BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

HÀN VIẾT TRUNG

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM VÀ GIÁ TRỊ CỦA CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG TỚI KẾT QUẢ CỦA MỘT SỐ PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ ĐA U TỦY XƯƠNG TỪ 2015 - 2018

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

----*----**

HÀN VIẾT TRUNG

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM VÀ GIÁ TRỊ CỦA CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG TỚI KẾT QUẢ CỦA MỘT SỐ PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ ĐA U TỦY XƯƠNG TỪ 2015 - 2018

Chuyên ngành : Huyết học và Truyền máu

Mã số : 62.72.01.51

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. VŨ MINH PHƯƠNG

HÀ NỘI - 2021

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Hàn Viết Trung**, nghiên cứu sinh khóa 34 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Huyết học – Truyền máu, xin cam đoan:

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

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

Hà Nội, ngày 10 tháng 01 năm 2021

Người viết cam đoan

Hàn Viết Trung

CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
CAR-T Cell	Chimeric Antigen Receptor T-cell	Tế bào lympho T chứa thụ thể kháng nguyên dạng khảm
CRAB		Tổn thương cơ quan đích của ĐUTX
CRP	C-Reactive Protein	Protein C phản ứng
CS		Cộng sự
ĐUTX		Đa u tủy xương
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Chỉ số toàn trạng theo nhóm hợp tác ung thư học phía Đông
FDA	Food and Drug Administration	Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization	Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ
FLCr	Free Light Chain Ratio	Tỷ lệ chuỗi nhẹ tự do
Hb	Hemoglobin	Huyết sắc tố
HHTM		Huyết học – Truyền máu
HR	Hazard ratio	Tỷ suất ngẫu nhiên
IMWG	International Myeloma Working Group	Hiệp hội Nghiên cứu Đa u tủy xương quốc tế
ISS	International Stage System	Hệ thống phân chia giai đoạn quốc tế
KĐU		Không đáp ứng
LBHT		Lui bệnh hoàn toàn
LBMP		Lui bệnh một phần
LBMPRT		Lui bệnh một phần rất tốt
LBTT		Lui bệnh tối thiểu
LDH	Lactat Dehydrogenase	Lactat Dehydrogenase
MGUS	Monoclonal gammopathy of undetermined significance	Bệnh tăng đơn dòng gammaglobumin không điển hình
MPI	Myeloma prognostic index	Nguy cơ phối hợp đa yếu tố
MPT		Phác đồ hóa chất Melphalan

		prednisolon thalidomide
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Chụp cộng hưởng từ
NCCN	National comprehensive cancer network	Mạng lưới Ung thư Quốc gia Mỹ
NB		Người bệnh
NK	Natural killer cell	Tế bào diệt tự nhiên
NLR	Neutrophil/Lymphocyte rate	Tỷ lệ số lượng bạch cầu trung tính/số lượng lymphô
NST		Nhiễm sắc thể
OS	Overal survival	Thời gian sống thêm toàn bộ
PCLi	Plasma Cell Labeling Index	Chỉ số tăng sinh và tích luỹ các tế bào dòng tương bào bất thường trong tủy xương (tỷ lệ tế bào plasma ở pha S của chu kỳ tế bào)
PFS	Progession free survival	Thời gian sống bệnh không tiến triển
R-ISS	Revised International Stage System	Hệ thống phân chia giai đoạn quốc tế sửa đổi
SLTC		Số lượng tiểu cầu
SMM	Smouldering myeloma	Đa u tủy xương thể tiềm tàng
TGF-b	Transforming growth factor b	Yếu tố tăng sinh chuyển dạng beta
TNF- a	Tumor necrosis factor a	Yếu tố hoại tử khối u alpha
VAD		Bortezomib (Velcade) – Adriamycin – Dexamethasone
VCD		Bortezomib (Velcade) – Cyclophosphamide – Dexamethasone
VD		Bortezomib (Velcade)-Dexamethasone
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Yếu tố tăng trưởng nội mạch
VRD		Phác đô hóa chất Bortezomib (Velcade) – Remicade (Lenalidomide) – Dexamethasone
VTD		Phác đô hóa chất Bortezomib (Velcade) – Thalidomide –

Dexamethasone

β2M β2 Microglobumin

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3
1.1. Sơ lược về lịch sử và bệnh nguyên, bệnh sinh 3
1.1.1. Sơ lược lịch sử bệnh 3
1.1.2. Dịch tễ học 5
1.1.3. Sinh bệnh học đa u tủy xương 6
1.1.4. Sinh bệnh học của tổn thương cơ quan cuối cùng 8
1.1.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh ĐUTX 13
1.1.6. Chẩn đoán phân biệt[1] 14
1.2. Các yếu tố tiên lượng trong Đa u tủy xương 15
1.2.1. Các bất thường di truyền 15
1.2.2. Các yếu tố tiên lượng lâm sàng 20
1.2.3. Các yếu tố tiên lượng huyết học 20
1.2.4. Các yếu tố tiên lượng sinh hóa 22
1.2.5. Theo các nhóm yếu tố tiên lượng 25
1.2.6. Một số nghiên cứu về các yếu tố tiên lượng ở Việt Nam 29
1.3. Điều trị bệnh Đa u tủy xương 30
1.3.1. Tổng quan lịch sử điều trị bệnh Đa u tủy xương 30
1.3.2. Các thuốc điều trị bệnh đa u tủy xương 31
1.3.3. Các phác đồ điều trị bệnh nhân mới chẩn đoán ĐUTX 35
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 37
2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu 37
2.2. Đối tượng nghiên cứu 37
2.3. Phương pháp nghiên cứu 38
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu 38
2.3.2. Cỡ mẫu 39

2.3.3. Phương pháp chọn mẫu 39
2.3.4. Biến số và chỉ số 40
2.3.5. Vật liệu nghiên cứu 43
2.3.6. Các kỹ thuật xét nghiệm trong nghiên cứu 44
2.4. Các tiêu chuẩn phân loại và đánh giá sử dụng trong nghiên cứu 47
2.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán theo IMWG 2014 47
2.4.2. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị ĐUTX theo IMWG 48
2.4.3. Các phác đồ điều trị được áp dụng 50
2.4.4. Tiêu chuẩn nguy cơ phối hợp đa yếu tố MPI 54
2.5. Thu thập số liệu 54
2.5.1. Thông tin cần thu thập 54
2.5.2. Sai số và khống chế sai số 55
2.6. Phân tích và xử lý số liệu 55
2.7. Đạo đức nghiên cứu 57
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 59
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu 59
3.1.1. Đặc điểm người bệnh phân bố theo tuổi 59
3.1.2. Đặc điểm người bệnh phân bố theo giới 60
3.1.3. Đặc điểm tình trạng lâm sàng người bệnh theo thang điểm phân loại của Eastern Cooperative Oncology Group 60
3.1.4. Đặc điểm phân loại theo thể bệnh 61
3.1.5. Đặc điểm phân loại theo phân độ ISS 61
3.1.6. Đặc điểm phân loại theo phác đồ điều trị 61
3.2. Các yếu tố tiên lượng người bệnh ĐUTX 62
3.2.1. Đặc điểm yếu tố di truyền 62
3.2.2. Các yếu tố tiên lượng lâm sàng 65
3.2.3. Các yếu tố tiên lượng huyết học 67
3.2.4. Các yếu tố tiên lượng sinh hóa 68
3.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng và hiệu quả điều trị. 69

3.3.1. Kết quả điều trị chung 69
3.3.2. Mối liên quan giữa các yếu tố và phác đồ điều trị với hiệu quả điều trị ... 70
3.3.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng tới thời gian OS và PFS 76
3.3.4. Nguy cơ tử vong theo các yếu tố tiên lượng 85
3.3.5. Nguy cơ tiến triển theo các yếu tố tiên lượng 90
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN 94
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu 94
4.1.1. Đặc điểm người bệnh phân bố theo tuổi 94
4.1.2. Đặc điểm người bệnh phân bố theo giới 95
4.1.3. Đặc điểm tình trạng lâm sàng người bệnh phân loại theo thang điểm của Eastern Cooperative Oncology Group 95
4.1.4. Đặc điểm phân loại theo thể bệnh 96
4.1.5. Đặc điểm phân loại theo ISS 97
4.2. Các yếu tố tiên lượng người bệnh ĐUTX 98
4.2.1. Đặc điểm yếu tố di truyền 98
4.2.2. Đặc điểm tiên lượng theo các yếu tố huyết học 102
4.2.3. Đặc điểm tiên lượng theo các yếu tố sinh hóa 103
4.2.4. Đặc điểm tiên lượng theo nhóm các yếu tố nguy cơ 104
4.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng và hiệu quả điều trị 105
4.3.1. Kết quả điều trị chung 105
4.3.2. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với hiệu quả điều trị 107
4.3.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với thời gian OS và PFS 113
4.3.4. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ với nguy cơ tử vong 129
KẾT LUẬN 138
KIẾN NGHỊ 140
DANH MỤC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Phân loại giai đoạn theo Durie- Salmon 25
Bảng 1.2. Phân chia giai đoạn theo International Stage System 26
Bảng 1.3. Phân chia giai đoạn International Stage System cập nhật 27
Bảng 1.4. Các nhóm thuốc điều trị ĐUTX 31
Bảng 2.1. Bảng chỉ số lâm sàng ECOG theo thang điểm của WHO 40
Bảng 2.2. Các phác đồ thuốc mới 50
Bảng 2.3. Các phác đồ cổ điển 52
Bảng 2.4. Các tính điểm phân loại bệnh nhân theo MPI 54
Bảng 3.1. Đặc điểm phân loại người bệnh theo thang điểm ECOG 60
Bảng 3.2. Đặc điểm phân loại người bệnh theo thể bệnh 61
Bảng 3.3. Đặc điểm phân loại người bệnh theo phân nhóm ISS 61
Bảng 3.4. Tỷ lệ điều trị theo các phác đồ 61
Bảng 3.5. Kết quả NST tế bào tủy xương trên nhuộm băng 62
Bảng 3.6. Giảm số lượng NST tế bào tủy xương người bệnh ĐUTX 62
Bảng 3.7. Tăng số lượng NST tế bào tủy xương người bệnh ĐUTX 62
Bảng 3.8. Kết quả phân tích đột biến NST bằng kỹ thuật FISH 64
Bảng 3.9. Phân loại theo Mayo Clinic 64
Bảng 3.10. Phân loại theo giai đoạn R-ISS 65
Bảng 3.11. Các yếu tố tiên lượng lâm sàng 65
Bảng 3.12. Các yếu tố tiên lượng huyết học 67
Bảng 3.13. Các yếu tố tiên lượng sinh hóa 68
Bảng 3.14. Tỷ lệ đáp ứng sau 4 đợt điều trị 69
Bảng 3.15. Tỷ lệ đáp ứng điều trị theo đột biến NST 70
Bảng 3.16. Mối liên quan giữa yếu tố tuổi đến đáp ứng điều trị 71
Bảng 3.17. Mối liên quan giữa yếu tố chỉ số lâm sàng đến đáp ứng điều trị.. 71
Bảng 3.18. Phân tích đơn biến các yếu tố huyết học đến đáp ứng điều trị..... 73

Bảng 3.19. Phân tích đơn biến các yếu tố sinh hóa đến đáp ứng điều trị 74
Bảng 3.20. Mối liên quan giữa phác đồ điều trị đến đáp ứng điều trị 74
Bảng 3.21. Mối liên quan giữa phân nhóm theo MPI tới đáp ứng điều trị..... 75
Bảng 3.22. Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng đến đáp ứng điều trị 75
Bảng 3.23. Tỷ số nguy cơ tử vong giữa các yếu tố tiên lượng di truyền theo phân tích đơn biến Cox 85
Bảng 3.24. Tỷ số nguy cơ tử vong giữa các yếu tố tiên lượng lâm sàng theo phân tích đơn biến Cox 85
Bảng 3.25. Tỷ số nguy cơ tử vong giữa các yếu tố tiên lượng huyết học theo phân tích đơn biến Cox 86
Bảng 3.26. Tỷ số nguy cơ tử vong giữa các nhóm phân loại theo các yếu tố tiên lượng hóa sinh theo phân tích đơn biến Cox 86
Bảng 3.27. Tỷ số nguy cơ tử vong giữa các nhóm phân loại theo phác đồ theo phân tích đơn biến Cox 87
Bảng 3.28. Tỷ số nguy cơ tử vong giữa các nhóm phân loại theo MPI theo phân tích đơn biến Cox 87
Bảng 3.29. Tỷ số nguy cơ tử vong phối hợp các yếu tố tiên lượng theo phân tích đa biến Cox 89
Bảng 3.30. Tỷ số nguy cơ tiến triển bệnh theo các yếu tố tiên lượng di truyền theo phân tích đơn biến Cox 90
Bảng 3.31. Tỷ số nguy cơ tiến triển bệnh giữa các yếu tố tiên lượng lâm sàng theo phân tích đơn biến Cox 90
Bảng 3.32. Tỷ số nguy cơ tiến triển bệnh giữa các yếu tố tiên lượng huyết học theo phân tích đơn biến Cox 91
Bảng 3.33. Tỷ số nguy cơ tiến triển bệnh giữa các yếu tố tiên lượng hóa sinh theo phân tích đơn biến Cox 91

Bảng 3.34. Tỷ số nguy cơ tiến triển bệnh giữa các nhóm phân loại theo phác đồ theo phân tích đơn biến Cox 93
Bảng 3.35. Tỷ số nguy cơ tiến triển bệnh giữa các nhóm phân loại theo MPI theo phân tích đơn biến Cox 93
Bảng 4.1. So sánh đặc điểm người bệnh theo tuổi giữa một số nghiên cứu... 94
Bảng 4.2. So sánh đặc điểm người bệnh theo giới giữa một số nghiên cứu... 95
Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ đột biến cấu trúc NST với một số nghiên cứu khác.. 99
Bảng 4.4. So sánh đặc điểm phân loại người bệnh theo Mayo Clinic với một số nghiên cứu khác..... 100
Bảng 4.5. So sánh tỷ lệ người bệnh theo giai đoạn R-ISS với một số nghiên cứu khác 101
Bảng 4.6. Bảng so sánh mối liên quan giữa phác đồ điều trị tới hiệu quả điều trị với một số nghiên cứu khác 110
Bảng 4.7. So sánh mối liên quan giữa phân nhóm nguy cơ theo ISS, R-ISS tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác..... 113
Bảng 4.8. So sánh mối liên quan giữa tuổi tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác 114
Bảng 4.9. So sánh mối liên quan giữa ECOG tới thời gian OS, PFS so với một số nghiên cứu khác..... 116
Bảng 4.10. So sánh mối liên quan giữa tỷ lệ tương bào trong tủy xương tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác..... 117
Bảng 4.11. So sánh mối liên quan giữa chỉ số Hemoglobin tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác 118
Bảng 4.12. So sánh mối liên quan giữa NLR tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác 118
Bảng 4.13. So sánh mối liên quan giữa SLTC tới OS, PFS và HR với một số nghiên cứu khác 119

Bảng 4.14. So sánh mối liên quan giữa nồng độ β2M huyết thanh tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác 120
Bảng 4.15. So sánh mối liên quan giữa nồng độ Creatinin huyết thanh tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác 121
Bảng 4.16. So sánh mối liên quan giữa FLCr tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác 122
Bảng 4.17. Bảng so sánh mối liên quan giữa nồng độ Calci huyết thanh tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác 123
Bảng 4.18. Bảng so sánh mối liên quan giữa nồng độ LDH huyết thanh tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác 124
Bảng 4.19. Bảng so sánh mối liên quan giữa đa yếu tố nguy cơ tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác 125
Bảng 4.20. Bảng so sánh mối liên quan giữa phác đồ điều trị tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác 127
Bảng 4.21. Mối liên quan giữa đột biến NST với nguy cơ tử vong 129
Bảng 4.22. Mối liên quan giữa tuổi với nguy cơ tử vong 130
Bảng 4.23. Mối liên quan giữa ECOG với nguy cơ tử vong 130
Bảng 4.24. Mối liên quan giữa tỷ lệ tương bào với nguy cơ tử vong. 131
Bảng 4.25. Mối liên quan giữa Hb với nguy cơ tử vong 132
Bảng 4.26. Mối liên quan giữa NLR với nguy cơ tử vong 132
Bảng 4.27. Mối liên quan giữa SLTC với nguy cơ tử vong 133
Bảng 4.28. Mối liên quan giữa nồng độ β2M với nguy cơ tử vong 134
Bảng 4.29. Mối liên quan giữa nồng độ Creatinin với nguy cơ tử vong 134
Bảng 4.30. Mối liên quan giữa FLCr huyết thanh với nguy cơ tử vong..... 135
Bảng 4.31. Mối liên quan giữa nồng độ Calci với nguy cơ tử vong..... 135
Bảng 4.32. Mối liên quan giữa nồng độ LDH với nguy cơ tử vong..... 136
Bảng 4.33. Các yếu tố tiên lượng liên quan nguy cơ tử vong theo phân tích đa biến Cox 136

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm phân loại người bệnh theo tuổi 59
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm người bệnh phân bố theo giới tính 60
Biểu đồ 3.3. Thời gian OS của NB ĐUTX 69
Biểu đồ 3.4. Thời gian PFS của NB ĐUTX..... 69
Biểu đồ 3.5.Thời gian OS và PFS theo phân nhóm Mayo Clinic 76
Biểu đồ 3.6. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm R-ISS 76
Biểu đồ 3.7. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm tuổi..... 77
Biểu đồ 3.8. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm ECOG 77
Biểu đồ 3.9. Thời gian OS và PFS theo tỷ lệ tương bào tủy xương 79
Biểu đồ 3.10. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm nồng độ Hb 79
Biểu đồ 3.11. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm NLR 80
Biểu đồ 3.12. Thời gian OS và PFS theo SLTC 80
Biểu đồ 3.13. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm nồng độ Albumin..... 81
Biểu đồ 3.14. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm nồng độ β2M 81
Biểu đồ 3.15. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm nồng độ Creatinin 82
Biểu đồ 3.16. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm FLCr 82
Biểu đồ 3.17. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm nồng độ Calci 83
Biểu đồ 3.18. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm nồng độ LDH..... 83
Biểu đồ 3.19. Thời gian OS và PFS theo phác đồ điều trị..... 84
Biểu đồ 3.20. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm MPI 84

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Bệnh học của ĐUTX được mô tả bởi hai quá trình tuần tự 6
Hình 1.2. Sinh bệnh học của tổn thương cơ quan cuối cùng 8
Hình 1.3. Tổn thương xương trên xạ hình xương toàn thân. 9
Hình 1.4. Tổn thương xương trên X.Quang xương 10
Hình 1.5. Cơ chế tổn thương xương trong Đa u tủy xương 11
Hình 1.6. Tủy xương người bệnh Đa u tủy xương 12
Hình 1.7. Tổn thương trụ thận 13
Hình 1.8. Bất thường số lượng NST trong bệnh ĐUTX 16
Hình 1.9. Bất thường NST trong bệnh Đa u tủy xương 17
Hình 1.10. Bất thường NST bằng phương pháp FISH 18
Hình 1.11. Lịch sử phát triển bệnh Đa u tủy xương 30
Hình 1.12. Các thuốc mới trong điều trị Đa u tủy xương 32
Hình 1.13. Đặc điểm hóa học và cơ chế của thuốc ức chế proteasome 20S ... 33
Hình 1.14. Các thuốc nhắm đích điều trị Đa u tủy xương 34
Hình 1.15. Cơ chế tác dụng của Panobinostat[137] và Car-T Cell 34
Hình 1.16. Hướng dẫn điều trị bệnh nhân mới chẩn đoán ĐUTX 35
Hình 1.17. Hướng dẫn điều trị bệnh nhân ĐUTX mới tại Việt Nam 36

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tuỷ xương (ĐUTX, Kahler) là một bệnh ác tính dòng lympho đặc trưng bởi sự tích lũy các tương bào (Tế bào dòng plasmo) trong tủy xương, sự có mặt của globulin đơn dòng trong huyết thanh và/hoặc trong nước tiểu gây tổn thương các cơ quan[1]. Bệnh ĐUTX chiếm khoảng 1-2% bệnh lý ung thư nói chung và 17 % bệnh lý ung thư hệ tạo máu nói riêng tại Mỹ[2], tại Việt Nam bệnh chiếm khoảng 10% các bệnh lý ung thư hệ thống tạo máu[3]. Có khoảng 160.000 ca bệnh ĐUTX mới mắc và là nguyên nhân dẫn đến tử vong của 106.000 người bệnh trên toàn thế giới năm 2016[4].

Bệnh học của bệnh ĐUTX là một quá trình phức tạp dẫn đến sự nhân lên của một dòng tế bào ác tính có nguồn gốc từ tủy xương. Giả thuyết được nhiều nghiên cứu ủng hộ nhất đó là ĐUTX phát triển từ bệnh tăng đơn dòng gamma globulin không điển hình (MGUS)[5]. Sự tăng sinh tương bào ác tính ảnh hưởng đến quá trình phát triển bình thường của các dòng tế bào máu như hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Sự phá hủy cấu trúc tủy xương dẫn đến các biến chứng loãng xương gẫy xương, tăng canxi máu và suy thận...[6].

Sự phát triển của khoa học đặc biệt là các kỹ thuật huyết học như di truyền phân tử, gen,… nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán đã được cập nhật nhằm mục đích giúp các nhà lâm sàng chẩn đoán sớm, phân nhóm các yếu tố tiên lượng,... Phân loại giai đoạn dựa vào bất thường NST và ngày càng có giá trị, tuy nhiên việc chẩn đoán đó phụ thuộc vào trình độ kỹ thuật và tỷ lệ tương bào chưa thể đảm bảo ở những nước đang phát triển, vì vậy nhằm mục đích thay thế yếu tố di truyền bằng yếu tố tiên lượng phù hợp để đánh giá mối liên quan đến hiệu quả điều trị người bệnh ĐUTX, nhiều nghiên cứu đã áp dụng các yếu tố tiên lượng độc lập khác nhau rồi áp dụng thành bộ chỉ số đa biến các yếu tố tiên lượng MPI như Calci, LDH, NLR, Hb, FLCr,… của các tác giả Kim DS và CS[7], Romano A và CS[8], Snozek CLH và CS[9], Iriuchishima H và CS[10].

Cùng với quá trình chẩn đoán và phân loại, nhiều phương thức điều trị cũng được đưa ra, khởi đầu từ những năm 1950 bằng corticoid và Melphalan, cho đến nay bên cạnh các phác đồ kinh điển như VAD, MPT, TD… đã có nhiều phác đồ điều trị khác nhau như ghép tế bào gốc, Bortezomid, VCD …. Các thuốc điều hòa miễn dịch như Thalidomide, Lenalidomide, Pomalidomide, các chất ức chế proteasome (Bortezomid), Ixazomib (Ninlaro) – Carfilzomib (Kyprolis) các kháng thể đơn dòng Anti CD38: Daratuzumab – Isatuximab; Anti SLAMF7 (CS1): Elotuzumab (Empilicil); Anti CD40: Dacetuzumab; Anti IL6: Siltuximab... bằng các cơ chế khác nhau, sử dụng đơn độc hoặc phối hợp tạo thành các phác đồ đã cải thiện tỷ lệ đáp ứng và giảm tỷ lệ tái phát sớm của bệnh, ghép tế bào gốc tự thân được điều kiện hóa bởi Melphalan ở nhóm đủ điều kiện là phương pháp điều trị tối ưu cho người bệnh ĐUTX.

Sự phát triển các phương pháp điều trị cùng với các thuốc hỗ trợ và giảm nhẹ các biến chứng ngày càng được áp dụng rộng rãi đã cải thiện chất lượng cuộc sống, đồng thời kéo dài thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm nói chung, tuy nhiên bệnh hiện nay vẫn khó điều trị khỏi.

Nhằm cập nhật những thay đổi về quan điểm chẩn đoán, phân nhóm nguy cơ, tiên lượng và điều trị ĐUTX để góp phần giúp các bác sĩ lâm sàng có thêm thông tin về vai trò của các yếu tố tiên lượng liên quan đến hiệu quả điều trị và thời gian sống thêm của bệnh ĐUTX. Chúng tôi tiến hành đề tài **"Nghiên cứu đặc điểm và giá trị của các yếu tố tiên lượng tới kết quả của một số phác đồ điều trị Đa u tủy xương từ 2015 - 2018"** với mục tiêu:

1. *Nghiên cứu đặc điểm các yếu tố tiên lượng ở người bệnh Đa u tủy xương.*
2. *Nghiên cứu giá trị của các yếu tố tiên lượng đó tới kết quả của một số phác đồ điều trị Đa u tủy xương tại Bệnh viện Bạch Mai 2015 - 2018.*

CHƯƠNG 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Sơ lược về lịch sử và bệnh nguyên, bệnh sinh

1.1.1. Sơ lược lịch sử bệnh

Năm 1844 Samuel Solley mô tả ca bệnh đầu tiên[11], năm 1845 Tiến sĩ William Macintyre mô tả và ghi nhận một hội chứng "mollities và fragilitas ossium" trong đó tủy xương được thay thế bởi một cấu trúc mềm, màu đỏ và dễ gẫy của người bệnh McBean.

Thuật ngữ "Đa u tủy xương" được đặt ra năm 1873 bởi Rustizky[11]. Năm 1889, Otto Kahler mô tả một bác sỹ nam 46 tuổi, bị bệnh và công bố các biểu hiện thường gặp của bệnh do đó bệnh ĐUTX còn được mang tên là Kahler[11].

Năm 1928, Geschickter và Copeland đã ghi nhận nhóm 13 ca người bệnh ĐUTX và thống kê 412 ca bệnh đã được ghi nhận theo lý thuyết từ năm 1848. Báo cáo cho thấy tỷ lệ ở nam cao hơn nữ, thời gian sống thêm trung bình khoảng 2 năm với các triệu chứng: (a) sự tham gia của tổ chức tủy xương, (b) gãy xương bệnh lý, (c) protein Bence Jones niệu gặp trong 65%, (e) thiếu máu 77% và (f) bệnh thận mạn tính. Năm 1931, Magnus-Levy mô tả bệnh amyloidosis như một biến chứng của ĐUTX[11].

Điện di huyết thanh được mô tả bởi Tiselius năm 1937[11]. Longsworth và CS đã áp dụng sự chênh lệch điện thế để mô tả sự cao thấp theo các điểm[11].

Năm 1961 Waldenström nhấn mạnh tầm quan trọng của sự khác biệt giữa các bệnh tự miễn dịch đơn dòng và đa dòng[11]. 1964 Cyclphosphamide được phát hiện điều trị bệnh có hiệu quả tương tự Melphalan[11]. Năm 1973 nghiên cứu của Costa và CS chứng minh sự phối hợp của Melphalan và prednisolon có hiệu quả rõ rệt trong điều trị bệnh[12].

Trong danh pháp của WHO (1972), Mathé và Rappaport định nghĩa bệnh ĐUTX là bệnh "ung thư hệ thống tương bào", ở các mức độ biệt hoá khác nhau gây ra u có tính chất khu trú hoặc lan tỏa, chủ yếu vào tủy xương. Bệnh thường kết hợp với hiện tượng tăng Ig đơn dòng (IgG, IgA, IgD, hoặc protein chuỗi nhẹ trong huyết thanh và nước tiểu)[11]. Durie - Salmon mô tả các đánh giá chỉ số khối u hay giai đoạn vào 1975, phân loại giai đoạn theo Durie - Salmon thành 3 giai đoạn và thêm chức năng thận (I, II, III, A hoặc B)[13].

Năm 1982, ca ghép tế bào gốc đầu tiên được tiến hành[11]. Giai đoạn 1984–1986 ghép tế bào gốc đồng loài đầu tiên được triển khai để điều trị bệnh, năm 1986–1996 nhiều nghiên cứu chứng minh hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân, các nghiên cứu chỉ rõ ưu thế tuyệt đối của hóa chất phối hợp ghép tế bào gốc tự thân so với điều trị hóa chất thông thường[14], bên cạnh đó việc phát hiện đột biến mất đoạn NST 13 (del 13) là yếu tố tiên lượng xấu kể cả những người bệnh được ghép tế bào gốc[15].

Năm 2000 lần đầu tiên các nghiên cứu cho thấy các hướng điều trị bệnh ĐUTX do sự phối hợp của các thuốc thế hệ sau của Thalidomide, Arsenic, và đặc biệt sự ra đời của chất ức chế Proteasome (Velcade - 2003) được FDA (Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) chấp thuận được sử dụng rộng rãi[16]. Phác đồ phối hợp có Bortezomib như VTD hay VD cho thấy hiệu quả vượt trội so với các phác đồ truyền thống VAD, MP trước đây[17,18].

Năm 2005, Hệ thống phân chia giai đoạn quốc tế (International Staging System - ISS) ra đời đã tạo bước ngoặt lớn và thuận lợi trong việc phân chia giai đoạn bệnh có thể áp dụng rộng rãi các trung tâm trên thế giới[19]. Năm 2006, Lenalidomide được FDA chấp thuận sử dụng cho người bệnh ĐUTX[20]. Năm 2009 được đánh dấu với chất ức chế HDAC, Panobinostat và thuốc Pomalidomide ra đời[11]. Phát triển thuốc kháng thể đơn dòng Elotuzumab và vai trò của việc điều trị duy trì Lenalidomide và vai trò của Zoledronic acid (Zometa) trong điều trị biến chứng loãng xương / Tăng calci[11].

Năm 2012, Carfilzomib (Kyprolis)[21] và năm 2013 Pomalidomide được FDA phê duyệt để điều trị bệnh[22]. Năm 2014 IMWG đưa ra tiêu chuẩn mới cập nhật chẩn đoán ĐUTX trong đó nhóm ĐUTX thầm lặng nguy cơ cao nằm trong nhóm người bệnh cần điều trị[23]. Năm 2015 FDA phê duyệt Panobinostat[24], Ixazomib[25] và đưa kháng thể đơn dòng Daratumumab điều trị bệnh[26], IMWG cập nhật đột biến NST bằng phương pháp FISH phối hợp với ISS kinh điển trở thành yếu tố tiên lượng R-ISS[27].

1.1.2. Dịch tễ học

Theo Hiệp hội ung thư quốc gia Mỹ (NCI), tỷ lệ ĐUTX chiếm 1-2% số bệnh ung thư và khoảng 17% ung thư hệ tạo máu, tỷ lệ mắc bệnh hàng năm 4-5/100.000 dân[2]. Khoảng 32.110 ca mới mắc và hiện có khoảng 100.000 người bệnh đang điều trị, có khoảng 12.960 người chết (6.990 nam và 5.970 nữ) vì bệnh ĐUTX trong năm 2019[2]. Bệnh có thể gặp ở mọi chủng tộc, tỷ người da đen cao gấp 2-3 so với da trắng[28,29]. Tỷ lệ nam/nữ là 1,44:1[2]. Bệnh thường gặp ở lứa tuổi trung niên và người già, bệnh tăng dần theo tuổi, độ tuổi mắc bệnh trung bình ở nam là 69 và nữ là 71, < 5 % dưới 40 tuổi[30]. Người bệnh chẩn đoán không điều trị thì thời gian sống thêm là 6 tháng[31]. Tỷ lệ sống sau 5 năm là 50% trong đó nhóm nguy cơ chuẩn là 72% và nhóm nguy cơ cao là gần 50%[2].

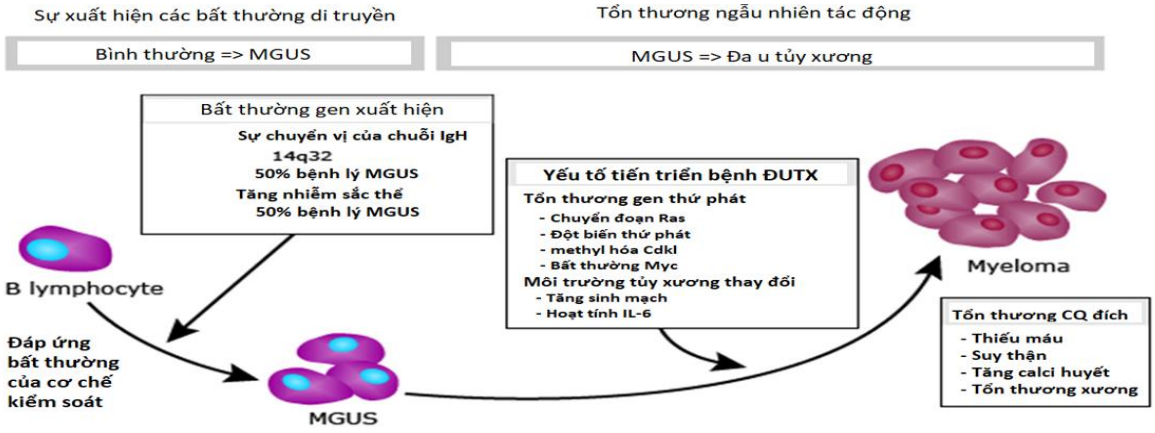
Kết quả công bố tại một số quốc gia cho thấy: Tỷ lệ mắc là 0,6/100.000 tại Trung Quốc[32]. Tại Nhật Bản giai đoạn 1975 - 2010 tỷ lệ mắc đã tăng từ 0,92 lên 5,2/100 000 nam và từ 0,81 lên 4,8/100 000 ở nữ[33]. Ở Đài Loan là 1,74/100.000 trong 2007 - 2012[34]. Ở các nước Liên minh châu Âu năm 2012 tỷ lệ này trung bình là 5,5/ 100.000 ở nam và 3,7/100.000 ở nữ[35].

Ở Việt Nam tỷ lệ người bệnh được chẩn đoán ĐUTX này càng gia tăng. Năm 1991- 1996 có 44 người bệnh được chẩn đoán tại Viện HHTM Trung Ương - Bệnh viện Bạch Mai[36], tại khoa HHTM từ T1/2010 – T6/2012 có 127 người bệnh mới được chẩn đoán[37], nghiên cứu này của chúng tôi trong giai đoạn T1/2015 đến T12/2018 có 289 người bệnh mới được chẩn đoán ĐUTX.

1.1.3. Sinh bệnh học đa u tủy xương

Bệnh học của bệnh ĐUTX là một quá trình phức tạp dẫn đến sự nhân lên của một tế bào ác tính có nguồn gốc tủy xương. Giả thuyết được ủng hộ nhất là ĐUTX phát triển từ bệnh tăng đơn dòng gammaglobumin không điển hình (MGUS)[5]. Bệnh MGUS gặp khoảng 3% ở > 50 tuổi, 1% MGUS sẽ tiến triển thành ĐUTX mỗi năm[5,38]. Khi bệnh tăng globumin đơn dòng tiến triển bằng các tổn thương cơ quan đích: suy thận, thiếu máu, tổn thương xương hay tăng calci, bệnh được chẩn đoán là ĐUTX[39], một số trường hợp không có triệu chứng tổn thương cơ quan đích được gọi là ĐUTX thể tiềm tàng (SMM)[39].

Bệnh ĐUTX được tiến triển qua 2 quá trình tuần tự[40], khởi phát bệnh MGUS và sự tiến triển từ MGUS sang ĐUTX. Từ tế bào tương bào bất thường đã phát sinh bệnh MGUS, tuy nhiên quá trình đó là chưa đủ, từ bệnh MGUS tiến triển thành ĐUTX còn xảy ra bất thường di truyền mới phát sinh hoặc thay đổi vi môi trường tủy xương[41].



Hình 1.1. Bệnh học của ĐUTX được mô tả bởi hai quá trình tuần tự[42]

Modified with permission from: Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clin Cancer Res 2009; 15:5606. Copyright © 2009 American Academy for Cancer Research.

1.1.3.1. Cơ chế bệnh sinh ĐUTX

- **Khởi phát bệnh MGUS**

Bước đầu trong quá trình phát triển của bệnh ĐUTX là sự hình thành bệnh MGUS. Những bất thường về tế bào đóng một vai trò quan trọng trong

sự phát triển của bệnh MGUS. Hầu hết, các trường hợp MGUS và ĐUTX có bất thường về nhiễm sắc thể có thể được phát hiện bằng FISH[42,43].

Đáp ứng miễn dịch ban đầu dẫn đến sự hình thành các kháng thể IgM. Khi tiếp xúc với cùng một kháng nguyên đã có một "chuyển đổi lớp" xảy ra chuyển từ gen mã hóa cho vùng liên tục của IgM để di chuyển bên cạnh gen mã hóa cho vùng liên tục của IgG (hoặc IgA), đây được cho là một bước quan trọng trong sự phát triển và thiết lập dòng tế bào của bệnh MGUS[44].

Interleukin 6 (IL-6) là cytokine được tạo ra bởi vi môi trường tủy xương có tác dụng kích thích sự phát triển của tương bào. Sự ức chế IL-6 làm ngừng phát triển của dòng tế bào tương bào[45].

- **Sự tiến triển từ bệnh MGUS thành ĐUTX**

Không phải tất cả người bệnh MGUS đều tiến triển thành ĐUTX, những thay đổi ban đầu dẫn đến MGUS là cần thiết, nhưng không đủ để tiến triển thành ĐUTX. MGUS tiến triển đến ĐUTX có triệu chứng với tốc độ ổn định cho thấy rằng tiến trình này có thể được giải thích bằng mô hình "ngẫu nhiên lần thứ hai"[41], dẫn đến gánh nặng khối u tăng lên được nghiên cứu gồm có:

- Các thay đổi di truyền khác phát sinh (ví dụ, đột biến Ras, p16 methylation, đột biến p53 hay các đột biến khác)[46].

- Tăng sinh tế bào do rối loạn chu kỳ tế bào: Biểu hiện cyclin D1, cyclin D2, hoặc cyclin D3, mất các chất ức chế cyclin D kinase hay kích hoạt gen CdkI bằng cách tăng methyl hóa[47].

- Thoát khỏi chết tế bào theo chương trình (apoptosis): Biểu hiện bất thường IL-6 được tìm thấy trong phần lớn các tương bào ác tính[45,48].

- Thay đổi vi môi trường tủy xương: Kích thích sự hình thành mạch, ngăn chặn miễn dịch qua trung gian qua tế bào, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (VEGF)[49,50].

Khi bệnh tiến triển thành ĐUTX, người bệnh sẽ có tổn thương cơ quan đích do sự nhân lên, xâm lấn vào tủy xương hay do sự đọng chuỗi nhẹ tự do[39].

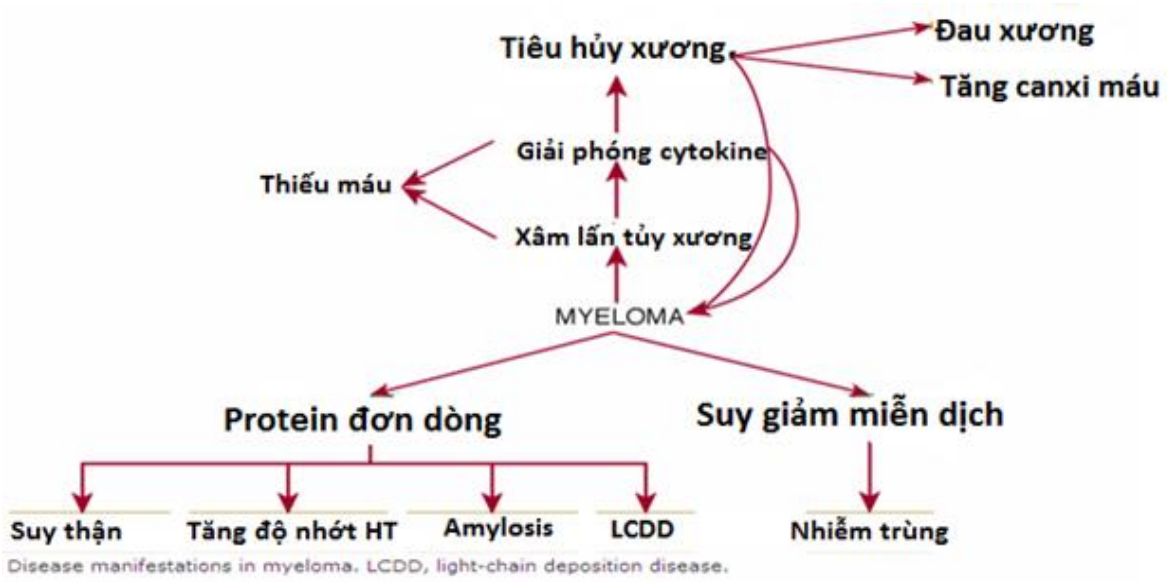
1.1.3.2. Mốt số yếu tố nguy cơ

Bệnh ĐUTX có thể xảy ra ở tất cả các chủng tộc vị trí địa lý[28], tỷ lệ thay đổi theo chủng tộc, ở người Mỹ gốc Phi và da đen ở Châu Phi có tỷ lệ cao gấp 2-3 lần so với da trắng[39,51], bệnh gặp ở nam nhiều hơn ở phụ nữ (khoảng 1,4:1)[33,34,52].

Nguy cơ phát triển ĐUTX tăng lên cùng với chỉ số cơ thể[53]. Tiếp xúc với tia xạ làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh, liều xạ càng cao và thời gian tiếp xúc càng lâu làm tăng tần số mắc bệnh[54,55], các yếu tố như rượu và thuốc lá có mối liên hệ không chặt chẽ tới bệnh ĐUTX[56].

1.1.4. Sinh bệnh học của tổn thương cơ quan cuối cùng

Khi tế bào ung thư đã được tạo ra và tiến triển thành bệnh ĐUTX, người bệnh sẽ có các triệu chứng lâm sàng (tăng calci máu, tổn thương xương, suy thận và thiếu máu…), các triệu chứng này liên quan đến sự xâm nhập của các tế bào plasma vào xương hoặc tổn thương thận do sự lắng đọng quá mức của chuỗi nhẹ[39].

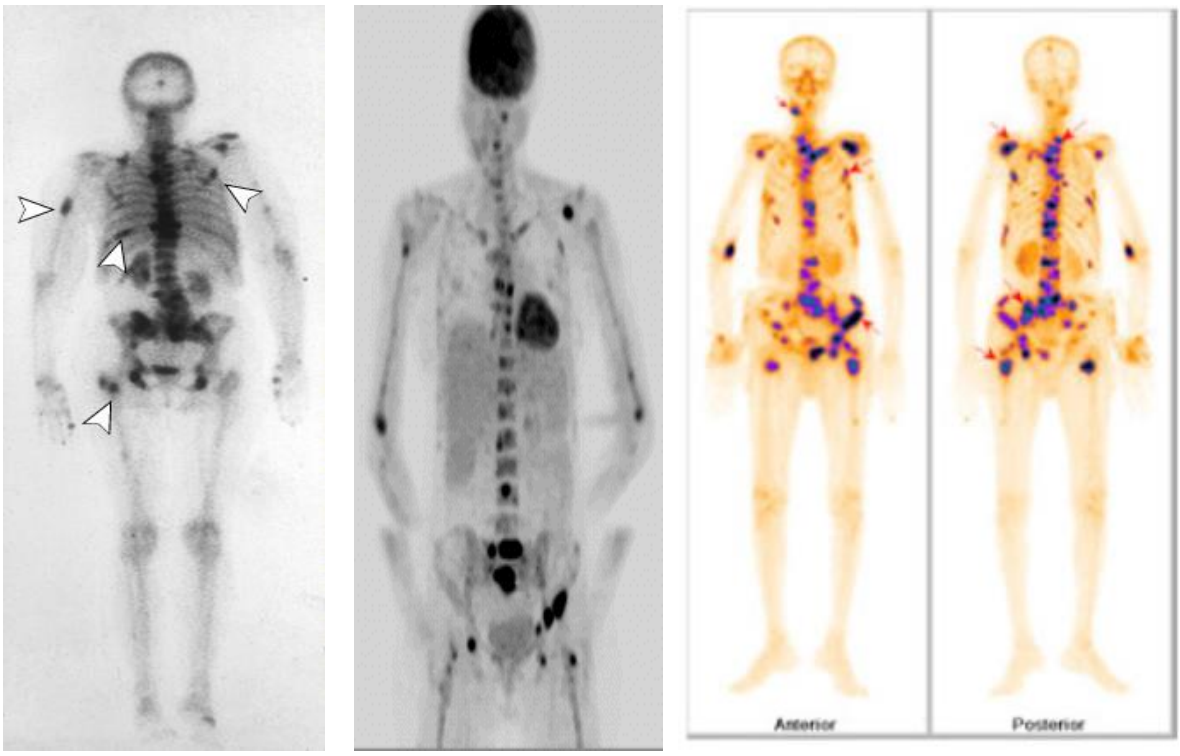


Hình 1.2. Sinh bệnh học của tổn thương cơ quan cuối cùng

Source: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT: Williams Hematology, 8th Edition: http://ww.accessmedicine.com.
Copyright © The McGraw Hill Companies, Inc. All right reserved.

1.1.4.1. Tổn thương xương

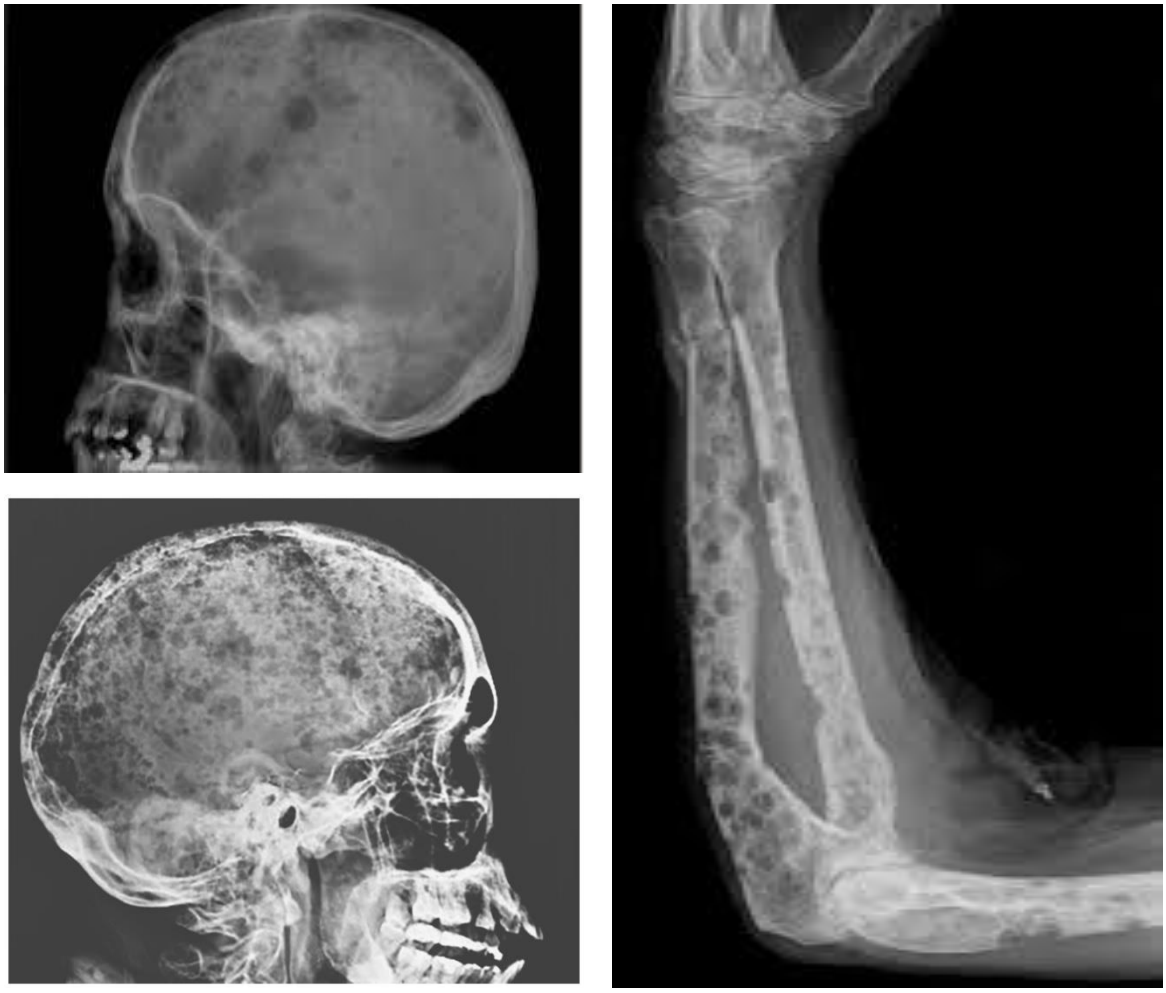
Tổn thương xương là đặc trưng của bệnh do sự mất cân bằng hoạt động các tế bào tạo cốt bào và hủy cốt bào, các tế bào tương bào ác tính ức chế sản xuất các cytokine và giảm sản xuất Osteoprotegerin (OPG) giảm hoạt động của tạo cốt bào Osteoblasts đồng thời tăng hình thành và tác dụng của các hủy cốt bào Osteoclasts (OC) [57].



Hình 1.3. Tổn thương xương trên xạ hình xương toàn thân.

Reproduced with permission from: Frymoyer JW, Wiesel SW, An HS, et al. Copyright © 2004 Lippincott Williams & Wilkins.

Yếu tố NF Kappa điều chỉnh hoạt động hủy cốt bào, tăng hoạt tính hủy cốt bào bởi sự gia tăng RANKL kèm theo giảm mức độ thụ thể decoy, osteoprotegerin (OPG). Một số cytokine như IL-1, IL-3, IL-5, và IL-6, TNFα, TNFβ góp phần làm tăng tạo hủy cốt bào và ức chế hoạt động tạo cốt bào. Tín hiệu điều chỉnh tăng biểu hiện RANKL từ tiền hủy cốt bào dẫn đến tăng hoạt động hủy xương và giảm tạo xương do điều khiển bằng RANKL[48,58,59].

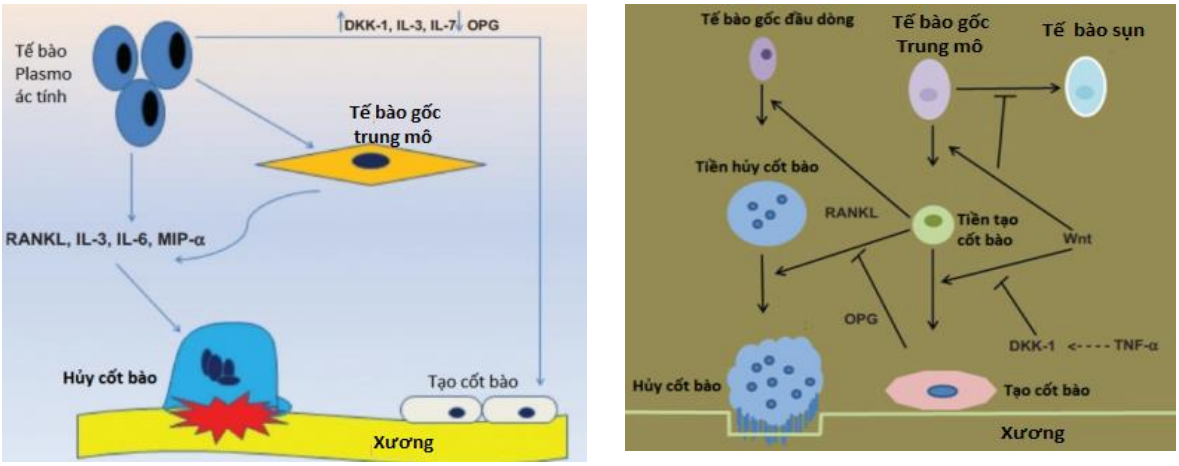


Hình 1.4. Tổn thương xương trên X.Quang xương

Raindrop Skull Reproduced from NEJM

1.1.4.2. Đau xương

Đau xương là triệu chứng lâm sàng rất phổ biến của bệnh, tỷ lệ người bệnh đau xương tại thời điểm chẩn đoán lên đến hơn 70 % ở hầu hết các nghiên cứu[1,39] nguyên nhân ngoài bản chất tiêu hủy xương gây đau và có thể làm tăng nguy cơ gãy xương, bệnh ĐUTX còn gây tổn thương hoặc đau dây thần kinh khi khối u đè lên các rễ dây thần kinh. Các khối u tương bào cũng có gây chèn ép tủy sống, có thể gây đau lưng và yếu cơ, ngoài ra cơ chế đau xương còn có nguyên nhân tăng sản xuất các interleukin (IL-Iβ; TNF β; IL-6)[48].



Hình 1.5. Cơ chế tổn thương xương trong Đa u tủy xương[49,60,61]

1.1.4.3. Tăng calci huyết thanh

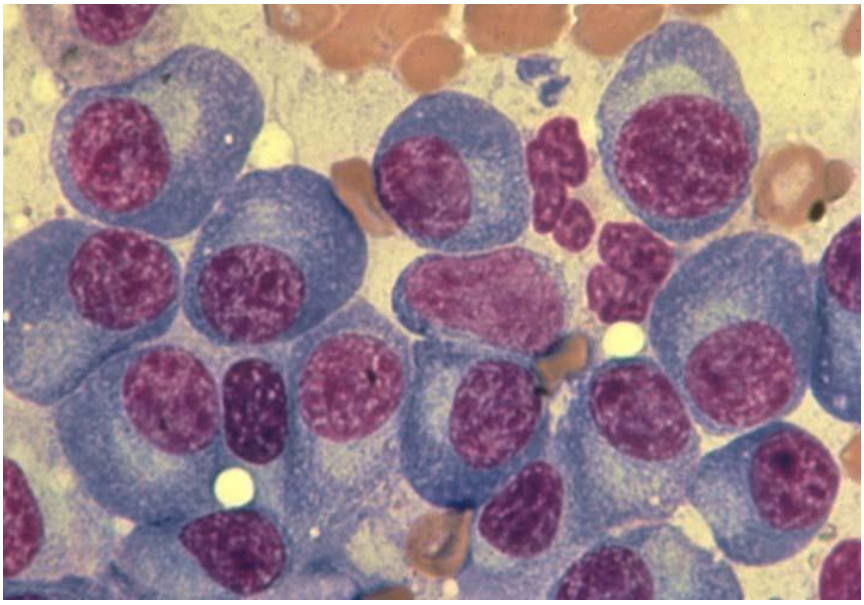
Tăng canxi là hậu quả của sự phá hủy cấu trúc tủy xương do sự hoạt động mạnh mẽ của tế bào hủy cốt bào dưới xuất hiện của một số tác nhân lymphotoxin, IL-6, yếu tố tăng trưởng của gan và hoạt hóa thụ thể tế bào B ligand dẫn đến dự ly giải một lượng lớn canxi từ tổ chức tủy xương[48,57-59].

1.1.4.4. Suy thận

Hai nguyên nhân chính là tăng protein đơn dòng và canxi máu[60]. Sự lắng đọng protein đơn dòng tại cầu thận dẫn đến kém đàn hồi và tổn thương tổ chức lọc cầu thận, làm mất chức năng và gây xơ hóa cầu thận dẫn đến suy thận[60]. Tăng canxi làm thay đổi hệ số lọc và lắng đọng canxi, giảm lượng máu đến thận dẫn đến quá trình suy thận tiến triển nhanh hơn[61,62].

1.1.4.5. Giảm các dòng máu ngoại vi

Sự xâm lấn tế bào tương bào ác tính dẫn đến giảm các dòng tế bào máu do phá hủy vi môi trường tủy xương, chèn ép làm giảm sản xuất các dòng máu bình thường, thiếu máu còn do tổn thương thận làm giảm sản xuất yếu tố tăng trưởng hồng cầu (Erythropoietin)[39]. Các phác đồ hóa chất gây ức chế tủy xương dẫn đến hiện tượng giảm các tế bào máu ngoại vi[63]. Ngoài ra có thể do hiện tượng pha loãng máu trong trường hợp protein M tăng cao. Xuất huyết do giảm tiểu cầu thường ít gặp, giảm bạch cầu và suy giảm miễn dịch dẫn đến nguy cơ nhiễm trùng[64].



