

Xây dựng và nội kiểm mô hình tiên lượng tổn thương thận cấp ở bệnh nhân ung thư sau đợt hoá trị cisplatin đầu tiên

Trần Lê Quỳnh Hân¹, Phạm Xuân Dũng², Đỗ Thị Hồng Tươi^{1*}

¹Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh

Summary

This research aims to develop and internally validate a prediction model for acute kidney injury after the first course of cisplatin. Clinical, demographic and treatment-related data were collected from 616 medical charts of patients receiving cisplatin at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. The main outcome was AKI defined by KDIGO or expanded KDIGO criteria. The prediction model was developed using the Bayesian model averaging (BMA) method and Lasso regression. AKI occurred in 12% of patients. Predictive factors in the model included age (OR = 1.06; $p < 0.05$); a history of diabetes mellitus (OR = 2.50; $p < 0.05$); cisplatin dose (OR = 1.01; $p < 0.05$) and intravenous magnesium supplementation (OR = 0.37; $p < 0.05$). A predicted risk could be calculated from the full prediction model or estimated from the graphical score chart. In conclusion, this prediction model can help stratify patients based on risk as well as optimize the patient-centered treatment.

Keywords: Cisplatin, acute kidney injury, prediction model.

Đặt vấn đề

Cisplatin là một trong các thuốc hoá trị ung thư phổ biến nhất tại Việt Nam. Tuy nhiên, độc tính trên thận xảy ra ở 12 - 30% bệnh nhân với biểu hiện lâm sàng quan trọng nhất là tổn thương thận cấp (acute kidney injury – AKI) là thách thức lớn trong điều trị [2, 7]. Việc căn cứ một cách đơn thuần vào các chỉ số nồng độ creatinin huyết thanh (SCr), độ thanh thải creatinin ước tính (eCrCl) hay tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) là không đủ để xét mức độ phù hợp của phác đồ chứa cisplatin trên một bệnh nhân cụ thể khi các yếu tố nguy cơ AKI khác bị bỏ qua [2, 5, 7]. Từ đó, đề tài phát triển mô hình có sự kết hợp, tương tác và hiệu chỉnh lẫn nhau của các yếu tố nguy cơ có thể tiên lượng xác suất xảy ra AKI sau hoá trị đợt đầu bằng cisplatin ở một bệnh nhân cụ thể. Mục tiêu của đề tài là xây dựng và nội kiểm mô hình tiên lượng AKI sau hoá trị cisplatin đợt đầu tiên để góp phần đơn giản hoá quy trình cân nhắc lợi ích – nguy cơ trong lựa chọn bệnh nhân

phù hợp để hoá trị bằng cisplatin sao cho lợi ích đạt được là lớn nhất với nguy cơ AKI thấp nhất.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân trên 18 tuổi, nhập viện Khoa Nội phụ khoa, phổi và Khoa Nội tuyến vú, tiêu hoá, gan, niệu tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ 01/01/2019 đến 30/9/2020; được chẩn đoán ung thư và chỉ định hoá trị cisplatin lần đầu tiên; có ít nhất một giá trị SCr trước và sau hoá trị đợt đầu tiên (đến trước hoá trị đợt 2) được chọn vào nghiên cứu. Bệnh nhân thuộc tiêu chuẩn loại trừ khi đã có bệnh lý về thận, từng được chỉ định cisplatin trước đây hoặc có bị thiếu thông tin về một trong những biến số tuổi, giới tính, tổng liều cisplatin, truyền cisplatin trong nhiều ngày.

