

Mối liên quan giữa tỉ số của một số tế bào máu ngoại vi với các yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân đa u tủy xương được điều trị tại Bệnh viện Quân y 103

Relationship between the ratios of some peripheral blood cells and prognostic factors in patients with multiple myeloma treated at 103 Military Hospital

Hoàng Đức Mạnh Tiến^{1,*}, Lê Phúc Quang Anh¹,
Nguyễn Khánh Minh¹, Trần Kim Liên¹,
Nguyễn Lại Sơn Bình¹ và Lê Thị Tâm Thảo²

¹Học viện Quân y,
²Bệnh viện Quân y 103

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu của chúng tôi nhằm xác định ngưỡng giá trị tối ưu các tỷ số NLR (tỷ lệ số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính/bạch cầu lympho); PLR (tỷ lệ số lượng tuyệt đối tiểu cầu/bạch cầu lympho); MLR (tỷ lệ số lượng tuyệt đối bạch cầu mono/bạch cầu lympho) và NMLR (tỷ lệ số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính + mono/bạch cầu lympho) trong tiên lượng, đáp ứng điều trị đa u tủy xương. *Đối tượng và phương pháp:* 57 bệnh nhân được chẩn đoán đa u tủy xương (ĐUTX) mới, điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 4/2020-4/2024 và 57 người khỏe mạnh tương đồng về tuổi, giới được khám, xét nghiệm tại phòng khám bệnh. *Kết quả:* Tuổi trung bình là 68,77 tuổi, nữ (64,9%). PS chủ yếu giai đoạn 2 và 3 (chiếm 89,47%); giai đoạn 3 chiếm đến 45,61%; 33BN có mức lọc cầu thận (MLCT) < 60ml/p (chiếm 57,89%); Nồng độ B2M tăng cao chiếm 59,65%, trong đó trên 5,5 chiếm đến 43,86%. Có 17 BN có nồng độ LDH tăng và 14 BN canxi huyết tăng (chiếm tỷ lệ 29,82% và 24,56%). Có sự khác biệt giữa tỷ số NLR, MLR và NMLR của nhóm bệnh và nhóm chứng, tỷ số PLR không có sự khác biệt. NLR tăng cao > 1,72 có tương quan với ISS, PS; MLR > 0,23 có tương quan với tăng B2M, canxi máu, MLCT, PS và ISS; tỷ số NMLR > 2,02 có tương quan với ISS và PS. *Kết luận:* Các tỷ số NLR, MLR, NMLR tăng cao là các dấu ấn sinh học hữu ích để dự đoán tiên lượng ở bệnh nhân đa u tủy xương.

Từ khóa: Đa u tủy xương, NLR, PLR, MLR, NMLR.

Summary

Objective: Our research aims to determine the optimal threshold for NLR (Neutrophile to lymphocyte ratio), PLR (Platelet to lymphocyte ratio), MLR (Monocyte to lymphocyte ratio) and NMLR (Neutrophile-monocyte to lymphocyte ratio) indices in prognosis and treatment response of multiple myeloma (MM). *Subject and method:* 57 patients newly diagnosed with MM, treated at 103 Military Hospital from April 2020 to April 2024 and 57 healthy people, who were similar in age and gender, are examined and tested at the clinic. *Result:* The average age was 68.77 years old, female (64.9%). Performance Status (PS) index was mainly stage 2 and 3 (accounting for 89.47%); Stage 3 accounted for 45.61%; 33 patients had GFR < 60ml/min (accounting for 57.89%); Elevated B2M concentration accounted for 59.65%, of which over 5.5 accounted for 43.86%. There were 17 patients with increased LDH concentration and 14 patients with

Ngày nhận bài: 03/5/2024, ngày chấp nhận đăng: 12/5/2024

*Tác giả liên hệ: 5553010152@ymmu.edu.vn - Học viện Quân y

increased blood calcium levels (proportions 29.82% and 24.56%). There was a difference between the NLR, MLR, NMLR indices of the experimental group and the control group, the PLR index had no difference. Elevated NLR > 1.72 correlated with ISS, PS; MLR > 0.23 correlated with increased B2M, blood calcium, GFR, PS and ISS; NMLR index > 2.02 correlated with ISS and PS. *Conclusion:* Elevated NLR, MLR, NMLR indices are useful biomarkers to predict prognosis in multiple myeloma patients.

Keywords: Multiple myeloma, NLR, PLR, MLR, NMLR.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (Multiple myeloma: MM), còn gọi là bệnh Kahler, là một dạng ung thư bắt đầu từ dòng tương bào (plasma) của tủy xương (theo Hiệp hội Ung thư quốc gia Mỹ-The National Cancer Institute). Đây là một bệnh lý ác tính, xếp thứ hai trong nhóm ung thư huyết học. Theo thống kê của Globocan năm 2020, Việt Nam có khoảng 550 người mắc mới bệnh đa u tủy xương. Riêng tại Viện Huyết học-Truyền máu TƯ, mỗi năm có khoảng gần 200 ca bệnh được phát hiện mới và khoảng 700-800 người bệnh được theo dõi ngoại trú¹.

