

MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐIỂM CONUT VÀ KẾT QUẢ LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN ĐA U TUYẾT XƯƠNG

Hà Văn Quang^{1,2,✉}, Nguyễn Văn Bằng^{1,2}, Đinh Thị Phương Liên^{1,2}

¹Bệnh viện Quân y 103

²Học viện Quân y

Xác định mối liên quan giữa điểm CONUT với kết quả lâm sàng ở bệnh nhân đa u tủy xương điều trị tại Bệnh viện Quân y 103. Nghiên cứu bệnh - chứng trên 61 bệnh nhân đa u tủy xương được điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2014 đến tháng 06/2024. 85,7% bệnh nhân kiểm soát được bệnh ở nhóm CONUT ≤ 4 so với 73,1% bệnh nhân kiểm soát được bệnh ở nhóm CONUT > 4 , với $p = 0,038$. Bệnh nhân ở nhóm CONUT > 4 có nguy cơ tử vong cao hơn 2,779 lần so với bệnh nhân ở nhóm CONUT ≤ 4 . PFS và OS của nhóm CONUT > 4 lần lượt là 11,9 tháng và 19,6 tháng ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với PFS (30,5 tháng) và (OS = 63,7 tháng) của nhóm CONUT ≤ 4 , với các giá trị lần lượt là $p = 0,041$ và $p = 0,002$. Độ nhạy, độ đặc hiệu và AUC của điểm CONUT trong dự báo OS lần lượt là 59,4%; 75,9% và 0,677, với $p = 0,018$. Điểm CONUT là một yếu tố có thể dự báo về hiệu quả đáp ứng điều trị và OS ở bệnh nhân đa u tủy xương.

Từ khóa: Đa u tủy xương, CONUT, Bệnh viện Quân y 103.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là một bệnh lý ác tính ở cơ quan tạo máu, đặc trưng bởi sự tăng sinh dòng tương bào ác tính tích lũy trong tủy xương, tăng sinh globulin miễn dịch đơn dòng dẫn đến giảm nồng độ albumin trong huyết thanh, ức chế tủy xương sản sinh các tế bào máu (trong đó có bạch cầu lympho) và gây tổn thương các cơ quan đích.¹ Bên cạnh đó, nồng độ cholesterol thấp trong máu đã xác định có liên quan đến tiên lượng xấu ở bệnh nhân (BN) đa u tủy xương.² Do đó, sự giảm nồng độ albumin, giảm số lượng tế bào bạch cầu lympho ở máu ngoại vi và giảm nồng độ cholesterol trong huyết thanh được xem như là các yếu tố tiên lượng xấu ở bệnh nhân đa u tủy xương.

Điểm COUNT là một chỉ số dinh dưỡng được xác định dựa trên nồng độ albumin huyết thanh,

tổng số tế bào bạch cầu lympho ngoại vi và nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh. Đây là một công cụ sàng lọc đơn giản, dễ thực hiện, ít xâm lấn giúp phát hiện sớm tình trạng dinh dưỡng kém của bệnh nhân ung thư, trong đó có một số bệnh ác tính ở cơ quan tạo máu như: bạch cầu cấp, ung thư hạch, đa u tủy xương...^{3,4} Những nghiên cứu gần đây cho thấy, điểm CONUT có liên quan đến kết quả lâm sàng ở bệnh nhân đa u tủy xương như: hiệu quả đáp ứng với điều trị, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống còn toàn bộ (OS)...⁵⁻⁷ Tại Việt Nam, nghiên cứu về mối liên quan giữa điểm CONUT với kết quả lâm sàng ở bệnh nhân ung thư cũng như bệnh đa u tủy xương còn ít được quan tâm. Bên cạnh đó, hàng năm có nhiều bệnh nhân bị đa u tủy xương đã được điều trị tại Bệnh viện Quân y 103. Xuất phát từ thực tế đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: *Xác định mối liên quan giữa điểm CONUT với kết quả lâm sàng ở bệnh nhân đa u tủy xương được điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 trong giai đoạn từ tháng 01/2014 đến tháng 06/2024.*

Tác giả liên hệ: Hà Văn Quang

Bệnh viện Quân y 103

Email: haquangss@gmail.com

Ngày nhận: 16/07/2024

Ngày được chấp nhận: 01/08/2024

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm 61 bệnh nhân được chẩn đoán đa u tủy xương từ 01/2014 đến 06/2024 theo tiêu chuẩn IMWG 2008 hoặc IMWG 2016 đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 103.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán xác định là đa u tủy xương có triệu chứng theo tiêu chuẩn của WHO năm 2008 hoặc năm 2016.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân bị bệnh lý ung thư khác kèm theo.

- Bệnh nhân dưới 18 tuổi hoặc bệnh nhân không có đủ thông tin trong hồ sơ bệnh án.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu bệnh - chứng.

Cỡ mẫu nghiên cứu

Chọn cỡ mẫu toàn bộ.

