

DỰ PHÒNG LOÉT NIÊM MẠC MIỆNG Ở BỆNH NHI UNG THƯ SAU TRUYỀN HÓA CHẤT BẰNG LIỆU PHÁP LÀM LẠNH

Trần Kiêm Hảo¹, Nguyễn Thị Kim Hoa¹, Trần Thị Kim Cúc¹, Nguyễn Hữu Sơn¹

¹Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Loét niêm mạc miệng là một biến chứng thường gặp trong điều trị hóa chất ở trẻ em. Liệu pháp làm lạnh niêm mạc miệng trong quá trình truyền hóa chất giúp làm giảm tỷ lệ và mức độ loét niêm mạc. Chúng tôi thực hiện đề tài này với mục đích: Khảo sát tỷ lệ loét niêm mạc ở bệnh nhi truyền hóa chất, đồng thời so sánh tỷ lệ và mức độ loét giữa hai nhóm có và không có sử dụng liệu pháp làm lạnh niêm mạc miệng

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu có kiểm soát trên 100 bệnh nhi được chẩn đoán ung thư cần điều trị hóa chất tại Trung Tâm Nhi - BVTW Huế từ tháng 4/2018 - 5/2023.

Kết quả: Có 100 bệnh nhi được chẩn đoán mắc các loại ung thư khác nhau, tỷ lệ nam/nữ = 1,43/1. Tuổi trung bình là $7,3 \pm 2,1$ tuổi. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ loét niêm mạc miệng cũng như mức độ loét giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ loét niêm mạc miệng ở nhóm có ngậm đá là 24,0%, trong khi ở nhóm không có ngậm đá là 56,0%. Trong đó, tỷ lệ loét niêm mạc độ I, II, III và IV ở nhóm có ngậm đá lần lượt là 50,0%, 41,7%, 8,3% và 0%. Tỷ lệ loét niêm mạc độ I, II, III và IV ở nhóm không có ngậm đá lần lượt là 28,6%, 50,0%, 17,9% và 3,5%. Thời gian xuất hiện loét niêm mạc miệng ở nhóm không có ngậm đá nhanh hơn nhóm ngậm đá có ý nghĩa thống kê ($5,8 \pm 2,3$ ngày so với $7,2 \pm 1,3$ ngày). Thời gian phục hồi niêm mạc miệng ở nhóm ngậm đá nhanh hơn nhóm không ngậm đá có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ($4,0 \pm 1,5$ ngày so với $7,5 \pm 2,5$ ngày). Nhóm ngậm đá có tỷ lệ sốt và tiêu chảy đi kèm với loét niêm mạc miệng thấp hơn so với những tỷ lệ đó ở nhóm không có ngậm đá có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết luận: Có sự khác biệt rõ giữa tỷ lệ và mức độ loét niêm mạc miệng giữa hai nhóm có và không có ngậm đá trong quá trình truyền hóa chất ở bệnh nhi ung thư.

Từ khóa: Liệu pháp làm lạnh niêm mạc, bệnh nhi ung thư, loét miệng.

ABSTRACT

ORAL CRYOTHERAPY FOR PREVENTION OF CHEMOTHERAPY-INDUCED ORAL MUCOSITIS IN CHILDREN WITH CANCER

Tran Kiem Hao¹, Nguyen Thi Kim Hoa¹, Tran Thi Kim Cuc¹, Nguyen Huu Son¹

Background: Oral mucositis is a common complication in the chemotherapy treatment of children. The oral cryotherapy during the chemotherapy infusion has been found to reduce the incidence and severity of oral mucositis. This study aims to investigate the prevalence of oral mucositis in pediatric patients undergoing chemotherapy and to compare the incidence and severity of mucositis between two groups, one with and one without the use of oral cryotherapy.

Methods: A controlled prospective study was conducted on 100 pediatric patients diagnosed with cancers requiring chemotherapy at the Pediatric Center, Hue Central Hospital from April 2018 to May 2023.