Hệ thống phân giai đoạn quốc tế (ISS) phân loại đa u tủy xương thành 3 loại dựa trên nồng độ Beta 2 microglobulin và albumin huyết thanh. Tuy nhiên, những bệnh nhân có cùng giai đoạn ISS lại có thể có tiên lượng khác nhau. Ngoài ra, các yếu tố tiên lượng khác dựa trên xét nghiệm di truyền nhiễm sắc thể (NST), Fluorescent in situ hybridization (FISH) thường rất tốt kém và khó thực hiện. Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam đã xác định viêm đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của ung thư. Các tế bào viêm trong máu và phản ứng viêm toàn thân có tác động đáng kể đến vi môi trường khối u và sự tiến triển của bệnh ác tính, đồng thời có liên quan đến tiên lượng của bệnh nhân. Một loạt các chỉ số liên quan đến tình trạng viêm được lấy dễ dàng từ số lượng tế bào máu toàn phần ngoại vi và không tốn kém, bao gồm Neutrophil to Lymphocyte ratio (NLR), Platelet to Lymphocyte ratio (PLR), Monocyte to Lymphocyte ratio (MLR) và Neutrophil and Monocyte to Lymphocyte ratio (NMLR) được coi là những dấu ấn sinh học có ý nghĩa tiên lượng các khối u rắn. Tuy nhiên ý nghĩa lâm sàng của tình trạng viêm liên quan đến tiên lượng của đa u tủy xương phần lớn chưa được biết rõ.

Nhằm xác định các tỷ số NLR, PLR, MLR, NMLR có phải là dấu ấn sinh học có độ chính xác cao thích hợp cho việc dự đoán tiên lượng của bệnh nhân đa u tủy xương hay không, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: *Mối liên quan giữa tỷ số NLR, PLR, MLR, NMLR với một số yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân đa u tủy xương được điều trị tại Bệnh viện Quân y 103.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: 57 BN đa u tủy xương mới, được chẩn đoán xác định và điều trị tại Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 4/2020 đến tháng 4 năm 2024. Nhóm chứng: 57 người khỏe mạnh khám sức khỏe tại Bệnh viện Quân y 103. Bệnh nhân được chẩn đoán theo tiêu chuẩn chẩn đoán IMWG (International Myeloma Working Group) 2014¹³.

Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh không đồng ý thực hiện khảo sát của nghiên cứu, người bệnh không đáp ứng được đầy đủ thông tin trên giấy thu thập số liệu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, nghiên cứu hồi cứu.

Phương pháp

Bệnh nhân vào viện khám được chẩn đoán đa u tủy xương và điều trị, nằm trong tiêu chuẩn lựa chọn.

Thu nhập số liệu theo phiếu nghiên cứu các chỉ số cận lâm sàng: Công thức máu, sinh hóa máu, chẩn đoán hình ảnh và các xét nghiệm khác.

Tính tỷ số NLR, PLR, MLR và NMLR, tổng hợp và phân tích số liệu.

Các biến số nghiên cứu

Biến số chung (tuổi, giới tính).

Các tiêu chuẩn đánh giá: Chỉ số toàn trạng (ECOG), phân nhóm nguy cơ và giai đoạn bệnh theo ISS.

Phân loại thiếu máu theo BYT 2022:

Dựa vào nồng độ huyết sắc tố :

Với nam giới: HGB < 130g/l; Với nữ giới: HGB < 120g/l; Với người cao tuổi: HGB < 110g/l.

Thiếu máu nhẹ: $90 \leq HGB < 120g/L$; Thiếu máu vừa: $60 \leq HGB < 90g/L$.

Thiếu máu nặng: $30 \leq HGB < 60g/L$; Thiếu máu rất nặng: $HGB < 30g/L$.

Công thức tính MLCT (MDRD):

$$eGFR (ml/p/1,73) = 186 \times SCr^{-1,154} \times Tuổi^{-0,203} \times a$$

Trong đó:

eGFR là độ độ lọc cầu thận, tính theo đơn vị ml/p/1,73.

Tuổi được tính bằng năm.

SCr là nồng độ creatinin trong huyết thanh, tính theo đơn vị mg/dL, nếu đơn vị là mmol/L thì chuyển sang mg/dL: $SCr' = SCr/88,4$.

Chỉ số a= 0,742 nếu là nữ; a=1 nếu là nam.