Các chỉ số nghiên cứu và cách xác định:

- Điểm CONUT được xác định theo Ulíbarri và cộng sự (2005)³:

Bảng 1. Đánh giá mức độ suy dinh dưỡng bằng điểm CONUT

Tham số	Bình thường	Nhẹ	Trung bình	Nặng
Albumin (g/L)	≥ 35,0	34,9 - 30,0	29,9 - 25,0	< 25,0
Điểm	0	2	4	6
Bạch cầu lympho (G/L)	≥ 1,6	1,2 - 1,599	0,8 - 1,199	< 0,8
Điểm	0	1	2	3
Cholesterol (mg/L)	> 18,0	14,0 - 18,0	10,0 - 13,9	< 10,0
Điểm	0	1	2	3
Điểm tổng	0 - 1	2 - 4	5 - 8	9 - 12

Sau đó dựa vào điểm CONUT chia 61 bệnh nhân vào 2 nhóm nghiên cứu: nhóm có điểm CONUT > 4 (26 bệnh nhân) và nhóm có điểm CONUT ≤ 4 (35 bệnh nhân).

- Các chỉ tiêu về tuổi, giới, ECOG, BMI, phác đồ điều trị và hiệu quả đáp ứng điều trị được thu thập theo hồ sơ bệnh án.

- Các chỉ tiêu xét nghiệm số lượng tế bào máu ngoại vi, tỷ lệ plasmocyte trong tuỷ xương, nồng độ Ca²⁺, albumin, creatinin, LDH, β₂-Microglobulin, Cholesterol được thực hiện ở khoa huyết học và Khoa sinh hoá tại Bệnh viện Quân y 103 trước thời điểm bệnh nhân được

điều trị hoá chất.

- Phân loại giai đoạn bệnh theo ISS, phân loại thể bệnh theo IMWG: IgG, IgA, chuỗi nhẹ, khác (IgD, IgE, IgM...).

Xử lý số liệu

Bằng phần mềm SPSS (25.0). Các số liệu được mô tả dưới dạng số lượng, tỷ lệ (%) và giá trị trung vị. Sử dụng kiểm định khi bình phương để so sánh tỷ lệ giữa 2 nhóm nghiên cứu, kiểm định Mann-white để so sánh trung vị của 2 nhóm nghiên cứu không tuân theo phân phối chuẩn. Sử dụng kiểm định logrank, biểu đồ Kaplan-Meier để phân tích và vẽ đường

cong của PFS và OS; sử dụng hồi quy Cox để xác định chỉ số HR (tỉ số nguy cơ) trong phân tích PFS và OS. Sử dụng đường cong ROC để xác định độ nhạy, độ đặc hiệu và AUC trong xác định PFS và OS. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục đích bổ sung thông tin về kết quả lâm sàng ở bệnh nhân bị đa u tủy xương, không can thiệp gì trên đối tượng nghiên cứu. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng với CONUT

Chỉ tiêu nghiên cứu		CONUT ≤ 4 (n = 35)	CONUT > 4 (n = 26)	p
Tuổi (năm), Trung vị (25 - 75%)		61,5 (53,5 - 67,0)	69,0 (65,0 - 76,0)	0,0001
Giới (%)	Nữ	17 (48,6)	11 (42,3)	0,627
	Nam	18 (51,4)	15 (57,7)	
ECGO (%)	< 1	32 (91,4)	18 (69,2)	0,026
	≥ 2	3 (8,6)	8 (30,8)	
BMI (kg/m ² , Trung vị (25 - 75%))		21,63 (20,81 - 23,23)	21,66 (20,81 - 23,17)	0,936
Giai đoạn bệnh theo ISS (%)	I, II	26 (74,3)	11 (42,3)	0,011
	III	9 (25,7)	15 (57,7)	
Thể bệnh (%)	IgA, IgG	26 (74,3)	25 (96,2)	0,023
	Chuỗi nhẹ, khác	9 (25,7)	1 (3,8)	
Hb (g/L), Trung vị (25 - 75%)		89,0 (70,0 - 106,0)	79,0 (67,3 - 92,8)	0,207
Bạch cầu (x10 ⁹ /L), Trung vị (25 - 75%)		6,25 (5,03 - 8,53)	7,68 (5,28 - 10,76)	0,385
Lympho (x10 ⁹ /L), Trung vị (25 - 75%)		1,93 (1,57 - 2,67)	2,24 (1,43 - 2,55)	0,721
Tiểu cầu (x10 ⁹ /L), Trung vị (25 - 75%)		228,0 (130,0 - 288,0)	183,0 (107,5 - 267,0)	0,189
Plasmocyte (%), Trung vị (25 - 75%)		30,0 (19,0 - 38,0)	37,0 (19,8 - 51)	0,110
LDH (U/L)		189,0 (145,0 - 271,2)	167,8 (141,0 - 212,2)	0,370
Creatinin (μmol/L), Trung vị (25 - 75%)		98,0 (75,0 - 120,2)	111,0 (75,1 - 222,0)	0,453
Cholesterol (mg/L, Trung vị (25 - 75%))		19,8 (14,1 - 24,6)	13,2 (10,6 - 20,2)	0,003
Albumin (g/L, Trung vị (25 - 75%))		36,0 (31,0 - 40,4)	25,3 (22,9 - 30,5)	0,0001
β ₂ Microglobulin (g/L, Trung vị (25 - 75%))		3,78 (2,67 - 6,13)	7,28 (4,12 - 12,4)	0,002
Ca ²⁺ (mmol/L, Trung vị (25 - 75%))		2,33 (2,21 - 2,49)	2,27 (2,13 - 2,80)	0,959

