Vietnam Journal of Community Medicine, Vol 63, No 5 (2022) 169-175

THE EFFECT OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY IN TREATING FOR IRRADIATED HEAD AND NECK CANCER PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Do Thi Thu Hien[1,*], Vu Manh Tuan[1,2], Ngo Van Toan[2,3]

[1]*School of Dentistry - No.1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam*
[2]*Hanoi Medical University - No.1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam*
[3]*Hanoi Medical University Hospital - No.1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam*

Received 20/05/2022
Revised 29/06/2022; Accepted 30/07/2022

ABSTRACT

Objectives: To summarize the effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of patients who underwent radiation therapy for head and neck cancer from 1992 to 2022.

Subjects and methods: This systematic review uses the open data sources Pubmed, Google Scholar to search for articles and full-text researches written in English in accordance with the selection criteria.

Results: The number of articles selected and included in the systematic review was 21. The results show that hyperbaric oxygen therapy is effective in reducing xerostomia, however, its effectiveness in reducing risk/accelerating healing process of osteoradionecrosis and improving patients' quality of life has not been agreed.

Conclusion: More well-designed randomized controlled trials with uniform protocols are needed to recommend the use of hyperbaric oxygen therapy for irradiated head and neck cancer patients.

Keywords: Hyperbaric oxygen, head and neck cancer, radiation therapy, systematic review.

*Corressponding author
Email address: catarina.hiendo@gmail.com
Phone number: (+84) 918 745 635
https://doi.org/10.52163/yhc.v63i5.441

TỔNG QUAN HỆ THỐNG VỀ HIỆU QUẢ CỦA Ô XY CAO ÁP TRONG ĐIỀU TRỊ CHO BỆNH NHÂN XẠ TRỊ UNG THƯ ĐẦU MẶT CỔ

Đỗ Thị Thu Hiền[1,*], Vũ Mạnh Tuấn[1,2], Ngô Văn Toàn[2,3]

[1]*Viện Đào tạo Răng Hàm Mặt - Số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam*
[2]*Trường Đại học Y Hà Nội - Số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam*
[3]*Bệnh viện Đại học Y Hà Nội - Số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam*

Ngày nhận bài: 20 tháng 05 năm 2022
Chỉnh sửa ngày: 29 tháng 06 năm 2022; Ngày duyệt đăng: 30 tháng 07 năm 2022

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tổng hợp về hiệu quả của ô xy cao áp trong điều trị cho bệnh nhân xạ trị ung thư đầu mặt cổ giai đoạn 1992-2022.

Đối tượng và phương pháp: Thiết kế nghiên cứu được áp dụng là tổng quan hệ thống, sử dụng các nguồn dữ liệu mở Pubmed, Google Scholar. Đối tượng nghiên cứu là các bài báo, các công trình nghiên cứu toàn văn bằng tiếng Anh phù hợp các tiêu chuẩn lựa chọn.

Kết quả: Số lượng các bài báo được lựa chọn và đưa vào phân tích là 21. Kết quả nghiên cứu cho thấy ô xy cao áp có hiệu quả trong giảm biến chứng khô miệng, tuy vậy, hiệu quả giảm nguy cơ/tăng lành thương tổn thương hoại tử xương sau xạ trị và nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân vẫn chưa được thống nhất.

Kết luận: Cần có thêm những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên được xây dựng chặt chẽ với quy trình thực hiện đồng nhất để có thể khuyến cáo việc sử dụng ô xy cao áp cho bệnh nhân xạ trị ung thư đầu mặt cổ.

Từ khóa: Ô xy cao áp, ung thư đầu mặt cổ, xạ trị, tổng quan hệ thống.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đầu mặt cổ (UTĐMC) được xếp thứ 7 trong những loại ung thư phổ biến nhất trên toàn thế giới vào năm 2018 [1]. UTĐMC thường có các triệu chứng như đau, biến dạng, mất chức năng của hệ đầu mặt cổ, sang chấn tâm lý và có thể tử vong. Xạ trị là một trong những phương pháp điều trị có hiệu quả và đóng một vai trò quan trọng trong điều trị UTĐMC. Tuy nhiên, hậu quả không mong muốn của xạ trị vùng đầu mặt cổ vẫn là một gánh nặng với bệnh nhân và bác sỹ điều trị do có nhiều tác dụng phụ cấp tính, bán cấp và lâu dài.