Mức lọc cầu thận eGFR MDRD theo phương pháp Jaffe là phương pháp thực hiện xét nghiệm creatinin phổ biến hiện nay tại Việt Nam.

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm Excel 2016 để nhập và thống kê các số liệu nghiên cứu.

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 tính giá trị trung bình \pm SD), tỷ lệ % và so sánh giữa các giá trị trung bình bằng sử dụng t-test nếu số liệu tuân theo phân phối bình thường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ khi $t > 1,96$. Đường cong ROC để xác định giá trị ngưỡng tối ưu cho tỷ số NLR, MLR và NMLR. So sánh giữa các nhóm của các tỷ số NLR, PLR, MLR, NMLR, sử dụng phép kiểm Chi bình phương hoặc Fisher dùng để so sánh tỉ lệ giữa các nhóm nghiên cứu nhằm tìm mối liên quan giữa các tỷ số này với các yếu tố tiên lượng.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu phục vụ công tác tiên lượng và điều trị bệnh, không can thiệp trên BN thuộc nhóm được nghiên cứu. Người tham gia nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện, không phải chịu bất kỳ khoản gì. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

Bảng 1. Chỉ tiêu cận lâm sàng và giá trị tham chiếu

Chỉ tiêu	Đơn vị	Máy xét nghiệm	Giá trị tham chiếu
Số lượng bạch cầu	G/l	Máy xét nghiệm huyết học 18 thông số DXH 600	4,0-10
Neurophil	G/l		1,6-7,5
Basophil	G/l		0,0- 0,3
Eosinophil	G/l		0,0-0,8
Lymphocyt	G/l		0,9-3,4
Monocyt	G/l		0,0-1,2
Số lượng hồng cầu	T/l		4,2-5,9
Huyết sắc tố (HGB)	g/l		130-180
Hematocrit (HCT)	l/l		0,42-0,52
Số lượng tiểu cầu (PLT)	G/l		150 - 400
NLR			Số lượng bạch cầu trung tính/ bạch cầu lympho

Chỉ tiêu	Đơn vị	Máy xét nghiệm	Giá trị tham chiếu
PLR			Số lượng tiểu cầu/ bạch cầu lympho
MLR			Số lượng bạch cầu mono/ bạch cầu lympho
NMLR			Số lượng bạch cầu trung tính + mono/ bạch cầu lympho
LDH	U/l	Máy xét nghiệm sinh hóa tự động AU 5800	0-247
Beta 2 globulin	mg/l		0,8-2,4
Creatinin	Mcmol/l		59-104
Albumin	g/l		35-52
Ca,TP	mmol/l		2,1-2,6

III. KẾT QUẢ

Bảng 2. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị	Nhóm bệnh (n = 57)	Tỷ lệ %
Tuổi (năm)	± SD	68,77 ± 8,9	
Giới tính nam	n	20	35,10
Chỉ số toàn trạng (ECOG)	1	5	8,77
	2	29	50,87
	3	20	35,09
	4	3	5,27
	Tổng	n = 57	100
Giai đoạn (ISS)	1	6	10,53
	2	25	43,86
	3	26	45,61
	Tổng	n = 57	100
MLCT (ml/p/1,73)	≥ 60	24	42,10
	< 60	33	57,90
	± SD	54,22 ± 27,96	
Canxi (mmol/l)	≥ 2,75	14	24,56
	< 2,75	43	75,44
	± SD	2,6 ± 0,6	
LDH (U/L)	≥ 247	17	29,82
	< 247	40	70,18
	± SD	229,64 ± 148,8	
Beta2 globulin (mG/L)	< 2,4	10	17,54
	2,4 - < 5,5	22	38,60
	≥ 5,5	25	43,86
	± SD	6,26 ± 4,74	

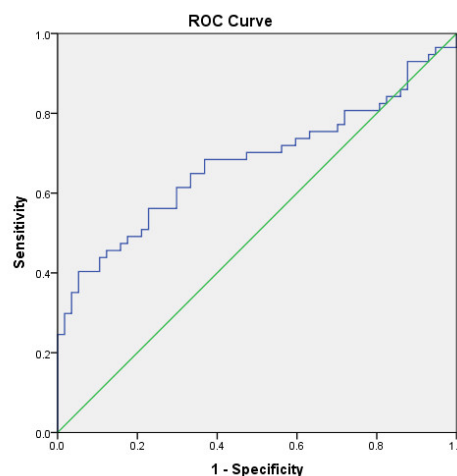
Nghiên cứu được tiến hành trên 57 bệnh nhân với độ tuổi trung bình là 68,77 ± 8,9. Trong đó số bệnh nhân nam chiếm 35,1%, bệnh nhân nữ chiếm 64,9%. Chỉ số toàn trạng (ECOG) = 2 hay gặp nhất (chiếm 50,87%); Đa phần BN ở giai đoạn 3 (chiếm 45,61%). Có 33BN có suy thận với MLCT dưới 60ml/p (chiếm

57,90%); 14 BN tăng canxi máu và 17 BN tăng LDH (chiếm 24,56% và 29,82%). Nồng độ B2M tăng cao trên 5,5 chiếm đến 43,86%.