Chỉ tiêu nghiên cứu		CONUT ≤ 4 (n = 35)	CONUT > 4 (n = 26)	p
Điều trị (%)	Có Bortetomid	11 (31,4)	10 (38,5)	0,568
	Không có Bortetomid	24 (68,6)	15 (61,5)	
Đáp ứng điều trị (%)	Không đáp ứng	5 (14,3)	7 (26,9)	0,038
	Đáp ứng hoàn toàn	27 (77,1)	12 (46,2)	
	Đáp ứng một phần	3 (8,6)	7 (26,9)	
	Kiểm soát bệnh	85,7	73,1	

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nhóm tuổi, chỉ số đánh giá hoạt động cơ thể (ECGO), giai đoạn bệnh theo ISS, thể bệnh,

nồng độ albumin, nồng độ cholesterol, nồng độ β_2 Microglobulin và hiệu quả đáp ứng điều trị giữa các nhóm nghiên cứu, với $p < 0,05$.

Bảng 2. Liên quan giữa CONUT với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Chỉ tiêu nghiên cứu	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)						
	Đơn biến				Đa biến		
	n	Trung vị (tháng)	95% CI	p	HR	95% CI	p
Tuổi							
≤ 65	28	13,7	6,52 - 20,86	0,027	0,592	0,285 - 1,230	0,160
> 65	33	30,8	19,63 - 42,02				
Giới							
Nam	28	26,3	14,01 - 38,63	0,803	1,034	0,543 - 1,969	0,919
Nữ	33	22,2					
Hb							
≤ 100 g/L	26	16,6	7,99 - 25,26	0,058	1,643	0,855 - 3,157	0,136
>100 g/L	35	33,1	19,30 - 46,94				
Ca²⁺							
> 2,75 mmol/L	11	17,3	2,69 - 31,92	0,393	1,123	0,512 - 2,465	0,772
≤ 2,75 mmol/L	50	26,4	17,04 - 35,85				
Creatinin							
> 177 μ mol/L	14	15,1	1,99 - 28,18	0,111	1,493	0,741 - 3,008	0,262
≤ 177 μ mol/L	47	27,5	17,33 - 37,63				

Chỉ tiêu nghiên cứu	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)						
	Đơn biến				Đa biến		
	n	Trung vị (tháng)	95% CI	p	HR	95% CI	p
LDH							
≤ 220 U/L	42	21,4	11,56 - 31,20	0,244	0,754	0,364 - 1,560	0,446
> 220 U/	19	29,4	16,08 - 42,78				
Plasmocyte trong tuỷ							
> 30%	32	12,8	7,75 - 17,77	0,01	2,107	0,991 - 4,479	0,053
≤ 30%	29	35,4	22,49 - 48,29				
ISS							
III	24	19,0	7,14 - 30,87	0,329	1,190	0,606 - 2,340	0,613
I hoặc II	37	27,6	17,08 - 38,19				
Thể bệnh							
Chuỗi nhẹ, khác	10	29,5	9,58 - 49,51	0,393	0,860	0,338 - 2,187	0,751
IgA, IgG	51	23,3	15,05 - 31,56				
CONUT							
> 4	26	11,9	6,23 - 17,53	0,041	1,920	0,951 - 3,875	0,069
≤ 4	35	30,5	19,79 - 41,29				

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PFS theo nhóm tuổi, nhóm tỷ lệ plasmocyte và nhóm điểm CONUT với các giá trị p tương ứng lần lượt là, $p = 0,027$, $p = 0,01$ và $p = 0,041$. bệnh nhân ở nhóm CONUT ≤ 4 có PFS = 30,5 tháng

(95% CI: 19,79 - 41,29) dài hơn so với bệnh nhân ở nhóm CONUT > 4 có PFS = 11,9 tháng (95% CI: 6,23 - 17,53). Không có sự khác biệt về nguy cơ tiến triển bệnh ở theo nhóm điểm CONUT trong phân tích đa biến, với $p > 0,05$.