Liệu pháp ô xy cao áp (HBO) được thực hiện bằng cách cho bệnh nhân hít thở ô xy nồng độ 100% ở áp suất lớn hơn áp suất thông thường từ 1,5 đến 3 lần. Lưu lượng

*Tác giả liên hệ
Email: catarina.hiendo@gmail.com
Điện thoại: (+84) 918 745 635
https://doi.org/10.52163/yhc.v63i5.441

ô xy được cung cấp tăng lên có tác dụng kích thích quá trình hình thành mạch máu tân tạo và tăng cường tốc độ lành thương [2]. Liệu pháp ô xy cao áp hiện nay được ứng dụng như một liệu pháp phòng ngừa và hỗ trợ cho các biến chứng sau xạ trị của UTĐMC. Đã có những nghiên cứu cho thấy việc sử dụng ô xy cao áp trong điều trị bệnh nhân xạ trị ung thư đầu mặt cổ có kết quả khả quan. Ô xy cao áp làm giảm số lượng vi khuẩn (S.Mutans, Lactobacilli) và nấm (C.Albicans), từ đó có khả năng làm giảm tỷ lệ sâu răng do xạ trị [3]. Trong một nghiên cứu gồm 40 bệnh nhân sử dụng HBO trước và sau nhổ răng trong vùng chiếu xạ, sau một năm, tỷ lệ lành thương là 98,5% [4].Việc tổng hợp và đánh giá chính xác về hiệu quả của ô xy cao áp trong điều trị cho bệnh nhân xạ trị UTĐMC là rất cần thiết để đưa ra các bằng chứng giúp cho thực tiễn lâm sàng, giảng dạy và nghiên cứu khoa học. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu tổng quan về hiệu quả của ô xy cao áp trong điều trị cho bệnh nhân xạ trị UTĐMC.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

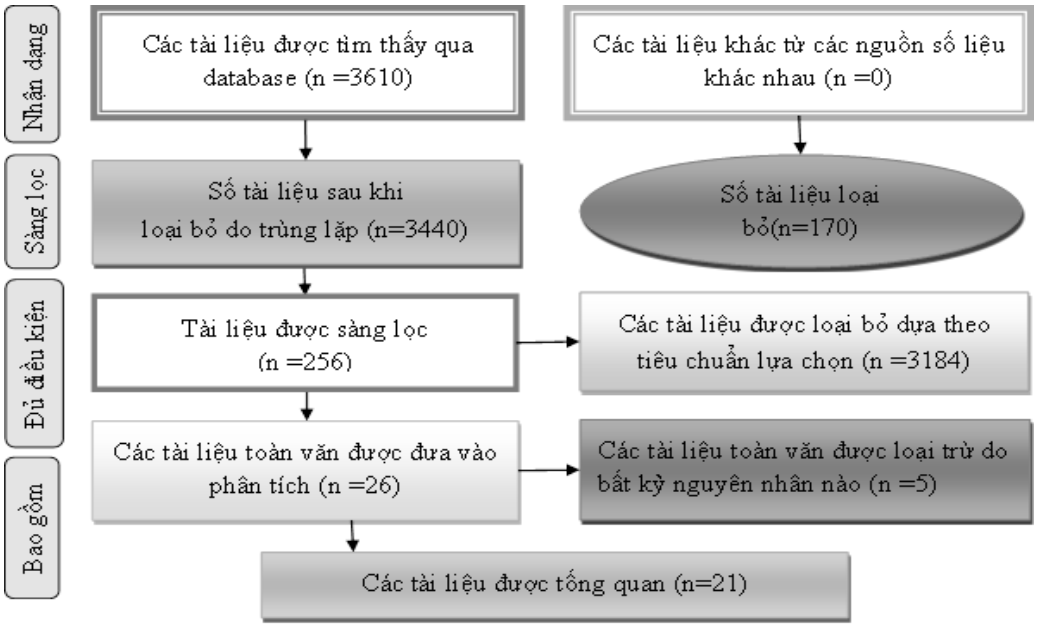
Đối tượng nghiên cứu là các bài báo và công trình nghiên cứu y học về hiệu quả của ô xy cao áp trong điều trị cho bệnh nhân xạ trị UTĐMC trong giai đoạn 1992-2022 trên các nguồn dữ liệu mở như Pubmed và Google Scholar. Các từ khóa được sử dụng bao gồm: *ô xy cao áp, ung thư đầu mặt cổ, xạ trị, khô miệng, hoại tử xương sau xạ trị, chất lượng cuộc sống*; bằng tiếng Anh: "*head and neck cancer OR head and neck neoplasm AND irradiation OR radiation AND hyperbaric oxygen therapy OR hyperbaric oxygenation AND (xerostomia OR osteoradionecrosis OR quality of life)*". Các tiêu chuẩn lựa chọn gồm những nghiên cứu thuần tập tiến cứu hoặc hồi cứu, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng hoặc thử nghiệm lâm sàng không đối chứng trên thế giới đã được xuất bản trên các tạp chí quốc tế sử dụng tiếng Anh từ năm 1992 đến năm 2022. Các tiêu chuẩn loại trừ gồm những nghiên cứu sử dụng ngôn ngữ khác ngoài tiếng Anh và bài báo không lấy được toàn văn.

