

MỐI LIÊN QUAN GIỮA MẬT ĐỘ LYMPHO T CD8+ XÂM NHẬP U VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH VÀ MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH NHÂN U NGUYÊN BÀO THẦN KINH ĐỆM

Nguyễn Văn Đề¹, Trần Anh Đức²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích mối liên quan giữa mật độ lympho T CD8+ xâm nhập u với một số đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cộng hưởng từ và mô bệnh học ở bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu trên 42 bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (1/2024–12/2025). Mật độ CD8+ được xác định bằng nhuộm hóa mô miễn dịch, đếm ở 5 vùng hotspot dưới vật kính $\times 40$, tính trung bình số tế bào/vi trường (HPF); bệnh nhân được chia nhóm thấp/cao theo trung vị. Hồi quy logistic được dùng để đánh giá liên quan độc lập.

Kết quả: Tuổi trung bình $57,8 \pm 10,9$; nam 61,9%. Trung vị CD8+ là 14,9 [10,9–20,8] tế bào/HPF. Nhóm hoại tử $\geq 30\%$ có mật độ CD8+ thấp hơn (11,4 so với 18,1; $p=0,013$) và nhóm phù quanh u lan rộng cũng thấp hơn ($p=0,006$). Sau hiệu chỉnh, hoại tử $\geq 30\%$ và phù quanh u lan rộng đều liên quan với odds thuộc nhóm CD8 cao thấp hơn (aOR 0,19 và 0,18; $p<0,05$).

Kết luận: Hoại tử nhiều và phù quanh u lan rộng liên quan với mật độ CD8+ xâm nhập u thấp, gợi ý vi môi trường miễn dịch kém thuận lợi ở nhóm này.

Từ khóa: u nguyên bào thần kinh đệm, lympho T CD8+, xâm nhập u, hoại tử, phù quanh u.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN TUMOR-INFILTRATING CD8+ T LYMPHOCYTE DENSITY AND CLINICAL, IMAGING, AND HISTOPATHOLOGICAL FEATURES IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA

Objective: To analyze the association between tumor-infiltrating CD8+ T lymphocyte density and clinical, magnetic resonance imaging, and histopathological

features in patients with glioblastoma.

Subjects and methods: A retrospective cross-sectional study of 42 glioblastoma patients with paraffin blocks and complete preoperative clinical and MRI data at Military Hospital 103 and Central Military Hospital 108 (1/2024–12/2025). CD8+ density was assessed by immunohistochemistry, counted in 5 hotspot areas under $\times 40$ objective, and expressed as the mean number of cells per high-power field (HPF). Patients were classified into low and high CD8 groups by the median. Logistic regression was used to assess independent associations.

Results: Mean age was 57.8 ± 10.9 years; 61.9% were male. The median CD8+ density was 14.9 [10.9–20.8] cells/HPF. The group with necrosis $\geq 30\%$ had a lower CD8+ density (11.4 vs 18.1; $p=0.013$), and the group with extensive peritumoral edema also had a lower density ($p=0.006$). After adjustment, necrosis $\geq 30\%$ and extensive edema were both associated with lower odds of belonging to the high-CD8 group (aOR 0.19 and 0.18; $p<0.05$).

Conclusion: Extensive necrosis and peritumoral edema were associated with low tumor-infiltrating CD8+ density, suggesting a less favorable immune microenvironment in this subgroup.

Keywords: glioblastoma, CD8+ T lymphocyte, tumor infiltration, necrosis, peritumoral edema.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào thần kinh đệm (glioblastoma) là u ác tính nguyên phát thường gặp nhất của hệ thần kinh trung ương ở người lớn [1]. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2021, đây là u tế bào hình sao độ IV, không đột biến IDH, với các đặc điểm mô học điển hình gồm tăng sinh vi mạch và hoại tử [2]. Mặc dù được điều trị đa mô thức gồm phẫu thuật, xạ trị và hóa trị temozolomide, tiên lượng của bệnh vẫn rất xấu, với thời gian sống thêm trung vị chỉ khoảng 12 đến 15 tháng [3].

Vi môi trường miễn dịch của khối u ngày càng được quan tâm như một yếu tố ảnh hưởng đến diễn tiến bệnh và đáp ứng điều trị. Mật độ và thành phần các tế bào lympho xâm nhập u phản ánh đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với khối u

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Học viện Quân y

Tác giả chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Đề

Email: detoyama108@gmail.com

Mã bài: N2182601

Ngày nhận bài: 7/5/2026

Ngày phản biện khoa học: 5/5/2026

Ngày duyệt bài: 25/6/2026

và có giá trị tiên lượng trong nhiều loại ung thư [4]. Trong đó, lympho T CD8+ là quần thể tế bào gây độc chủ đạo, trực tiếp nhận diện và tiêu diệt tế bào u. Ở u nguyên bào thần kinh đệm, mật độ CD8+ xâm nhập u cao đã được ghi nhận liên quan với thời gian sống thêm dài hơn trong một số nghiên cứu [5], [6].

