

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

TRẦN ĐÌNH THIẾT

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM NHIỄM NẤM MIỆNG VÀ
CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ
VÙNG ĐẦU CỔ CÓ CHỈ ĐỊNH HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

TRẦN ĐÌNH THIẾT

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM NHIỄM NẤM MIỆNG VÀ
CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ
VÙNG ĐẦU CỔ CÓ CHỈ ĐỊNH HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI

NGÀNH: UNG THƯ

MÃ SỐ: 9 72 01 08

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

1. PGS. TS. Đỗ Ngọc Ánh

2. GS. TS. Nguyễn Văn Ba

HÀ NỘI - 2025

LỜI CẢM ƠN

Để có được luận án như ngày hôm nay, tôi xin chân thành cảm ơn tới:

Đảng ủy, Ban giám đốc Học viện Quân y; Đảng ủy, Ban giám đốc bệnh viện Quân y 103; Phòng sau đại học, Hệ sau đại học, Bộ môn - Trung tâm Ung bướu đã tạo điều kiện cho tôi được học tập và nghiên cứu.

Ban lãnh đạo các Bệnh viện Quân y 103, Trung ương Quân đội 108, Ung bướu Hà Nội và Tai Mũi Họng Trung ương và các khoa phòng liên quan là nơi tôi học tập và thực hiện lấy số liệu cho luận án đã tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi thực hiện nghiên cứu và hoàn thành luận án.

PGS. TS. Đỗ Ngọc Ánh và GS. TS. Nguyễn Văn Ba - hai người Thầy đã tận tình truyền đạt kiến thức, kinh nghiệm thực hành và nghiên cứu; trực tiếp hướng dẫn, động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới toàn thể các thầy cô đã tận tình giảng dạy, hướng dẫn, đóng góp ý kiến và truyền đạt những kinh nghiệm quý báu giúp tôi trong quá trình học tập cũng như trong quá trình hoàn thiện luận án.

Xin bày tỏ sự biết ơn tới những bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ, những người đã dành thời gian cung cấp thông tin, bệnh phẩm để giúp tôi hoàn thành luận án.

Cuối cùng tôi xin cảm ơn gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã tận tình giúp đỡ, chia sẻ, động viên, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày tháng 12 năm 2025

Trần Đình Thiét

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan luận án “*Nghiên cứu đặc điểm nhiễm nấm miệng và chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời*” là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nghiên cứu có nguồn gốc rõ ràng và trung thực do chính tôi thực hiện, thu thập, xử lý và chưa công bố trong bất kỳ công trình nào.

Nếu có sai sót tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Hà Nội, ngày tháng 12 năm 2025