Các nghiên cứu đưa vào tổng quan sẽ được trích xuất thông tin cơ bản, từ đó có thể tổng hợp về hiệu quả của ô xy cao áp trong giảm khô miệng, giảm nguy cơ biến chứng và tăng lành thương tổn thương hoại tử xương sau xạ trị và nâng cao chất lượng cuộc sống (CLCS) ở bệnh nhân xạ trị UTĐMC. Nghiên cứu đã được Hội đồng chấm đề cương cao học của Viện Đào tạo Răng Hàm Mặt, Trường Đại học Y Hà Nội thông qua nhằm đảm bảo tính khả thi và đạo đức trong nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Quy trình và kết quả tìm kiếm tài liệu

Sơ đồ 1. Sơ đồ PRISMA sử dụng trong tìm kiếm tài liệu [5].



3.2. Hiệu quả của ô xy cao áp trong điều trị cho bệnh nhân xạ trị UTĐMC

Bảng 1. Hiệu quả của ô xy cao áp trong giảm khô miệng

STT	Tác giả	Năm	Thiết kế nghiên cứu	Cỡ mẫu	Giảm khô miệng sau liệu pháp ô xy cao áp	p
1	Gerlache và CS	2008	Thuần tập	21	15%	0,003
2	Harding và CS	2008	Thuần tập	66	7,81	0,038
3	Teguh và CS	2009	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT)	19	Không trình bày số liệu	0,009
4	Cankar và CS	2010	Thuần tập	16	0,69ml/phút	<0,001
5	Forner và CS	2011	Thuần tập	80	0,04ml/phút	<0,001
6	Tahir và CS	2014	Thuần tập	93	64%	0,002

Bảng trên cho thấy HBO có hiệu quả rõ rệt trong giảm biến chứng khô miệng sau xạ trị. Trong 6 nghiên cứu chỉ có 1 nghiên cứu có nhóm chứng. Về quy trình HBO, chỉ có 1 nghiên cứu áp dụng HBO cho cả trước và sau quá trình xạ trị, 5 nghiên cứu còn lại chỉ áp dụng HBO sau kết thúc xạ trị. Phương pháp đánh giá hiệu quả của HBO trong giảm khô miệng chủ yếu là bảng câu hỏi (4 nghiên cứu), có 2 nghiên cứu sử dụng test đo lường lượng nước bọt trước và sau can thiệp.

