

RESEARCH ON THE BLOOD CALCIUM LEVEL OF THE LEUKEMIA PATIENTS IN NORTHERN VIETNAM

Nguyen Thy Ngoc^{1*}, Ha Manh Quyet^{2,3}

¹University of Science and Technology of Hanoi - VAST

²Phu Tho General Hospital, ³Graduate University of Science and Technology - VAST

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 22/9/2023	Hypercalcemia are one of the complications commonly reported in many types of solid cancers, but less likely observed in blood cancers or leukemia. This symptom often appears in the accelerated phase of cancer and is associated with poor diagnosis and prognosis. In this research, we studied a number of blood biochemical indicators such as: Glucose, urea, uric acid, total calcium concentrations in the serum of 79 leukemia patients and 261 healthy volunteers collected at Phu Tho Provincial General Hospital and Hospital 103 - Military Medical Academy. Results showed that the patient group had a blood total calcium concentration slightly higher than the control group (2.25 mmol/L compared to 2.15 mmol/L), and this difference was significant ($p=0.00016$). Moreover, there were 3/79 cases of hypercalcemia (Total calcium concentration more than 2.6 mmol/L) among the patient group, whereas no cases in the control group reached this level. Upcoming researchs will focus on the clinical status of these patients. The results of this study will provide better understanding on the pathology of leukemia and more accurately predict tool for the the patient clinical outcome.
Revised: 24/10/2023	
Published: 31/10/2023	
KEYWORDS	
Blood calcium concentration	
Blood cancer	
Blood test	
Hypercalcemia	
Leukemia	

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ CALCI HUYẾT Ở CÁC BỆNH NHÂN LEUKEMIA TẠI MIỀN BẮC VIỆT NAM

Nguyễn Thy Ngọc^{1*}, Hà Mạnh Quyết^{2,3}

¹Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ, ³Học viện Khoa học và Công nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 22/9/2023	Triệu chứng tăng calci huyết là một trong những biến chứng đã được báo cáo hay xảy ra với các dạng ung thư đặc và hiếm gặp hơn ở các dạng ung thư máu hay leukemia. Triệu chứng này thường xuất hiện ở giai đoạn tăng tốc của bệnh và đi kèm với các chẩn đoán và tiên lượng xấu. Trong nghiên cứu này chúng tôi khảo sát một số chỉ số hóa sinh máu như: Nồng độ glucose, urea, acid uric, calci toàn phần trong huyết thanh ở 79 bệnh nhân leukemia và 261 người tình nguyện khỏe mạnh với cấu trúc độ tuổi tương đồng tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ và Bệnh viện 103 – Học viện Quân Y. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân có chỉ số calci huyết nhỉnh hơn so với nhóm đối chứng (2,25 mmol/L so với 2,15 mmol/L) và quan sát này có ý nghĩa thống kê với $p=0,00016$. Đặc biệt trong nhóm bệnh nhân có 3/79 trường hợp bị tăng calci huyết với chỉ số calci lớn hơn 2,6 mmol/L, không có trường hợp nào trong nhóm đối chứng mắc phải hiện tượng trên. Các bệnh nhân này sẽ tiếp tục được theo dõi tình trạng lâm sàng trong các nghiên cứu tiếp theo. Kết quả của nghiên cứu này sẽ góp phần giúp các bác sĩ hiểu hơn về quá trình phát triển của bệnh leukemia và tiên lượng chính xác hơn về trình trạng của bệnh nhân.
Ngày hoàn thiện: 24/10/2023	
Ngày đăng: 31/10/2023	
TỪ KHÓA	
Bệnh bạch cầu	
Nồng độ calci huyết thanh	
Tăng calci huyết	
Ung thư máu	
Xét nghiệm máu	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.8771>