Tác giả luận án

Trần Đình Thiết

MỤC LỤC

Lời cảm ơn

Lời cam đoan

Danh mục chữ viết tắt

Danh mục bảng

Danh mục hình

Danh mục biểu đồ

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3

1.1. Một số vấn đề chung về ung thư vùng đầu cổ 3

1.1.1. Tình hình ung thư vùng đầu cổ trên thế giới và Việt Nam3

1.1.2. Yếu tố nguy cơ4

1.1.3. Chẩn đoán và điều trị ung thư vùng đầu cổ.....7

1.1.4. Tác dụng không mong muốn của điều trị ung thư.....14

1.2. Nhiễm nấm miệng và tổn thương khoang miệng do nấm 18

1.2.1. Căn nguyên và tổn thương khoang miệng do nấm.....18

1.2.2. Tỷ lệ nhiễm và các yếu tố nguy cơ nhiễm nấm miệng.....20

1.2.3. Dự phòng và điều trị nhiễm nấm miệng23

1.3. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ..... 27

1.3.1. Khái niệm về chất lượng cuộc sống.....27

1.3.2. Một số công cụ đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ28

1.4. Các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam liên quan đến đề tài..... 30

1.4.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới30

1.4.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam.....34

Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 37

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu 37

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....37

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	37
2.1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	37
2.2. Nội dung nghiên cứu	38
2.3. Phương pháp nghiên cứu	38
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu	39
2.3.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu nghiên cứu	39
2.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu	40
2.4.1. Thu thập thông tin đối tượng nghiên cứu	40
2.4.2. Khám lâm sàng và thu thập dịch khoang miệng	40
2.4.3. Xác định nhiễm nấm khoang miệng	42
2.4.4. Kỹ thuật xét nghiệm một số chỉ số cận lâm sàng	44
2.4.5. Kỹ thuật hóa xạ trị	44
2.4.6. Các kỹ thuật sinh học phân tử xác định loài nấm	46
2.4.7. Chăm sóc và điều trị nấm miệng	49
2.4.8. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ	50
2.5. Các biến số, chỉ số nghiên cứu	53
2.5.1. Biến số nghiên cứu	53
2.5.2. Các chỉ số nghiên cứu và cách xác định	59
2.6. Xử lý và phân tích số liệu	61
2.7. Sai số và loại trừ sai số	62
2.8. Đạo đức trong nghiên cứu	63
Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	65
3.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	65
3.2. Đặc điểm nhiễm nấm miệng, thành phần loài và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ	70
3.2.1. Một số đặc điểm nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ	70

3.2.2. Thành phần loài nấm phân lập từ miệng bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ.....	76
3.2.3. Một số yếu tố liên quan với tình trạng nhiễm nấm Candida khoang miệng bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ.....	83
3.3. Ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm miệng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời	87
3.3.1. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời sử dụng thang đo QLQ-C30	87
3.3.2. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời sử dụng thang đo QLQ-HN43	97
Chương 4 BÀN LUẬN	107
4.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	107
4.2. Đặc điểm nhiễm nấm miệng, thành phần loài và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ.....	111
4.2.1. Tỷ lệ nhiễm nấm miệng.....	111
4.2.2. Thành phần loài nấm	113
4.2.3. Một số yếu tố liên quan với tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời.....	116
4.3. Ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm miệng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời	123
4.3.1. Điểm tổng trạng Karnofsky	123
4.3.2. Chất lượng cuộc sống theo thang đo QLQ-C30	126
4.3.3. Chất lượng cuộc sống theo thang đo QLQ-HN43.....	133
KẾT LUẬN.....	141
KIẾN NGHỊ	143
NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN	

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU
CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
1	AJCC	American Joint Committee on Cancer (Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ)
2	ASCO	American Society of Clinical Oncology (Hiệp hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ)
3	ASR	Age-Standardized Rate (Tỷ lệ mắc chuẩn hóa theo tuổi)
4	BC	Bạch cầu
5	BN	Bệnh nhân
6	CCI	Charlson Comorbidity Index (Chỉ số bệnh đồng mắc Charlson)
7	CLCS	Chất lượng cuộc sống
8	CLVT	Chụp cắt lớp vi tính
9	CTCAE	The Common Terminology Criteria for Adverse Events
10	DAHANCA	Danish Head and Neck Cancer Database
11	EBV	Epstein Barr virus
12	ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
13	EGFR	Epidermal growth factor receptor (Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì)
14	EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư châu Âu)
15	EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
16	EORTC QLQ-HN43	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer module (43 items)
17	FDA	Food and Drug Administration (Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ)
18	GLOBOCAN	Global Cancer Observatory

TT	Phân viết tắt	Phân viết đầy đủ
19	HaNDLE-on-QoL	Head and Neck Database Listing Evidence on Quality of Life (Cơ sở dữ liệu tổng hợp các công bố về chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ)
20	HHV	Human herpesvirus
21	HPV	Human papillomavirus
22	IARC	International Agency for Research on Cancer (Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế)
23	IDSA	Infectious Diseases Society of America (Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ)
24	IMRT	Intensity modulated radiation therapy (Xạ trị điều biến liều)
25	KPS	Karnofsky Performance Status (Điểm tổng trạng Karnofsky)
26	MRI	Magnetic resonance imaging (Cộng hưởng từ)
27	PCR	Polymerase chain reaction (Phản ứng chuỗi polymerase)
28	PET	Positron Emission Tomography (Chụp cắt lớp phát xạ positron)
29	SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Chụp cắt lớp phát xạ đơn photon)
30	UT	Ung thư
31	UTBM	Ung thư biểu mô
32	UTĐC	Ung thư vùng đầu cổ
33	WHO	World Health Organisation (Tổ chức Y tế Thế giới)