Ngày nhận bài: 03/7/2023. Ngày chỉnh sửa: 05/8/2023. Chấp thuận đăng: 12/8/2023

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Kim Hoa. Email: kimhoa.fmi@gmail.com. SĐT: 0935645836

Dự phòng loét niêm mạc miệng ở bệnh nhi ung thư...

Results: In 100 diagnosed pediatric patients, different types of cancers were observed with a male - to - female ratio of 1.43:1. The mean age was 7.3 ± 2.1 years. Statistically significant differences were found in the incidence and severity of oral mucositis between the two groups ($p < 0.05$). The incidence of oral mucositis in the cryotherapy group was 24.0%, compared to 56.0% in the non - cryotherapy group. Among the cryotherapy group, the incidence of mucositis severity I, II, III, and IV were 50.0%, 41.7%, 8.3%, and 0%, respectively. In the non - cryotherapy group, the incidence of mucositis severity I, II, III, and IV were 28.6%, 50.0%, 17.9%, and 3.5%, respectively. The onset of oral mucositis was significantly earlier in the non - cryotherapy group than in the cryotherapy group (5.8 ± 2.3 days vs. 7.2 ± 1.3 days). The recovery time of oral mucosa was faster in the cryotherapy group than in the non - cryotherapy group with statistical significance (4.0 ± 1.5 days vs. 7.5 ± 2.5 days). The cryotherapy group exhibited lower rates of fever and diarrhea associated with oral mucositis compared to the non - cryotherapy one ($p < 0.05$).

Conclusion: Clear differences found in the incidence and severity of oral mucositis between the group with and without oral mucosal cryotherapy during the chemotherapy process in pediatric cancer patients.

Keyword: Oral cryotherapy, children with cancer, oral mucositis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét niêm mạc miệng là một trong những tác dụng phụ phổ biến và đáng lo ngại nhất của liệu pháp ung thư. Nhiều tác nhân hóa trị liệu và sinh học có thể đóng một vai trò trong viêm niêm mạc, đặc biệt là các hóa chất doxorubicine, methotrexate, busulfan, mephalan, fluorouracil. Loét niêm mạc miệng thường gây đau đớn và có thể ảnh hưởng đến dinh dưỡng và vệ sinh răng miệng, đồng thời làm tăng nguy cơ nhiễm trùng tại chỗ và toàn thân. Loét niêm mạc miệng và đường tiêu hóa thường bị ảnh hưởng đến 100% trên những bệnh nhân dùng hóa chất liều cao hoặc ghép tủy và 80% những bệnh nhân ung thư vùng đầu và cổ phải xạ trị và khoảng 30 - 50% ở những bệnh nhân ung thư nhi đang dùng hóa trị [1, 2].

Trong những năm gần đây, đã có một vài nghiên cứu về liệu pháp làm lạnh niêm mạc miệng giúp phòng ngừa và điều trị viêm niêm mạc [2, 3]. Tuy nhiên, các can thiệp dựa trên bằng chứng vẫn còn hạn chế, đặc biệt là ở bệnh nhân nhi. Vì thế, chúng tôi tiến hành đề tài này với các mục tiêu: (1) Khảo sát tỷ lệ loét niêm mạc miệng ở trẻ bị ung thư đang sử dụng hóa chất. (2) So sánh tỷ lệ và mức độ loét niêm mạc miệng giữa hai nhóm trẻ ung thư có sử dụng liệu pháp ngâm đá và không ngâm đá.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là 100 bệnh nhân mắc các loại ung thư khác nhau đang điều trị tại khoa