Phương pháp nghiên cứu

Đề tài được cấp phép theo Quyết định số 679/HĐĐĐ-ĐHYD và 576/BVUB-HĐĐĐ của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu

Nghiên cứu thiết kế theo phương pháp quan sát theo chuỗi thời gian, hồi cứu trên hồ sơ bệnh án thoả mãn tiêu chuẩn chọn lựa và không có tiêu chuẩn loại trừ. Mẫu nghiên cứu được chọn có chủ đích với cỡ mẫu được tính từ hai

Chịu trách nhiệm: Đỗ Thị Hồng Tươi

Email: hongtuoi@ump.edu.vn

Ngày nhận: 08/6/2021

Ngày phản biện: 16/6/2021

Ngày duyệt bài: 24/8/2021

công thức:

$$n_1 = \left(\frac{1,96}{\delta} \right)^2 \phi(1-\phi) \quad (1)^{[10]}; \quad n_2 = \exp \left(\frac{-0,508 + 0,259 \ln(P) - \ln(MAPE)}{0,544} \right) \quad (2)^{[10]}$$

Trong đó: n : cỡ mẫu tối thiểu tính từ 2 công thức; δ : phạm vi sai số, chọn $\delta = 0,05$; ϕ : tỷ lệ bệnh nhân AKI sau hoá trị cisplatin lần đầu, chọn $\phi = 0,5$ (chưa có nghiên cứu trước đó); P : tổng số tham số dự kiến trong phương trình hồi quy ($P \leq 30$), chọn $P = 10$; MAPE (mean absolute prediction error): sai số tiên lượng trung bình tuyệt đối, chọn MAPE = 0,05.

Từ kết quả tính được, cỡ mẫu tối thiểu là 588 bệnh nhân.

Chỉ tiêu nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu chính là sự xuất hiện AKI ở bệnh nhân ung thư sau đợt hoá trị đầu tiên bằng cisplatin, được định nghĩa theo tiêu chuẩn KDIGO hoặc tiêu chuẩn KDIGO mở rộng. Tiêu chuẩn KDIGO định nghĩa AKI khi bệnh nhân có ít nhất một trong hai tiêu chí: (1) - SCr tăng ít nhất 0,3 mg/dl ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$) so với giá trị nền trong vòng 48 giờ; (2) - SCr tăng ít nhất 50% so với giá trị nền trong vòng 7 ngày. Tiêu chuẩn KDIGO mở rộng định nghĩa AKI khi bệnh nhân có SCr tăng ít nhất 50% so với giá trị nền trong khoảng thời gian kéo dài đến trước đợt hoá trị cisplatin thứ hai. Mức độ tổn thương thận cấp được phân loại theo tiêu chuẩn KDIGO. Giá trị SCr trung bình trong thời gian 7 – 365 ngày trước hoá trị hoặc giá trị thấp nhất trong thời gian 7 ngày nội trú trước khi hoá trị được xác định là giá trị nền^[3].

Biến số

Biến số về đặc điểm của bệnh nhân: giới tính (nam/nữ); tuổi (tại thời điểm hoá trị cisplatin đợt đầu tiên); BMI; tiền sử tăng huyết áp (có/không); tiền sử đái tháo đường (có/không); tiền sử hút thuốc lá (có/không); tiền sử sử dụng thuốc có ảnh hưởng trên chức năng thận (có/không) (các nhóm thuốc lợi tiểu, kháng viêm không steroid, aminoglycosid, ức chế men chuyển (anti-angiotensin converting enzyme inhibitors - ACEI) hoặc kháng thụ thể angiotensin II (angiotensin II receptor blockers - ARB), vancomycin, kháng virus (tenofovir, adefovir); xét nghiệm sinh hoá máu, gồm urea huyết thanh, SCr, eGFR. Biến số về điều trị ung thư: truyền cisplatin trong nhiều ngày (có/không); tổng liều cisplatin (trong đợt hoá trị đầu tiên); chỉ định MgSO_4 trong truyền hoá chất (có/không). Biến số truyền cisplatin trong nhiều ngày được định nghĩa là “có” khi bệnh nhân có chỉ định truyền cisplatin trong ≥ 2 ngày liên tiếp của

một chu kỳ hoá trị. Biến số được thu thập từ hồ sơ bệnh án, ghi nhận vào thời điểm trước ngày thực hiện hoá trị cisplatin đợt đầu tiên. Trong thời gian sau đợt hoá trị đầu tiên đến trước đợt hoá trị thứ hai, các biến số về chỉ số SCr và tiền sử sử dụng thuốc ảnh hưởng chức năng thận tiếp tục được ghi nhận.

Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Minitab phiên bản 19 và phần mềm R phiên bản 3.4.1 với các phần mềm BMA, glmnet, pROC, ResourceSelection, HDCl, rms. Phân tích đơn biến mối liên quan giữa từng biến độc lập với biến cố AKI sau đợt hoá trị đầu tiên bằng cisplatin bằng hồi quy logistic. Xác định biến tiên lượng bằng phương pháp BMA và ước tính hệ số hồi quy của biến tiên lượng bằng hồi quy Lasso tương tự nghiên cứu của Martin - Cleary và CS.^[6] Khả năng tiên lượng đánh giá thông qua: (1) - độ phân định, đo lường bằng diện tích dưới đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic); (2) - độ chính xác, đánh giá bằng kiểm định Hosmer - Lemeshow. Nội kiểm mô hình tiên lượng bằng kỹ thuật bootstrap với số mẫu bootstrap là 500 mẫu. Mô hình được biểu diễn dưới dạng công thức đầy đủ và dạng bảng xác suất. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu

Đề tài thu thập được 727 hồ sơ bệnh án; trong đó, 616 hồ sơ thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Có 74 bệnh nhân (12%) xuất hiện AKI sau hoá trị cisplatin đợt đầu tiên, trong đó 64 bệnh nhân AKI ở mức độ 1, 9 bệnh nhân AKI ở mức độ 2 và chỉ 1 bệnh nhân AKI ở mức độ 3. Không có bệnh nhân nào phải điều trị thay thế thận sau AKI.

Đặc điểm của bệnh nhân

Tỷ lệ nam chiếm 2/3 với độ tuổi trung vị là 52. Tăng huyết áp và đái tháo đường là bệnh mắc kèm phổ biến nhất (khoảng 30%). Ngoài ra, khoảng 20% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá và cứ 3 bệnh nhân thì có 1 người được chỉ định thuốc có ảnh hưởng lên chức năng thận, phổ biến nhất là nhóm lợi tiểu (15,7%) với furosemid chiếm đa số các trường hợp. Chức năng thận nền được đánh giá qua các chỉ số urea, SCr và eGFR với các giá trị trung vị đều thuộc mức bình thường. Chỉ định truyền cisplatin trong nhiều ngày liên tục

(3 - 5 ngày) được thực hiện ở khoảng 33% bệnh nhân với giá trị trung vị của tổng liều là 90 mg/m². Khoảng 57% bệnh nhân được truyền MgSO₄ kèm theo với hoá chất độc tế bào khi hoá trị.

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân

<i>Biến số</i>	<i>Mẫu nghiên cứu (n = 616)</i>
<i>Lâm sàng, cận lâm sàng và tiền sử</i>	
- Giới tính (nam)*	405 (65,7)
- Tuổi (tại thời điểm hoá trị cisplatin đợt đầu tiên) (năm)	52 [44 – 58]
- BMI (kg/m ²)	22,3 (2,0)
- Tăng huyết áp (có)*	180 (29,2)
- Đái tháo đường (có)*	159 (25,8)
- Hút thuốc lá (có)	118 (19,2)
<i>Sử dụng thuốc có ảnh hưởng chức năng thận (có)*</i>	213 (34,6)
- ACEI/ARB	16 (2,6)
- Aminoglycosid	37 (6,0)
- NSAID	43 (7,0)
- Lợi tiểu	97 (15,7)
- Kháng virus (tenofovir, adefovir)	34 (5,5)
<i>Urea huyết thanh (mmol/L)</i>	5,4 [4,2 – 6,8]
- SCr nền (μmol/L)	62,2 [54 – 69,9]
- eGFR nền (ml/phút/1,73m ²)	89,5 [73,1 – 95,6]
<i>Điều trị ung thư</i>	
- Truyền cisplatin trong nhiều ngày (có)*	203 (33,0)
- Tổng liều cisplatin (trong đợt hoá trị đầu tiên) (mg/m ²)	90 [80 – 100]
- MgSO ₄ trong truyền hoá chất (có)*	350 (56,8)