* Corresponding author. Email: nguyen-thy.ngoc@usth.edu.vn

1. Giới thiệu

Tăng calci huyết là hiện tượng tăng nồng độ calci toàn phần trong huyết tương vượt quá mức thông thường, thường dao động trong khoảng 2,1–2,6 mmol/L (8,8–10,7 mg/dL, 4,3–5,2 mEq/L) [1]. Đây là một biến chứng thường hay gặp hơn ở các bệnh nhân ung thư, đặc biệt là các dạng ung thư với khối u rắn như ung thư phổi, ung thư vú, ung thư vùng đầu cổ hay ung thư thực quản [2]. Tỷ lệ bệnh nhân ung thư mắc phải tăng calci huyết hàng năm ước tính rơi vào khoảng 1,46% đến 2,74%; ở các bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối (stage IV) hoặc các bệnh nhân ung thư có tiên lượng xấu, tần suất mắc tăng calci huyết có thể cao gấp 4 lần [3].

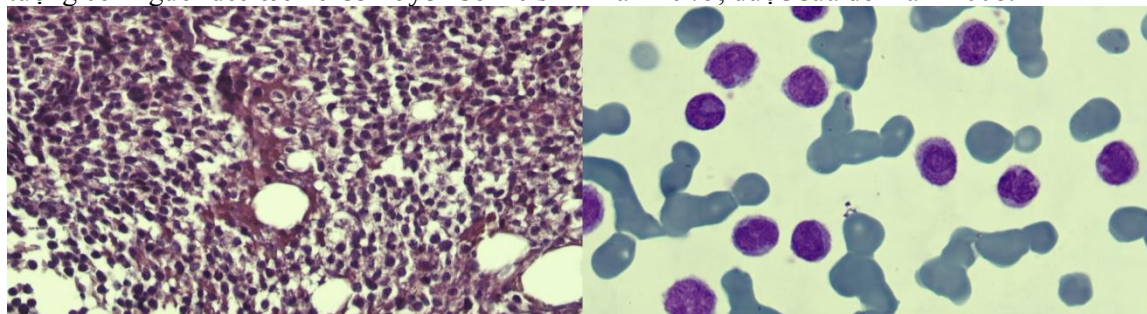
Mặc dù tăng calci huyết thường phổ biến hơn ở những loại ung thư đặc như ung thư vú, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư buồng trứng, tuy nhiên trong một số trường hợp hiện tượng này đã được phát hiện ở các bệnh nhân ung thư máu. Theo ước tính từ các nghiên cứu trên thế giới, có khoảng 10% số ca tăng calci huyết có liên quan đến ung thư được phát hiện ở các bệnh nhân ung thư máu, trong đó một nửa là các bệnh ung thư u lympho (lymphoma) và một nửa là các ca bệnh ung thư tủy (myeloma) và bạch cầu (leukemia) [4]. Trong các nghiên cứu hồi cứu, tỷ lệ tăng calci máu ở tất cả các loại bệnh bạch cầu được ước tính là 2,5% [5]. Tăng calci huyết máu có thể dẫn đến một số triệu chứng khác như: hay khát nước, tiểu rắt, đau đầu, mệt mỏi, mất trí nhớ, buồn nôn, đau cơ xương, loãng xương, loạn nhịp tim, suy thận, một số trường hợp nặng có thể dẫn đến hôn mê, thậm chí tử vong [6]. Tuy nhiên tại Việt Nam, chưa có công trình công bố nào khảo sát về tỷ lệ các bệnh nhân leukemia đi kèm với triệu chứng tăng calci huyết.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát một số chỉ số hóa sinh máu như nồng độ glucose, urea, acid uric, calci toàn phần trong máu ở các bệnh nhân leukemia và so sánh với nhóm người khỏe mạnh đối chứng với cùng cấu trúc độ tuổi. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm xác định tỷ lệ mắc phải triệu chứng tăng calci huyết ở các bệnh nhân leukemia người Việt.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 79 bệnh nhân leukemia và 261 người khỏe mạnh được lấy mẫu ngẫu nhiên tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ và Bệnh viện 103 – Học viện Quân Y. Bệnh nhân leukemia được chẩn đoán dựa trên hình ảnh xét nghiệm huyết tủy đồ với nhân lớn bất thường kèm nhiễm sắc chất méo mó (Hình 1) kết hợp các triệu chứng lâm sàng. Nhóm đối chứng khỏe mạnh được lựa chọn dựa trên những người có kết quả thăm khám sức khỏe định kỳ ổn định, không phát hiện mắc phải căn bệnh nào. Tất cả bệnh nhân leukemia và tình nguyện viên đều đồng ý tham gia nghiên cứu bằng văn bản. Tất cả các thí nghiệm đều được thực hiện theo quy định của pháp luật Việt Nam về quyền lợi của người tham gia vào nghiên cứu và đã được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh của Viện Nghiên cứu Hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội, Việt Nam. Tất cả các quy trình thử nghiệm trên đối tượng con người đều tuân theo Tuyên bố Helsinki năm 1975, được sửa đổi năm 2008.