Hình 1.6. Tủy xương người bệnh Đa u tủy xương

(2002 by the American Society of Hematology. All rights reserved).

1.1.4.6. Bệnh Amyloidosis và bệnh lắng đọng chuỗi nhẹ

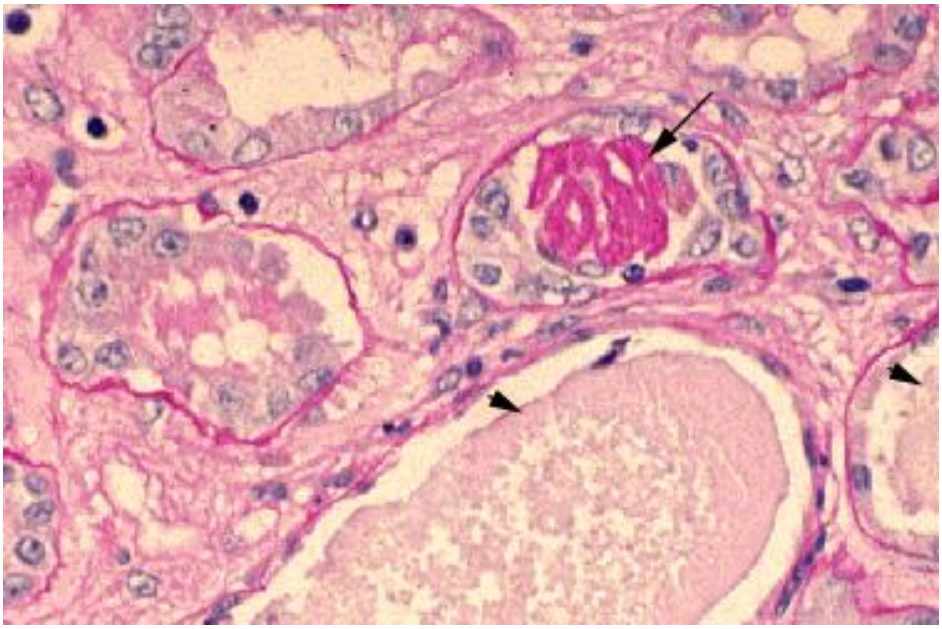
Lắng đọng amyloidosis và lắng đọng chuỗi nhẹ có thể xảy ra ở các cơ quan như tim, thận, tiêu hóa, và phế quản phổi... nguyên nhân gây tử vong thường gặp nhất là suy tim. Bệnh thường gặp ở những người bệnh suy thận chạy thận chu kỳ do gây ra suy nhiều cơ quan[65,66].

1.1.4.7. Tăng độ nhớt huyết tương

20-40% người bệnh ĐUTX có tăng độ nhớt huyết tương do sự sản xuất protein đơn dòng bất thường được tích lũy trong huyết tương và sự gia tăng chuỗi nhẹ gây nên các triệu chứng lâm sàng[67,68].

1.1.4.8. Bệnh trụ thận (Cast neropathy)

Bệnh trụ thận là bệnh của chuỗi nhẹ tự do (free light chain, FLC) Kappa hoặc Lambda. Lắng đọng chuỗi nhẹ ở cầu thận là một nguyên nhân gây tổn thương thận cấp tính ở người bệnh ĐUTX. Sự kết tủa các chuỗi nhẹ tự do trong ống thận gây ra tắc nghẽn thận gây tổn thương thận cấp và mạn tính[3,67].



Hình 1.7. Tổn thương trụ thận (Cast neropathy)
(Courtesy of Helmut Rennke, MD. Graphic 57572 Version 7.0).

1.1.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh ĐUTX

Hiện nay bệnh đa u tủy xương được áp dụng theo Hiệp hội Nghiên cứu Đa u tủy xương quốc tế - IMWG 2014[23]. Tiêu chuẩn này gồm có

a) Tỷ lệ tế bào tương bào trong tủy xương ≥ 10% hoặc trên mảnh sinh thiết mô bệnh học chẩn đoán u tương bào và

b) Tổn thương các cơ quan khác trong cơ thể (≥1cơ quan)(CRAB):

[C] : Tăng canxi máu (Calci >11 mg/L hoặc >2,75mmol/L).

[R] : Suy thận (creatinine >2 mg/100ml hoặc >177 µmol/L).

[A] : Thiếu máu (Hb <100 g/L hoặc < giới hạn thấp 2g/L).

[B] : Tổn thương xương hoặc loãng xương ở 1 hoặc nhiều vị trí ≥ 5 mm về kích thước trên chụp X.Quang, MRI, CT, hoặc PET / CT.

c) Hoặc có sự hiện diện của ít nhất một biomarker liên quan đến sự tiến triển không thể tránh khỏi đến tổn thương cơ quan đích:

- ≥ 60 phần trăm tế bào tương bào trong tủy xương.
- Tỷ lệ thành phần chuỗi nhẹ ≥ 100 hoặc ≤ 0,01.

- Tổn thương xương trên phim chụp MRI có nhiều hơn một tổn thương trọng tâm (bao gồm xương hoặc tủy xương).

Các biểu hiện của tổn thương cơ quan không phải là CRAB (ví dụ, tăng tính lưu thông, nhiễm khuẩn tái phát, bệnh amyloidosis, bệnh lý thần kinh ngoại biên…) không đặc hiệu và không dùng làm tiêu chẩn chẩn đoán ĐUTX.

1.1.6. Chẩn đoán phân biệt[1]

1.1.6.1. Bệnh MGUS

- Có paraprotein trong huyết tương, có thể tăng chuỗi nhẹ
- Không tổn thương cơ quan đích (suy thận, thiếu máu, xương, tăng calci).
- Tỷ lệ tương bào tuỷ xương dưới 10%
- Ig đơn dòng huyết thanh tăng dưới 20 g/L, các Ig khác không giảm

1.1.6.2. ĐUTX tiềm tàng (Smoldering multiple myeloma – SMM)

- Tỷ lệ tương bào tuỷ xương > 10% có thể lên đến < 60%
- Xuất hiện paraprotein (Protein đơn dòng) trong huyết tương hoặc chuỗi nhẹ đơn dòng trong nước tiểu, không có tổn thương cơ quan đích

1.1.6.3. Bệnh Waldenstrom Macroglobin

- Lâm sàng: hội chứng tăng độ quánh máu, rối loạn đông máu, thần kinh ngoại biên, ngưng kết kháng thể lạnh, cryoglobulinemia, thoái hóa amyloid.
- Biểu hiện thâm nhiễm tế bào lympho tương bào ở tủy xương (≥ 10%) và các cơ quan nội tạng (gan to, lách to).
- Kiểu hình hóa mô miễn dịch: IgM suface+, CD5-, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, CD103-, CD138-.
- Tăng sinh đơn dòng IgM: điện di miễn dịch cố định và IgM> 3000 mg/dL.

1.1.6.4. Bệnh U tương bào *ngoài tủy*

- U tương bào trên tổn thương sinh thiết xương hoặc phần mềm và không có tổn thương cơ quan đích.

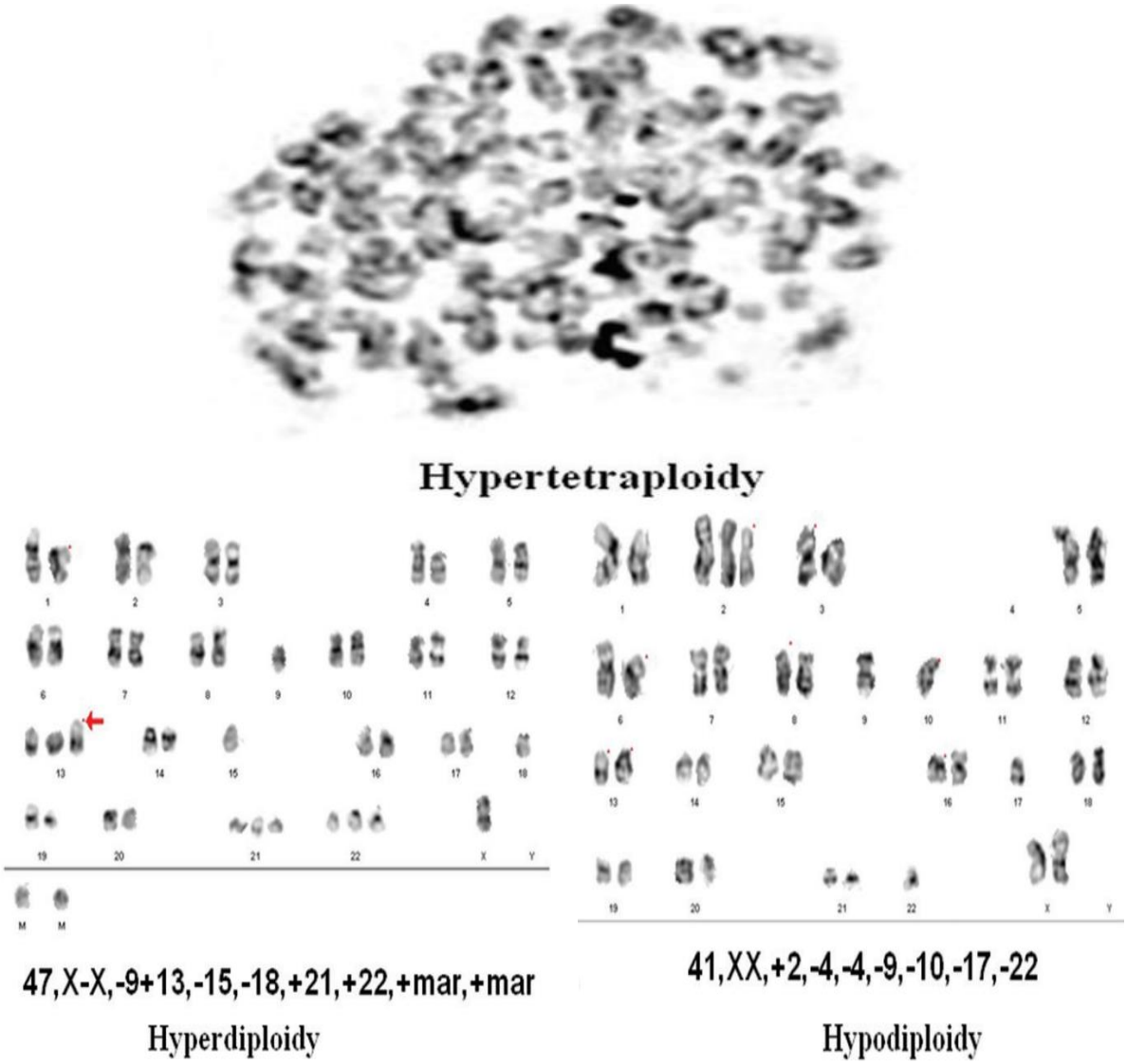
1.2. Các yếu tố tiên lượng trong Đa u tủy xương

1.2.1. Các bất thường di truyền

Bất thường di truyền có vai trò trung tâm trong các yếu tố tiên lượng bệnh ĐUTX, quá trình phát triển các phương tiện chuẩn đoán và phân loại cho đến nay đều chứng minh vai trò của các bất thường di truyền trong bệnh ĐUTX, 2 loại bất thường di truyền được sử dụng rộng rãi là bất thường về NST và gen. Thời gian đầu của bệnh, các bất thường về cấu trúc NST được xem là yếu tố tiên lượng chính, sau đó bất thường về cấu trúc gen được xác định bằng kỹ thuật lai miễn dịch huỳnh quang (FISH). Ngày nay, mặc dù bên cạnh các yếu tố tiên lượng khác được khẳng định và chứng minh mối liên quan đến đáp ứng điều trị nhưng bất thường di truyền luôn là yếu tố tiên lượng có vai trò trung tâm nhất, quyết định hướng điều trị cũng như đáp ứng điều trị của bệnh.

1.2.1.1. Các bất thường số lượng nhiễm sắc thể

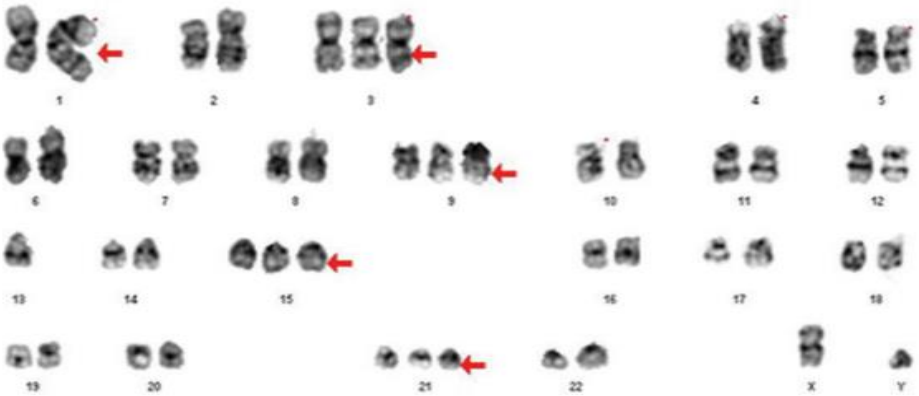
Phần lớn người bệnh có bất thường nhất định về di truyền tại thời điểm khởi đầu của bệnh MGUS và ĐUTX[69]. Các nghiên cứu cho rằng hầu hết các trường hợp MGUS được bắt đầu bởi một trong hai bất thường tổng hợp chuỗi immunoglobulin nặng (igH - 40%) hoặc không ổn định di truyền trisomies (40%) hoặc phối hợp của cả hai sự bất thường này[70,71], tiếp theo sau đó quá trình chuyển dịch từ MGUS sang ĐUTX cũng có vai trò quan trọng của bất thường di truyền mới phát sinh bên cạnh các yếu tố khác. Kết quả xét nghiệm công thức NST tế bào tủy xương có thể phát hiện các bất thường về số lượng NST và một số đột biến nhưng có thể khó phát hiện các bất thường ở mức độ NST, nhiều người bệnh có NST bình thường nhưng một số người bệnh có thể mất NST, thêm NST, đa bội thể hoặc không phân bào.



Hình 1.8. Bất thường số lượng NST trong bệnh ĐUTX[72]

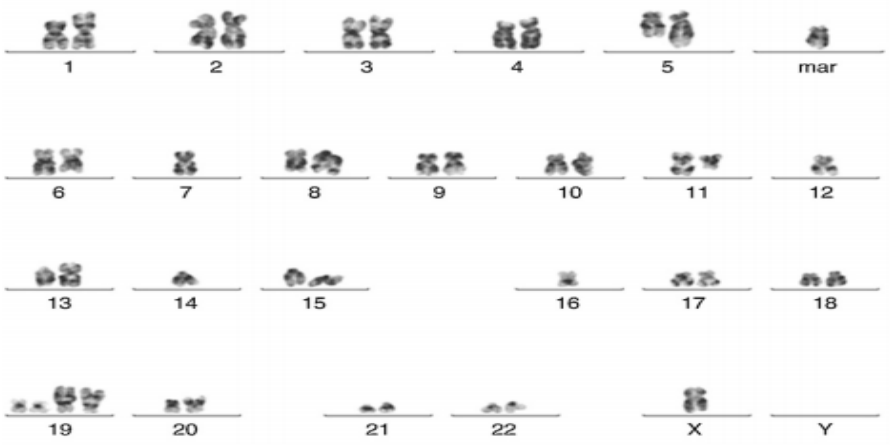
1.2.1.2. Các bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể

Các bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể được phát hiện bằng nuôi cấy, trong bệnh ĐUTX, có nhiều đột biến cấu trúc NST được phát hiện, một số người bệnh có nhiều đột biến phức tạp và đa dạng[72]. Những đột biến cấu trúc NST thường gặp của bệnh ĐUTX bao gồm t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p13, hay lập đoạn 1q là những đột biến được xác định có liên quan chặt chẽ đến tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm của bệnh[72].



49,XY,dup(1q),+3,+9,-13,+15,+21

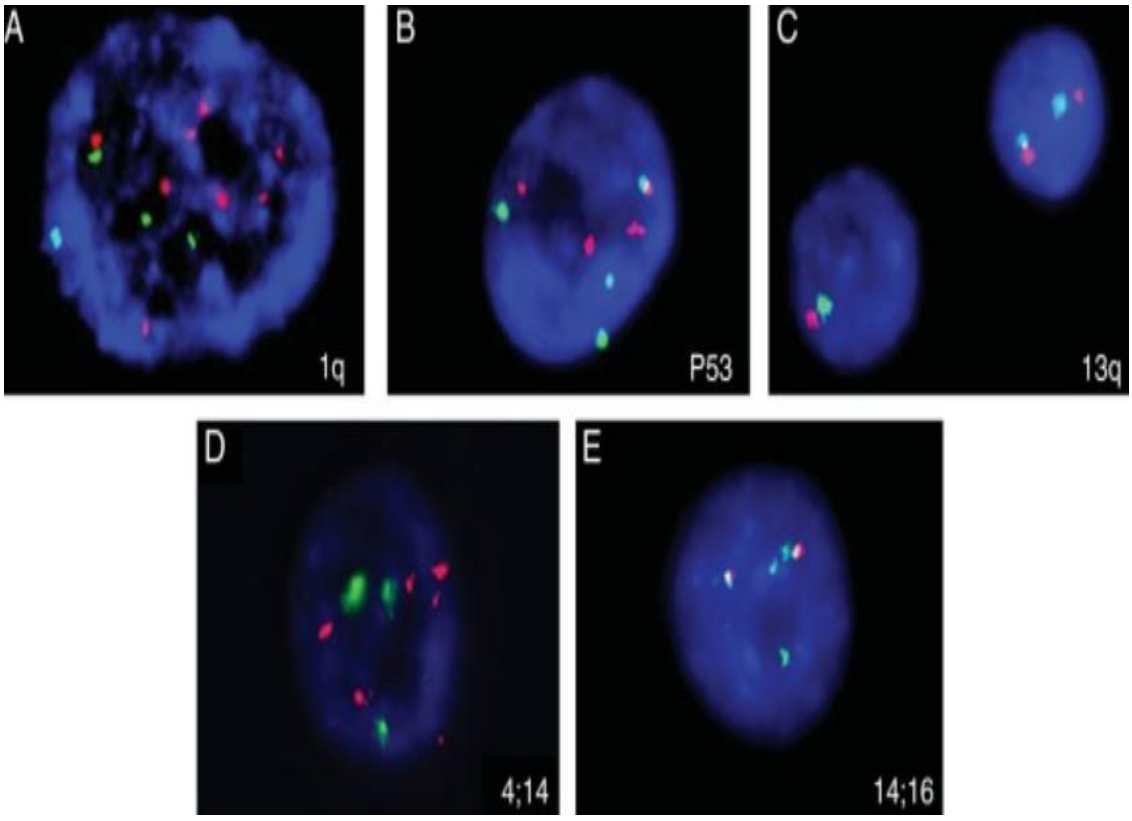
46,XY,+1,add5(q),+7,-8,+11,-13,-14,-21+mar



(44,X,-Y,add(1)(p34),add(5)(q11.2),del(6)(q23),-7,
t(8;11)(q24;q13),-12,add(13)(p11.2),-14,-16,-18,
+der(19)t(1;19)(q23;p13)x2,add(20)(p13),+2mar[2]/46,XY[18]).

Hình 1.9. Bất thường NST trong bệnh Đa u tủy xương[72,73]

Hiện nay có nhiều kỹ thuật để chẩn đoán bất thường gen và NST như phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ (FISH), karyotyping phổ nhiều màu, so sánh genom lai, hoặc đánh giá biểu hiện tăng trưởng gen bất thường[69-71,74], trong đó kỹ thuật FISH phát hiện các đột biến NST được áp dụng rộng rãi và phổ biến nhất[75]. Các bất thường được phát hiện bằng FISH được sử dụng để phân loại yếu tố tiên lượng như R-ISS[27], Mayo-Clinic[76], ...

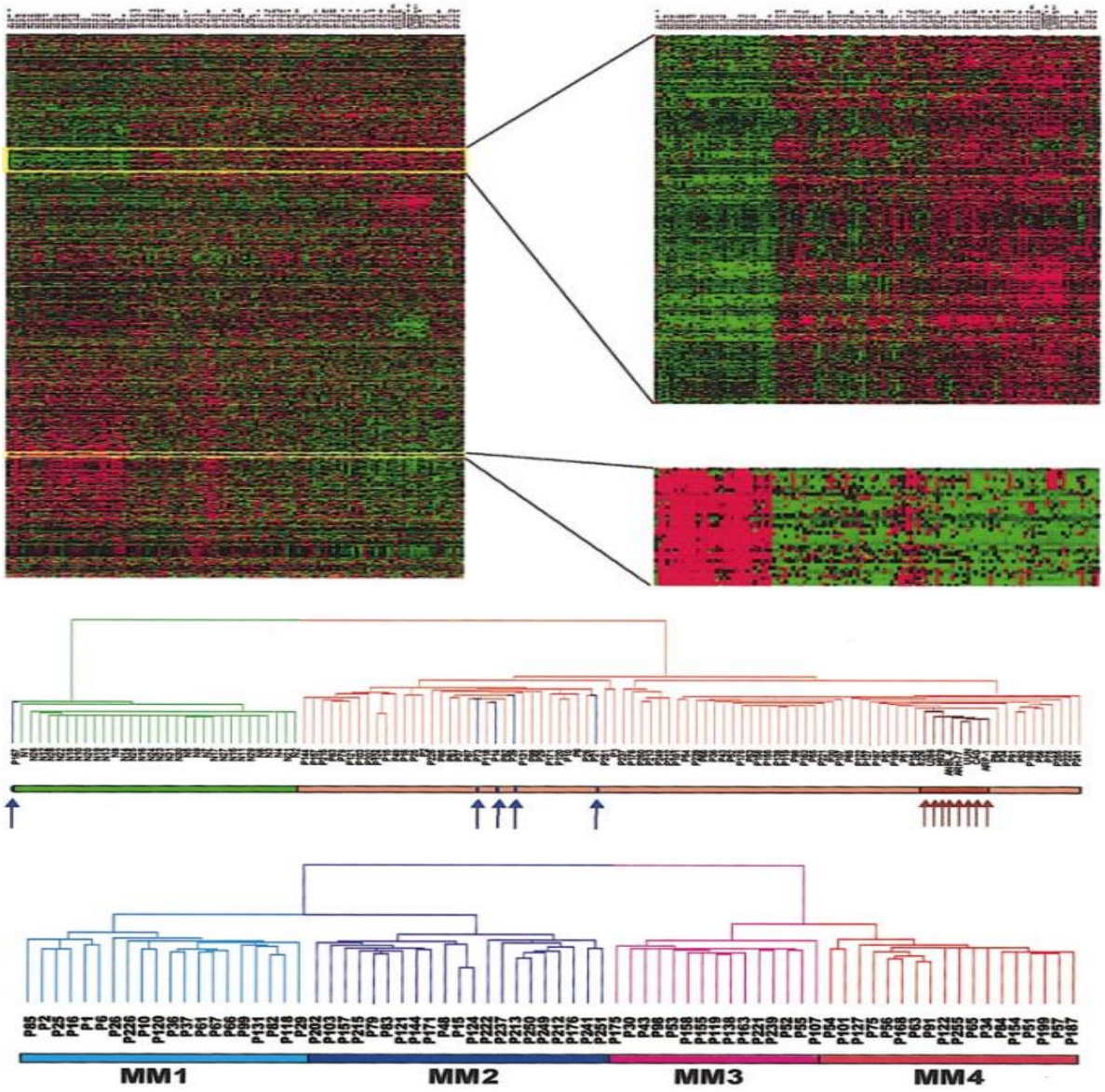


Hình 1.10. Bất thường NST bằng phương pháp FISH[73]

Theo phân loại FISH, bất thường di truyền được chia làm 3 nhóm nguy cơ cao, trung bình và nguy cơ chuẩn. Nhóm nguy cơ cao như del17q13, p53, t(14;16) và t(14;20) có tiên lượng xấu do kém đáp ứng hóa trị và tái phát sớm kể cả ghép tế bào gốc tự thân[77,78]. Các đột biến t(4;14), nhân đoạn 1q và del 13, đột biến del 13 gặp ở 72% người bệnh trên lưỡng bội (> 46 NST) và chỉ gặp ở 33% đa bội, các bất thường này thuộc nhóm tiên lượng trung bình. Các đột biến t(11;14), t(6;14) hay tăng NST, đa bội thuộc tiên lượng tốt[27,76-78].

1.2.1.3. Độ biểu hiện gen tăng trưởng (GEP - Gene Expression Profile)

Một số nghiên cứu xác định mức độ biểu hiện gen tăng trưởng (GEP) được sử dụng dựa vào phân tích trên các tế bào plasma có CD138 + từ những người bình thường và những người bệnh MGUS, ĐUTX, Amylodiosis và u tương bào ngoài tủy. Mặc dù GEP không phải là một phần của phân tầng nguy cơ tiêu chuẩn của người bệnh chẩn đoán ĐUTX, nhưng những người bệnh được phát hiện có dấu hiệu gen biểu hiện tăng sinh bất thường[74,79,80] liên quan đến yếu tố tiên lượng xấu cả tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm.



Hình 1.11. Phân tích mức độ biểu hiện gen bất thường[74]

1.2.2. Các yếu tố tiên lượng lâm sàng

1.2.2.1. Tuổi

Tuổi là yếu tố tiên lượng quan trọng ở bệnh nhân ĐUTX, tuổi càng cao thì người bệnh có tiên lượng càng kém. Những người bệnh trẻ tuổi có nhiều sự lựa chọn điều trị như hóa chất liều cao, ghép tế bào gốc cũng như các thuốc nhắm đích.

Nhiều nghiên cứu, đặc biệt là những nghiên cứu tại các nước châu á như Kim DS và CS[7] hay Kim K và CS[81],… đều lấy ngưỡng nguy cơ cao là 65 tuổi, trong khi đó nghiên cứu của Gu Y và CS[82] lấy ngưỡng nguy cơ 70 tuổi hay Qian J và CS[83] lấy ngưỡng nguy cơ 60 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi sau khi phân tích kết quả chúng tôi lựa chọn ngưỡng 65 tuổi là độ tuổi phù hợp để kết quả điều trị có ý nghĩa thống kê ở một số chỉ số đánh giá.

1.2.2.2. Chỉ số lâm sàng ECOG

Chỉ số lâm sàng có ý nghĩa ở bệnh nhân ĐUTX, ở Việt Nam hầu hết người bệnh được chẩn đoán tại các cơ sở y tế tuyến cuối, sau khi trải qua các biến chứng muộn do hạn chế phương tiện chẩn đoán của các tuyến cơ sở và nhập viện với nhiều biến chứng nặng, hạn chế vận động nhiều.

Cho đến nay tất cả các nghiên cứu mối liên quan đến chỉ số lâm sàng ECOG và hiệu quả điều trị đều lựa chọn ngưỡng ECOG ≥ 2 thuộc nhóm nguy cơ cao so với nhóm ECOG < 2 như Kim DS và CS[7], Bahlis NJ và CS[84] Despiégel N và CS[85], Dimopoulos MA và CS[86] hay Rifkin RM và CS[87].

1.2.3. Các yếu tố tiên lượng huyết học

1.2.3.1. Chỉ số tương bào PLCi

PCLI là tỷ lệ tế bào plasma ở pha S của chu kỳ tế bào, giúp ước lượng tốt về khả năng tăng sinh của tương bào ác tính[88].

Năm 1993, Greipp và CS chứng minh PCLI là yếu tố tiên lượng, người bệnh có PCLI cao có thời gian tiến triển bệnh ngắn[89,90], tuy nhiên hiện nay

PCLI ít được sử dụng vì việc đánh giá khó khăn, yêu cầu kỹ thuật cao, bên cạnh đó các phương pháp đánh giá chỉ số tiên lượng khác dễ tiến hành hơn.

1.2.3.2. Tỷ lệ tương bào trong tủy xương

Tỷ lệ tương bào trong tủy xương là yếu tố tiên lượng quan trọng. Ngoài là tiêu chuẩn chính, tỷ lệ tương bào ác tính còn thể hiện sự xâm lấn và chèn ép của tương bào ác tính trong tủy đối với các tế bào bình thường.

Nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa tỷ lệ tương bào tủy xương và tiên lượng bệnh, tỷ lệ tương bào càng cao thì tỷ lệ đáp ứng, thời gian OS và PFS giảm so với nhóm có tỷ lệ tương bào thấp.

Các tác giả như Kim DS và CS[7] chọn ngưỡng nguy cơ 40% trong khi Lakshman A và CS[91] chọn ngưỡng 20%, tác giả Qian J và CS[83] và Gu Y và CS[92], Li J và CS[93] chọn ngưỡng 30%. Trong nghiên cứu của chúng tôi sau khi phân tích kết quả chúng tôi lựa chọn ngưỡng tương bào 30% là phù hợp để kết quả điều trị có ý nghĩa thống kê ở một số chỉ số đánh giá.

1.2.3.3. Nồng độ Hemoglobin

Nồng độ hemoglobin (Hb) giảm (<100 g/L) là tiêu chuẩn tổn thương cơ quan đích dùng để chẩn đoán bệnh, ngoài ra Hb còn là yếu tố tiên lượng được sử dụng cho rất nhiều nghiên cứu. Cho đến nay tất cả các nghiên cứu mối liên quan đến chỉ số hemoglobin và hiệu quả điều trị đều lựa chọn ngưỡng giá trị <100 g/L thuộc nhóm nguy cơ cao so với nhóm ≥ 100 g/L như nghiên cứu của Kim DS và CS[7], Romano A và CS[8], Snozek CLH và CS[9], Iriuchishima H và CS[10], Kyle và CS[39], Qian J và CS[83] hay Gu Y và CS[92].

1.2.3.4. Tỷ lệ Bạch cầu Trung tính/Lympho máu ngoại vi (NLR)

NLR có mối liên quan đến sự sống sót cũng như tái phát của người bệnh ung thư nói chung và người bệnh ĐUTX nói riêng. Nhiều nghiên cứu gần đây chỉ ra nhóm người bệnh có NLR cao có đáp ứng kém và thời gian

sống thêm kém hơn nhóm NLR thấp[94,95]. Những nghiên cứu về mối liên quan giữa NLR tới đáp ứng của người bệnh ĐUTX vẫn còn khá hạn chế.

Các nghiên cứu của Romano A và CS[8] hay Lee GW và CS[96] lấy ngưỡng nguy cơ là NLR =2, trong khi đó Onec B và CS[97] lấy ngưỡng nguy cơ là 1,72. Giống như nghiên cứu của Kim DS và CS[7] nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn ngưỡng NLR =2,25 là phù hợp để kết quả điều trị có ý nghĩa thống kê ở nhiều chỉ số đánh giá.

1.2.3.5. Số lượng tiểu cầu

SLTC thấp (<150 G/L) là yếu tố nguy cơ cao của bệnh, nguyên nhân chủ yếu do tủy xương bị xâm lấn dẫn đến giảm sản xuất tiểu cầu từ tủy xương.

Các nghiên cứu mối liên quan giữa SLTC đến tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm đối với bệnh ĐUTX còn hạn chế, hầu hết các nghiên cứu đều lấy ngưỡng nguy cơ SLTC là 150 G/L như Kim DS và CS[7], Nguyễn Thùy Dương[98], Bakeer M và CS[99] hay Cavo và CS[100]. Các nghiên cứu này đều nêu ra một số khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm người bệnh số lượng tiểu cầu giảm so với nhóm còn lại.

1.2.4. Các yếu tố tiên lượng sinh hóa

1.2.4.1. Nồng độ Albumin và β2M huyết thanh

Mối liên quan giữa Albumin và β2M được phân tích trong bảng nguy cơ theo ISS và R-ISS, nhiều nghiên cứu đã chứng minh Albumin và β2M là những yếu tố nguy cơ quan trọng đối với bệnh nhân ĐUTX.

β2M huyết thanh tăng gặp ở khoảng 75 % người bệnh tại thời điểm chẩn đoán. Giá trị tiên lượng của β2M huyết thanh trong ĐUTX có thể là do hai yếu tố đó là mức độ cao có liên quan đến gánh nặng khối u lớn hơn (gia tăng chuyển hóa trong khối u và liên quan đến mức độ suy thận, đây cũng là yếu tố tiên lượng xấu của bệnh[7,19].

1.2.4.2. Nồng độ Creatinin huyết thanh

Nồng độ Creatinin huyết thanh với ngưỡng 177 µmol/L là tiêu chuẩn tổn thương cơ quan đích để chẩn đoán bệnh ĐUTX.

Nồng độ Creatinin huyết thanh 177 µmol/L là ngưỡng nguy cơ lựa chọn có mối liên quan với đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm được chứng minh trong nghiên cứu của Kyle RA và CS[39], Qian J và CS[83], Gu Y và CS[92], Scheid C và CS[101] và nghiên cứu của Gonsalves WI và CS[102], tương tự những nghien cứu trên, chúng tôi cũng lấy ngưỡng nguy cơ cao được lựa chọn là nồng độ Creatinin huyết thanh ≥ 177 µmol/L.

1.2.4.3. Theo định lượng chuỗi nhẹ (FLCr)

Định lượng tỷ lệ chuỗi nhẹ: FLCr huyết thanh lúc chẩn đoán ban đầu là một yếu tố dự báo quan trọng tiên lượng trong bệnh ĐUTX. FLCr được tính là Kappa/Lambda hoặc Lambda/Kappa trong huyết thanh[9]. Theo IMWG, tỷ lệ FLCr huyết thanh >100 hoặc < 0,01 sẽ dẫn đến tổn thương không thể tránh khỏi cơ quan đích nên được coi là tiêu chuẩn chẩn đoán ĐUTX[23].

Các nghiên cứu mối liên quan giữa FLCr đến tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm đối với bệnh ĐUTX còn tương đối hạn chế, nhiều nghiên cứu đã chứng minh mỗi liên quan giữa tỷ lệ chuỗi nhẹ đối với bệnh ĐUTX, tuy nhiên mỗi nhóm tác giả lại đưa ra các giá trị nguy cơ khác nhau.

Các tác giả Snozek CLH và CS[9] hay Esteves GV và CS[103] lựa chọn ngưỡng 0.03-32. Tác giả Matsukawa T và CS[104], Özkurt ZU và CS[105] là Kyrtsonis MC và CS[106] lựa chọn ngưỡng 0,26-1,65. Các tác giả Dispenzieri A và CS[107] và Sørrig R và CS[108] lựa chọn ngưỡng 0,125-8 là ngưỡng nguy cơ trong nghiên cứu.

Tương tự như nghiên cứu của JT Larsen và CS[109] cũng như tiêu chẩn chẩn đoán bệnh, chúng tôi chọn FLCr 0,01-100 là ngưỡng nguy cơ và phù hợp để phân tích số liệu của mình[23].

1.2.4.4. Nồng độ Calci huyết thanh

Nồng độ Calci huyết thanh tăng (>11 mg/L hoặc >2,75mmol/L) tiêu chuẩn tổn thương cơ quan đích để chẩn đoán bệnh ĐUTX[23]. Tăng Calci là hậu quả của nhiều cơ chế gây bệnh trong bệnh ĐUTX.

Nồng độ Calci ≥ 2,67 mmol/L là ngưỡng nguy cơ cao được lựa chọn liên quan tới đáp ứng điều trị đã được chứng minh trong nghiên cứu của Kyle RA và CS[39], Qian J và CS[83], Zagouri F và CS[110], Acquah ME và CS[111],... Nghiên cứu của chúng tôi cũng lấy nồng độ Calci ≥ 2,67 mmol/L là ngưỡng nguy cơ được lựa chọn để phân tích kết quả của mình.

1.2.4.5. Nồng độ LDH

LDH tham gia vào quá trình chuyển hóa tế bào. Các tế bào ung thư tăng trưởng nhanh dẫn đến tăng sản xuất lactate ngoài hô hấp hiếu khí trong ti thể, vì vậy nồng độ LDH tăng, liên quan với tăng tính phát triển của bệnh, tỷ lệ tăng sinh cao, và sự hiện diện của khối u. Nồng độ LDH cung cấp yếu tố quan trọng về dự đoán tiên lượng của bệnh ĐUTX, LDH được đưa vào nguy cơ chính trong bảng phân loại nguy cơ ngang hàng với đột biến NST.

Mối liên quan giữa nồng độ LDH tăng cao trên mức giới hạn liên quan tới hiệu quả điều trị bệnh được nêu trong nhiều nghiên cứu Palumbo A và CS[27], Dimopoulos MA và CS[86], Gu Y và CS[92]. Trong điều kiện tiêu chuẩn xét nghiệm của khoa Sinh hóa Bệnh viện Bạch Mai, ngưỡng giới hạn trên là 480, vì vậy ngưỡng nguy cơ cao trong nghiên cứu của chúng tôi LDH > 480 U/L.

1.2.4.6. Nồng độ CRP (Protein C-Reactive)

Interleukin-6 (IL-6) là yếu tố tăng trưởng chính của tế bào ĐUTX. IL-6 là một cytokine hoạt động kích thích tổng hợp protein giai đoạn cấp tính, tương tự như CRP, nồng độ CRP huyết thanh gián tiếp phản ánh hoạt tính IL-

6, do đó nồng độ CRP tăng cao không do nguyên nhân nhiễm khuẩn là chỉ số liên quan mật thiết đến sự gia tăng nồng độ IL-6[112].

1.2.5. Theo các nhóm yếu tố tiên lượng (phân nhóm nguy cơ)

Bên cạnh các yếu tố đơn lẻ tiên lượng người bệnh ĐUTX, nhiều nghiên cứu tổng hợp một số chỉ số tiên lượng và đưa ra bộ chỉ số tiên lượng bệnh dựa vào các yếu tố tiên lượng đơn lẻ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê như phân loại Duri - Salmon, hay ISS, R-ISS, MPI

1.2.5.1. Phân loại giai đoạn theo Durie- Salmon (D- S)

Bảng 1.1. Phân loại giai đoạn theo Durie- Salmon

Giai đoạn	**Phân loại giai đoạn theo Durie- Salmon**	
	Tiêu chuẩn	**Ước lượng khối u (tế bào/m^2)**
I	Tất cả các tiêu chuẩn sau: + Hb > 100 g/L + Canxi máu < 12 mg/ dl (< 3 mmol/L) + Không có khuyết xương hoặc chỉ có một khối u tương bào. + Các Ig đơn dòng tăng: IgG < 50 g/L, IgA< 30 g/L + Chuỗi nhẹ niệu < 4g/24h	Khối lượng u nhỏ (< 0,6 x 10^{12})
II	Giữa I và II	Khối lượng u trung bình (0,6- 1,2 x 10^{12})
III	Có một hoặc hơn trong các tiêu chuẩn sau: + Hb< 85 g/L + Canxi máu > 12 mg/ dl (> 3 mmol/L) + Có phá huỷ xương + Các Ig đơn dòng cao: IgG > 70 g/L IgA> 50 g/L + Chuỗi nhẹ niệu > 12 g/ 24h	Khối lượng u lớn (> 1,2 x 10^{12})

Phân loại giai đoạn theo D-S kết hợp với nồng độ creatinin huyết thanh:

- Giai đoạn A: creatinin < 177 μmol/L (2 mg/ dl)
- Giai đoạn B: creatinin > 177 μmol/L (2 mg/ dl)

1.2.5.2. Phân loại giai đoạn của International Stage System (ISS - 2005)

Năm 2005, nhóm tác giả Greipp PR, Miguel JS đã đứng đầu một nghiên cứu đa quốc gia (17 trung tâm ở Mỹ, Châu âu và một số nước châu Á) về dữ liệu lâm sàng và xét nghiệm của 10.750 người bệnh mới chẩn đoán và chưa từng điều trị bệnh ĐUTX, trên cơ sở đó Hiệp hội Nghiên cứu ĐUTX quốc tế IMWG đã đề xuất Hệ thống chẩn đoán giai đoạn quốc tế (ISS) dựa trên β2M và albumin huyết thanh, đây là những yếu tố tiên lượng có giá trị độc lập nhau. Hiệp hội Nghiên cứu ĐUTX quốc tế IMWG quy ước hệ thống ISS chia quá trình tiến triển bệnh thành 3 giai đoạn.

Bảng 1.2. Phân chia giai đoạn theo International Stage System (ISS)

Giai đoạn	Tiêu chuẩn
I	Albumin ≥ 35 g/L và β2M < 3,5 mg/L
II	3,5 mg/L < β2M <5,5 mg/L Hoặc β2M < 3,5 mg/L và albumin < 35 g/L
III	β2M ≥ 5,5 mg/L

Hệ thống phân loại giai đoạn quốc tế ISS dựa vào β2M và albumin huyết thanh giúp phân loại đơn giản hơn, chính xác hơn trong việc tiên lượng và lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. Kết quả sống thêm theo nghiên cứu của nhóm này cho thấy những người bệnh ở giai đoạn I có thời gian sống thêm trung bình là 62 tháng, giai đoạn II có thời gian sống thêm trung bình 44 tháng và giai đoạn III có thời gian sống thêm trung bình 29 tháng[113].

1.2.5.3. Phân loại giai đoạn International Stage System cập nhật (R-ISS)

Phân loại giai đoạn ISS là hệ thống phân loại tốt, dễ dàng triển khai và đánh giá, tuy nhiên như chúng ta đã biết, đột biến NST trong bệnh ĐUTX là phổ biến, những đột biến này có tiên lượng độc lập với những chỉ số luân

chuyển khối U như β2M và LDH, albumin và β2M tạo thành cơ sở của ISS bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như suy thận và các bệnh kèm theo khác, nhiều người bệnh được chẩn đoán và điều trị theo phân loại ISS có diễn biến và đáp ứng điều trị chưa thỏa mãn, vì vậy sự phối hợp các yếu tố tiên lượng này là tất yếu, giúp phân nhóm giai đoạn chính xác hơn và giải thích thỏa đáng hơn đáp ứng điều trị cũng như thời gian sống thêm.

Nghiên cứu được tiến hành trên nhóm 3.060 người bệnh tại 11 trung tâm dựa vào các chỉ số ISS, bất thường nhiễm sắc thể và LDH chia người bệnh thành ba nhóm: ISS đã được sửa đổi (R-ISS) giai đoạn I (n = 871), ISS đã được sửa đổi (R-ISS) giai đoạn III: R-ISS III (n = 295) và ISS đã được sửa đổi (R-ISS) giai đoạn II: R-ISS II (n = 1,894). Theo dõi trung bình 46 tháng, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 82% ở nhóm R-ISS I, 62% ở nhóm R-ISS II, và 40% ở nhóm R-ISS III; tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tương ứng sau 5 năm lần lượt là 55%, 36% và 24%[27].

Bảng 1.3. Phân chia giai đoạn International Stage System cập nhật (R-ISS)

Giai đoạn R-ISS	**Giai đoạn ISS**		**Bất thường NST**		**Nồng độ LDH**
I	I	và	Nguy cơ chuẩn	và	Bình thường
II	II	Không thuộc I hay III			
III	III	và	Nguy cơ cao del(17p), t(4;14) hoặc t(14;16)	Hoặc	Cao hơn bình thường

1.2.5.4. Bộ chỉ số tiên lượng MPI (Myeloma prognostic index)

Phân loại giai đoạn bệnh ĐUTX ngày càng có giá trị trong tiên lượng và lựa chọn phương pháp điều trị, giúp các nhà lâm sàng có những phương án tối ưu hiệu quả điều trị, kéo dài thời gian sống thêm và chất lượng cuộc sống của người bệnh, yếu tố di truyền ngày càng có nhiều vai trò trong việc tiên lượng và phân chia các giai đoạn bệnh, tuy nhiên để chẩn đoán những bất thường di

truyền phụ thuộc nhiều vào trình độ kỹ thuật và tỷ lệ tương bào trong tủy, do một số hạn chế nhiều bất thường NST chưa được chẩn đoán xác định đúng trong điều kiện những nước đang phát triển tương tự như Việt Nam. Tỷ lệ người bệnh có bất thường NST qua nuôi cấy hoặc kỹ thuật FISH thấp hơn ở các nước đang phát triển so với các nước phát triển.

Ở một số nước, đặc biệt là nghiên cứu ở những nước chưa thực sự phát triển, với mục đích tiếp cận với những yếu tố tiên lượng kinh điển như bất thường di truyền NST, FISH hay PET-CT,… đối với bệnh ĐUTX, nhiều nghiên cứu đã tiến hành các nghiên cứu để tìm ra các yếu tố tiên lượng khác có thể thay thế các yếu tố tiên lượng kinh điển và áp dụng thuận tiện hơn trong điều kiện của mình, vì vậy một số yếu tố tiên lượng đã được nghiên cứu và áp dụng, từ đó rút ra bộ chỉ số tiên lượng đối với bệnh ĐUTX, các nghiên cứu trên đều nêu ra mỗi liên quan giữa các bộ chỉ số tiên lượng đối với kết quả điều trị một cách có ý nghĩa thống kê, điển hình như:

Nghiên cứu của Zagouri F và CS trên 2129 người bệnh đánh giá các yếu tố ISS I-II-III và nồng độ Calci (lấy giới hạn nguy cơ là 2,67 mmol/L) cho thấy những người bệnh có ISS I và Calci thấp có OS là 73 tháng so với nhóm ISS I và Calci cao (41 tháng). Tương tự nhóm ISS II là 43 so với 22 tháng và ISS III là 27 và 11 tháng tương ứng[110].

Cũng được đề cập trong nghiên cứu này, nhóm tác giả cũng nghiên cứu nhóm đa yếu tố MPI bằng cách áp dụng các yếu tố tiên lượng là ISS (giai đoạn I-II-III), nồng độ Calci (cũng lấy giới hạn nguy cơ là 2,67 mmol/L) và LDH (nghiên cứu này đã thay thế nguy cơ theo bất thường NST bằng Calci cao[110]). Nghiên cứu này phân chia MPI theo các nhóm nguy cơ, nhóm nguy cơ cao (ISS III và Calci cao hoặc LDH cao), nhóm nguy cơ tiêu chuẩn (ISS I và Calci, LDH bình thường) và nhóm nguy cơ trung bình (nhóm người bệnh còn lại), kết quả cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình của 3 nhóm nguy cơ cao, trung bình và tiêu chuẩn lần lượt là 31, 62 và 127 tháng[110].

Tác giả Romano A và CS nghiên cứu yếu tố nguy cơ NLR phối hợp với ISS, phân chia thành 3 nhóm nguy cơ, nguy cơ cao (ISS III và NLR ≥ 2), nhóm nguy cơ thấp ISS I và NLR < 2 và nhóm còn lại, kết quả cho thấy tỷ lệ sống trên 5 năm của các nhóm nguy cơ cao, trung bình và thấp lần lượt là 50%, 42,8% và 82,1%[8].

Tác giả Snozek CLH và CS nghiên cứu yếu tố nguy cơ FLCr phối hợp với ISS[9], hay nhóm tác giả Iriuchishima H và CS nghiên cứu 2 yếu tố nguy cơ nồng độ Hb và U tương bào[10]. Nghiên cứu của Kim DS và CS nghiên cứu bộ chỉ số MPI gồm 3 yếu tố nguy cơ đó là NLR, SLTC và nồng độ CRP huyết thanh[7], những nghiên cứu này đều cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa các yếu tố tiên lượng riêng lẻ hay phối hợp trong bộ chỉ số tiên lượng MPI đều liên quan đến tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm của người bệnh ĐUTX.

1.2.6. Một số nghiên cứu về các yếu tố tiên lượng ở Việt Nam

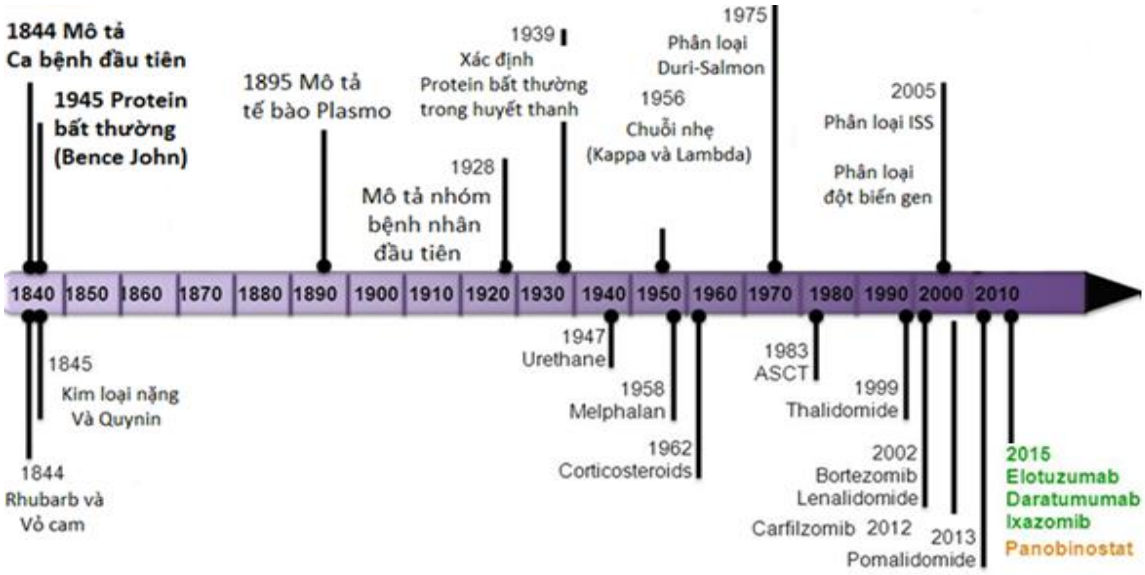
Đa u tủy xương là bệnh lý ác tính của hệ tạo máu, ở Việt Nam do tình trạng nhập viện muộn, điều kiện thanh toán bảo hiểm y tế còn hạn chế và đặc biệt điều kiện kinh tế của người bệnh còn khó khăn, dẫn đến việc theo dõi đáp ứng, đặc biệt là thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của người bệnh còn chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Một số yếu tố tiên lượng được các nghiên cứu trong nước như tác giả Nguyễn Lan Phương nghiên cứu yếu tố tiên lượng dựa trên hệ thống phân loại bệnh theo ISS[114]. Tác giả Võ Thị Thanh Bình nghiên cứu sự có mặt của một số cytokine (IL- 1β, IL- 6, TNFα) và β_2M[115], tác giả Nguyễn Thùy Dương nghiên cứu yếu tố tiên lượng chuỗi nhẹ[98],… Các nghiên cứu trên ngoài nghiên cứu các yếu tố tiên lượng chính cũng đã đưa ra mối liên quan đến đáp ứng điều trị của các yếu tố tiên lượng khác (Hb, nồng độ Calci huyết thanh, nồng độ Albumin, nồng độ β_2M,…), tuy nhiên những nghiên cứu này còn khá riêng lẻ, chưa tổng hợp đầy đủ, đặc biệt là thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

1.3. Điều trị bệnh Đa u tủy xương

1.3.1. Tổng quan lịch sử điều trị bệnh Đa u tủy xương

Cùng với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, sự cập nhật của các phương pháp, tiêu chuẩn chẩn đoán, các nhà khoa học đã tìm ra nhiều loại thuốc và các phác đồ điều trị có hiệu quả đối với bệnh ĐUTX:



Hình 1.12. Lịch sử phát triển bệnh Đa u tủy xương

Kyle. *Blood*. 2008;111:2962; Durie. *Concise Review of the Disease and Treatment Options: Multiple Myeloma*. International Myeloma Foundation; 2011/2012 edition; KYPROLIS [package insert]. Onyx Pharmaceuticals, Inc. July 2012; POMALYST [package insert]. Celgene Corporation. February 2012.

Phát triển cùng với phương tiện chẩn đoán hiện đại, các nhà khoa học dần củng cố tiêu chuẩn chẩn đoán và phân nhóm giai đoạn, các yếu tố nguy cơ đồng thời các thuốc và phương pháp điều trị được phát triển. Cổ điển và trong suốt 50 năm tác dụng còn đến ngày nay là Melphalan từ năm 1962, phác đồ phối hợp Melphalan hay điều trị điều kiện hóa bằng Melphalan trước khi ghép tủy xương đã mang lại triển vọng rõ rệt cho những người bệnh ĐUTX[116].

Thập niên 90 là thời kỳ của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, nhiều nghiên cứu lớn trên thế giới cho đến nay đều chứng minh phác đồ hóa chất thích hợp phối hợp với Melphalan liều cao và ghép tế bào gốc tự thân trở thành phác đồ điều trị chuẩn cho phép loại trừ cao nhất các tế bào ung thư hạn chế tối đa tỷ lệ tái phát ở những người bệnh có chỉ định ghép tế bào gốc[116-118].

Ngày nay, điều trị ĐUTX đã có nhiều thay đổi, những năm đầu của thế kỷ 21, sự ra đời của những thuốc điều trị ĐUTX thế hệ mới thuộc nhóm tác động cơ chế miễn dịch như Thalidomide (1998)[11], Lenalidomide (2002)[11], Pomalidomide (2013)[22], các thuốc ức chế proteasome như Bortezomide (2003)[16], Carfilzomib (2012)[21], Ixazomib[25] (2015) hay các kháng thể đơn dòng (Daratumumab[26], Elotuzumab[119])... đã làm thay đổi một số chỉ định về điều trị bệnh ĐUTX, những thuốc mới chứng minh hiệu quả rõ rệt về tỷ lệ lui bệnh cũng như khả năng tái phát.

Ở Việt Nam, do điều kiện kinh tế của người bệnh, sự phối hợp chi trả của cơ quan bảo hiểm y tế, chính sách quản lý dược phẩm với thuốc mới còn nhiều hạn chế, dẫn đến việc lựa chọn các thuốc, phác đồ điều trị tái phát và kháng thuốc còn nhiều khó khăn.