*Ghi chú: Biến định tính, thể hiện bằng tần số (tỷ lệ %). Biến số còn lại là biến định lượng, thể hiện bằng trung bình (độ lệch chuẩn) với biến có phân phối chuẩn hoặc trung vị [khoảng tứ phân vị] với biến không phân phối chuẩn.

Xây dựng và nội kiểm mô hình tiên lượng

Lựa chọn biến số đưa vào xây dựng mô hình tiên lượng dựa trên tham khảo y văn và tính sẵn có của biến số trong hồ sơ bệnh án. Mô hình tiên lượng AKI ở bệnh nhân ung thư sau đợt hoá trị đầu tiên bằng cisplatin được xây dựng dựa trên cơ sở các biến:

- Biến liên tục: Tuổi, eGFR nền và tổng liều

cisplatin.

- Biến phân loại: Giới tính (nam/nữ), tiền sử tăng huyết áp (có/không), tiền sử đái tháo đường (có/không), tiền sử dùng thuốc ảnh hưởng chức năng thận (có/không), truyền cisplatin trong nhiều ngày (có/không), MgSO₄ trong truyền hoá chất (có/không).

Bảng 2. Phân tích đơn biến mối liên quan giữa biến tiên lượng và chỉ tiêu nghiên cứu

<i>Biến số</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>Trị số p</i>
<i>Giới tính nam</i>	1,06 (0,43 – 1,53)	0,104
<i>Tuổi (khi thực hiện đợt hoá trị đầu tiên) (+10 năm)</i>	3,57 (2,33 – 5,46)	< 0,001
<i>Tiền sử tăng huyết áp (có)</i>	2,42 (1,21 – 4,82)	0,013
<i>Tiền sử đái tháo đường (có)</i>	6,53 (2,38 – 10,44)	< 0,001
<i>Tiền sử sử dụng thuốc có ảnh hưởng chức năng thận (có)</i>	0,57 (0,26 – 1,10)	0,095
<i>eGFR nền (+10 ml/phút/1,73 m²)</i>	0,65 (0,54 – 0,79)	< 0,001
<i>Truyền cisplatin trong nhiều ngày (có)</i>	1,21 (0,63 – 2,31)	0,568
<i>Tổng liều cisplatin (+10 mg/m²)</i>	1,31 (1,15 – 1,49)	< 0,001
<i>MgSO₄ trong truyền hoá chất (có)</i>	0,16 (0,08 – 0,30)	< 0,001

Giới tính, tiền sử dùng thuốc ảnh hưởng chức năng thận và truyền cisplatin trong nhiều ngày không có mối liên quan với sự xuất hiện AKI ở bệnh nhân ung thư sau hoá trị lần đầu với cisplatin (p > 0,05). Các biến còn lại có mối liên quan có ý nghĩa (p < 0,05).

Phương pháp BMA được sử dụng để xác định các biến tiên lượng quan trọng trong mô hình hay xác định mô hình tối ưu dựa trên phân tích đa biến bằng hồi quy logistic. Kết quả phân tích bằng BMA cho ra 8 mô hình, trong đó có 5 mô hình là tối ưu nhất.



