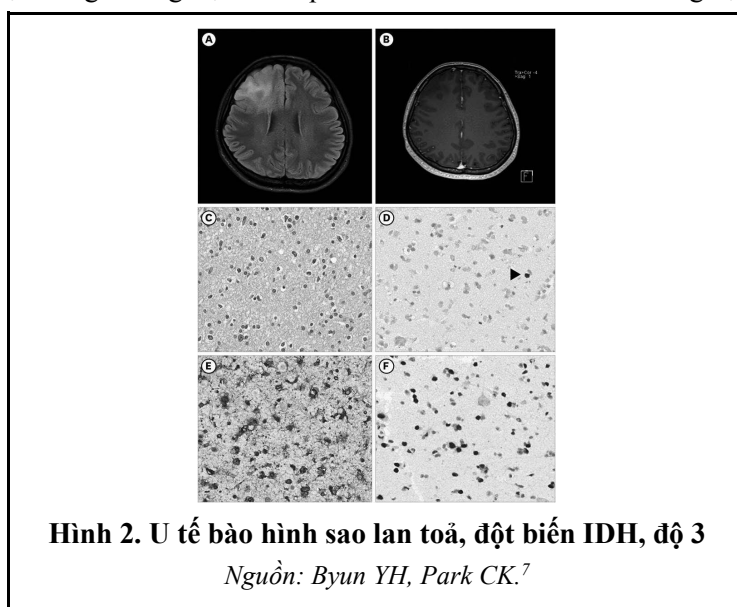
U thần kinh đệm đột biến gen IDH thường khu trú ở một thùy não với sang thương lớn hơn giới hạn rõ hơn và không tăng tín hiệu trên MRI so với u thần kinh đệm IDH thể hoang dã.^{16,17} Các đặc điểm hình ảnh của u nguyên bào thần kinh đệm ít nhánh có đột biến IDH mất đoạn 1p/19q đã được xác định rõ: khối u thường xuất hiện ở thùy trước, có biểu hiện calci hoá, ảnh hưởng đến vùng vỏ não, tín hiệu không đồng nhất trên T1 and T2 hình ảnh từ khuếch tán và ranh giới khối u không rõ ràng.¹⁸ Ngoài ra, chuỗi xung hoá tín hiệu dịch trên T2 (FLAIR) có hiện tượng không đồng nhất được dùng để nhận biết đột biến IDH không mất đoạn 1p/19q.¹⁹ Chuỗi xung hoá tín hiệu dịch trên T2 được coi là dương tính khi khối u biểu hiện tăng tín hiệu đồng nhất trên T2 ở chuỗi xung cường độ thấp trên FLAIR, chỉ trừ một viền ngoại vi biểu hiện tăng tín hiệu. Dấu hiệu này có độ đặc hiệu cao trong việc chẩn đoán và xác định khối u đột biến IDH không mất đoạn 1p/19q.²⁰

4. HISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS AND RELEVANT MOLECULAR PROFILES

U tế bào hình sao, đột biến IDH:

Trong phân loại mới của WHO năm 2021, u tế bào hình sao độ 2, 3 và 4 của WHO có đột biến IDH đều được đưa vào chẩn đoán u tế bào hình sao, đột biến IDH. Các khối u tế bào hình sao thường cho thấy các tế bào thần kinh đệm dạng sợi xâm nhập lan tỏa dạng vi mô và không đồng nhất từng vùng. U tế bào hình sao được phân loại là độ 3 khi có nhân không điển hình và tăng hoạt động phân bào (Hình 2) và độ 4 khi có sự tăng sinh hoặc hoại tử vi mạch. Đột biến IDH (IDH1 hoặc IDH2) là một trong những đột biến quan

trọng nhất trong u thần kinh đệm lan tỏa ở người trưởng thành, mang cả ý nghĩa chẩn đoán và tiên lượng. Đột biến IDH dẫn đến sản xuất quá mức và tích lũy chất chuyển hóa 2-hydroxyglutarate.²¹ Điều này dẫn đến sự thay đổi trong quá trình methyl hóa DNA và cuối cùng dẫn đến ngăn chặn sự biệt hóa của tế bào.^{22,23} May mắn thay, đột biến IDH, yếu tố kích thích sự hình thành khối u, lại có tiên lượng tích cực. U thần kinh đệm với đột biến IDH có tiên lượng tốt hơn nhiều so với IDH-thể hoang đại tương ứng.²⁴



