

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN *IDH1* TRÊN BỆNH NHÂN U NGUYÊN BÀO THẦN KINH ĐỆM

Kiều Đình Hùng, Đặng Thị Ngọc Dung, Lê Vũ Huyền Trang
Ngô Diệu Hoa và Phạm Thị Hương Trang✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Đột biến gen IDH1 được coi như một dấu ấn sinh học phân tử, đóng một vai trò quan trọng trong tiên lượng đối với bệnh nhân mắc u nguyên bào thần kinh đệm hiện nay. Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu được thực hiện trên 129 bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm được phẫu thuật tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ năm 2017 đến năm 2021. Kết quả nghiên cứu cho thấy đột biến gen IDH1 gặp ở 15/129 bệnh nhân (11,6%) và đều là đột biến dị hợp, đột biến điểm dạng G395A (R132H); tình trạng đột biến gen IDH1 và nhóm tuổi (< 65 tuổi và ≥ 65 tuổi) có mối liên quan với thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm ($p < 0,05$).

Từ khóa: Đột biến IDH1, Glioblastoma, u nguyên bào thần kinh đệm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào thần kinh đệm (Glioblastoma Multiforme - GBM) là khối u não ác tính phổ biến nhất, chiếm 14,7% tất cả khối u nguyên phát của hệ thần kinh trung ương và 47,7% trong số các loại u não ác tính nguyên phát.¹ Bệnh tiến triển rất nhanh, bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm có thời gian sống ngắn, trung bình chỉ 15 tháng ngay cả khi được điều trị tích cực bằng phẫu thuật cắt bỏ tối đa và hóa xạ trị bổ trợ, tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sống trên 5 năm ít hơn 5%.²

Trong những năm vừa qua, cơ chế sinh học phân tử trong ung thư nguyên bào thần kinh đệm được nghiên cứu nhiều hơn, nhằm tìm ra các marker mới trong chẩn đoán, cũng như tiên lượng bệnh. Một trong những dấu ấn sinh học được nghiên cứu nhiều nhất là đột biến gen *IDH1*.

Đột biến *IDH1* được mô tả đầu tiên trong

nghiên cứu của Parsons và cộng sự năm 2008.³ Theo nghiên cứu này, đột biến *IDH1* chiếm 12% ở bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm và thường là đột biến điểm ở vị trí G395A (R132H), tức là thay đổi nucleotide từ G thành A ở vị trí 395, khiến cho Arginine được thay thế bằng Histidine. Đột biến này cũng thường được gọi là đột biến *IDH1* chuẩn. Các đột biến hiếm hơn khác ở vị trí này bao gồm R132C (Arginine thành Cysteine), R132S (Arginine thành Serine), R132L (Arginine thành Leucine), R132V (Arginine thành Valine). Vị trí R132 được bảo tồn trong quá trình tiến hóa, nằm trong vị trí hoạt động của enzym và rất cần thiết cho liên kết isocitrate.⁴ Đột biến tại R132 làm cho enzym không tương thích với cơ chất isocitrate và làm mất hoạt động xúc tác bình thường của nó. Điều này dẫn đến việc giảm nồng độ α -KG và NADPH, một cofactor quan trọng và cần thiết cho việc duy trì mức glutathione khử (GSH) bình thường để chống lại các gốc oxy hóa. Đột biến R132 trên *IDH1* có vị trí gắn kết thay đổi có lợi cho α -KetoGlutarate (α -KG) so với isocitrate dẫn đến tăng sản xuất 2-hydroxyglutarate (2-HG),

Tác giả liên hệ: Phạm Thị Hương Trang

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: huongtrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 23/11/2023

Ngày được chấp nhận: 11/12/2023

là một chất gây dị ứng trong các tế bào chứa đột biến. 2-HG ức chế cạnh tranh hoạt động của nhiều dioxygenase phụ thuộc vào α -KG, một nhóm enzyme đa dạng có khả năng kiểm soát một số quá trình sinh lý quan trọng như cảm giác thiếu oxy, tái cấu trúc chromatin thông qua quá trình khử acetyl của histone, khử axit của hypermethylate và điều chỉnh collagen.⁵ Do đó, đột biến *IDH1* dẫn đến một loạt các sự kiện như tăng methyl hóa DNA của đảo CpG ở vùng promoter của các gen nhau (G-CIMP), tăng cường methyl hóa histone...