Bảng 2. Hiệu quả của ô xy cao áp trong giảm nguy cơ/tăng lành thương tổn thương hoại tử xương sau xạ trị

STT	Tác giả	Năm	Thiết kế nghiên cứu	Cỡ mẫu	Tỷ lệ giảm hoại tử xương sau xạ trị sau liệu pháp ô xy cao áp	p
1	Van Merkersteyn và CS	1995	Thuần tập	29	68,96%	-
2	Lambert và CS	1997	Thuần tập	47	-	-
3	London và CS	1998	Thuần tập	16	75%	-
4	Vudiniabola và CS	1999	Thuần tập	37	96% nhóm HBO 85% nhóm chứng	-
5	Maier và CS	2000	Thuần tập	41	65% nhóm HBO 100% nhóm phẫu thuật	-
6	Curi và CS	2000	Thuần tập	18	94,44%	-
7	Annane và CS	2004	RCT	68	19,3% nhóm HBO 32,4% nhóm chứng	0,23
8	Freiberger và CS	2009	Thuần tập	65	88%	<0,001
9	Gupta và CS	2013	Thuần tập	33	91%	-
10	Gavriel và CS	2017	Thuần tập	21	85%	-
11	Dieleman và CS	2017	Thuần tập	27	100%	-
12	Shaw và CS	2019	RCT	144	93,6% nhóm HBO 94,3% nhóm chứng	>0,99
13	Forner và CS	2022	RCT	97	70% nhóm HBO+phẫu thuật 51% nhóm phẫu thuật	0,13

Bảng trên cho thấy hầu hết các nghiên cứu không chỉ ra được ý nghĩa thống kê của việc sử dụng HBO trong ngăn ngừa/điều trị hoại tử xương sau xạ trị. 10 trong 13 nghiên cứu kết luận HBO có hiệu quả ở các mức độ khác nhau đối với tổn thương ORN ở các giai đoạn khác nhau, 3 nghiên cứu cho rằng HBO có hiệu quả không rõ rệt, thậm chí không có hiệu quả với ORN và vì thế không nên được khuyến cáo.

Bảng 3. Hiệu quả của ô xy cao áp trong nâng cao chất lượng cuộc sống

STT	Tác giả	Năm	Thiết kế nghiên cứu	Cỡ mẫu	Chất lượng cuộc sống cải thiện sau liệu pháp ô xy cao áp	p
1	Schoen	2007	Thuần tập	26	59,4±25,8 nhóm HBO 85,4±24,3 nhóm chứng	-
2	Harding	2008	Thuần tập	66	5,56	-
3	Gerlache	2008	Thuần tập	21	84%	-
4	Teguh	2009	RCT	19	Giảm độ dính nước bọt Giảm khô miệng Dễ nuốt Giảm đau miệng	0,01 0,009 0,011 <0,0001
5	Sherlock	2018	Thuần tập	53	Trung bình 13,2 trước HBO Trung bình 16,9 sau HBO	<0,001
6	Forner	2022	RCT	97	21% nhóm HBO + phẫu thuật 41% nhóm phẫu thuật	0,15

Bảng trên cho thấy có 5 nghiên cứu chỉ ra rằng HBO có hiệu quả tốt trong nâng cao chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân xạ trị UTĐMC. Có 1 nghiên cứu RCT kết luận HBO không đem lại lợi ích trong tăng chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Phương pháp được sử dụng để đánh giá hiệu quả của HBO với thay đổi chất lượng cuộc sống là bảng câu hỏi, trong đó các yếu tố được quan tâm là mức độ khô miệng, khả năng nuốt, khả năng ăn uống nơi công cộng, mức độ đau miệng v.v…

3.3. Đánh giá chất lượng các nghiên cứu được phân tích

Bảng 4. Tổng hợp đánh giá chất lượng các nghiên cứu được phân tích

		Số lượng nghiên cứu	Tỷ lệ
Nguy cơ sai số	Cao	10	47,62%
	Trung bình	8	38,09%
	Thấp	3	14,29%
Tính nhất quán	Nhất quán	0	0%
	Không nhất quán	21	100%
Tính trực tiếp của bằng chứng	Trực tiếp	21	100%
	Gián tiếp	0	0%
Tính chính xác	Chính xác	4	19,05%
	Không chính xác	17	80,95%
Sai số xuất bản	Cao	17	80,95%
	Thấp	4	19,05%

Bảng trên cho thấy phần lớn các nghiên cứu được phân tích có nguy cơ sai số cao, tính nhất quán thấp. Chất lượng bằng chứng ở mức thấp.