Hình 1. Hình ảnh sinh thiết huyết tủy đồ của bệnh nhân leukemia dưới kính hiển vi với độ phóng đại 40X (trái) và 100X (phải). Hình ảnh sinh thiết tủy cho thấy sự tăng sinh các tế bào blast với nhân lớn kèm nhiễm sắc chất méo mó ở bệnh nhân leukemia

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp phân tích thống kê dựa trên dữ liệu lâm sàng của bệnh nhân theo phương pháp mô tả cắt ngang. Dữ liệu thu được được phân tích bằng phần mềm phân tích thống kê SPSS phiên bản 23.0. Kiểm định Chi-square và Mann-Whitney được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và bệnh leukemia ở quần thể nghiên cứu.

3. Kết quả và bàn luận

Kết quả nghiên cứu trên quần thể bệnh chứng gồm 79 bệnh nhân leukemia và 261 tình nguyện viên khỏe mạnh cho thấy: Về cấu trúc giới tính, tỷ lệ nam giới trong nhóm bệnh nhân cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (55,7% so với 41,8%) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,029$). Về cấu trúc tuổi, độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân mặc dù có nhỉnh hơn so với nhóm đối chứng khỏe mạnh (49,2 tuổi so với 48,5 tuổi); tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tương tự đối với các chỉ số như nồng độ ure máu, nồng độ glucose máu, nồng độ acid uric máu của nhóm bệnh nhân không có sai khác có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng (Bảng 1).