1.3.2. Các thuốc điều trị bệnh đa u tủy xương

Theo hướng dẫn thực hành của hiệp hội ung thư quốc gia Hoa Kỳ NCCN (NCCN Guidelines) (phiên bản 4.2015) công bố vào ngày 10 tháng 3 năm 2015. Các thuốc điều trị ĐUTX được chia làm 3 nhóm thuốc cơ bản

Bảng 1.4. Các nhóm thuốc điều trị ĐUTX[120]

Nhóm thuốc Hóa chất	Nhóm thuốc mới	Nhóm ghép TBG
Cyclophosphamide Doxorubicin Etoposide Liposomal doxorubicin Melphalan Vincristine	Bortezomib Lenalidomide Carfilzomib Pomalidomide Panobinostat Thalidomide	Tự thân Đồng loài

1.3.2.1. Các thuốc cổ điển điều trị bệnh đa u tủy xương

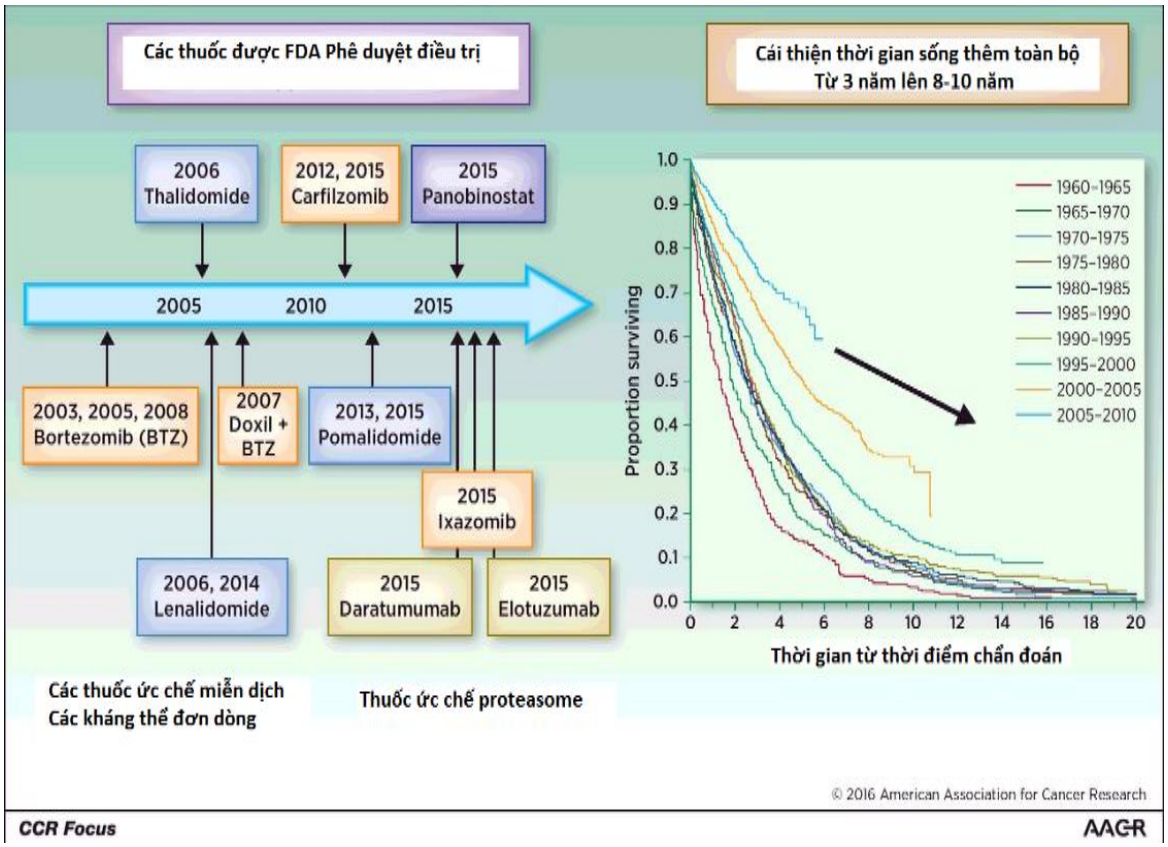
Bao gồm các thuốc Corticoid (Methylprednisolon, Dexamethasone), Melphalan, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine,…

Các thuốc này thường được phối hợp với nhau, từ giữa đến cuối thế kỷ 20 những thuốc này có vai trò quan trọng trong điều trị bệnh ĐUTX.

1.3.2.2. Các thuốc đặc hiệu điều trị bệnh đa u tủy xương

Bên cạnh các thuốc điều trị cổ điển, các thuốc điều trị đặc hiệu được nghiên cứu và ra đời, cùng với các thuốc mới nhắm đích là những phát minh vượt bậc trong điều trị ĐUTX. Những thuốc điều trị mới đã giúp cải thiện một cách rõ rệt hiệu quả điều trị cũng như thời gian ổn định bệnh, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển hay thời gian sống thêm toàn bộ.

Ngoài các thuốc nhắm đến điều trị bệnh lý, các thuốc điều trị hỗ trợ, đặc biệt là thuốc đặc hiệu trong việc ức chế quá trình tiêu hủy xương cũng như các thuốc hỗ trợ đã nâng cao và cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh.



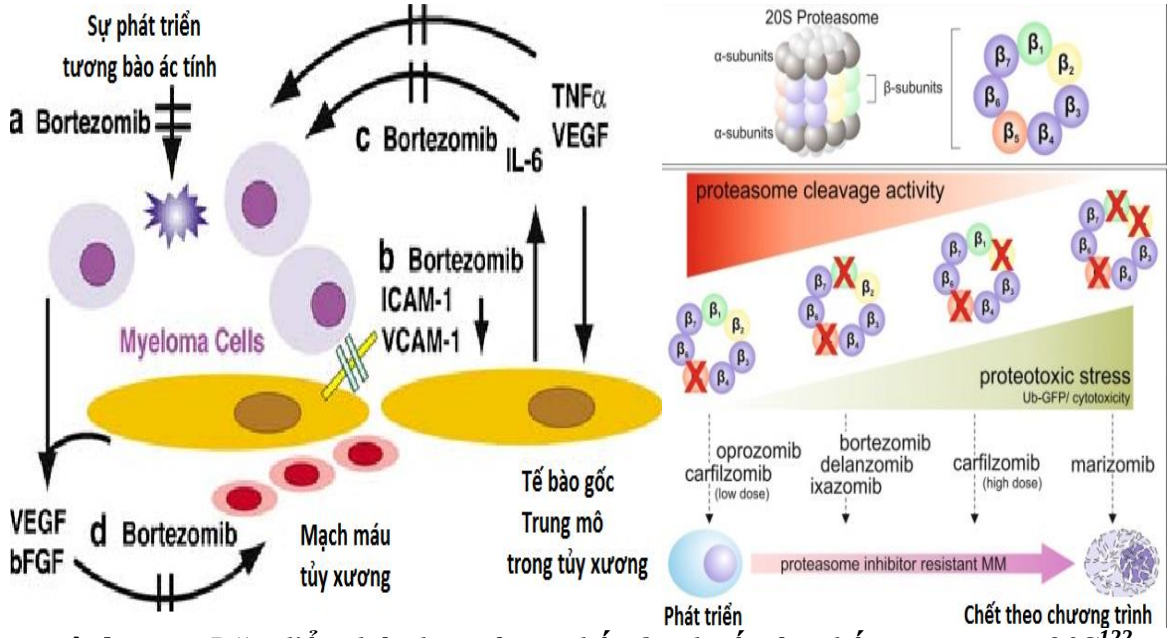
Hình 1.13. Các thuốc mới trong điều trị Đa u tủy xương[42]

Nhóm thuốc điều hòa miễn dịch[121]

Thalidomide, Lenalidomide và Pomalidomide là 3 thế hệ thuốc điều hòa miễn dịch, tác nhân ức chế sản xuất yếu tố hoại tử khối u (TNF), chống sinh mạch, đáp ứng miễn dịch, kháng viêm, gây độc tế bào trực tiếp.

Thuốc ức chế Proteasome[122]

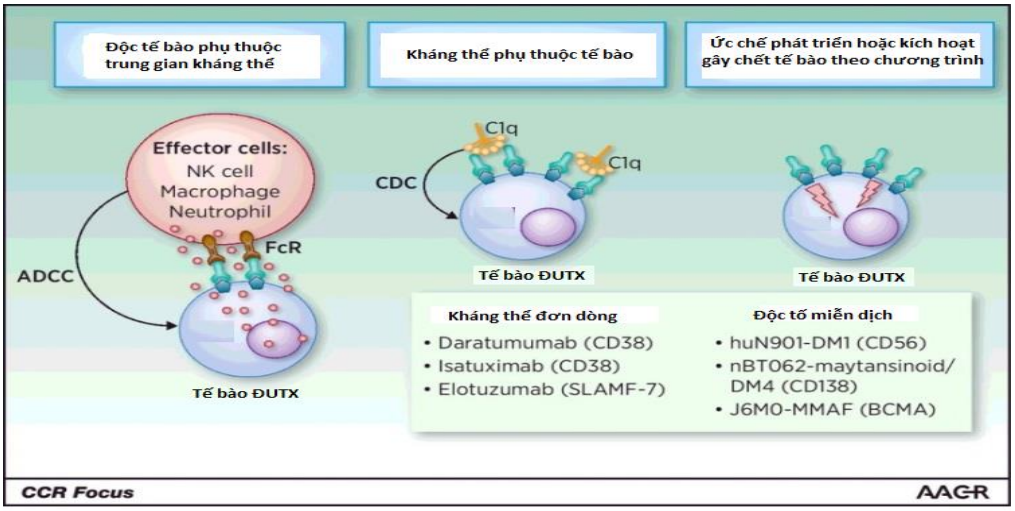
Thuốc ức chế Proteasome (PI) gắn với vị trí xúc tác của proteasome với ái lực và độ đặc hiệu cao. Thuốc ức chế Proteasome ngày nay là xương sống của các phác đồ điều trị ĐUTX, cơ chế chủ yếu là kích hoạt tế bào chết theo chương trình.



Hình 1.14. Đặc điểm hóa học và cơ chế của thuốc ức chế proteasome 20S[122]

Các thuốc kháng thể đơn dòng[123,124]

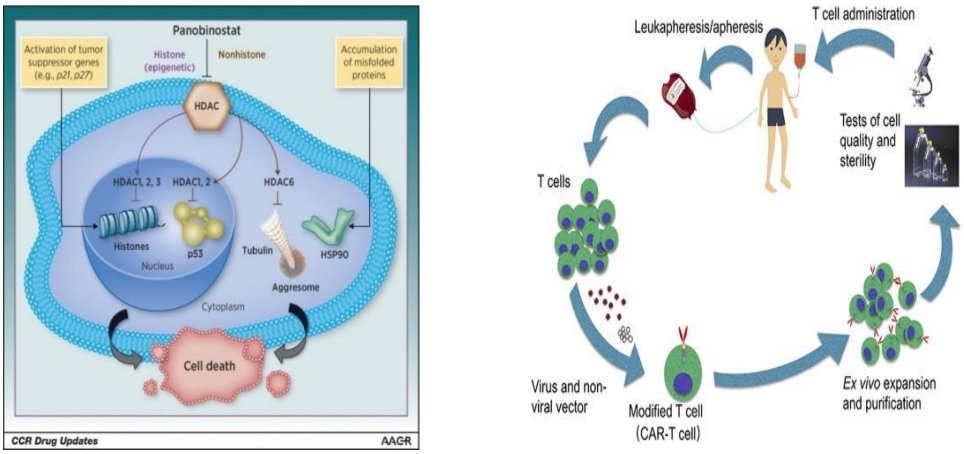
Kháng thể đơn dòng đầu tiên là Daratumumab (Anti CD38)[125]. Hiện nay có nhiều thuốc đang được nghiên cứu và phát triển, ngoài Daratumumab và Elotuzumab được FDA phê duyệt, còn có một số thuốc công bố kết quả nghiên cứu ban đầu như: Isatuximab[126], Elotuzumab: Anti SLAMF7[127] Anti CD40: Dacetuzumab[128], Lucatumumab[129], Anti CD74: Milatuzumab[130], Anti CXCR4: Ulocuplumab[131], Siltuximab[132]. Các thuốc kể trên dùng đơn độc chưa mang lại hiệu quả, tuy nghiên khi phối hợp với Bortezomib và Dexamethasone có hiệu quả ban đầu đáng triển vọng, có thể nghiên cứu thêm và rút ra những kết quả tốt hơn để áp dụng trong tương lai.



Hình 1.15. Các thuốc nhắm đích điều trị Đa u tủy xương

Denosumab[6]: Kháng thể đơn dòng nhắm đến RANKL được sử dụng ngăn ngừa quá trình loãng xương do tác dụng nhắm đích tế bào hủy cốt bào.

Các liệu pháp điều trị khác



Hình 1.16. Cơ chế tác dụng của Panobinostat[137] và Car-T Cell[139]

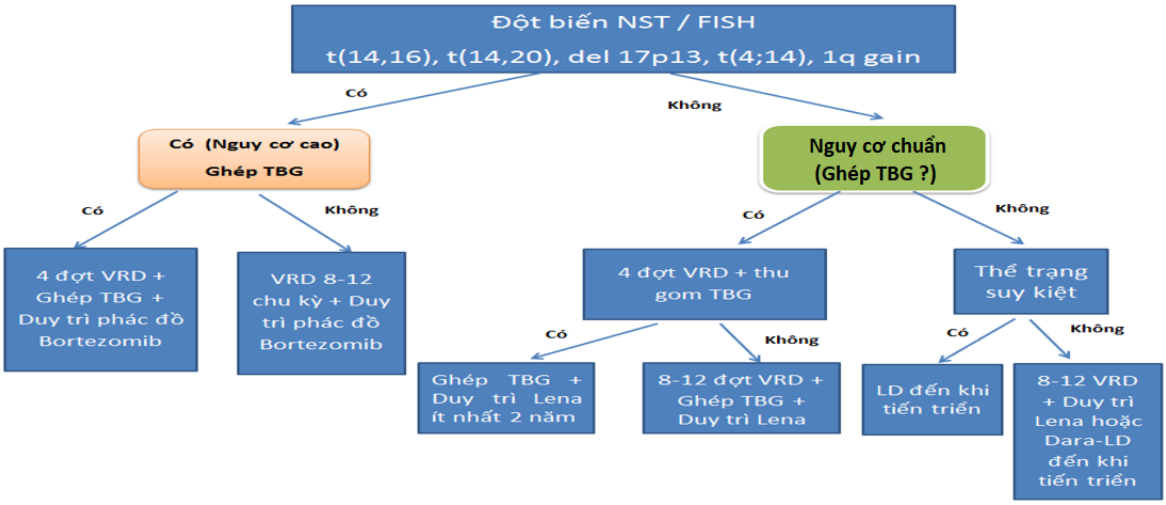
Panobinostat ức chế enzyme deacetylase histone, cơ chế dẫn đến chết theo chương trình của tế bào ác tính thông qua nhiều con đường[133,134].

CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell tế bào bạch cầu lympho T chứa thụ thể kháng nguyên dạng khảm)[135-137]. CAR-T thuộc nhóm liệu pháp miễn dịch phối hợp với kháng thể đơn dòng. Liệu pháp miễn dịch (bao gồm CAR-T) chống lại ung thư bằng cách nâng cao khả năng phát hiện và diệt trừ tế bào ung thư của những tế bào hệ miễn dịch[137].

1.3.3. Các phác đồ điều trị bệnh nhân mới chẩn đoán ĐUTX

Bệnh nhân ĐUTX nếu không được điều trị có thời gian sống thêm trung bình khoảng 6-12 tháng[31]. Kể từ khi các thuốc đặc trị bệnh ra đời và sự phối hợp các thuốc tạo nên các phác đồ đã giúp cải thiện tỷ lệ đáp ứng cũng như thời gian sống thêm của bệnh. Phác đồ MP giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ khoảng 3 năm[138] và sự phối hợp thêm Thalidomide và Bortezomide đã giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ khoảng 4 năm.

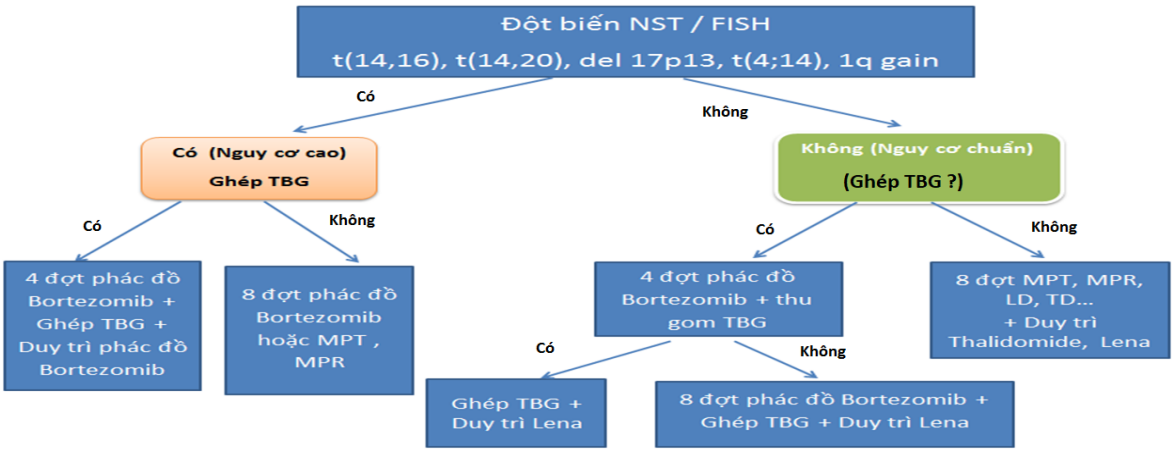
Theo hướng dẫn thực hành của hiệp hội ung thư quốc gia Hoa Kỳ NCCN (NCCN Guidelines)[120] và Rajkumar SV[139] khuyến cáo phân chia ĐUTX làm các nhóm liên quan đến yếu tố tiên lượng và ghép tế bào gốc tạo máu.



Hình 1.17. Hướng dẫn điều trị bệnh nhân mới chẩn đoán ĐUTX[120]

Trong điều kiện các nước đang phát triển, đặc biệt là Việt Nam, do có nhiều hạn chế về phương tiện chẩn đoán, bệnh nhân thường nhập viện trong giai đoạn muộn với nhiều biến chứng trầm trọng, thể trạng kém, nhiều thuốc mới chưa có mặt tại Việt Nam, bên cạnh đó chi phí điều trị cho các thuốc mới đắt đỏ đã hạn chế rất nhiều các phương pháp điều trị người bệnh được áp dụng.

Tại Việt Nam hiện nay và tại trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai đang áp dụng hướng dẫn điều trị dành cho người bệnh mới chẩn đoán theo hướng dẫn chẩn đoán điều trị của Bộ y tế[140] và Rajkumar SV[139].



Hình 1.18. Hướng dẫn điều trị bệnh nhân ĐUTX mới tại Việt Nam[139]

1.3.3.1. Các phác đồ cổ điển điều trị bệnh nhân mới chẩn đoán ĐUTX

Ở Việt Nam số lượng bệnh nhân đủ điều kiện ghép tế bào gốc tạo máu chưa nhiều, điều kiện kinh tế còn nhiều khó khăn, các thuốc mới chưa phổ biến thì các phác đồ cổ điển như VAD (Vincristin, Adriamicin, Dexamethasone), MP (Melphalan, Prednisolone) và MPT (Melphalan, Prednisolone, Thalidomide) còn phù hợp và được sử dụng rộng rãi. Các phác đồ này thường được dùng cho bệnh nhân lớn tuổi (≥65 tuổi), có thể trạng yếu hoặc không còn khả năng ghép tế bào gốc tạo máu.

1.3.3.2. Các phác đồ mới điều trị bệnh nhân mới chẩn đoán ĐUTX

Hiện nay trên thế giới phác đồ VRD (Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone) được coi là phác đồ đầu tay và hiệu quả nhất đối với bệnh nhân mới chẩn đoán ĐUTX. Sự phối hợp của các phác đồ cổ điển cùng các thuốc mới như Bortezomib, Lenalidomide đã chứng minh các tác dụng vượt trội về tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm. Tại trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai đang áp dụng một số phác đồ mới dành cho bệnh nhân mới chẩn đoán ĐUTX bao gồm: LD (Lenalidomide, Dexamethasone), VRD (Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone), VTD (Bortezomib, Thalidomide, Dexamethasone), VCD (Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone), VD (Bortezomib, Dexamethasone).

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm: Trung tâm Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai.

Thời gian nghiên cứu: Từ 01/01/2015 đến 31/12/2018.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu là những người bệnh được chẩn đoán ĐUTX lần đầu từ 01/2015 đến 12/2018 và điều trị tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: những người bệnh mới chẩn đoán ĐUTX lần đầy từ 01/2015 đến 12/2018 theo tiêu chuẩn IMWG 2014[23] và điều trị tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh hoặc gia đình người bệnh từ chối tham gia. Người bệnh được chẩn đoán tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai nhưng không tuân thủ điều trị, từ bỏ hoặc chuyển nơi điều trị khác mà nghiên cứu không nghi nhận được các thông tin cần thiết.

- Các bước tiến hành nghiên cứu:

  - Chẩn đoán người bệnh, lập hồ sơ nghiên cứu
  - Ghi nhận các yếu tố tiên lượng lâm sàng (tuổi, giới, ECOG)
  - Ghi nhận các yếu tố tiên lượng di truyền (NST, FISH)
  - Ghi nhận các yếu tố tiên lượng huyết học (số lượng tế bào tủy xương, tỷ lệ tương bào, lượng Hb, SLTC, NLR
  - Ghi nhận các yếu tố tiên lượng sinh hóa (Creatinin, nồng độ Calci, Albumin, β2M, LHD, chuỗi nhẹ,…)

- Mô tả đặc điểm chung của người bệnh, mô tả đặc điểm phân loại người bệnh theo từng yếu tố tiên lượng

  ⇨ **Tổng kết các yếu tố nguy cơ (Mục tiêu 1)**

- Tiến hành điều trị hóa chất theo các phác đồ được phê duyệt theo hướng dẫn chẩn đoán điều trị một số bệnh lý huyết học được ban hành kèm theo Quyết định số 1494/QĐ-BYT ngày 22/4/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế[140] và hướng dẫn điều trị bệnh Đa u tủy xương của Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai đã được hội đồng khoa học của bệnh viện phê duyệt.
- Đánh giá hiệu quả điều trị (mức độ lui bệnh) người bệnh ĐUTX, phân tích sự khác biệt hiệu quả điều trị (tỷ lệ lui bệnh một phần rất tốt trở lên) giữa các nhóm người bệnh phân loại theo từng yếu tố tiên lượng bằng các phép kiểm định
- Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ (OS), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và so sánh sự khác biệt về OS và PFS giữa các nhóm người bệnh phân loại theo từng yếu tố tiên lượng bằng các phép kiểm định
- Đánh giá nguy cơ tử vong, nguy cơ bệnh tái phát theo các yếu tố tiên lượng và phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy.

  ⇨ **Mối liên quan của các yếu tố tiên lượng tới kết quả của một số phác đồ điều trị (Mục tiêu 2)**

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: mô tả có phân tích.

2.3.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức ước lượng một tỷ lệ cho quần thể nghiên cứu:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2}\frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó :

- *n* là cỡ mẫu của quần thể nghiên cứu;
- *p* là tỷ lệ người bệnh đạt lui bệnh một phần rất tốt trở lên sau điều trị Lấy *p=0,29 (29%)* là tỷ lệ người bệnh đạt lui bệnh MPRT trở lên sau điều trị theo nghiên cứu của tác D Tan và CS năm 2010[141];
- *d* là độ chính xác tuyệt đối mong muốn *d=0,1 (10%)*;
- $Z^2_{(1-\alpha/2)}$ hệ số tin cậy, với mức ý nghĩa thống kê $\alpha = 0,05$, tương ứng với độ tin cậy là 95% thì $Z^2_{(1-\alpha/2)} = 1,96$;
- Thay các giá trị vào công thức trên tính được cỡ mẫu tối thiểu là

$$n=1,96^2\frac{0,29\ (1-0,29)}{0,1^2} = 79,10$$

- Nghiên cứu này chúng tôi chọn cỡ mẫu là 289 và 111 người bệnh.

2.3.3. Phương pháp chọn mẫu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn mẫu phân tích theo 02 mục tiêu:

Mục tiêu 1: Lựa chọn toàn bộ 289 người bệnh mới chẩn đoán ĐUTX từ 01/2015 đến 12/2018 theo tiêu chuẩn IMWG 2014[23] đến khám và điều trị tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai.

Mục tiêu 2: Nghiên cứu kết quả điều trị của 111 người bệnh (trong nhóm 289 người bệnh ban đầu), nhóm 111 người bệnh này được đánh giá hiệu quả điều trị, được chia làm 2 nhóm điều trị theo các phác đồ mới và phác đồ cổ điển để đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với hiệu quả các phác đồ điều trị.

2.3.4. Biến số và chỉ số

- ***Mục tiêu 1:*** *Mô tả các yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân Đa u tủy xương.*
  - Mô tả đặc điểm các yếu tố tiên lượng di truyền của người bệnh ĐUTX: Nuôi cấy xác định đột biến NST bằng phương pháp nhuộm băng G, xét nghiệm xác định các biến đổi di truyền NST 14; Del 13, Del 17p13, t(14;16), t(4;14), Dup1q,... bằng phương pháp FISH.
  - Mô tả đặc điểm các yếu tố tiên lượng lâm sàng của người bệnh ĐUTX
    - Tuổi: Được tính tại thời điểm bệnh nhân nhập viện (tính theo tuổi dương lịch).
    - Giới: Nam hoặc Nữ.
    - Chỉ số lâm sàng ECOG theo thang điểm của WHO (ECOG/WHO Performance Status)

Bảng 2.1. Bảng chỉ số lâm sàng ECOG theo thang điểm của WHO

ECOG	Tiểu chuẩn đánh giá
0	Không có triệu chứng lâm sàng, khỏe mạnh
1	Có triệu chứng, giảm khả năng lao động
2	Có triệu chứng, thời gian nằm < 50% thời gian thức
3	Có triệu chứng, thời gian nằm > 50% thời gian thức
4	Nằm toàn bộ thời gian, phục vụ tại giường
5	Chết

  - Mô tả đặc điểm các yếu tố tiên lượng huyết học của người bệnh ĐUTX
    - Số lượng tế bào tủy xương (G/L)
    - Tỷ lệ tế bào tương bào trong tủy xương (%).
    - Hồng cầu: Lượng huyết sắc tố (g/L).
    - Bạch cầu:

+ Số lượng bạch cầu toàn bộ (G/L).

+ Số lượng bạch cầu trung tính (G/L).

+ Số lượng lymphô (G/L).

+ Tỷ lệ số lượng bạch cầu trung tính /Lymphô (NLR).

- SLTC (G/L).

- Mô tả đặc điểm các yếu tố tiên lượng hóa sinh người bệnh ĐUTX.
  - Ure, creatinin (theo dõi chức năng thận), protein máu toàn phần, globulin, albumin, Định lượng các Ig miễn dịch.
  - Albumin và β2M.
  - Nồng độ Calci toàn phần huyết thanh.
  - Nồng độ LDH huyết thanh.
  - Tỷ lệ chuỗi nhẹ Kappa/Lambda huyết thanh (FLCr): Được tính là Kappa/Lambda hoặc Lambda/Kappa trong huyết thanh.
- Phân nhóm các yếu tố nguy cơ người bệnh ĐUTX
  - Theo bất thường di truyền: Các bất thường NST được phân chia thành 3 nhóm nguy cơ, nguy cơ cao, nguy cơ trung bình và nguy cơ tiêu chuẩn theo Mayo-clinic và theo R-ISS.
  - Lâm sàng: Theo tuổi, ECOG
  - Theo các yếu tố huyết học: Tỷ lệ % tương bào trong tủy xương, nồng độ Hb, NLR, SLTC.
  - Theo các yếu tố sinh hóa: Nồng độ Albumin và B2M huyết thanh, nồng độ Creatinin, tỷ lệ chuỗi nhẹ tự do trong huyết thanh (FLCr), nồng độ Calci, nồng độ LDH.

- ***Mục tiêu 2:*** *Đánh giá mối liên quan của các yếu tố tiên lượng đó tới kết quả điều trị.*

- Kết quả điều trị chung:

  - Tỷ lệ đáp ứng điều trị (Lui bệnh hoàn toàn, lui bệnh một phần rất tốt trở lên, lui bệnh một phần, lui bệnh tối thiểu, bệnh không đáp ứng.
  - Thời gian OS trung bình và thời gian PFS trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu.

- Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng tới tỷ lệ đáp ứng LBMPRT trở lên: Tìm mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các yếu tố tiên lượng di truyền (theo R-ISS và Mayo-clinic), các yếu tố tiên lượng lâm sàng (tuổi, ECOG), các yếu tố tiên lượng huyết học (tỷ lệ % tương bào tủy xương, Hb, NLR và SLTC) và các yếu tố tiên lượng hóa sinh (nồng độ Creatinin, nồng độ Calci, nồng độ β2M, nồng độ Albumin, nồng độ LDH, FLCr huyết thanh) tới tỷ lệ đáp ứng LBMPRT trở lên.

- Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng tới thời gian sống thêm toàn bộ (OS), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS): Tìm mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các yếu tố tiên lượng di truyền (theo R-ISS và Mayo-clinic), các yếu tố tiên lượng lâm sàng (tuổi, ECOG), các yếu tố tiên lượng huyết học (tỷ lệ % tương bào tủy xương, Hb, NLR và SLTC) và các yếu tố tiên lượng hóa sinh (nồng độ Creatinin, nồng độ Calci, nồng độ β2M, nồng độ Albumin, nồng độ LDH, FLCr huyết thanh) tới thời gian sống thêm toàn bộ (OS), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS).

- Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng tới nguy cơ tử vong: Tìm mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các yếu tố tiên lượng di truyền (theo R-ISS và Mayo-clinic), các yếu tố tiên lượng lâm sàng (tuổi, ECOG), các yếu tố tiên lượng huyết học (tỷ lệ % tương bào tủy xương, Hb, NLR và

SLTC) và các yếu tố tiên lượng hóa sinh (nồng độ Creatinin, nồng độ Calci, nồng độ β2M, nồng độ Albumin, nồng độ LDH, FLCr huyết thanh) tới nguy cơ tử vong.

- *Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng tới nguy cơ tiến triển của bệnh:* Tìm mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các yếu tố tiên lượng di truyền (theo R-ISS và Mayo-clinic), các yếu tố tiên lượng lâm sàng (tuổi, ECOG), các yếu tố tiên lượng huyết học (tỷ lệ % tương bào tủy xương, Hb, NLR và SLTC) và các yếu tố tiên lượng hóa sinh (nồng độ Creatinin, nồng độ Calci, nồng độ β2M, nồng độ Albumin, nồng độ LDH, FLCr huyết thanh) tới nguy cơ tiến triển của bệnh.

- *Tìm ra điểm nguy cơ phối hợp đa yếu tố MPI (Myeloma prognostic index):* bằng cách phân tích các yếu tố nguy cơ đơn biến, tổng hợp thành nhóm yếu tố nguy cơ đa biến có ý nghĩa tới kết quả điều trị bệnh.

2.3.5. Vật liệu nghiên cứu

- Thời điểm lấy máu làm xét nghiệm trong nghiên cứu

Mẫu máu làm xét nghiệm được lấy khi bệnh nhân nhập viện trước khi tiến hành mỗi chu kỳ điều trị, các xét nghiệm được vận chuyển đến phòng xét nghiệm trong vòng 2 giờ sau khi lấy máu để đảm bảo tiêu chuẩn bệnh phẩm trước xét nghiệm.

- Lấy 5 ml máu ngoại vi bệnh nhân để làm các xét nghiệm:

+ Tế bào máu ngoại vi: lấy mẫu bệnh phẩm xét nghiệm là 2ml máu tĩnh mạch được chống đông bằng EDTA 1mg/ml (ethylen - diamin - tetra - accetic).

+ Các xét nghiệm sinh hóa: lấy mẫu bệnh phẩm xét nghiệm là 3 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng Heparin theo tiêu chuẩn của khoa Sinh hóa (đạt tiêu chuẩn đảm bảo chất lượng trước xét nghiệm theo ISO 15189 đối với đảm bảo tiêu chuẩn phòng xét nghiệm).

- Thực hiện kỹ thuật xét nghiệm Huyết-Tủy đồ: lấy mẫu bệnh phẩm xét

nghiệm là 8 ml dịch tủy xương, chia thành các ống để tiến hành xét nghiệm: xét nghiệm huyết – tủy đồ (2 ml), xét nghiệm phân tích NST bằng phương pháp nuôi cấy và nhuộm băng G (2 ml), và 4 ml dùng phát hiện bất thường NST bằng kỹ thuật FISH.

- Thực hiện kỹ thuật sinh thiết tủy xương để lấy mảnh sinh thiết tủy xương đánh giá tổ chức học tủy xương.

2.3.6. Các kỹ thuật xét nghiệm trong nghiên cứu

2.3.6.1. Các kỹ thuật xét nghiệm huyết học được trong nghiên cứu

- Các chỉ số tế bào máu ngoại vi:

Được xác định bằng máy đếm tế bào tự động hoạt động theo nguyên tắc tán xạ ánh sáng, mỗi loại tế bào có độ tán xạ khác nhau, sự khác biệt này sẽ được chuyển sang các tín hiệu điện và phân tích kết quả. Bên cạnh đó máu ngoại vi được kéo lam để xác định hình thái và các bất thường khác trên lam.

- Xét nghiệm huyết – tủy đồ

Được thực hiện, xử trí và phân tích theo quy trình tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu, dịch tủy xương sau khi được thu hoạch từ chọc hút bằng kim chuyên dụng sẽ dàn lên các lam, các lam này sẽ được nhuộm và cố định tiêu bản để đọc được gọi là lam tủy.

Các lam tủy này sau khi nhuộm sẽ được các bác sỹ chuyên khoa đọc và phân tích, đưa ra kết luận về mật độ tế bào trong tủy, đặc điểm hình thái và số lượng từng dòng tế bào, sự phân bố các dòng tế bào, tỷ lệ các tế bào dòng tủy và dòng hồng cầu, sự trưởng thành nhân và nguyên sinh chất, sự xuất hiện các tế bào bất thường, tỷ lệ tế bào tương bào hay các tế bào non khác…

- Xét nghiệm sinh thiết tủy xương:

Để tiến hành xét nghiệm sinh thiết tủy xương cần có đội ngũ bác sỹ chuyên khoa giàu kinh nghiệm trong việc tiến hành thủ thuật cũng như đánh giá tiêu bản. Ngoài ra bác sỹ đọc xét nghiệm cũng cần có kiến thức về bệnh học của các bệnh lý nói chung đặc biệt là về bệnh học về huyết học để tiến

hành kỹ thuật.

Mảnh sinh thiết khoảng 2cm thường được lấy ở xương chậu người bệnh bởi bác sỹ và kỹ thuật viên chuyên khoa. Sau khi lấy được mảnh mô tủy sinh thiết được cho vào dung dịch cố định, sau đó tiến hành quy trình chuyển đúc mảnh mô tủy xương (quy trình này mất trung bình là 3-7 ngày).

Tiếp theo mảnh sinh thiết được cắt mỏng, cố định tiêu bản sinh thiết tủy xương. Sau đó tiến hành nhuộm (Hematocylin và nhuộm sợi xơ, nhuộm Giemsa cũng có thể sử dụng, nhuộm Perls' nếu cần thiết) hoặc nhuộm hóa mô miễn dịch tủy xương trong những trường hợp lâm sàng thấy cần thiết hoặc tìm nguyên ủy của bệnh.

Tiêu bản sinh thiết tủy xương được đọc bởi những bác sỹ chuyên khoa, đánh giá sự tạo xương, hệ thống mạch máu và các khoang đệm các tổ chức sinh máu, sinh lympho cũng như các tổ chức khác.

- *Phương pháp thực hiện kỹ thuật phân tích NST*

Được thực hiện, xử trí và phân tích theo đúng quy trình tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu. Dịch tủy xương sau khi được thu hoạch từ chọc hút bằng kim chuyên dụng sẽ được nuôi cấy theo đúng quy trình và được các bác sỹ chuyên khoa đọc và phân tích.

- *Phương pháp thực hiện kỹ thuật FISH*

Kỹ thuật lai miễn dịch huỳnh quang (FISH) là một kỹ thuật lai hóa các đoạn dò (chuỗi DNA) có gắn chất phát huỳnh quang với DNA đích của người bệnh trên các NST dưới dạng tế bào phân chia (metaphase) hay không phân chia (interphase).

Đoạn DNA đích sau khi được cố định trên bề mặt tiêu bản, biến tính, và lai hóa ở điều kiện thích hợp với đoạn DNA có gắn chất phát huỳnh quang tạo thành chuỗi DNA xoắn kép. Sau quá trình lai, tiêu bản được rửa nhanh chóng nhằm loại bỏ các đoạn DNA bắt cặp không đặc hiệu và được cố định màu bằng dung dịch DAPI II counterstained.

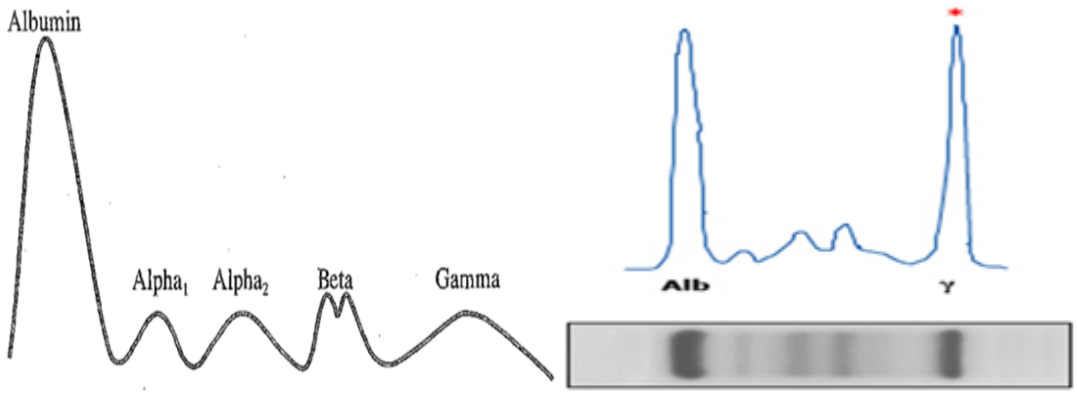
Kết quả được phân tích dưới kính hiển vi huỳnh quang nhằm phát hiện những bất thường về NST và các gen liên quan. Trong bệnh lý ĐUTX, kỹ thuật FISH được sử dụng để phát hiện và chẩn đoán các bất thường như Del 13, Del 17p13, t(14;16), t(4;14), t(16;20), t(14;20) Dup1q, 1q gain...

- Điện di protein huyết thanh (Serum Protein Electrophoresis – SPEP)

Phương pháp đo lường các protein trong huyết thanh. Điện di protein huyết thanh là kỹ thuật sử dụng điện trường để tách protein thành các nhóm có tính chất tương tự nhau về hình dạng, kích thước hay diện tích.

Điện di protein huyết thanh có thể tách hai nhóm Protein này thành 5 nhóm nhỏ là: Albumin, Alpha-1 (A1) Globulin, Alpha-2 (A2) Globulin, Beta (B) Globulin, Gamma (G) Globulin, có tác dụng trong việc chẩn đoán các bệnh có liên quan đến sự thay đổi của thành phần protein huyết tương, bao gồm chủ yếu là Albumin và Globulin (Alpha 1, Alpha 2, Beta, Gamma).

Trong bệnh ĐUTX xét nghiệm điện di protein huyết thanh giúp xác định các kháng thể bất thường như protein M, IgG, IgA, IgE hay paraprotein.



Hình 2.1. Điện di Protein huyết thanh bình thường và bệnh ĐUTX

Reproduced with permission from: Kyle RA, Rajkumar SV. Plasma cell disorders. In: Cecil textbook of medicine, 22nd ed, Goldman L, Ausiello DA (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2004. p.1184. Copyright © 2004 Elsevier.

2.3.6.2. Các kỹ thuật xét nghiệm sinh hóa được thực hiện trong nghiên cứu

Được thực hiện tại khoa Sinh hóa, Bệnh viện Bạch Mai bằng hệ thống máy COBAS 8000 của hãng Roche và hệ thống máy AU5800 của hãng Beckman Coulter. Các mẫu máu sau khi lấy đạt tiêu chuẩn của khâu trước xét nghiệm được đưa vào các hệ thống máy phân tích có cài đặt sẵn các chương trình xét nghiệm đối với các chỉ số sinh hóa yêu cầu. Nạp mẫu bệnh phẩm vào máy phân tích và ra lệnh cho máy thực hiện phân tích mẫu bệnh phẩm theo các thông số yêu cầu. Đợi máy phân tích mẫu theo protocol của máy được xử lý tự động, sau đó máy sẽ in khhi có kết quả vào phiếu xét nghiệm để trả cho người bệnh.

Các hệ thống máy được kiểm tra chất lượng nội kiểm và ngoại kiểm đảm bảo các yêu cầu và được thực hiện xét nghiệm theo quy trình hệ thống có kiểm soát chất lượng tiêu chuẩn ISO 15189 đã được công nhận và phê duyệt.

Đối với các xét nghiệm chức năng gan, thận, Almunin, điện giải đồ, nồng độ Calci, LDH,… được xét nghiệm trên hệ thống máy COBAS 8000 của hãng Roche. Đối với các xét nghiệm chức năng gan, thận, Almunin, điện giải đồ, nồng độ Calci, LDH, định lượng các Ig miễn dịch, chuỗi nhẹ tự do Kappa là Lambda được thực hiện trên hệ thống máy AU5800 của hãng Beckman Coulter.

2.3.6.3. Các công cụ nghiên cứu

Sử dụng bệnh án nghiên cứu được thiết kế riêng để thu thập số liệu nghiên cứu (Phụ lục 1).

2.4. Các tiêu chuẩn phân loại và đánh giá sử dụng trong nghiên cứu

2.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán theo IMWG 2014[23]

Hiện nay bệnh đa u tủy xương được áp dụng theo Hiệp hội Nghiên cứu Đa u tủy xương quốc tế - IMWG 2014[23]. Tiêu chuẩn này gồm có

a) Tỷ lệ tế bào tương bào trong tủy xương ≥ 10% hoặc trên mảnh sinh thiết mô bệnh học chẩn đoán u tương bào và

b) Tổn thương các cơ quan khác trong cơ thể (≥1cơ quan)(CRAB):

[C] : Tăng canxi máu (Calci >11 mg/L hoặc >2,75mmol/L).

[R] : Suy thận (creatinine >2 mg/100ml hoặc >177 µmol/L).

[A] : Thiếu máu (Hb <100 g/L hoặc < giới hạn thấp 2g/L).

[B] : Tổn thương xương hoặc loãng xương ở 1 hoặc nhiều vị trí ≥ 5 mm về kích thước trên chụp X.Quang, MRI, CT, hoặc PET / CT.

c) Hoặc có sự hiện diện của ít nhất một biomarker liên quan đến sự tiến triển không thể tránh khỏi đến tổn thương cơ quan đích:

- ≥ 60 phần trăm tế bào tương bào trong tủy xương.
- Tỷ lệ thành phần chuỗi nhẹ ≥ 100 hoặc ≤ 0,01.
- Tổn thương xương trên phim chụp MRI có nhiều hơn một tổn thương trọng tâm (bao gồm xương hoặc tủy xương).

- Các biểu hiện của tổn thương cơ quan không phải là CRAB (ví dụ, tăng tính lưu thông, nhiễm khuẩn tái phát, bệnh amyloidosis, bệnh lý thần kinh ngoại biên…) không đặc hiệu và không dùng làm tiêu chẩn chẩn đoán ĐUTX.

2.4.2. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị ĐUTX theo IMWG

- Người bệnh được theo dõi, đánh giá đáp ứng điều trị sau mỗi chu kỳ điều trị hóa chất. Sau 4 chu kỳ điều trị, người bệnh được đánh giá tổng thể để phân loại mức độ đáp ứng với các phác đồ hóa chất:
    - Đánh giá tình trạng lâm sàng
    - Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi
    - Làm huyết tuỷ đồ, sinh thiết tủy xương
    - Xét nhiệm các chỉ số sinh hóa máu ngoại vi
    - Định lượng chuỗi nhẹ huyết thanh.
    - Xạ hình xương toàn thân
    - Điện di miễn dịch cố định (Huyết thanh và/hoặc nước tiểu)
- Phân loại đáp ứng điều trị sau 4 chu kỳ hóa chất:
    - Lui bệnh hoàn toàn
        - XN: điện di miễn dịch cố định bình thường trong 6 tuần

- Tương bào tuỷ < 5 % (đặc biệt trường hợp không tiết)
- Không có tiến triển các ổ tiêu, khuyết xương
- Không còn các u tương bào

- Lui bệnh một phần rất tốt (LBMPRT)
  - Điện di miễn dịch huyết thanh và nước tiểu còn phát hiện đỉnh đơn dòng.
  - Điện di protein không thấy đỉnh đơn dòng hoặc giảm ≥90% lượng protein đơn dòng trong huyết thanh và lượng protein đơn dòng nước tiểu <100 mg/24giờ
- Lui bệnh một phần
  - Giảm ≥ 50 % nồng độ paraprotein
  - Giảm lượng chuỗi nhẹ nước tiểu ≥ 90 %
  - Giảm ≥ 50 % tỷ lệ tương bào tuỷ
  - Giảm ≥ 50 % kích thước khối u tương bào
  - Không có tiến triển các ổ tiêu xương, khuyết xương
- Lui bệnh tối thiểu
  - Giảm 25-49 % nồng độ paraprotein
  - Giảm lượng chuỗi nhẹ nước tiểu 50-89 %
  - Giảm ≥ 25-49 % tỷ lệ tương bào tuỷ
  - Giảm ≥ 25-49 % kích thước khối u tương bào
  - Không có tiến triển các ổ tiêu xương, khuyết xương
- Không lui bệnh
  - Khi không đạt được các tiêu chuẩn trên
- Tiêu chuẩn tái phát: Đối với người bệnh đã lui bệnh hoàn toàn: chỉ cần 1 trong các tiêu chuẩn sau:
  - Kết quả điện di miễn dịch cố định: có bất thường
  - Tuỷ xương: ≥ 5 % tương bào

- Có thêm ổ khuyết xương mới, hoặc tăng kích thước u tương bào
- Có tăng canxi máu

- Điều trị hỗ trợ: Bên cạnh việc điều trị hóa chất, người bệnh đồng thời được điều trị hỗ trợ, nâng cao thể trạng và kiểm soát triệu chứng trong quá trình điều trị:
  - Truyền máu và các chế phẩm máu (Nếu có chỉ định, người bệnh thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu nặng có kèm theo nguy cơ xuất huyết).
  - Zoledronic/Biphosphonate: chống tổn thương xương ở những người bệnh có tổn thương xương trên xạ hình xương toàn thân, trên phim chụp X.Quang thường quy hoặc có hiện tượng tăng calci ác tính.
  - Calcitonin: đường truyền tĩnh mạch làm giảm calci và giảm hủy hoại xương.
  - Erythropoietin: kích thích tăng sinh hồng cầu ở những người bệnh có thiếu máu.
  - Giảm đau: Paracetamol hoặc phối hợp paracetamol và tramadol liều thấp để kiểm soát đau cho người bệnh.
  - Giảm axid uric máu: Allopurinol, kiềm hóa nước tiểu.
  - Lợi tiểu và các thuốc hỗ trợ khác.

2.4.3. Các phác đồ điều trị được áp dụng (theo hướng dẫn điều trị của Bộ y tế và của trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai).

2.4.3.1. Các phác đồ thuốc mới

Bảng 2.2. Các phác đồ thuốc mới

Phác đồ	Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng

Phác đồ	Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
VCD Chu kỳ 4 tuần	Bortezomib	1,3 mg/m2	Tiêm dưới da hoặc Tĩnh mạch nhanh	1,4,8,11
	Cyclophosphamide	300mg/m2/ngày	Truyền tĩnh mạch	1,8,15,22
	Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền TM	1-4, 9-12, 17-21
VD Chu kỳ 4 tuần	Bortezomib	1,3 mg/m2	Tiêm dưới da hoặc Tĩnh mạch nhanh	1,4,8,11
	Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền TM	1-4, 9-12, 17-21
VRD Chu kỳ 4 tuần	Bortezomib	1,3 mg/m2	Tiêm dưới da hoặc Tĩnh mạch nhanh	1,4,8,11
	Lenalidomide	25 mg/m2/ngày	Uống	1 - 21
	Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền TM	1, 8, 15, 22
VTD Chu kỳ 4 tuần	Bortezomib	1,3 mg/m2	Tiêm dưới da hoặc Tĩnh mạch nhanh	1,4,8,11
	Thalidomide	100mg – 200mg/ngày	Uống	1 - 28
	Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền TM	1-4, 9-12,

Phác đồ	Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
				17-21 chu kỳ đầu, sau đó 1 - 4
VMP Chu kỳ 4 tuần	Bortezomib	1,3 mg/m2	Tiêm dưới da hoặc Tĩnh mạch nhanh	1,4,8,11
	Melphalan	9 mg/m^2/ ngày	Uống	1 - 4
	Prednisolon	60 mg/m^2/ ngày	Truyền tĩnh mạch	1 - 4
RD Chu kỳ 4 tuần	Lenalidomide	25 mg/m2/ngày	Uống	1 - 28
	Dexamethason	40 mg/ ngày	Truyền TM	1,8,15,22

2.4.3.2. Các phác đồ cổ điển

Bảng 2.3. Các phác đồ cổ điển

MPT Chu kỳ 4 tuần	Melphalan	0.25 mg/kg / ngày	Uống	1 - 7
	Prednisolon	2 mg/kg/ ngày	Tiêm tĩnh mạch	1 - 7
	Thalidomide	100mg – 200mg/ngày	Uống	1 - 28
VAD Chu kỳ 4 tuần	Vincristine	0.4 mg	Tiêm tĩnh mạch	1 - 4
	Adriamycin	9 mg/ngày	Truyền TM	1- 4
	Dexamethason	40 mg/ ngày	Truyền TM	1-4, 9-12, 17-21 chu kỳ đầu, sau đó 1 - 4

2.4.4. Tiêu chuẩn nguy cơ phối hợp đa yếu tố MPI (Myeloma prognostic index)

Bộ chỉ số tiên lượng MPI bằng cách sử dụng các đơn biến thể hiện một số yếu tố tiên lượng quan trọng có liên quan đến tỷ lệ lui bệnh và thời gian sống thêm có ý nghĩa thống kê sau khi phân tích đơn biến và đa biến. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau khi phân tích các dữ liệu đơn biến và đa biến chúng tôi đã lựa chọn bộ chỉ số bao gồm chỉ số ECOG, nồng độ β2M và SLTC là 3 yếu tố về lâm sàng, hóa sinh và huyết học ảnh hưởng có ý nghĩa đến tỷ lệ lui bệnh và thời gian sống thêm của các người bệnh ĐUTX phù hợp sử dụng để đánh giá MPI. Phân loại này được thực hiện và tính điểm thành phần cho mỗi yếu tố nguy cơ trên từng người bệnh theo bảng dưới:

Bảng 2.4. Các tính điểm phân loại bệnh nhân theo MPI

Yếu tố đơn biến	**Phân loại**	**Điểm**	
ECOG	< 2 điểm	0	Tính tổng 3 điểm thành phần và phân loại nguy cơ - 0 điểm: Nguy cơ chuẩn - 1-2 điểm: Nguy cơ trung bình - 3 điểm: Nguy cơ cao
	≥ 2 điểm	1	
Nồng độ β2M	< 5,5 mg/L	0	
	≥ 5,5 mg/L	1	
SLTC	< 150 G/L	1	
	≥ 150 G/L	0	

2.5. Thu thập số liệu

2.5.1. Thông tin cần thu thập

+ Thăm khám lâm sàng trước mỗi đợt điều trị và hoặc khi có triệu chứng bất thường.
+ Đánh giá các xét nghiệm cận lâm sàng.

+ Ghi nhận thời gian chẩn đoán, thời gian tái phát, thời gian tử vong.
+ Gọi điện trao đổi trực tiếp với NB hoặc người thân người bệnh.
+ Thu thập số liệu từ hồ sơ bệnh án của những người bệnh thuộc nghiên cứu, sau đó số liệu được thu thập, phân tích, tổng kết và viết báo cáo.

2.5.2. Sai số và khống chế sai số

- Sai số có thể xảy ra khi người bệnh đến nhập viện không đúng thời gian hẹn của Bác sỹ điều trị, một số bác sỹ làm xét nghiệm không đầy đủ tại thời điểm thu thập số liệu, bên cạnh đó một số người bệnh chuyển tuyến điều trị bệnh viện khác, hoặc không chuyển tuyến điều trị dẫn đến số người bệnh được đánh giá kết quả điều trị giảm nhiều so với tổng số người bệnh được chẩn đoán ban đầu.

- Nghiên cứu sinh thu thập hồ sơ nghiên cứu theo mẫu bệnh án, thông tin được thu thập đồng nhất về số liệu và đơn vị, các chỉ số thu thập được kiểm tra và tất cả các hồ sơ nghiên cứu, bệnh án nghiên cứu được chụp lại hình ảnh để kiểm chứng và đối chiếu trong trường hợp cần thiết.

- Các xét nghiệm được triển khai tại các trung tâm Huyết học – Truyền máu, Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Bạch Mai được công nhận đảm bảo chất lượng theo tiêu chuẩn hệ thống xét nghiệm phòng xét nghiệm ISO 15189 cho các phòng xét nghiệm.

- Các số liệu trước làm sạch và so sánh kỹ trước khi nhập vào máy tính, phát hiện thiếu số liệu và số liệu vô lý, mã hóa tên bệnh nhân đảm bảo tính riêng tư trước khi nhập. Nếu phát hiện có nghi ngờ hoặc bất thường thì kiểm tra lại file chụp hồ sơ bệnh án để so sánh.

2.6. Phân tích và xử lý số liệu

- Các số liệu được nhập bằng Microsoft Excel 2016 và được quản lý và xử lý theo SPSS 25 tại Bộ môn Thống kê y học, trường Đại học Y Hà Nội.
- Các thuật toán thống kê:

+ Biến định lượng được tính giá trị trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị min, max.

+ Biến định tính được tính tỷ lệ %

+ So sánh giữa các giá trị trung bình: sử dụng kiểm định T-test,

+ So sánh các tỷ lệ: sử dụng test $\chi 2$ các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p<0,05$. Trong trường hợp giá trị mong đợi <5 thì sử dụng test $\chi 2$ và hiệu chỉnh Fisher.

+ Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier.

+ Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm:

- Phân tích đơn biến: sử dụng phương pháp kiểm định Log rank để so sánh thời gian sống thêm và tỷ lệ sống thêm tại từng thời điểm giữa các phân nhóm. Thống kê Log rank tương đương phân bố $\chi 2$, bản chất là áp dụng kiểm định $\chi 2$ để kiểm định vai trò của biểu thức toán học bao gồm số mất quan sát và số mất kỳ vọng.
- Phân tích đa biến: các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng qua phân tích đơn biến được đưa vào phân tích đa biến theo mô hình hồi qui Cox regession để tìm ra các yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập (tiên lượng không phụ thuộc). Mô hình hồi qui Cox cho ra các chỉ số sau:

- Thống kê $\chi 2$: kiểm định quan hệ giữa thời gian và tất cả các đồng biến dự đoán trong mô hình.