DANH MỤC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
Bảng 2.1.	Kích thước sản phẩm PCR với cặp môi ITS1, ITS4 và các mảnh cắt bằng enzyme <i>MspI</i>	48
Bảng 2.2.	Bố cục của Bộ câu hỏi QLQ-C30.....	50
Bảng 2.3.	Bố cục của Bộ câu hỏi EORTC QLQ-HN43.....	51
Bảng 2.4.	Các biến số, cách đo lường và phương pháp thu thập.....	53
Bảng 3.1.	Phân bố giới tính của đối tượng nghiên cứu.....	65
Bảng 3.2.	Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu	65
Bảng 3.3.	Đặc điểm dân tộc, nghề nghiệp và học vấn của đối tượng nghiên cứu	67
Bảng 3.4.	Tiền sử hút thuốc, mắc bệnh kết hợp, thói quen vệ sinh răng miệng và sử dụng dụng cụ phục hình răng	68
Bảng 3.5.	Vị trí xuất hiện ung thư vùng đầu cổ	69
Bảng 3.6.	Phân bố giai đoạn ung thư vùng đầu cổ	70
Bảng 3.7.	Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở đối tượng nghiên cứu tại các bệnh viện.....	71
Bảng 3.8.	Phân bố tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở BN UTĐC theo giới tính	72
Bảng 3.9.	Phân bố tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC theo tình trạng di căn hạch cổ.....	73
Bảng 3.10.	Phân bố tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC theo loại ung thư.....	73
Bảng 3.11.	Tần suất xuất hiện tổn thương khoang miệng và mắc bệnh nấm miệng ở đối tượng nghiên cứu	74
Bảng 3.12.	Tần suất các mức độ tổn thương khoang miệng ở BN bị bệnh nấm miệng (n = 75).....	76
Bảng 3.13.	Tình trạng đơn nhiễm, đồng nhiễm nấm ở khoang miệng bệnh nhân UTĐC	77

Bảng	Tên bảng	Trang
Bảng 3.14.	Phân bố nấm <i>C. albicans</i> và non- <i>C. albicans</i> theo một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n = 82).....	82
Bảng 3.15.	Liên quan giữa đặc điểm nhân khẩu học và nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC	83
Bảng 3.16.	Liên quan giữa một số yếu tố tiền sử, thực hành vệ sinh răng miệng với tình trạng nhiễm nấm miệng	84
Bảng 3.17.	Liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng với tình trạng nhiễm nấm miệng BN UTĐC	85
Bảng 3.18.	Liên quan giữa một số chỉ số cận lâm sàng với tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC	86
Bảng 3.19.	Phân bố điểm tổng trạng Karnofsky (KPS) theo tình trạng nhiễm nấm và hóa xạ trị đồng thời.....	87
Bảng 3.20.	Đặc điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTĐC sử dụng thang đo QLQ-C30.....	88
Bảng 3.21.	So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC theo nhóm điểm Karnofsky (KPS).....	89
Bảng 3.22.	So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC nhiễm và không nhiễm nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-C30.....	90
Bảng 3.23.	So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC có và không có bệnh nấm miệng do nấm sử dụng thang đo QLQ-C30.....	91
Bảng 3.24.	So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị và chưa hóa xạ trị sử dụng thang đo QLQ-C30.....	92
Bảng 3.25.	So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị có nhiễm nấm miệng và không nhiễm nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-C30.....	93
Bảng 3.26.	So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC chưa hóa xạ trị có nhiễm nấm miệng và không nhiễm nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-C30.....	94