nhi UB-HH-GT- BVTU Huế từ tháng 4/2018 - 5/2023.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Trẻ được chẩn đoán ung thư với các loại ung thư khác nhau tại trung tâm nhi khoa, bệnh viện Trung Ương Huế; Tuổi từ 3 - 16.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân dưới 3 tuổi hoặc trên 16 tuổi. Bệnh nhân bị loét niêm mạc miệng trước đó hay bệnh nhân bị bệnh suy giảm miễn dịch tiên phát.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Một nghiên cứu kiểm soát sẽ được thực hiện tại khoa Ung bướu - Trung Tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế, Việt Nam. Trong 100 bệnh nhi sẽ phân thành hai nhóm: Nhóm thực hiện (có tiến hành ngâm đá) và nhóm đối chứng (không có ngâm đá). Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Trong nhóm nghiên cứu, tỷ lệ trẻ nam mắc nhiều hơn trẻ nữ (59,0% so với 41,0%), và trong mỗi nhóm nghiên cứu nhỏ, tỷ lệ trẻ nam vẫn nhiều hơn trẻ nữ, tại nhóm ngâm đá (64,0% so với 36,0%), nhóm không ngâm đá (54,0% so với 46,0%). Tuổi trung bình là $7,3 \pm 2,1$ tuổi. Về phân loại bệnh tật, tỷ lệ trẻ mắc bệnh bạch cầu cấp dòng lympho chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), tiếp đến là nhóm trẻ bị u nguyên bào thần kinh (30%). Tỷ lệ các nhóm bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, sarcoma cơ vân, sarcoma xương và lymphoma non Hodgkin lần lượt là: 15,0%, 5,0% và 5,0%

3.2. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1: Tỷ lệ loét miệng

Biểu hiện	Nhóm ngậm đá		Nhóm không ngậm đá		Nhóm chung		p
	n	%	n	%	n	%	
Loét miệng	12	24,0	28	56,0	40	40,0	0,001
Phân độ loét miệng							
Độ I	6	50,0	8	28,6	14	35,0	0,003
Độ II	5	41,7	14	50,0	19	47,5	
Độ III	1	8,3	5	17,9	6	15,0	
Độ IV	0	0	1	3,5	1	2,5	
Tổng cộng	12	100,0	28	100,0	40	100,0	

Tỷ lệ xuất hiện loét miệng chung trong nhóm nghiên cứu là 40%, trong đó ở nhóm có sử dụng liệu pháp ngậm đá, tỷ lệ loét miệng là 24,0% và nhóm không ngậm đá, tỷ lệ loét miệng là 56,0%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Về mức độ loét miệng, đa phần nhóm ngậm đá có biểu hiện loét miệng độ I (50,0%), loét miệng độ II, chiếm tỷ lệ 41,7%, có 8,3% bệnh nhân loét độ III, và không có bệnh nhân nào có biểu hiện loét miệng độ IV. Trong khi ở nhóm không ngậm đá, tỷ lệ loét miệng chung cao hơn, chiếm tỷ lệ 56,0%, và mức độ loét miệng độ II chiếm tỷ lệ cao nhất 50,0%. Sự khác biệt về tỷ lệ loét khác nhau giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 2: Thời điểm xuất hiện loét miệng

Biểu hiện	Nhóm ngậm đá	Nhóm không ngậm đá	p
Thời điểm xuất hiện loét miệng trung bình cho cả hai nhóm	6,0 ± 2,5 (ngày)		
Thời điểm xuất hiện loét miệng trung bình	7,2 ± 1,3 (ngày)	5,8 ± 2,3 (ngày)	0,04
Thời điểm phục hồi loét miệng trung bình cho cả hai nhóm	7,2 ± 3,0 (ngày)		
Thời điểm phục hồi loét miệng	4,0 ± 1,5 (ngày)	7,5 ± 2,5 (ngày)	0,03

Thời gian xuất hiện loét miệng trung bình và thời điểm phục hồi loét miệng trung bình cho cả hai nhóm lần lượt là 6,0 ± 2,5 (ngày) và 7,2 ± 3,0 (ngày). Thời điểm xuất hiện loét miệng xảy ra muộn hơn ở nhóm có ngậm đá so với nhóm không có ngậm đá (7,2 ± 1,3 ngày so với 5,8 ± 2,3 ngày) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Thời điểm phục hồi loét miệng ở nhóm không có ngậm đá lâu hơn nhóm có ngậm đá (7,5 ± 2,5 ngày so với 4,0 ± 1,5 ngày) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3: Các biểu hiện kèm theo trong loét niêm mạc miệng

Biểu hiện kèm theo với loét miệng	Nhóm ngậm đá (n = 12)		Nhóm không ngậm đá (n = 28)		Nhóm chung (n = 40)		p
	n	%	n	%	n	%	
Sốt	5	41,7	12	42,8	17	42,5	0,03
Tiêu chảy	1	8,3	6	21,4	7	17,5	0,02

Dự phòng loét niêm mạc miệng ở bệnh nhi ung thư...