Đột biến *IDH1* là yếu tố tiên lượng tốt trong u thần kinh đệm, đóng một vai trò quan trọng giúp bác sĩ lâm sàng ra quyết định điều trị bệnh nhân mắc bệnh glioblastoma hiện nay.⁶ $P < .001$ Trong số các bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm, thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống không tiến triển (PFS) ở bệnh nhân có đột biến *IDH1* đều cao hơn so với bệnh nhân không có đột biến *IDH1*.⁵

Ngoài việc tiên lượng, đột biến *IDH1* còn là một đích ngắm cho các phương pháp điều trị u nguyên bào thần kinh đệm. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm có đột biến *IDH1* đáp ứng với điều trị với liệu pháp xạ trị hoặc hóa trị tốt hơn không có *IDH1*.⁷

Vì thế, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu xác định tỷ lệ đột biến gen *IDH1* ở bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm và mối liên quan giữa đột biến gen *IDH1* với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được lựa chọn theo các tiêu chí: được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm mới mắc dựa vào kết quả mô bệnh học theo phân loại của WHO 2016; từ 18 tuổi trở lên;

đồng ý tham gia nghiên cứu; có mẫu mô đúc paraffin.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mắc các ung thư khác.

2. Phương pháp

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

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

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

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu được tính theo công thức:

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

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu

p: tỷ lệ đột biến *IDH1*.

α : mức ý nghĩa thống kê.

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

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

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

Biến số/chỉ số nghiên cứu: tỷ lệ đột biến *IDH1*, tuổi, giới, phía u, vị trí u, số lượng u, thời gian sống thêm toàn bộ.

Cách lấy mẫu bệnh phẩm

Mẫu bệnh phẩm được lấy từ lát cắt mô đúc paraffin (được xác định bởi bác sĩ giải phẫu bệnh), mỗi lát cắt dày 5 μ m, mỗi bệnh nhân 3 - 5 lát cắt. Mẫu bệnh phẩm được vận chuyển bằng khay chuyên dụng của giải phẫu bệnh, sau đó được bảo quản tại khu vực nghiên cứu thực nghiệm ở điều kiện nhiệt độ phòng. Các biện pháp nhằm đảm bảo chất lượng mẫu bệnh phẩm luôn được thực hiện trong suốt quá trình lấy mẫu bệnh phẩm.

Tách chiết DNA từ mô đúc paraffin

DNA mô được tách chiết theo hướng dẫn của nhà sản xuất (QIAamp DNA FFPE Tissue Kit, Qiagen, Đức). Tất cả các mẫu sau tách

chiết được tiến hành đo độ tinh sạch bằng máy Nanodrop 2000c (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, US). Mẫu đạt tiêu chuẩn $OD_{260nm} / OD_{280nm} = 1,8 - 2,0$ được sử dụng để phân tích gen.

Khuếch đại exon 4 của gen IDH1 bằng kỹ thuật PCR

Cặp mồi được thiết kế bằng phần mềm CLC Main Workbench:

Mồi IDH1 f:

5'-AATGTTGGCGTCAAATGTGC-3'

Mồi IDH1 r:

5'-TTCATACCTTGCTTAATGGGTGT-3'

Thành phần phản ứng PCR (thể tích 25 μ L) gồm: 12,5 μ L GoTaq® Green Master Mix (Promega, Mỹ); 6,5 μ L nước free - nuclease; 1 μ L mồi xuôi; 1 μ L mồi ngược và 4 μ L DNA.

Chu trình luân nhiệt cho phản ứng PCR: 95°C/5 phút, [95°C/30 giây, 58°C/30 giây, 72°C/45 giây] x 40 chu kỳ, 72°C/2 phút, giữ ở 4°C.

Sản phẩm của phản ứng PCR được điện di trên gel Agarose 1,5%, 120V trong 30 phút.

Kỹ thuật Giải trình tự

Các sản phẩm PCR sau khi được khuếch đại với mồi đặc hiệu được tinh sạch và giải trình tự theo phương pháp của Sanger trên máy ABI 3500. Kết quả được phân tích bằng phần mềm CLC Main WorkBench và được so sánh với dữ liệu gene bank (NG_023319).