Bảng	Tên bảng	Trang
Bảng 3.27.	So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC nhiễm nấm miệng đã hóa xạ trị và chưa hóa xạ trị sử dụng thang đo QLQ-C30	95
Bảng 3.28.	So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC không nhiễm nấm miệng đã hóa xạ trị và chưa hóa xạ trị sử dụng thang đo QLQ-C30	96
Bảng 3.29.	Đặc điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTĐC sử dụng thang đo QLQ-HN43 (n = 156).....	97
Bảng 3.30.	So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC sử dụng thang đo QLQ-HN43 theo nhóm điểm Karnofsky (KPS).....	98
Bảng 3.31.	So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC nhiễm và không nhiễm nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-HN43.....	99
Bảng 3.32.	So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC có và không có bệnh nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-HN43.....	100
Bảng 3.33.	So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị và chưa hóa xạ trị sử dụng thang đo QLQ-HN43.....	101
Bảng 3.34.	So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị, nhiễm nấm và chưa hóa xạ trị	102
Bảng 3.35.	So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị có nhiễm nấm miệng và không nhiễm nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-HN43.....	103
Bảng 3.36.	So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC chưa hóa xạ trị có nhiễm nấm miệng và không nhiễm nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-HN43.....	104
Bảng 3.37.	So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC nhiễm nấm miệng đã hóa xạ trị và chưa hóa xạ trị sử dụng thang đo QLQ-HN43.....	105
Bảng 3.38.	So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC không nhiễm nấm miệng đã hóa xạ trị và chưa hóa xạ trị sử dụng thang đo QLQ-HN43	106

DANH MỤC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
Hình 1.1.	Tổn thương viêm niêm mạc miệng ở bệnh nhân được xạ trị vùng đầu cổ	15
Hình 1.2.	Hình ảnh viêm niêm mạc lan rộng toàn bộ	17
Hình 1.3.	Hình ảnh tưa miệng do nấm <i>Candida</i>	20
Hình 2.1.	Minh họa nhận diện màu sắc của các loài nấm <i>Candida</i> bằng môi trường CHROMagar™ <i>Candida</i>	43
Hình 2.2.	Máy gia tốc xạ trị ELEKTA.....	45
Hình 2.3.	Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.....	64
Hình 3.1.	Minh họa hình ảnh sợi nấm giả quan sát được từ tiêu bản soi tươi của bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ nhiễm nấm miệng.....	71
Hình 3.2.	Minh họa hình ảnh màu sắc khuẩn lạc nấm trên môi trường CHROMagar™ <i>Candida</i> của bệnh nhân đồng nhiễm 4 loài nấm	72
Hình 3.3.	Kết quả xác định loài nấm men phân lập từ khoang miệng bệnh nhân UTĐC bằng nuôi cấy trên môi trường ChromAgar™ <i>Candida</i>	76
Hình 3.4.	Minh họa kết quả điện di trên gel agarose sản phẩm PCR khi chạy với 2 môi ITS1 và ITS4.....	78
Hình 3.5.	Minh họa kết quả điện di trên gel agarose sản phẩm cắt giới hạn sản phẩm PCR bằng enzyme MspI của một số chủng nấm	78
Hình 3.6.	Minh họa kết quả giải trình tự với môi ITS5 một số chủng nấm men phân lập từ miệng bệnh nhân UTĐC	80
Hình 3.7.	Cây phả hệ xác định mối quan hệ phát sinh loài của các chủng nấm men thu thập được dựa vào trình tự đoạn ITS1 – 5.8S – ITS2	81