Trong các bệnh nhân bị loét miệng, nhóm ngậm đá có 41,7% bệnh nhân loét miệng kèm sốt, trong khi tỷ lệ này ở nhóm không ngậm đá là 42,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Và đối với biến chứng tiêu chảy kèm theo loét miệng, tỷ lệ tiêu chảy gặp ở nhóm ngậm đá là 8,3%, trong khi ở nhóm không ngậm đá là 21,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 4: Các biến đổi về xét nghiệm

Biểu hiện	Nhóm ngậm đá có biểu hiện loét miệng (n = 12)	Nhóm không ngậm đá có biểu hiện loét miệng (n = 28)
Giá trị CRP trung bình	$7,5 \pm 2,5$ (mg/dl)	$10,3 \pm 2,3$ (mg/dl)
Giá trị bạch cầu hạt trung bình	$1,4 \pm 0,5 \times 10^9/l$	$1,0 \pm 0,3 \times 10^9/l$

Giá trị bạch cầu hạt trung bình ở nhóm ngậm đá có biểu hiện loét miệng cao hơn so với nhóm không ngậm đá có biểu hiện loét miệng. Giá trị CRP trung bình cao hơn ở nhóm có không ngậm đá có biểu hiện loét miệng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Kết quả cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 1,43/1. Tuổi trung bình là $7,3 \pm 2,1$ tuổi, dao động từ 3-16 tuổi. Tỷ lệ nam cũng chiếm tỷ lệ cao hơn so với nữ trong mỗi nhóm nghiên cứu, tương tự với một số nghiên cứu của các tác giả Fadoo, Uckun [4, 5].

Tỷ lệ bệnh ung thư trong nhóm nghiên cứu bao gồm cả bệnh ung thư máu và các bệnh lý u đặc, trong đó tỷ lệ bị ung thư máu chiếm tỷ lệ cao hơn, phù hợp với mô hình bệnh tật ở trẻ em [6].

4.2. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Bảng 1 cho thấy tỷ lệ loét miệng xảy ra 40% trong toàn bộ nhóm nghiên cứu, phù hợp với tỷ lệ nghiên cứu của các tác giả trên thế giới [7, 8]. Trong đó, nhóm có ngậm đá, tỷ lệ xuất hiện loét miệng ít hơn so với nhóm không có ngậm đá (24,0% so với 56,0%) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Cơ chế có thể được giải thích là do liệu pháp làm lạnh niêm mạc miệng dẫn đến co mạch của các mạch máu niêm mạc miệng, giảm tưới máu đến các mô niêm mạc miệng, và do vậy sẽ làm giảm nồng độ của các tác nhân gây độc tế bào lưu hành trong niêm mạc miệng [9]. Bên cạnh đó, mức độ loét niêm mạc miệng khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm có ngậm đá và không có ngậm đá ($p < 0,05$). Tỷ lệ loét miệng độ I, II, III ở nhóm ngậm đá lần lượt là: 50,0%, 41,7% và 8,3%. Trong khi những tỷ lệ tương ứng đó ở nhóm không có ngậm đá lần lượt là: 28,6%, 50,0%, 17,9%. Bên cạnh đó, nhóm không có ngậm đá còn có 3,5% bệnh nhân có bị loét niêm mạc miệng độ IV. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Daugelaite và Al - Rudayni [2, 3].

Thời điểm xuất hiện loét miệng gặp muộn hơn và phục hồi nhanh hơn ở nhóm có ngậm đá, so với nhóm không có ngậm đá có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ($7,2 \pm 1,3$ ngày so với $5,8 \pm 2,3$ ngày; $4,0 \pm 1,5$ ngày so với $7,5 \pm 2,5$ ngày). Kết quả phù hợp với các tác giả khác trên thế giới [2, 3, 10].