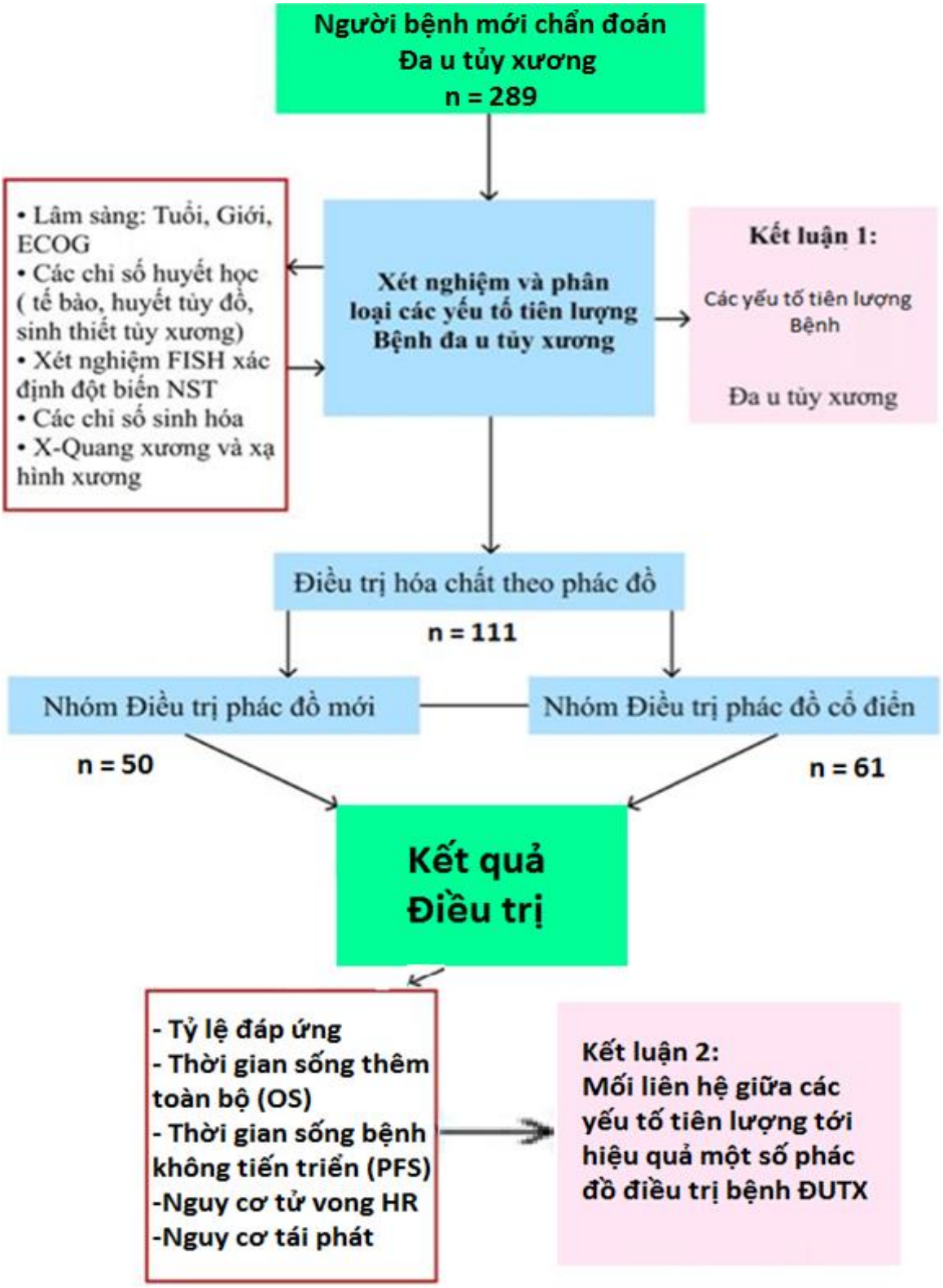
- Tỷ số rủi ro, khoảng tin cậy, sai số chuẩn và ý nghĩa thống kê p của tổng đồng biến có vai trò đóng góp phần dự đoán thời gian sống thêm trong mô hình Cox.

- Các biến không tham gia một cách có ý nghĩa trong mô hình Cox.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

- Những thông tin được sử dụng chỉ dành cho mục đích nghiên cứu, mọi thông tin bao gồm cả các chỉ số xét nghiệm của các đối tượng nghiên cứu được mã hóa, giữ bí mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.
- Các phác đồ điều trị được sử dụng theo hướng dẫn chẩn đoán và điều của Bộ Y tế và của Trung tâm HHTM thông qua hội chẩn.
- Các người bệnh và người nhà được thông báo ý nghĩa, sự cần thiết của xét nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh.
- Các xét nghiệm và phương pháp điều trị chỉ được tiến hành khi có sự đồng ý của người bệnh và gia đình. Đối tượng có quyền rút lui bất kỳ lúc nào khỏi nghiên cứu.
- Các kết quả nghiên cứu có thể được sử dụng để giúp ích cho việc tư vấn và lựa chọn phương án điều trị cho người bệnh. Kết quả nghiên cứu được báo cáo nơi cơ sở đào tạo và thực hành.

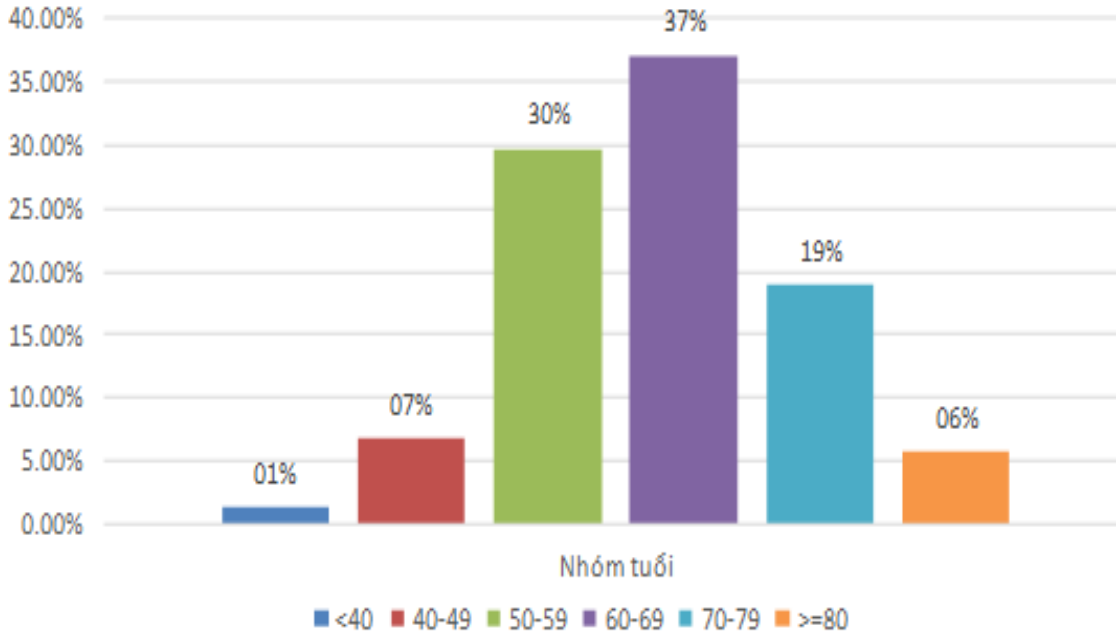
SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n = 289)

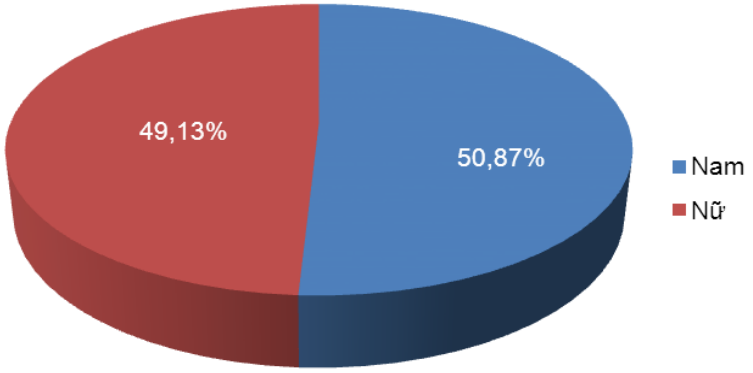
3.1.1. Đặc điểm người bệnh phân bố theo tuổi



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm phân loại người bệnh theo tuổi

Nhận xét: Tuổi trung bình của 289 bệnh nhân trong nghiên cứu là 62,7 ± 10,5. Phần lớn người bệnh thuộc nhóm tuổi từ 50-70 tuổi. Người bệnh nhóm tuổi 60-69 chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 37%, tiếp sau là nhóm tuổi 50-59 chiếm 29,8%, nhóm tuổi 70-79 chiếm 19%. Nhóm tuổi dưới 40 có tỷ lệ thấp nhất, chỉ chiếm 1,4%.

3.1.2. Đặc điểm người bệnh phân bố theo giới



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm người bệnh phân bố theo giới tính

Nhận xét: Tỷ lệ mắc bệnh tương đương ở 2 giới, nam chiếm 50,87%, nữ là 49,13%.

3.1.3. Đặc điểm tình trạng lâm sàng người bệnh theo thang điểm phân loại của Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG Performance Status)

Bảng 3.1. Đặc điểm phân loại người bệnh theo thang điểm ECOG

ECOG	n	%
0	9	3,1
1	26	9,0
2	35	12,1
3	104	36,0
4	115	39,8
Tổng	**289**	**100,00**

Nhận xét: Gần 88% người bệnh có điểm ECOG ≥ 2 điểm, chỉ có khoảng 12,1% người bệnh có điểm ECOG là 0 hoặc 1 điểm. Nghiên cứu này có 39,8% người bệnh có điểm ECOG là 4.

3.1.4. Đặc điểm phân loại theo thể bệnh

Bảng 3.2. Đặc điểm phân loại người bệnh theo thể bệnh

Thể bệnh	n	%
IgG	164	56,75
IgA	68	23,53
Lambda	28	9,69
Kappa	29	10,03
Tổng	**289**	**100**

Nhận xét: Tỷ lệ người bệnh được chẩn đoán IgG chiếm cao nhất là 56,75%, Tỷ lệ người bệnh IgA chiếm 23,53%, chuỗi nhẹ (Kappa và Lambda) là 19,72%.

3.1.5. Đặc điểm phân loại theo phân độ ISS

Bảng 3.3. Đặc điểm phân loại người bệnh theo phân nhóm ISS

ISS	n	%
ISS 1	16	5,54
ISS 2	88	30,45
ISS 3	185	64,01
Tổng	**289**	**100**

Nhận xét: Tỷ lệ người bệnh ở giai đoạn ISS 3 cao nhất, chiếm 64,01%; nhóm ISS 2 là 30,45%; và thấp nhất là nhóm ISS 1 chiếm 5,54%.

3.1.6. Đặc điểm phân loại theo phác đồ điều trị

Bảng 3.4. Tỷ lệ điều trị theo các phác đồ (n=111)

Phân loại	n	%
Mới	50	45,05
Cổ điển	61	54,95
Tổng	**111**	**100**

Nhận xét: Nhóm người bệnh điều trị bằng phác đồ mới chiếm 45,05%,

nhóm người bệnh điều trị phác đồ cổ điển chiếm 54,95%.

3.2. Các yếu tố tiên lượng người bệnh ĐUTX

3.2.1. Đặc điểm yếu tố di truyền

3.2.1.1. Kết quả phân tích NST tế bào tủy xương trên nhuộm băng

Bảng 3.5. Kết quả NST tế bào tủy xương trên nhuộm băng (n=143)

Kết quả NST	n	%
46,XX	61	42,66
46,XY	62	43,36
Mất NST	8	5,59
Thêm NST và đa bội	8	5,59
Không phân bào	4	2,80
Tổng	**143**	**100**

Nhận xét: Kết quả công thức NST (karyotype) tế bào tủy xương, tỷ lệ người bệnh có NST bình thường 86,02%. Tỷ lệ mất NST là 5,59% (8/143). Tỷ lệ thêm NST và đa bội thể là 5,59% (8/143). Tỷ lệ không phân bào là 2,80%.

Bảng 3.6. Giảm số lượng NST tế bào tủy xương người bệnh ĐUTX (n=8)

NST	Y; 14	13	5; 16	1; 7; 8; 12; 17; 20; 21; 22
n	4	3	2	1
%	50	37,5	25	12,5

Nhận xét: Trong nhóm giảm số lượng NST phổ biến là mất NST Y (50%), 14 (50%), 13 (37,5%), 16, 5, 1, 7, 8, 12, 17, 20, 21, 22 theo thứ tự tần số giảm dần.

Bảng 3.7. Tăng số lượng NST tế bào tủy xương người bệnh ĐUTX (n=8)

NST	9	3; 5; 7	19	1; 21	4; 6; 11; 14; 15; 17; 18; 22
n	6	5	3	2	1
%	75	62,5	37,5	25	12,5

Nhận xét: Trong nhóm tăng số lượng NST phổ biến nhất là thêm NST 9 (75%), 3 (62,5%), 5 (62,5%), 7 (62,5%), 19 (37,5%), 1, 21, 4, 6, 11, 14, 15, 17,18, 22 theo thứ tự giảm dần về tần số.

3.2.1.2. Kết quả phân tích đột biến NST bằng kỹ thuật FISH

Bảng 3.8. Kết quả phân tích đột biến NST bằng kỹ thuật FISH (n=71)

Loại đột biến	n	%
t(4;14)	19	26,76
t(14;16)	4	5,63
del(17p)	8	11,27
del(13q)	19	26,76
Tổng	**71**	**100**

Nhận xét: Phân tích các đột biến NST chuyển đoạn t(4;14)(p16;q32), chuyển đoạn t(4;14)(q32;q23), mất đoạn del(17p) và mất đoạn del(13q) cho thấy đột biến chuyển đoạn t(4;14)(p16;q32) và đột biến mất đoạn del(13q) là cao hơn cả, cùng chiếm tỷ lệ 26,76% (19/71 bệnh nhân). Tỷ các đột biến mất đoạn del(17p) là 11,27% và chuyển đoạn t(14;16)(q32;q23) là 5,63%.

3.2.1.3. Phân loại nguy cơ theo yếu tố đột biến nhiễm sắc thể

Bảng 3.9. Phân loại theo Mayo Clinic (n=71)

Nhóm nguy cơ	n	%
Nguy cơ tiêu chuẩn: Trisomy	47	66,20
Nguy cơ trung bình: t(4;14)	13	18,31
Nguy cơ cao: t(14;16),del(17p)	11	15,49
Tổng	**71**	**100,00**

Nhận xét: Phân nhóm nguy cơ theo Mayo Clinic: phần lớn thuộc nhóm tiêu chuẩn 66,20% (47/71 người bệnh), nhóm nguy cơ trung bình là 18,31% (13/71 người bệnh) và nhóm nguy cơ cao chiếm 15,49% (11/71 người bệnh).

Bảng 3.10. Phân loại theo giai đoạn R-ISS (n=71)

Giai đoạn R-ISS	n	%
Nguy cơ chuẩn R-ISS I	6	8,45
Nguy cơ trung bình R-ISS II	57	80,28
Nguy cơ cao R-ISS III	8	11,27
Tổng	**71**	**100**

Nhận xét: Theo phân loại ISS cập nhật (R-ISS): hầu hết người bệnh khi nhập viện ở giai đoạn R-ISS II chiếm 80,28%, chỉ có 8,45% ở giai đoạn 1 của bệnh tương đương 6/71 người bệnh và 11,27% ở giai đoạn R-ISS III tương đương 8/71 người bệnh.

3.2.2. Các yếu tố tiên lượng lâm sàng

Bảng 3.11. Các yếu tố tiên lượng lâm sàng

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	n	%
Tuổi	< 65 tuổi	168	58,13
	≥ 65 tuổi	121	41,87
	Tổng	**289**	**100**
ECOG	< 2 điểm	35	12,11
	≥ 2 điểm	254	87,89
	Tổng	**289**	**100**

Nhận xét: Nhóm nguy cơ cao theo tuổi (≥ 65 tuổi) chiếm 41,87%, nhóm nguy cơ thấp (< 65 tuổi) chiếm 58,13%. Theo chỉ số lâm sàng ECOG: Nhóm nguy cơ cao (ECOG ≥ 2) chiếm 87,9%, trong khi đó nhóm nguy có thấp chỉ có 12,1%.

3.2.3. Các yếu tố tiên lượng huyết học

Bảng 3.12. Các yếu tố tiên lượng huyết học

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	n	%
Tỷ lệ tương bào	< 30%	148	51,21
	≥ 30%	141	48,79
	Tổng	**289**	**100**
Nồng độ Hb	< 100 g/L	213	73,70
	≥ 100 g/L	76	26,30
	Tổng	**289**	**100**
NLR	< 2,25	155	53,63
	≥ 2,25	134	46,37
	Tổng	**289**	**100**
SLTC	< 150 G/L	81	28,03
	≥ 150 G/L	208	71,97
	Tổng	**289**	**100**

Nhận xét: Tỷ lệ tương bào trong tủy xương: Nhóm người bệnh có tỷ lệ tương bào ≥ 30% chiếm 48,8%, nhóm có tỷ lệ tương bào < 30% chiếm 51,2%.

Chỉ số Hemoglobin (Hb): Nhóm nguy cơ cao (Hb < 100 g/L) chiếm tới 73,7%, trong khi đó nhóm Hb ≥ 100 g/L chiếm 26,3%.

NLR: Nguy cơ cao (NLR ≥2,25) là 46,4%, nguy cơ thấp (NLR < 2,25) là 53,6%.

SLTC: Nhóm nguy cơ (Tiểu cầu < 150 G/L) chiếm 28%, nhóm nguy cơ

thấp (Tiểu cầu ≥150 G/L) chiếm 72%.

3.2.4. Các yếu tố tiên lượng sinh hóa

Bảng 3.13. Các yếu tố tiên lượng sinh hóa

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	n	%
Nồng độ Albumin	≥ 35 g/L	199	68,86
	< 35 g/L	90	31,14
	Tổng	**289**	**100**
Nồng độ β2M	< 5,5 mg/L	105	36,33
	≥ 5,5 mg/L	184	63,67
	Tổng	**289**	**100**
Nồng độ Creatinin	< 177 µmol/L	194	67,36
	≥ 177 µmol/L	94	32,64
	Tổng	**289**	**100**
FLCr	< 100 và > 0,01	115	65,34
	≥ 100 hoặc ≤ 0,01	61	34,66
	Tổng	**176**	**100**
Nồng độ Calci	< 2,67 mmol/L	220	79,42
	≥ 2,67 mmol/L	57	20,58
	Tổng	**277**	**100**
Nồng độ LDH	< 480 U/L	243	96,81
	≥ 480 U/L	8	3,19
	Tổng	**251**	**100**

Nhận xét: Nồng độ Albumin: Nhóm nguy cơ cao (Albumin < 35 g/L) chiếm 31,1%, nhóm nguy cơ thấp (Albumin ≥ 35 g/L) chiếm 68,9%.

Nồng độ β2M: Nhóm nguy cơ cao (>5,5 mg/L) chiếm 63,6%, nhóm nguy cơ thấp (β2M < 5,5 mg/L) chiếm 36,33%).

Nồng độ Creatinin huyết thanh: Nhóm người bệnh có Creatinin ≥ 177 µmol/L chiếm 32,64%, nhóm có Creatinin < 177 µmol/L chiếm 67,4%.

Nhóm FLCr nguy cơ cao (> 100 hoặc < 0,01) chiếm 34,67%, nhóm FLCr nguy cơ thấp chiếm 65,33%.

Nhóm có nồng độ Calci ≥ 2,67 mmol/L chiếm 20,6%, nhóm nồng độ huyết thanh < 2,67 mmol/L chiếm 79,4%.

Nồng độ LDH: Nhóm nguy cơ cao (LDH > 480 U/L) chiếm 3,2%, nhóm

nguy cơ thấp (LDH ≤ 480) chiếm 96,8%.

Yếu tố tiên lượng phác đồ điều trị đã trình bày ở mục 3.1.6.

3.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng và hiệu quả điều trị.

3.3.1. Kết quả điều trị chung

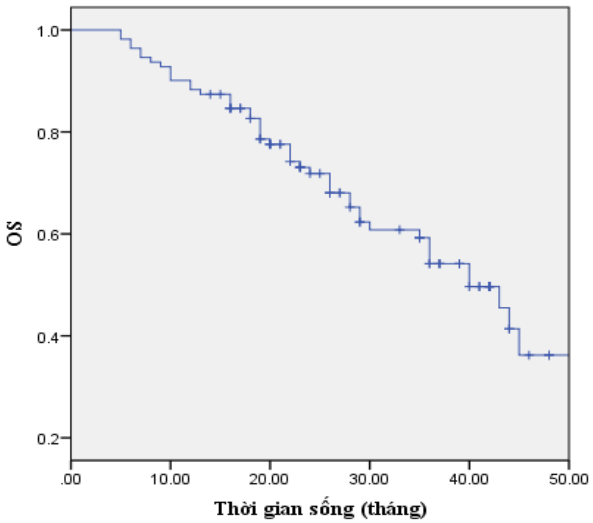
3.3.1.1. Tỷ lệ đáp ứng sau 4 đợt điều trị

Bảng 3.14. Tỷ lệ đáp ứng sau 4 đợt điều trị (n=111)

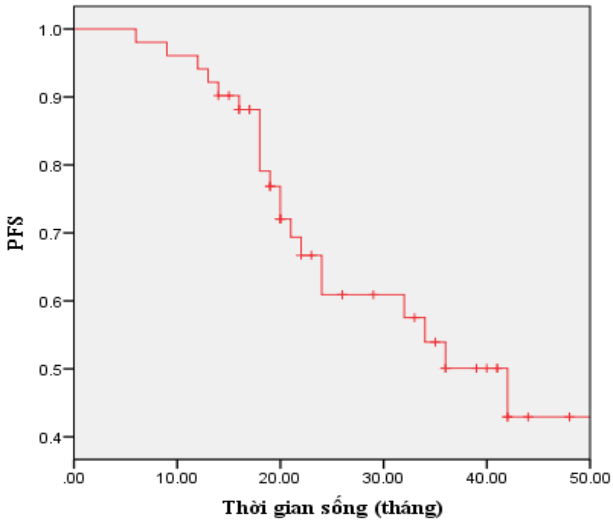
Tình trạng đáp ứng	n	%
KĐU hoặc tiến triển	25	22,52
LBTT	16	14,41
LBMP	10	9,01
LBMPRT trở lên	60	54,05
Tổng	111	100

Nhận xét: Sau 4 đợt điều trị tỷ lệ lui bệnh MPRT trở lên là 54,05%, tỷ lệ LBMP là 9,01% và LBTT là 14,41%, bệnh KĐU hoặc tiến triển là 22,52%.

3.3.1.2. Thời gian OS, thời gian PFS của người bệnh ĐUTX



Biểu đồ 3.3. Thời gian OS của NB ĐUTX (n=111)



Biểu đồ 3.4. Thời gian PFS của NB ĐUTX (n=51)

Nhận xét: Nghiên cứu thời gian OS trên nhóm 111 người bệnh, có 46 người bệnh tử vong, thời gian OS trung bình của người bệnh là 37,24 ± 1,87

tháng. Nghiên cứu thời gian PFS nhóm 51 người bệnh đạt lui bệnh MPRT trở lên, có 21 người bệnh bệnh tiến triển, thời gian PFS trung bình của người bệnh là 35,96 ± 2,54 tháng.

3.3.2. Mối liên quan giữa các yếu tố và phác đồ điều trị với hiệu quả điều trị

3.3.2.1. Mối liên quan giữa đột biến NST với hiệu quả điều trị

Bảng 3.15. Tỷ lệ đáp ứng điều trị theo đột biến NST

Yếu tố	Phân loại	Đáp ứng MPRT trở lên		Nhóm còn lại		p
		n	%	n	%	
Đột biến NST, NST theo Mayo Clinic	Nguy cơ chuẩn	18	69,23	8	30,77	0,88
	Nguy cơ TB	4	57,14	3	42,86	
	Nguy cơ cao	4	66,67	2	33,33	
Đột biến NST, NST theo R-ISS	R-ISS I	4	80,00	1	20,00	0,87
	R-ISS II	18	64,29	10	35,71	
	R-ISS III	4	66,67	2	33,33	

Nhận xét: Theo phân nhóm nguy cơ Mayo Clinic: tỷ lệ đạt lui bệnh MPRT trở lên ở nhóm nguy cơ cao, trung bình và nguy cơ chuẩn lần lượt là 69,23%, 57,14% và 66,67%. Không có mối liên quan giữa đột biến NST với mức độ đáp ứng điều trị theo kiểm định Fisher's exact vớip = 0,88.

Theo phân nhóm nguy cơ R-ISS: tỷ lệ đạt lui bệnh MPRT trở lên ở nhóm nguy cơ chuẩn, nguy cơ trung bình và nguy cơ cao lần lượt là 80%, 64,29% và 66,67%. Không có mối liên quan giữa phân độ R-ISS với mức độ đáp ứng điều trị theo kiểm định Fisher's exact với p = 0,87.

3.3.2.2. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng lâm sàng với hiệu quả điều trị

Bảng 3.16. Mối liên quan giữa yếu tố tuổi đến đáp ứng điều trị

Yếu tố	Phân loại	Đáp ứng MPRT trở lên		Nhóm còn lại		p
		n	%	n	%	
Tuổi	< 65 tuổi	35	47,30	39	52,70	0,69
	≥ 65 tuổi	16	43,24	21	56,76	

Nhận xét: Phân nhóm nguy cơ theo tuổi: Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phân nhóm nguy cơ liên quan đến tuổi với mức độ đáp ứng điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi (p=0,69).

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa yếu tố chỉ số lâm sàng đến đáp ứng điều trị

Yếu tố	Phân loại	Đáp ứng MPRT trở lên		Nhóm còn lại		p
		n	%	n	%	
ECOG	< 2 điểm	22	78,57	6	21,43	<0,01
	≥ 2 điểm	29	34,94	54	65,06	

Nhận xét: Phân nhóm nguy cơ theo thể trạng lâm sàng ECOG, tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên ở nhóm ECOG < 2 điểm và ≥ 2 điểm lần lượt là 78,57% và 34,94%. Nhóm nguy cơ chuẩn có tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên cao hơn nhóm nguy cơ cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Chi square với

$p<0,01$.

3.3.2.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng huyết học với hiệu quả điều trị

Bảng 3.18. Phân tích đơn biến các yếu tố huyết học đến đáp ứng điều trị

Yếu tố	Phân loại	Đáp ứng MPRT trở lên		Nhóm còn lại		p
		n	%	n	%	
Tỷ lệ tương bào tủy xương	< 30%	30	50,00	30	50,00	0,35
	≥ 30%	21	41,18	30	58,82	
Nồng độ Hb	≥ 100 g/L	17	54,84	14	45,16	0,24
	< 100 g/L	34	42,50	46	57,50	
NLR	< 2,25	35	55,56	28	44,44	0,02
	≥ 2,25	16	33,33	32	66,67	
SLTC	< 150 G/L	9	30,00	21	70,00	0,04
	≥ 150 G/L	42	51,85	39	48,15	

Nhận xét: Phân nhóm nguy cơ theo NLR, tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên ở tỷ số < 2,25 và ≥ 2,25 lần lượt là 55,56% và 33,33% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,02. Có mối liên quan giữa NLR với mức độ đáp ứng sau điều trị theo kiểm định Chi square với p<0,05 (p=0,02).

Phân nhóm nguy cơ theo SLTC, tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên ở nhóm người bệnh có tiểu cầu < 150 G/L và ≥ 150 G/L lần lượt là 30% và 51,85%, có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa SLTC trước điều trị với mức độ đáp ứng sau điều trị theo kiểm định Chi square với p<0,05 (p=0,04).

3.3.2.4. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng sinh hóa với hiệu quả điều trị

Bảng 3.19. Phân tích đơn biến các yếu tố sinh hóa đến đáp ứng điều trị

Yếu tố	Phân loại	Đáp ứng MPRT trở lên		Nhóm còn lại		p
		n	%	n	%	
Nồng độ Albumin	**< 35 g/L**	30	45,45	36	54,55	0,90
	≥ 35 g/L	21	46,67	24	53,33	
Nồng độ β2M	**< 5,5 mg/L**	22	57,89	16	42,11	0,07
	≥ 5,5 mg/L	29	39,73	44	60,27	
Nồng độ Creatinin	**< 177 µmol/L**	36	48,65	38	51,35	0,34
	≥ 177 µmol/L	14	38,89	22	61,11	
FLCr (n=74)	**< 100 và > 0,01**	18	39,13	28	60,87	0,99
	≥ 100 hoặc ≤ 0,01	11	39,29	17	60,71	
Nồng độ Calci (n=106)	**< 2,67 mmol/L**	39	46,43	45	53,57	0,64
	≥ 2,67 mmol/L	9	40,91	13	59,09	

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa mức độ đáp ứng điều trị với các yếu tố tiên lượng hóa sinh.

3.3.2.5. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng khác với hiệu quả điều trị

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa phác đồ điều trị đến đáp ứng điều trị

Yếu tố	Phân loại	Đáp ứng MPRT trở lên		Nhóm còn lại		p
		n	%	n	%	
Phác đồ điều trị	**Phác đồ mới**	31	62,00	19	38,00	<0,01
	Phác đồ cổ điển	20	32,79	41	67,21	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên ở nhóm điều trị theo phác đồ mới

và phác đồ cổ điển là 62,00% và 32,79%. mối liên quan ý nghĩa thống kê p<0,01.

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa phân nhóm theo MPI tới đáp ứng điều trị

Yếu tố	Phân loại	Đáp ứng MPRT trở lên		Nhóm còn lại		p
		n	%	n	%	
MPI	Nguy cơ chuẩn	12	80,00	3	20,00	<0,01
	Nguy cơ TB	14	53,85	12	46,15	
	Nguy cơ cao	25	35,71	45	64,29	

Nhận xét: Nghiên cứu các yếu tố đơn biến di truyền, lâm sàng, huyết học và hóa sinh liên quan có ý nghĩa tới tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên bằng nhóm đa biến theo MPI, tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên giảm dần ở nhóm người bệnh nguy cơ chuẩn, trung bình và cao lần lượt là 80%, 53,85% và 35,71%. Có mối liên quan giữa MPI với mức độ đáp ứng điều trị có ý nghĩa thống kê với p<0,01.

Bảng 3.22. Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng đến đáp ứng điều trị

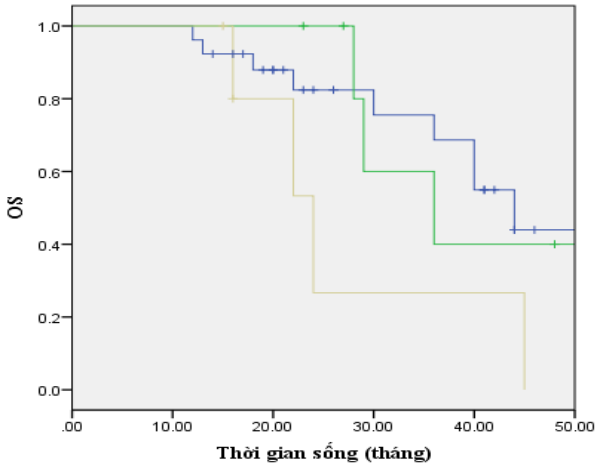
Yếu tố	Phân loại	Nguy cơ không đạt đáp ứng MPRT trở lên		
		HR	95% CI	p
ECOG	< 2 điểm	1		
	≥ 2 điểm	2,39	1,01 - 5,66	0,05
NLR	< 2,25	1		
	≥ 2,25	1,62	0,94 - 2,78	0,08
SLTC	< 150 G/L	1,48	0,85 - 2,57	0,17
	≥ 150 G/L	1		
Phác đồ	Cổ điển	1		
	Mới	0,57	0,33 - 1,00	0,05

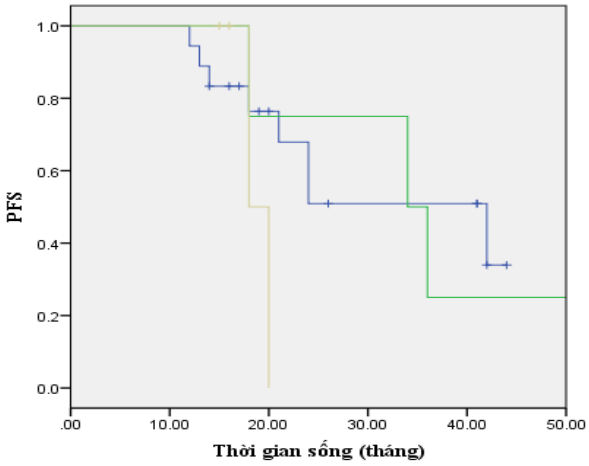
Nhận xét: Qua phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị 4 đợt hóa chất, chỉ có ECOG và phác đồ điều trị ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến mức độ đáp ứng. ECOG ≥ 2 điểm làm tăng 2,39 lần nguy

cơ không đạt đáp ứng MPRT trở lên và phác đồ điều trị mới giảm 0,57 lần nguy cơ không đạt đáp ứng MPRT trở lên so với phác đồ cổ điển.

3.3.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng tới thời gian OS và PFS

3.3.3.1.Mối liên quan giữa yếu tố di truyền tới thời gian OS và PFS



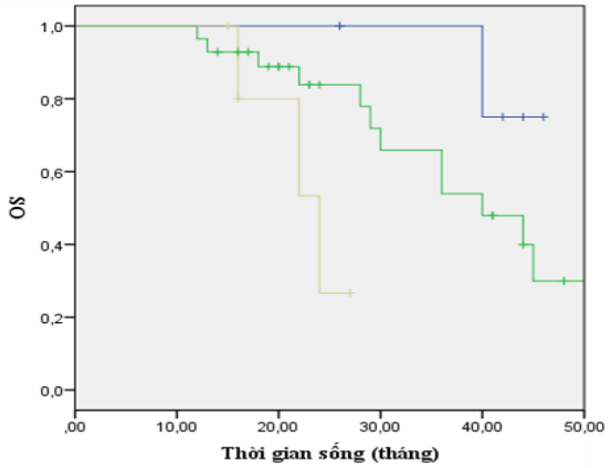


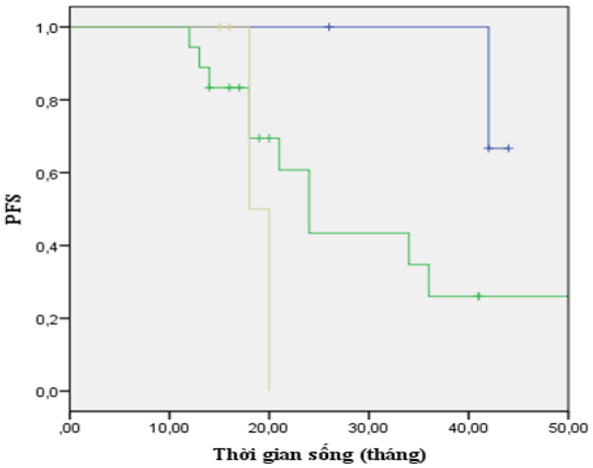
Đột biến NST		n	Thời gian OS	p
Nguy cơ chuẩn		26	42,00 tháng	
Nguy cơ TB		7	39,40 tháng	0,15
Nguy cơ cao		6	27,47 tháng	

Đột biến NST		n	Thời gian PFS	p
Nguy cơ chuẩn		18	31,34 thá g	
Nguy cơ TB		4	35,00 tháng	0,42
Nguy cơ cao		4	19,00 tháng	

Biểu đồ 3.5.Thời gian OS và PFS theo phân nhóm Mayo Clinic

Nhận xét: Theo phân loại Mayo-Clinic: Nhóm bệnh nhân nguy cơ chuẩn, trung bình và cao có OS và PFS khác biệt không có ý nghĩa thống kê.





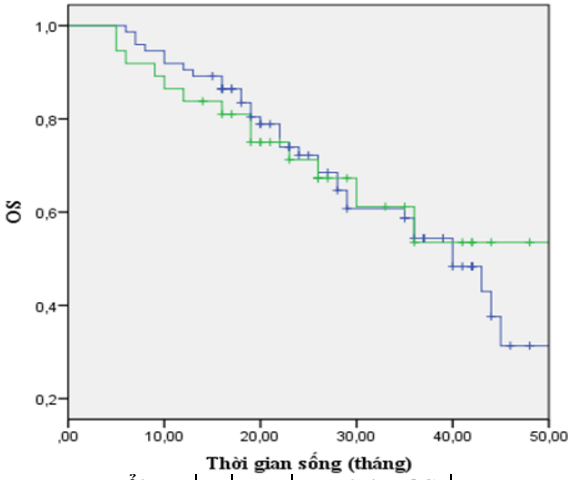
R-ISS		n	Thời gian OS	p
I		5	44,50 tháng	
II		28	39,12 tháng	0,02
III		6	22,67 tháng	

R-ISS		n	Thời gian PFS
I		4	43,3 tháng
II		18	30,27 tháng
III		4	19,00 tháng

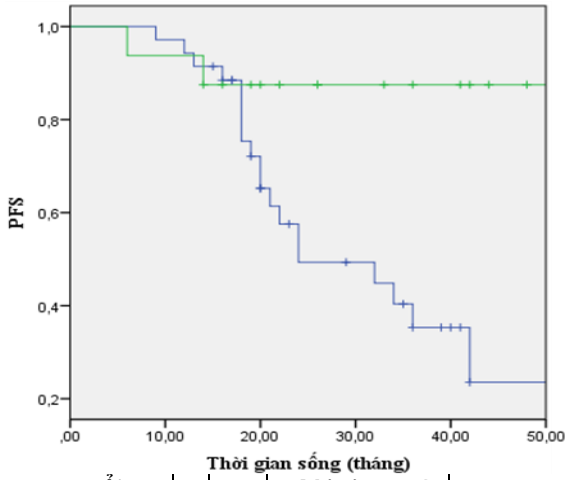
Biểu đồ 3.6. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm R-ISS

Nhận xét: Theo R-ISS: Giai đoạn I, II và III: Thời gian OS là 44,5; 39,12 và 22,67 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,02). Nguy cơ cao theo giai đoạn R-ISS ảnh hưởng xấu đến OS. Thời gian PFS là 43,33; 30,27 và 19 tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3.3.2. Mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng tới thời gian OS và PFS



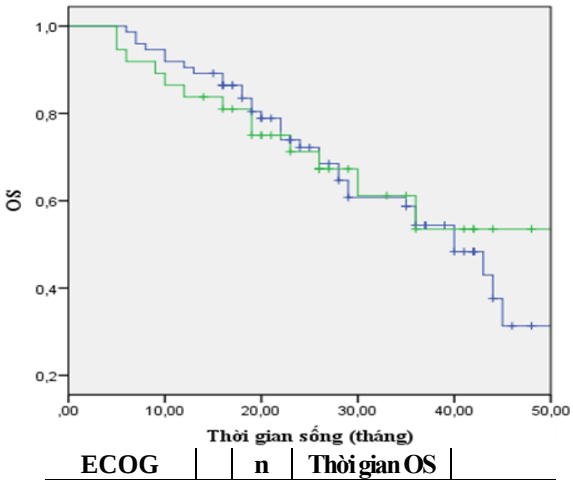
Tuổi		n	Thời gian OS	p
<65 tuổi		74	36,94 tháng	0,82
≥65 tuổi		37	36,63 tháng	



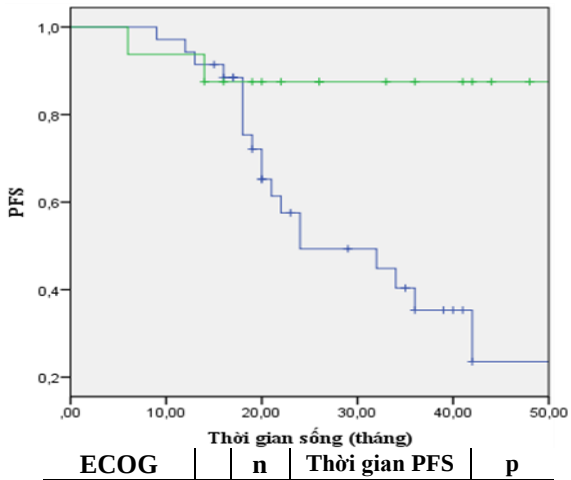
Tuổi		n	Thời gian PFS	p
<65 tuổi		26	31,39 tháng	0,01
≥65 tuổi		25	45,88 tháng	

Biểu đồ 3.7. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm tuổi

Nhận xét: Theo tuổi, nhóm nguy cơ chuẩn (<65 tuổi) và nguy cơ cao (≥65 tuổi): Thời gian OS là 36,94 và 36,6 tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Thời gian PFS lần lượt là 31,39 và 45,88 tháng, nguy cơ cao theo tuổi ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến PFS theo kiểm định Log-rank (p=0,01).



ECOG		n	Thời gian OS	
<2		28	45,95 tháng	<0,01
≥2		83	32,61 tháng	

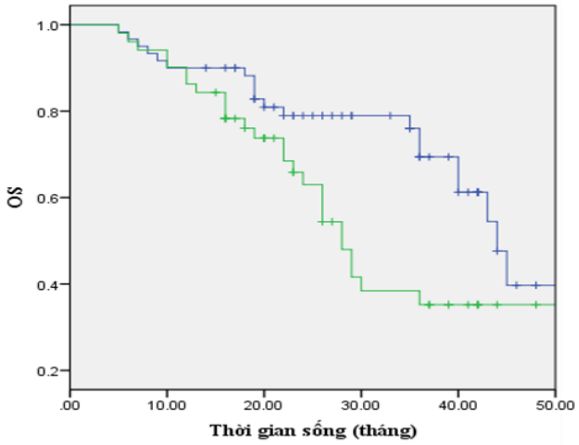


ECOG		n	Thời gian PFS	p
<2		35	37,52 tháng	0,40
≥2		16	34,49 tháng	

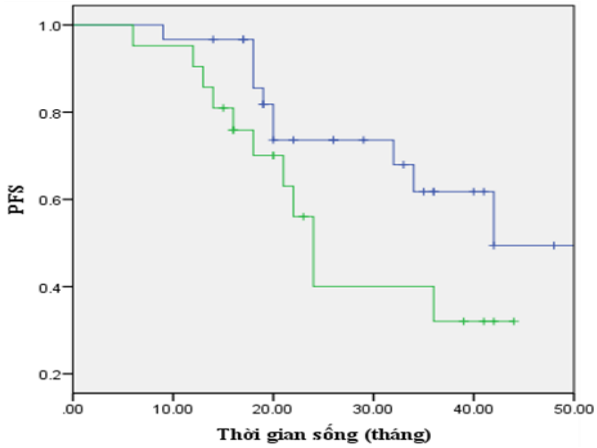
Biểu đồ 3.8. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm ECOG

Nhận xét: Theo chỉ số lâm sàng ECOG: Nhóm nguy cơ chuẩn (ECOG <2) và nguy cơ cao (ECOG ≥ 2): Thời gian OS là 45,95 và 32,61 tháng, nguy cơ cao theo ECOG ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến OS (p<0,01). Thời gian PFS là 37,52 và 34,49 tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3.3.3. Mối liên quan giữa các yếu tố huyết học tới thời gian OS và PFS



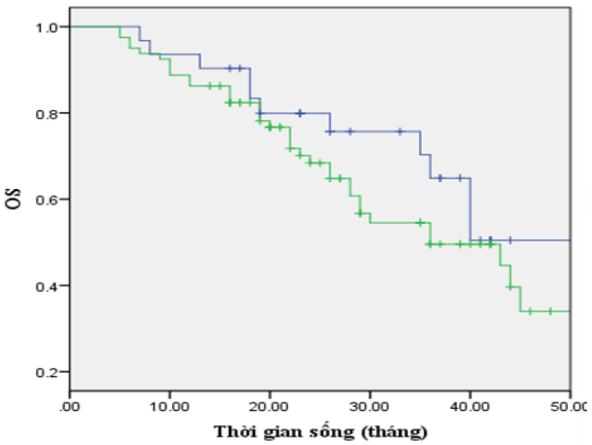
Tương bào		n	Thời gian OS	p
<3 %		60	40,11 tháng	0,02
≥30%		51	33,08 tháng	



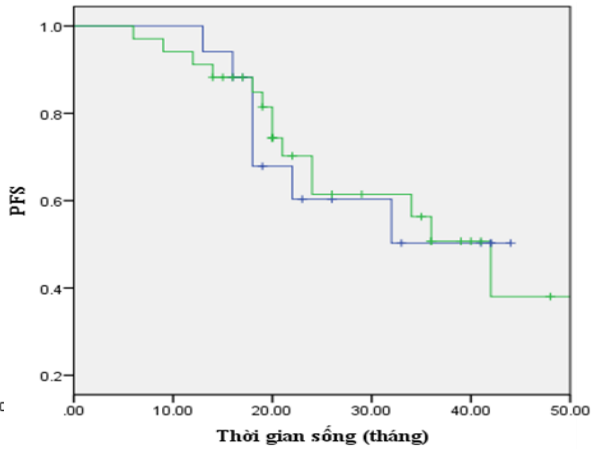
Tương bào		n	Thời gian PFS	p
<30%		30	39,45 tháng	0,09
≥30%		21	27, 3 tháng	

Biểu đồ 3.9. Thời gian OS và PFS theo tỷ lệ tương bào tủy xương

*Nhận xét: T*heo tỷ lệ tương bào trong tủy xương: Nhóm nguy cơ chuẩn (tương bào < 30%) và nguy cơ cao (tương bào ≥ 30%): Thời gian OS lần lượt là 40,11 và 33,08 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Log-rank (p=0,02), sự tăng tỷ lệ tương bào tủy xương ảnh hưởng xấu đến OS. Thời gian PFS khác biệt không có ý nghĩa thống kê.



Hb		n	Thời gian OS	p
≥100g/L		31	40,26 tháng	0,34
<100g/L		80	35,98 tháng	

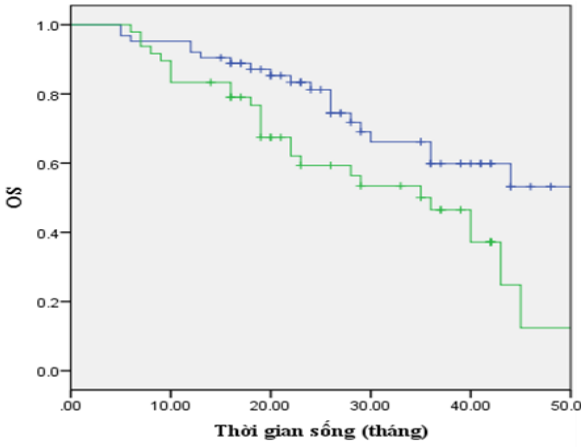


Hb		n	Thời gian PFS	p
≥100g/L		17	32,37 tháng	0,94
<100g/L		34	35,72 tháng	

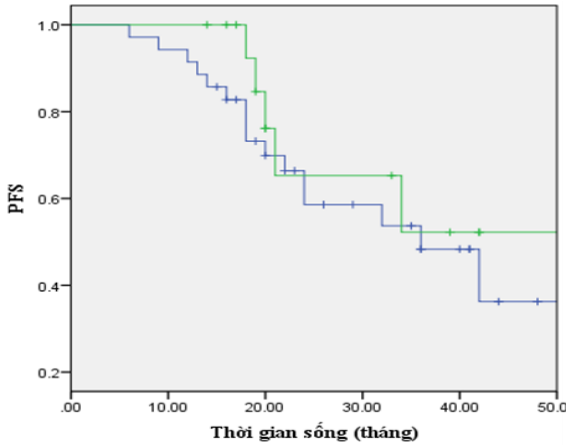
Biểu đồ 3.10. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm nồng độ Hb

Nhận xét: Theo nồng độ Hb: Nhóm nguy cơ chuẩn (Hb ≥ 100 g/L) và nguy cơ cao (Hb < 100 g/L) có OS và PFS khác biệt không có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Log-rank.

3.3.3.4. Mối liên quan giữa các yếu tố huyết học tới thời gian OS và PFS (tiếp)



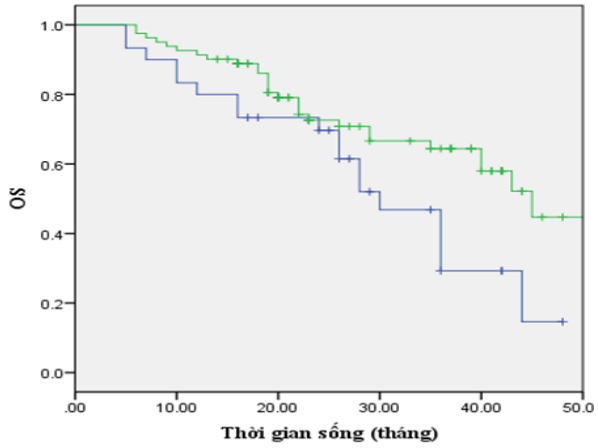
NLR		n	Thời gian OS	p
<2,25		63	41,34 tháng	0,02
≥2,25		48	31,30 tháng	



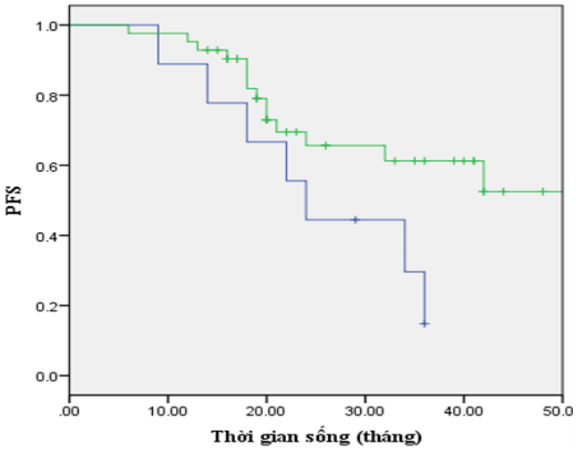
NLR		n	Thời gian PFS	p
<2,25		35	34,10 tháng	0,43
≥2,25		16	38,42 tháng	

Biểu đồ 3.11. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm NLR

Nhận xét: Theo NLR: Nhóm nguy cơ chuẩn (NLR < 2,25) và nhóm nguy cơ cao (NLR ≥ 2,25): Thời gian OS lần lượt là 41,34 và 31,30 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Log-rank (p=0,02), sự tăng NLR ảnh hưởng xấu đến OS. PFS khác biệt không có ý nghĩa thống kê.



SLTC		n	Thời gian OS	p
<150G/L		30	29,70 tháng	0,03
≥150G/L		81	39,83 tháng	

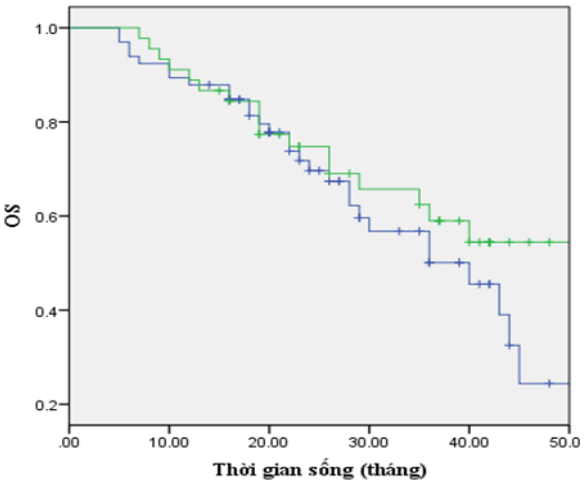


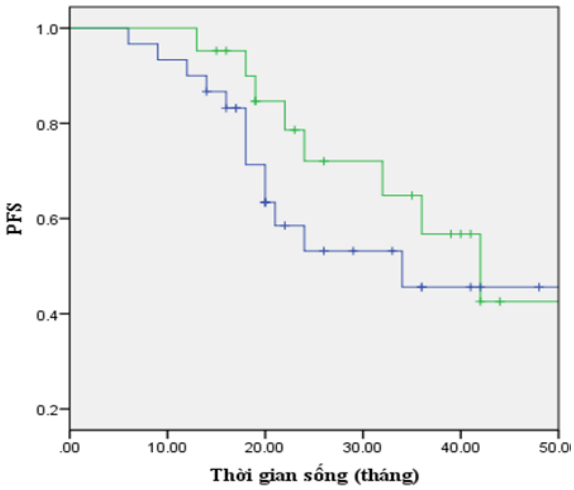
SLTC		n	Thời gian PFS	p
<150G/L		9	25,37 tháng	0,05
≥150G/L		42	38,45 tháng	

Biểu đồ 3.12. Thời gian OS và PFS theo SLTC

Nhận xét: Theo SLTC: Nhóm nguy cơ chuẩn (SLTC ≥ 150G/L) và nguy cơ cao (SLTC < 150G/L): Thời gian OS lần lượt là 29,70 và 39,83 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Log-rank (p=0,03), sự giảm SLTC ảnh hưởng xấu đến OS. PFS khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3.3.5. Mối liên quan giữa các yếu tố sinh hóa tới thời gian OS và PFS



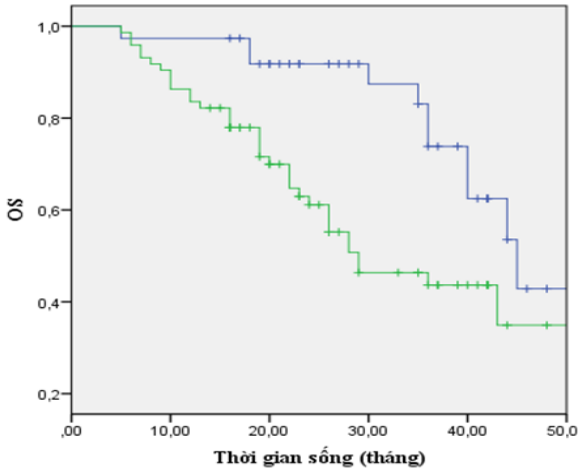


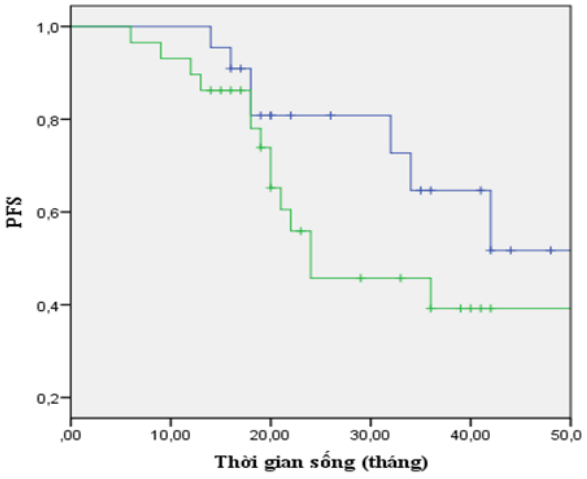
Albumin		n	Thời gian OS	p
<35 g/L		66	35,19 tháng	0,31
≥35 g/L		45	39,10 tháng	

Albumin		n	Thời gian PFS	p
<35 g/L		30	33,78 tháng	,35
≥35 g/L		21	38,79 tháng	

Biểu đồ 3.13. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm nồng độ Albumin

Nhận xét: Theo nồng độ Albumin huyết thanh: Nhóm nguy cao (Albumin < 35 g/L) và nhóm nguy cơ chuẩn (≥ 35 g/L) có OS và PFS khác biệt không có ý nghĩa thống kê.