(A) Hình ảnh T2-FLAIR và (B) hình ảnh tăng cường độ tương phản T1 cho thấy sang thương cường độ tín hiệu cao biệt hoá T2 kém, không tăng độ tương phản đáng kể ở vỏ não trước bên phải. Khối u cho thấy (C) tăng tính đa hình của tế bào chất và nhân, (D) số lượng phân bào trung gian (3/10 HPF) trên hóa mô miễn dịch PHH3 (đầu mũi tên), (E) dương tính với đột biến IDH1 và (F) dương tính với đột biến ATRX (mất ATRX).

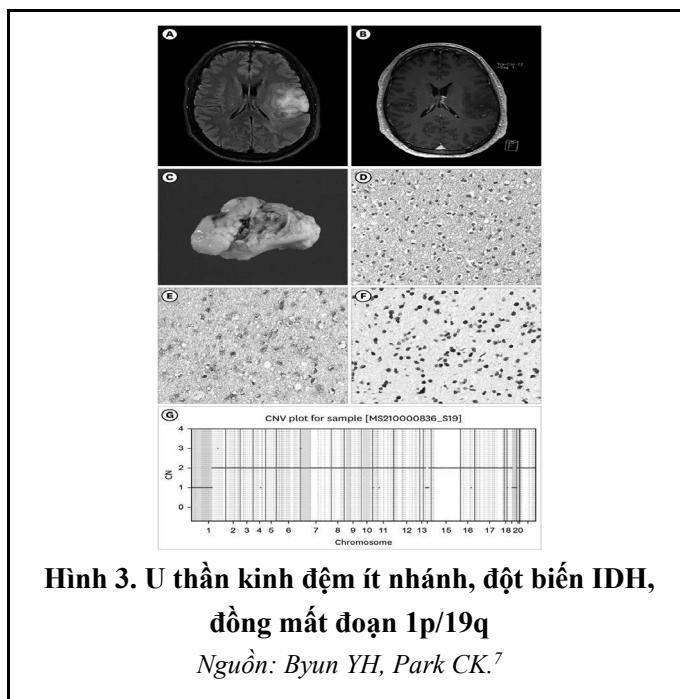
Một số thuật ngữ: FLAIR, chuỗi xung hoá tín hiệu dịch; SI, cường độ tín hiệu; PHH3, photphohistone H3; HPF, trường năng lượng cao; IDH, isocitrate dehydrogenase, ATRX, alpha-thalassemia/chậm phát triển trí tuệ, liên kết X.

Phần lớn các u thần kinh đệm đột biến IDH cũng liên quan đến các đột biến mất chức năng ở ATRX và TP53.²⁵ ATRX là một gen liên kết NST X có liên quan đến bệnh alpha thalassemia và thiếu năng trí tuệ nằm trên Xq21.1. Sự mất chức

năng của nó quan trọng nhất là liên quan đến việc kéo dài telomere, về cơ bản dẫn đến sự tăng sinh tế bào gây ung thư.²⁶Đột biến ATRX và 1p/19q sẽ không cùng tồn tại. Do đó, u thần kinh đệm ít nhánh (1p/19q-codeleted) có thể được loại trừ trong các khối u có đột biến ATRX mà không cần xét nghiệm bổ sung. Các u thần kinh đệm đột biến ATRX cũng thường chứa đột biến TP53, đây là một gen ức chế khối u nổi tiếng nằm ở 17p13.1. Đột biến TP53 dẫn đến sự tăng sinh tế bào gây ung thư không được kiểm soát. CDKN2A/B nằm ở 9p21.3 và được liên kết với việc điều chỉnh các đường dẫn tín hiệu phụ thuộc vào Rb và p53.²⁷Đột biến CDKN2A/B trong u thần kinh đệm tế bào hình sao có tỉ lệ sống còn thấp hơn.²⁸Do đó, khi có đột biến CDKN2A/B, u tế bào hình sao, đột biến IDH, độ 4 theo WHO có thể được chẩn đoán ngay cả khi không có các đặc điểm mô bệnh học cấp độ cao.