Tuy nhiên, u nguyên bào thần kinh đệm được xem là khối u kém sinh miễn dịch, với vi môi trường ức chế miễn dịch mạnh. Mức độ xâm nhập của CD8+ không đồng nhất giữa các bệnh nhân và có thể chịu ảnh hưởng của các đặc điểm sinh học khối u như hoại tử, phù não và mức độ tăng sinh. Việc làm rõ mối liên quan giữa mật độ CD8+ với các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh và mô bệnh học có thể giúp hiểu rõ hơn về vi môi trường miễn dịch, đồng thời gợi ý những dấu ấn hình ảnh và mô học phản ánh gián tiếp tình trạng miễn dịch của khối u. Dữ liệu về vấn đề này ở bệnh nhân Việt Nam còn hạn chế.

Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm phân tích mối liên quan giữa mật độ lympho T CD8+ xâm nhập u với một số đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cộng hưởng từ và mô bệnh học ở bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

42 bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm được điều trị tại Khoa Phẫu thuật thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 1/2024 đến tháng 12/2025, có bệnh phẩm mô học, khối paraffin và dữ liệu lâm sàng, MRI trước mổ đầy đủ.

Tiêu chuẩn lựa chọn: chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm trên hồ sơ giải phẫu bệnh; bệnh phẩm được lấy trước điều trị bổ trợ; còn block paraffin đủ mô u để nhuộm CD8; có MRI trước mổ và thang điểm KPS.

Tiêu chuẩn loại trừ: u tái phát đã điều trị; bệnh phẩm quá nhỏ hoặc hoại tử gần toàn bộ, không đủ vùng u sống; block không đạt chất lượng nhuộm; hoặc thiếu biến số chính.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang có phân tích, hồi cứu. Các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh và mô bệnh học được thu thập từ hồ sơ bệnh án, phim MRI trước mổ và tiêu bản giải phẫu bệnh.

Kỹ thuật nhuộm và đánh giá CD8: nhuộm hóa mô miễn dịch CD8 được thực hiện trên lát cắt từ khối paraffin. Trên mỗi tiêu bản, chọn 5 vùng hotspot có mật độ tế bào CD8+ cao nhất trong mô u sống, tránh các vùng hoại tử. Đếm số tế bào lympho CD8+ dưới vật kính $\times 40$ và lấy trung bình số tế bào trên vi trường (HPF). Mật độ CD8+ được phân thành hai nhóm thấp và cao theo trung vị của mẫu nghiên cứu, tạo hai nhóm 21 và 21 trường hợp.

Các biến số nghiên cứu: tuổi, giới, thang điểm KPS, kích thước u, phù quanh u trên MRI (phân loại không/ít đến vừa so với lan rộng), tỷ lệ hoại tử, chỉ số Ki-67, tăng sinh vi mạch, hoại tử giả hàng rào và mật độ CD8+ xâm nhập u. Các ngưỡng phân nhóm gồm hoại tử $\geq 30\%$ và Ki-67 $\geq 30\%$ được xác định trước khi phân tích.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Mật độ CD8 (tế bào/HPF) được trình bày bằng trung vị [IQR] do phân bố lệch; so sánh giữa các nhóm bằng kiểm định Mann–Whitney U. Biến định tính được trình bày bằng số lượng và tỷ lệ %, so sánh bằng kiểm định χ^2 hoặc Fisher tùy điều kiện áp dụng. Mô hình hồi quy logistic được xây dựng với biến phụ thuộc là nhóm CD8 cao (mã hóa bằng 1), gồm hai biến độc lập là hoại tử $\geq 30\%$ và phù quanh u lan rộng; kết quả được báo cáo bằng tỷ suất chênh thô (OR), tỷ suất chênh hiệu chỉnh (aOR) và khoảng tin cậy (KTC) 95%. Ngưỡng ý nghĩa thống kê được lựa chọn là $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học và được sự chấp thuận của hội đồng đạo đức, lãnh đạo các cơ sở nghiên cứu. Bệnh phẩm và dữ liệu chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu; thông tin người bệnh được mã hóa và bảo mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh và mô bệnh học của nhóm nghiên cứu (n=42)