Biểu đồ 1. Kết quả chọn mô hình tối ưu theo phương pháp BMA

Chiều dài của mỗi dải màu trong biểu đồ 1 tương đương với tần suất xuất hiện của biến tiên lượng tương ứng trong tất cả các mô hình khả dĩ. Biến số màu đỏ có nghĩa là hệ số hồi quy là số dương và màu xanh là số âm. Mô hình xếp số 1 được đánh giá là tốt nhất trong 5 mô hình tối ưu, gồm 4 biến tiên lượng là tuổi, tiền sử đái tháo đường, tổng liều cisplatin và MgSO_4 trong truyền hoá chất. Tần suất xuất hiện của tất cả biến trên đều là 100%; tức kiểm định Wald

đối với các hệ số hồi quy tương ứng có $p < 0,05$. Các mô hình 2, 3, 4 gồm 5 biến tiên lượng. Mô hình 5 có số biến nhiều nhất là 6 biến.

Phương pháp hồi quy Lasso ước tính hệ số hồi quy của các biến tiên lượng trong mô hình 1 với hệ số phạt (regularization penalty) λ tìm được, nhằm hạn chế trường hợp tiên lượng quá khớp (overfitting) trên chính tập dữ liệu dùng để xây dựng mô hình.

Bảng 3. Hệ số hồi quy ước tính

Biến số	Phương pháp ước tính hệ số hồi quy	
	Hồi quy logistic (phương pháp BMA)	Hồi quy Lasso [#]
Tuổi (năm)	0,11417	0,05486 (52)
Tiền sử đái tháo đường (có)	1,41190	0,91774 (35)
Tổng liều cisplatin (mg/m^2)	0,04070	0,01451 (64)
MgSO_4 trong truyền hoá chất (có)	-2,20234	-1,00265 (54)
Hằng số	-10,25919	-4,96315 (52)

[#](x): phần trăm "phạt" hệ số hồi quy bởi hệ số λ lựa chọn so với giá trị ước tính bởi hồi quy logistic

Kết quả cho thấy 4/5 hệ số hồi quy giảm hơn 50% so với giá trị ước tính bởi phương pháp hồi quy logistic thông thường. Độ phân định của mô hình được đánh giá thông qua diện tích dưới đường cong ROC: AUC = 0,9221, 95% CI: 0,8732 - 0,9710. Với AUC > 0,9, mô hình có độ phân định đạt mức tốt. Độ chính xác của mô hình đánh giá bằng kiểm định Hosmer - Lemeshow: $p = 0,092 > 0,05$; mô hình được chấp nhận.

Mô hình tiên lượng được nội kiểm bằng kỹ thuật kiểm định tái chọn mẫu bootstrap nhằm hiệu chỉnh khả năng tiên lượng khi áp dụng

trên quần thể mới: AUC = 0,9210, 95% CI: 0,8729 - 0,9709. Kỹ thuật này tận dụng tối đa toàn bộ mẫu nghiên cứu, bảo đảm khả năng tiên lượng khi áp dụng trên những tập dữ liệu mới. Kết quả cho thấy độ phân định của mô hình sau khi hiệu chỉnh giảm từ 0,9221 xuống 0,9210. Mức độ khác biệt tuyệt đối trung bình (mean absolute error) giữa giá trị tiên lượng và giá trị thực tế là 0,037; mức chênh lệch trong 90% trường hợp nhỏ hơn 0,061. Kết quả gợi ý quá trình chọn biến tiên lượng và khả năng tiên lượng của mô hình trên quần thể bệnh nhân mới đảm bảo tính ổn định và chính xác.

Bảng 4. Mô hình tiên lượng AKI ở bệnh nhân ung thư sau đợt hoá trị cisplatin đầu tiên

Hằng số và biến số	Hệ số hồi quy	OR
Tuổi (năm)	0,05486	1,06
Tiền sử đái tháo đường (có)	0,91774	2,50
Tổng liều cisplatin (mg/m ²)	0,01451	1,01
MgSO ₄ trong truyền hoá chất (có)	-1,00265	0,37
Hằng số	-4,96315	