U thần kinh đệm ít nhánh, đột biến IDH và đồng mất đoạn 1p/19q:

Về mặt kinh điển, u thần kinh đệm ít nhánh (cấp độ 2 của WHO) là một khối u phát triển tương đối chậm, thường ở thùy trán và thường liên quan đến co giật.²⁹ Các phát hiện mô bệnh học phổ biến bao gồm hình dạng “trứng chiên” với các nhân tròn đều và quang sáng rõ ràng, các mao mạch phân nhánh có hoa văn hình hàng rào lục giác và vôi hóa rộng.³⁰ U thần kinh đệm ít nhánh với các đặc điểm tăng sinh vi mạch, hoại tử và/hoặc tăng đáng kể hoạt động phân bào được phân loại là độ 3 của WHO và cho thấy các đặc điểm ác tính hơn so với khối u độ 2 (Hình 3). Đồng mất đoạn 1p/19q là một sự thay đổi nhiễm sắc thể xác định bệnh do chuyển vị trí không thành công của các nhiễm sắc thể tương ứng. Các biểu hiện phân tử do sự thay đổi này hiện chưa được biết. Tuy nhiên, nó thường liên quan đến tiên lượng thuận lợi và đáp ứng tốt với hóa trị liệu.³¹



(A) Hình ảnh T2-FLAIR và (B) hình ảnh tăng cường độ tương phản T1 cho thấy sang thương cường độ tín hiệu cao T2 không rõ ràng và không tăng cường độ tương phản đáng kể ở thùy trán trái. (C) Ảnh đại thể của khối u đã được cắt bỏ. Khối u (D) cho thấy hình dạng “trứng chiên” với các nhân tròn đều và quầng sáng rõ ràng, (E) dương tính với đột biến IDH1, (F) âm tính với đột biến ATRX và (G) đồng mất đoạn 1p/19q.

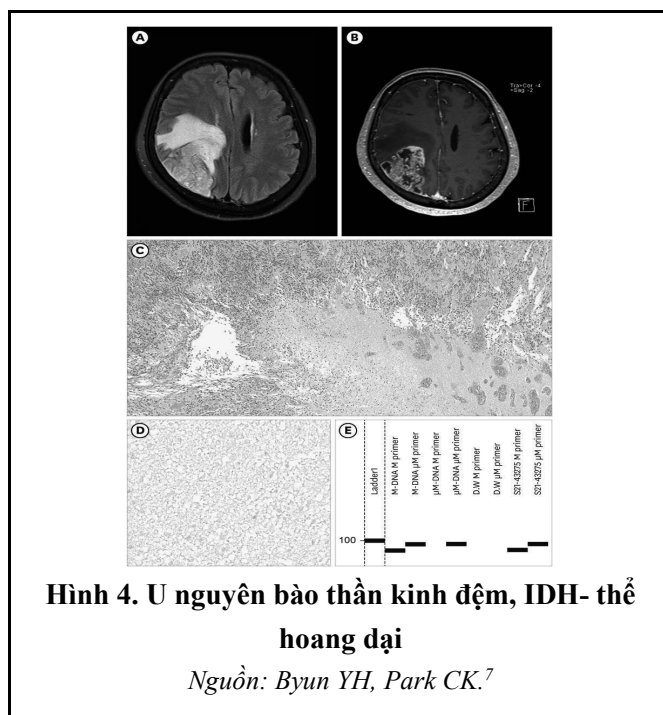
Một số thuật ngữ: IDH, isocitrate dehydrogenase; FLAIR, chuỗi xung hoá tín hiệu dịch; SI, cường độ tín hiệu; ATRX, alpha-thalassemia/chậm phát triển trí tuệ, liên kết X; CNV, sao chép số biến thể.

U nguyên bào thần kinh đệm, IDH- thể hoang dại (Glioblastoma, IDH-wildtype):

U nguyên bào thần kinh đệm là một loại u ác tính thường gặp ở người lớn tuổi, chiếm khoảng 49% những u nguyên phát ác tính ở não.³² Đặc điểm mô học điển hình gồm hoại tử hoặc tăng sinh mạch máu, thường thấy cùng với hiện tượng đa hình của tế bào (pleomorphism) và tăng hoạt động phân bào (Hình 4).³³ Những thay đổi phân tử bao gồm khuếch đại EGFR, đột biến TERT promoter, và biến đổi số lượng thêm NST 7/ mất NST 10 có liên quan mật thiết với nhóm u ác này. Nếu một trong ba loại đột biến này được phát hiện, ta có thể chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm mà không cần sự xuất hiện của bằng chứng mô học phân độ cao.