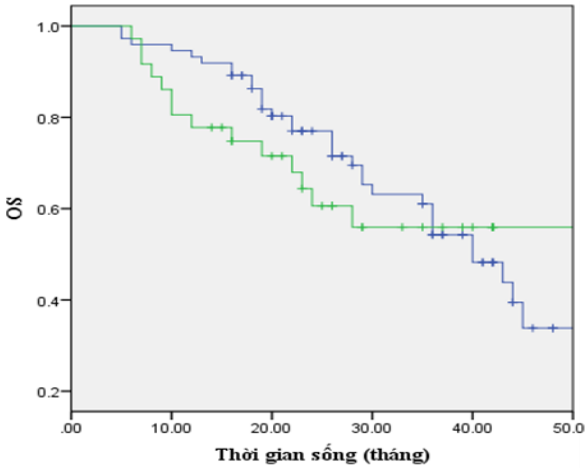
β2M		n	Thời gian OS	p
<5,5 mg/l		38	43,29 tháng	<0,01
≥5,5 mg/l		73	33,78 tháng	

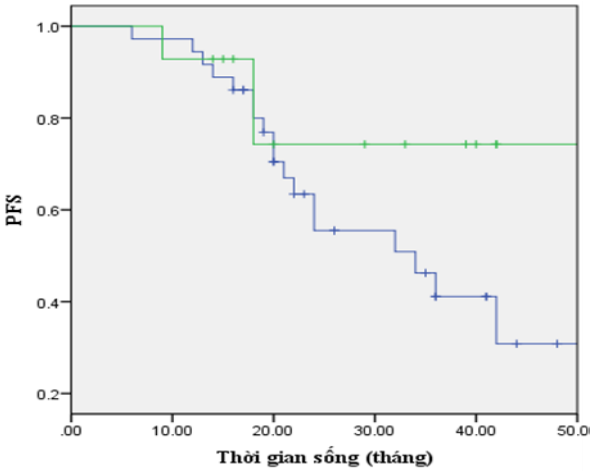
β2M		n	Thời gian PFS	p
<5,5 mg/l		22	40,32 tháng	0,34
≥5,5 mg/l		29	32,55 tháng	

Biểu đồ 3.14. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm nồng độ β2M

Nhận xét: Theo nồng độ β2M: Nhóm nguy cơ trung bình chuẩn (β2M < 5,5 mg/L) và nguy cơ cao (β2M > 5,5 mg/L): Thời gian OS lần lượt là 43,29 và 33,78 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Log-rank (p<0,01). PFS khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3.3.6. Mối liên quan giữa các yếu tố sinh hóa tới thời gian OS và PFS (tiếp)



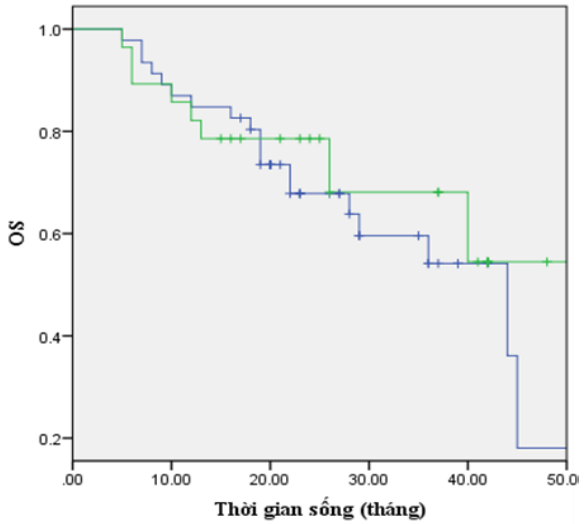


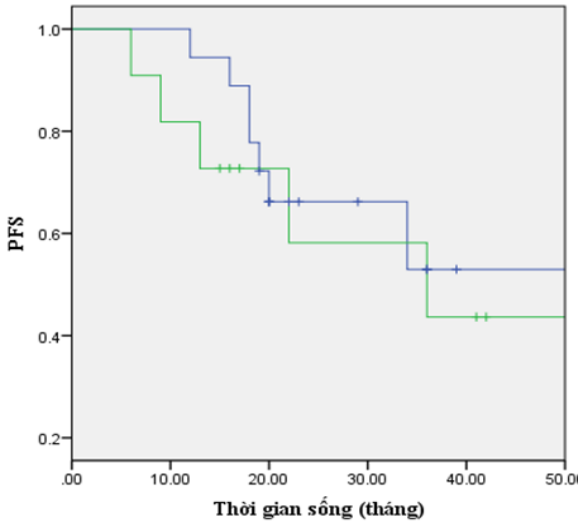
Creatinin		n	Thời gian OS	p
< 177 mmol/L		74	37,92 tháng	0,61
≥ 177 mmol/L		3	35,92 tháng	

Creatinin		n	Thời gian PFS	p
< 177 mmol/L		36	33,03 tháng	0,14
≥ 177 mmol/L		1	42,61 tháng	

Biểu đồ 3.15. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm nồng độ Creatinin

Nhận xét: Theo nồng độ Creatinin: Nhóm nguy cơ chuẩn (Creatinin < 177 mmol/L) và nhóm nguy cơ cao (≥ 177 mmol/L) có OS và PFS khác biệt không có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Log-rank.





FLCr		n	Thời gian OS	p
0,01-100		46	34,14 tháng	0,45
≤0,01 | ≥100		28	37,30 tháng	

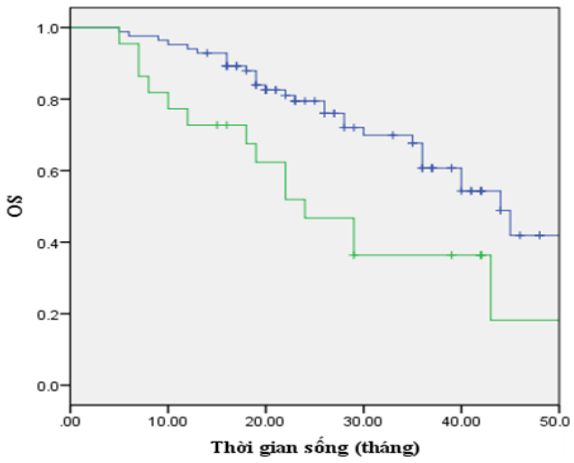
FLCr		n	Thời gian PFS	p
0,01-100		18	37,33 thán	0,5
≤0,01 | ≥100		11	33,67 tháng	

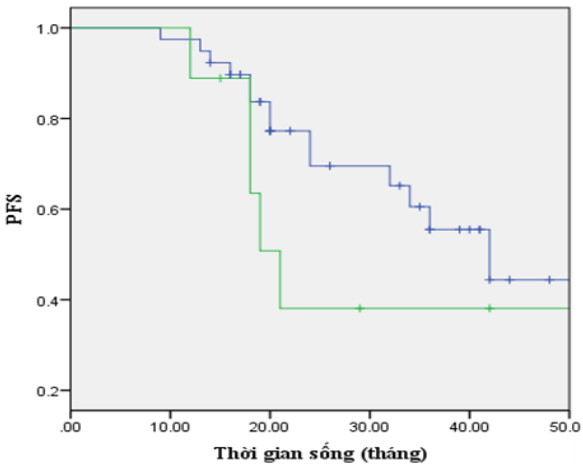
Biểu đồ 3.16. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm FLCr

Nhận xét: Theo tỷ lệ nồng độ chuỗi nhẹ kappa/lambda FLCr: Nhóm nguy cơ chuẩn (FLCr từ 0,01 đến 100) và nhóm nguy cơ cao (FLCr ≥ 100 hoặc ≤0,01) có OS và PFS khác biệt không có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Log-

rank.

3.3.3.6. Mối liên quan giữa các yếu tố sinh hóa tới thời gian OS và PFS (tiếp)



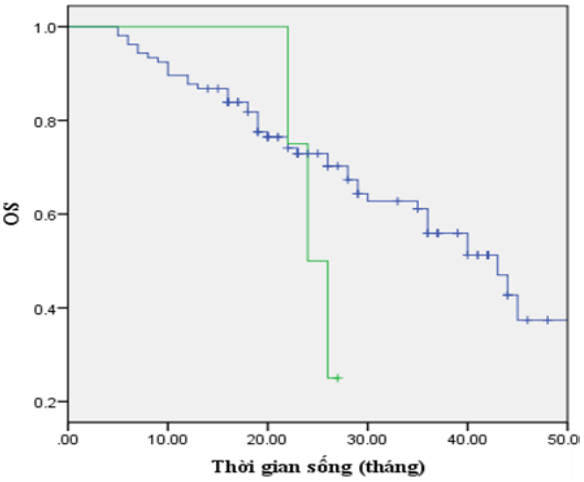


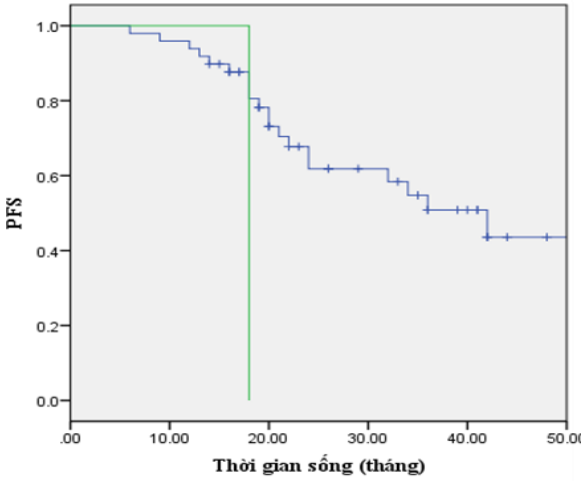
Calci		n	Thời gian OS	p
<2,67mmol/L		84	40,27 tháng	<0,01
≥2,67mmol/L		22	27,97 tháng	

Calci		n	Thời gian PFS	
<2,67mmol/L		39	37,65 tháng	0,25
≥2,67mmol/L		9	30,79 tháng	

Biểu đồ 3.17. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm nồng độ Calci

Nhận xét: Theo nồng độ Calci: Nhóm nguy cơ chuẩn (Calci < 2,67 mmol/L) và nhóm nguy cơ cao (≥ 2,67 mmol/L): Thời gian OS lần lượt là 40,27 và 27,97 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Log-rank với p<0,01, sự tăng Calci máu ảnh hưởng xấu đến PFS, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.





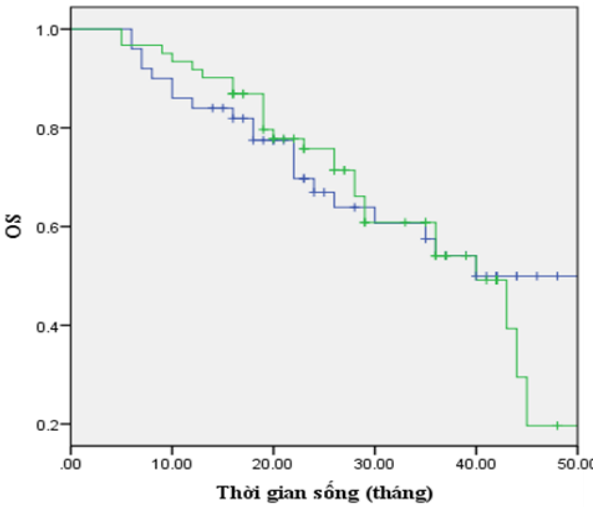
LDH		n	Thời gian OS	p
< 480 U/L		106	37,63 tháng	0,16
480 U/L		4	24,75 tháng	

LDH		n	Thời gian PFS	p
< 480 U/L		49	36,22 tháng	0,10
≥ 480 U/L		1	18,00 tháng	

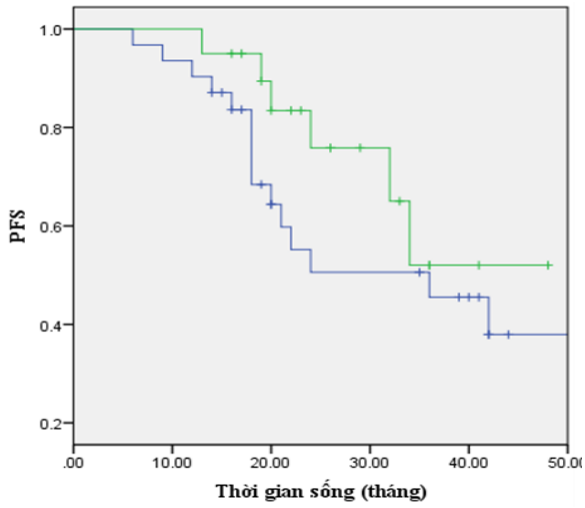
Biểu đồ 3.18. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm nồng độ LDH

Nhận xét: Theo nồng độ LDH: Nhóm nguy cơ chuẩn (LDH < 480 U/L) và nhóm nguy cơ cao (≥ 480 U/L) có OS và PFS khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3.3.7. Mối liên quan giữa các yếu tố khác tới thời gian OS và PFS



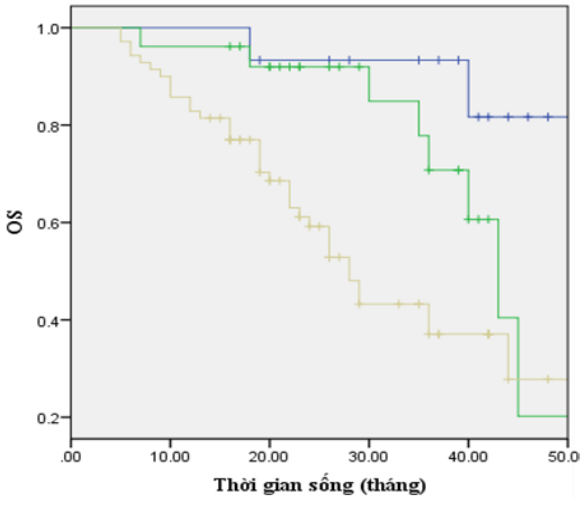
Phác đồ		n	Thời gian OS	p
Mới		50	38,05 tháng	0,80
Cổ điển		61	35,57 tháng	



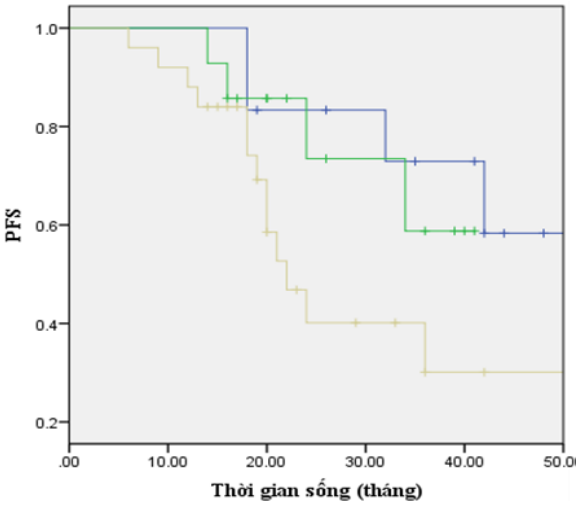
Phác đồ		n	Thời gian PFS	p
Mới		31	33,24 tháng	0,22
Cổ điển		20	37,58 tháng	

Biểu đồ 3.19. Thời gian OS và PFS theo phác đồ điều trị

Nhận xét: Theo phác đồ điều trị mới và phác đồ điều trị cổ điển: OS và PFS khác biệt không có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Log-rank.



MPI		n	Thời gian OS	p
Chuẩn		15	49,15 tháng	< 0,01
TB		26	41,12 tháng	
Cao		70	31,21 tháng	



MPI		n	Thời gian PFS	p
Chuẩn		12	42,21 tháng	0,08
TB		14	34,18 thá g	
Cao		25	29,83 tháng	

Biểu đồ 3.20. Thời gian OS và PFS theo phân nhóm MPI

Nhận xét: Theo thang điểm MPI, nhóm nguy cơ chuẩn, trung bình và cao có: thời gian OS lần lượt là 49,15 tháng, 41,12 tháng và 31,21 tháng, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Log-rank (p<0,01). Nguy cơ cao theo MPI ảnh hưởng xấu đến OS. PFS khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3.4. Nguy cơ tử vong theo các yếu tố tiên lượng

3.3.4.1. Mối liên quan giữa yếu tố tiên lượng di truyền tới nguy cơ tử vong

Bảng 3.23. Tỷ số nguy cơ tử vong giữa các yếu tố tiên lượng di truyền theo phân tích đơn biến Cox (n=39)

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	n	HR	95% CI	p
Đột biến NST theo Mayo Clinic	**Nguy cơ chuẩn**	26	1		
	Nguy cơ TB	7	0,99	0,26 - 3,68	0,98
	Nguy cơ cao	6	2,95	0,89 - 9,82	0,08
R-ISS	**R-ISS I**	5	1		
	R-ISS II	28	3,76	0,49 - 29,05	0,20
	R-ISS III	6	17,31	1,51 - 198,95	0,02

Nhận xét: Các yếu tố đột biến NST trong nghiên cứu của chúng tôi không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến nguy cơ tử vong.

3.3.4.2. Mối liên quan giữa yếu tố tiên lượng lâm sàng tới nguy cơ tử vong

Bảng 3.24. Tỷ số nguy cơ tử vong giữa các yếu tố tiên lượng lâm sàng theo phân tích đơn biến Cox (n=111)

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	n	HR	95% CI	p
Tuổi	**< 65 tuổi**	52	1		0,82
	≥ 65 tuổi	59	0,93	0,49 - 1,77	
ECOG	**< 2 điểm**	28	1		0,01
	≥ 2 điểm	83	2,96	1,36 - 6,44	

Nhận xét: Phân nhóm nguy cơ theo tuổi không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến nguy cơ tử vong. Phân nhóm nguy cơ theo ECOG ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến nguy cơ tử vong, ECOG ≥ 2 điểm làm tăng nguy cơ tử vong 2,96 lần với p=0,01.

3.3.4.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng huyết học tới nguy cơ tử vong

Bảng 3.25. Tỷ số nguy cơ tử vong giữa các yếu tố tiên lượng huyết học theo phân tích đơn biến Cox (n=111)

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	n	HR	95% CI	p
Tỷ lệ tương bào	**< 30%**	60	1		0,02
	≥ 30%	51	2,02	1,12 - 3,63	
Nồng độ Hemoglobin	**< 100 g/L**	80	1,39	0,70 - 2,75	0,34
	≥ 100 g/L	31	1		
NLR	**< 2,25**	63	1		0,02
	≥ 2,25	48	2,03	1,13 - 3,65	
SLTC	**< 150 G/L**	30	1,94	1,07 - 3,51	0,03
	≥ 150 G/L	81	1		

Nhận xét: Các yếu tố nguy cơ huyết học ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến nguy cơ tử vong bao gồm: tỷ lệ tương bào ≥ 30% làm tăng nguy cơ tử vong 2,02 lần (p=0,02), NLR ≥ 2,25 làm tăng nguy cơ tử vong 2,03 lần (p=0,02), SLTC < 150 G/L làm tăng nguy cơ tử vong 1,94 lần (p=0,03).

3.3.4.4. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng sinh hóa tới nguy cơ tử vong

Bảng 3.26. Tỷ số nguy cơ tử vong giữa các nhóm phân loại theo các yếu tố tiên lượng hóa sinh theo phân tích đơn biến Cox (n=111)

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	n	HR	95% CI	p
Nồng độ Albumin	**< 35 g/L**	66	1,36	0,75 - 2,48	0,32
	≥ 35 g/L	45	1		
Nồng độ β2M	**< 5,5 mg/L**	38	1		0,01
	≥ 5,5 mg/L	73	2,48	1,25 - 4,91	
Nồng độ Creatinin	**< 177 µmol/L**	74	1		0,61
	≥ 177 µmol/L	36	1,18	0,63 - 2,22	
FLCr	**< 100 và > 0,01**	46	1		0,45

	≥ 100 hoặc ≤ 0,01	28	0,74	0,34 - 1,62	
Nồng độ Calci	**< 2,67 mmol/L**	84	1		0,01
	≥ 2,67 mmol/L	22	2,28	1,20 - 4,31	
Nồng độ LDH	**< 480 U/L**	106	1		0,17
	≥ 480 U/L	4	2,28	0,69 - 7,51	

Nhận xét: Các yếu tố nguy cơ hóa sinh ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến nguy cơ tử vong gồm: nồng độ β2M ≥ 5,5 mg/L tăng nguy cơ tử vong 2,48 lần (p=0,01), nồng độ calci ≥ 2,67 mmol/L tăng nguy cơ tử vong 2,28 lần (p=0,01).

3.3.4.5. Mối liên quan giữa yếu tố tiên lượng khác tới nguy cơ tử vong

Bảng 3.27. Tỷ số nguy cơ tử vong giữa các nhóm phân loại theo phác đồ theo phân tích đơn biến Cox (n=111)

Phác đồ	**n**	**HR**	**95% CI**	**p**
Cổ điển	61	1		
Mới	50	0,93	0,52 - 1,67	0,80

Nhận xét: Phác đồ điều trị không ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong.

Bảng 3.28. Tỷ số nguy cơ tử vong giữa các nhóm phân loại theo MPI theo phân tích đơn biến Cox (n=111)

Yếu tố tiên lượng	**Phân loại**	**n**	**HR**	**95% CI**	**p**
MPI	**Nguy cơ chuẩn**	15	1		
	Nguy cơ TB	26	1,27	0,31 - 5,17	0,74
	Nguy cơ cao	70	2,92	0,93 - 9,15	0,07

Nhận xét: Sau phân tích nguy cơ tử vong khi có mặt từng yếu tố tiên lượng bằng mô hình hồi quy Cox đơn biến, các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng

đến nguy cơ tử vong có ý nghĩa thống kê bao gồm: ECOG ≥ 2; tương bào ≥ 30%; NLR ≥ 2,25; SLTC ≥ 150 G/L; nồng độ β2M ≥ 5,5 mg/L và Calci ≥ 2,67 mmol/L.

MPI không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến nguy cơ tử vong.

Bảng 3.29. Tỷ số nguy cơ tử vong phối hợp các yếu tố tiên lượng theo phân tích đa biến Cox (n=111)

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	n	HR	95% CI	p
Tỷ lệ tương bào	**< 30%**	59	1		0,03
	≥ 30%	47	2,05	1,09 - 3,87	
NLR	**< 2,25**	60	1		0,01
	≥ 2,25	46	2,56	1,31 - 4,98	
SLTC	**< 150 G/L**	28	2,35	1,22 - 4,51	0,01
	≥ 150 G/L	78	1		
Nồng độ Calci	**< 2,67 mmol/L**	84	1		0,04
	≥ 2,67 mmol/L	22	2,03	1,04 - 3,98	

Nhận xét: Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng có ý nghĩa thống kê tới nguy cơ tử vong: Chỉ số lâm sàng ECOG ≥ 2, tỷ lệ tương bào ≥ 30%; NLR ≥ 2,25, SLTC < 150 G/L, nồng độ β2M ≥ 5,5 mg/L và nồng độ Calci huyết thanh ≥ 2,67 mmol/L.

Sau phân tích đơn biến vào phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox chúng tôi thấy có 4 yếu tố tiên lượng thực sự gây gia tăng nguy cơ tử vong ở các BN ĐUTX, cụ thể bao gồm: tỷ lệ tương bào ≥ 30% làm tăng nguy cơ tử vong 2,05 lần (p=0,03); NLR ≥ 2,25 làm tăng nguy cơ tử vong 2,56 lần (p=0,01); SLTC < 150 G/L làm tăng nguy cơ tử vong 2,35 lần (p=0,01) và nồng độ Calci huyết thanh ≥ 2,67 mmol/L làm tăng nguy cơ tử vong 2,03 lần với p=0,04.

3.3.5. Nguy cơ tiến triển theo các yếu tố tiên lượng

3.3.5.1. Mối liên quan giữa yếu tố tiên lượng di truyền tới nguy cơ tiến triển bệnh

Bảng 3.30. Tỷ số nguy cơ tiến triển bệnh theo các yếu tố tiên lượng di truyền theo phân tích đơn biến Cox (n=26)

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	n	HR	95% CI	p^{Cox}
Đột biến NST theo Mayo Clinic	**Nguy cơ chuẩn**	18	1		
	Nguy cơ TB	4	1,09	0,29 - 4,13	0,90
	Nguy cơ cao	4	2,85	0,53 - 15,38	0,22
R-ISS	**R-ISS I**	4	1		
	R-ISS II	18	7,30	0,79 - 67,43	0,08
	R-ISS III	4	5,87	0,63 - 54,74	0,12

Nhận xét: Đột biến NST không có ảnh hưởng tới nguy cơ tiến triển bệnh.

3.3.5.2. Mối liên quan giữa yếu tố tiên lượng lâm sàng tới nguy cơ tiến triển bệnh

Bảng 3.31. Tỷ số nguy cơ tiến triển bệnh giữa các yếu tố tiên lượng lâm sàng theo phân tích đơn biến Cox (n=51)

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	n	HR	95% CI	p
Tuổi	**< 65 tuổi**	35	1		0,03
	≥ 65 tuổi	16	0,19	0,04 - 0,82	
ECOG	**< 2 điểm**	22	1		0,41
	≥ 2 điểm	29	1,45	0,60 - 3,50	

Nhận xét: Các yếu tố lâm sàng ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê đến nguy cơ tiến triển bệnh.

3.3.5.3. Mỗi liên quan giữa các yếu tố tiên lượng huyết học tới nguy cơ tiến triển bệnh

Bảng 3.32. Tỷ số nguy cơ tiến triển bệnh giữa các yếu tố tiên lượng huyết học theo phân tích đơn biến Cox (n=51)

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	n	HR	95% CI	p
Tỷ lệ tương bào tủy xương	**< 30%**	30	1		0,10
	≥ 30%	21	2,05	0,87 - 4,85	
Nồng độ Hb	**< 100 g/L**	17	0,97	0,39 - 2,40	0,94
	≥ 100 g/L	34	1		
NLR	**< 2,25**	35	1		0,44
	≥ 2,25	16	0,67	0,25 - 1,84	
SLTC	**< 150 G/L**	9	2,41	0,96 - 6,05	0,06
	≥ 150 G/L	42	1		

Nhận xét: Các yếu tố tiên lượng huyết học không ảnh hưởng đến nguy cơ tiến triển bệnh.

3.3.5.4. Mỗi liên quan giữa các yếu tố tiên lượng sinh hóa tới nguy cơ tiến triển bệnh

Bảng 3.33. Tỷ số nguy cơ tiến triển bệnh giữa các yếu tố tiên lượng hóa sinh theo phân tích đơn biến Cox (n=51)

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	n	HR	95% CI	p
Nồng độ Albumin	**< 35 g/L**	30	1,52	0,63 - 3,68	0,35
	≥ 35 g/L	21	1		
Nồng độ β2M	**< 5,5 mg/L**	22	1		0,23
Nồng độ Creatinin huyết thanh	**< 177 µmol/L**	36	1		0,16
	≥ 177 µmol/L	14	0,41	0,12 - 1,41	
FLCr	**< 100 và > 0,01**	18	1		0,57
	≥ 100 hoặc ≤ 0,01	11	1,40	0,44 - 4,50	
Nồng độ Calci	**< 2,67 mmol/L**	39	1		0,26
	≥ 2,67 mmol/L	9	1,80	0,65 - 5,05	
	≥ 5,5 mg/L	29	1,79	0,69 - 4,65	
Nồng độ LDH	**< 480 U/L**	49	1		0,14
	≥ 480 U/L	1	4,67	0,59 - 36,88	

Nhận xét: Các yếu tố tiên lượng hóa sinh không ảnh hưởng đến nguy cơ tiến triển bệnh.

3.3.5.5. Mỗi liên quan giữa yếu tố tiên lượng khác tới nguy cơ tiến triển bệnh

Bảng 3.34. Tỷ số nguy cơ tiến triển bệnh giữa các nhóm phân loại theo phác đồ theo phân tích đơn biến Cox (n=51)

Phác đồ	n	HR	95% CI	p
Cổ điển	31	1		0,23
Mới	20	0,56	0,22 - 1,46	

Nhận xét: Phác đồ điều trị không ảnh hưởng đến nguy cơ tiến triển bệnh.

Bảng 3.35. Tỷ số nguy cơ tiến triển bệnh giữa các nhóm phân loại theo MPI theo phân tích đơn biến Cox (n=51)

MPI	n	HR	95% CI	p
Nguy cơ chuẩn	12	1		
Nguy cơ trung bình	14	1,27	0,31 - 5,17	0,74
Nguy cơ cao	25	2,92	0,93 - 9,15	0,07

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bộ chỉ số tiên lượng MPI không ảnh hưởng đến nguy cơ tiến triển bệnh.

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm người bệnh phân bố theo tuổi

Bảng 4.1. So sánh đặc điểm người bệnh theo tuổi giữa một số nghiên cứu

Nghiên cứu	Tuổi TB	< 40 tuổi (%)	≥ 60 tuổi (%)
Nguyễn Thùy Dương[98]	59	3,7	46,5
Qian J và CS[83]	61	1,91	55,29
Blimark C và CS[142]	72	0,8	83,5
Tang CH và CS[34]	67,6	1,54	72
Kyle RA và CS[39]	66	2	70
Hàn Viết Trung	62,71	1,38	61,94

Kết quả nghiên cứu 289 người bệnh cho thấy tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 62,71, trong đó chỉ có 1,38% < 40 tuổi (4 Người bệnh), nhóm gặp chủ yếu là ≥ 60 tuổi chiếm 61,94% (179 người bệnh), kết quả chúng tôi tương đồng so với nghiên cứu trong nước như tác giả Nguyễn Thùy Dương[98] tỷ lệ người bệnh < 40 tuổi chiếm 3,7%, nhóm đối tượng ≥ 60 tuổi chiếm 47,5%, Tác giả Vũ Minh Phương nghiên cứu phác đồ điều trị VD có tuổi trung bình là 55,3[143]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với nhiều nghiên cứu của tác giả nước ngoài như Qian J tuổi trung bình là 61 tuổi[83], Blimark C và CS[142] trung bình là 72 tuổi và Tang CH và CS[34], Kyle RA và CS[39], Nghiên cứu của nhóm tác giả Birgegård G và CS nhóm người bệnh < 40 tuổi chiếm 1,4%, nhóm ≥ 60 tuổi chiếm 72,3%[144].

4.1.2. Đặc điểm người bệnh phân bố theo giới

Bảng 4.2. So sánh đặc điểm người bệnh theo giới giữa một số nghiên cứu

Nghiên cứu	Nam (%)	Nữ (%)
Qian J và CS[83]	62,4	37,6
Blimark C và CS[142]	53,9	46,1
Tang CH và CS[34]	58	42
Kyle RA và CS[39]	59	41
Nguyễn Thùy Dương[98]	54,9	45,1
Vũ Thị Hoa và CS[145]	44,4	55,6
Hàn Viết Trung	50,87	49,13

Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ Nam chiếm 50,87%. Nữ chiếm 49,13%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thùy Dương, tỷ lệ Nam chiếm 54,9% và Nữ chiếm 45,1%[98], kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của tác giả Blimark C và CS[142]. Tác giả Bùi Thị Hoa và CS nghiên cứu tỷ lệ Nam là 44,4% và Nữ là 55,6%[145], các nghiên cứu ở Việt Nam cho thấy tỷ lệ giới tính có xu hướng ngang bằng hơn ở Nam và Nữ, những nghiên cứu từ nước ngoài cho thấy có sự khác biệt về tỷ lệ giới tính so với các nghiên cứu của tác giả Tang CH và CS[34], Kyle RA và CS[39] hay Qian J và CS[83] thì tỷ lệ Nam giới cao hơn Nữ.

4.1.3. Đặc điểm tình trạng lâm sàng người bệnh phân loại theo thang điểm của Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG Performance Status).

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ người bệnh nhập viện ở giai đoạn ECOG 3-4 lần lượt là 35,99% và 39,79% nhóm có chỉ số lâm sàng ECOG ≤1 chỉ chiếm 12,11%, Tỷ lệ người bệnh có chỉ số lâm sàng ECOG ≥ 2 chiếm 87,89%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với nghiên cứu của nhóm tác giả Despiégel N và CS tỷ lệ người bệnh có chỉ số lâm sàng ECOG ≥ 2 là 35,2%[85] hay tác giả nhóm Dimopoulos MA và CS cho thấy tỷ lệ ECOG ≥ 2 là 44,43%[86] hoặc tác giả Rifkin RM và CS công bố tỷ lệ ECOG ≥

2 chỉ chiếm 26,6%[87], nhóm tác giả Facon T và CS công bố kết quả ECOG ≥ 2 là 44%.

Trong thực tế của chúng tôi người bệnh thường nhập viện trong tình trạng muộn, thời gian chẩn đoán kéo dài và khó được phát hiện từ cơ sở y tế tuyến dưới hoặc trải qua quá trình điều trị tại các chuyên khoa khác như Thận (do suy thận, tang calci), hay Khớp (do đau xương),… dẫn đến người bệnh có chỉ số lâm sàng ECOG ≥ 2 chiếm tỷ lệ cao, hầu hết người bệnh được chẩn đoán và điều trị muộn với triệu chứng lâm sàng trầm trọng và điển hình.

4.1.4. Đặc điểm phân loại theo thể bệnh

Bảng 4.3. So sánh đặc điểm người bệnh theo thể bệnh giữa một số nghiên cứu

Nghiên cứu	IgG (%)	IgA (%)	Chuỗi nhẹ (%)
Wang L và CS[146]	47,2	21,4	31,4
Qian J và CS[83]	46,6	26,4	23,1
Miguel JFS và CS[147]	63	25	8
Nguyễn Thùy Dương[148]	--	--	17,6
Bùi Thị Hoa và CS[145]	48,1	33,4	18,5
Vũ Minh Phương[143]	55,6	33,3	11,1
Hàn Viết Trung	56,75	23,53	19,72

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ chẩn đoán IgG là 56,75%, Tỷ lệ IgA là 23,53%, chuỗi nhẹ (Kappa và Lambda) là 19,72%, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Bùi Thị Hoa và CS tỷ lệ này là 48,1%, 18,5% và 33,4%[145], tác giả Nguyễn Thùy Dương cho thấy tỷ lệ chuỗi nhẹ 17,6%[98], nghiên cứu của tác giả Vũ Minh Phương cho thấy tỷ lệ IgG là 55,6%, IgA là 33,3% và chuỗi nhẹ 11,1%[143]. So sánh với các nghiên cứu ngoài nước, kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với nhiều

nghiên cứu của nhóm tác giả Qian J và CS tỷ lệ này là 46,6%, 26,4% và 23,1%[83], tác giả Wang L và CS nghiên cứu tỷ lệ IgG chiếm 47,2% và IgA là 21,4%[146]. Nhóm tác giả Miguel JFS và CS cho thấy tỷ lệ IgG chiếm 63%, IgA là 25% và chuỗi nhẹ 8%[147]. Nghiên cứu của tác giả Nair B và CS cho thấy tỷ lệ IgG chiếm 54%, IgA chiếm 22%, IgD chiếm 1%; chuỗi nhẹ là 16%[149]. Tác giả Greipp PR và CS nghiên cứu trên 10.750 người bệnh ở 17 trung tâm công bố tỷ lệ IgG là 60%, IgA là 22%, chuỗi nhẹ là 11%[113].

4.1.5. Đặc điểm phân loại theo ISS

Bảng 4.4. So sánh đặc điểm người bệnh theo ISS giữa một số nghiên cứu

Nghiên cứu	ISS I (%)	ISS II (%)	ISS III (%)
Greipp PR và CS[113]	28,9	37,5	33,6
Dimopoulos MA và CS[150]	29	38	33
Lu J và CS[151]	22,7	33,6	43,7
Bùi Thị Hoa và CS[145]	0	33,3	66,7
Hàn Viết Trung	5,5	30,5	64

Nghiên cứu phân chia giai đoạn theo ISS của chúng tôi cho thấy tỷ lệ ISS I, ISS II và ISS III lần lượt là 5,5 %, 30,5% và 64%. Tác giả Bùi Thị Hoa và CS tỷ lệ này lần lượt là 0%, 33,3% và 66,7%[145]. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của chúng tôi giai đoạn 2010-2012 với tỷ lệ lần lượt là 4,7%, 20% và 75,3%[37]. Tác giả Greipp PR và CS nghiên cứu trên 10.750 người bệnh ở 17 trung tâm công bố tỷ lệ này lần lượt là 28,9%, 37,5% và 33,6%[113]. Tác giả Dimopoulos MA và CS nghiên cứu phân nhóm ISS 1, ISS 2 và ISS3 lần lượt là 29 %, 38% và 33%[150]. Tác giả Lu J và CS cho thấy tỷ lệ này lần lượt là 22,7%, 33,6% và 43,7%[151].

Tương tự với nghiên cứu trong nước của tác giả Bùi Thị Hoa[145], người bệnh nhập viện chẩn đoán và điều trị muộn với triệu chứng lâm sàng trầm trọng và điển hình, chỉ số ISS III ở mức rất cao.

4.2. Các yếu tố tiên lượng người bệnh ĐUTX

4.2.1. Đặc điểm yếu tố di truyền

4.2.1.1. Bất thường số lượng nhiễm sắc thể trên nhuộm băng G

Xác định công thức NST tế bào tủy xương bằng phương pháp nhuộm băng G được tiến hành trên 143 người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn người bệnh có NST bình thường, có 16 người bệnh (11,18%) có bất thường số lượng NST. Nhóm bất thường số lượng NST có 50% là giảm số lượng và 50% tăng số lượng NST. Các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy tỷ lệ bất thường số lượng NST cao ở người bệnh ĐUTX, tuy nhiên tương tự như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thùy Dương cho thấy tỷ lệ bất thường số lượng NST chỉ chiếm 7,4%[98].

Nghiên cứu của tác giả Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C và CS, trên 208 người bệnh ĐUTX có tới 66% có đột biến số lượng NST trong đó 46% tăng số lượng NST và 54% giảm số lượng NST, so với kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy có sự chênh lệch về tỷ lệ người bệnh có bất thường số lượng NST (66% so với chúng tôi 11,18%) nhưng có sự tương đồng về tỷ lệ bất thường trong nhóm[152]. Tương tự nghiên cứu của nhóm tác giả Smadja NV và CS cho thấy trong số 208 người bệnh được chẩn đoán ĐUTX có 138 người bệnh có bất thường số lượng NST, trong đó 75 người bệnh (54,3%) tăng NST và 63 người bệnh (45,7%) giảm số lượng NST[152]. Tác giả Paluszewska M và CS nghiên cứu 95 người bệnh phát hiện nhóm tăng số lượng NST là 39% và nhóm giảm là 39%[153]. Tỷ lệ bất thường số lượng NST được phát hiện với tỷ lệ thấp của các nghiên cứu trong nước cho thấy có thể phương pháp và khả năng triển khai kỹ thuật nuôi cấy NST còn có những hạn chế nhất định, tuy nhiên trong những nhóm có bất thường số lượng NST thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bất thường về số lượng NST có kết quả tương đồng.

Kết quả phân tích công thức NST cho thấy trong nhóm tăng số lượng NST phổ biến nhất là thêm NST 9, 3, 5, 7, 19, 1, 21, 4, 6, 11, 14, 15, 17, 18, 22 theo thứ tự giảm dần về tần số. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C và các CS ở nhóm tăng số lượng NST phổ biến nhất là thêm NST 9, 19, 15, 5, 11, 3 theo thứ tự giảm dần về tần số, các kết quả nghiên cứu cho thấy đột biến tăng số lượng NST 9, 19, 3, 5 gặp trong nhiều trường hợp người bệnh ĐUTX, những người bệnh tăng số lượng NST thường có tiên lượng tốt hơn nhóm giảm số lượng NST. Trong nhóm giảm số lượng NST phổ biến là mất NST Y, 14, 13, 16, 5, 1, 7, 8, 12, 17, 20, 21, 22 theo thứ tụ giảm dần[152]. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C và CS đột biến giảm số lượng NST 13,14 gặp trong nhiều trường hợp người bệnh ĐUTX[152].

4.2.1.2. Bất thường cấu trúc NST trên xét nghiệm FISH

Bảng 4.5. So sánh tỷ lệ đột biến cấu trúc NST với một số nghiên cứu khác

Loại đột biến	Hàn Viết Trung	Avet-Loiseau H 2007	Fonseca R 2004	Nguyễn T. Dương 2018	Suzanne Thanh Thanh 2016
t(4;14)	26,76%	14%	15%	12,5%	--
t(14;16)	5,63%	--	5%	1,2%	
del(17p)	11,27%	11%	--	23,8%	29,5%
del(13q)	26,76%	48%	50%	53,8%	31,8%

Bằng kỹ thuật FISH, chúng tôi xác định đột biến cấu trúc NST tế bào tủy xương với 4 loại đột biến: t(4;14), t(14;16), del(17p), del(13q). Kết quả cho thấy đột biến t(4;14) và đột biến del(13q) xuất hiện nhiều nhất với tần số 26,76%. So sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước, tác giả Nguyễn Thùy Dương cũng cho tỷ lệ del 13q là 53,8%, dup1q là 41,2% và del

17p là 23,8%[98]. Tác giả Suzanne MCB Thanh Thanh công bố tỷ lệ del 13q gặp 31,8%, và del 17p gặp 29,5%[154]. Điều này phù hợp với một số nghiên cứu của Avet-Loiseau H 2007, đột biến del(13p) chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 48%, tỷ lệ del(17p) là ít nhất 11%[155] và kết quả tương tự nhóm tác giả khác là Fonseca R và các CS nghiên cứu năm 2004 cho thấy đột biến del(13p) chiếm nhiều nhất (50%), tỷ lệ đột biến t(14;16) là ít nhất 5%[42] trong khi của chúng tôi ghi nhận đột biến t(14;16) cũng chiếm tỷ lệ tương tự với 5,63%.

Tương tự như bất thường số lượng NST, tỷ lệ bất thường cấu trúc NST bằng phương pháp FISH được phát hiện với tỷ lệ thấp của các nghiên cứu trong nước cho thấy có thể phương pháp và khả năng triển khai kỹ FISH còn có những hạn chế nhất định, một số mẫu mồi để chẩn đoán chưa sẵn có, nên tỷ lệ chung gặp bất thường sẽ giảm.

4.2.1.3. Đặc điểm phân loại nguy cơ theo yếu tố di truyền

Bảng 4.6. So sánh đặc điểm phân loại người bệnh theo Mayo Clinic với một số nghiên cứu khác

Nguy cơ theo yếu tố di truyền	Hàn Viết Trung	Rajkumar SV 2016 [156]	Kumar SK 2009 [76]	DS Kim 2016 [7]
Nguy cơ tiêu chuẩn	66,20%	75%	75%	71,4%
Nguy cơ trung bình	18,31%	10%	--	--
Nguy cơ cao	15,49%	15%	25%	28,6%

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 71 người bệnh được đánh giá nguy cơ về di truyền theo phân loại Mayo Clinic, nhóm nguy cơ tiêu chuẩn 66,2%, trung bình 18,31% và nhóm nguy cơ cao 15,49%. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thùy Dương cho thấy nhóm nguy cao 53,8%, trung bình là 27,5% và nguy cơ chuẩn là 18,7%[98]. Theo Rajkumar SV và CS nghiên cứu tại ung thư trung tâm Mayo Clinic thì tỷ lệ nguy cơ cao là 15%, nguy cơ trung bình 10% và nguy cơ chuẩn là 75%[156] tương tự kết quả nghiên cứu của DS Kim với

tỷ lệ nhóm nguy cơ chuẩn và nhóm nguy cơ cao lần lượt là 71,4% và 28,6%[7], tương tự như kết quả của nhóm nghiên cứu Kumar SK, MD, Mikhael JR nhóm nguy cơ tiêu chuẩn là 75% và nguy cơ cao 25%[76].

Bảng 4.7. So sánh tỷ lệ người bệnh theo giai đoạn R-ISS với một số nghiên cứu khác

Giai đoạn R-ISS	Hàn Viết Trung	Palumbo A[27]	Scotta EC 2018[157]	Kastritis E 2017
R-ISS I	8,45%	28,5%	31,7%	18%
R-ISS II	80,28%	61,9%	57,3%	64,5%
R-ISS III	11,27%	9,6%	11,0%	18%

Phân nhóm nguy cơ theo thang điểm ISS cập nhật (R-ISS) được dựa trên đột biến NST và 3 chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu: β2M, albumin và LDH huyết thanh. Nhóm R-ISS I chiếm 8,45%, nhóm R-ISS II (nguy cơ trung bình) chiếm 80,28%, và nhóm R-ISS III chiếm 11,27%. Kết quả của Palumbo A, Avet-Loiseau H, Rajkumar SV và CS nghiên cứu 3060 trong số 4445 người bệnh mới chẩn đoán ĐUTX theo phân loại R-ISS tỷ lệ này lần lượt là 28,5%, 61,9% và 9,6%[27]. Nhóm tác giả Tandon N và CS phân tích 2787 ca bệnh cho thấy R-ISS I lần lượt là 25 và 26,5%, R-ISS II là 34,4 và 42,5%, và R-ISS III là 26,4 và 20,1%[158]. Tác giả Kastritis E và CS cho thấy tỷ lệ này lần lượt là 18%, 64.5% và 18%[159].

Sự khác biệt do nhóm người bệnh nghiên cứu của chúng tôi được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, tỷ lệ người bệnh R-ISS I giảm đi và R-ISS III tăng lên, bên cạnh đó việc chẩn đoán bất thường NST bằng phương pháp FISH trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn thiếu hụt một số mồi so với các nghiên cứu khác trên thế giới, dẫn đến tỷ lệ người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao theo R-ISS III có thấp hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới.

4.2.2. Đặc điểm tiên lượng theo các yếu tố huyết học

Tỷ lệ tương bào trong tủy xương: nhóm có tỷ lệ tương bào ≥ 30% chiếm tỷ lệ khá cao 48,8%, tỷ lệ tương bào < 30% chiếm 51,2%, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Qian J và các CS (lần lượt 49,09% và 50,91%)[83]. Tỷ lệ % tương bào cao trong tuỷ xương một phần do người bệnh ở nhập viện trong giai đoạn muộn, thời gian ủ bệnh kéo dài dẫn đến tỷ lệ % tương bào có xu hướng tăng dần theo thời gian.

Chỉ số Hb: nhóm nguy cơ cao (Hb < 100 g/L) chiếm tới 73,7%, cao hơn nghiên cứu của nhóm tác giả Qian J và CS[83] là 64,78% hay nghiên cứu của DS Kim là 59,0%[7]. Kim K và CS cho thấy nhóm Hb < 100 g/L chiếm 60,7%[81]. Nguyên nhân là do người bệnh ở trung tâm chúng tôi được chẩn đoán muộn, nhập viện với những biến chứng nặng của bệnh.

NLR: Nhóm nguy cơ cao NLR ≥ 2,25 chiếm 46,4%, nghiên cứu của tác giả Romano A và các CS thì tỷ lệ này cũng tương đồng là 46,6%[8]. Zhou X và CS nghiên cứu cho thấy nhóm có tỷ lệ NLR cao thì tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở nhóm người bệnh điều trị bằng bortezomid mặc dù sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê[160]. Nhóm nghiên cứu đa trung tâm của Hàn Quốc do Lee GW và CS tiến hành cũng cho kết quả tương tự, với sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm, nhóm tác giả này kết luận tỷ lệ NLR cao là một yếu tố tiên lượng độc lập trong bệnh ĐUTX[96].

SLTC: Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm nguy cơ cao (SLTC < 150 G/L) chiếm 28%, tác giả Nguyễn Thùy Dương cho thấy tỷ lệ tiểu cầu giảm <150 G/L chiếm 39,2%[98]. Kết quả nghiên cứu của Kumar SK và các CS trên 578 người bệnh cho thấy tỷ lệ này là 16,5%[161]. Nghiên cứu của nhóm tác giả DS Kim và CS cho thấy mối liên quan giữa SLTC và thời gian sống thêm toàn bộ có sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê[7]. Tương tự tỷ lệ nhóm nguy cơ cao về huyết học của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu khác, đặc biệt là các nghiên cứu ngoài nước, nguyên nhân chủ yếu là các người bệnh nhập viện trong giai đoạn muộn.

4.2.3. Đặc điểm tiên lượng theo các yếu tố sinh hóa

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài những yếu tố như Albumin, β2M đã được nêu trong nhóm nguy cơ theo ISS và R-ISS, một số yếu tố nguy cơ về hóa sinh khác được đánh giá có kết quả như sau:

Nồng độ Creatinin huyết thanh: tỷ lệ người bệnh có nồng độ creatinin ≥ 177 µmol/L chiếm 32,64%, kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Qian J với 22,45%[83] hay DS Kim là 22,71%[7].

FLCr: Nhóm người bệnh nguy cơ cao FLCr > 100 hoặc < 0,01 là 34,67%. Tác giả Nguyễn Thùy Dương nghiên cứu hiệu quả điều trị trên nhóm người bệnh chuỗi nhẹ cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung là 83%, trong đó nhóm Kappa là 94,2%, nhóm Lambda là 70,9%[98]. Nghiên cứu về FLCr cũng được nhóm tác giả Larsen JT, Kumar SK và CS nghiên cứu trên nhóm 586 người bệnh ĐUTX tiềm tàng, nhóm có nguy cơ cao (FLCr ≥100) có 72% tiến triển thành bệnh ĐUTX trong 2 năm và cần điều trị như người bệnh ĐUTX[109]. Tác giả Dispenzieri A, Kyle RA và CS nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bất thường của FLCr dẫn đến triển triển bệnh ĐUTX của bệnh lý MGUS[162].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nồng độ Calci ≥ 2,75 mmol/L là 20,58%, tương đồng với nghiên cứu của Zagouri F, Kastritis E và CS tỷ lệ tăng Calci là 19,5%[110], nghiên cứu của DS Kim và CS[7] tỷ lệ này là 11,36%, nhóm tác giả Kastritis E và CS nghiên cứu cho thấy tỷ lệ 16%[163]. Tăng calci máu là tổn thương điển hình trong bệnh lý ĐUTX.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tăng LDH chiếm 3,2%, nhỏ hơn nghiên cứu của DS Kim và CS là 24,18%[7], nhóm tác giả Dimopoulos MA công bố tỷ lệ là 8%[164] còn nhóm tác giả Gkotzamanidou M và CS thì tỷ lệ này là 7%[165]. Nghiên cứu ở nhóm người bệnh tại Trung Quốc của nhóm tác giả Gu Y và CS cho thấy tỷ lệ tăng LDH là 13,3%[82]. Sự gia tăng của LDH huyết thanh cho thấy sự gia tăng chuyển hóa tế bào, tuy không đặc hiệu cho nhóm người bệnh ĐUTX, nhóm có nồng độ LDH huyết thanh tăng > 480 U/L là yếu tố tiên lượng xấu của bệnh, tỷ lệ này gặp khoảng 10% người bệnh ĐUTX[92].

4.2.4. Đặc điểm tiên lượng theo nhóm các yếu tố nguy cơ (MPI)

Dựa vào kết quả phân tích các yếu tố tiên lượng trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy chỉ số ECOG, nồng độ β2M và SLTC là 3 yếu tố đại diện về lâm sàng, huyết học và sinh hóa ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến tỷ lệ lui bệnh và thời gian sống thêm của người bệnh ĐUTX. Trong quá trình phân tích các yếu tố đơn biến, chúng tôi nhận thấy các yếu tố đơn biến có thể kết hợp với nhau tạo thành nhóm yếu tố đa biến để xây dựng một phân nhóm phù hợp với đặc điểm của bệnh, phân nhóm này có ý nghĩa liên quan đến hiệu quả điều trị. Dựa theo bảng phân nhóm của mình, chúng tôi thấy tỷ lệ người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao chiếm 67,13%, nhóm nguy cơ trung bình 25,26% và nhóm nguy cơ chuẩn chiếm 7,61%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ người bệnh phân nhóm theo thang điểm MPI khá tương đồng với phân nhóm theo ISS, vì vậy bước đầu có thể tiếp tục đánh giá người bệnh theo MPI và so sánh với các phân loại hiện có, kỳ vọng đóng góp một thang phân loại mới chính xác và dễ dàng thực hiện để phục vụ cho chẩn đoán, tiên lượng và điều trị bệnh ĐUTX.

Nhóm tác giả Kim DS, Yu ES và CS lựa chọn 3 yếu tố là SLTC, CRP và NLR để nghiên cứu tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm cho thấy những yếu tố này khi phối hợp cùng nhau có ý nghĩa trong việc đánh giá tình trạng đáp ứng của người bệnh ĐUTX[7]. Nhóm tác giả Romano A và CS nghiên cứu yếu tố nguy cơ NLR phối hợp với ISS, phân chia thành 3 nhóm nguy cơ, nguy cơ cao (ISS III và NLR $\geq$ 2), nhóm nguy cơ thấp ISS I và NLR < 2 và nhóm còn lại[8]. Nghiên cứu của Zagouri F và CS nghiên cứu nhóm đa yếu tố MPI bằng cách áp dụng các yếu tố tiên lượng là ISS, nồng độ Calci huyết thanh và LDH phân chia MPI theo các nhóm nguy cơ[110].

4.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng và hiệu quả điều trị

4.3.1. Kết quả điều trị chung

4.3.1.1. Tỷ lệ đáp ứng sau 4 đợt điều trị

Kết quả đánh giá sau 4 đợt điều trị của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung đạt 63,06% trong đó tỷ lệ LBMPRT trở lên là 54,05%, tỷ lệ LBMP là 9,01% và LBTT là 14,41%, bệnh KĐU hoặc tiến triển là 22,52%, đối với nhóm điều trị các phác đồ mới, tỷ lệ đạt LBMPRT trở lên đạt 62%

Tác giả Nguyễn Thùy Dương nghiên cứu điều trị người bệnh ĐUTX chuỗi nhẹ cho thấy kết quả lui bệnh đạt 83,2%, trong đó tỷ lệ LBMPRT trở lên đạt 72,6%98, Tác giả Bùi Thị Hoa và CS nghiên cứu hiệu quả của phác đồ VCD cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung đạt tới 92,6%, trong đó tỷ lệ đạt LBMPRT trở lên đạt 77,8%145.

Nghiên cứu của tác giả Tan D và CS trên nhóm 167 người bệnh được điều trị bằng phác đồ VAD, TD, MPT và phối hợp Bortezomib cũng cho thấy sự tương đồng khi tỷ lệ lui bệnh là đạt 72% trong đó tỷ lệ LBMPRT trở lên đạt 41%, LBMP đạt 31% và có 27% KĐU hoặc tiến triển[141]. Nhóm tác giả Bahlis NJ và CS nghiên cứu trên 1623 người bệnh cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung đạt 75,5%, nghiên cứu của Martha QL và các CS trên nhóm 34 người bệnh được điều trị bằng phác đồ LD, tỷ lệ người bệnh đạt LBMPRT trở lên là 56%[166].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả trong nước theo các phác đồ điều trị đầu tay và độ tuổi trung bình. So với các nghiên cứu ngoài nước kết quả lui bệnh của chúng tôi có thấp hơn một chút, một phần do phần lớn người bệnh nhập viện giai đoạn muộn, thể trạng kém nên việc lựa chọn phác đồ mạnh có ít nhiều hạn chế, phần khác do tiêu chuẩn sử dụng thuốc và điều kiện kinh tế của người bệnh trong điều kiện nước ta còn hạn chế, do đó tỷ lệ người bệnh điều trị phác đồ mới thấp hơn phác đồ cổ điển, dẫn đến tỷ lệ lui bệnh cũng thấp hơn.

4.3.1.2. Thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của người bệnh ĐUTX

Nghiên cứu OS trên nhóm 111 người bệnh, có 46 người bệnh tử vong, thời gian OS trung bình của người bệnh là 37,24 ± 1,87 tháng.

Nghiên cứu thời gian PFS nhóm 51 người bệnh đạt lui bệnh MPRT trở lên, có 21 người bệnh bệnh tiến triển, thời gian PFS trung bình của người bệnh là 35,96 ± 2,54 tháng.

Tác giả Nguyễn Thùy Dương nghiên cứu nhóm người bệnh ĐUTX chuỗi nhẹ cho thấy OS là 36,32 tháng, PFS trung bình là 30,72 tháng[98]. Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng nghiên cứu của tác giả Attal M(2017; n=350) trên nhóm người bệnh điều trị bằng VRD, thời gian OS là 44 tháng, thời gian PFS là 36 tháng[167]. Nghiên cứu của tác giả Dimopoulos MA và CS (2012; n=682) thời gian OS là 48,5 tháng[86] cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của tác giả Palumbo A và CS ở nhóm người bệnh từ 65-75 tuổi cho thấy tỷ lệ đáp ứng của người bệnh điều trị bằng các phác đồ MPR-R, MPR và MP lần lượt là 77%, 68% và 50%, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển lần lượt là 31, 14 và 13 tháng[168]. Tác giả Ishida T và CS cũng nghiên cứu thời gian PFS và OS ở nhóm người bệnh ĐUTX được điều trị duy trì hoặc không điều trị duy trì Lenalidomide cho thấy PFS trung bình là 28 tháng và OS trung bình là 55,3 tháng[169].

Thời gian sống của người bệnh ĐUTX rất đa dạng, từ một vài tháng cho đến hơn 15 năm tùy thuộc vào nhiều yếu tố tiên lượng[170], trong nghiên cứu của chúng tôi, OS và PFS thấp hơn so với một số nghiên cứu trên thế giới do có nhiều yếu tố ảnh hưởng không có lợi tới OS và PFS vì phần lớn người bệnh nhập viện trong tình trạng muộn với các biến chứng nặng của bệnh, bên cạnh đó việc tuân thủ chế độ điều trị ngoại trú và chi phí điều trị ngoại trú cũng là một cản trở đối với nhiều người bệnh. Ở Việt Nam, nghiên cứu về OS và PFS của người bệnh ĐUTX còn rất ít nên việc so sánh còn khó khăn.