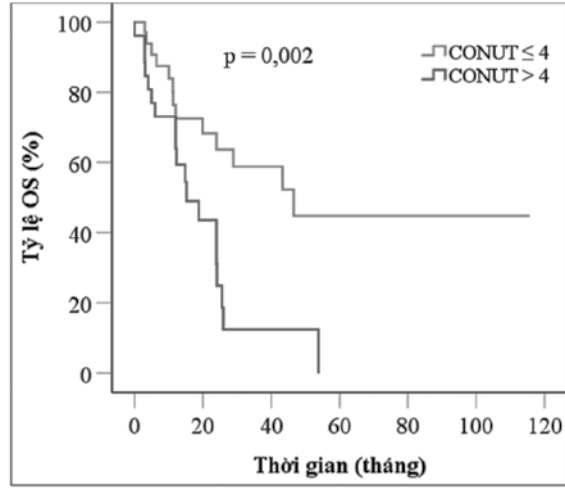
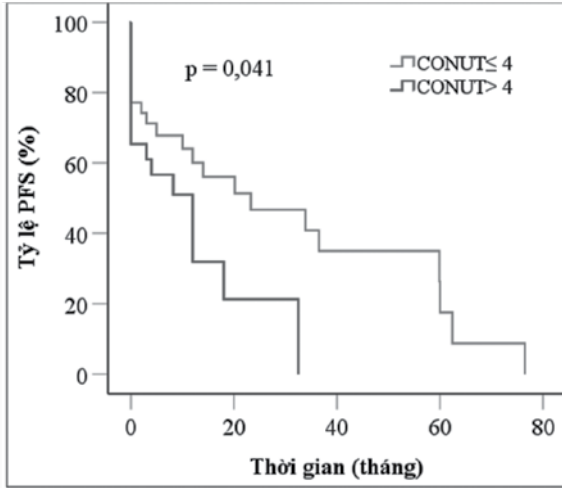
Bảng 3. Liên quan giữa CONUT với với thời gian sống còn toàn bộ

Chỉ tiêu nghiên cứu	Thời gian sống còn toàn bộ (OS)						
	Đơn biến				Đa biến		
	n	Trung vị (tháng)	95% CI	p	HR	95% CI	p
Tuổi							
≤ 65	28	13,7	6,52 - 20,86	0,027	0,549	0,242 - 1,2444	0,151
> 65	33	30,8	19,63 - 42,02				

Chỉ tiêu nghiên cứu	Thời gian sống còn toàn bộ (OS)						
	Đơn biến				Đa biến		
	n	Trung vị (tháng)	95% CI	p	HR	95% CI	p
Giới							
Nam	28	31,2	21,82 - 40,75	0,673	1,088	0,534 - 2,218	0,816
Nữ	33	54,4	32,56 - 76,32				
Hb							
≤ 100 g/L	26	42,5	24,35 - 60,67	0,757	1,033	0,512 - 2,086	0,927
>100 g/L	35	45,7	25,25 - 66,15				
Ca²⁺							
≤ 2,75 mmol/L	50	47,1	31,11 - 63,10	0,497	0,874	0,354 - 2,155	0,770
> 2,75 mmol/L	11	30,4	12,81 - 47,94				
Creatinin							
> 177 μmol/L	14	36,9	13,60 - 60,21	0,309	1,168	0,542 - 2,517	0,692
≤ 177 μmol/L	47	44,6	27,12 - 62,01				
LDH							
≤ 220 U/L	42	38,3	22,68 - 53,97	0,208	0,778	0,339 - 1,788	0,555
> 220 U/	19	42,0	27,54 - 56,42				
Plasmocyte trong tuỷ							
> 30%	32	24,1	17,19 - 31,06	0,033	1,750	0,802 - 3,819	0,160
≤ 30%	29	64,8	41,72 - 87,94				
ISS							
III	24	28,8	14,79 - 42,72	0,121	1,386	0,657 - 2,923	0,391
I hoặc II	37	48,1	30,68 - 65,59				
Thể bệnh							
Chuỗi nhẹ, khác	10	61,2	26,41 - 96,03	0,230	0,756	0,252 - 2,266	0,617
IgA, IgG	51	39,4	24,82 - 53,94				
CONUT							
> 4	26	19,6	12,71 - 26,39	0,002	2,779	1,296 - 5,961	0,004
≤ 4	35	63,7	43,42 - 83,93				

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về OS theo nhóm tuổi và nhóm điểm CONUT với các giá trị p tương ứng lần lượt là, $p = 0,027$ và $p = 0,002$. bệnh nhân ở nhóm $CONUT \leq 4$ có OS = 63,7 (tháng) (95% CI: 43,42 - 83,93) dài hơn

so với OS (19,6 tháng; 95% CI: 12,71 - 26,39) của bệnh nhân nhóm $CONUT > 4$. Nguy cơ tử vong tăng 2,779 lần ở nhóm có điểm $CONUT > 4$ so với bệnh nhân ở nhóm $CONUT \leq 4$, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$.