Đột biến EGFR nằm trên NST 7q và sản phẩm protein của nó có vai trò như một thụ thể tyrosine kinase xuyên màng. Đột biến khuếch đại này dẫn đến tăng sinh tế bào, tân sinh mạch máu và xâm lấn mô xung quanh dựa trên một số mô hình thí nghiệm.³⁴ Đột biến TERT promoter liên quan đến sự duy trì bất thường của những đoạn telomeres, từ đó dẫn tới tăng tuổi thọ tế bào và tăng sinh tế bào.³⁵ Thể dị bội (Aneuploidy) đáng quan tâm nhất ở u nguyên bào thần kinh đệm biểu hiện bằng đột biến thêm một NST số 7 và mất một NST số 10 (dạng đột biến +7/ -10).³⁶

MGMT là gen mã hóa cho một enzyme sửa chữa ADN bằng cách tháo gỡ những gốc ankyl khỏi ADN, từ đó ngăn lỗi đứt gãy mạch đôi (double-strand breaks) và bắt cặp sai của các base (base mispairing).³⁷ Sự methyl hóa của MGMT promoter gây ra mất biểu hiện gen này và dẫn tới sửa chữa ADN không hiệu quả. Sự sửa chữa không hiệu quả này làm tăng tính đáp ứng với các phương pháp hóa trị nhóm alkylating (alkylating agents), cụ thể là temozolomide.³⁸ Do vậy, khi chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm, ta nên đánh giá sự methyl hóa của MGMT promoter đi kèm như một phương án hỗ trợ tiên đoán mức độ đáp ứng với temozolomide và thời gian sống còn toàn bộ (overall survival).



(A) Hình ảnh thì T2 trên MRI và (B) Hình ảnh T1 trên MRI có cản quang cho thấy một khối tăng sáng ở thùy đỉnh trái với hoại tử ở trung tâm. (C) Hoại tử và tăng sinh vi mạch trên mô học của khối u, (D) Đột biến IDH1 âm tính trên hóa mô miễn dịch, (E) Kết quả dương tính methyl hóa gen MGMT.

Một số thuật ngữ: IDH, isocitrate dehydrogenase; MGMT, O-6-methylguanine-DNA methyltransferase.

5. MOLECULAR TESTING METHODS

Có nhiều loại xét nghiệm phân tử đang được sử dụng để phát hiện những đột biến gen liên quan đến u thần kinh đệm, và những thông tin này hiện nay là một trong những thành phần quan trọng trong chẩn đoán. Hóa mô miễn dịch hiện nay đang được sử dụng rộng rãi để cung cấp thông tin hỗ trợ cho việc nhuộm mô thông thường bằng hematoxylin và eosin.³⁹ Đột biến

IDH1, hay ATRX có thể được xét nghiệm sử dụng kháng thể đơn dòng dành riêng cho đột biến này (mutation-specific monoclonal antibodies).⁴⁰ Xét nghiệm FISH (Fluorescence in situ hybridization) được sử dụng để xác định đột biến khuếch đại EGFR, 1p/19q-codeletion, hoặc thay đổi NST 7 và 10.

Gần đây, giải trình tự gen thế hệ mới (next-generation sequencing- NGS) đang được phát triển như một công cụ hiệu quả giúp phát hiện nhiều đột biến gen, ví dụ như trong chẩn đoán u thần kinh đệm.^{41, 42} NGS có khả năng phân tích một số lượng lớn những biến thể di truyền trong chỉ một lần chạy bằng cách giải trình tự song song hàng triệu mảnh ADN. Công nghệ này được phát triển với mục tiêu giảm chi phí xét nghiệm cũng như tăng độ chính xác của giải trình tự ADN.

6. KẾT LUẬN

Những tiến bộ trong bộ gen ung thư và phương pháp xét nghiệm phân tử đã dẫn đến một kỷ nguyên mới trong chẩn đoán u thần kinh đệm. Việc tích hợp các cấu hình phân tử vào chẩn đoán u thần kinh đệm đã dẫn đến việc phân loại rõ ràng hơn các khối u này. Phân loại mới dựa trên chẩn

đoán tích hợp được kỳ vọng sẽ giúp hiểu rõ hơn và điều trị u thần kinh đệm, vì các mã hoá bộ gen khác nhau dẫn đến các kết quả lâm sàng khác nhau. Ngoài ra, đột biến trong u thường được xem là tiên lượng xấu, tuy nhiên, mỗi đột biến sẽ liên quan đến tiên lượng khác nhau, với mức độ đáp ứng điều trị khác nhau.