4.3.2. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với hiệu quả điều trị

4.3.2.1. Mối liên quan giữa các yếu tố di truyền với đáp ứng điều trị

Phân nhóm nguy cơ Mayo Clinic: nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ LBMPRT tốt trở lên ở nhóm nguy cơ cao, nguy cơ trung bình và nguy cơ chuẩn lần lượt là 69,23%, 57,14% và 66,67%. Tác giả Tandon N và CS đánh giá sau 2 đợt điều trị ở nhóm 840 người bệnh mới được chẩn đoán ĐUTX cho thấy tỷ lệ đáp ứng LBMPRT trở lên ở nhóm nguy cơ cao là 28%[171]. Phân nhóm nguy cơ theo thang điểm R-ISS: tỷ lệ đạt lui bệnh một phần rất tốt trở lên ở nhóm nguy cơ cao, nguy cơ trung bình và nguy cơ chuẩn lần lượt là 80%, 65,22% và 63,64%.

Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên giữa các nhóm tuy có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm có thể là do số lượng người bệnh trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn, ngoài ra do kỹ thuật và hạn chế một số mồi mẫu trong nhóm nguy cơ cao chưa được triển khai cũng làm ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu.

4.3.2.2. Mối liên quan giữa yếu tố lâm sàng với hiệu quả điều trị

a) Mối liên quan giữa tuổi và hiệu quả điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên của nhóm nghiên cứu đối với nhóm tuổi < 65 là 47,3% và nhóm tuổi ≥ 65 là 43,27%. Tác giả Tandon N và CS đánh giá tỷ lệ lui bệnh sau 2 đợt điều trị ở nhóm 840 người bệnh mới được chẩn đoán ĐUTX cho thấy tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên ở nhóm ≥70 tuổi là 25%[171].

Tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở nhóm người bệnh trẻ tuổi tuy nhiên sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi không có ý nghĩa. Nhóm người bệnh trẻ tuổi có có xu hướng điều trị theo hướng hóa chất liều cao và ghép tế bào gốc tự thân, bên cạnh đó thể trạng và sự hồi phục của người bệnh trẻ tuổi cũng tốt hơn, dẫn đến tỷ lệ đáp ứng chung và đáp ứng LBMPRT trở lên cũng cao hơn nhóm tuổi cao.

b) Mối liên quan giữa thể trạng lâm sàng (ECOG) và hiệu quả điều trị

Theo nghiên cứu của chúng tôi, phân nhóm nguy cơ theo thể trạng lâm sàng ECOG, tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên nhóm ECOG < 2 điểm và ≥ 2 điểm là 78,57% và 34,94%. Nghiên cứu về mối liên quan giữa ECOG và tỷ lệ đáp ứng còn khá ít, trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả tương đồng với tác giả NJ Bahlis và CS tỷ lệ là 79% và 21%[84].

Có mối liên quan giữa thể trạng lâm sàng theo ECOG với mức độ đáp ứng điều trị, người bệnh có chỉ số lâm sàng tốt thường là những người bệnh trẻ, quá trình điều trị đáp ứng tốt hơn với các phác đồ và có tỷ lệ xảy ra các tai biến thấp hơn những người bệnh có chỉ số thể trạng lâm sàng cao, bên cạnh đó những người bệnh có ECOG thấp thường được lựa chọn phác đồ mạnh, tỷ lệ lui bệnh sẽ cao hơn nhóm điều trị phác đồ giảm liều.

4.3.2.3. Mối liên quan giữa các yếu tố huyết học với đáp ứng điều trị

a) Mối liên quan giữa tỷ lệ tương bào tủy xương và hiệu quả điều trị

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ người bệnh đạt lui bệnh MPRT trở lên ở nhóm tỷ lệ tương bào ≥ 30% là 41,18% thấp hơn đáng kể so với nhóm có tỷ lệ tương bào < 30 % với 50 %. Tác giả Tandon N và CS đánh giá tỷ lệ lui bệnh sau 2 đợt điều trị cho thấy tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên ở nhóm có tỷ lệ tế bào tương bào trong tủy xương ≥ 50% là 56%[171].

Các nghiên cứu về mối liên quan giữa tỷ lệ tương bào và đáp ứng điều trị còn hạn chế, trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm có tỷ lệ tương bào thấp có đáp ứng tốt hơn nhóm có tỷ lệ tương bào cao với cùng phác đồ điều trị vì tỷ lệ đạt ngưỡng đáp ứng là < 5% đối với nhóm tỷ lệ tương bào thấp sẽ thuận lợi hơn.

b) Mối liên quan giữa chỉ số Hb và hiệu quả điều trị

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ người bệnh đạt lui bệnh MPRT trở lên của nhóm Hb ≥ 100 g/L là 54,84% cao hơn so với nhóm Hb < 100 g/L (42,5%), sự khác biệt đáng kể mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê. Tác giả Tandon N và CS đánh giá tỷ lệ lui bệnh sau 2 đợt điều trị cho thấy tỷ lệ đáp

ứng MPRT trở lên ở nhóm có lượng Hb < 100 g/L là 36%[171].

c) *Mối liên quan giữa NLR và hiệu quả điều trị*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ người bệnh đạt lui bệnh MPRT trở lên của nhóm NLR < 2,25 là 55,56% cao hơn nhiều so với nhóm NLR ≥ 2,25 chiếm 33,33% (p=0,02). Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy NLR là một yếu tố tiên lượng cho nhiều dạng khác nhau của cả hai loại khối u ác tính và ung thư hệ thống tạo máu trong đó có ĐUTX[33,172].

d) Mối liên quan giữa SLTC và hiệu quả điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ LBMPRT trở lên của nhóm có SLTC ≥ 150 G/L là 51,85% cao hơn nhóm có SLTC < 150 G/L với 30% (p=0,04). Tác giả Bakeer M và CS nghiên cứu nhóm những người bệnh có SLTC giảm có tỷ lệ đáp ứng trước ghép thấp hơn 46,7% so với nhóm có SLTC bình thường 50%[99].

Tương tự như chỉ số lâm sàng ECOG, giảm tiểu cầu gặp giai đoạn muộn của bệnh, khi tế bào tương bào xâm lấn nhiều vào tủy xương gây giảm số lượng tiểu cầu, dẫn đến người bệnh có SLTC giảm có tỷ lệ đáp ứng giảm hơn so với người bệnh có SLTC bình thường.

4.3.2.4. Mối liên quan giữa các yếu tố hóa sinh với đáp ứng điều trị

a) Mối liên quan giữa nồng độ Creatinin huyết thanh và hiệu quả điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ người bệnh đạt LBMPRT trở lên của nhóm có nồng độ creatinin ≥ 177 µmol/L là 38,89% trong khi đó nhóm có nồng độ creatinin < 177 µmol/L là 48,65%. Tác giả Tandon N và CS cho thấy tỷ lệ đáp ứng LBMPRT trở lên ở nhóm có nồng độ Creatinin huyết thanh > 176,8 µmol/L là 21%[171].

Suy thận là biến chứng và cũng là tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh. Người bệnh có suy thận có thể bị hạn chế liều hoá chất và phương pháp điều trị tối ưu, khả năng đạt đáp ứng điều trị sẽ bị giảm, dẫn đến giảm tỷ lệ đáp ứng so

với nhóm còn lại.

b) Mối liên quan giữa FLCr huyết thanh và hiệu quả điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ người bệnh đạt LBMPRT trở lên của nhóm có nồng độ FLCr < *100 và > 0,01* là 39,13% trong khi đó nhóm có nồng độ FLCr ≥ *100 hoặc ≤ 0,01* là 39,29%, sự khác biệt không có ý nghĩa thông kê. Tác giả Nguyễn Thùy Dương đánh giá hiệu quả điều trị người bệnh chuỗi nhẹ sau 6 đợt đạt tỷ lệ LBMPRT trở lên là 76,71%[98].

Tương tự như nhóm người bệnh bị suy thận, những người bệnh thuộc nhóm FLCr nguy cơ cao thường bị tổn thương thận, gián tiếp gây giảm tỷ lệ đáp ứng của bệnh.

c) Mối liên quan giữa nồng độ Calci huyết thanh và hiệu quả điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ người bệnh đạt LBMPRT trở lên của nhóm có nồng độ Calci ≥ 2,67 mmol/L là 40,91% trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm có nồng độ Calci < 2,67 mmol/L là 46,43%. Tác giả Tandon N và CS cho thấy tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên ở nhóm có nồng độ Calci huyết thanh ≥ 2,67 mmol/L là 10%[171].

Những người bệnh có Calci cao thường là những người bệnh bị suy thận hoặc ECOG cao do quá trình tiêu xương xảy ra trầm trọng, dẫn đến việc giảm liều hoá chất hoặc phương pháp điều trị tối ưu, gián tiếp giảm tỷ lệ đáp ứng của người bệnh.

4.3.2.5. Mối liên quan giữa các phác đồ điều trị với hiệu quả điều trị

Bảng 4.8. Bảng so sánh mối liên quan giữa phác đồ điều trị tới hiệu quả điều trị với một số nghiên cứu khác

Tác giả	Phác đồ điều trị	Đánh giá lui bệnh	Tỷ lệ %
Miguel JFS và CS[173]	VMP và MP	LBMP trở lên	71 và 35
		LBHT	30 và 4
Eom HS và CS[174]	Bortezomid và VAD	Đáp ứng chung	90 và 81

		MPRT trở lên	66,7 và 34,2
Chen RA và CS[17]	VTD và VAD	MPRT trở lên	62,5 và 45,4
		CR	29,2 và 13,6
Harousseau JL và CS[18]	VD và VAD	MPRT trở lên	37,7 và 15,1
Sonneveld P và CS[175]	PAD và VAD	CR và nCR	31 và 15
Zonder JA và CS[176]	LD và Dexa	Đáp ứng chung	78 và 48
Palumbo A và CS[168]	MPR-R, MPR và MP	Đáp ứng chung	77, 68 và 50
Hàn Viết Trung	Phác đồ mới và phác đồ cổ điển	MPRT trở lên	62 và 32,8

Bên cạnh các yếu tố tiên lượng, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có mối liên quan giữa phác đồ điều trị với mức độ đáp ứng điều trị. Tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên ở nhóm được điều trị theo phác đồ mới cao hơn phác đồ cổ điển (lần lượt là 62,00% và 32,79%, p<0,01), điều này cho thấy hiệu quả của phác đồ mới có Bortezomib hay Lenalidomide.

Tác giả Miguel JFS và CS nghiên cứu sự khác biệt trong hiệu quả điều trị của phác đồ MP so với VMP cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm VMP so với MP là 71% và 35%, trong đó tỷ lệ LBHT là 30% và 4%[173]. Tác giả Eom HS và CS nghiên cứu sự khác biệt của các phác đồ có Bortezomid và phác đồ VAD cổ điển ở những người bệnh trước ghép tế bào gốc cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung của 2 phác đồ là 90% và 81%, trong đó tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên ở nhóm có Bortezomid là 66,7% so với 34,2% ở phác đồ VAD[174]. Tương tự Chen RA và CS nghiên cứu sự khác biệt của các phác đồ VTD và phác đồ VAD cổ điển cho thấy tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên của 2 phác đồ là 62,5% và 45,4%, trong đó tỷ lệ LBHT ở nhóm có VTD là 29,2% so với 13,6% ở nhóm phác đồ VAD[17]. Harousseau JL và CS đánh giá phác đồ VD và phác đồ VAD cổ điển cho thấy tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên ở phác đồ VD là 37,7% so với 15,1% ở nhóm VAD[18], Tác giả Zonder JA và CS nghiên cứu sự khác nhau giữa 2 phác đồ LD và Dexamethasone đơn thuần cho thấy tỷ lệ đáp

ứng chung của LD là 78% so với 48% của nhóm Dexamethasone đơn thuần[176]. Theo Kane RC và CS tỷ lệ đáp ứng với Bortezomib cũng vượt trội so với Dexamethasone (38% so với 18%; p<0,0001)[177]. Nghiên cứu của Palumbo A về hiệu quả của Lenalidomid tỷ lệ đáp ứng của nhóm điều trị phác đồ MPR-R và MPR lần lượt là 77% và 68%, cao hơn so với 50% của nhóm điều trị phác đồ MP; p<0,001 và p=0,002, so với MP[168].

Scott K và CS thống kê trên 12 nghiên cứu (All India Institute; APEX; GIMEMA-MM-03-05; GIMEMA-MMY3006; HOVON-65/GMMG-HD4; IFM 2005-01; MD Anderson; NMSG 15/05; VISTA) trên 4630 người bệnh cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các phác đồ điều trị với tỷ lệ đáp ứng, những phác đồ mới có chứa Bortezomid có hiệu quả cao hơn rõ rệt so với nhóm không điều trị Bortezomid[178].

Lenalidomide là thuốc điều hòa miễn dịch thế hệ mới, tác nhân ức chế sản xuất yếu tố hoại tử khối u (TNF), chống sinh mạch, đáp ứng miễn dịch, kháng viêm, gây độc tế bào trực tiếp. Bortezomib liên kết vị trí xúc tác của proteaome 26S với ái lực cao và tính đặc hiệu, proteaome giúp tế bào của các protein bất thường hoặc bị sai lệch phát triển. Bortezomib có tác dụng ức chế proteaome làm gián đoạn quá trình này và khiến các tế bào ung thư chết theo chương trình. Bortezomib được FDA phê duyệt sử dụng cho điều trị ĐUTX từ 2003. Bortezomib được coi là xương sống của các phác đồ điều trị phối hợp của Bortezomib với Lenalidomde hoặc cyclophosphamide đạt hiệu quả rất cao so với các phác đồ cổ điển, ngày nay được coi là phác đồ đầu tay của tất cả các hướng dẫn thực hành trên thế giới[1,17,138,145].

4.3.2.6. Mối liên quan giữa MPI với hiệu quả điều trị

Theo bộ chỉ số tiên lượng MPI bằng cách sử dụng các biến thể hiện một số yếu tố tiên lượng quan trọng có liên quan đến tỷ lệ lui bệnh và thời gian sống thêm thấy được sau khi phân tích đơn biến và đa biến. Cụ thể sau khi

phân tích, chúng tôi nhận thấy chỉ số ECOG, nồng độ β2M và SLTC là 3 yếu tố về lâm sàng, hóa sinh và huyết học ảnh hưởng có ý nghĩa đến tỷ lệ lui bệnh và thời gian sống thêm của các người bệnh ĐUTX phù hợp sử dụng để làm bộ chỉ số đánh giá MPI. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm người bệnh nghiên cứu được chia làm 3 nhóm nguy cơ theo thang điểm MPI, tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên giảm dần ở nhóm người bệnh nguy cơ chuẩn, trung bình và cao lần lượt là 80%, 53,85% và 35,71%; p<0,01.

Tỷ lệ đáp ứng giảm ở những nhóm nguy cơ theo MPI là phù hợp khi từng yếu tố đều liên quan có ý nghĩa thống đến tỷ lệ đáp ứng, đồng thời cho thấy khi phối hợp các yếu tố đơn biến có ý nghĩa thống kê có thể tạo được bộ chỉ số tiên lượng có ý nghĩa thống kê.

4.3.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với thời gian OS và PFS

4.3.3.1. Mối liên quan giữa yếu tố di truyền với thời gian OS và PFS

Bảng 4.9. So sánh mối liên quan giữa phân nhóm nguy cơ theo ISS, R-ISS tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác

Phân nhóm	Yếu tố nguy cơ	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Palumbo A và CS[27]	R-ISS I-II-III	66, 42, 29	66, 70, 41
Greipp PRvà CS[19]	ISS I-II-III		62, 44, 29
Qian J và CS[83]	ISS I-II-III	24 và 12	65, 53, 46
Dimopoulos MA và CS[86]	ISS I-II-III		22, 27.5, 19
Iriuchishima H và CS[10]	ISS I-II-III		67, 69, 38
Hàn Viết Trung	Mayo Clinic	31, 35, 19	42, 39, 27
	R-ISS I-II-III	43, 30, 19	45, 39, 274

Theo nghiên cứu của chúng tôi, phân loại theo Mayo Clinic nhóm nguy cơ tiêu chuẩn, trung bình và cao có OS tương ứng là 42, 39 và 27 tháng, PFS tương ứng là 31, 35 và 19 tháng, phân loại theo R-ISS thì thời gian OS lần lượt là 45, 39 và 22 tháng, tương tự thời gian PFS 43, 30 và 19 tháng, thấp

hơn so với giá trị khoảng 3 năm của các nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Kumar S và CS trên 484 người bệnh mới được chẩn đoán ĐUTX, OS trung vị của 115 người bệnh nhóm nguy cơ cao là 3,9 năm (95% CI, 2,9-5,8), OS nhóm nguy cơ tiêu chuẩn chưa đủ thời gian kết thúc để có thể kết luận[179].

Kết quả của Kim DS và CS thì OS của nhóm nguy cơ chuẩn và nguy cơ cao lần lượt là 45,2 tháng và 15,3 tháng *(p<0,001)*[7], có sự tương đồng với chúng tôi về OS của nhóm người bệnh nguy cơ tiêu chuẩn. Với việc áp dụng phân loại mới vào chẩn đoán và tiên lượng ĐUTX, phân loại theo tổ chức Mayo Clinic và phân loại R-ISS, một số nghiên cứu gần đây chỉ ra sự khác biệt về OS và PFS của các nhóm người bệnh. Người bệnh có nguy cơ cao có OS khoảng 3 năm, trong khi người bệnh có nguy cơ trung bình có OS là 4 đến 5 năm, và 8 đến 10 năm tương ứng với OS của nhóm có nguy cơ thấp[180].

Những người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao theo Mayo-clinic hoặc R-ISS là những người bệnh có đột biến NST thuộc nhóm tiên lượng xấu, tỷ lệ đáp ứng thấp và OS, PFS kém so với nhóm còn lại. Sự khác biệt chưa lớn trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu ở nhóm nguy cơ cao theo Mayo-Clinic và R-ISS III là rõ rệt so với nhóm nguy cơ chuẩn, nhưng do số lượng người bệnh còn hạn chế, tại thời điểm xét nghiệm FISH một số kỹ thuật chưa triển khai nên tỷ lệ nhóm nguy cơ cao theo Mayo-Clinic hoặc R-ISS III có thể thấp hơn thực tế.

4.3.3.2. Mối liên quan các yếu tố lâm sàng với thời gian OS, PFS

a) Mối liên quan giữa tuổi tới thời gian OS, PFS

Bảng 4.10. So sánh mối liên quan giữa tuổi tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác

Tuổi	Ngưỡng nguy cơ	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Gu Y và CS[82]	< 70 và ≥ 70	24 và 22	57 và 48
Pawlyn C và CS[181]	≤ 60 và > 80	38,3 và 13,6	65,6 và 28,9

Qian J và CS[83]	< 60 và ≥ 60		63 và 46
Kim K và CS[81]	< 65 và ≥ 65		55 và 37
Kim DS và CS[7]	< 65 và ≥ 65		45 và 22
Kyle RA và CS[39]	< 70 và ≥ 70		41 và 26
Hàn Viết Trung	< 65 và ≥ 65	31,4 và 45,9	36,9 và 36,6

Theo nghiên cứu của chúng tôi, thời gian OS theo phân nhóm tuổi < 65 và ≥ 65 lần lượt là 36,94 và 36,63 tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p =0,82), thời gian PFS lần lượt là 31,39 và 45,88 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p =0,01). Yếu tố tuổi được coi là yếu tố liên lượng quan trọng đối với cả OS và PFS ở một số nghiên cứu, dựa vào việc đánh giá nhiều yếu tố tác động, thời gian sống thêm của nhóm người trẻ tuổi được cho là tốt hơn nhiều so với nhóm cao tuổi hơn[147,182]. Theo nghiên cứu của Kim DS và các CS, có sự khác biệt OS giữa nhóm người bệnh ≥ 65 tuổi và < 65 tuổi, lần lượt là 22,2 và 45,2 tháng[7]. Nghiên cứu của tác giả Qian J và CS cho thấy nhóm trên 60 tuổi có trung vị của thời gian sống thêm ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ tuổi hơn, lần lượt là 46 và 63 tháng, nhóm cao tuổi này cũng có sức chịu đựng với các đợt hóa trị kém hơn[83]. Tác giả Pawlyn C và CS nghiên cứu cho kết quả nhóm có độ tuổi trên 80 thì có thời gian sống thêm kém hơn với PFS trung vị là 13,6 tháng và OS là 28,9 tháng so với 38,3 và 65,6 tháng theo thứ tự ở người bệnh dưới 60 tuổi[181]. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu, tuổi của người bệnh không đạt được ý nghĩa tiên lượng cho thời gian sống thêm[183,184].

Tuổi là yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan đến OS và PFS, mặc dù thời gian OS chưa có ý nghĩa thống kê có thể do thời gian nghiên cứu chưa đủ dài, nhưng sự khác biệt PFS đáng kể của nhóm tiên lượng tốt so với nhóm còn lại đã chứng minh tính ưu việt của những phác đồ điều trị mới và tuổi trẻ so với nhóm người bệnh còn lại.

b) Mối liên quan giữa ECOG với thời gian OS, PFS

Bảng 4.11. So sánh mối liên quan giữa ECOG tới thời gian OS, PFS so với một số nghiên cứu khác

Chỉ số lâm sàng (ECOG)	Ngưỡng nguy cơ	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Dimopoulos MA và CS[86]	**< 2 và ≥ 2**		**29 và 16**
Kim DS và CS[7]	**< 2 và ≥ 2**		**42 và 13**
Hàn Viết Trung	**< 2 và ≥ 2**	**37,5 và 34,5**	**45,6 và 32,6**

Theo nghiên cứu của chúng tôi, thời gian OS trung bình của người bệnh theo chỉ số lâm sàng ECOG < 2 và ECOG ≥ 2 lần lượt là 45,95 và 32,61 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê (P<0,01).

PFS theo ECOG < 2 và ECOG ≥ 2 lần lượt là 37,52 và 34,49 tháng.

Kết quả nghiên cứu của tác giả Dimopoulos MA và các CS cũng cho thấy thời gian OS nhóm ECOG < 2 và ≥ 2 lần lượt là 29 và 16 tháng (*p<0,001*)[86], nghiên cứu của Kim DS và các CS thì thời gian OS của 2 nhóm lần lượt là 42 và 13 tháng (*p<0,001*)[7].

Chỉ số ECOG cao thuộc là những người bệnh có thể trạng yếu, thời gian nằm tại giường bệnh kéo dài, nguy cơ nhiễm khuẩn đặc biệt là viêm phổi tăng lên, bên cạnh đó thể trạng yếu cũng yêu cầu các bác sỹ phải giảm liều điều trị hoá chất, dẫn đến tỷ lệ đáp ứng và OS, PFS cũng giảm so với nhóm có ECOG < 2.

Nghiên cứu của chúng tôi cùng một số nghiên cứu khác có thể thấy rõ sự chênh lệch về thời gian sống thêm toàn bộ của 2 nhóm có chỉ số lâm sàng tốt và xấu, cho thấy ECOG là chỉ số có giá trị trong tiên lượng thời gian OS của người bệnh ĐUTX.

4.3.3.3. Mối liên quan giữa các yếu tố huyết học với thời gian OS, PFS

a)Mối liên quan giữa tỷ lệ tương bào trong tủy xương tới thời gian OS, PFS

Bảng 4.12. So sánh mối liên quan giữa tỷ lệ tương bào trong tủy xương tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác

Tỷ lệ tương bào (%)	Ngưỡng nguy cơ	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Gu Y và CS[82]	<30 và ≥ 30	23 và 23	52,5 và 40,5
Qian J và CS[83]	< 30 và ≥ 30		65 và 44
Kim DS và CS[7]	< 40 và ≥ 40		38 và 20
Lakshman A và CS[91]	≤ 20 và > 20	83,1 vs 29,8	
Hàn Viết Trung	< 30 và ≥ 30	39,5 và 27,8	40,1 và 33,1

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian OS trung bình của 2 nhóm người bệnh có tương bào < 30% và ≥ 30% lần lượt là 40,11 và 33,08 tháng (*p=0,02*), tỷ lệ tương bào trong tủy xương ảnh hưởng tới thời gian OS một cách có ý nghĩa thống kê với *p<0,05*, tuy nhiên với PFS giá trị *p=0,09*. Nghiên cứu của Larsen và CS phát hiện ra rằng sự giảm tăng sinh tương bào ở những người bệnh ĐUTX mới được chẩn đoán là yếu tố tiên lượng quan trọng đối với sự sống còn[185]. Nghiên cứu của Gu Y và CS cho thấy thời gian OS trung bình ở nhóm < 30% và ≥ 30% đều là 23 tháng[82]. Nghiên cứu của Acquah ME và CS cho kết quả nhóm có tỷ lệ tương bào <20% có OS khả quan hơn nhiều so với nhóm còn lại (lần lượt 65 và 23 tháng, *p=0,023*)[111]. Nghiên cứu của Kim DS thì nhóm có tỷ lệ tương bào dưới 40% cũng có OS là 38 tháng cao hơn nhóm còn lại có OS 20,2 tháng một cách có ý nghĩa thống kê p<0,001[7]. Nhóm tác giả Lalayanni C và CS nghiên cứu thấy tỷ lệ tương bào < 25% có thời gian sống thêm toàn bộ là 60 tháng so với nhóm ≥ 25% là 53 tháng (P = 0,004)[186].

b) Mối liên quan giữa nồng độ hemoglobin tới thời gian OS, PFS

Bảng 4.13. So sánh mối liên quan giữa chỉ số Hemoglobin tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác

Hb (g/L)	Ngưỡng nguy cơ	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Gu Y và CS[28]	≤ 100 và > 100	19 và 24	40,5 và 60
Qian J và CS[83]	< 100 và ≥ 100		48 và 65
Dimopoulos MA và CS[86]	< 100 và ≥ 100		19 và 26
Kyle RA và CS[39]	< 100 và ≥ 100		38 và 27
Hàn Viết Trung	< 100 và ≥ 100	32,3 và 35,7	36 và 40,3

Trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt của nhóm tiên lượng xấu (Hb < 100 g/L) và nhóm tiên lượng tốt (Hb ≥ 100 g/L) về thời gian OS và thời gian PFS, tuy nhiên mối liên quan nồng độ Hb và OS, PFS không có ý nghĩa thống kê (p=0,34 và p=0,94). Nghiên cứu của Dimopoulos MA và CS[86], Gu Y và CS hoặc tác giả Qian J và CS cho thấy nhóm Hb ≥ 100 g/L có OS cao hơn nhóm còn có ý nghĩa thống kê.

Thiếu máu (Hb <100 g/L) do tiến triển của bệnh ĐUTX và suy giảm chức năng thận[111]. Thiếu máu cũng gặp giai đoạn muộn của bệnh, khi tế bào tương bào xâm lấn nhiều vào tủy xương gây giảm số lượng hồng cầu, dẫn đến người bệnh có Hb giảm có thời gian sống thêm toàn bộ thấp hơn so với nhóm Hb bình thường.

c) Mối liên quan giữa nồng độ NLR tới thời gian OS, PFS

Bảng 4.14. So sánh mối liên quan giữa NLR tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác

NLR	Ngưỡng nguy cơ	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Kim DS và CS[7]	< 2,25 và ≥ 2,25		44,2 và 16
Onec B và CS[97]	≤ 1.72 và > 1,72		42,75 và 26,14

Romano A và CS[8]	< 2 và ≥ 2	43,4 và 22,1	N/A và 57,6
Li Y và CS[186]	< 2 và ≥ 2	20 và 12	29 và 18
Hàn Viết Trung	< 2,25 và ≥ 2,25	34,1 và 38,4	41,3 và 31,3

Theo nghiên cứu của chúng tôi, thời gian OS của nhóm NLR ≥ 2,25 là 31,3 tháng và nhóm có NLR < 2,25 là 41,34 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p=0,02. Nhiều nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra NLR có mối liên quan đến sự sống sót cũng như tái phát của người bệnh ĐUTX, nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Onec B và các CS, thời gian OS của 2 nhóm NLR cao và thấp lần lượt là 26,14 và 42,75 tháng (p=0,04)[97], nghiên cứu của Onec B và CS cũng kết luận rằng NLR là một trong những chỉ số có ý nghĩa trong dự đoán thời gian sống thêm của người bệnh ĐUTX, tuy nhiên không có ảnh hưởng đáng kể đến đáp ứng lui bệnh, và cũng không có mối liên quan giữa tỷ lệ tương bào trong tủy xương và NLR[97]. Theo nghiên cứu của Kim DS và CS, thời gian OS ở 2 nhóm NLR ≥ 2,25 và NLR < 2,25 lần lượt là 16,0 và 44,2 tháng (*p<0,001*)[7]. Tác giả Li Y và các CS cho thấy người bệnh NLR < 2 có thời gian OS và PFS trung bình vượt trội so với nhóm có NLR ≥ 2 (OS 29 tháng so với 18 tháng, PFS 20 tháng so với 12 tháng tương ứng với *p<0,01*[186].

d) Mối liên quan giữa SLTC với thời gian OS, PFS, HR

Bảng 4.15. So sánh mối liên quan giữa SLTC tới OS, PFS và HR với một số nghiên cứu khác

SLTC (G/L)	Ngưỡng nguy cơ	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Dimopoulos MA và CS[86]	130 G/L		22 và 19
Cavo M và CS[100]	150 G/L		60 và 20
Kyle RA và CS[39]	150 G/L		37 và 24
Kim DS và CS[7]	150 G/L		45,2 và 18,5
Hàn Viết Trung	150 G/L	38,4 và 25,4	39,8 và 29,7

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm nguy cơ cao (SLTC < 150 G/L)

có thời gian OS là 29,7 tháng so với nhóm có SLTC bình thường là 39,8 tháng, thời gian PFS ở nhóm nguy cơ cao là 25,4 tháng so với nhóm nguy cơ chuẩn là 38,4 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,03 và p=0,05. Tác giả Cavo M và CS nghiên cứu nhóm 163 người bệnh mới chẩn đoán ĐUTX cho thấy OS trung bình của nhóm có SLTC bình thường là 60 tháng so với nhóm có SLTC giảm là 20 tháng[100]. Nghiên cứu của nhóm tác giả Kim DS và CS ở nhóm 273 người bệnh mới chẩn đoán về mối liên quan giữa SLTC và OS, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê 45,2 tháng so với 18,5 tháng[7]. Tác giả Tao ZF và CS nghiên cứu cho thấy OS trung bình của nhóm có SLTC ≥ 130 G/L là 43 tháng so với nhóm SLTC < 130 G/L là 29 tháng[187].

4.3.3.4. Mối liên quan giữa các yếu tố hóa sinh với thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

a) Mối liên quan giữa nồng độ β2M huyết thanh tới thời gian OS, PFS

Bảng 4.16. So sánh mối liên quan giữa nồng độ β2M huyết thanh tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác

Nồng độ β2M huyết thanh	Ngưỡng nguy cơ (mg/L)	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Kyle RA và CS[39]	< 4 và ≥ 4		40 và 28
Kim DS và CS[7]	3,5-5,5		47, 33 và 18
Tao ZF và CS[187]	< 3,5 và ≥ 3,5		49 và 26
Hàn Viết Trung	< 5,5 và ≥ 5,5	40,32 và 32,55	43,29 và 33,78

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mối liên quan giữa β2M đến đáp ứng điều trị được phân tích trong bảng nguy cơ theo ISS và R-ISS, thời gian OS của nhóm có nồng độ β2M < 5,5 mg/L cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có nồng độ ≥ 5,5 mg/L p<0,01, tuy nhiên sự khác biệt thời gian PFS không có ý nghĩa giữa hai nhóm p=0,34. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Kyle RA và CS nhóm có nồng độ β2M

cao hơn thì thời gian OS trung bình là 28 tháng kém hơn nhóm β2M < 4 mg/L là 40 tháng[39]. Tác giả Tao ZF và CS nghiên cứu cho thấy OS trung bình của nhóm có β2M < 3,5 mg/L là 49 tháng so với nhóm β2M ≥ 3,5 là 26 tháng[187]. Nghiên cứu của Kim DS và CS về liên quan giữa nồng độ β2M và OS là 47,33 tháng so với 18 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê[7].

Nồng độ β2M được một số nghiên cứu chỉ ra là yếu tố tiên lượng độc lập và quan trọng với người bệnh ĐUTX, β2M đánh giá sự luân chuyển của tế bào khối u, việc gia tăng nồng độ β2M là một yếu tố tiên lượng xấu do phản ánh sự luân chuyển khối u cao, ảnh hưởng tới kết quả điều trị dẫn đến OS và PFS giảm có ý nghĩa thống kê.

b) Mối liên quan giữa nồng độ Creatinin huyết thanh tới thời gian OS, PFS

Bảng 4.17. So sánh mối liên quan giữa nồng độ Creatinin huyết thanh tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác

Nồng độ Creatinin	Ngưỡng nguy cơ (µmol/L)	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Qian J và CS[83]	176,8		60 và 44
Kyle RA và CS[39]	177		36 và 21
Gu Y và CS[82]	176,8	23 và 24	48 và 44
Scheid C và CS[101]	177	5 năm 26 và 20	5 năm 61 và 33
Gonsalves WI và CS[102]	177		99 và 42
Hàn Viết Trung	177	37,9 và 35,9	33 và 42,6

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự khác biệt về mối liên quan của creatinin tới thời gian OS và PFS đối với người bệnh ĐUTX tuy mối liên quan này chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Tác giả Qian J và CS nghiên cứu trên 787 người bệnh cho thấy nhóm có Creatinin dưới 176,8 µmol/L có thời

gian OS cao hơn nhóm còn lại (60 và 44 tháng, p=0,001)[83]. Tác giả Kyle RA và CS[39] công bố thời gian OS là 36 và 21 tháng. Tác giả Gonsalves WI và CS[102] cho thấy thời gian khác biệt rất đáng kể là 99 và 42 tháng, trong khi một số nghiên cứu của tác giả Gu Y và CS thời gian PFS là 23 và 24 tháng, thời gian OS là 48 và 44 tháng[82], sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

c) Mối liên quan giữa FLCr tới thời gian OS, PFS

Bảng 4.18. So sánh mối liên quan giữa FLCr tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác

FLCr	Ngưỡng nguy cơ	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Snozek CLH và CS[9]	0,03 ≤ FLCr ≤ 32 < 0.03 hoặc >32		39 và 30
Matsukawa T và CS[104]	0.26 ≤ FLCr ≤ 1.65 < 0,26 hoặc > 1,65	27.8 và 17.8	N/A và 35,2
Özkurt ZN và CS[105]	0.26 ≤ FLCr ≤ 1.65 < 0,26 hoặc > 1,65	18 và 12,2	
Kyrtsonis MC và CS[106]	0.26 ≤ FLCr ≤ 1.65 < 0,26 hoặc > 1,65		5 năm 82 và 30%
Lakshman A và CS[91]	FLCr < 20 FLCr ≥ 20	83,1 và 29,8	
Esteves GV và CS[103]	0,03 < FLCr < 32 ≥ 32 hoặc ≤ 0,03		77 và 39
Larsen JT và CS[109]	0,01 < FLCr < 100 ≥ 100 hoặc ≤ 0,01	55 và 15	
Hàn Viết Trung	0,01 < FLCr < 100 ≥ 100 hoặc ≤ 0,01	37,33 và 33,67	34,14 và 37,30

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mối liên quan giữa FLCr đến thời gian OS và PFS giữa nhóm nguy cơ chuẩn và cao lần lượt là 34,14 và 37,30; 37,33 và 33,67 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, nghiên cứu của tác

giả Larsen JT và CS, thời gian PFS của nhóm nguy cơ cao là 15 tháng so với 55 tháng nhóm nguy cơ thấp[109]. Tác giả Lakshman A và CS cho thấy PFS 2 nhóm là 83,1 và 29,8 tháng[91], nghiên cứu của Özkurt ZN và CS cho thấy thời gian là 18 và 12,2 tháng[105], nhóm tác giả Matsukawa T và CS là 27,8 và 17,8 tháng[104].

Sự chênh lệch FLCr chỉ ra sự dư thừa các yếu tố chuỗi nhẹ một cách bất thường, là nguyên nhân chính dẫn đến suy thận và các biến chứng suy thận của người bệnh ĐUTX, việc chức năng thận suy giảm có liên quan đến giảm hiệu quả của các phác đồ hóa chất, dẫn đến giảm OS và PFS.

d) Mối liên quan giữa nồng độ Calci huyết thanh tới thời gian OS, PFS

Bảng 4.19. Bảng so sánh mối liên quan giữa nồng độ Calci huyết thanh tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác

Nồng độ Calci (mmol/L)	Ngưỡng nguy cơ	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Qian J và CS[83]	< 2,75 và ≥ 2,75		60 và 34
Zagouri F và CS[110]	< 2,67 và ≥ 2,67		48 và 26
Acquah ME và CS[111]	< 2,75 và ≥ 2,75		41 và 17
Kyle RA và CS[39]	< 2,67 và ≥ 2,67		35 và 23
Hàn Viết Trung	< 2,67 và ≥ 2,67	37,6 và 30,8	40,3 và 27,9

Kết quả nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ Calci huyết thanh và thời gian OS, PFS của chúng tôi cho thấy nhóm có nồng độ Calci < 2,67 mmol/L có thời gian OS là 40,3 và 27,9 tháng khác biệt có ý nghĩa thống kê so với p<0,01 và thời gian PFS là 37,6 và 30,8 tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p =0,25), tương đồng với nghiên cứu của Acquah ME và CS thời gian OS của nhóm có nồng độ Calci < 2,75mmol/L là 41 tháng, nhóm có Calci ≥ 2,75 là 17 tháng[111]. Tác giả Qian J và CS cho thấy thời gian OS của nhóm calci thấp là 60 tháng so với 34 tháng của nhóm có Calci cao[83]. Nhiều nghiên cứu cho thấy tăng nồng độ calci không ảnh hưởng tới thời gian OS

như nghiên cứu của chúng tôi hoặc nghiên cứu của Kyle RA và CS tại Mayo Clinic (Hoa Kỳ) cho thấy có sự chênh lệch OS giữa nhóm có nồng độ calci ≥11mg/dL trở lên và nhóm < 11mg/dL (lần lượt là 23 và 35 tháng), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê[39].

Tăng calci huyết là hậu quả của phá hủy cấu trúc xương, sự hoạt động mạnh mẽ của hệ thống hủy cốt bào dẫn đến sự lý giải một lượng lớn calci từ tổ chức tủy xương vào máu. Điều này có thể gây nên những ảnh hưởng đến chức năng thận của người bệnh, kéo theo các thay đổi về một số yếu tố hóa sinh khác như creatinin huyết thanh,... phản ánh sự ảnh hưởng tới OS và PFS của bệnh.

e) Mối liên quan giữa nồng độ LDH huyết thanh tới thời gian OS, PFS

Bảng 4.20. Bảng so sánh mối liên quan giữa nồng độ LDH huyết thanh tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác

LDH (U/L)	Ngưỡng nguy cơ	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Gu Y và CS[82]	< 217 và ≥ 271		52,5 và 12,5
Qian J và CS[83]	< 240 và ≥ 240	24 và 12	60 và 34
Dimopoulos MA và CS[86]	< 300 và ≥ 300		22 và 9,4
Simonson Bvà CS[188]	7 µkat/L		45 và 15
Terpos E và CS[189]	>300 U/L		44 và 15
Hàn Viết Trung	< 480 và ≥ 480	37,6 và 24,7	36,2 và 18

Kết quả nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ LDH huyết thanh và thời gian OS, PFS của chúng tôi cho thấy nhóm có nồng độ LDH huyết thanh < 480 U/L so với nhóm nồng độ LDH ≥ 480 U/L có thời gian OS là 37,6 và 24,7 tháng và thời gian PFS lần lượt là là 36,2 và 18 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Nghiên cứu của nhóm tác giả Qian J và

CS cho thấy nhóm người bệnh có chỉ số LDH < 240 U/L có thời gian OS là 60 so với 34 tháng của nhóm LDH ≥ 240 U/L và thời gian PFS là 24 và 12 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê[83]. Nghiên cứu của tác giả Dimopoulos MA và CS trên nhóm người bệnh ≥ 80 tuổi cho thấy nhóm LDH ≥ 300 có thời gian OS thấp hơn hẳn so với nhóm có LDH < 300 (lần lượt là 9,4 và 22, p=0,02)[86]. Nghiên cứu của tác giả Gu Y và CS cho thấy OS của 2 nhóm là 52,5 và 12,5 tháng[82]. Tác giả Simonsson B và CS cho thấy thời gian OS với ngưỡng so sánh > 7 µkat/L thời gian sống thêm là 15 tháng so với nhóm người bệnh có LDH ≤ 7 µkat/L là 45 tháng[188].

Tương tự như nồng độ β2M, các nghiên cứu trên đã chỉ ra LDH là yếu tố tiên lượng độc lập và quan trọng với người bệnh 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 do phản ánh sự luân chuyển khối u cao, ảnh hưởng tới kết quả điều trị dẫn đến OS và PFS giảm.

4.3.3.5. Mối liên quan giữa đa yếu tố nguy cơ tới thời gian OS, PFS

Bảng 4.21. Bảng so sánh mối liên quan giữa đa yếu tố nguy cơ tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác

MPI	Yếu tố nguy cơ	Cách đánh giá	OS (Tháng)
Zagouri F và CS[110]	ISS I-II-III và Calci 2,67	ISS I-II-III Calci cao và Thấp	I: 73 và 41 II: 43 và 22 III: 27 và 11
Zagouri F và CS[110]	ISS I-II-III và Calci 2,67 và LDH	Thay nguy cơ theo bất thường NST bằng Calci cao	127, 62 và 31
Iriuchishima H và CS[10]	Hb và U tương bào	I: Hb ≥ 100 g/L và không có u tương báo II: Không I, Không III III: Hb < 100 g/L và có U	97, 71, 29

		tương bào	
Romano A và CS[8]	NLR và ISS	I: ISS I và NLR <2 II: Không I, Không III III: ISS III và NLR >2	Sau 5 năm 82,1 và 42,8 và 50%.
Snozek CLH và CS[9]	FLCr và ISS Mỗi yếu tố 1 điểm	β2M ≥ 3.5 g/L, albumin <3.5 g/dl Và FLCr < 0.03 hoặc > 32	51, 39, 30 và 22
Hàn Viết Trung	ECOG ≥ 2 SLTC < 150 G/L β2M > 5,5 mg/L	I: 0 điểm II: 1-2 điểm III: 3 điểm	49, 41 và 31

Kết quả cho thấy OS giảm dần ở nhóm nguy cơ chuẩn, trung bình và cao lần lượt là 49, 41 và 31 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê *p<0,01*.

Tác giả Zagouri F và CS nghiên cứu sự phối hợp của β2M, Albumin (Theo ISS) và nồng độ Calci cho thấy OS của nhóm ISS I có Calci bình thường và cao là 73 và 41 tháng, ISS II là 43 và 22 tháng trong khi ISS III là 27 và 11 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê[110]. Tác giả Zagouri F và CS cũng nghiên cứu sự phối hợp của ISS, nồng độ LDH và nồng độ Calci tạo thành nhóm yếu tố nguy cơ (tương tự R-ISS nhưng thay nguy cơ đột biến NST thành Calci) và chia làm 3 giai đoạn, trong đó giai đoạn I là ISS I + Calci bình thường và LDH Bình thường, giai đoạn III là ISS 3 và Calci tăng hoặc LDH Tăng, giai đoạn II là nhóm còn lại. Kết quả cho thấy OS của phân nhóm giai đoạn I-II-III lần lượt là 127, 62 và 31 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê[110].

Tác giả Iriuchishima H và CS nghiên cứu sự phối hợp của 2 yếu tố đơn biến Hb (< 100 g/L) và U tương bào, sự xuất hiện của 0, 1 hay 2 yếu tố này phân chia làm 3 giai đoạn, nghiên cứu kết luận mối liên quan giữa OS và các giai đoạn này là 97, 71 và 29 tháng có ý nghĩa thống kê[10].

Romano A và CS nghiên cứu sự phối hợp của 2 yếu tố là ISS và NLR để phân chia làm 3 giai đoạn, giai đoạn I là sự phối hợp của ISS I và NLR <2,

giai đoạn III là ISS III và NLR ≥ 2, giai đoạn 2 bao gồm những người bệnh còn lại, kết quả tỷ lệ người bệnh sống sót sau 5 năm nghiên cứu của 3 nhóm giai đoạn này lần lượt là 82,1%, 42,8% và 50%[8].

Snozek CLH và CS nghiên cứu sự phối hợp của 3 yếu tố là β2M, Albumin và FLCr với mỗi yếu tố 1 điểm, phân thành 4 giai đoạn 1, 2, 3 và 4 tương ứng với 0, 1, 2 và 3 điểm. Nghiên cứu kết luận thời gian sống thêm của người bệnh theo 4 giai đoạn 1, 2, 3 và 4 lần lượt là 51, 39, 30 và 22 tháng[9].

Bộ chỉ số tiên lượng MPI bằng cách sử dụng các đơn biến thể hiện một số yếu tố tiên lượng quan trọng có liên quan đến tỷ lệ lui bệnh và thời gian sống thêm có ý nghĩa thống kê sau khi phân tích đơn biến và đa biến. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau khi phân tích các dữ liệu đơn biến và đa biến chúng tôi đã lựa chọn bộ chỉ số bao gồm chỉ số MPI gồm có ECOG, β2M và SLTC là 3 yếu tố về lâm sàng, huyết học và sinh hóa có ảnh hưởng đến tỷ lệ lui bệnh và thời gian sống thêm của các người bệnh ĐUTX phù hợp sử dụng. Sự khác biệt giữa OS và PFS trong các nhóm tiên lượng MPI có ý nghĩa thống kê vì các yếu tố đơn biến đều ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê tới OS và PFS.

4.3.3.5. Mối liên quan giữa phác đồ điều trị với thời gian OS, PFS

Bảng 4.22. Bảng so sánh mối liên quan giữa phác đồ điều trị tới thời gian OS, PFS với một số nghiên cứu khác

Tác giả	Phác đồ điều trị	PFS (Tháng)	OS (Tháng)
Miguel JFS và CS[173]	MP và VMP	16,6 và 24	
Eom HS và CS[174]	Bortezomid và VAD	32,4 và 19,5	
Sebag M và CS[190]	VRD và RD	43 và 30	75 và 64
Harousseau JL và CS[18]	VD và VAD	36 và 29,7	3 năm (%) 81,4 và 77,4
Sonneveld P và CS [175]	PAD và VAD	35 và 28	5 năm (%) 61 và 55

Zonder JA và CS[176]	LD và Dexa	19 và 11	43 và 28
Weber DM và CS[191]	LD và Placebo-Dexa	11,1 và 4,7	29,6 và 20,2
Hàn Viết Trung	Phác đồ mới và phác đồ cổ điển	37,6 và 33,2	38 và 35,5

Nghiên cứu của chúng tôi về mối liên quan giữa phác đồ điều trị với thời gian OS, PFS cho thấy, thời gian PFS và OS của nhóm phác đồ mới so với nhóm phác đồ cổ điển lần lượt là 37,6 tháng so với 33,2 và 38 so với 35,5 tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Tác giả Miguel JFS và CS nghiên cứu sự khác biệt OS của phác đồ MP so với VMP là 16,6 tháng so với 24 tháng[173]. Tác giả Eom HS và CS nghiên cứu sự khác biệt về OS của các phác đồ có Bortezomid và phác đồ VAD cổ điển là 32,4 và 19,5 tháng[174]. Tác giả Sebag M và CS nghiên cứu mối liên quan giữa thời gian OS, PFS đến các phác đồ VRD và phác đồ RD cho thấy OS, PFS của nhóm VRD là 43 so với 30 tháng và 75 so với 64 tháng của phác đồ RD[190]. Harousseau JL và CS đánh giá phác đồ VD và phác đồ VAD cổ điển cho thấy thời gian PFS là 36 và 29,7 tháng và tỷ lệ sống sau 3 năm của nhóm VD là 81,4% so với 77,4% của nhóm VAD[18], Tác giả Zonder JA và CS nghiên cứu sự khác nhau giữa 2 phác đồ LD và Dexamethasone đơn thuần cho thấy thời gian PFS, OS của nhóm LD là 19 so với 11 tháng và 43 so với 28 tháng của nhóm điều trị Dexamethasone đơn thuần[176]. Tác giả Weber DM *và CS* nghiên cứu sự khác nhau giữa 2 phác đồ LD và Dexamethasone phối hợp với thuốc giả dược cho thấy PFS, OS của nhóm LD là 11,1 so với 4,7 tháng và 29,6 so với 20,2 tháng của nhóm điều trị Dexamethasone phối hợp với thuốc giả dược[*191*].

Scott K và CS thống kê 12 nghiên cứu (All India Institute Study; APEX; GIMEMA-MM-03-05; GIMEMA-MMY3006; HOVON-65/GMMG-HD4; IFM 2005-01; MD Anderson; NMSG 15/05; VISTA) với 4118 người bệnh trong đó có 821 trường hợp tử vong cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các phác đồ điều trị với OS và PFS, phác đồ có chứa Bortezomid

có hiệu quả cao hơn rõ rệt so với nhóm không điều trị Bortezomid[178].

Cũng giống như tỷ lệ đáp ứng, những bệnh nhân có tỷ lệ đáp ứng LBMPRT trở lên ở nhóm phác đồ mới sẽ dẫn đến OS và PFS tốt hơn so với nhóm điều trị phác đồ cổ điển do tế bào tương bào ác tính bị ức chế sâu hơn, thời gian tái phát kéo dài hơn.

4.3.4. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ với nguy cơ tử vong

4.3.4.1. Mối liên quan giữa đột biến NST với nguy cơ tử vong

Bảng 4.23. Mối liên quan giữa đột biến NST với nguy cơ tử vong

Nghiên cứu	Ngưỡng nguy cơ	HR
Kim DS và CS[7]	Nguy cơ cao	1,82
Tandon N và CS[171]	Nguy cơ cao	1,2
Kapoor P và CS[192]	Nguy cơ cao	2,1
Hàn Viết Trung	Nguy cơ cao theo Mayo Clinic	2,95
	Nguy cơ cao theo R-ISS	17,31

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về ảnh hưởng của mỗi YTNC đến nguy cơ tử vong bằng mô hình hồi quy Cox đơn biến, chúng tôi nhận thấy nguy cơ cao đột biến NST theo phân loại của Mayo Clinic gây tăng 2,95 lần nguy cơ tử vong so với nhóm nguy cơ chuẩn tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê và theo phân loại của R-ISS gây tăng 17,31 lần nguy cơ tử vong so với nhóm nguy cơ chuẩn có ý nghĩa thống kê p = 0,02.

Nghiên cứu của tác giả Kim DS và CS chỉ ra rằng nguy cơ cao đột biến di truyền gây tăng nguy cơ tử vong 1,82 lần so với nhóm nguy cơ tiêu chuẩn (p=0,007)[7], thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Tandon N và CS cho thấy tỷ lệ nguy cơ tử vong liên quan đến đột biến NST là 1,2[171]. Nhóm tác giả Kapoor P và CS kết luận nguy cơ tử vong liên quan đến nhóm nguy cơ cao đột biến nhiễm sắc thể là 2,1[192].

4.3.4.2. Mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng với nguy cơ tử vong

Bảng 4.24. Mối liên quan giữa tuổi với nguy cơ tử vong

Nghiên cứu	Ngưỡng nguy cơ	HR
Gu Y và CS[82]	≥ 70	1,23
Chretien ML và CS[182]	> 60	1,23
Bringhen S và CS[193]	≥ 75	1,44
Kumar SK và CS[194]	> 65	1,8
Hàn Viết Trung	> 65	0,93

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi có mối liên quan không chặt chẽ với nguy cơ tử vong (HR = 0,93). Tác giả Gu Y và CS[82], Chretien ML và CS[182], Bringhen S và CS[193] hay Kumar SK và CS[194] ở giai đoạn 2006-2010 cho thấy nguy cơ tử vong liên quan đến tuổi không chặt chẽ (HR 1,23 – 1,8).

Trong thực tế nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuy tuổi liên quan rất chặt chẽ đến các phương pháp điều trị bệnh tối ưu, nhưng cũng đi kèm với các tác dụng phụ không mong muốn, một số phác đồ điều trị tích cực (VTD, VRD, ghép tế bào gốc,…) có tỷ lệ người bệnh bị biến chứng giảm các dòng tế bào máu ngoại vi sau điều trị tăng so với nhóm người bệnh cao tuổi điều trị bằng phác đồ MPT hay VMP, thậm chí tử vong.

Bảng 4.25. Mối liên quan giữa ECOG với nguy cơ tử vong

Nghiên cứu	Ngưỡng nguy cơ	HR
Kim DS và CS[7]	≥ 2	1,73
Dimopoulos MA và CS[86]	≥ 2	2
Hàn Viết Trung	≥ 2	2,96

Theo nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số lâm sàng ECOG ≥ 2 điểm làm

tăng nguy cơ tử vong 2,96 lần có ý nghĩa thống kê (*p=0,01*). Nghiên cứu của Dimopoulos MA và CS chỉ ra nguy cơ từ vong tăng 2,0 lần (*p=0,003*) ở nhóm người bệnh có ECOG ≥ 2[86], kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi và cũng tương tự như nghiên cứu của Kim DS và CS cho thấy nguy cơ tử vong tăng 1,73 lần ở nhóm có chỉ số lâm sàng ECOG xấu (*p=0,009*)[7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ trường hợp người bệnh ở giai đoạn ECOG ≥ 2 cao hơn nhiều so với các nghiên cứu khác, do người bệnh đến trong giai đoạn rất muộn, nhiều biến chứng, điều trị chuyên khoa khác (Cơ xương khớp, thận,…) kéo dài dẫn đến biến chứng nặng và tỷ lệ người bệnh phụ thuộc hoàn toàn vào giường bệnh tăng cao.

Qua phân tích đơn biến bằng mô hình hồi quy Cox, chúng tôi đưa ECOG vào mô hình phân tích nguy cơ tử vong đa biến đồng thời lấy ECOG làm một trong những chỉ số để xây dựng thang điểm nguy cơ phối hợp MPI.

4.3.4.3. Mối liên quan giữa các yếu tố huyết học với nguy cơ tử vong

Bảng 4.26. Mối liên quan giữa tỷ lệ tương bào với nguy cơ tử vong.

Nghiên cứu	Ngưỡng nguy cơ	HR
Kim DS và CS[7]	≥ 40%	1,82
Lakshman A và CS[91]	>20	2,28
Gu Y và CS[82]	30 và ≥ 30	1,35
Saleh ASA và CS[195]	≥ 60%	1.24
Li J và CS[93]	≥ 30%	1,82
Hàn Viết Trung	≥ 30%	2,02

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tương bào trong tủy xương là một trong những yếu tố có ý nghĩa trong việc dự đoán thời gian OS cũng như nguy cơ tử vong của người bệnh. Tương bào ≥ 30% gây gia tăng 2,02 lần nguy cơ tử vong một cách có ý nghĩa thống kê (*p=0,02*) tuy nhiên

không có ý nghĩa với nguy cơ tiến triển bệnh, kết quả này tương tự như nghiên cứu của nhóm tác giả Lakshman A và CS (HR = 2,28)[91]. Nhóm tác giả Kim DS và CS công bố tỷ lệ này là 1,82 và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê P = 0,001[7]. Tác giả Gu Y và CS công bố kết quả HR là 1,35[92] và nhóm tác giả Saleh ASA và CS[195] nghiên cứu cho thấy mối liên quan này là 1,24. Tác giả Li J và CS nghiên cứu trên 11 trung tâm với 2943 người bệnh cho thấy tỷ lệ tương bào có liên quan đến nguy cơ tử vong với HR = 1,82[93].