Xử lý số liệu

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

3. Đạo đức nghiên cứu

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

III KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

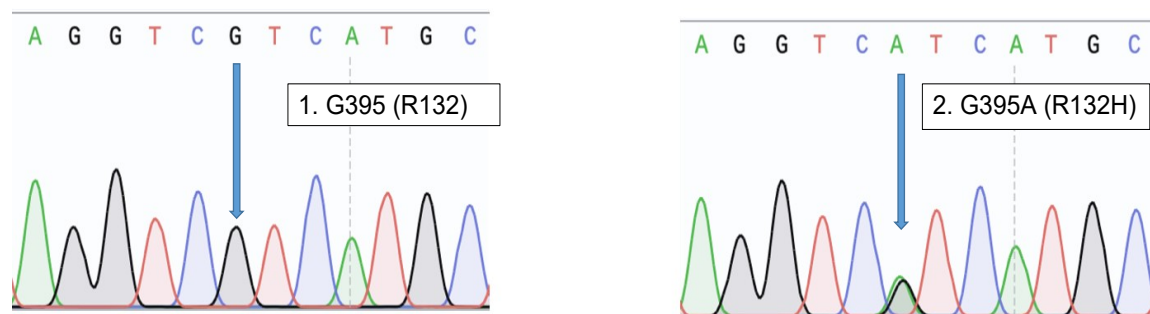
Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	n/x \pm SD	Tỷ lệ %
Số lượng bệnh nhân	129	100%
Tuổi trung bình (năm)	52,57 \pm 13,65	
<i>Nhóm tuổi</i>		
\geq 65 tuổi	23	18%
< 65 tuổi	106	82%
<i>Giới tính</i>		
Nam	79	61%
Nữ	50	39%
<i>Phía u</i>		
Phải	61	47,3%
Trái	60	46,5%
Hai bên	8	6,2%

Đặc điểm	n/x ± SD	Tỷ lệ %
Số lượng u		
1 khối u	114	88,4%
2 khối u	8	6,2%
> 2 khối u	7	5,4%
Vị trí u		
Thùy trán	62	48,1%
Thùy thái dương	47	36,4%
Thùy đỉnh	37	28,7%
Thùy chẩm	16	12,4%
Thể trãi	21	16,3%
Khác	20	15,5%
Đột biến IDH1		
Có đột biến	15	11,6%
Không có đột biến	114	88,4%
Tình trạng sống còn		
Sống	16	12,4%
Tử vong	113	87,6%

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $52,57 \pm 13,65$ (năm), trong đó nhóm tuổi < 65 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (82%). Tỉ lệ nam/nữ là 1,6/1. Phần lớn bệnh nhân có một khối u

(88,4%) và nằm ở thùy trán (48,1%), thái dương (36,4%) và đỉnh (28,7%). Có 15/129 (11,6%) bệnh nhân có đột biến gen *IDH1* c.G395A (R132H) và đều ở dạng dị hợp tử.



Hình 1. Hình ảnh kết quả giải trình tự đoạn exon 4 gen IDH1

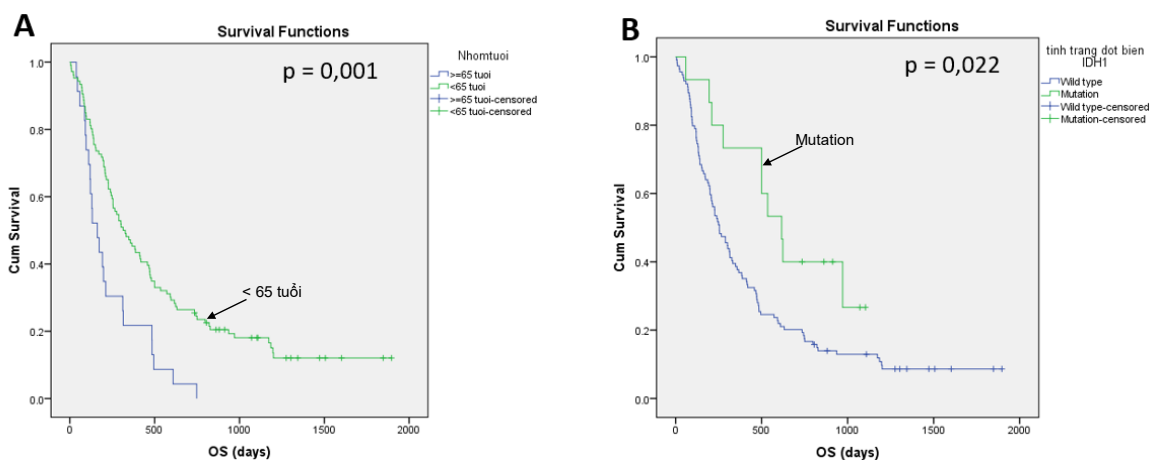
1: Mẫu đại diện không có đột biến của bệnh nhân mã số G01