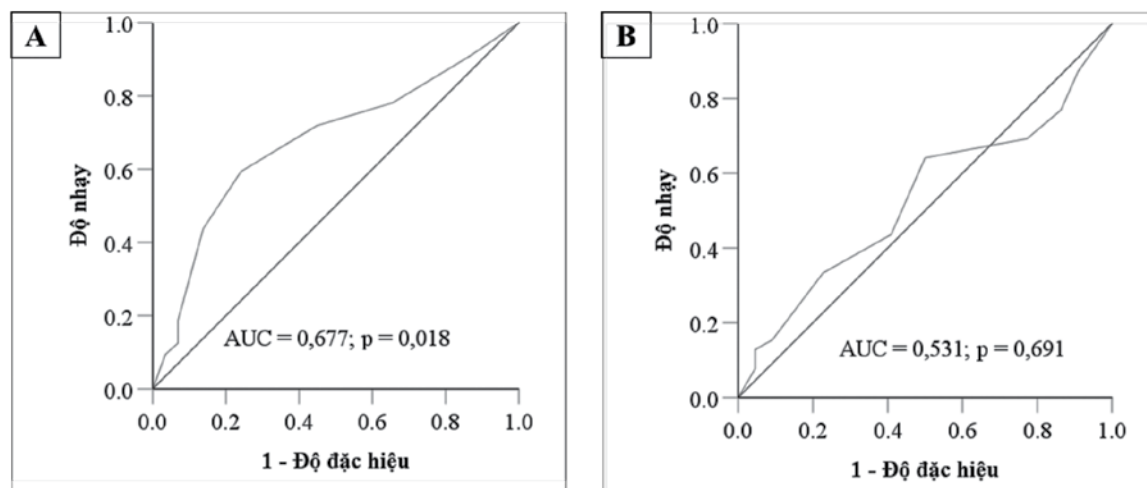


Số bệnh nhân bệnh không tiến triển						Số bệnh nhân còn sống					
Tháng	0	3	6	12	24	Năm	0	1	2	3	4
$CONUT \leq 4$	35	24	20	15	8	$CONUT \leq 4$	35	19	14	11	3
$CONUT > 4$	26	13	11	4	1	$CONUT > 4$	26	12	4	1	1

Biểu đồ 1. Đường cong Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) theo ngưỡng chỉ số CONUT

Có sự khác biệt về PFS và OS theo nhóm CONUT với các giá trị p tương ứng lần lượt là $p = 0,041$ và $p = 0,002$. Sau 01 năm điều trị và theo dõi: 19/35 (54,3%) bệnh nhân ở nhóm $CONUT \leq 4$ còn sống (trong đó 15/35 bệnh nhân không có biểu hiện tái phát) lớn hơn so với 12/26 (46,2%) bệnh nhân còn sống ở nhóm $CONUT >$

4 (trong đó 4/26 bệnh nhân không có biểu hiện tái phát). Sau 02 năm điều trị và theo dõi: 14/35 (40%) bệnh nhân ở nhóm $CONUT \leq 4$ còn sống (08/35 bệnh nhân không có biểu hiện tái phát) so với 04/26 (15,4%) bệnh nhân còn sống ở nhóm $CONUT > 4$ (01/26 bệnh nhân không có biểu hiện tái phát).



Biểu đồ 2. Độ nhạy, độ đặc hiệu và đường cong ROC của điểm CONUT trong dự báo sống thêm toàn bộ (Hình A) và sống thêm bệnh không tiến triển (Hình B)

Độ nhạy, độ đặc hiệu của điểm CONUT trong dự báo OS lần lượt là 59,4% và 75,9%. Diện tích dưới đường cong AUC của điểm CONUT trong dự báo OS là 0,677, với $p = 0,018$. Tuy nhiên, điểm CONUT không có giá trị trong dự báo PFS (AUC = 0,531 và $p = 0,691$)

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 61 bệnh nhân đa u tủy xương chúng tôi nhận thấy có sự khác nhau về tuổi, chỉ số ECOG, thể bệnh và giai đoạn bệnh ISS theo nhóm điểm CONUT. Ở nhóm bệnh nhân có điểm CONUT > 4: tuổi trung vị của bệnh nhân là 69,0; 30,8% bệnh nhân có chỉ số ECOG ≥ 2 ; 57,7% bệnh nhân ở giai đoạn bệnh ISS III và 96,2% bệnh nhân có thể bệnh là IgA hoặc IgG. Trong khi đó, bệnh nhân ở nhóm CONUT ≤ 4 : tuổi trung vị là 61,5; 8,6% bệnh nhân có chỉ số ECOG ≥ 2 ; 25,7% bệnh nhân ở giai đoạn bệnh ISS III và 74,3% bệnh nhân có thể bệnh là IgA hoặc IgG. Tương tự, theo Kamiya và cộng sự (2020), có sự khác nhau về tuổi và giai đoạn bệnh theo ISS ở bệnh nhân có điểm CONUT > 4 và bệnh nhân có điểm CONUT ≤ 4 ;⁸ theo Zhou và cộng sự (2021) có sự khác nhau về tuổi, nhưng không có sự khác