PHỤ LỤC MỘT SỐ THUẬT NGỮ VÀ GHI CHÚ

Thuật ngữ	Viết tắt (nếu có)	Ghi chú
Glioma		U thần kinh đệm
Astrocytoma		U tế bào hình sao
Oligodendroma		U tế bào ít nhánh
Glioblastoma		U nguyên bào thần kinh đệm
Central nervous system	CNSC	Hệ thần kinh trung ương
isocitrate dehydrogenase	IDH	Enzyme xúc tác quá trình oxy hóa khử để tách rời nhóm carboxylate khỏi isocitrate
1p/19q - codeletion		Sự mất đồng thời của cánh ngắn NST 1 (1p) và cánh dài NST 19 (19q)
CDKN2A/B homozygous deletion		Sự mất đồng thời 2 gen CDKN2A và CDKN2B trên NST 9p21
+7/ -10 chromosome copy-number alterations		Sự thêm 1 NST số 7, đồng thời mất đi NST số 10
Telomerase reverse transcriptase promoter	TERT promoter	Vùng gen điều hòa hoạt động enzyme telomerase
Magnetic resonance imaging	MRI	Cộng hưởng từ
alpha-thalassemia/mental retardation	ATRX	Đột biến gen ATRX trên NST X (Xq13)
epidermal growth factor receptor	EGFR	Thụ thể tyrosine kinase nằm xuyên màng tế bào

Thuật ngữ	Viết tắt (nếu có)	Ghi chú
O-6-methylguanine-DNA methyltransferase.	MGMT	Một enzyme quan trọng tham gia vào quá trình sửa chữa ADN
Thể dị bội		cũng còn gọi là thể lệch bội là cơ thể có thêm hoặc bớt một hoặc vài chiếc nhiễm sắc thể riêng biệt
TP53 gene		Một gen ức chế u (tumor suppressor gen) nằm trên NST 17

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Sanai, N., Alvarez-Buylla, A., Berger, M.S. (2005). Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med.* 2005;353:811–822.
- [2] Cancer Genome Atlas Research Network. (2008). Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008;455:1061–1068.
- [3] Cancer Genome Atlas Research Network. (2008). Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature,* 455:1061–1068.
- [4] World Health Organization. (2021). *World Health Organization classification of tumours of the central nervous system.* 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- [5] Appay, R., Dehais, C., Maurage, C.A., Alentorn, A., Carpentier, C., Colin, C., Ducray, F., Escande, F., Idbaih, A., Kamoun, A., Marie, Y., Mokhtari, K., Tabouret, E., Trabelsi, N., Uro-Coste, E., Delattre, J.Y., Figarella-Branger D POLA Network. (2019). *CDKN2A* homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro-oncol,* 21:1519–1528.
- [6] Tesileanu, C.M.S., Dirven, L., Wijnenga, M.M.J., Koekkoek, J.A.F., Vincent, A.J.P.E., Dubbink, H.J., Atmodimedjo, P.N., Kros, J.M., van Duinen, S.G., Smits, M., Taphoorn, M.J.B., French, P.J., & van den Bent, M.J. (2020). Survival of diffuse astrocytic glioma, *IDH1/2* wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: a confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. *Neuro-oncol,* 22:515–523.
- [7] Byun, Y. H., & Park, C. K. (2022). Classification and Diagnosis of Adult Glioma: A Scoping Review. *Brain & NeuroRehabilitation,* 15(3), e23. <https://doi.org/10.12786/bn.2022.15.e23>
- [8] Colman, H. (2020). Adult gliomas. *Continuum (Minneap Minn),* 26:1452–1475.
- [9] Rasmussen, B.K., Hansen, S., Laursen, R.J., Kosteljanetz, M., Schultz, H., Nørgård, B.M., Guldborg, R., & Gradel, K.O. (2017). Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol,* 135:571–579.