Bảng 1. Phân bố bệnh theo nhóm tuổi, giới tính và chỉ số hóa sinh máu

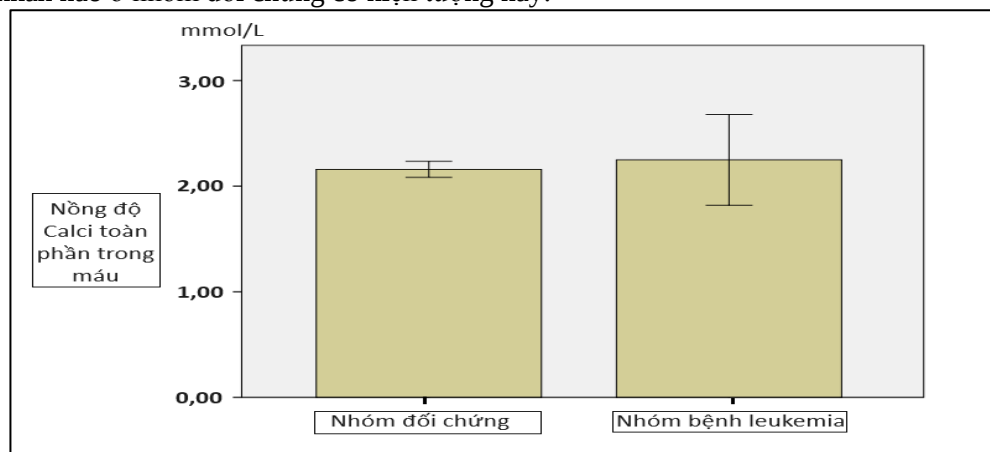
	Đơn vị đo	Giá trị bình thường	Nhóm bệnh nhân	Nhóm đối chứng	p-val
Số lượng (N)	-	-	79	261	-
Giới tính (% Tỷ lệ nam)	-	-	44/79 (55,7%)	109/261 (41,8%)	0,029 ⁽¹⁾
Tuổi (Mean $\pm$ SD)	Năm	-	49,2 $\pm$ 13,2	48,5 $\pm$ 7,3	NS ⁽²⁾
Ure máu (Mean $\pm$ SD)	mmol/L	2,5 – 7,5	4,65 $\pm$ 1,6	4,7 $\pm$ 1,1	NS ⁽²⁾
Glucose máu (Mean $\pm$ SD)	mmol/L	3,9 – 5,5	5,85 $\pm$ 1,43	5,6 $\pm$ 1,1	NS ⁽²⁾
Acid Uric (Mean $\pm$ SD)	μ mol/L	< 420 (Nam) < 360 (Nữ)	353 $\pm$ 117	374 $\pm$ 96,6	NS ⁽²⁾
Calci toàn phần (Mean $\pm$ SD)	mmol/L	2,1 – 2,6	2,25 $\pm$ 0,43	2,15 $\pm$ 0,07	0,00016 ⁽²⁾

Ghi chú: ⁽¹⁾p-val được tính bằng kiểm định Chi-square

⁽²⁾p-val được tính bằng kiểm định Mann-Whitney

NS : Kết quả không có ý nghĩa thống kê

Đối với chỉ số nồng độ calci huyết, nhóm bệnh nhân có chỉ số trung bình nhỉnh hơn so với nhóm đối chứng (2,25 mmol/L so với 2,15 mmol/L) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,00016$) (Hình 2). Bên cạnh đó, ở nhóm bệnh leukemia có 3 bệnh nhân có hiện tượng tăng calci huyết (nồng độ calci toàn phần trong máu > 2,6 mmol/L), chiếm 3,8% (3/79), trong khi không có bệnh nhân nào ở nhóm đối chứng có hiện tượng này.



Hình 2. Nồng độ calci huyết trung bình ở nhóm đối chứng khỏe mạnh và nhóm bệnh nhân leukemia. Error bar được biểu diễn bằng ± 1 lần độ lệch chuẩn. Kết quả cho thấy chỉ số calci huyết ở nhóm bệnh nhân có chỉ số trung bình nhỉnh hơn so với nhóm đối chứng (2,25 mmol/L so với 2,15 mmol/L)

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, tỷ lệ mắc bệnh leukemia là khác nhau tùy thuộc vào từng dạng bệnh và từng quần thể người trên thế giới, tuy nhiên đang có chiều hướng tăng dần từ 354.500 ca mắc mới trong năm 1990 đến 518.500 ca mắc mới trong năm 2017 trên toàn thế giới [7]. Trong đó tỷ lệ mắc bệnh bạch cầu chuẩn hóa theo độ tuổi ở nam cao hơn ở nữ. Ngoài ra, các bệnh nhân nam cũng có tỷ lệ tử vong cao hơn so với các bệnh nhân nữ [8]. Dữ liệu từ nghiên cứu này cũng đã xác nhận những kết quả trên khi tỷ lệ nam bệnh nhân cao hơn nữ khi so sánh với nhóm đối chứng ở cùng địa điểm lấy mẫu.