4. BÀN LUẬN

4.1. Hiệu quả của ô xy cao áp trong điều trị cho bệnh nhân xạ trị UTĐMC

Trong 21 nghiên cứu được phân tích, loại UTĐMC chiếm đa số là ung thư biểu mô vảy. Phần lớn các nghiên cứu không có nhóm chứng, điều này có thể giải thích bởi yếu tố đạo đức sẽ không được đảm bảo nếu trong số các bệnh nhân có những người không được điều trị bằng HBO dẫn tới kết quả không tối ưu.

Hiệu quả của HBO trong giảm chứng khô miệng

Khô miệng là một trong những di chứng lâu dài của xạ trị vì nó gây tổn hại đến các tuyến nước bọt, đặc biệt là tuyến mang tai. Khô miệng không chỉ đi kèm với việc tăng nguy cơ nhiễm trùng khoang miệng mà còn gây khó khăn về nói, nuốt và ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của người bệnh [6].

6 nghiên cứu được phân tích đều kết luận HBO có hiệu quả trong giảm chứng khô miệng ở bệnh nhân xạ trị UTĐMC. Tuy nhiên, việc sử dụng bảng câu hỏi điều tra có thể dẫn đến sự sai lệch do bệnh nhân thường được tư vấn về những biến chứng sau xạ trị, vì vậy có thể họ đã phần nào chấp nhận hậu quả này và vì thế ảnh hưởng tới câu trả lời. Thêm vào đó, sự thông dụng của xạ trị 3 chiều (3D) và xạ trị điều biến liều (IRMT) đã cho phép giảm liều lượng hấp thu vào các tuyến nước bọt, dẫn đến giảm đáng kể cả về tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của biến chứng khô miệng [7]. Vì vậy kết quả từ các nghiên cứu có thể không hoàn toàn là hiệu quả do HBO mang lại.

Hiệu quả của HBO trong giảm nguy cơ/tăng lành thương tổn thương hoại tử xương sau xạ trị

Hoại tử xương sau xạ trị (ORN) là kết quả của việc thiếu máu cục bộ liên quan đến hoại tử mô mềm mà không có sự hiện diện của khối u [8]. ORN có thể phát triển trong một thời gian dài mà không được phát hiện nếu được che phủ bởi mô mềm sống. Ở giai đoạn tiến triển, ORN có thể gây đau, khít hàm, lỗ dò và sẹo, mất tổ chức cứng và mềm, thậm chí gãy xương [9].

Bảng 2 cho thấy có 10 trong tổng số 13 nghiên cứu kết luận HBO mang lại hiệu quả ở các mức độ khác nhau đối với tổn thương ORN ở các giai đoạn khác nhau. 3 nghiên cứu RCT ngược lại cho rằng HBO không có hoặc có hiệu quả không rõ rệt với ORN. Nghiên cứu của Forner có tỷ lệ bệnh nhân bỏ điều trị lên tới 33%. Điều này có thể giải thích bởi việc tham gia đầy đủ 30 buổi HBO đối với những bệnh nhân có điều kiện sức khỏe bị ảnh hưởng bởi các phương pháp điều trị ung thư là một trở ngại không nhỏ. Nghiên cứu của Annane gặp phải nhiều chỉ trích về thiết kế nghiên cứu, cụ thể là về các tiêu chí chẩn đoán và phân loại ORN. Vấn đề trái chiều lớn nhất đó là sự không nhất quán với hướng dẫn sử dụng HBO, trong đó Annane sử dụng HBO như một phương pháp riêng lẻ chứ không phải như một liệu pháp hỗ trợ đi kèm các phương pháp khác để điều trị ORN.