Công thức: $\text{Logit}(p) = -4,96315 + 0,05486 \times \text{tuổi} + 0,91774 \times \text{tiền sử đái tháo đường} + 0,01451 \times \text{tổng liều cisplatin} - 1,00265 \times \text{MgSO}_4 \text{ trong truyền hoá chất} = k$

Trong đó: “tiền sử đái tháo đường” = 1 (có) hoặc 0 (không); “MgSO₄ trong truyền hoá chất” = 1 (có) hoặc 0 (không).

$$\Rightarrow \text{Xác suất tiên lượng tổn thương thận cấp: } p = \frac{e^k}{1 + e^k}$$

AKI		Tiền sử đái tháo đường (Có)												Tiền sử đái tháo đường (Không)											
		Tổng liều cisplatin												Tổng liều cisplatin											
Tuổi	MgSO ₄	40 đến 50	<50 đến 60	<60 đến 70	<70 đến 80	<80 đến 90	<90 đến 100	<100 đến 110	<110 đến 120	<120 đến 130	<130 đến 140	<140 đến 150	40 đến 50	<50 đến 60	<60 đến 70	<70 đến 80	<80 đến 90	<90 đến 100	<100 đến 110	<110 đến 120	<120 đến 130	<130 đến 140	<140 đến 150		
20 đến 30	Có	0,05	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09	0,10	0,12	0,13	0,15	0,17	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08		
	Không	0,12	0,13	0,15	0,17	0,19	0,21	0,24	0,27	0,30	0,33	0,36	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09	0,10	0,11	0,13	0,14	0,16	0,18		
<30 đến 40	Có	0,08	0,09	0,10	0,12	0,13	0,15	0,17	0,19	0,21	0,24	0,26	0,03	0,04	0,04	0,05	0,06	0,06	0,07	0,08	0,10	0,11	0,13		
	Không	0,19	0,21	0,23	0,26	0,29	0,32	0,35	0,39	0,42	0,46	0,49	0,08	0,10	0,11	0,12	0,14	0,16	0,18	0,20	0,23	0,25	0,28		
<40 đến 50	Có	0,13	0,14	0,16	0,18	0,21	0,23	0,26	0,29	0,32	0,35	0,38	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09	0,11	0,12	0,14	0,16	0,18	0,20		
	Không	0,28	0,31	0,35	0,38	0,41	0,45	0,49	0,52	0,56	0,59	0,63	0,14	0,15	0,17	0,20	0,22	0,25	0,27	0,30	0,34	0,37	0,40		
<50 đến 60	Có	0,20	0,23	0,25	0,28	0,31	0,34	0,38	0,41	0,45	0,48	0,52	0,09	0,10	0,12	0,13	0,15	0,17	0,19	0,22	0,24	0,27	0,30		
	Không	0,41	0,44	0,48	0,52	0,55	0,59	0,62	0,65	0,69	0,72	0,75	0,22	0,24	0,27	0,30	0,33	0,36	0,40	0,43	0,47	0,50	0,54		
<60 đến 70	Có	0,30	0,34	0,37	0,40	0,44	0,47	0,51	0,55	0,58	0,62	0,65	0,15	0,17	0,19	0,21	0,24	0,26	0,29	0,32	0,36	0,39	0,43		
	Không	0,54	0,58	0,61	0,65	0,68	0,71	0,74	0,77	0,79	0,81	0,84	0,32	0,35	0,39	0,42	0,46	0,50	0,53	0,57	0,60	0,64	0,67		

Xác suất xảy ra tổn thương thận cấp sau hoá trị cisplatin đợt đầu tiên:

0 – 0,36

<0,36 – 0,70

<0,70 – 1,00

Biểu đồ 2. Bảng xác suất ước tính nguy cơ AKI sau đợt hoá trị cisplatin đầu tiên

Cách ước tính xác suất AKI từ mô hình được minh hoạ qua ví dụ: bệnh nhân A 56 tuổi, tiền sử đái tháo đường, được hoá trị bằng phác đồ có cisplatin với tổng liều trong đợt hoá trị đầu tiên là 80 mg/m² và không truyền MgSO₄ trong hoá trị. Theo bảng xác suất, bệnh nhân A thuộc về tập hợp được cấu thành từ các phân nhóm: tuổi trong phân nhóm < 50 đến 60, tiền sử