Hiện tượng tăng calci máu là kết quả của những bất thường trong chu kỳ hình thành, phát triển và thoái hóa của các mô xương. Đây là một hiện tượng rối loạn điện giải thường bắt gặp ở 0,5% số bệnh nhân nhập viện [4]. Các triệu chứng phổ biến của tăng calci huyết có thể bao gồm mệt mỏi, buồn nôn, buồn ngủ, tiểu nhiều, tăng cảm giác khát nước, tiêu chảy, đau bên hông hoặc bên lưng, thậm chí là tình trạng nặng hơn có thể gây rối loạn nhịp tim và dẫn đến thiếu máu cơ tim. Quá trình Calci hóa (hay còn gọi là khoáng hóa) xương là một chu kỳ hình thành xương cân bằng và liên tục được kích thích bởi các nguyên bào xương và sự phân hủy xương (hoặc tái hấp thu) được kích thích thông qua các nguyên bào xương [3]. Y văn thế giới cũng đã ghi nhận một số trường hợp bệnh nhân leukemia đi kèm với triệu chứng tăng calci huyết, hầu hết với tiên lượng xấu: Như 1 bệnh nhân nam 58 tuổi mắc bệnh bạch cầu tủy mãn tính (chronic myeloid leukemia) nhập viện với chỉ số calci huyết 18,6 mg/dL tương đương 4,64 mmol/L, ảnh chụp CT ngực cho thấy các cấu trúc xương và tủy xương bị phá hủy. Bệnh nhân qua đời sau 8 tháng điều trị [9]. Trong các trường hợp khác được ghi lại, các bệnh nhân có tuổi đời trung bình khoảng 44 tuổi, đa số ở trong giai đoạn cuối của bệnh ung thư dòng tủy và ung thư nguyên bào lympho, với trung vị thời gian sống sót khoảng 2 tháng sau chẩn đoán mắc phải hiện tượng tăng calci huyết [10], [11].

Nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tăng calci huyết là do khi tế bào bạch cầu bệnh lý hoặc tế bào u bạch cầu (leukemic cells) tấn công xương và xâm nhập vào mô xương, dẫn đến các hạt khoáng vô cơ, chủ yếu là Calci, được giải phóng vào máu, dẫn đến tăng calcium huyết thanh [12]. Ở các dạng ung thư đặc, một phân tử protein trung gian gọi là PTHrP (parathyroid hormone-related protein) được giải phóng dẫn đến hiện tượng kích thích tái hấp thu Calcium ở thận, đồng thời giải phóng 1 lượng lớn Calcium vào huyết thanh dẫn đến hiện tượng tăng calci huyết [13]. Ở các bệnh ung thư máu, hiện tượng tăng nồng độ PTHrP mặc dù ít phổ biến hơn [10], tuy nhiên có 1 số nghiên cứu đã chỉ ra mức độ biểu hiện mRNA của PTHrP ở các tế bào ung thư bạch cầu trong môi trường in vitro, cũng như tăng biểu hiện ở những bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu tế bào T và ung thư hạch tế bào B [14], [15].

4. Kết luận

Trong nghiên cứu này chúng tôi khảo sát nồng độ calci huyết ở 79 bệnh nhân mắc leukemia và so sánh với nhóm 261 tình nguyện viên đối chứng khỏe mạnh. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân có nồng độ calci huyết trung bình cao hơn so với nhóm đối chứng khỏe mạnh, đặc biệt trong số các bệnh nhân có 3 trường hợp tăng calci huyết (Chỉ số calci toàn phần cao hơn 2,6 mmol/L, chiếm 3,8% số bệnh nhân leukemia). Chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu tình trạng của các bệnh nhân này trong các nghiên cứu tiếp theo để đánh giá mối tương quan giữa nồng độ calci huyết và biểu hiện lâm sàng cũng như tiên lượng của bệnh nhân.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin cảm ơn các bệnh nhân, tình nguyện viên đã đồng ý tham gia cung cấp thông tin cho nghiên cứu này. Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) – Bộ Khoa học và Công nghệ, Việt Nam (Mã số đề tài 108.01-2020.02).