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
Biểu đồ 3.1.	Tỷ lệ các nhóm tuổi của bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ.....	66
Biểu đồ 3.2.	Tình trạng di căn hạch ở đối tượng nghiên cứu	66
Biểu đồ 3.3.	Phân bố các loại UTĐC theo kết quả mô bệnh học	69
Biểu đồ 3.4.	Tỷ lệ nhiễm nấm miệng chung ở bệnh nhân nghiên cứu	70
Biểu đồ 3.5.	Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở hai nhóm bệnh nhân chưa được và đã được hóa xạ trị đồng thời	74
Biểu đồ 3.6.	Các hình thái tổn thương khoang miệng do nấm ở bệnh nhân UTĐC (n = 75)	75
Biểu đồ 3.7.	Phân bố tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC theo thời điểm điều trị hóa xạ trị đồng thời (n = 156)	75
Biểu đồ 3.8.	Phân bố các loài nấm phân lập từ miệng bệnh nhân UTĐC	80
Biểu đồ 3.9.	Phân bố điểm Karnofsky (KPS) của bệnh nhân UTĐC	87

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vùng đầu cổ (UTĐC) bao gồm nhiều loại bệnh lý ác tính phát sinh từ khoang miệng, vòm họng, hầu họng, thanh quản, hạ họng và các vị trí khác [1]. Đây là bệnh lý ác tính phổ biến thứ 7 trên thế giới, với tỷ lệ tử vong cao ở các nước đang phát triển [2]. Hơn 90% là ung thư biểu mô vảy và các biến thể của chúng, có nguồn gốc từ biểu mô của lớp niêm mạc của đường tiêu hóa trên [3]. Theo tổ chức Y tế Thế giới (WHO), ước tính sẽ có khoảng 439.000 trường hợp ung thư miệng và hầu họng được chẩn đoán vào năm 2030 [1].

Phương pháp điều trị phổ biến đối với UTĐC chưa di căn xa là hóa xạ trị đồng thời. Tuy nhiên, tác dụng phụ thường gặp nhất của phương pháp này là gây viêm niêm mạc khoang miệng và hầu họng, dẫn đến tình trạng khó nuốt [4]. Hóa xạ trị cũng làm tăng nguy cơ mắc các bệnh do nấm ở khoang miệng (nấm miệng) và điều này dẫn tới mức độ khó nuốt gia tăng [5]. Những yếu tố này ảnh hưởng tiêu cực đến dinh dưỡng và chất lượng cuộc sống (CLCS) của bệnh nhân [6]. CLCS là một chỉ số quan trọng, giúp bác sĩ có cái nhìn toàn diện sức khỏe của bệnh nhân, đồng thời là cơ sở để đánh giá sự tiến triển của bệnh, từ đó đưa ra các quyết định điều trị phù hợp [7], [8]. Ở Việt Nam, CLCS bệnh nhân ung thư đã được một số nghiên cứu đề cập, phân tích [7], [8]. Tuy nhiên, CLCS của bệnh nhân UTĐC được đề cập khá ít và chưa có nghiên cứu nào đánh giá ảnh hưởng của nhiễm nấm ở đối tượng này lên CLCS.

Tổn thương khoang miệng do nấm (bệnh nấm miệng) là tình trạng sức khỏe gặp khá phổ biến ở người, do nhiều loại nấm khác nhau gây ra nhưng thường chủ yếu do các loài nấm thuộc giống *Candida* spp. [9]. Ở người khỏe mạnh, tỷ lệ nhiễm *Candida* spp. ở khoang miệng có thể tới 75% và chúng sống hội sinh, thường không gây ra bất kỳ tổn thương gì [10]. Tuy nhiên, khi hệ miễn dịch suy yếu, chúng có thể phát triển gây ra tổn thương niêm mạc miệng như gây cảm giác khó chịu tại chỗ, tưa miệng/mảng bám, đau rát, thay

đôi cảm giác vị giác, khó ăn, khó nuốt dẫn tới bệnh nhân phải nằm viện kéo dài hoặc thậm chí gây nhiễm nấm xâm lấn, nhiễm trùng hệ thống với tỷ lệ tử vong cao [11]. Nhiễm nấm xâm lấn có liên quan đến khoảng 28,6% - 56,9% các trường hợp tử vong sau hóa trị ung thư [12]. Vì vậy, phát hiện sớm và thực hiện tốt các biện pháp dự phòng sẽ giúp ngăn ngừa được các diễn biến bất lợi do các nguyên nhân nhiễm nấm gây ra, qua đó giúp nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân [13], [14].