đái tháo đường (có), tổng liều cisplatin trong phân nhóm < 70 đến 80, MgSO₄ (không). Ở chứa xác suất ước tính đại diện của tập hợp này ở vị trí giao của cột thứ 4 (từ trái qua) và hàng thứ 3 (từ dưới lên), nghĩa là xác suất AKI ước tính cho bệnh nhân A là 52%. Theo công thức đầy đủ, bệnh nhân A có xác suất AKI ước tính là 54,7%:

$$\frac{e^k}{1 + e^k} = \frac{e^{-4,96315 + 0,05436 \times 56 + 0,91774 \times 1 + 0,01451 \times 30 + 1,00265 \times 0}}{1 + e^{-4,96315 + 0,05436 \times 56 + 0,91774 \times 1 + 0,01451 \times 30 + 1,00265 \times 0}} = 0,547$$

Đề tài khảo sát AKI chỉ trong đợt hoá trị đầu tiên nhằm xác định vai trò của các yếu tố nguy cơ sau khi loại trừ yếu tố gây nhiễu sau nhiều đợt hoá trị liên tiếp cũng như từ các thay đổi điều trị (giảm liều, trì hoãn hoặc thay đổi phác đồ) do độc tính khác của cisplatin. Các biến số

được lựa chọn đưa vào xây dựng mô hình dựa trên tham khảo từ các nghiên cứu về AKI sau hoá trị cisplatin và một số bối cảnh lâm sàng khác cũng như tính phổ biến hoặc sẵn có trong hồ sơ bệnh án. Trong đề tài, mô hình có 4 biến tiên lượng tương tự nghiên cứu của nhóm

Motwani và thấp hơn 5 biến trong báo cáo của nhóm Higuchi^[1, 9]. Trong đó, có 2 biến lần đầu xuất hiện trong mô hình tiên lượng AKI sau hoá trị bằng cisplatin là tiền sử đái tháo đường và MgSO₄ trong truyền hoá chất phù hợp với báo cáo đái tháo đường là yếu tố nguy cơ của AKI^[8]. Chỉ định MgSO₄ trong truyền hoá chất giảm 63% (OR = 0,37) khả năng mắc AKI trong khoảng 35 - 82,5% đã được báo cáo^[2, 7], phù hợp với thử nghiệm trên động vật cho thấy hạ nồng độ Mg²⁺ máu gây tăng biểu hiện protein OCT2 dẫn đến tăng tích lũy cisplatin tại thận, tăng nguy cơ AKI trong khi bổ sung Mg²⁺ giúp giảm độc tính trên thận của cisplatin^[4]. Giới tính, tiền sử tăng huyết áp, tiền sử dùng thuốc ảnh hưởng chức năng thận, truyền cisplatin trong nhiều ngày không là yếu tố nguy cơ hoặc biến tiên lượng AKI dù đã được báo cáo trong một số nghiên cứu khác^[2, 5, 7] có thể do sự không đồng nhất trong đặc điểm, cỡ mẫu giữa các quần thể.