Hiệu quả của HBO trong nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân xạ trị UTĐMC

Bệnh nhân xạ trị UTĐMC có thể bị suy giảm sức khỏe răng miệng đáng kể. Không chỉ tăng khả năng bị sâu răng và bệnh nha chu, những thay đổi vĩnh viễn về chức năng và cảm giác làm giảm chức năng sống cơ bản của người bệnh. Các biến đổi mô mềm thường thấy có thể kể đến viêm niêm mạc miệng, nhiễm nấm Candida hầu họng, rối loạn cảm giác thần kinh v.v… dẫn tới đau, thay đổi vị giác, khó nuốt, xơ hóa, về lâu dài có thể khiến bệnh nhân suy dinh dưỡng và làm giảm chất lượng cuộc sống đáng kể [10].

Bảng 3 cho thấy có 5 tác giả kết luận HBO có hiệu quả nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân xạ trị UTĐMC. Forner ngược lại cho rằng việc sử dụng HBO không mang lại lợi ích nào rõ rệt, tuy vậy tác giả cũng không loại trừ khả năng nghiên cứu của mình mắc sai lầm loại II và vì thế không thể đưa ra khuyến nghị không sử dụng HBO.

4.2. Chất lượng các nghiên cứu được phân tích

Bảng 4 cho thấy phần lớn các nghiên cứu có nguy cơ sai số cao, nhiều yếu tố gây nhiễu cũng như thiếu sự nhất quán trong định nghĩa, phân loại bệnh cũng như quy trình áp dụng HBO trong thiết kế nghiên cứu. Điều này dẫn đến chất lượng bằng chứng ở mức thấp và vì vậy cần có những nghiên cứu thiết kế chặt chẽ hơn để có thể kết luận về hiệu quả của HBO trong điều trị cho bệnh nhân xạ trị UTĐMC.

5. KẾT LUẬN

Số lượng bài báo đủ tiêu chuẩn đưa vào tổng quan bao gồm 21 bài báo. Kết quả tổng hợp và phân tích cho thấy HBO có hiệu quả cao trong giảm khô miệng cho bệnh nhân xạ trị UTĐMC. Các lợi ích giảm nguy cơ/ tăng lành thương tổn thương hoại tử xương sau xạ trị và nâng cao chất lượng cuộc sống của HBO vẫn còn chưa thống nhất. Cần có thêm những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên được xây dựng chặt chẽ với quy trình thực hiện đồng nhất để có thể khuyến cáo việc sử dụng HBO cho bệnh nhân xạ trị UTĐMC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018; 68(6): 394–424.

[2] Gupta H, Hyperbaric Oxygen Therapy: Mechanism of Action and its Application in Periodontics: A Review, International Journal of Oral Implantology & Clinical Research, 2018; 9(1-3): 11–16.

[3] Cankar K, Finderle Z, Jan J, The Effect of Hyperbaric Oxygenation on Postradiation Xerostomia and Saliva in Patients with Head and Neck Tumours, Caries Research, 2011; 45(2): 136–141.

[4] Chavez JA, Adkinson CD, Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: outcomes and complications, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2001; 59(5): 518–522.

[5] PRISMA. https://prisma-statement.org//PRISMA Statement/ FlowDiagram. Accessed 28 June 2022.

[6] Beech N, Robinson S, Porceddu S et al., Dental management of patients irradiated for head and neck cancer, Australian Dental Journal, 2014; 59(1): 20–28.

[7] Fakhry C, Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial, Journal of the National Cancer Institute, 2008; 100(4): 261–269.

[8] Agrawal N, Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1, Science, 2011; 333(6046): 1154–1157.

[9] D'Souza G, Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer, The New England Journal of Medicine, 2007; 356(19): 1944–1956.

[10] Halyard MY, Does zinc sulfate prevent therapy-induced taste alterations in head and neck cancer patients? Results of phase III double-blind, placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N01C4), International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2007; vol. 67(5): 1318–1322.