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] S. Minisola, J. Pepe, S. Piemonte, and C. Cipriani, "The diagnosis and management of hypercalcaemia," *Bmj*, vol. 350, 2015, Art. no. h2723.
- [2] S. Jick, L. Li, V. M. Gastanaga, and A. Liede, "Prevalence of hypercalcemia of malignancy among cancer patients in the UK: analysis of the Clinical Practice Research Datalink database," *Cancer epidemiology*, vol. 39, no. 6, pp. 901-907, 2015.
- [3] W. Goldner, "Cancer-Related Hypercalcemia," *Journal of oncology practice*, vol. 12, no. 5, pp. 426-432, 2016.
- [4] N. Sharma, S. Jain, S. Kumari, and S. Varma, "Hypercalcaemia with radiographic abnormalities in chronic myeloid leukaemia," *Postgraduate medical journal*, vol. 74, no. 871, pp. 301-303, 1998.
- [5] G. Tricot, M. A. Boogaerts, A. Broeckaert-Van Orshoven, A. Criel, A. Van Hoof, and H. Van den Berghe, "Hypercalcemia and diffuse osteolytic lesions in the acute phase of chronic myelogenous leukemia. A possible relation between lymphoid transformation and hypercalcemia," *Cancer*, vol. 52, no. 5, pp. 841-845, 1983.
- [6] C. R. Tonon, T. Silva, F. W. L. Pereira, D. A. R. Queiroz, E. L. F. Junior, D. Martins, P. S. Azevedo, M. P. Okoshi, L. A. M. Zornoff, and S. A. R. de Paiva, "A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia," *Medical science monitor: International medical Journal of experimental and clinical research*, vol. 28, 2022, Art. no. e935821.
- [7] Y. Dong, O. Shi, Q. Zeng, X. Lu, W. Wang, Y. Li, and Q. Wang, "Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017," *Experimental hematology & oncology*, vol. 9, pp. 1-11, 2020.
- [8] M. Amini, R. Sharma, and C. Jani, "Gender differences in leukemia outcomes based on health care expenditures using estimates from the GLOBOCAN 2020," *Archives of public health*, vol. 81, no. 1, 2023, Art. no. 151.
- [9] D. Toro-Tobon, S. Agosto, S. Ahmadi, M. Koops, and J. M. Bruder, "Chronic Myeloid Leukemia Associated Hypercalcemia: A Case Report and Literature Review," *The American journal of case reports*, vol. 18, pp. 203-207, 2017.
- [10] J. T. Sargent and O. P. Smith, "Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adults and children with haematological disorders," *British journal of haematology*, vol. 149, no. 4, pp. 465-477, 2010.
- [11] M. Lima, J. Coutinho, L. Bernardo, M. dos Anjos Teixeira, C. Casais, A. Canelhas, L. Queiros, A. Orfao, and B. Justica, "Philadelphia-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia with polymyositis, migratory polyarthrititis and hypercalcemia following a chronic myeloid leukemia," *Annals of hematology*, vol. 81, no. 3, pp. 174-177, 2002.
- [12] A. Trehan, T. Cheetham, and S. Bailey, "Hypercalcemia in acute lymphoblastic leukemia: an overview," *Journal of pediatric hematology/oncology*, vol. 31, no. 6, pp. 424-427, 2009.
- [13] P. J. Donovan, N. Achong, K. Griffin, J. Galligan, C. J. Pretorius, and D. S. McLeod, "PTHrP-mediated hypercalcemia: causes and survival in 138 patients," *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 100, no. 5, pp. 2024-2029, 2015.
- [14] M. Noguchi and K. Oshimi, "Extensive bone marrow necrosis and symptomatic hypercalcemia in B cell blastic transformation of chronic myeloid leukemia: report of a case and review of the literature," *Acta haematologica*, vol. 118, no. 2, pp. 111-116, 2007.
- [15] G. A. Clines and T. A. Guise, "Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone," *Endocrine-related cancer*, vol. 12, no. 3, pp. 549-583, 2005.