Bên cạnh biểu hiện loét miệng, còn có kết hợp các biểu hiện sốt, và tiêu chảy. Tiêu chảy thường do loét niêm mạc ở ống tiêu hóa. Tỷ lệ sốt và tiêu chảy đi kèm trong nhóm bệnh nhân có ngậm đá bị loét miệng chiếm tỷ lệ thấp hơn so với nhóm bệnh nhân không ngậm đá bị loét niêm mạc miệng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nguyên nhân có thể lý giải là do nhóm bệnh nhân không có ngậm đá có tỷ lệ loét niêm mạc sâu hơn. Những tổn thương niêm mạc sâu là điều kiện làm dễ cho vi khuẩn xâm nhập và gây nên nhiễm trùng [10].

Các giá trị CRP trung bình tăng cao hơn ở nhóm loét niêm mạc miệng không ngậm đá so với nhóm loét miệng có ngậm đá, thể hiện tình trạng nhiễm trùng cao hơn ở nhóm không có ngậm đá. Và ngược lại, chỉ số bạch cầu hạt trung tính ở nhóm loét miệng có ngậm đá cao hơn nhóm loét miệng không có ngậm đá, thể hiện khả năng chống đỡ nhiễm trùng tốt hơn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, và phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trên thế giới [3, 10].

V. KẾT LUẬN

Loét niêm mạc miệng là biến chứng thường gặp trên những bệnh nhân ung thư phải điều trị hóa chất, với tỷ lệ hiện tại trong nhóm nghiên cứu là 40%. Trong đó, tỷ lệ loét miệng ở nhóm có ngậm đá là 24,0% và nhóm không có ngậm đá là 56,0% với $p < 0,05$. Mức độ loét ở nhóm có ngậm đá chủ yếu là loét độ I và II, trong khi ở nhóm không có ngậm đá, có thể gặp các loét nặng hơn, ở độ III, IV ($p < 0,05$). Thời

gian xuất hiện loét muộn hơn và phục hồi nhanh hơn ở nhóm có ngâm đá, so với nhóm không có ngâm đá ($p < 0,05$). Các giá trị CRP tăng cao hơn và số lượng bạch cầu hạt giảm nhiều hơn ở nhóm không có ngâm đá so với nhóm ngâm đá ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Xie Y, Fang X, Hua H, Zhou P. Efficacy and Safety of Chinese Patent Medicine for the Prevention and Treatment of Radiotherapy and Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:812085.
2. Daugelaite G, Uzkuaityte K, Jagelaviciene E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(2).
3. Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Veettil SK, Menon RK. Efficacy of Oral Cryotherapy in the Prevention of Oral Mucositis Associated with Cancer Chemotherapy: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Curr Oncol*. 2021;28(4):2852-2867.
4. Fadoo Z, Nisar I, Yousuf F, Lakhani LS, Ashraf S, Imam U, et al. Clinical features and induction outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in a lower/middle income population: A multi-institutional report from Pakistan. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1700-8.
5. Uckun FM, Gaynon PS, Sensel MG, Nachman J, Trigg ME, Steinherz PG, et al. Clinical features and treatment outcome of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia according to the apparent maturational stage of T-lineage leukemic blasts: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2214-21.
6. Greaves MF, Colman SM, Beard ME, Bradstock K, Cabrera ME, Chen PM, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. *Leukemia*. 1993;7(1):27-34.
7. Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(13):1801-7.
8. Shankar A, Roy S, Bhandari M, Rath GK, Biswas AS, Kanodia R, et al. Current Trends in Management of Oral Mucositis in Cancer Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(8):2019-2026.
9. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3949-3967.
10. Alsulami FJ, Shaheed SU. Oral cryotherapy for management of chemotherapy-induced oral mucositis in haematopoietic cell transplantation: a systematic review. *BMC Cancer*. 2022;22(1):442.