Ở Việt Nam, tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân điều trị ung thư nói chung từ 43,07% đến 45,8% [15], [16]. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm nấm miệng và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân UTĐC. Trong khi đó, các nghiên cứu trước cho thấy hóa xạ trị đồng thời điều trị UTĐC làm tăng nguy cơ nhiễm nấm miệng và tổn thương khoang miệng do nấm có thể tác động tiêu cực đến sức khỏe răng miệng và CLCS của bệnh nhân UTĐC [4], [6]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với các mục tiêu sau:

1. Xác định tỷ lệ nhiễm nấm, thành phần loài và một số yếu tố liên quan đến nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ.

2. Đánh giá ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm miệng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Một số vấn đề chung về ung thư vùng đầu cổ

1.1.1. Tình hình ung thư vùng đầu cổ trên thế giới và Việt Nam

** Trên thế giới*

Ung thư vùng đầu cổ là bệnh lý ác tính phổ biến thứ 7 trên thế giới, với tỷ lệ tử vong cao ở các nước đang phát triển [2]. Hơn 90% là ung thư biểu mô vảy và các biến thể của chúng, có nguồn gốc từ biểu mô của lớp niêm mạc đường tiêu hóa trên [3]. Những khối u này tiến triển nhanh, phát triển sớm di căn hạch cổ và di căn xa, ngay cả sau khi điều trị tại chỗ hiệu quả.

Trên thế giới, UTĐC hàng năm có hơn 890.000 ca mắc và 450.000 ca tử vong [2]. Tại Hoa Kỳ, UTĐC chiếm 3% các khối u ác tính, với khoảng 53.000 người Mỹ phát triển UTĐC hàng năm và 10.800 người chết vì căn bệnh này [17]. Ở Châu Âu, có khoảng 250.000 trường hợp mắc bệnh (ước tính khoảng 4% tỷ lệ mắc ung thư) và 63.500 trường hợp tử vong vào năm 2012 [18].

Nam giới bị UTĐC nhiều hơn nữ giới, với tỷ lệ dao động từ 2:1 đến 4:1. Tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới vượt quá 20/100.000 ở các khu vực Pháp, Hồng Kông, Ấn Độ, Trung và Đông Âu, Tây Ban Nha, Italy và Brazil [19].

** Tại Việt Nam*

Về UTĐC tại Việt Nam (theo GLOBOCAN 2022), ung thư vòm họng phổ biến nhất với 5.613 ca mắc mới và tỷ lệ mắc chuẩn hóa theo tuổi (ASR) khoảng 16,2/100.000 dân [20]. Tiếp theo là ung thư môi và khoang miệng (2.449 ca mắc mới; ASR khoảng 6,8/100.000 dân), ung thư hạ họng (2.374 ca mắc mới; ASR khoảng 4,7/100.000 dân) và ung thư thanh quản (2.186 ca mắc mới; ASR khoảng 6,5/100.000 dân). UT hầu họng ít gặp hơn với 700 ca mắc mới và ASR khoảng 1,9/100.000 dân .