2: Mẫu đại diện có đột biến của bệnh nhân mã số G02

2. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ với tình trạng đột biến gen *IDH1* và các yếu tố khác

Bảng 2. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ với tuổi, giới và tình trạng đột biến gen *IDH1*

Đặc điểm	Thời gian sống thêm toàn bộ - OS (ngày)			p-value (Log Rank)	
	Mean	SE	95%CI		
<i>Nhóm tuổi</i>	< 65 tuổi	560	57	447 - 672	0,001
	≥ 65 tuổi	236	41	155 - 316	
<i>Giới</i>	Nam	472	59	357 - 587	0,609
	Nữ	531	81	373 - 689	
<i>IDH1</i>	Không đột biến	460	49	364 - 556	0,022
	Đột biến	658	94	473 - 843	



Biểu đồ 1. Biểu đồ Kaplan-Meier về thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi (A) và tình trạng đột biến gen *IDH1* (B)

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của bệnh nhân có đột biến gen *IDH1* (658 ngày) và < 65 tuổi (560 ngày) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không có đột biến gen *IDH1* (460 ngày) và ≥ 65 tuổi (236 ngày) với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 giới.

Bệnh nhân không có đột biến gen *IDH1* và ≥ 65 tuổi có nguy cơ tử vong cao hơn khoảng 2 lần so với bệnh nhân có đột biến gen *IDH1* và < 65 tuổi ($p < 0,05$) (Bảng 3).

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của 129 bệnh nhân được nghiên cứu là 52,57 (năm), trong đó nhóm tuổi dưới 65 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (82%). Kết quả này cũng được chỉ ra trong nghiên cứu của Nico Teske và cộng sự năm 2021 khi thực hiện nghiên cứu trên 224 bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm, chỉ có 34% trong nhóm tuổi trên 65, trong khi 66% bệnh nhân trong nhóm tuổi còn lại.⁸ Cũng năm 2021, Remco J. Molenaar và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên 98 bệnh

Bảng 3. Hồi quy Cox phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến sống còn của bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm

Yếu tố	HR	95%CI	p-value
<i>IDH1</i> (Không đột biến/ Đột biến)	2,009	1,028 - 3,923	0,041
Giới (Nam/ Nữ)	1,257	0,853 - 1,851	0,247
Tuổi (≥ 65 tuổi/ < 65 tuổi)	2,039	1,266 - 3,282	0,003

IDH1: Isocitrate dehydrogenase (NADP+)₁; HR - Hazard ratio (tỷ suất nguy cơ); 95%CI: Confidence interval of 95% (khoảng tin cậy 95%)

nhân u nguyên bào thần kinh đệm cũng chỉ ra tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 55 (năm).⁹

Tỉ lệ nam/nữ trên 129 bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,56/1. Kết quả này cũng khá tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu trong nước và thế giới. Mai Thế Cảnh và cộng sự nghiên cứu trên 53 bệnh nhân đưa ra tỉ lệ nam/nữ là 1,3/1, Mac Sanson và cộng sự trên 273 bệnh nhân thấy tỉ lệ nam/nữ là 1,2/1.^{10,11} Remco J. Molenaar và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên 98 bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm cũng chỉ ra tỉ lệ này là 1,41/1.⁹