Bảng 4.27. Mối liên quan giữa Hb với nguy cơ tử vong

Nghiên cứu	Ngưỡng nguy cơ	HR
Dimopoulos MA và CS[86]	< 100 g/L	1,39
Iriuchishima H và CS[10]	< 100 g/L	6,71
Atrash S và CS[196]	< 100 g/L	2,04
Lee H và CS[197]	< 100 g/L	0,86
Hàn Viết Trung	< 100 g/L	1,39

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Hb < 100 g/L tăng 1,93 lần nguy cơ tử vong tuy không có ý nghĩa thống kê (p=0,34), tương tự nghiên cứu của nhóm Dimopoulos MA và CS với HR = 1,39[86]. Nhóm tác giả Iriuchishima H và CS có HR = 6,71[10] còn nhóm tác giả Atrash S và CS cho thấy nguy cơ là 2,04[196]. Tác giả Lee H và CS lại cho thấy mối liên quan yếu giữa chỉ số Hb và nguy cơ tử vong với HR = 0,86[197].

Bảng 4.28. Mối liên quan giữa NLR với nguy cơ tử vong

Nghiên cứu	Ngưỡng nguy cơ	HR
Onec B và CS[97]	≤ 1.72 và > 1,72	3,14
Kim DS và CS[7]	≥ 2,25	1,56
Mu S và CS[120]	≥ 2,25	1,57
Shi L và CS[198]	≥4	2,47

Hàn Viết Trung	≥ 2,25	2,03

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy NLR ≥ 2,25 làm tăng nguy cơ tử vong 2,02 lần so với NLR < 2,25 có ý nghĩa thống kê (*p=0,02*), tương tự nghiên cứu của tác giả Onec B và CS, nhóm NLR cao có nguy cơ tử vong cao gấp 3,14 lần nhóm NLR thấp[97]. Theo Kim DS và CS nguy cơ tử vong tăng 1,56 lần ở nhóm NLR ≥ 2,25[7]. Tác giả Mu S và CS cho thấy nguy cơ tử vong liên quan đến NLR là 1,57[120] và nhóm tác giả Shi L và CS là 2,47[198].

Bảng 4.29. Mối liên quan giữa SLTC với nguy cơ tử vong

Nghiên cứu	Ngưỡng nguy cơ	HR
Dimopoulos MA và CS[86]	130 G/L	1,17
Kim DS và CS[7]	150 G/L	1,48
Greipp PR và CS[19]	130 G/L	1,63
Hàn Viết Trung	< 150 G/L	1,94

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy người bệnh có SLTC <150 G/L làm tăng nguy cơ tử vong 1,94 lần so với nhóm có SLTC bình thường một cách có ý nghĩa thống kê (*p=0,03*), tương tự như nghiên cứu của nhóm tác giả Kim DS và CS công bố tỷ lệ HR là 1,48[7]. Nhóm tác giả Dimopoulos MA và CS nghiên cứu Nhóm người bệnh ≥ 80 tuổi công bố mối liên quan giữa SLTC giảm làm tăng nguy cơ tử vong với HR = 1,17[86]. Tác giả Greipp PR và CS công bố mối liên quan giữa SLTC giảm làm tăng nguy cơ tử vong với HR = 1,63[19].

Nhóm yếu tố nguy cơ cao thuộc các yếu tố tiên lượng huyết học phản ánh giai đoạn muộn của bệnh ĐUTX do sự xâm lấn tủy xương của các tương bào ác tính. Sự suy giảm các tế bào máu và gia tăng tỷ lệ tương bào kèm theo nguy cơ nhiễm trùng, xuất huyết, dẫn đến gia tăng nguy cơ tử vong của

ĐUTX.

4.3.4.4. Mối liên quan giữa các yếu tố sinh hóa với nguy cơ tử vong

Bảng 4.30. Mối liên quan giữa nồng độ β2M với nguy cơ tử vong

Nghiên cứu	Ngưỡng nguy cơ	HR
Greipp PR[19]	≥ 3,5 mg/L	1,82
Gu Y và CS[82]	≥ 3,5 mg/L	1,458
Durie BGM và CS [199]	6 mg/L	1,63
Hàn Viết Trung	≥ 5,5 mg/L	2,48

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy người bệnh có β2M ≥ 5,5 mg/L làm tăng nguy cơ tử vong HR = 2,48 lần so với β2M <5,5 *mg/L* có ý nghĩa thống kê (*p=0,01*). Tác giả Greipp PR nghiên cứu trên 10.750 người bệnh ĐUTX cho thấy nhóm có nồng độ β2M ≥ 3,5mg/L có nguy cơ tử vong HR = 1,81 lần so với β2M < 3,5mg/L[19]. Tác giả Gu Y và CS công bố mối liên quan giữa β2M và nguy cơ tử vong là 1,46 với ngưỡng nguy cơ ≥ 3,5 mg/L[92]. Nhóm tác giả Durie BGM và CS nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa β2M đến nguy cơ tử vong HR = 1,63 với ngưỡng 6 mg/L[199].

Bảng 4.31. Mối liên quan giữa nồng độ Creatinin với nguy cơ tử vong

Nghiên cứu	Ngưỡng nguy cơ	HR
Gu Y và CS	≥ 177 µmol/L	0,98
Greipp PR và CS[19]	≥ 177 µmol/L	1,28
Tandon N và CS[171]	≥ 177 µmol/L	1,4
Iriuchishima H và CS[10]	≥ 177 µmol/L	1,04
Hàn Viết Trung	≥ 177 µmol/L	1,18

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ Creatinin huyết thanh ≥ 177 µmol/L làm tăng nguy cơ tử vong 1,18 lần (p=0,61), tương tự với nhiều nghiên cứu của các tác giả Greipp PR và CS[19], Tandon N và CS[171],

Iriuchishima H và CS[10] hay Gu Y và CS[92] đều công bố nguy cơ là 0,98 – 1,4.

Bảng 4.32. Mối liên quan giữa FLCr huyết thanh với nguy cơ tử vong

Nghiên cứu	Ngưỡng nguy cơ	HR
Dispenzieri A và CS[107]	< 0,125 hoặc > 8	1,8
Sørrig R và CS[108]	< 0,125 hoặc > 8	1,5
Snozek CLH và CS[9]	<0.03 hoặc >32	1,31
Hàn Viết Trung	< 0,01 hoặc > 100	0,74

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy người bệnh có FLCr huyết thanh < 100 và > 0,01 và nhóm nguy cơ cao > 100 hoặc < 0,01 không thấy làm tăng nguy cơ tử vong HR = 0,74 (p=0,45), tác giả Dispenzieri A và CS nghiên cứu và công bố kết quả HR = 1,8[107]. Sørrig R và CS nghiên cứu trên nhóm người bệnh ĐUTX tiềm tàng cho thấy kết quả mối liên quan này là HR = 1,5[108], tác giả Snozek CLH và CS cho thấy mối liên quan của FLCr <0.03 hoặc >32 làm gia tăng nguy cơ tử vong của bệnh nhân HR = 1,51[9].

Bảng 4.33. Mối liên quan giữa nồng độ Calci với nguy cơ tử vong

Nghiên cứu	Ngưỡng nguy cơ	HR
Zagouri F và CS[110]	< 2,67 và ≥ 2,67 mmol/L	1,33
Greipp PR và CS[19]	> 10 mg/dL	1,28
Iriuchishima H và CS[10]	> 10 mg/dL	0,53
Hàn Viết Trung	≥ 2,67 mmol/L	2,28

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy người bệnh có nồng độ Calci huyết thanh ≥ *2,67 mmol/L* làm tăng nguy cơ tử vong 2,28 lần, mối liên quan có ý nghĩa thống kê p=0,01. Tác giả Greipp PR và CS nghiên cứu trên 10.750 người bệnh ĐUTX cho thấy nhóm có nồng độ calci huyết thanh trên 10mg/dL cũng có nguy cơ tử vong HR=1,28 so với nhóm có nồng độ calci huyết thanh < 10mg/dL[19]. Tác giả Zagouri F và CS[110] công bố tỷ lệ này là 1,33 còn tác giả Iriuchishima H và CS chỉ thấy mối tương quan rất thấp giữa

nồng độ Calci và nguy cơ tử vong HR = 0,53[10].

Bảng 4.34. Mối liên quan giữa nồng độ LDH với nguy cơ tử vong

Nghiên cứu	Ngưỡng nguy cơ	HR
Gu Y và CS[82]	≥ 271 U/L	3,2
Palumbo A và CS[27]	Bình thường và cao	2,55
Dimopoulos MA và CS[86]	≥ 300 U/L	1,76
Hàn Viết Trung	> 480 U/L	2,28

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy người bệnh có nồng độ LDH huyết thanh > 480 U/L làm tăng nguy cơ tử vong HR = 2,28 lần (p=0,17), tương tự với nhiều nghiên cứu của các tác giả Palumbo A và CS nguy cơ tử vong HR = 2,55[27], tuy nhiên ở một nghiên cứu khác của tác giả Dimopoulos MA và CS trên nhóm đối tượng trên 80 tuổi, nồng độ LDH huyết thanh lại không có ảnh hưởng tới nguy cơ tử vong của nhóm người bệnh ĐUTX với HR=1,76, 95%CI: 0,83 – 3,7[86]. Tác giả Gu Y và CS cho thấy HR = 3,2[82].

Bảng 4.35. Các yếu tố tiên lượng liên quan nguy cơ tử vong theo phân tích đa biến Cox

Yếu tố tiên lượng	Phân loại	HR	p^{Cox}
ECOG	≥ 2	2,96	0,01
Tỷ lệ tương bào	≥ 30%	2,05	0,03
NLR	≥ 2,25	2,56	0,01
SLTC	< 150 G/L	2,35	0,01
Nồng độ Calci	≥ 2,67 mmol/L	2,03	0,04
Nồng độ β2M	≥ 5,5 mg/L	2,48	0,01

Qua phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 4 yếu tố tiên lượng gây tăng nguy cơ tử vong ở các

BN ĐUTX bao gồm: chỉ số lâm sàng ECOG ≥ 2 (HR=2,96; p=0,01), tỷ lệ tương bào ≥ 30% (HR=2,05; p=0,03), NLR ≥ 2,25 (HR=2,56; p=0,01), SLTC ≥ 150 G/L (HR=2,35; p=0,01), nồng độ Calci ≥ 2,67 mmol/L (HR=2,03; p=0,04) và nồng độ β2M ≥ 5,5 mg/L (HR=2,48; p=0,01).

Nghiên cứu của Kim DS và các cs qua phân tích hồi quy Cox đa biến kết luận các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng có ý nghĩa đến nguy cơ tử vong bao gồm: ECOG ≥ 2 điểm (HR=1,82; *p=0,003*), tỷ lệ tương bào ≥ 40% (HR=1,82; *p=0,001*), nguy cơ cao về di truyền (đột biến NST) (HR=1,82; *p=0,002*), MPI nhóm nguy cơ trung bình (HR=1,91) và cao (HR=3,37; *p<0,001*), điều trị phác đồ cổ điển (HR=2,15; *p<0,001*) và không ghép tế bào gốc (HR=1,87; *p=0,004*)[7].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 289 người bệnh mới chẩn đoán ĐUTX , trong đó có 111 người bệnh được đánh giá hiệu quả điều trị tại Trung tâm Huyết học và Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai từ 01/2015 đến 12/2018 về đặc điểm yếu tố tiên lượng, tỷ lệ lui bệnh, thời gian OS, PFS, nguy cơ tử vong chúng tôi rút ra kết luận:

1. Đặc điểm các yếu tố tiên lượng ở người bệnh đa u tủy xương

1.1. Đặc điểm các yếu tố tiên lượng di truyền

Đột biến NST: 5,59% mất NST và 5,59% có thêm NST hoặc đa bội. 52/71 phát hiện có đột biến NST bằng kỹ thuật FISH, trong đó tỷ lệ t(4;14)(p16;q32) là 26,76%, del(17p) là 11,27% và t(14;16)(q32;q23) chiếm 5,63%, del 13q chiếm 26,76%. Theo phân loại Mayo clinic nguy cơ chuẩn 66,2%, trung bình 18,31% và nguy cơ cao 15,49%, tương ứng theo phân loại R-ISS là 8,45%, 80,28% và ISS-III là 11,27%.

1.2. Đặc điểm nhóm nguy cơ khác

Nhóm nguy cơ cao theo tuổi ≥ 65 chiếm 41,87%, ECOG ≥ 2 chiếm 87,89%, theo tỷ lệ tương bào ≥ 30% là 48,79%, theo Hb < 100 g/L là 73,7%, theo NLR ≥ 2,25 là 46,37%, theo SLTC < 150 G/L là 28,03%. Nguy cơ theo FLCr ≥ 100 hoặc ≤ 0,01 là 34,67%, theo nồng độ Calci ≥ 2,67 mmol/L là 20,6%, theo nồng độ β2M ≥ 5,5 mg/L là 63,6%.

1.3. Phân loại MPI (ECOG ≥ 2, β2M ≥ 5,5 mg/L, SLTC < 150 G/L):

Tỷ lệ nhóm nguy cơ cao 67,13%, trung bình 25,26% và nguy cơ tiêu chuẩn là 7,61%.

2. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng tới kết quả điều trị

2.1. Kết quả điều trị chung

Tỷ lệ LBMPRT trở lên là 54,05%, tỷ lệ LBMP là 9,01% và LBTT là 14,41%, bệnh không đáp ứng hoặc tiến triển là 22,52%. Thời gian OS là 37,24 ± 1,87 tháng, thời gian PFS là 35,96 ± 2,54 tháng.

2.2. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng tới tỷ lệ lui bệnh

Các yếu tố tiên lượng liên quan có ý nghĩa thống kê tới tỷ lệ đáp ứng LBMPRT trở lên so với nhóm còn lại bao gồm: Chỉ số lâm sàng ECOG < 2 , NLR < 2,25, SLTC ≥ 150, phác đồ điều trị mới và bộ chỉ số tiên lượng MPI.

2.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng tới thời gian OS, PFS

Các yếu tố tiên lượng liên quan có ý nghĩa thống kê tới thời gian OS so với nhóm còn lại bao gồm: Chỉ số R-ISS, chỉ số lâm sàng ECOG < 2, tỷ lệ tương bào < 30%, NLR < 2,25, SLTC ≥ 150 G/L, nồng độ Calci < 2,67 mmol/L, Nồng độ β2M ≥ 5,5 mmol/L và bộ chỉ số tiên lượng MPI.

Các yếu tố tiên lượng liên quan có ý nghĩa thống kê tới thời gian PFS so với nhóm còn lại bao gồm: Tuổi < 65 và SLTC ≥ 150 G/L.

2.4. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng tới nguy cơ tử vong

Các yếu tố tiên lượng liên quan có ý nghĩa thống kê tới nguy cơ tử vong (HR) bao gồm có: nhóm nguy cơ cao đột biến NST theo Mayo Clinic, R-ISS III, chỉ số lâm sàng ECOG ≥ 2, tỷ lệ tương bào ≥ 30%, NLR ≥ 2,25, SLTC < 150 G/L, nồng độ Calci ≥ 2,67 mmol/L, β2M ≥ 5,5 mmol/L.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi xin đề xuất một số kiến nghị sau:

Người bệnh Đa u tủy xương cần được đánh giá đầy đủ yếu tố nguy cơ:

- Các yếu tố lâm sàng: Tuổi, chỉ số lâm sàng ECOG
- Các yếu tố di truyền: Đột biến NST bằng kỹ thuật nhuộm băng G và kỹ thuật FISH.
- Các yếu tố huyết học: Tỷ lệ tương bào trong tủy xương, Hb, NLR, SLTC.
- Các yếu tố sinh hóa: chỉ số Creatinin, FLCr, nồng độ calci, albumin, B2M và LDH.

Để giúp phân chia người bệnh thành các nhóm nguy cơ, trên cơ sở đó lựa chọn phương án điều trị và giúp tiên lượng người bệnh.

DANH MỤC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

1. **Hàn Viết Trung,** Vũ Minh Phương, Nguyễn Thiên Lữ, Phạm Quang Vinh (2016). *"Nghiên cứu phân nhóm nguy cơ theo một số yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân Đa u tủy xương"*. **Tạp chí Y học Quân sự, Số 319, 39-43.**
2. **Hàn Viết Trung,** Vũ Minh Phương, Nguyễn Thanh Hà (2019). *"Kết quả điều trị theo phân nhóm nguy cơ ở bệnh nhân Đa u tủy xương".* **Tạp chí Sinh lý học Việt Nam, 4(23), 28-34.**

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hà Thanh, Vinh PQ. Huyết học Bài giảng sau đại học. *Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội.* 2017;346.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians.* Jan 2019;69(1):7-34.
3. Đỗ Trung Phấn. Đa u tuỷ xương. *Bài giảng sau đại học Huyết học truyền máu.* 2007:176- 186.
4. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA oncology.* Sep 1 2018;4(9):1221-1227.
5. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* May 28 2009;113(22):5412-5417.
6. Goldstein DA. Denosumab for bone lesions in multiple myeloma - what is its value? *Haematologica.* May 2018;103(5):753-754.
7. Kim DS, Yu ES, Kang KW, et al. Myeloma prognostic index at diagnosis might be a prognostic marker in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *The Korean journal of internal medicine.* Jul 2017;32(4):711-721.
8. Romano A, Parrinello NL, Consoli ML, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) improves the risk assessment of ISS staging in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents. *Annals of hematology.* Nov 2015;94(11):1875-1883.
9. Snozek CL, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia.* Oct 2008;22(10):1933-1937.
10. Iriuchishima H, Saitoh T, Handa H, et al. A new staging system to predict prognosis of patients with multiple myeloma in an era of novel therapeutic agents. *European journal of haematology.* Feb 2015;94(2):145-151.
11. Kyle RA, Steensma DP. History of multiple myeloma. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer.* 2011;183:3-23.
12. Costa G, Engle RL, Schilling A, et al. Melphalan and prednisone: An effective combination for the treatment of multiple myeloma. *The American Journal of Medicine.* 1973/05/01/ 1973;54(5):589-599.
13. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical

features, response to treatment, and survival. *Cancer.* Sep 1975;36(3):842-854.
14. Vesole DH, Tricot G, Jagannath S, et al. Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned? *Blood.* Aug 1 1996;88(3):838-847.
15. Binder M, Rajkumar SV, Ketterling RP, et al. Prognostic implications of abnormalities of chromosome 13 and the presence of multiple cytogenetic high-risk abnormalities in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood cancer journal.* Sep 1 2017;7(9):e600.
16. Kane RC, Bross PF, Farrell AT, Pazdur R. Velcade: U.S. FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *The oncologist.* 2003;8(6):508-513.
17. Chen RA, Tu Y, Cao Y, Liu L, Liang Y. Bortezomib-dexamethasone or vincristine-doxorubicin-dexamethasone as induction therapy followed by thalidomide as maintenance therapy in untreated multiple myeloma patients. *The Journal of international medical research.* 2011;39(5):1975-1984.
18. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* Oct 20 2010;28(30):4621-4629.
19. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* May 20 2005;23(15):3412-3420.
20. Raedler LA. Revlimid (Lenalidomide) Now FDA Approved as First-Line Therapy for Patients with Multiple Myeloma. *American health & drug benefits.* Mar 2016;9(Spec Feature):140-143.
21. Perel G, Bliss J, Thomas CM. Carfilzomib (Kyprolis): A Novel Proteasome Inhibitor for Relapsed And/or Refractory Multiple Myeloma. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management.* May 2016;41(5):303-307.
22. Raedler LA. Pomalyst (Pomalidomide) Received a New Indication for Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *American health & drug benefits.* Mar 2016;9(Spec Feature):111-114.
23. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet. Oncology.* Nov 2014;15(12):e538-548.

24. Raedler LA. Farydak (Panobinostat): First HDAC Inhibitor Approved for Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *American health & drug benefits.* Mar 2016;9(Spec Feature):84-87.
25. Shirley M. Ixazomib: First Global Approval. *Drugs.* Mar 2016;76(3):405-411.
26. Helwick C. Therapeutic Leap for Multiple Myeloma in 2015: Unprecedented FDA Drug Approvals. *American health & drug benefits.* Mar 2016;9(Spec Feature):36-39.
27. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2015/09/10 2015;33(26):2863-2869.
28. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA oncology.* 2018;4(9):1221-1227.
29. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *British journal of haematology.* Nov 2013;163(4):465-477.
30. Bladé J, Kyle RA. Multiple Myeloma in Young Patients: Clinical Presentation and Treatment Approach. *Leukemia & Lymphoma.* 1998/01/01 1998;30(5-6):493-501.
31. Osgood EE. The survival time of patients with plasmocytic myeloma. *Cancer chemotherapy reports.* Nov 1960;9:1-10.
32. Shi H, Chen Z, Xie J, Chen N. The Prevalence and Management of Multiple Myeloma-Induced Kidney Disease in China. *Kidney diseases.* Mar 2016;1(4):235-240.
33. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute.* Jun 2014;106(6):dju124.
34. Tang CH, Liu HY, Hou HA, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan, a population based study. *Cancer epidemiology.* Aug 2018;55:136-141.
35. Dumontet C, Couray-Targe S, Teisseire M, Karlin L, Maucort-Boulch D. Real life management of patients hospitalized with multiple myeloma in France. *PloS one.* 2018;13(5):e0196596.
36. Nguyễn Đình Khoa, Trần Ngọc Ân, Nguyễn Thị Nga. Nhận xét đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ĐUTX qua 44 bệnh nhân. *Kỷ yếu công trình khoa học BVBM II/ 1996.* 1996:231-241.

37. Trung HV. *Nghiên cứu kết quả ban đầu điều trị bệnh Đa u tủy xương bằng phác đồ MPT tại khoa Huyết học và Truyền máu- Bệnh viện Bạch Mai*. Luận án Thạc sỹ y học: Khoa Huyết học và Truyền máu- Bệnh viện Bạch Mai, Đại Học Y Hà Nội; 2012.
38. Matsui W, Wang Q, Barber JP, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer research.* Jan 1 2008;68(1):190-197.
39. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings.* Jan 2003;78(1):21-33.
40. Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* Sep 15 2009;15(18):5606-5608.
41. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine.* 2002/02/21 2002;346(8):564-569.
42. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer research.* Feb 15 2004;64(4):1546-1558.
43. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene.* Sep 10 2001;20(40):5611-5622.
44. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood.* Jun 1 2003;101(11):4569-4575.
45. Gado K, Domjan G, Hegyesi H, Falus A. Role of INTERLEUKIN-6 in the pathogenesis of multiple myeloma. *Cell biology international.* 2000;24(4):195-209.
46. Lopez-Corral L, Gutierrez NC, Vidriales MB, et al. The progression from MGUS to smoldering myeloma and eventually to multiple myeloma involves a clonal expansion of genetically abnormal plasma cells. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* Apr 1 2011;17(7):1692-1700.
47. Kulkarni MS, Daggett JL, Bender TP, Kuehl WM, Bergsagel PL, Williams ME. Frequent inactivation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p18 by homozygous deletion in multiple myeloma cell lines: ectopic p18 expression inhibits growth and induces apoptosis. *Leukemia.* Jan 2002;16(1):127-134.

48. Harmer D, Falank C, Reagan MR. Interleukin-6 Interweaves the Bone Marrow Microenvironment, Bone Loss, and Multiple Myeloma. *Frontiers in endocrinology.* 2018;9:788.
49. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, et al. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood.* Mar 1 2003;101(5):1715-1717.
50. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* Jul 2002;8(7):2210-2216.
51. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* Dec 16 2010;116(25):5501-5506.
52. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine.* 2016/08/25 2016;375(8):794-798.
53. Islami F, Goding Sauer A, Gapstur SM, Jemal A. Proportion of Cancer Cases Attributable to Excess Body Weight by US State, 2011-2015. *JAMA oncology.* Mar 1 2019;5(3):384-392.
54. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: relationship to radiation dose absorbed by marrow. *Journal of the National Cancer Institute.* Aug 1982;69(2):323-328.
55. Mabuchi K, Soda M, Ron E, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part I: Use of the tumor registries in Hiroshima and Nagasaki for incidence studies. *Radiation research.* Feb 1994;137(2 Suppl):S1-16.
56. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer.* 2011;183:25-35.
57. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer growth and metastasis.* 2014;7:33-42.
58. Vanderkerken K, De Leenheer E, Shipman C, et al. Recombinant osteoprotegerin decreases tumor burden and increases survival in a murine model of multiple myeloma. *Cancer research.* Jan 15 2003;63(2):287-289.

59. Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* Nov 2002;17(11):1921-1925.
60. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature reviews. Nephrology.* Nov 1 2011;8(1):43-51.
61. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, et al. Renal Failure in Multiple Myeloma: Presenting Features and Predictors of Outcome in 94 Patients From a Single Institution. *Archives of internal medicine.* 10/01 1998;158:1889-1893.
62. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *European journal of haematology.* Oct 1994;53(4):207-212.
63. Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K. Myelosuppression associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clinical journal of oncology nursing.* Jun 2008;12(3 Suppl):13-20.
64. Valković T, Gačić V, Ivandić J, et al. Infections in Hospitalised Patients with Multiple Myeloma: Main Characteristics and Risk Factors. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology.* Sep 2015;32(3):234-242.
65. Muzaffar J, Khan AM, Unnikrishnan A, Narayan P, Wakefield D, Moreb JS. Characteristics of Light Chain Deposition Disease (LCDD) and Factors Affecting Outcome after Treatment. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):5513-5513.
66. Kastritis E, Migkou M, Gavriatopoulou M, Zirogiannis P, Hadjikonstantinou V, Dimopoulos MA. Treatment of light chain deposition disease with bortezomib and dexamethasone. *Haematologica.* Feb 2009;94(2):300-302.
67. Sullivan E, Smith LC, Falco AM. Multiple Myeloma: Cast Nephropathy, VTE, and Neurologic Complications. *Journal of the advanced practitioner in oncology.* Jan 2013;4(1):37-46.
68. Mullen E, Mendez N. Hyperviscosity syndrome in patients with multiple myeloma. *Oncology nursing forum.* May 2008;35(3):350-352.
69. Zandecki M, Lai JL, Facon T. Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. *British journal of haematology.* Aug 1996;94(2):217-227.

70. Willis TG, Dyer MJ. The role of immunoglobulin translocations in the pathogenesis of B-cell malignancies. *Blood.* Aug 1 2000;96(3):808-822.
71. Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, et al. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* Sep 20 2009;27(27):4585-4590.
72. Royal A, Lubna S, Angel P, Mysorekar V, Sundareshan TS. Chromosomal aberrations in multiple myeloma: A study on Indian population. *Acta Medica International.* 01/01 2018;5.
73. Kishimoto RK, de Freitas SLVV, Ratis CA, Borri D, Sitnik R, Velloso EDRP. Validation of interphase fluorescence in situ hybridization (iFISH) for multiple myeloma using CD138 positive cells. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2016/04/01/ 2016;38(2):113-120.
74. Zhan F, Hardin J, Kordsmeier B, et al. Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells. *Blood.* Mar 1 2002;99(5):1745-1757.
75. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica.* Aug 2012;97(8):1272-1277.
76. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clinic proceedings.* Dec 2009;84(12):1095-1110.
77. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myelome experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* Aug 1 2013;31(22):2806-2809.
78. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of Multiple Myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 03/21 2016;127.
79. Tarte K, Zhan F, De Vos J, Klein B, Shaughnessy J, Jr. Gene expression profiling of plasma cells and plasmablasts: toward a better understanding of the late stages of B-cell differentiation. *Blood.* Jul 15 2003;102(2):592-600.
80. Haessler J, Shaughnessy JD, Jr., Zhan F, et al. Benefit of complete response in multiple myeloma limited to high-risk subgroup identified

by gene expression profiling. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* Dec 1 2007;13(23):7073-7079.

81. Kim K, Lee JH, Kim JS, et al. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network study. *American journal of hematology.* Jul 2014;89(7):751-756.
82. Gu Y, Yuan YH, Xu J, et al. High serum lactate dehydrogenase predicts an unfavorable outcome in Chinese elderly patients with multiple myeloma. *Oncotarget.* Jul 18 2017;8(29):48350-48361.
83. Qian J, Jin J, Luo H, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases. *Hematology (Amsterdam, Netherlands).* Sep 2017;22(8):472-476.
84. Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, et al. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia.* Nov 2017;31(11):2435-2442.
85. Despiégel N, Touboul C, Flinois A, et al. Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 2019/01/01/ 2019;19(1):e13-e28.
86. Dimopoulos M, Kastritis E, Delimpasi S, et al. Multiple myeloma in octogenarians: Clinical features and outcome in the novel agent era. *European journal of haematology.* 04/03 2012;89:10-15.
87. Rifkin RM, Bell JA, DasMahapatra P, et al. Treatment Satisfaction and Burden of Illness in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *PharmacoEconomics - Open.* October 11 2019.
88. Kumar S, Rajkumar SV, Greipp PR, Witzig TE. Cell proliferation of myeloma plasma cells: comparison of the blood and marrow compartments. *American journal of hematology.* Sep 2004;77(1):7-11.
89. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood.* Jun 15 1993;81(12):3382-3387.
90. Li C, Chen L, Gao X, et al. Plasma cell labeling index correlates with deletion of 13q14 in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* Feb 2011;52(2):260-264.
91. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood cancer journal.* 2018;8(6):59. http://europepmc.org/abstract/MED/29895887

https://doi.org/10.1038/s41408-018-0077-4

https://europepmc.org/articles/PMC5997745

https://europepmc.org/articles/PMC5997745?pdf=render. Accessed 2018/06//.

92. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, Alexanian R. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Annals of internal medicine.* Dec 15 1991;115(12):931-935.
93. Li J, Wang N, Tesfaluul N, Gao X, Liu S, Yue B. Prognostic value of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: A meta-analysis. *PloS one.* 2017;12(7):e0181447.
94. Keam B, Ha H, Kim TM, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio improves prognostic prediction of International Prognostic Index for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma.* Jul 2015;56(7):2032-2038.
95. Koh YW, Kang HJ, Park C, et al. Prognostic significance of the ratio of absolute neutrophil count to absolute lymphocyte count in classic Hodgkin lymphoma. *American journal of clinical pathology.* Dec 2012;138(6):846-854.
96. Lee GW, Park SW, Go SI, et al. The Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Independent Prognostic Factor in Transplantation Ineligible Patients with Multiple Myeloma. *Acta Haematologica.* 2018;140(3):146-156.
97. Onec B, Okutan H, Albayrak M, et al. The Predictive Role of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Survival with Multiple Myeloma: A Single Center Experience. *J Clin Lab Anal.* Mar 2017;31(2).
98. Dương NT. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị trong bệnh đa u tủy xương chuỗi nhẹ tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung Ương. *Luận văn thạc sỹ y học.* 2018.
99. Bakeer M, Zubair AC, Roy V. Low baseline platelet count predicts poor response to plerixafor in patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell mobilization. *Cytotherapy.* Jan 2020;22(1):16-20.
100. Cavo M, Galieni P, Grimaldi M, et al. Improvement of Durie & Salmon staging for multiple myeloma by adding platelet count as a stratifying variable: a multivariate regression analysis of 163 untreated patients. *European journal of haematology. Supplementum.* 1989;51:99-104.
101. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative

prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica*. Jan 2014;99(1):148-154.
102. Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar SV, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood cancer journal*. Mar 20 2015;5(3):e296.
103. Esteves G, Neves M, Martins H, et al. Serum Free Light Chain Ratio (FLCr) Is a Powerful Prognostic Factor For Survival In Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) In The Era Of New Agents Namely On ISS Stage II Patients. *Blood*. 11/15 2013;122:3150-3150.
104. Toshihiro MATSUKAWA KS, Kazuo OSHIMI and Takuto MIYAGISHIMA. Early normalization of the serum free light chain ratio predicts prolonged progression-free survival among patients with multiple myeloma. *International Journal of Myeloma*. 2018 2018;8(3): 5–10, 2018: 5–10.
105. Özkurt ZN, Sucak GT, Akı Ş Z, Yağcı M, Haznedar R. Early Prognostic Value of Monitoring Serum Free Light Chain in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Cancer investigation*. Mar 16 2017;35(3):195-201.
106. Kyrtsonis M-C, Vassilakopoulos T, Kafasi N, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *British journal of haematology*. 05/01 2007;137:240-243.
107. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*. Jan 15 2008;111(2):785-789.
108. Sørrig R, Klausen TW, Salomo M, et al. Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a Danish population-based cohort study. *European journal of haematology*. 2016;97(3):303-309.
109. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. Apr 2013;27(4):941-946.
110. Zagouri F, Kastritis E, Zomas A, et al. Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies. *European journal of haematology*. Nov 2017;99(5):409-414.
111. Acquah ME, Hsing AW, McGuire V, Wang S, Birmann B, Dei-Adomakoh Y. Presentation and survival of multiple myeloma patients in Ghana: a review of 169 cases. *Ghana medical journal*. Mar 2019;53(1):52-58.

112. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood.* Aug 1 1992;80(3):733-737.
113. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology.* 2005/05/20 2005;23(15):3412-3420.
114. Phương NL. Nghiên cứu đặc điểm giai đoạn bệnh theo hệ thống phân loại giai đoạn quốc tế ISS trong bệnh Đa u tuỷ xương tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương. 2010;Luận án thạc sỹ y học.
115. Bình VTT. Nghiên cứu sự có mặt của một số cytokine (IL- 1β, IL- 6, TNFα) và β2microglobulin trong bệnh đa u tuỷ xương. *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú.* 2001.
116. Falco P, Bringhen S, Avonto I, et al. Melphalan and its role in the management of patients with multiple myeloma. *Expert review of anticancer therapy.* Jul 2007;7(7):945-957.
117. Mikhael JR. The role of autologous stem cell transplant in patients with multiple myeloma. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O.* Aug 2017;15(8):604-606.
118. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Apr 8 2019;9(4):44.
119. Gormley NJ, Ko CW, Deisseroth A, et al. FDA Drug Approval: Elotuzumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* Nov 15 2017;23(22):6759-6763.
120. Mu S, Ai L, Fan F, Sun C, Hu Y. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in multiple myeloma: a dose-response meta-analysis. *OncoTargets and therapy.* 2018;11:499-507.
121. Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs.* Apr 2017;77(5):505-520.
122. Moreau P, Richardson PG, Cavo M, et al. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood.* 2012;120(5):947-959.
123. Musto P. Monoclonal Antibodies and Multiple Myeloma: All in All It's Just Another Brick in the Wall? *The oncologist.* May 2018;23(5):511-515.
124. Ishida T. Therapeutic antibodies for multiple myeloma. *Japanese journal of clinical oncology.* Nov 1 2018;48(11):957-963.

125. Raedler LA. Darzalex (Daratumumab): First Anti-CD38 Monoclonal Antibody Approved for Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *American health & drug benefits.* Mar 2016;9(Spec Feature):70-73.
126. Richardson PG, Attal M, Campana F, et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future oncology (London, England).* May 2018;14(11):1035-1047.
127. Campbell KS, Cohen AD, Pazina T. Mechanisms of NK Cell Activation and Clinical Activity of the Therapeutic SLAMF7 Antibody, Elotuzumab in Multiple Myeloma. *Frontiers in immunology.* 2018;9:2551.
128. Hussein M, Berenson JR, Niesvizky R, et al. A phase I multidose study of dacetuzumab (SGN-40; humanized anti-CD40 monoclonal antibody) in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* May 2010;95(5):845-848.
129. Bensinger W, Maziarz RT, Jagannath S, et al. A phase 1 study of lucatumumab, a fully human anti-CD40 antagonist monoclonal antibody administered intravenously to patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *British journal of haematology.* Oct 2012;159(1):58-66.
130. Abrahams CL, Li X, Embry M, et al. Targeting CD74 in multiple myeloma with the novel, site-specific antibody-drug conjugate STRO-001. *Oncotarget.* Dec 28 2018;9(102):37700-37714.
131. Ghobrial I, Liu C-J, Perez R, et al. A Phase Ib/II Study of the Novel Anti-CXCR4 Antibody Ulocuplumab (BMS-936564) in Combination with Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone, or with Bortezomib Plus Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood.* 11/29 2018;132:3263-3263.
132. Shah JJ, Feng L, Thomas SK, et al. Siltuximab (CNTO 328) with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in newly-diagnosed, previously untreated multiple myeloma: an open-label phase I trial. *Blood cancer journal.* 2016/02/01 2016;6(2):e396-e396.
133. Imai Y, Hirano M, Kobayashi M, Futami M, Tojo A. HDAC Inhibitors Exert Anti-Myeloma Effects through Multiple Modes of Action. *Cancers.* Apr 4 2019;11(4).
134. Afifi S, Michael A, Azimi M, Rodriguez M, Lendvai N, Landgren O. Role of Histone Deacetylase Inhibitors in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Focus on Vorinostat and Panobinostat. *Pharmacotherapy.* Dec 2015;35(12):1173-1188.

135. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. *Blood.* Dec 14 2017;130(24):2594-2602.
136. Timmers M, Roex G, Wang Y, et al. Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Therapy in Multiple Myeloma: Beyond B Cell Maturation Antigen. *Frontiers in immunology.* 2019;10:1613.
137. Cohen AD. CAR T Cells and Other Cellular Therapies for Multiple Myeloma: 2018 Update. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2018(38):e6-e15.
138. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *Jama.* Jun 2 1969;208(9):1680-1685.
139. Rajkumar SV Robert A Kyle M. Multiple myeloma_ Management in resource-poor settings. *UpToDate.* 2021.
140. Xuyên NT. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. *Ban hành kèm theo Quyết định số 1494/QĐ-BYT ngày 22/4/2015.* 2015.
141. Tan D, Lao Z, Loh Y, et al. Attainment of at least a very good partial response after induction treatment is an important surrogate of longer survival for multiple myeloma. *Bone marrow transplantation.* Nov 2010;45(11):1625-1630.
142. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* Jan 2015;100(1):107-113.
143. sự VMPvc. Bước đầu nghiên cứu điều trị bệnh đa u tuỷ xương bằng phác đồ Velcade – Dexamethasone tại khoa Huyết học truyền máu-Bệnh viện Bạch Mai. *Đề tài cấp cơ sở bệnh viện Bạch Mai.* 2014.
144. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *European journal of haematology.* 2006;77(5):378-386.
145. Bùi Thị Hoa, Vũ Minh Phương, CS HVTv. Bước đầu nghiên cứu điều trị bệnh nhân đa u tủy xương bằng phác đồ Velcade – Cyclophosphamide – Dexamethason. *Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh.* 2017 2017;21(6).
146. Wang L, Jin FY, Li Y, et al. IgA Type Multiple Myeloma, Clinical Features, and Prognosis. *Chinese medical journal.* May 20 2018;131(10):1249-1250.
147. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows

better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood.* Apr 15 2008;111(8):4039-4047.
148. Nguyễn Thùy Dương. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị trong bệnh đa u tủy xương chuỗi nhẹ tại Viện Huyết học- Truyền máu Trung Ương. *Luận văn thạc sỹ y học.* 2018.
149. Nair B, Waheed S, Szymonifka J, Shaughnessy JD, Jr., Crowley J, Barlogie B. Immunoglobulin isotypes in multiple myeloma: laboratory correlates and prognostic implications in total therapy protocols. *British journal of haematology.* Apr 2009;145(1):134-137.
150. Dimopoulos M, Kastritis E, Michalis E, et al. The International Scoring System (ISS) for multiple myeloma remains a robust prognostic tool independently of patients' renal function. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 06/07 2011;23:722-729.
151. Lu J, Lu J, Liu A, et al. The Applicability of the International Staging System in Chinese Patients with Multiple Myeloma Receiving Bortezomib or Thalidomide-Based Regimens as Induction Therapy: A Multicenter Analysis. *BioMed Research International.* 2015/11/08 2015;2015:856704.
152. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood.* Oct 1 2001;98(7):2229-2238.
153. Paluszewska M, Dwilewicz-Trojaczek J, Stanczak H, et al. [Role of cytogenetics in the prognosis of patients with multiple myeloma]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej.* Sep 2003;110(3):973-979.
154. Thanh SMT. Đánh giá đáp ứng điều trị và chức năng thận của phác đồ có Borterzomib trong bệnh đa u tủy xương. *Luận văn tiến sỹ y học, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.* 2016.
155. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood.* Apr 15 2007;109(8):3489-3495.
156. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic proceedings.* Jan 2016;91(1):101-119.
157. Scott EC, Hari P, Kumar S, et al. Staging Systems for Newly Diagnosed Myeloma Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: The Revised International Staging System Shows the Most Differentiation between Groups. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* Dec 2018;24(12):2443-2449.

158. Tandon N, Rajkumar SV, LaPlant B, et al. Clinical utility of the Revised International Staging System in unselected patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma. Feb 17 2017;7(2):e528.
159. Kastritis E, Terpos E, Roussou M, et al. Evaluation of the Revised International Staging System in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2017;102(3):593-599.
160. Zhou X, Wang J, Xia J, et al. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio in newly diagnosed patients receiving borte- zomib-based therapy for multiple myeloma. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers.* 2018;22(1):43-48.
161. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical Course of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic proceedings.* 2004/07/01/ 2004;79(7):867-874.
162. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* Aug 1 2005;106(3):812-817.
163. Kastritis E, Katodritou E, Pouli A, et al. Frequency and Prognostic Significance of Hypercalcemia in Patients with Multiple Myeloma: An Analysis of the Database of the Greek Myeloma Study Group. *Blood.* 2011;118(21):5083-5083.
164. Dimopoulos MA, Kastritis E, Roussou M, et al. Elevated Serum Lactate Dehydrogenase (LDH) Should Be Included Among the Variables Which Define High Risk Multiple myeloma. *Blood.* 2010;116(21):2969-2969.
165. Gkotzamanidou M, Kastritis E, Gavriatopoulou MR, et al. Increased serum lactate dehydrongenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia.* Oct 2011;11(5):409-413.
166. Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clinic proceedings.* Oct 2007;82(10):1179-1184.
167. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *The New England journal of medicine.* Apr 6 2017;376(14):1311-1320.
168. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *The New England journal of medicine.* May 10 2012;366(19):1759-1769.

169. Ishida T, Kimura H, Ozaki S, et al. Continuous lenalidomide treatment after bortezomib-melphalan-prednisolone therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Annals of hematology.* 2020/05/01 2020;99(5):1063-1072.
170. Biran N, Jagannath S, Chari A. Risk stratification in multiple myeloma, part 1: characterization of high-risk disease. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O.* Aug 2013;11(8):489-503.
171. Tandon N, Sidana S. Outcomes with early response to first-line treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mar 12 2019;3(5):744-750.
172. Li Y, Li H, Li W, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio but not platelet/lymphocyte ratio has a prognostic impact in multiple myeloma. *J Clin Lab Anal.* Sep 2017;31(5).
173. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England journal of medicine.* Aug 28 2008;359(9):906-917.
174. Eom HS, Min CK, Cho BS, et al. Retrospective comparison of bortezomib-containing regimens with vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Japanese journal of clinical oncology.* Jul 2009;39(7):449-455.
175. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* Aug 20 2012;30(24):2946-2955.
176. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood.* 2010;116(26):5838-5841.
177. Kane RC, Farrell AT, Sridhara R, Pazdur R. United States Food and Drug Administration approval summary: bortezomib for the treatment of progressive multiple myeloma after one prior therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* May 15 2006;12(10):2955-2960.
178. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *The Cochrane database of systematic reviews.* Apr 20 2016;4:Cd010816.

179. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood.* Mar 1 2012;119(9):2100-2105.
180. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clinic proceedings.* Apr 2013;88(4):360-376.
181. Pawlyn C, Cairns D. The relative importance of factors predicting outcome for myeloma patients at different ages: results from 3894 patients in the Myeloma XI trial. Feb 2020;34(2):604-612.
182. Chretien M-L, Hebraud B, Cances-Lauwers V, et al. Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: the IFM experience on 2316 patients. *Haematologica.* 2014;99(7):1236-1238.
183. Greipp PR, Leong T, Bennett JM, et al. Plasmablastic morphology--an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood.* Apr 1 1998;91(7):2501-2507.
184. Kyle RA. Prognostic factors in multiple myeloma. *Stem cells (Dayton, Ohio).* Aug 1995;13 Suppl 2:56-63.
185. Larsen JT, Chee CE, Lust JA, Greipp PR, Rajkumar SV. Reduction in plasma cell proliferation after initial therapy in newly diagnosed multiple myeloma measures treatment response and predicts improved survival. *Blood.* Sep 8 2011;118(10):2702-2707.
186. Lalayanni C, Iskas M, Vadikoliou C, et al. Prognostic Value of Diagnostic Bone Marrow Plasma Cell Percentage in Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia.* 2017;17.
187. Tao ZF, Fu WJ, Chen YB, Yuan ZG, Wang DX, Hou J. [Prognostic analysis and assessment on the clinical staging systems of multiple myeloma--a report of 206 cases]. *Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer.* Apr 2006;25(4):461-464.
188. Simonsson B, Brenning G, Källander C, Ahre A. Prognostic value of serum lactic dehydrogenase (S-LDH) in multiple myeloma. *European journal of clinical investigation.* Aug 1987;17(4):336-339.
189. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *European journal of haematology.* Aug 2010;85(2):114-119.

190. Sebag M, Stakiw J, Stephens TJ, et al. Lenalidomide Plus Bortezomib and Dexamethasone in the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results from a Canadian Cost-Effectiveness Analysis. *Blood.* 2019;134(Supplement_1):70-70.
191. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *The New England journal of medicine.* Nov 22 2007;357(21):2133-2142.
192. Kapoor P, Fonseca R, Rajkumar SV, et al. Evidence for cytogenetic and fluorescence in situ hybridization risk stratification of newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel therapie. *Mayo Clinic proceedings.* Jun 2010;85(6):532-537.
193. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica.* Jun 2013;98(6):980-987.
194. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* May 2014;28(5):1122-1128.
195. Al Saleh AS, Parmar HV, Visram A, et al. Increased Bone Marrow Plasma-Cell Percentage Predicts Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 2020/04/07/ 2020.
196. Atrash S, Robinson M, Slaughter D, et al. Evolving changes in M-protein and hemoglobin as predictors for progression of smoldering multiple myeloma. *Blood cancer journal.* 2018/11/08 2018;8(11):107.
197. Lee H, Kong SY, Sohn JY, et al. Elevated red blood cell distribution width as a simple prognostic factor in patients with symptomatic multiple myeloma. *Biomed Res Int.* 2014;2014:145619.
198. Shi L, Qin X, Wang H, et al. 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.* Mar 21 2017;8(12):18792-18801.
199. Durie BG, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pretreatment serum beta 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Blood.* Feb 15 1990;75(4):823-830.

Phụ lục 1

PHIẾU THU THẬP THÔNG TIN BỆNH NHÂN

1. Họ và tên:……
2. Mã bệnh nhân:…… …… Mã số lưu trữ:……..
3. Tuổi:…… 4. Giới:…….
5. Địa chỉ:…….

   ……
6. SĐT liên hệ:……..……...
7. Thời điểm chẩn đoán:……..……
8. Chẩn đoán:…….…….
9. Phác đồ điều trị:…….……..……
10. Còn sống/ Đã tử vong: ……. (Nếu tử vong thì thời điểm nào)
11. Thời gian sống thêm toàn bộ:…….… tháng
13. Tái phát/ Không tái phát:…….. (Nếu tái phát thì thời điểm nào)
14. Thời gian tái phát:…..…… tháng
15. Xét nghiệm di truyền:

Karyotype	Đa bội	Tăng NST	Mất NST	Bất thường khác
Kết quả				

16.Xét nghiệm di truyền:

FISH	t(14;16)	t(4;14)	Del(17p)	Del(13q)
Kết quả				

17.Tình trạng trước điều trị:

ECOG	TB tủy (G/L)	Tỷ lệ tương bào (%)	Sinh thiết tủy	Xạ hình xương	MRI	Điện di miễn dịch		Nồng độ chuỗi nhẹ Kappa (mg/L)		Nồng độ chuỗi nhẹ Lambda (mg/L)	
						Huyết thanh	Nước tiểu	Huyết thanh	Nước tiểu	Huyết thanh	Nước tiểu

18.Diễn biến các đợt điều trị

Chỉ số \ Đợt điều trị	Mã bệnh án 1	Mã bệnh án 2	Mã bệnh án 3	Mã bệnh án 4	Mã bệnh án 5
Sốt khi vào viện					
Hb (g/L)					
Bạch cầu (G/L)					
BC trung tính (G/L)					
BC lympho (G/L)					
Tiểu cầu (G/L)					
Ure (mmol/L)					
Creatinin (µmol/L)					
AST (U/L)					

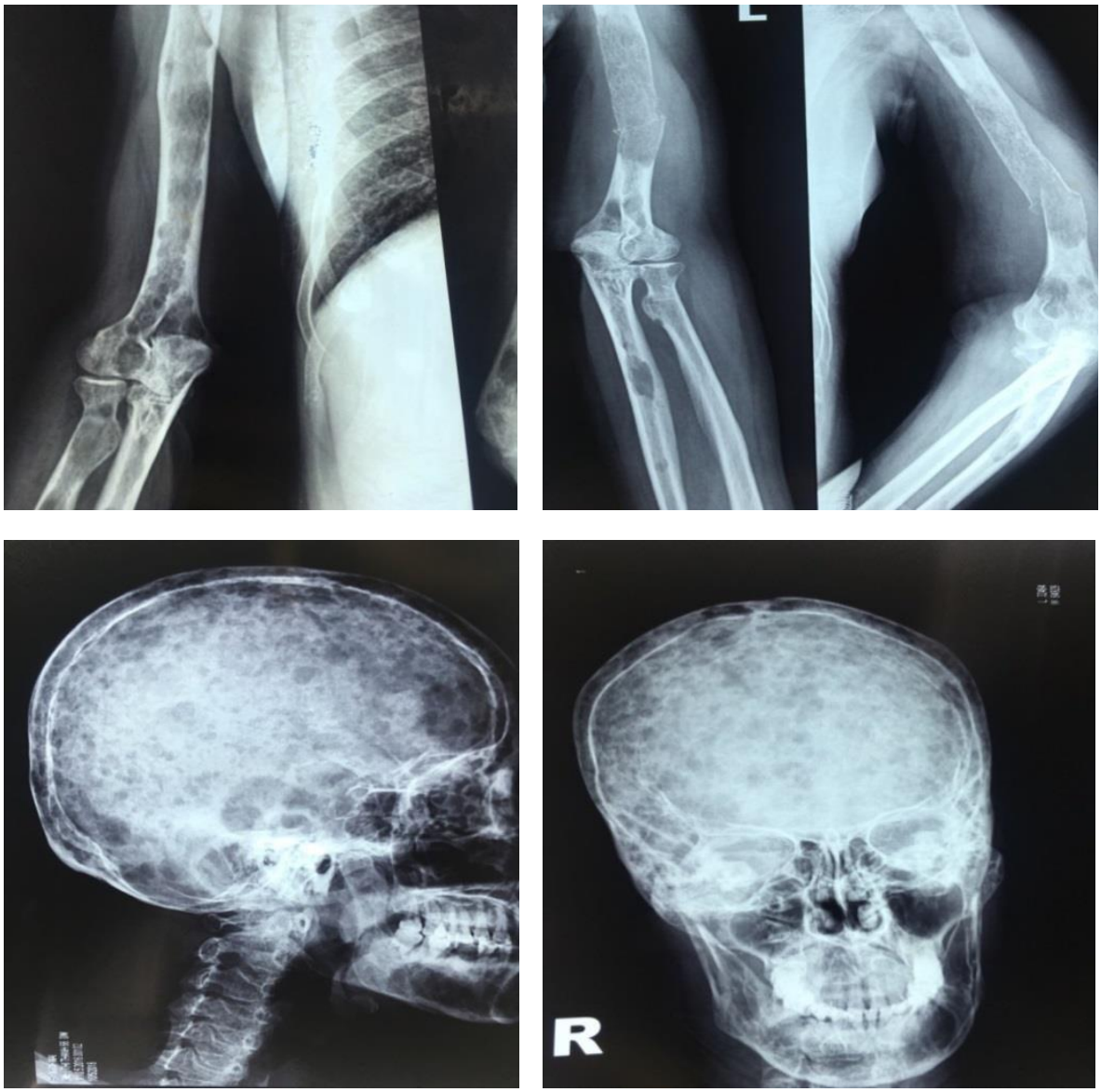
ALT (U/L)					
Acid uric (µmol/L)					
Calci TP (mmol/L)					
Calci ion hóa (mmol/L)					
Protein TP (g/L)					
Albumin (g/L)					
Globulin (g/L)					
LDH					
IgA (mg/dl)					
IgG (mg/dl)					
IgM (mg/dl)					
IgE (U/ml)					
β2-M (mg/L)					

19.Tình trạng sau điều trị:

Số lượng TB tủy (G/L)	Tỷ lệ tương bào (%)	Sinh thiết tủy	Xạ hình xương	MRI	Điện di miễn dịch		Nồng độ chuỗi nhẹ Kappa (mg/L)		Nồng độ chuỗi nhẹ Lambda (mg/L)	
					Huyết thanh	Nước tiểu	Huyết thanh	Nước tiểu	Huyết thanh	Nước tiểu

Phụ lục 2

MỘT SỐ HÌNH ẢNH X-QUANG BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG



Hình ảnh chụp phim X.Q Bệnh nhân Nguyễn Thị T. 75 tuổi, Thái Bình

(Mã hồ sơ 15 - 02 – 18967)

Phụ lục 3

Phương pháp thực hiện kỹ thuật phân tích NST và FISH tại Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai

3.1. Phương pháp thực hiện kỹ thuật phân tích NST

- **Ngày 1: Nuôi cấy tế bào**
    - DTX được nuôi cấy trong vòng 24h ở tủ ấm 37oC.
    - Môi trường nuôi cấy bao gồm 6ml RPMI 1640, 1,5ml Marrow Max Bone, 1,5ml huyết thanh thai bê (FBS).
- **Ngày 2: Thu hoạch tế bào**
    - Chuẩn bị dung dịch nhược trương KCl 0,075M để ở tủ ấm 37^{o}C trước khi thu hoạch 1h.
    - Chuẩn bị dung dịch Carnoy II theo tỷ lệ Methanol: Acid Acetic= 3:1
    - Cho 50 µl Colcemid vào ống nuôi cấy, trộn đều và để ở tủ ấm trong 10 phút.
    - Ly tâm với tốc độ 1000 vòng/phút trong 5 phút, hút bỏ dịch nổi và giữ lại 1-2 ml dịch cặn.
    - Thêm 6-8 ml dung dịch KCl 0,075M sau đó trộn đều, để ở tủ ấm trong vòng 25 phút.
    - Bổ sung vào mỗi ống nuôi cấy 1-2 ml dung dịch Carnoy II, trộn đều, ly tâm 1000 vòng/ phút trong 5 phút, và hút bỏ dịch nổi.
    - Thêm vừa đủ 8-10ml Carnoy II, trộn đều rồi để ở nhiệt độ phòng trong 10 phút.
    - Ly tâm 1000 vòng/ phút trong 5 phút, hút bỏ dịch nổi, giữ lại 1-2ml dịch cặn.
    - Lặp lại thao tác rửa Carnoy II khoảng 2 lần nữa.

- Cuối cùng pha loãng dịch cặn thành huyền dịch theo tỷ lệ 1:10 để nhỏ tiêu bản.
- Sau khi nhỏ tiêu bản, tiến hành nhuộm Giemsa để đọc sơ bộ và băng G để phân tích Karyotype của bệnh nhân.