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi (năm), trung bình $\pm$ SD	57,8 $\pm$ 10,9
Nam	26 (61,9)
KPS, trung vị [IQR]	70,0 [62,5–80,0]
KPS ≥ 70	31 (73,8)

Đặc điểm	Giá trị
Kích thước u (cm), trung bình $\pm$ SD	5,0 $\pm$ 1,0
Phù quanh u lan rộng	20 (47,6)
Tỷ lệ hoại tử (%), trung vị [IQR]	27,9 [21,8–35,5]
Hoại tử $\geq 30\%$	15 (35,7)
Ki-67 (%), trung vị [IQR]	28,8 [22,4–34,2]
Ki-67 $\geq 30\%$	17 (40,5)
Tăng sinh vi mạch	34 (81,0)
Hoại tử giả hàng rào	32 (76,2)

Đặc điểm	Giá trị
CD8+ cells/HPF, trung vị [IQR]	14,9 [10,9–20,8]
Nhóm CD8 cao	21 (50,0)

HPF: vi trường độ phóng đại lớn.

Nhận xét: Tuổi trung bình là 57,8 $\pm$ 10,9 năm; nam chiếm 61,9%. Trung vị mật độ CD8+ là 14,9 [10,9–20,8] tế bào/HPF. Có 20 (47,6%) trường hợp phù quanh u lan rộng và 15 (35,7%) trường hợp có tỷ lệ hoại tử $\geq 30\%$.

Bảng 2. Mật độ CD8+ xâm nhập u theo một số đặc điểm lâm sàng, bệnh học

Đặc điểm	Nhóm 1	CD8, trung vị [IQR]	Nhóm 2	CD8, trung vị [IQR]	p
KPS	<70	12,5 [10,9–19,4]	≥ 70	15,5 [10,8–21,2]	0,587
Tỷ lệ hoại tử	<30%	18,1 [12,3–21,7]	$\geq 30\%$	11,4 [9,2–12,9]	0,013
Phù quanh u	Không/ít–vừa	18,9 [13,2–21,6]	Lan rộng	11,2 [9,2–15,3]	0,006
Ki-67	<30%	15,5 [11,3–21,6]	$\geq 30\%$	14,4 [10,5–20,3]	0,682

Đơn vị CD8: tế bào/HPF; p tính bằng kiểm định Mann–Whitney U.

Nhận xét: Mật độ CD8+ ở nhóm hoại tử $\geq 30\%$ là 11,4 [9,2–12,9] tế bào/HPF, thấp hơn nhóm hoại tử <30% với 18,1 [12,3–21,7] ($p=0,013$). Nhóm phù quanh u lan rộng cũng có mật độ CD8 thấp hơn nhóm không/ít đến vừa ($p=0,006$). KPS và Ki-67 không cho thấy khác biệt có ý nghĩa.

Bảng 3. So sánh một số đặc điểm giữa nhóm CD8 thấp và CD8 cao

Đặc điểm	CD8 thấp (n=21)	CD8 cao (n=21)	p
KPS ≥ 70	15 (71,4)	16 (76,2)	1,000
Hoại tử $\geq 30\%$	12 (57,1)	3 (14,3)	0,010
Phù quanh u lan rộng	15 (71,4)	5 (23,8)	0,005
Ki-67 $\geq 30\%$	9 (42,9)	8 (38,1)	1,000
Tăng sinh vi mạch	17 (81,0)	17 (81,0)	1,000
Hoại tử giả hàng rào	16 (76,2)	16 (76,2)	1,000

p tính bằng kiểm định χ^2 hoặc Fisher.

Nhận xét: Hoại tử $\geq 30\%$ gặp ở 12 (57,1%) bệnh nhân nhóm CD8 thấp so với 3 (14,3%) nhóm CD8 cao ($p=0,010$). Phù quanh u lan rộng gặp ở 15 (71,4%) và 5 (23,8%) tương ứng ($p=0,005$). Các đặc điểm còn lại không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm.

Bảng 4. Hồi quy logistic các yếu tố liên quan với nhóm CD8 cao

Yếu tố	OR thô (KTC 95%)	p	aOR (KTC 95%)	p
Hoại tử $\geq 30\%$	0,12 (0,03–0,56)	0,010	0,19 (0,04–0,96)	0,044
Phù quanh u lan rộng	0,12 (0,03–0,50)	0,005	0,18 (0,04–0,79)	0,023

OR <1 biểu thị odds thuộc nhóm CD8 cao thấp hơn ở nhóm có yếu tố.