n nhau về giai đoạn bệnh theo ISS và thể bệnh ở các nhóm bệnh nhân đa u tủy xương có điểm CONUT khác nhau.⁹ Có sự khác nhau này theo chúng tôi có thể do sự khác nhau về cách phân chia đối tượng nghiên cứu theo điểm CONUT và sự khác nhau về cỡ mẫu trong nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 21/61 (34,4%) bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ hoá trị có bortezomib như liệu pháp điều trị ban đầu. Theo dõi kết quả điều trị của bệnh nhân chúng tôi nhận thấy rằng: Ở nhóm CONUT > 4 có tỷ lệ kiểm soát bệnh là 73,1% (trong đó: 46,2% kiểm soát bệnh hoàn toàn) thấp hơn so với 85,7% bệnh nhân được kiểm soát bệnh ở nhóm CONUT ≤ 4 (77,1% bệnh nhân được kiểm soát bệnh hoàn toàn). Tương tự, theo Zhou và cộng sự (2021) có 152/245 (62%) bệnh nhân BN đa u tủy xương dùng phác đồ hoá trị có bortezomib như liệu pháp điều trị ban đầu và hiệu quả điều trị của các bệnh nhân cho thấy: Những bệnh nhân có điểm CONUT thấp (0 - 3) hoặc điểm trung bình CONUT (4 - 9) tại thời điểm chẩn đoán có tỷ lệ kiểm soát bệnh tốt hơn khi so sánh với những bệnh nhân có điểm CONUT cao (10 - 12) (100% so với 83,3%, $p = 0,018$; 94,5% so với 83,3%, $p = 0,029$). Tỷ

lệ bệnh nhân được kiểm soát bệnh hoàn toàn ở nhóm điểm CONUT thấp là lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân ở nhóm điểm CONUT trung bình và bệnh nhân ở nhóm điểm CONUT cao, với giá trị p tương ứng lần lượt là $p = 0,039$, $p = 0,002$.⁶ Theo Xiong và cộng sự (2024), nghiên cứu trên 79 bệnh nhân đa u tuỷ xương cho thấy: tỷ lệ kiểm soát bệnh và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm bệnh nhân có điểm CONUT ≤ 4 đều cao hơn đáng kể so với ở nhóm CONUT > 4 .⁷ Tình trạng dinh dưỡng kém có liên quan đến khả năng đáp ứng của cơ thể bệnh nhân với hóa trị, độc tính và tác dụng phụ của hoá chất, do đó ảnh hưởng đến thời gian nằm viện, kế hoạch điều trị và tăng chi phí chăm sóc sức khỏe để quản lý bệnh nhân ung thư.¹⁰ Hơn nữa, điểm CONUT là một chỉ số đơn giản, ít xâm lấn, dễ thực hiện, chi phí thấp. Do đó, sử dụng điểm CONUT để sàng lọc và đánh giá tình trạng dinh dưỡng ngay tại thời điểm chẩn đoán là cần thiết, góp phần cung cấp những thông tin có ý nghĩa quan trọng trong điều trị lâm sàng cá thể hóa ở bệnh nhân đa u tuỷ xương.

Điểm CONUT được xác định dựa vào nồng độ albumin, nồng độ cholesterol trong huyết thanh và số lượng tuyệt đối của bạch cầu lympho B ở máu ngoại vi, phản ánh tình trạng miễn dịch và dinh dưỡng của BN. Điểm CONUT đã được chứng minh là có liên quan đến sự tiến triển của bệnh và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bị ung thư, chẳng hạn như: ung thư vú, bệnh bạch cầu, ung thư hạch, đa u tuỷ xương.^{9,11} Theo nghiên cứu của Liang và cộng sự (2021) trên 157 bệnh nhân đa u tuỷ xương cho thấy OS trung bình của bệnh nhân có điểm CONUT $\leq 3,5$ là 66 tháng (95% CI: 26,8 - 105,2) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với OS trung bình của bệnh nhân ở nhóm CONUT $> 3,5$ (25,5 tháng; 95% CI: 22,2 - 28,8), với $p = 0,001$.⁹ Tương tự, theo Kamiya và cộng sự (2020), OS trung bình của bệnh nhân ở nhóm CONUT > 4 là 33 tháng ngắn hơn so với OS trung bình ở nhóm CONUT

≤ 4 (57 tháng), với $p < 0,001$.⁸ Zhou và cộng sự (2021), nghiên cứu trên 254 bệnh nhân bị đa u tuỷ xương cho thấy tỷ lệ OS trung bình của nhóm CONUT thấp là dài hơn đáng kể so với OS trung bình của nhóm CONUT trung bình hoặc nhóm CONUT cao và điểm CONUT là một yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập ở bệnh nhân đa u tuỷ xương mới được chẩn đoán.⁶ Okamoto và cộng sự (2020) đã phân tích hồi cứu điểm CONUT ở 64 bệnh nhân đa u tuỷ xương cho thấy bệnh nhân ở nhóm điểm CONUT > 4 có OS trung bình là ngắn hơn so với OS trung bình của bệnh nhân ở nhóm điểm CONUT ≤ 4 và điểm CONUT > 4 là một yếu tố tiên lượng xấu, độc lập.⁵ Theo Xiong và cộng sự PFS và OS của bệnh nhân đa u tuỷ xương ở nhóm CONUT ≤ 4 đều dài hơn so với ở nhóm CONUT > 4 .⁷ Tương tự, kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 61 bệnh nhân đa u tuỷ xương cho thấy PFS và OS trung bình của bệnh nhân ở nhóm CONUT ≤ 4 lần lượt là PFS = 30,5 (tháng) (95% CI: 19,79 - 41,29) và OS = 63,7 tháng (95% CI: 43,42 - 83,93) dài hơn so với PFS trung bình (11,9 tháng; 95% CI: 6,23 - 17,53) và OS trung bình (OS = 19,6 tháng; 95% CI: 12,71 - 26,39) của bệnh nhân ở nhóm CONUT > 4 .