3.2. Phương pháp thực hiện kỹ thuật FISH

Kỹ thuật lai huỳnh quang nguyên tắc sử dụng những đoạn dò có gắn huỳnh quang nhằm đánh dấu các bất thường, trên cơ sở đó xác định các bất thường có trong tế bào tương bào bệnh lý. Kỹ thuật được tiến hành cụ thể như sau:

- **Ngày 1**
  - Kiểm tra lam, chọn lam sạch, ghi tên tuổi và mã số lam.
  - Nhỏ huyền dịch lên lam kính (Huyền dịch có thể thu hoạch từ DTX trực tiếp ngay sau khi lấy mẫu hoặc sau nuôi cấy 24h).
  - Đánh dấu vùng tế bào có mật độ phù hợp bằng bút kim cương.
  - Chuẩn bị máy lai FISH: Bật máy 30 phút trước khi sử dụng.
  - Xịt nước vào thanh giấy thấm giữ ẩm.
  - Cài đặt máy ở chế độ: 75^{o}C/5m và 37^{o}C/20h.
  - Chuyển Probe và hóa chất FISH ra khỏi tủ -20^{o}C, rã đông ở nhiệt độ phòng. Vortex và spin nhẹ.
  - Mix Probe và hóa chất FISH theo tỷ lệ:

    1µl Probe + 7µl LSI Buffer + 2µl nước cất / 1 lam
  - Votex và spin nhẹ.
  - Nhỏ 10µl dd Probe vào vùng đã đánh dấu, gắn lamen 22x22 (mm).
  - Dán kín xung quanh vùng lai bằng keo dán Cement Rubber.
  - Đăt lam vào máy lai FISH, khởi động máy.
- **Ngày 2**
  - Chuẩn bị bể điều nhiệt ở 75^{o}C.

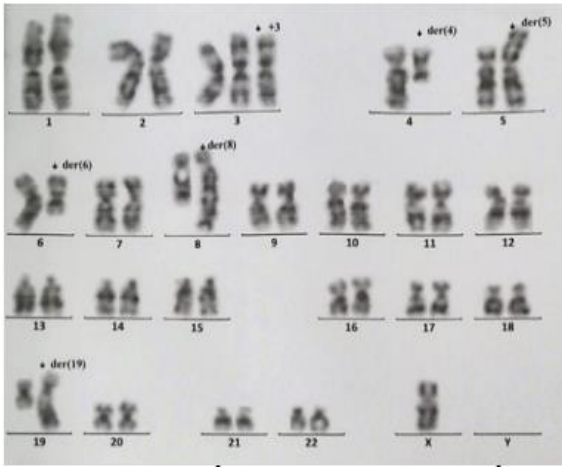
- Đặt cóng đựng dung dịch rửa 1 (0,3%NP40) trước 30 phút.
- Tháo bỏ lamen.
- Nhúng lam vào dd rửa 1 trong 2 phút, lắc đều tay.
- Chuyển lam qua dd rửa 2 (0,1%NP40) trong 1 phút ở nhiệt độ phòng.
- Thấm nước ở sau lưng và các cạnh của lam.
- Để khô trong 3-10 phút.
- Nhỏ 10µl DAPI lên vùng đánh dấu, gắn lamen 22x22 (mm).
- Để tủ -20^{o}C 1 vài tiếng trước khi phân tích.
- Lưu ý: Các thao tác từ bước mix Probe và Buffer trở đi phải đảm bảo được thực hiện tránh ánh sáng.

- **Các Probe được sử dụng cho kỹ thuật FISH**
  - Vysis D13S319/13q34 FISH Probe Kit xác định Del 13
  - Vysis IGH/FGFR3 DF FISH Probe Kit xác định t(4;14)
  - Vysis TP53/CEP17 FISH Probe Kit xác định Del 17
  - Vysis IGH/MAF DF FISH Probe Kit xác định t(14,16)

Phụ lục 4

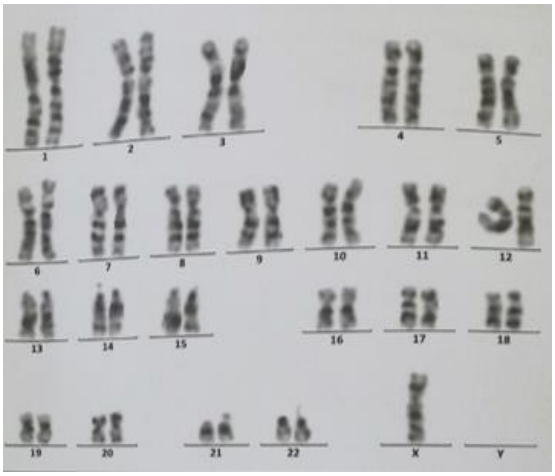
MỘT SỐ HÌNH ẢNH KARYOTYPE TẾ BÀO TỦY XƯƠNG BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG

Nguyễn Duy C - 64 tuổi - 26/01/2016



Hình 1. Mất NST Y, thêm NST số 3 và bất thường khác

Khương Gia Q - 81 tuổi - 09/03/2017

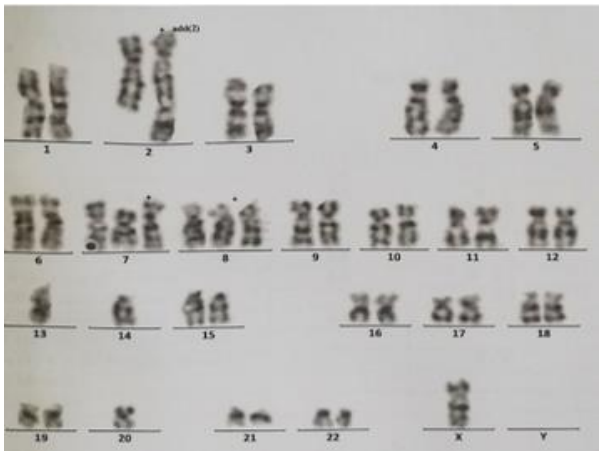


Hình 2. Mất NST Y

Nguyễn Thị K - 62 tuổi - 19/09/2016

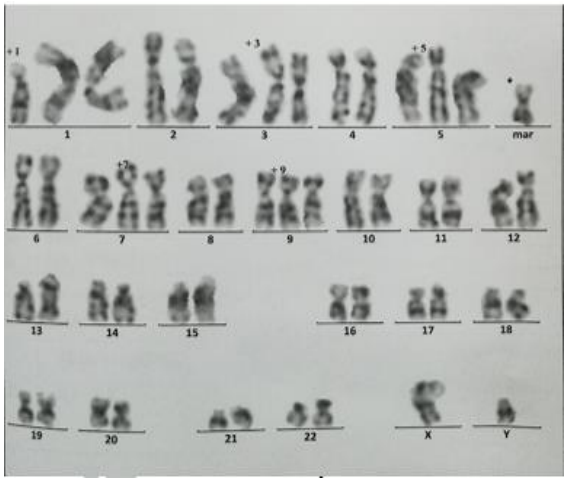
Hình 3. Mất NST số 7, 13, 14, 17 và một số bất thường khác

Trần Thị T - 69 tuổi - 20/02/2017



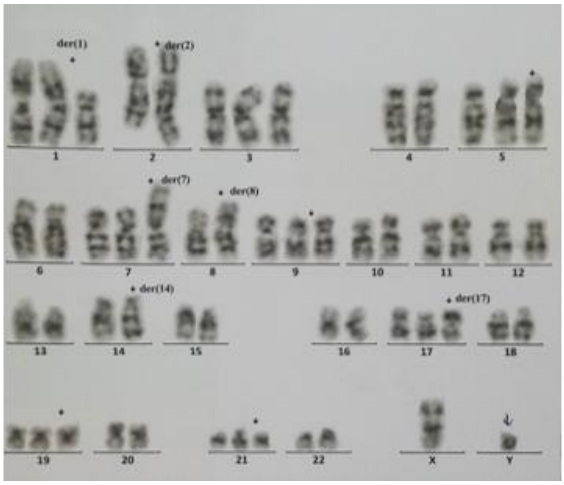
Hình 4. Mất NST số 13, 14, 20 và một số bất thường khác

Nguyễn Quốc T - 73 tuổi - 05/03/2015



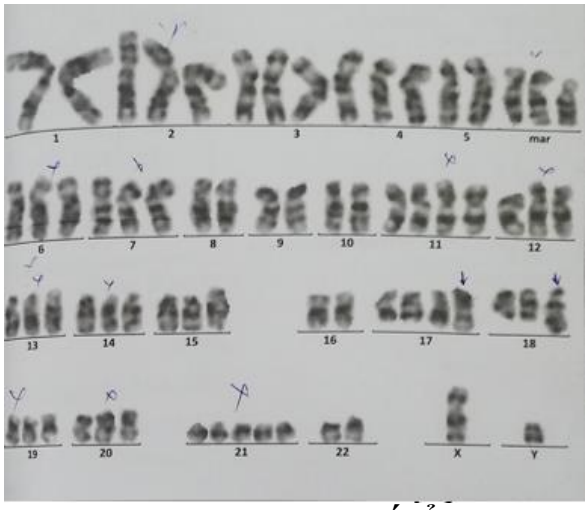
Hình 4. Thêm NST số 1, 3, 5, 7, 9 và một số bất thường khác

Nguyễn Văn T - 50 tuổi - 30/09/2016



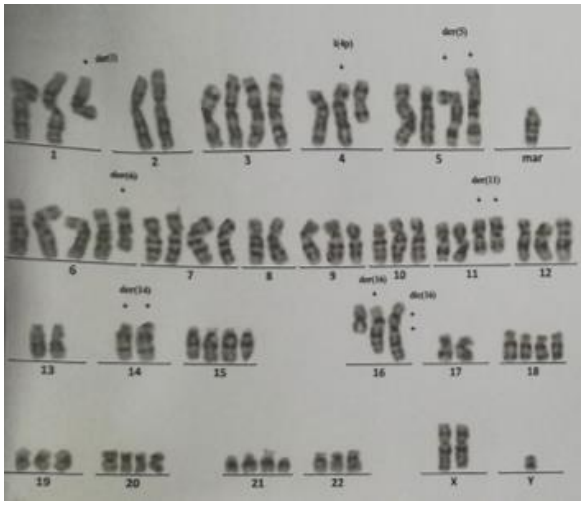
Hình 5. Thêm NST số 3, 5, 7, 9, 17, 19, 21 và bất thường khác

Quách Văn Y - Nam - 50 tuổi



Hình 5. Đa bội kèm một số tổn thương phức tạp cấu trúc NST

Cao Duy C - Nam - 60 tuổi

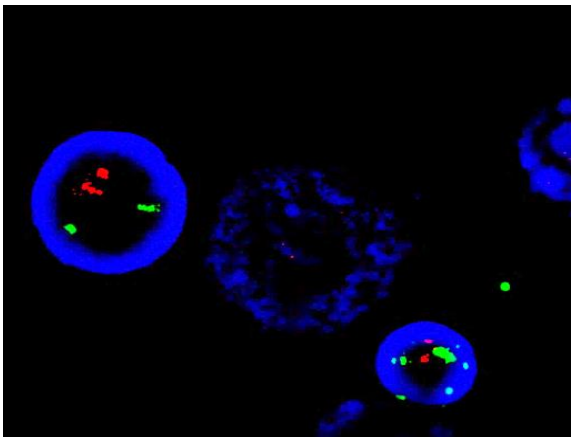


Hình 5. Đa bội kèm một số tổn thương phức tạp cấu trúc NST

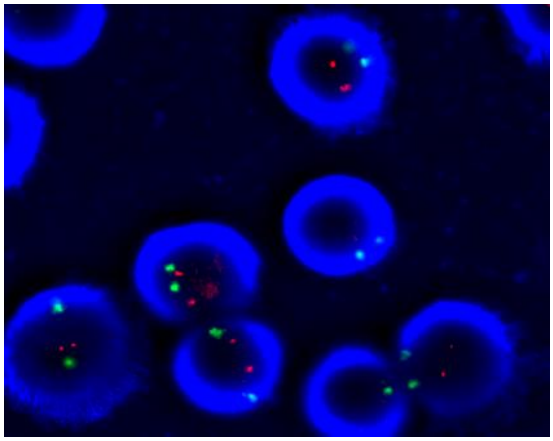
Phụ lục 5

MỘT SỐ HÌNH ẢNH FISH TẾ BÀO TỦY XƯƠNG BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG

Nghiêm Xuân T - 07/05/2018

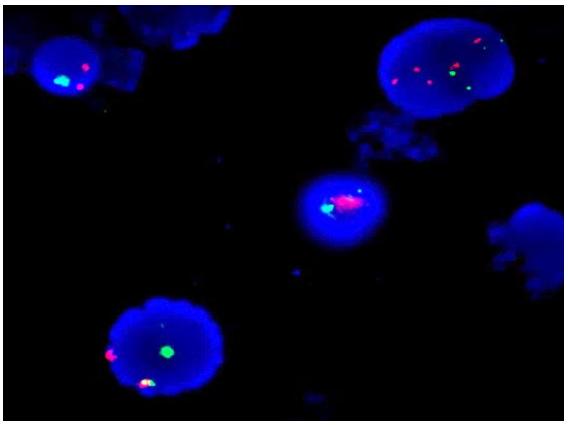


Bình thường



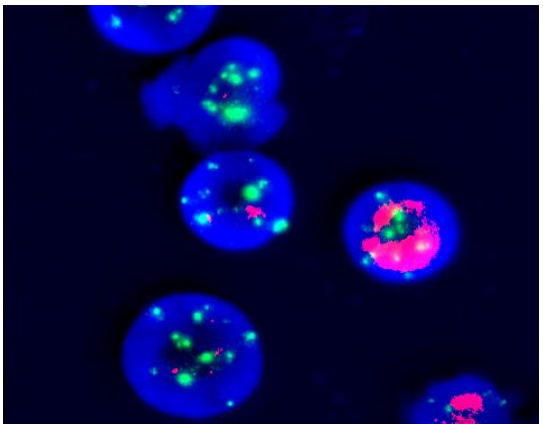
Mất đoạn del(17p)

Trương Văn H - 17/05/2018



Chuyển đoạn t(14;16)

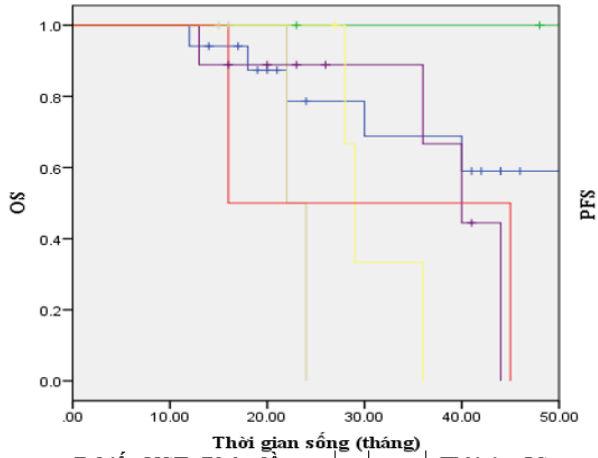
Lê Văn N - 16/05/2018

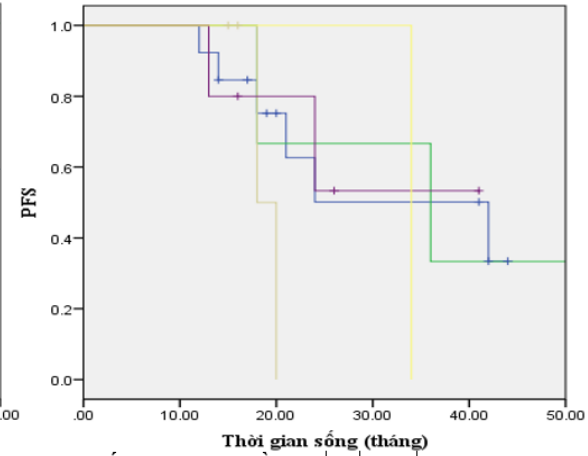


Đa bội

Phụ lục 6

THỜI GIAN OS VÀ PFS CỦA CÁC NHÓM BỆNH NHÂN PHÂN LOẠI THEO CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG VÀ PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

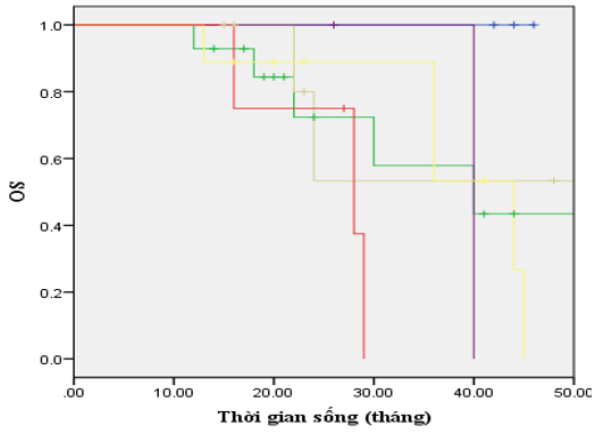


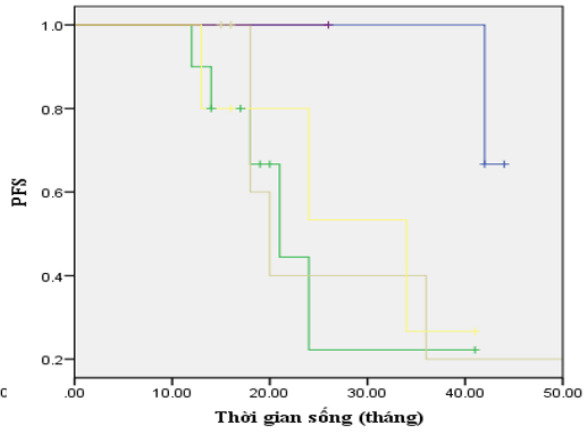


Đ.biến NST+Phác đồ	n	Thời gian OS
NC chuẩn+PĐ mới	17	43,17 tháng
NC TB+PĐ mới	3	N/A
NC cao+PĐ mới	4	23,00 tháng
NC chuẩn+PĐ cổ điển	9	37,89 tháng
NC TB+ PĐ cổ điển	4	31,00 tháng
NC cao+ PĐ cổ điển	2	30,50 tháng

Đ.biến NST+Phác đồ	n	Thời gian PFS
NC chuẩn+PĐ mới	13	31,06 tháng
NC TB+PĐ mới	3	35,33 tháng
NC cao+PĐ mới	4	19,00 tháng
NC chuẩn+PĐ cổ điển	5	30,87 tháng
NC TB+ PĐ cổ điển	1	34,00 tháng

Biểu đồ 1. Thời gian OS và PFS theo đột biến NST Mayo-Clinic và phác đồ điều trị

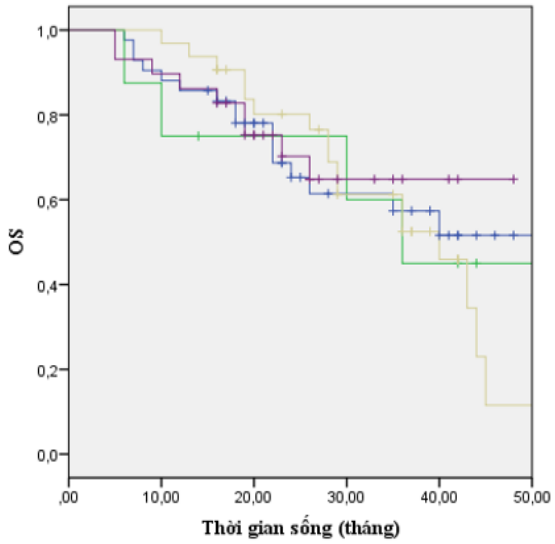


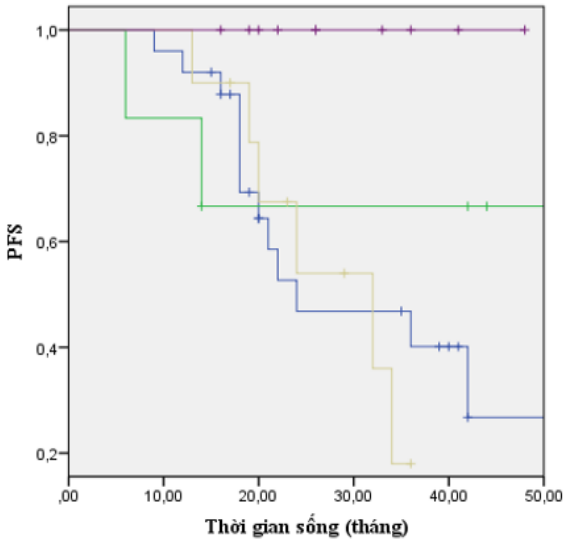


R-ISS+Phác đồ	n	Thời gian OS
R-ISS I+PĐ mới	3	N/A
R-ISS II+ PĐ mới	17	39,04 tháng
R-ISS III+ PĐ mới	4	38,53 tháng
R-ISS I+ PĐ cổ điển	2	40,00 tháng
R-ISS II+ PĐ cổ điển	11	37,98 tháng
R-ISS III+ PĐ cổ điển	2	25,38 tháng

R-ISS+Phác đồ	n	Thời gian PFS
R-ISS I+PĐ mới	3	43,33 tháng
R-ISS II+ PĐ mới	10	24,11 tháng
R-ISS III+ PĐ mới	4	28,80 tháng
R-ISS I+ PĐ cổ điển	1	N/A
R-ISS II+ PĐ cổ điển	8	29,00 tháng

Biểu đồ 2.Thời gian OS và PFS theo R-ISS và phác đồ điều trị

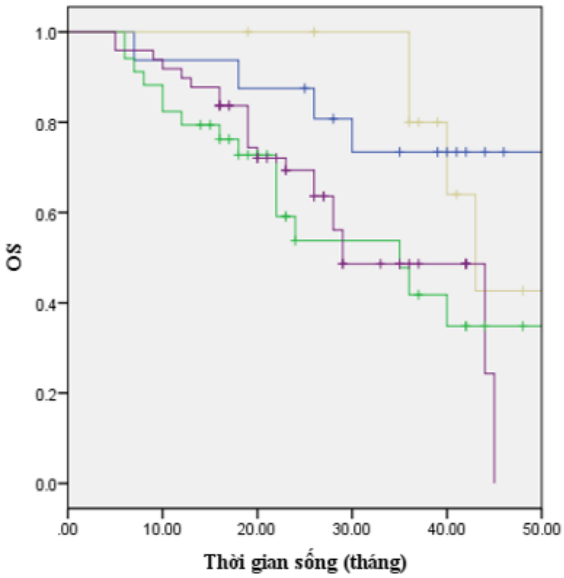


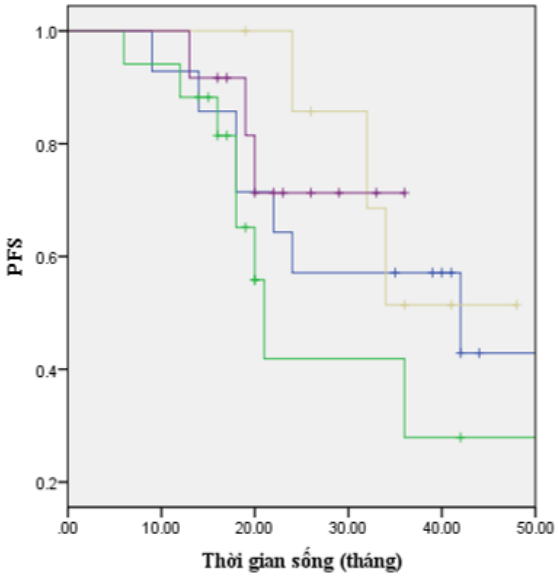


Tuổi+Phác đồ		n	Thời gian OS
<65 tuổi+ PĐ mới		42	38,50 tháng
≥65 tuổi+ PĐ mới		8	34,85 tháng
<65 tuổi+ PĐ cổ điển		32	35,56 tháng
≥65 tuổi+ PĐ cổ điển		29	36,72 tháng

Tuổi+Phác đồ		n	Thời gian PFS
<65 tuổi+ PĐ mới		25	31,69 tháng
≥65 tuổi+ PĐ mới		6	37,33 tháng
<65 tuổi+ PĐ cổ điển		10	27,29 tháng
≥65 tuổi+ PĐ cổ điển		10	N/A

Biểu đồ 3.Thời gian OS và PFS theo tuổi và phác đồ điều trị

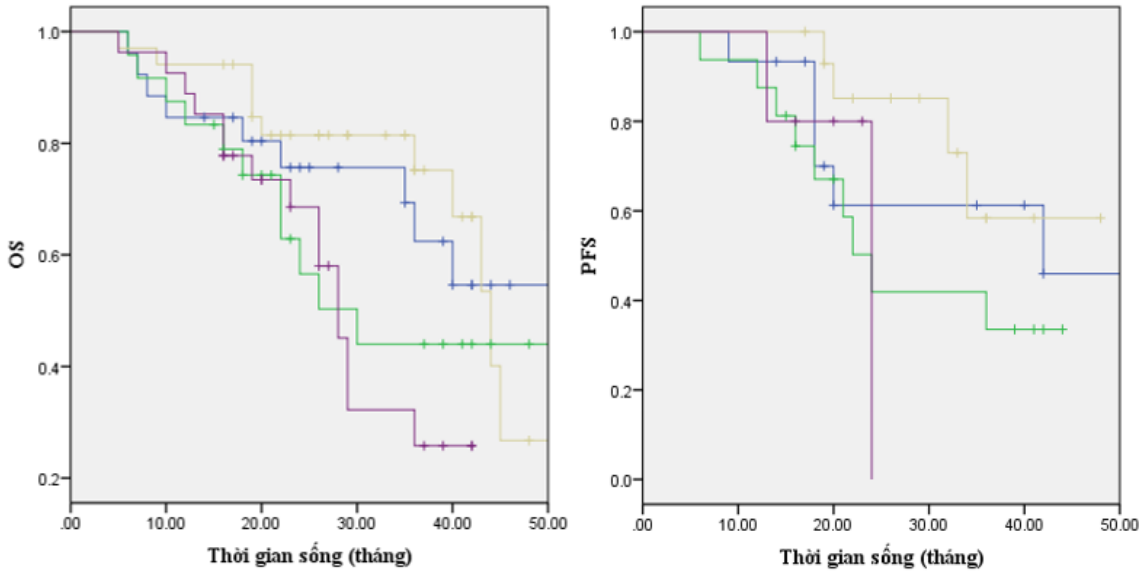




ECOG+Phác đồ		n	Thời gian OS
ECOG<2+PĐ mới		16	45,90 tháng
ECOG≥2+PĐ mới		34	32,30 tháng
ECOG<2+PĐ cổ điển		12	45,39 tháng
ECOG≥2+PĐ cổ điển		49	32,01 tháng

ECOG+Phác đồ		n	Thời gian PFS
ECOG<2+PĐ mới		14	35,36 tháng
ECOG≥2+PĐ mới		17	29,42 tháng
ECOG<2+PĐ cổ điển		8	39,43 tháng
ECOG≥2+PĐ cổ điển		12	30,72 tháng

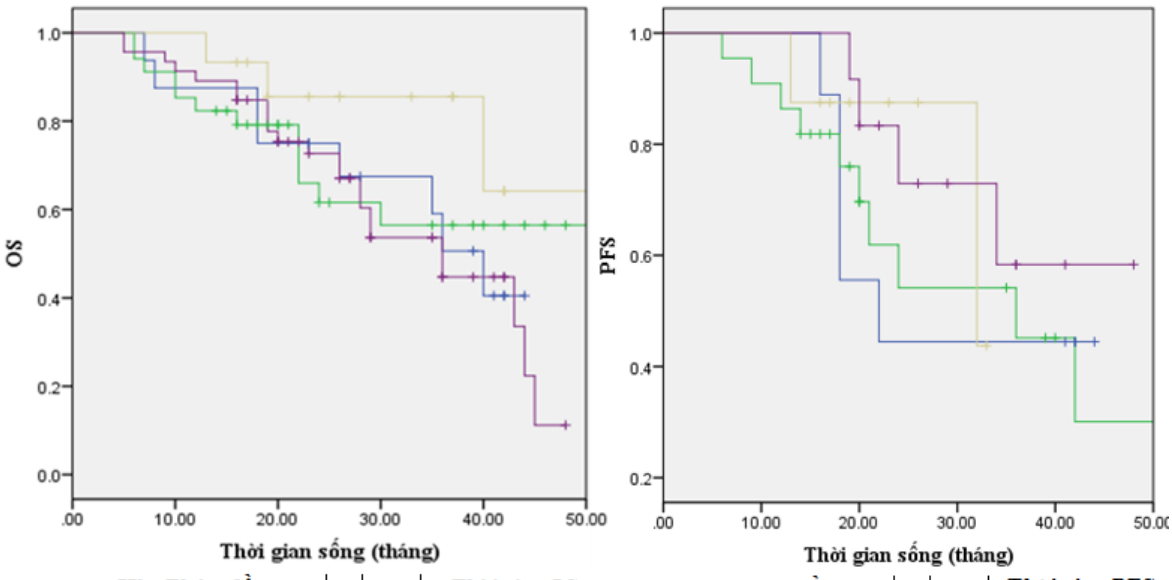
Biểu đồ 4.Thời gian OS và PFS theo ECOG và phác đồ điều trị



Tương bào+Phác đồ		n	Thời gian OS
<30%+ PĐ mới		26	39,22 tháng
≥30%+ PĐ mới		24	34,75 tháng
<30%+ PĐ cổ điển		34	40,26 tháng
≥30%+ PĐ cổ điển		27	27,85 tháng

Tương bào+Phác đồ		n	Thời gian PFS
<30%+ PĐ mới		15	36,87 tháng
≥30%+ PĐ mới		16	27,80 tháng
<30%+ PĐ cổ điển		15	39,77 tháng
≥30%+ PĐ cổ điển		5	21,80 tháng

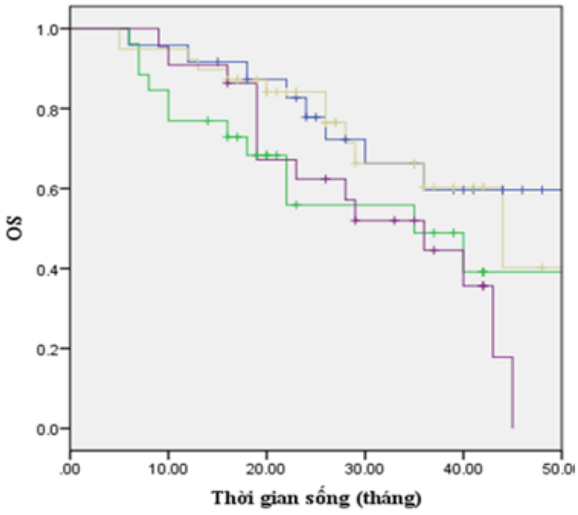
Biểu đồ 5.Thời gian OS và PFS theo tỷ lệ tương bào và phác đồ điều trị



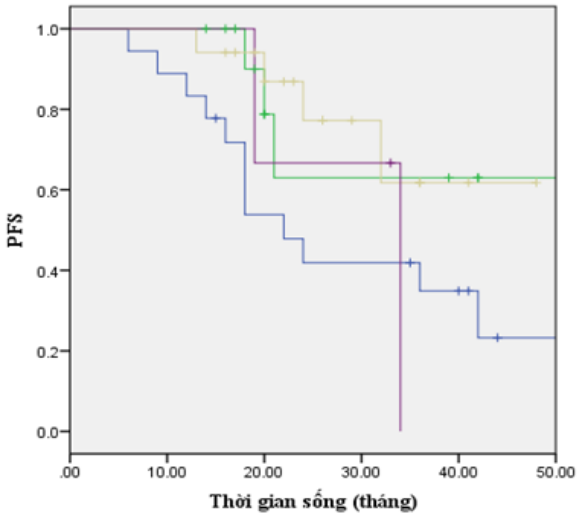
Hb+Phác đồ		n	Thời gian OS
≥100g/L+ PĐ mới		16	33,00 tháng
<100g/L+ PĐ mới		34	38,56 tháng
≥100g/L+ PĐ cổ điển		15	44,91 tháng
<100g/L+ PĐ cổ điển		46	32,64 tháng

Hb+Phác đồ		n	Thời gian PFS
≥100g/L+ PĐ mới		9	29,78 tháng
<100g/L+ PĐ mới		22	32,88 tháng
≥100g/L+ PĐ cổ điển		8	30,06 tháng
<100g/L+ PĐ cổ điển		12	38,71 tháng

Biểu đồ 6.Thời gian OS và PFS theo Hb và phác đồ điều trị

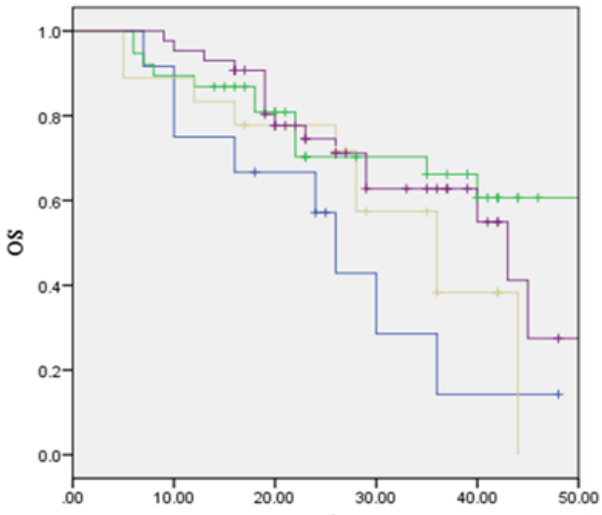


NLR+Phác đồ	n	Thời gian OS
<2,25+ PĐ mới	24	42,15 tháng
≥2,25+ PĐ mới	26	32,75 tháng
<2,25+ PĐ cổ điển	39	39,12 tháng
≥2,25+ PĐ cổ điển	22	31,22 tháng

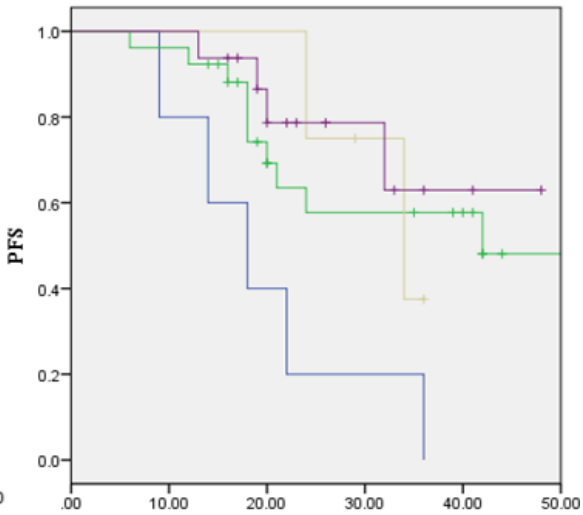


NLR+Phác đồ	n	Thời gian PFS
<2,25+ PĐ mới	18	28,48 tháng
≥2,25+ PĐ mới	13	40,12 tháng
<2,25+ PĐ cổ điển	17	39,13 tháng
≥2,25+ PĐ cổ điển	3	29,00 tháng

Biểu đồ 7.Thời gian OS và PFS theo NLR và phác đồ điều trị

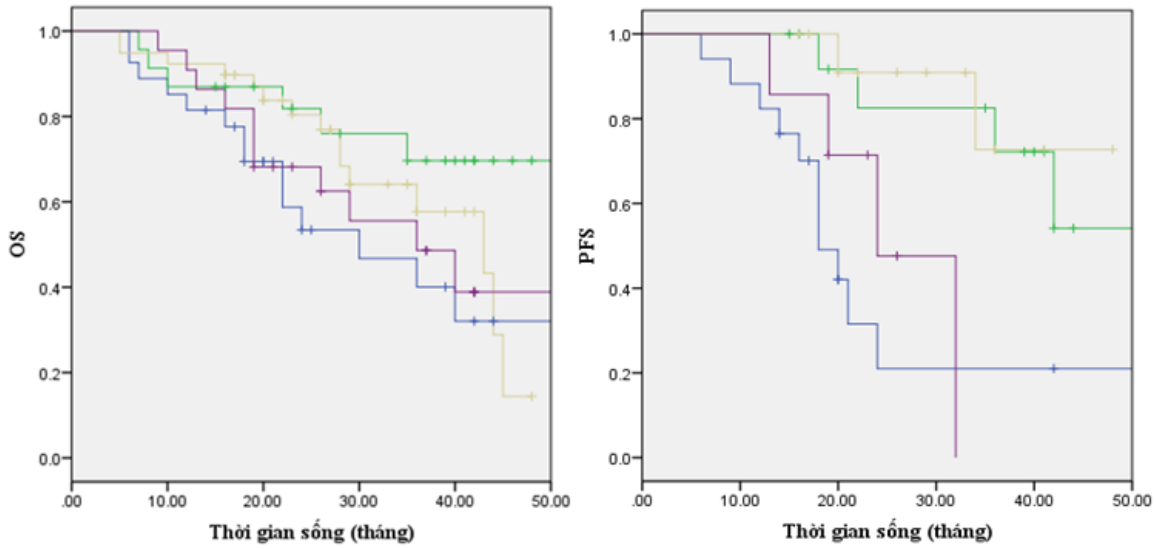


Tiểu cầu+Phác đồ	n	Thời gian OS
<150G/L+ PĐ mới	12	25,87 tháng
≥150G/L+ PĐ mới	38	41,44 tháng
<150G/L + PĐ cổ điển	18	31,43 tháng
≥150G/L + PĐ cổ điển	43	37,43 tháng



Tiểu cầu+Phác đồ	n	Thời gian PFS
<150G/L+ PĐ mới	5	19,80 tháng
≥150G/L + PĐ mới	26	36,50 tháng
<150G/L + PĐ cổ điển	4	32,25 tháng
≥150G/L + PĐ cổ điển	16	39,00 tháng

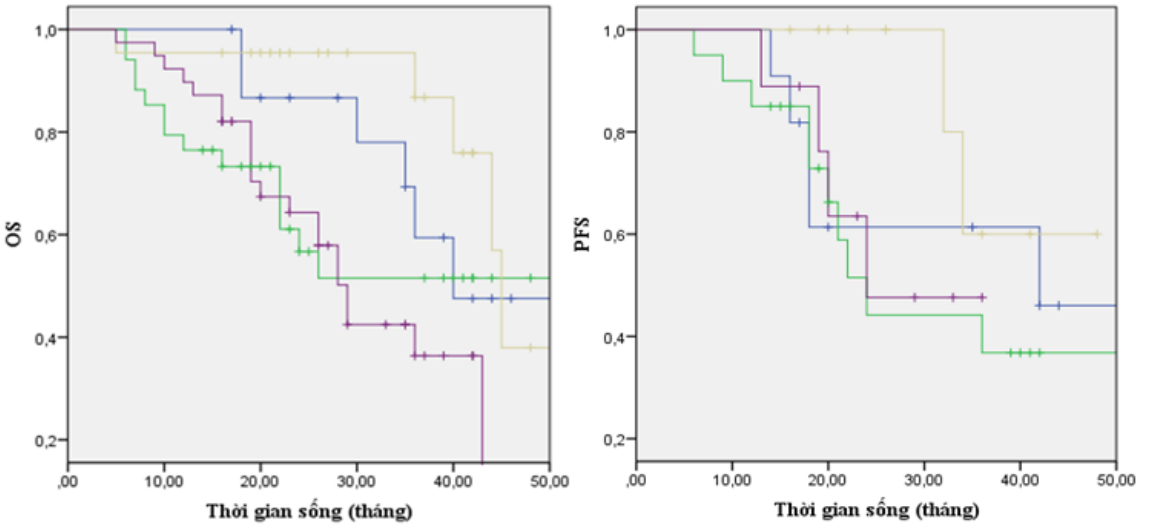
Biểu đồ 8.Thời gian OS và PFS theo SLTC và phác đồ điều trị



Albumin+Phác đồ		n	Thời gian OS
<35 g/L + PĐ mới		27	32,48 tháng
≥35 g/L + PĐ mới		23	42,17 tháng
<35 g/L + PĐ cổ điển		39	35,67 tháng
≥35 g/L + PĐ cổ điển		22	35,35 tháng

Albumin+Phác đồ		n	Thời gian PFS
<35 g/L + PĐ mới		17	24,08 tháng
≥35 g/L + PĐ mới		14	42,96 tháng
<35 g/L + PĐ cổ điển		13	42,91 tháng
≥35 g/L + PĐ cổ điển		7	25,52 tháng

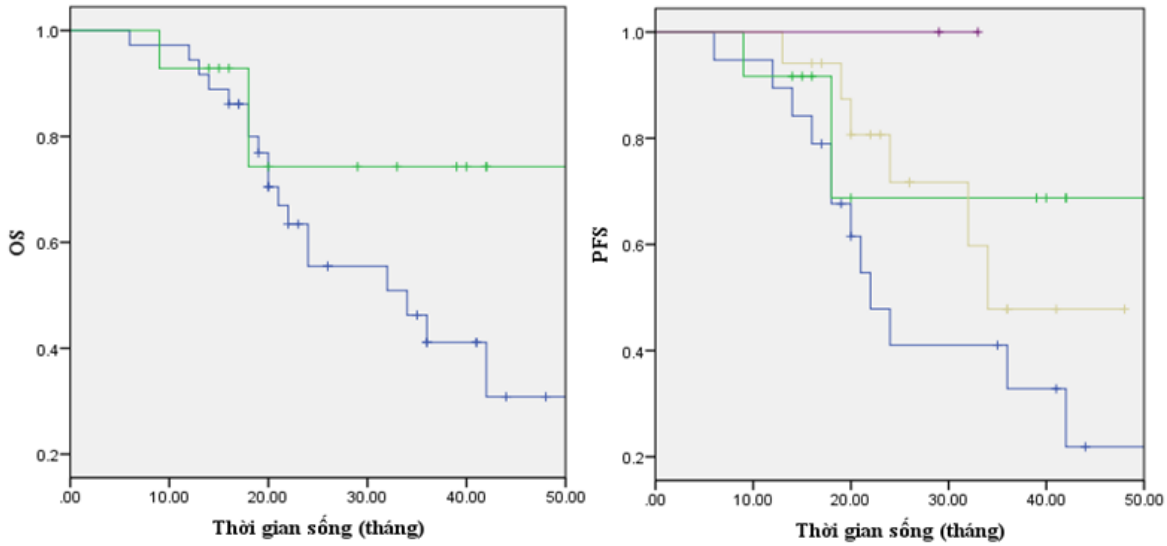
Biểu đồ 9.Thời gian OS và PFS theo Albumin và phác đồ điều trị



β2M + Phác đồ		n	Thời gian OS
<5,5 mg/L + PĐ mới		16	40,60 tháng
≥5,5 mg/L + PĐ mới		34	35,88 tháng
<5,5 mg/L + PĐ cổ điển		22	44,71 tháng
≥5,5 mg/L + PĐ cổ điển		39	29,50 tháng

β2M + Phác đồ		n	Thời gian PFS
<5,5 mg/L + PĐ mới		11	36,32 tháng
≥5,5 mg/L + PĐ mới		20	31,57 tháng
<5,5 mg/L + PĐ cổ điển		11	42,00 tháng
≥5,5 mg/L + PĐ cổ điển		9	27,35 tháng

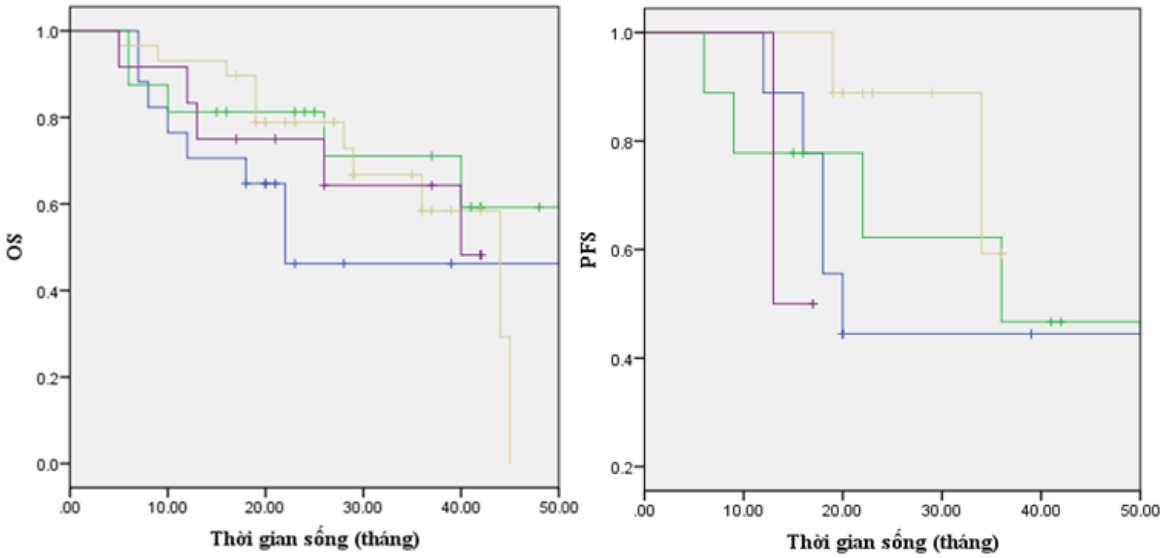
Biểu đồ 10.Thời gian OS và PFS theo β2M và phác đồ điều trị



Creatinin+Phác đồ	n	Thời gian OS
<177 mmol/L+ PĐ mới	29	37,87 tháng
≥177 mmol/L+ PĐ mới	21	37,20 tháng
<177 mmol/L+ PĐ cổ điển	45	36,80 tháng
≥177 mmol/L+ PĐ cổ điển	15	29,48 tháng

Creatinin+Phác đồ	n	Thời gian PFS
<177 mmol/L+ PĐ mới	19	29,07 tháng
≥177 mmol/L+ PĐ mới	12	40,63 tháng
<177 mmol/L+ PĐ cổ điển	17	34,85 tháng
≥177 mmol/L+ PĐ cổ điển	2	N/A

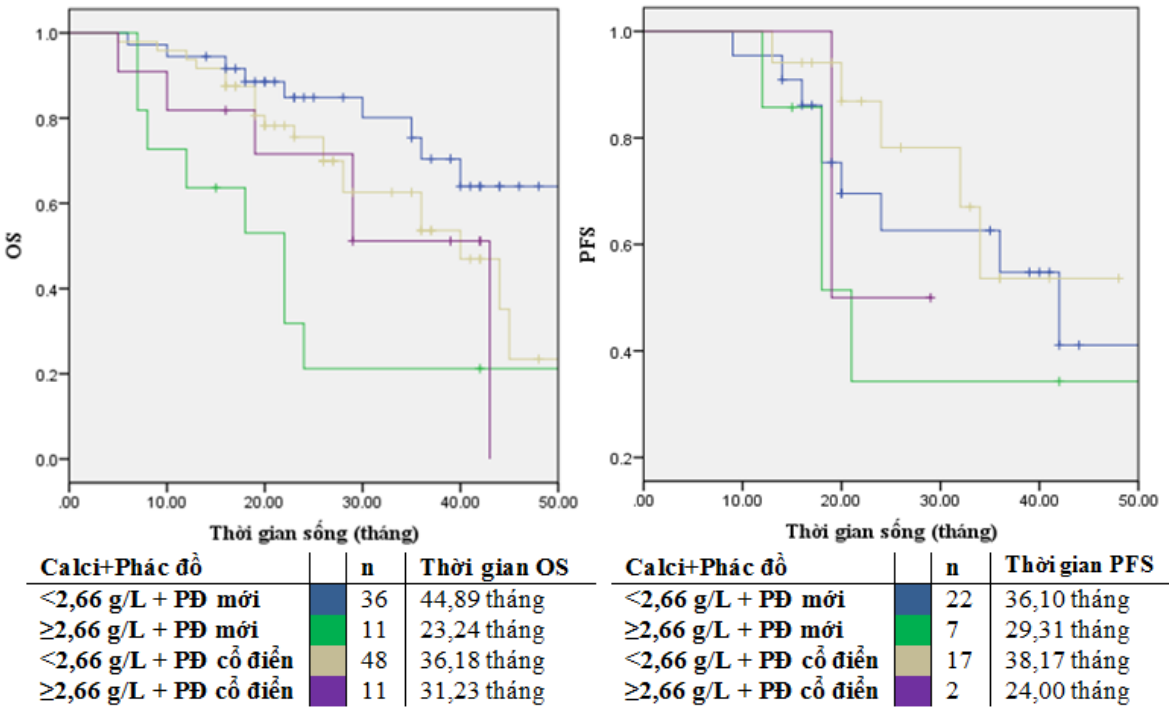
Biểu đồ 11.Thời gian OS và PFS theo Creatinin và phác đồ điều trị



FLCr +Phác đồ	n	Thời gian OS
0,01-100+ PĐ mới	17	31,29 tháng
≤0,01 | ≥100+ PĐ mới	16	39,56 tháng
0,01-100+ PĐ cổ điển	29	35,54 tháng
≤0,01 | ≥100+ PĐ cổ điển	12	31,96 tháng

FLCr +Phác đồ	n	Thời gian PFS
0,01-100+ PĐ mới	9	32,00 tháng
≤0,01 | ≥100+ PĐ mới	9	34,96 tháng
0,01-100+ PĐ cổ điển	9	33,52 tháng
≤0,01 | ≥100+ PĐ cổ điển	2	15,00 tháng

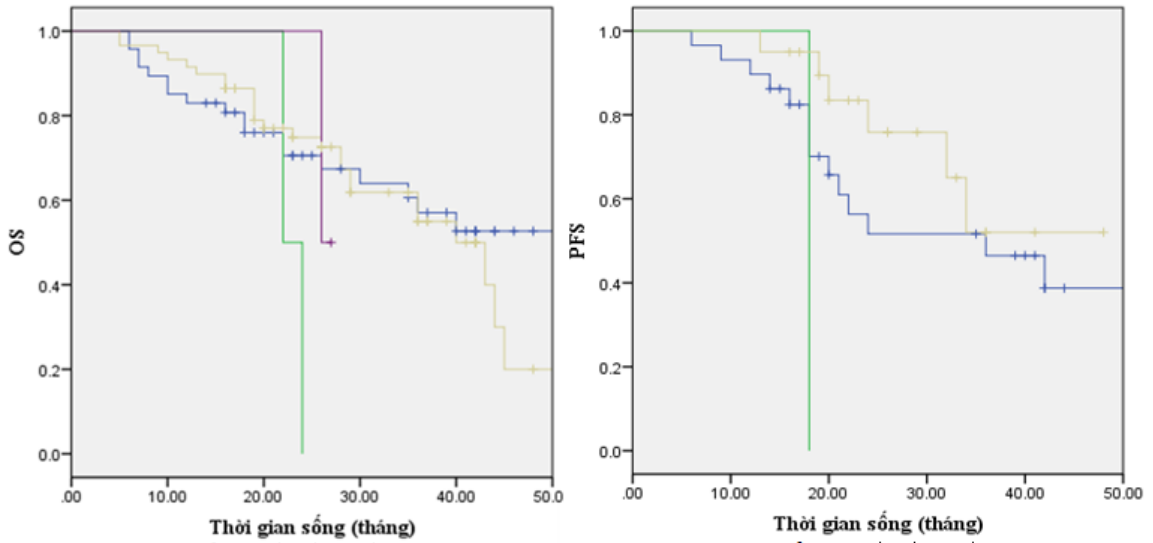
Biểu đồ 12.Thời gian OS và PFS theo FLCr và phác đồ điều trị



Calci+Phác đồ	n	Thời gian OS
<2,66 g/L + PĐ mới	36	44,89 tháng
≥2,66 g/L + PĐ mới	11	23,24 tháng
<2,66 g/L + PĐ cổ điển	48	36,18 tháng
≥2,66 g/L + PĐ cổ điển	11	31,23 tháng

Calci+Phác đồ	n	Thời gian PFS
<2,66 g/L + PĐ mới	22	36,10 tháng
≥2,66 g/L + PĐ mới	7	29,31 tháng
<2,66 g/L + PĐ cổ điển	17	38,17 tháng
≥2,66 g/L + PĐ cổ điển	2	24,00 tháng

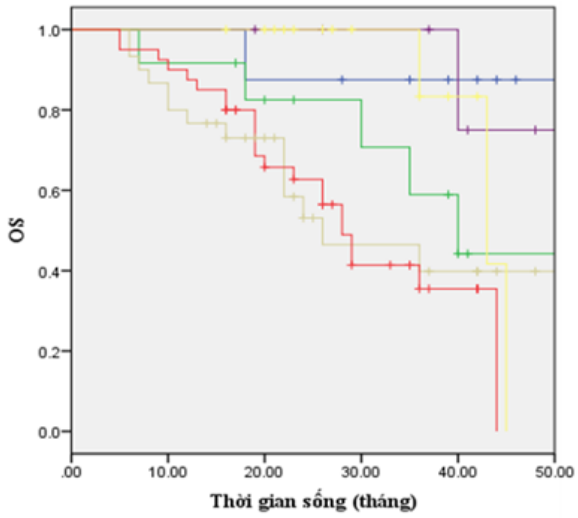
Biểu đồ 13. Thời gian OS và PFS theo nồng độ Calci và phác đồ điều trị

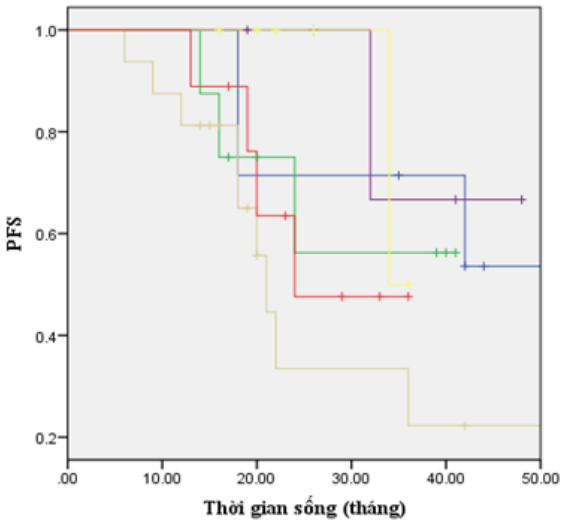


LDH+Phác đồ	n	Thời gian OS
< 480 U/L + PĐ mới	47	38,84 tháng
≥ 480 U/L + PĐ mới	2	23,00 tháng
< 480 U/L + PĐ cổ điển	59	35,68 tháng
≥ 480 U/L + PĐ cổ điển	2	26,50 tháng

LDH+Phác đồ	n	Thời gian PFS
< 480 U/L + PĐ mới	29	33,51 tháng
≥ 480 U/L + PĐ mới	1	18,00 tháng
< 480 U/L + PĐ cổ điển	20	37,58 tháng

Biểu đồ 14. Thời gian OS và PFS theo nồng đọ LDH và phác đồ điều trị





MPI+Phác đồ	n	Thời gian OS
NC chuẩn+ PĐ mới	8	46,88 tháng
NC TB+ PĐ mới	12	40,09 tháng
NC cao+ PĐ mới	30	31,86 tháng
NC chuẩn+ PĐ cổ điển	7	49,75 tháng
NC TB+ PĐ cổ điển	14	42,67 tháng
NC cao+ PĐ cổ điển	40	29,24 tháng

MPI+Phác đồ	n	Thời gian PFS
NC chuẩn+ PĐ mới	7	39,96 tháng
NC TB+ PĐ mới	8	31,31 tháng
NC cao+ PĐ mới	16	26,86 tháng
NC chuẩn+ PĐ cổ điển	5	42,67 tháng
NC TB+ PĐ cổ điển	6	35,00 tháng
NC cao+ PĐ cổ điển	9	27,35 tháng

Biểu đồ 15. Thời gian OS và PFS theo MPI và phác đồ điều trị