Nhận xét: Sau hiệu chỉnh đồng thời, hoại tử $\geq 30\%$ liên quan với odds thuộc nhóm CD8 cao thấp hơn (aOR 0,19; KTC 95%: 0,04–0,96; $p=0,044$). Phù quanh u lan rộng cũng liên quan với odds thuộc nhóm CD8 cao thấp hơn (aOR 0,18; KTC 95%: 0,04–0,79; $p=0,023$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, mật độ lympho T CD8+ xâm nhập u dao động rộng với trung vị 14,9 [10,9–20,8] tế bào/HPF, phản ánh tính không đồng nhất của đáp ứng miễn dịch trong u nguyên bào thần kinh đệm. Đặc điểm này phù hợp với quan điểm cho rằng u nguyên bào thần kinh đệm là khối u kém sinh miễn dịch, với mức độ thâm nhiễm tế bào lympho thay đổi nhiều giữa các bệnh nhân. Sự khác biệt về mật độ CD8+ có ý nghĩa sinh học tiềm tàng, bởi một số nghiên cứu trước đây đã ghi nhận mật độ lympho T CD8+ xâm nhập u cao hơn liên quan với kết cục sống thêm thuận lợi hơn ở bệnh nhân u tế bào thần kinh đệm [5], [6]. Do đó, việc xác định các yếu tố liên quan với mức độ xâm nhập của CD8+ có thể góp phần giải thích sự khác biệt về đáp ứng miễn dịch giữa các khối u.

Phát hiện chính của nghiên cứu là mật độ CD8+ ở nhóm hoại tử $\geq 30\%$ thấp hơn rõ rệt so với nhóm hoại tử $< 30\%$ (11,4 so với 18,1 tế bào/HPF; $p=0,013$). Trong phân tích so sánh hai nhóm, hoại tử $\geq 30\%$ gặp ở 57,1% nhóm CD8 thấp nhưng chỉ ở 14,3% nhóm CD8 cao ($p=0,010$), và trong mô hình đa biến, hoại tử $\geq 30\%$ liên quan độc lập với odds thuộc nhóm CD8 cao thấp hơn (aOR 0,19). Hoại tử là một đặc điểm nổi bật của u nguyên bào thần kinh đệm và gắn liền với tình trạng thiếu oxy trong khối u. Vùng hoại tử và thiếu oxy tạo nên một vi môi trường ức chế miễn dịch, làm giảm khả năng di chuyển, xâm nhập và hoạt động của tế bào lympho T gây độc; đồng thời, môi trường thiếu oxy còn thúc đẩy huy động các tế bào ức chế miễn dịch và làm thay đổi biểu lộ các phân tử điều hòa miễn dịch. Hình thái hoại tử giả hàng rào, một dấu ấn đặc trưng của u nguyên bào thần kinh đệm, phản ánh mối liên hệ giữa bệnh lý mạch máu, thiếu oxy và tân tạo mạch [7]. Vì vậy, mối liên quan giữa hoại tử nhiều và mật độ CD8+ thấp trong nghiên cứu của chúng tôi có cơ sở sinh học rõ ràng và thống nhất với vai trò trung tâm của thiếu oxy trong việc định hình vi môi trường miễn dịch của khối u.

Phù quanh u lan rộng cũng liên quan với mật độ CD8+ thấp (11,2 so với 18,9 tế bào/HPF; $p=0,006$) và độc lập trong mô hình đa biến (aOR 0,18; $p=0,023$). Phù quanh u trên MRI phản ánh sự phá vỡ hàng rào máu não, tình trạng phù mạch và có thể liên quan với đặc điểm sinh học xâm lấn của khối u. Phù lan rộng thường đi kèm với thiếu oxy và tăng tính thấm thành mạch, những yếu tố có thể góp phần hình thành vi môi trường bất lợi cho sự xâm nhập của tế bào lympho. Mối liên quan này gợi ý rằng mức độ phù quanh u, một đặc điểm dễ đánh giá trên hình ảnh, có thể phản ánh gián tiếp tình trạng miễn dịch của khối u. Tuy nhiên, đây là quan sát dựa trên phân tích cắt ngang, nên chưa thể khẳng định quan hệ nhân quả.

Ngược lại, thang điểm KPS, chỉ số Ki-67, tăng sinh vi mạch và hoại tử giả hàng rào không cho thấy khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm CD8 thấp và CD8 cao. Việc Ki-67 không liên quan với mật độ CD8+ gợi ý rằng mức độ tăng sinh của tế bào u và mức độ xâm nhập miễn dịch có thể là hai trục sinh học tương đối độc lập. Tăng sinh vi mạch và hoại tử giả hàng rào hiện diện ở đa số bệnh nhân, lần lượt là 81,0% và 76,2%, nên khả năng phân biệt giữa hai nhóm bị hạn chế do các đặc điểm này gần như phổ biến trong u nguyên bào thần kinh đệm. Kết quả này cho thấy không phải mọi đặc điểm mô học ác tính đều song hành với mức độ xâm nhập của CD8+.