Bảng 3. Đặc điểm các chỉ số huyết học của đối tượng nghiên cứu

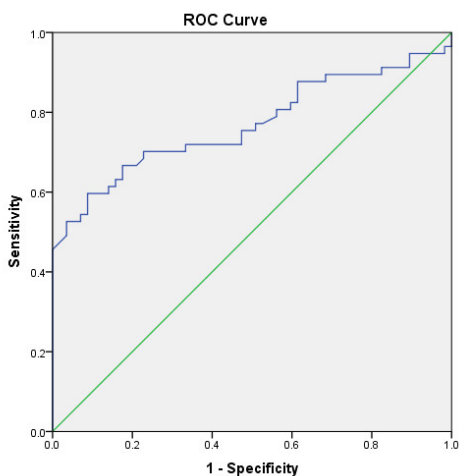
Đặc điểm	Giá trị	Nhóm bệnh (n = 57)	Nhóm chứng (n = 57)	p
Lượng huyết sắc tố (g/l)	Bình thường	1 (1,75%)	53 (92,98%)	<0,001
	Thiếu máu nhẹ	17 (29,82%)	4 (7,02%)	
	Thiếu máu trung bình	31 (54,38%)	0	
	Thiếu máu nặng	8 (14,05%)	0	
	± SD	80,38 ± 18,76	140,03 ± 14,82	
Số lượng tiểu cầu (G/l)	≥ 150	38 (66,67%)	56 (98,24%)	<0,001
	< 150	19 (33,33%)	1 (1,76%)	
	± SD	202,46 ± 92,75	249,85 ± 53,34	
Số lượng bạch cầu (G/l)	± SD	7,69 ± 2,98	6,64 ± 1,12	<0,001
Số lượng bạch cầu trung tính (G/l)	± SD	4,59 ± 2,29	3,56 ± 0,77	0,524
Số lượng bạch cầu lympho (G/l)	± SD	2,2 ± 1,19	2,36 ± 0,55	0,734
Số lượng bạch cầu mono (G/l)	± SD	0,71 ± 0,41	0,44 ± 0,09	0,629
NLR		0,6 ± 0,49	1,57 ± 0,47	0,001
PLR		110,92 ± 66,48	110 ± 31,09	0,851
MLR		0,68 ± 0,47	0,19 ± 0,06	<0,001
NMLR		0,61 ± 0,49	1,77 ± 0,51	<0,001

Nhận xét: Chỉ số Hb ≤ 100 g/l chiếm 84,21%, TC ≥ 150G/l chiếm 66,67%, số lượng bạch cầu trung bình là 7,69 ± 2,98G/l. Số lượng bạch cầu trung tính là 4,59 ± 2,29G/l, số lượng bạch cầu lympho là 2,2 ± 1,19G/l, số lượng bạch cầu mono là 0,71 ± 0,41G/l. Giá trị trung bình NLR ở nhóm bệnh = 0,6 (thấp hơn nhóm chứng) có ý nghĩa (p=0,001). Giá trị trung bình MLR ở nhóm bệnh = 0,8 (cao hơn nhóm chứng) có ý nghĩa (p<0,001). Giá trị trung bình NMLR ở nhóm bệnh = 0,61 (thấp hơn nhóm chứng) có ý nghĩa (p<0,001). Giá trị trung bình PLR ở nhóm bệnh = 110,92 (cao hơn nhóm chứng) không có ý nghĩa (p=0,851).



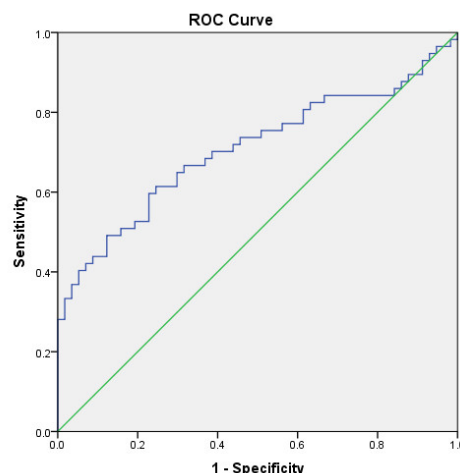
Biểu đồ 1. Đường cong ROC cho NLR

Diện tích dưới đường cong ROC đối với NLR là 0,676 (95%CI: 0,575-0,777); giá trị điểm cắt là 1,72 có độ nhạy là 61,4% và độ đặc hiệu là 70,2% với p=0,001.