Tiến hành phân tích đa biến để xác định nguy cơ tiến triển bệnh và nguy cơ tử vong ở bệnh nhân đa u tuỷ xương chúng tôi nhận thấy rằng: Nguy cơ tử vong tăng 2,779 lần ở bệnh nhân có điểm CONUT > 4 so với bệnh nhân có điểm CONUT ≤ 4 , sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về nguy cơ tiến triển bệnh theo điểm CONUT, với $p > 0,05$. Kết quả này là phù hợp với kết quả nghiên cứu của Kamiya và cộng sự (2020), bệnh nhân có điểm CONUT > 4 có nguy cơ tử vong tăng 2,364 lần so với bệnh nhân có điểm CONUT ≤ 4 .⁸ Theo Liang và cộng sự (2021), nguy cơ tử vong tăng 2,068 lần ở bệnh nhân có điểm CONUT $> 3,5$ so với bệnh nhân có điểm CONUT $\leq 3,5$, với $p = 0,001$ trong phân

tích đơn biến, tuy nhiên sự khác biệt này không quan sát thấy trong phân tích đa biến.⁹ Nghiên cứu của Zhou và cộng sự (2021) cho thấy nguy cơ tử vong ở bệnh nhân có điểm CONUT > 9 và điểm CONUT 4 - 9 là tăng gấp 6,786 lần và 3,276 lần so với bệnh nhân có điểm CONUT ≤ 3.⁶ Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy điểm CONUT có giá trị dự báo về OS (AUC = 0,677; p = 0,018) với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 59,4% và 75,9%. Tuy nhiên, điểm CONUT không có giá trị trong dự báo PFS (AUC = 0,531 và p = 0,691). Tương tự, theo Liang và cộng sự (2021), giá trị cut off của điểm CONUT trong dự báo về OS của bệnh nhân đa u tủy xương là 3,5 (95% CI: 0,534 - 0,710), với độ nhạy là 55,6% và độ đặc hiệu là 65,8%.⁹ Tương tự, theo Xiong và cộng sự (2024), điểm CONUT có giá trị trong dự báo về PFS và OS ở bệnh nhân đa u tủy xương.⁷

Như vậy, các kết nghiên cứu đều cho thấy chỉ số CONUT cao của bệnh nhân đa u tủy xương tại thời điểm chẩn đoán có liên quan đến hiệu quả đáp ứng điều trị kém, PFS và OS ngắn. Điều này có thể do bệnh nhân có điểm CONUT càng cao thì nồng độ albumin, nồng độ cholesterol hoặc số lượng bạch cầu lympho càng thấp. Albumin là một protein được tổng hợp tại gan, có trọng lượng phân tử thấp, gồm nhiều acid amin. Tổng hợp albumin có thể bị giảm do tế bào ung thư giải phóng các cytokine gây viêm hoặc do tổn thương cá tế bào Kupffer ở gan. Ngoài ra, hoại tử khối u có thể làm tăng tính thấm của mao mạch, từ đó dẫn đến tăng lượng albumin bị mất qua mao mạch.¹² Do đó, trong giai đoạn đầu của bệnh nhân ung thư thì nồng độ albumin trong máu không giảm hoặc giảm ít nhưng khi bệnh tiến triển, nồng độ albumin giảm đáng kể. Do đó, nồng độ albumin trong huyết thanh thấp là một yếu tố tiên lượng xấu ở bệnh nhân ung thư.¹³ Tế bào bạch cầu lympho bao gồm tế bào TCD4, TCD8, tế bào diệt tự nhiên, tế bào T gamma-delta và tế bào B

là những tế bào có chức năng miễn dịch trong cơ thể. Số lượng tế bào lympho giảm có liên quan đến khả năng miễn dịch của cơ thể bị suy giảm, gây ra sự tiến triển của khối u và được xem như là một dấu ấn sinh học để dự đoán khả năng tiến triển bệnh và sống sót của bệnh nhân trong một số bệnh lý ác tính về huyết học.¹¹ Bên cạnh đó, nồng độ cholesterol trong huyết thanh đã được chứng minh có liên quan đến sự phát triển của khối u trong từng giai đoạn. Giảm nồng độ cholesterol toàn phần đã được quan sát thấy ở bệnh nhân bị đa u tủy xương so với nhóm chứng và OS của bệnh nhân đa u tủy xương dài hơn khi nồng độ cholesterol toàn phần cao hơn.²

V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu này có thể cho thấy điểm CONUT là yếu tố có giá trị độc lập trong tiên lượng đối với bệnh nhân bị đa u tủy xương và điểm CONUT cao có thể liên quan đến hiệu quả đáp ứng điều trị kém và thời gian sống còn toàn bộ ngắn. Điểm CONUT là một công cụ đơn giản, dễ thực hiện, ít xâm lấn có thể được sử dụng làm công cụ để sàng lọc và đánh giá tình trạng dinh dưỡng ngay từ thời điểm chẩn đoán của bệnh nhân đa u tủy xương.