Về ý nghĩa thực tiễn, các đặc điểm dễ tiếp cận như tỷ lệ hoại tử trên mô bệnh học và mức độ phù quanh u trên MRI có thể được xem như những dấu ấn gián tiếp gợi ý vi môi trường miễn dịch kém thuận lợi. Điều này có thể hữu ích trong phân tầng bệnh nhân, đặc biệt trong bối cảnh các liệu pháp miễn dịch đang được nghiên cứu cho u nguyên bào thần kinh đệm. Tuy nhiên, tình trạng ức chế miễn dịch trong u nguyên bào thần kinh đệm là đa yếu tố, không chỉ phụ thuộc vào số lượng mà còn vào chức năng của tế bào lympho; hiện tượng kiệt sức của tế bào T được ghi nhận đặc biệt nặng nề ở loại u này [8]. Vì vậy, mật độ CD8+ đơn thuần chưa đủ để mô tả toàn diện đáp ứng miễn dịch. Những kết quả này cho thấy việc đánh giá đồng thời các đặc điểm mô học, hình ảnh và thành phần miễn dịch có thể góp phần hiểu rõ hơn tính không đồng nhất của vi môi trường u nguyên bào thần kinh đệm. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu

chuyên sâu hơn về các dấu ấn chức năng miễn dịch và thiếu oxy trước khi có thể xác định ý nghĩa điều trị của các mối liên quan này.

Nghiên cứu có một số hạn chế. Thiết kế hồi cứu, cắt ngang trên cỡ mẫu 42 bệnh nhân với các phân nhóm nhỏ làm giảm hiệu lực thống kê và khiến mô hình đa biến chỉ giới hạn được hai biến. Nghiên cứu không có theo dõi kết cục sống thêm, do đó chưa đánh giá trực tiếp được giá trị tiên lượng của mật độ CD8+. Phương pháp đếm CD8 theo vùng hotspot phụ thuộc người quan sát, và các ngưỡng phân nhóm về hoại tử, phù quanh u được quy ước bởi nhóm nghiên cứu. Mối liên quan quan sát được là liên quan thống kê, không cho phép kết luận quan hệ nhân quả. Các kết quả cần được khẳng định trong nghiên cứu tiến cứu, cỡ mẫu lớn hơn, có đánh giá chức năng miễn dịch và theo dõi kết cục lâu dài.

V. KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân glioblastoma trong nghiên cứu, trung vị mật độ lympho T CD8+ xâm nhập u là 14,9 tế bào/HPF. Hoại tử $\geq 30\%$ và phù quanh u lan rộng có liên quan với mật độ CD8+ xâm nhập u thấp hơn, và các mối liên quan này vẫn còn khi hai yếu tố được đưa đồng thời vào mô hình. Kết quả gợi ý rằng đặc điểm hoại tử trên mô bệnh học và mức độ phù quanh u trên MRI có thể liên quan với mức độ thâm nhiễm lympho T CD8+ trong mô u. Cần các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn, đánh giá thêm các thành phần và chức năng miễn dịch để xác nhận ý nghĩa của các mối liên quan này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al.** (2021). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol*, 23(12 Suppl 2):iii1-iii105.
2. **Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al.** (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*, 23(8):1231-1251.
3. **Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al.** (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352(10):987-996.
4. **Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, et al.** (2012). The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*, 12(4):298-306.
5. **Kmiecik J, Poli A, Brons NH, et al.** (2013). Elevated CD3+ and CD8+ tumor-infiltrating immune cells correlate with prolonged survival in glioblastoma patients despite integrated immunosuppressive mechanisms. *J Neuroimmunol*, 264(1-2):71-83.
6. **Han S, Zhang C, Li Q, et al.** (2014). Tumour-infiltrating CD4+ and CD8+ lymphocytes as predictors of clinical outcome in glioma. *Br J Cancer*, 110(10):2560-2568.
7. **Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, et al.** (2006). 'Pseudopalisading' necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 65(6):529-539.
8. **Woroniecka K, Chongsathidkiet P, Rhodin K, et al.** (2018). T-cell exhaustion signatures vary with tumor type and are severe in glioblastoma. *Clin Cancer Res*, 24(17):4175-4186.