- [10] Peeters, M.C., Dirven, L., Koekkoek, J.A., Gortmaker, E.G., Fritz, L., Vos, M.J., & Taphoorn, M.J. (2020). Prediagnostic symptoms and signs of adult glioma: the patients' view. *J Neurooncol*, 146:293–301.
- [11] Schmidt-Hansen, M., Berendse, S., & Hamilton, W. (2015). Symptomatic diagnosis of cancer of the brain and central nervous system in primary care: a systematic review. *Fam Pract*, 32:618–623.
- [12] Taphoorn, M.J., Klein, M. (2004). Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol*, 3:159–168.
- [13] Posti, J.P., Bori, M., Kauko, T., Sankinen, M., Nordberg, J., Rahi, M., Frantzén, J., Vuorinen, V., & Sipilä, J.O. (2015). Presenting symptoms of glioma in adults. *Acta Neurol Scand*, 131:88–93.
- [14] Badve, C., Kanekar, S. (2021). Radiogenomics of gliomas. *Radiol Clin North Am*, 59:441–455.
- [15] Smits, M., van den Bent, M.J. (2017). Imaging correlates of adult glioma genotypes. *Radiology*, 284:316–331.
- [16] Carrillo, J.A., Lai, A., Nghiemphu, P.L., Kim, H.J., Phillips, H.S., Kharbanda, S., Moftakhar, P., Lalaiezari, S., Yong, W., Ellingson, B.M., Cloughesy, T.F., & Pope, W.B. (2012). Relationship between tumor enhancement, edema, *IDH1* mutational status, *MGMT* promoter methylation, and survival in glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33:1349–1355.
- [17] Qi, S., Yu, L., Li, H., Ou, Y., Qiu, X., Ding, Y., Han, H., & Zhang, X. (2014). Isocitrate dehydrogenase mutation is associated with tumor location and magnetic resonance imaging characteristics in astrocytic neoplasms. *Oncol Lett*, 7:1895–1902.
- [18] Smits, M. (2021). Update on neuroimaging in brain tumours. *Curr Opin Neurol*, 34:497–504.
- [19] Patel, S.H., Poisson, L.M., Brat, D.J., Zhou, Y., Cooper, L., Snuderl, M., Thomas, C., Franceschi, A.M., Griffith, B., Flanders, A.E., Golfinos, J.G., Chi, A.S., & Jain, R. (2017). T2-FLAIR mismatch, an imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in lower-grade gliomas: a TCGA/TCIA project. *Clin Cancer Res*, 23:6078–6085.
- [20] Corell, A., Ferreyra, Vega, S., Hoefling, N., Carstam, L., Smits, A., Olsson Bontell, T., Björkman-Burtscher, I.M., Carén, H., Jakola, A.S. (2020). The clinical significance of the T2-FLAIR mismatch sign in grade II and III gliomas: a population-based study. *BMC Cancer*, 20:450.
- [21] Gross, S., Cairns, R.A., Minden, M.D., Driggers, E.M., Bittinger, M.A., Jang, H.G., Sasaki, M., Jin, S., Schenkein, D.P., Su, S.M., Dang, L., Fantin, V.R., & Mak, T.W. (2010). Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations. *J Exp Med*, 207:339–344.
- [22] Turcan, S., Rohle, D., Goenka, A., Walsh, L.A., Fang, F., Yilmaz, E., Campos, C., Fabius, A.W., Lu, C., Ward, P.S., Thompson, C.B., Kaufman, A., Guryanova, O., Levine, R., Heguy, A., Viale, A., Morris, L.G., Huse, J.T., Mellinghoff, I.K., Chan, T.A. (2012).

- IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature*,483:479–483.
- [23] DeWeerd S. The genomics of brain cancer. *Nature*. 2018;561:S54–S55.
- [24] Śledzińska P, Bebyn MG, Furtak J, Kowalewski J, Lewandowska MA. Prognostic and predictive biomarkers in gliomas. *Int J Mol Sci*. 2021;22:10373.
- [25] Liu XY, Gerges N, Korshunov A, Sabha N, Khuong-Quang DA, Fontebasso AM, Fleming A, Hadjadj D, Schwartzentruber J, Majewski J, Dong Z, Siegel P, Albrecht S, Croul S, Jones DT, Kool M, Tonjes M, Reifenberger G, Faury D, Zadeh G, Pfister S, Jabado N. Frequent *ATRX* mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying *IDH1/IDH2* and *TP53* mutations. *Acta Neuropathol*. 2012;124:615–625.
- [26] Bai J, Varghese J, Jain R. Adult glioma WHO classification update, genomics, and imaging: what the radiologists need to know. *Top Magn Reson Imaging*. 2020;29:71–82.
- [27] Pacifico A, Leone G. Role of *p53* and *CDKN2A* inactivation in human squamous cell carcinomas. *J Biomed Biotechnol*. 2007;2007:43418.
- [28] Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, Koelsche C, Wefers A, Reinhardt A, Huang K, Sievers P, Shimizu H, Nanjo H, Kobayashi Y, Miyake Y, Suzuki T, Adachi JI, Mishima K, Sasaki A, Nishikawa R, Bewerunge-Hudler M, Ryzhova M, Absalyamova O, Golanov A, Sinn P, Platten M, Jungk C, Winkler F, Wick A, Hänggi D, Unterberg A, Pfister SM, Jones DTW, van den Bent M, Hegi M, French P, Baumert BG, Stupp R, Gorlia T, Weller M, Capper D, Korshunov A, Herold-Mende C, Wick W, Louis DN, von Deimling A. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol*. 2018;136:153–166.
- [29] Van den Bent MJ, Reni M, Gatta G, Vecht C. Oligodendroglioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66:262–272.
- [30] Wesseling P, van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol*. 2015;129:809–827.
- [31] Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, Flynn H, Passe S, Felten S, Brown PD, Shaw EG, Buckner JC. 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;66:9852–9861.
- [32] Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro-oncol*. 2021;23:iii1–iiiiii105.
- [33] Alexander BM, Cloughesy TF. Adult glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:2402–2409.
- [34] An Z, Aksoy O, Zheng T, Fan QW, Weiss WA. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies. *Oncogene*. 2018;37:1561–1575.
- [35] Bell RJ, Rube HT, Xavier-Magalhães A, Costa BM, Mancini A, Song JS, Costello JF. Understanding TERT promoter

- mutations: a common path to immortality. *Mol Cancer Res.* 2016;14:315–323.
- [36] Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, Schrimpf D, Ono T, Shirahata M, Reifenberger G, Weller M, Hänggi D, Wick W, Herold-Mende C, Westphal M, Brandner S, Pfister SM, Capper D, Sahm F, von Deimling A. Distribution of *EGFR* amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and *TERT* promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of *IDHwt* astrocytoma to glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 2018;136:793–803.
- [37] Thon N, Kreth S, Kreth FW. Personalized treatment strategies in glioblastoma: *MGMT* promoter methylation status. *Onco Targets Ther.* 2013;6:1363–1372.
- [38] Mansouri A, Hachem LD, Mansouri S, Nassiri F, Laperriere NJ, Xia D, Lindeman NI, Wen PY, Chakravarti A, Mehta MP, Hegi ME, Stupp R, Aldape KD, Zadeh G. *MGMT* promoter methylation status testing to guide therapy for glioblastoma: refining the approach based on emerging evidence and current challenges. *Neuro-oncol.* 2019;21:167–178.
- [39] Dunbar E, Yachnis AT. Glioma diagnosis: immunohistochemistry and beyond. *Adv Anat Pathol.* 2010;17:187–201.
- [40] Tanboon J, Williams EA, Louis DN. The diagnostic use of immunohistochemical surrogates for signature molecular genetic alterations in gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75:4–18.
- [41] Synhaeve NE, van den Bent MJ, French PJ, Dinjens WNM, Atmodimedjo PN, Kros JM, Verdijk R, Dirven CMF, Dubbink HJ. Clinical evaluation of a dedicated next generation sequencing panel for routine glioma diagnostics. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6:126.
- [42] Sahm F, Schrimpf D, Jones DT, Meyer J, Kratz A, Reuss D, Capper D, Koelsche C, Korshunov A, Wiestler B, Buchhalter I, Milde T, Selt F, Sturm D, Kool M, Hummel M, Bewerunge-Hudler M, Mawrin C, Schüller U, Jungk C, Wick A, Witt O, Platten M, Herold-Mende C, Unterberg A, Pfister SM, Wick W, von Deimling A. Next-generation sequencing in routine brain tumor diagnostics enables an integrated diagnosis and identifies actionable targets. *Acta Neuropathol.* 2016;131:903–910