Biểu đồ 2. Đường cong ROC cho MLR

Diện tích dưới đường cong ROC đối với MLR là 0,769 (95%CI: 0,679-0,860); giá trị điểm cắt là 0,23 có độ nhạy là 70,2% và độ đặc hiệu là 77,2% với $p < 0,001$.



Biểu đồ 3. Đường cong ROC cho NMLR

Diện tích dưới đường cong ROC đối với NMLR là 0,707 (95%CI: 0,610-0,805); giá trị điểm cắt là 2,02 có độ nhạy là 61,4% và độ đặc hiệu là 75,4% với $p < 0,001$.

Bảng 3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với tỷ số NRL, MLR, NMLR

Yếu tố tiên lượng		Phần trăm tỷ lệ NRL (%)			Phần trăm tỷ lệ MLR (%)			Phần trăm tỷ lệ NMLR (%)		
		≥ 1,72 (n = 34)	< 1,72 (n = 23)	p	≥ 0,23 (n = 39)	< 0,23 (n = 18)	p	≥ 2,02 (n = 35)	< 2,02 (n = 22)	p
LDH (U/L)	≥ 247	29,41	30,43	0,581	35,89	16,67	0,121	28,57	31,82	0,511
	< 247	70,59	69,57		64,11	83,33		71,43	68,18	
	Tổng	100	100		100	100		100	100	
B2M (mg/L)	< 2,4	14,7	21,73	0,082	20,51	11,11	0,012	14,29	22,73	0,135
	2,4 - < 5,5	29,41	35,29		25,64	66,67		31,43	50	
	≥ 5,5	55,89	42,98		53,85	22,22		54,28	27,27	
	Tổng	100	100		100	100		100	100	
Canxi (mmol/l)	≥ 2,75	35,29	8,69	0,021	33,33	5,56	0,021	34,29	9,09	0,03
	< 2,75	64,71	91,31		66,67	94,44		65,71	90,91	
	Tổng	100	100		100	100		100	100	
MLCT (ml/p/1,73m ²)	≥ 60	41,17	29,41	0,539	33,33	61,11	0,046	42,86	40,9	0,553
	< 60	58,83	70,59		66,67	38,89		57,14	59,1	
	Tổng	100	100		100	100		100	100	
ECOG	1	0	21,75	<0,001	0	27,78	<0,001	0	22,73	<0,001
	2	41,17	65,21		43,59	66,67		42,86	63,64	
	3	50	13,04		51,28	0		48,57	13,63	

Yếu tố tiên lượng	Phần trăm tỷ lệ NLR (%)			Phần trăm tỷ lệ MLR (%)			Phần trăm tỷ lệ NMLR (%)		
	≥ 1,72 (n = 34)	< 1,72 (n = 23)	p	≥ 0,23 (n = 39)	< 0,23 (n = 18)	p	≥ 2,02 (n = 35)	< 2,02 (n = 22)	p
4	8,83	0		5,13	5,55		8,57	0	
Tổng	100	100		100	100		100	100	
Giai đoạn	1	2,94	0,011	7,7	16,67	0,038	2,86	22,73	0,015
	2	38,23		52,17					
	3	58,83		26,09					
	Tổng	100		100					

Nhận xét: Mối liên quan giữa một số yếu tố tiên lượng với NLR, MLR, NMLR: BN có NLR ≥ 1,72, MLR ≥ 0,23, và ≥ 2,02 có nồng độ canxi máu tăng cao, điểm ECOG cao và giai đoạn thường muộn hơn so với nhóm NLR < 1,72 (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05). Tỷ lệ mức lọc cầu thận dưới 60ml/p gặp ở nhóm MLR ≥ 0,23 cao hơn so với nhóm MLR < 0,23 (với p<0,05). Yếu tố LDH không liên quan với NLR, MLR, NMLR; các yếu tố Beta2 microglobulin, MLCT không liên quan với NLR, NMLR (p>0,05).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Theo kết quả nghiên cứu, người bệnh có độ tuổi trung bình là 68,77 ± 8,9 tuổi, bệnh nhân có độ tuổi cao nhất là 90 tuổi, thấp nhất là 45 tuổi. Độ tuổi trung bình theo nghiên cứu của Tang CH là 72 tuổi³. Tôn Thất Minh Trí nghiên cứu trên 31 bệnh nhân độ tuổi trung bình mắc ĐUTX là 60 tuổi². Tuổi là một yếu tố tiên lượng bệnh, cũng là yếu tố để bác sĩ lựa chọn phác đồ điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi đa số là BN nữ (64,9%), nam (35,1%), nam/nữ: 1,84/1. Về chỉ số toàn trạng (ECOG), BN nhóm 2 điểm và 3 điểm chiếm đa số (85,96%). Theo Hệ thống phân giai đoạn Quốc tế (International staging system-ISS), bệnh nhân giai đoạn II và giai đoạn III chiếm ưu thế (43,85% và 45,61%). BN thường được chẩn đoán và nhập viện trong giai đoạn muộn do thời gian chẩn đoán kéo dài, BN được chuyển lên tuyến trên muộn do bệnh khó được phát hiện từ cơ sở y tế tuyến dưới hoặc trải qua quá trình điều trị ở các chuyên khoa