Vị trí khối u hay gặp nhất là thùy trán, thùy thái dương, thùy đỉnh với tỉ lệ tương ứng là 48,1%, 36,4%, 28,7% và các khối u phần lớn phân bố chỉ ở phía bán cầu não trái hoặc chỉ ở bán cầu não phải theo tỉ lệ lần lượt là 46,5% và 47,3%. Chỉ có 6,2% khối u có ở cả hai phía bán cầu não. Kết quả nghiên cứu của Mai Thế Cảnh và cộng sự (2012) cũng cho kết quả tương tự (thùy trán có tỉ lệ nhiều nhất 26,4%, tiếp theo là thùy thái dương và thùy đỉnh lần lượt là 18,9% và 17%).¹⁰ Trong nghiên cứu của và cộng sự, u ở thùy trán cũng chiếm tỉ lệ cao nhất 26,57%.¹²

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ đột biến gen *IDH1* là 15/129, chiếm 11,6%. Tất cả các đột biến là dị hợp tử, ở dạng c.G395A (R132H). Kết quả này tương tự các nghiên cứu khác. Theo các báo cáo trên thế giới, tỉ lệ

đột biến gen *IDH1* trong quần thể bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm khoảng 12 - 20%, trong đó dạng phổ biến hơn cả, chiếm 90%. Đột biến *IDH1* đã được phát hiện từ năm 2008, trong nghiên cứu phân tích toàn bộ hệ gen của u nguyên bào thần kinh đệm, 12% khối u trong nghiên cứu được phát hiện có đột biến gen này.^{2,4} Nghiên cứu của Nobusawa và cộng sự tiến hành phân tích di truyền 407 khối u nguyên bào thần kinh đệm ở Thụy Sĩ cho kết quả 8,8% bệnh nhân có chứa gen *IDH1* đột biến, tất cả đều nằm ở vị trí codon 132, và 83% trong số đó là ở dạng G394A (Arginin → Histidin), 11,1% ở dạng C394G (Arginin → Glycin), những dạng khác chiếm tỷ lệ rất nhỏ.¹⁵

Khi phân tích đơn biến, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của bệnh nhân có đột biến gen *IDH1* (658 ngày) và < 65 tuổi (560 ngày) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không có đột biến gen *IDH1* (460 ngày) và ≥ 65 tuổi (236 ngày) với $p < 0,05$. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Yukihiko Sonoda và cộng sự (2009), thời gian sống của bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm có đột biến *IDH1* (66 tháng) cao hơn so với bệnh nhân không có đột biến *IDH1* (17 tháng).¹⁶

Chúng tôi phân tích sự tác động đa biến của các yếu tố về tuổi, giới và tình trạng đột biến gen *IDH1* đến sống còn của bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm. Trong mô hình hồi quy Cox, HR thể hiện nguy cơ tử vong giữa 2

nhóm trong mỗi yếu tố. Bệnh nhân không có đột biến gen *IDH1* và ≥ 65 tuổi có nguy cơ tử vong cao gấp khoảng 2 lần so với bệnh nhân có đột biến gen *IDH1* và < 65 tuổi ($p < 0,05$). Sau khi hiệu chỉnh với tuổi và giới trong phân tích đa biến, kết quả cho thấy tình trạng đột biến gen *IDH1* là một yếu tố nguy cơ độc lập với tình trạng sống còn của bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm. Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là không thể khai thác đầy đủ các thông tin về điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân sau phẫu thuật lấy u não, cũng như không đánh giá hết toàn bộ những thay đổi về gen liên quan đến khối u ở những bệnh nhân này. Theo Bleeker và cộng sự (2010), khi hiệu chỉnh mô hình hồi quy Cox với một số yếu tố ở bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm, bao gồm tuổi, giới, điểm KPS, lấy u toàn bộ/một phần, liệu pháp điều trị hỗ trợ và liều chiếu xạ, thì tình trạng đột biến gen *IDH1* R132 vẫn là một yếu tố tiên lượng độc lập và mạnh mẽ giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ. Bệnh nhân không có đột biến gen *IDH1* có nguy cơ tử vong cao gấp 4,8 lần so với bệnh nhân có đột biến gen *IDH1* (95%CI: 2,1 - 10,8; $p < 0,05$).¹⁷ Kết quả này chỉ ra rằng, sự hiện diện của đột biến gen *IDH1* có tương quan với tiên lượng cải thiện cho bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 129 bệnh nhân mới được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm cho thấy tỷ lệ đột biến gen *IDH1* là 11,6%; đột biến gen *IDH1* và nhóm tuổi (< 65 tuổi và ≥ 65 tuổi) có mối liên quan với thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm ($p < 0,05$).