Đây là báo cáo đầu tiên tại Việt Nam ứng dụng mô hình tiên lượng AKI khi hoá trị cisplatin trên nhiều loại ung thư khác nhau với các biến tiên lượng dễ thu thập trên lâm sàng và dự tính kế hoạch điều trị cho bệnh nhân. Nghiên cứu sử dụng phương pháp BMA xét tất cả mô hình khả dĩ để đưa ra những mô hình tối ưu, khắc phục được vấn đề thừa biến và xác định các biến có liên quan độc lập đến biến phụ thuộc^[11]. Ngoài ra, hồi quy Lasso giúp hạn chế tình trạng tiên lượng “quá khập” của mô hình tiên lượng do khả năng “phạt” hệ số hồi quy của một biến về chính xác giá trị 0, đặc biệt trong trường hợp giữa các biến độc lập có sự liên quan với nhau^[11]. Trình bày mô hình bằng bảng xác suất có ưu điểm là dễ hiểu, dễ sử dụng với các mã màu tạo tính trực quan mặc dù một phần thông tin của các biến tiên lượng liên tục bị mất đi khi buộc phải chuyển đổi về dạng phân nhóm và xác suất ước tính trong mỗi ô của bảng chỉ là giá trị đại diện cho mỗi tập hợp các phân nhóm. Việc sử dụng mô hình tiên lượng nên tối ưu bằng cách linh hoạt kết hợp cả dạng công thức ước tính đầy đủ và bảng xác suất. Nghiên cứu tồn tại một số hạn chế như sử dụng phương pháp hồi cứu trên hồ sơ bệnh án dẫn đến ảnh hưởng khả năng phát hiện biến tiên lượng trong mô hình, chưa xem xét hoạt chất được dùng đồng thời với cisplatin trong phác đồ điều trị hoặc trường hợp bệnh nhân bị bệnh thận mạn có nguy cơ AKI cao. Mô hình tiên lượng cần được ngoại kiểm trên tập dữ liệu độc lập với tập dữ liệu sử dụng xây dựng mô hình để có thể ứng dụng

trong thực tế lâm sàng.

Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng được mô hình tiên lượng AKI sau đợt đầu hoá trị cisplatin có 4 biến tiên lượng gồm tuổi, tổng liều cisplatin, tiền sử đái tháo đường và MgSO₄ trong truyền hoá chất; từ đó giúp tối ưu hoá điều trị dựa trên phân loại nguy cơ AKI.

Tài liệu tham khảo

1. Higuchi K. và T. Yanagawa (2019), “Evaluating dose of cisplatin responsible for causing nephrotoxicity”, *PLoS One*, 14 (4), pp. 1-10.
2. Kidera Y., H. Kawakami, T. Sakiyama et al. (2014), “Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection”, *PLoS One*, 9 (7), pp. 1-10.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012), “KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury”, *Kidney Int.*, 2, pp. 1-138.
4. Kumar G., M. H. Solanki, X. Xue et al. (2017), “Magnesium improves cisplatin-mediated tumor killing while protecting against cisplatin-induced nephrotoxicity”, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 313 (2), pp. 339-350.
5. Liu J. Q., G. Y. Cai, S. Y. Wang et al. (2018), “The characteristics and risk factors for cisplatin-induced acute kidney injury in the elderly”, *Ther. Clin. Risk. Manage.*, 14, pp. 1279-1285.
6. Martin-Cleary C., L. M. Molinero-Casares, A. Ortiz et al. (2021), “Development and internal validation of a prediction model for hospital-acquired acute kidney injury”, *Clin. Kidney J.*, 14 (1), pp. 309-316.
7. Miyoshi T., M. Uoi, F. Omura et al. (2021), “Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity: a multicenter retrospective study”, *Oncol.*, 99 (2), pp. 105-113.
8. Mizuno T., K. Ishikawa, W. Sato et al. (2013), “The risk factors of severe acute kidney injury induced by cisplatin”, *Oncol.*, 85 (6), pp. 364-369.
9. Motwani S. S., G. M. McMahon, B. D. Humphreys et al. (2018), “Development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury after the first course of cisplatin”, *J. Clin. Oncol.*, 36 (7), pp. 682-688.
10. Riley R. D., J. Ensor, K. I. E. Snell et al. (2020), “Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model”, *BMJ*, 368 (March), pp. 1-2.
11. Nguyễn Văn Tuấn (2020), *Mô hình hồi quy và khám phá khoa học*, NXB Tổng hợp thành phố Hồ Chí Minh, tr. 182-198.