khác dẫn đến điều trị muộn, triệu chứng lâm sàng trầm trọng và điển hình. Tương tự với nghiên cứu trong nước của Hàn Việt Trung, người bệnh nhập viện chẩn đoán với điều trị muộn với triệu chứng lâm sàng trầm trọng và điển hình, tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn III ở mức rất cao⁴. Mức lọc cầu thận trung bình của BN là 54,22 ± 27,96 (ml/p/1,73m²). MLCT < 60 chiếm 57,89%. Các bệnh nhân ĐUTX sản xuất quá nhiều chuỗi nhẹ Ig đơn dòng, khi các chuỗi nhẹ này lọc qua cầu thận sẽ gây độc với thận cùng với phá hủy vùng của nhu mô thận, ảnh hưởng đến MLCT. Kết quả cũng tương ứng với nghiên cứu của Phạm Phương Thảo, chỉ số MLCT luôn ở mức thấp đối với BN ĐUTX, nhóm bệnh nhân có NLR ≥ 2 có MLCT là 16,89 ± 10,76 (ml/p/1,73m²), MLCT của nhóm có NLR < 2 là 24,17 ± 14,8 (ml/p/1,73m²)¹¹. Chỉ số calci trung bình là 2,6mmol/l, Calci máu tăng chiếm 24,56%. Kết quả tương tự với nghiên cứu của Ngô Thị Phương Oanh, chỉ số calci trung bình là 2,65mmol/l, tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi lại biểu hiện calci máu tăng nhiều hơn so với tỷ lệ 18% của tác giả⁵. Tăng calci máu là do sự phá hủy xương gây ra, biểu hiện yếu cơ, táo bón, chán ăn, uống nhiều, tiểu nhiều... Nồng độ LDH huyết thanh cao hơn giá trị bình thường là 247U/L, chiếm tỷ lệ 29,82% BN ĐUTX, LDH là yếu tố tiên lượng quan trọng đối với BN ĐUTX, LDH đánh giá sự luân chuyển của tế bào khối u, việc gia tăng nồng độ LDH là một yếu tố tiên lượng xấu, ảnh hưởng kết quả điều trị⁴. Nồng độ β2M nhóm ĐUTX là 6,26 ± 4,74mg/L, xét trên giá trị tham chiếu là 2,4mg/L, tỷ lệ β2M cao là 82,5% (> 2,4mg/L). Kết quả của nghiên cứu phù hợp với công

bổ của Ortega F và CS (1992), giá trị trung bình của $\beta 2M$ thu được là $7,8 \pm 8,0\text{mg/L}$, tương tự như nghiên cứu của Huỳnh Minh Âu có kết quả nồng độ $\beta 2M$ nhóm ĐUTX là $6,19 \pm 5,32\text{mg/L}$, 83% bệnh nhân có tăng nồng độ $\beta 2M$ ($> 2,4\text{mg/L}$). Tương tự như LDH, $\beta 2M$ là dấu ấn sinh học quan trọng trong việc chẩn đoán ĐUTX^{6, 7}. Lượng huyết sắc tố trung bình của nhóm BN trong nghiên cứu là $80,38 \pm 18,76\text{g/l}$, thấp hơn nhiều so với nhóm chứng có chỉ số trung bình là $140,03 \pm 14,82\text{g/l}$ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu là 98,24%, trong đó thiếu máu nhẹ chiếm 29,82%, thiếu máu trung bình chiếm 54,39% và thiếu máu nặng chiếm 14,03%. Điều này cũng tương tự với tác giả Nguyễn Lan Phương, tỷ lệ thiếu máu là 96,4%⁸. BN ĐUTX thiếu máu do tế bào tương bào ác tính trong tủy xương tăng sinh mạnh, lấn át các tế bào dòng hồng cầu. Cùng với đó, khoang sinh máu bị ảnh hưởng, giảm tiếp xúc với yếu tố kích thích sinh trưởng. Tương bào ác tính tăng sinh khiến cytokin gây viêm tăng, làm giảm sự hấp thu sắt, vận chuyển sắt trong huyết tương.