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được thực hiện dưới sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Bộ Y tế theo quyết định phê duyệt số 369/QĐ-BYT ngày 19 tháng 01

năm 2021. Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Trường Đại học Y Hà Nội đã hỗ trợ để chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro-Oncol.* 2018;20(suppl_4):iv1-iv86. doi:10.1093/neuonc/now131
2. Aum DJ, Kim DH, Beaumont TL, et al. Molecular and cellular heterogeneity: the hallmark of glioblastoma. *Neurosurg Focus.* 2014;37(6):E11. doi:10.3171/2014.9.FOCUS14521
3. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science.* 2008;321(5897):1807-1812. doi:10.1126/science.1164382
4. Loenarz C, Schofield CJ. Expanding chemical biology of 2-oxoglutarate oxygenases. *Nat Chem Biol.* 2008;4(3):152-156. doi:10.1038/nchembio0308-152
5. Turcan S, Rohle D, Goenka A, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature.* 2012;483(7390):479-483. doi:10.1038/nature10866
6. Beiko J, Suki D, Hess KR, et al. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro-Oncol.* 2014;16(1):81-91. doi:10.1093/neuonc/not159
7. Anh N Tran, Albert Lai, Sichen Li, et al. Increased sensitivity to radiochemotherapy in IDH1 mutant glioblastoma as demonstrated by serial quantitative MR volumetry. *Neuro Oncol.*

2014;16(3):414-420. doi:10.1093/neuonc/not198

8. Teske N, Karschnia P, Weller J, et al. Extent, pattern, and prognostic value of MGMT promotor methylation: does it differ between glioblastoma and IDH-wildtype/TERT-mutated astrocytoma? *J Neurooncol.* 2022;156(2):317-327. doi:10.1007/s11060-021-03912-6

9. Molenaar RJ, Verbaan D, Lamba S, et al. The combination of IDH1 mutations and MGMT methylation status predicts survival in glioblastoma better than either IDH1 or MGMT alone. *Neuro-Oncol.* 2014;16(9):1263-1273. doi:10.1093/neuonc/nou005

10. Mai Thế Cảnh, Nguyễn Duy Huề. 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. *Tạp chí Điện quang Việt Nam.* 2012;5:31-37.

11. Marc Sanson, Yannick Marie, Sophie Paris, et al. Isocitrate Dehydrogenase 1 Codon 132 Mutation Is an Important Prognostic Biomarker in Gliomas. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(25):4150-4154. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.9832>

12. 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. doi:10.1186/s12885-019-6511-6

13. Bleeker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2012;108(1):11-27. doi:10.1007/s11060-011-0793-0

14. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008;321(5897):1807-1812. doi:10.1126/science.1164382

15. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, et al. IDH1 Mutations as Molecular Signature and Predictive Factor of Secondary Glioblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):6002-6007. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0715

16. 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. doi:10.1111/j.1349-7006.2009.01270.x

17. Bleeker FE, Atai NA, Lamba S, et al. The prognostic IDH1R132mutation is associated with reduced NADP+-dependent IDH activity in glioblastoma. *Acta Neuropathol (Berl).* 2010;119(4):487-494. doi:10.1007/s00401-010-0645-6

Summary

IDH1 GENE MUTATION IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA

The *IDH1* gene mutation is considered a molecular biomarker, playing a crucial role in the prognosis of patients with glioblastoma. A cross-sectional retrospective study was conducted on 129 patients with glioblastoma who underwent surgery at Viet Duc University Hospital and Hanoi Medical University Hospital from 2017 to 2021. The results showed that *IDH1* gene mutation occurred in 15 out of 129 patients (11.6%) all of which were heterozygous mutations, specifically the G395A (R132H) point mutation. *IDH1* mutation status and age group (< 65 years and ≥ 65 years) were found to be correlated with the overall survival time of patients with glioblastoma (p < 0.05).

Keywords: IDH1 mutation, Glioblastoma.