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thiện nghiên cứu này chúng tôi xin chân thành cảm ơn Bệnh viện Quân y 103 và các bệnh nhân bị đa u tủy xương đã đồng ý tham gia nghiên cứu trong thời gian từ tháng 1/2013 đến tháng 06/2024.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Van De Donk N, Pawlyn C, Yong K. Multiple myeloma. *Lancet*. 2021; 397 (10272): 410–27.
2. Wang H, Chen B, Shao R, Liu W, Xiong L, Li L, Lu Y. A new prediction model integrated serum lipid profile for patients with multiple

myeloma. *J Cancer*. 2022; 13(6): 1796-1807.

3. De Ulbarri JI, González-Madroño A, de Villar NG, González P, González B, A. Mancha, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutricion hospitalaria*. 2005; 20(1): 38-45.

4. Zhang Y, Chen Q, Lu C, Yu L. Prognostic role of controlling nutritional status score in hematological malignancies. *Hematology*. 2022; 27(1): 653-658.

5. Okamoto S, Ureshino H, Kidoguchi K, Kusaba K, Kizuka-Sano H, Sano H, et al. Clinical impact of the CONUT score in patients with multiple myeloma. *Annals of Hematology*. 2020; 99: 113-119.

6. Zhou X, Lu Y, Xia J, Mao J, Wang J, Guo H. Association between baseline Controlling Nutritional Status score and clinical outcomes of patients with multiple myeloma. *Cancer Biomarkers*. 2021; 32(1): 65-71.

7. Xiong YY, Zhou Q, Chen L, Yu W, Zhang HB, Chen JB. Effects of Pre-Transplant CONUT and Post-Transplant MRD on Prognosis of Patients with Multiple Myeloma after Auto-HSCT. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. Feb 2024; 32(1): 146-154.

8. Kamiya T, Ito C, Fujita Y, Ogura S, Mizuno K, Sakurai A, et al. The prognostic value of the controlling nutritional status score in patients

with multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*. 2020; 61(8): 1894-1900.

9. Liang F, Dong XY, Tang GF, Qi K. M, Chen W, Sang W, et al. Influence of prognostic nutritional index and controlling nutritional status on the prognosis of patients with multiple myeloma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. Apr 14 2021; 42(4): 332-337.

10. Wiernikowski JT, Bernhardt MB. Review of nutritional status, body composition, and effects of antineoplastic drug disposition. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020; 67:e28207.

11. Çağliyan Ga, Hacıoğlu S, Koluman B. Ü, İlkilic K, Nar R, Başer M. N., et al. Is CONUT score a prognostic index in patients with diffuse large cell lymphoma? *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2021; 51(4): 2112-2119.

12. Cengiz1ADEF O, Kocer1ABCDEF B, Sürmeli1B S, Santicky2CE M-J, Soran A. Are pretreatment serum albumin and cholesterol levels prognostic tools in patients with colorectal carcinoma? *Med Sci Monit*. 2006; 12(6): CR240-247.

13. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutrition and cancer*. 2001; 39(2): 210-213.

Summary

ASSOCIATION BETWEEN CONTROLLING NUTRITIONAL STATUS SCORE AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

This study was conducted to determine the relationship between CONUT score and clinical outcomes in patients receiving treatment at Military Hospital 103 for multiple myeloma. A case control study was conducted on 61 patients treated for multiple myeloma at Military Hospital 103 from January 2014 to June 2024. 85.7% of patients in the CONUT \leq 4 group had disease control compared to 73.1% of patients who had disease control in the CONUT $>$ 4 group, with $p = 0.038$. Patients in the CONUT $>$ 4 group were 2,779 times more at risk of passing than those in the CONUT \leq 4 group. Progressions-free survival (PFS) and overall survival (OS) of the CONUT $>$ 4 group were 11.9 months and 19.6 months, respectively, which were statistically significantly shorter compared to PFS (30.5 months) and (OS = 63.7 months) of the CONUT \leq 4 group, with values of $p = 0.041$ and $p = 0.002$, respectively. With $p = 0.018$, the CONUT score's sensitivity, specificity, and AUC for predicting OS were 59.4%, 75.9%, and 0.677, respectively. CONUT score is a factor that could predict the effectiveness of treatment response and OS in patients with multiple myeloma.

Keywords: Multiple myeloma, CONUT (Controlling Nutritional Status), Military Hospital 103.