Về số lượng tiểu cầu, giá trị trung bình của nhóm BN là $202,46 \pm 92,75\text{G/l}$, của nhóm chứng là $249,85 \pm 53,34\text{ G/l}$ ($p < 0,001$), có 33,33% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu thấp, cũng phù hợp với nghiên cứu của Ngô Thị Phương Oanh có kết quả là 34%⁵. Số lượng tiểu cầu giảm do tủy xương bị xâm lấn dẫn đến giảm sản xuất tiểu cầu từ tủy xương.

Về tỷ số NLR ở nhóm BN và nhóm chứng là $0,6 \pm 0,49$ và $1,57 \pm 0,47$ ($p = 0,001$); PLR là $110,92 \pm 66,48$ và $110 \pm 31,09$ ($p = 0,851$); MLR là $0,68 \pm 0,47$ và $0,19 \pm 0,06$ ($p < 0,001$) và NMLR là $0,61 \pm 0,49$ và $1,77 \pm 0,51$.

4.2. Mối liên quan giữa các tỷ số NLR, PLR, MLR và NMLR với một số yếu tố tiên lượng

Một số nghiên cứu nước ngoài như của Lihui Shi, Xinwen Zhang đã cho thấy được NLR, PLR, MLR và NMLR có khả năng tiên lượng đối với các BN mắc ĐUTX^{9, 10}.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng, mặc dù số lượng tiểu cầu của nhóm nghiên cứu giảm đáng kể so với nhóm chứng, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa tỷ lệ PLR của cả 2 nhóm. Điều này có thể do số lượng nhóm nghiên cứu còn ít, bệnh nhân thường đến muộn.

Có sự khác biệt giữa tỷ số NLR, MLR và NMLR giữa 2 nhóm nghiên cứu và nhóm chứng với $p < 0,05$.

Ngưỡng giá trị tối ưu NLR là 1,72 có độ nhạy là 61,4%, độ đặc hiệu là 70,2% ($p = 0,001$). Bệnh nhân có NLR cao cho thấy chỉ số Calci tăng cao, chỉ số đánh giá hoạt động cơ thể (ECOG) và giai đoạn bệnh ở mức cao hơn, NLR không liên quan đến các yếu tố tiên lượng khác như LDH, $\beta 2M$, MLCT. Đối chiếu với nghiên cứu của Lihui Shi, điểm cắt của NLR là 2,04. Kết quả đánh giá rằng NLR tăng cao có liên quan đáng kể đến tiên lượng tiến triển xấu của bệnh nhân (OS- thời gian sống thêm toàn bộ: HR = 2,04, $p < 0,001$; PFS- tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển: HR = 1,96, $p = 0,003$). NLR tăng cao có tương quan với giai đoạn ISS (ISS III VS I-II, OR = 2,23, $p = 0,003$)⁹.

Diện tích dưới đường cong ROC đối với MLR là 0,769. Điểm cắt của MLR là 0,23 có độ nhạy là 70,2%, độ đặc hiệu là 77,2% ($p < 0,001$). Bệnh nhân có MLR $> 0,23$ biểu hiện ở chỉ số Calci, $\beta 2M$, MLCT tăng cao, chỉ số đánh giá hoạt động cơ thể (ECOG) và giai đoạn bệnh ở mức cao hơn, MLR không liên quan đến chỉ số LDH. Theo nghiên cứu của Lihui Shi, ngưỡng giá trị tối ưu của MLR là 0,57. MLR tăng có liên quan đến chỉ tiêu đánh giá OS và PFS kém (OS: HR = 1,58, $p < 0,05$; PFS: R = 1,60, $p < 0,05$)⁹.

Xét tỷ số NMLR có điểm cắt tại 2,02 cùng với độ nhạy là 61,4% và độ đặc hiệu là 75,4% với $p < 0,001$. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,707 (95%CI: 0,610-0,805). Bệnh nhân có NMLR $> 2,02$ có dấu hiệu chỉ số Calci tăng cao, chỉ số đánh giá hoạt động cơ thể (ECOG) và giai đoạn bệnh ở mức cao hơn, NMLR không liên quan đến các chỉ số sinh hóa khác như LDH, $\beta 2M$, MLCT. Theo nghiên cứu của Yanbin Pang, ngưỡng giá trị tối ưu của NMLR là 1,9. Việc áp dụng dấu ấn NMLR vào ISS đã phát huy được hiệu quả, đặc biệt là ở giai đoạn III. Nhóm NMLR thấp có tiên lượng tốt đáng kể so với nhóm NMLR cao ($p < 0,001$). Giá trị NMLR là $1,98 \pm 1,02$ đối với những bệnh nhân có tiên lượng tốt, đáp ứng điều trị, giá trị là $3,26 \pm 2,52$ đối với những bệnh nhân không đáp ứng điều trị, tiên lượng xấu ($p < 0,05$). So với nhóm NMLR cao, nồng độ $\beta 2$ -microglobulin, creatinine huyết thanh và canxi thấp hơn và tỷ lệ đáp ứng điều trị cao hơn ở nhóm NMLR thấp¹².

Về tỷ số PLR, một số nghiên cứu trong và ngoài nước chưa chứng minh được PLR cao đánh giá được các yếu tố tiên lượng trên BN ĐUTX. Nghiên cứu của Lihui Shi cho thấy trong việc khảo sát bao gồm 1560 bệnh nhân, giá trị tiên lượng của PLR chưa được xác nhận (OS: HR=0,89, p>0,05; PFS: HR=0,87, p>0,05)⁹.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu BN ĐUTX tại Bệnh viện Quân y 103 (tuổi trung bình: 68, nam 35,1%), chỉ số toàn trạng chủ yếu ECOG 2-3; giai đoạn chủ yếu 2-3. Ngưỡng giá trị tối ưu của tỷ số NLR, PLR và NMLR trong tiên lượng bệnh là 1,72, 0,23 và 2,02. Các tỷ số NLR, MLR, NMLR tăng cao là các dấu ấn sinh học hữu ích để dự đoán tiên lượng ở bệnh nhân đa u tủy xương. Chưa có bằng chứng đầy đủ về tỷ số PLR trong tiên lượng của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The Global Cancer Observatory (2020) *Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site*. Viet Nam Source: Globocan.
2. Tôn Thất Minh Trí (2023) *Đánh giá kết quả phác đồ VTD kết hợp ghép tế bào gốc tạo máu trong điều trị Đa u tủy xương tại Bệnh viện TW Huế*. Tạp chí Y học Việt Nam 532(đặc biệt), tr. 685-692.
3. Tang CH, Liu HY, Hou HA et al (2018) *Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan, a population based study*. Cancer epidemiology 55: 136-141.
4. Hàn Viết Trung (2021) *Nghiên cứu đặc điểm và giá trị của các yếu tố tiên lượng tới kết quả điều trị của một số phác đồ điều trị đa u tủy xương từ 2015-2018*. Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
5. Ngô Thị Phương Oanh (2023) *Nghiên cứu một số chỉ số xét nghiệm của bệnh nhân đa u tủy xương chuỗi nhẹ tại Bệnh viện Bạch Mai*. Tạp chí Y học Việt Nam 530(2), tr. 146-150.
6. Ortega F, Gonzalez M, Moro MJ, Gascon A, Duarte I, Martin M, & Sanz M (1992) *Prognostic effect of beta 2-microglobulin in multiple myeloma*. Medicina clinica 99(17): 645-648.
7. Huỳnh Minh Âu (2022) *Nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ Beta 2-microglobulin và nồng độ urê, creatinin, acid uric trong huyết tương ở bệnh nhân đa u tủy xương*. Tạp chí Y học Việt Nam 509(2), tr. 59-64.
8. Nguyễn Lan Phương (2016) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh đa u tủy xương chuỗi nhẹ tại Viện Huyết học - Truyền máu TW*. Đề tài cấp cơ sở, Viện Huyết Học - Truyền máu TW.
9. Shi L, Qin X, Wang H, Xia Y, Li Y, Chen X, Shang L, Tai YT, Feng X, Acharya P, Acharya C, Xu Y, Deng S, Hao M, Zou D, Zhao Y, Ru K, Qiu L, An G (2016) *Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma*. Oncotarget 8(12): 18792-18801. doi: 10.18632/oncotarget.13320.
10. Zhang X, Duan J, Wen Z, Xiong H, Chen X, Liu Y, Liao K, Huang C (2021) *Are the derived indexes of peripheral whole blood cell counts (NLR, PLR, LMR/MLR) clinically significant prognostic biomarker in multiple myeloma? A systematic review and meta-analysis*. Front Oncol 11:766672. doi: 10.3389/fonc.2021.766672.
11. Phạm Phương Thảo (2023) *Mối liên quan giữa tỉ số của một số tế bào máu với mức lọc cầu thận ở bệnh nhân đa u tủy xương có suy thận được điều trị ở Bệnh viện Bạch Mai*. Tạp chí Y dược lâm sàng 108. 18(3), tr. 49-55.
12. Pang Y, Shao H, Yang Z, Fan L, Liu W, Shi J, Wang Y, Han Y, Yang L (2020) *The (Neutrophils + Monocyte)/Lymphocyte Ratio Is an Independent Prognostic Factor for Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Treated With BCD Regimen*. Front Oncol 10:1617. doi: 10.3389/fonc.2020.01617.
13. Nguyễn Vũ Bảo Anh (2022) *Bệnh đa u tủy xương, Bệnh học nội khoa*. Nhà xuất bản Y học; tr. 543-544.