Một nghiên cứu hồi cứu trên 8.974 trường hợp trong 20 năm tại TP. Hồ Chí Minh ghi nhận xu hướng gia tăng tỷ lệ mắc UTĐC ở cả hai giới, với nam giới chiếm ưu thế (73%) [21]. Phân bố theo vị trí giải phẫu gồm: ung thư khoang miệng (34%), vòm họng (33%), ung thư hầu họng (12%) và ung thư thanh quản/hạ họng (21%). Tuổi trung vị tại thời điểm chẩn đoán UTĐC ở nam và nữ tương đương nhau. So với trung bình toàn cầu, bệnh nhân tại Việt Nam được chẩn đoán ở độ tuổi trẻ hơn, với xu hướng giảm dần về độ tuổi chẩn đoán trung bình trong giai đoạn 1996-2015 [21]. Tỷ lệ UTĐC ở nam giới Việt Nam - đặc biệt là ung thư thanh quản - cao hơn so với các quần thể châu Á khác [22]. Điều này có thể liên quan đến tỷ lệ hút thuốc lá cao; bên cạnh đó, tình trạng kinh tế - xã hội có mối tương quan nghịch với tỷ lệ mắc bệnh. Phơi nhiễm chất da cam có mối liên quan chặt chẽ đến nguy cơ gia tăng mắc ung thư hầu họng, vòm họng, thanh quản và tuyến giáp - một vấn đề đặc biệt đáng lưu ý do hậu quả ô nhiễm dioxin sau chiến tranh tại Việt Nam [23], [24].

1.1.2. Yếu tố nguy cơ

Cho đến nay, nguyên nhân gây ra UTĐC vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy, các yếu tố nguy cơ chính liên quan đến UTĐC bao gồm sử dụng thuốc lá, ăn trầu, uống rượu (Ít nhất 75% trường hợp UTĐC liên quan tới sử dụng thuốc lá và rượu bia. Những người vừa hút thuốc vừa uống rượu có nguy cơ mắc UTĐC cao hơn so với những người chỉ hút thuốc lá hoặc chỉ uống rượu). Một số virus như papilloma gây u nhú ở người (HPV) và Epstein-Barr virus, đặc biệt là HPV-16 cũng được xác định là yếu tố nguy cơ hàng đầu và làm thay đổi đặc điểm dịch tễ học của UTĐC, với xu hướng gia tăng ở nhóm bệnh nhân trẻ, không hút thuốc và không uống rượu [25]. Yếu tố di truyền và môi trường sống (ô nhiễm không khí, bụi, khí thải...) cũng là những yếu tố làm tăng tỷ lệ mắc UTĐC.

- Phơi nhiễm với thuốc lá: đây là yếu tố hàng đầu liên quan tới UTĐC. Ước tính khoảng 75% các trường hợp ung thư môi, khoang miệng và ung thư

hầu họng có liên quan tới hút thuốc lá và uống rượu bia. Những người nghiện thuốc lá nặng có nguy cơ mắc UTĐC cao gấp 5 đến 25 lần so với những người không hút thuốc. Không chỉ hút thuốc lá, hút xì gà và hút thuốc lòn cũng làm tăng nguy cơ mắc UTĐC, thậm chí hút thuốc lá thụ động (người hít phải khói thuốc từ người hút thuốc lá) cũng làm tăng nguy cơ mắc UTĐC.

- Uống rượu: Nhiều bằng chứng dịch tễ học đã cho thấy rằng việc tiêu thụ rượu bia là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng của UTĐC, bao gồm ung thư khoang miệng, hầu và thanh quản. Đây là yếu tố nguy cơ đứng hàng thứ hai trong UTĐC, sau hút thuốc lá. Tại Hoa Kỳ, rượu bia được xác định là yếu tố nguy cơ gây ung thư có thể thay đổi được đứng thứ ba sau hút thuốc lá và thừa cân, gây ra 5,4% số ca mắc và 4,1% số ca tử vong ở người lớn từ 30 tuổi trở lên vào năm 2019 [26]. Cơ chế sinh ung có thể liên quan đến việc ethanol được chuyển hóa thành acetaldehyde – một chất gây đột biến gen và đột biến DNA – cũng như tác động làm tăng tính thấm của niêm mạc đường hô hấp trên đối với các chất gây ung thư khác như trong thuốc lá. Nguy cơ mắc UTĐC có mối quan hệ phụ thuộc liều với lượng và thời gian uống rượu, đồng thời sự kết hợp giữa rượu và thuốc lá tạo ra tác động hiệp đồng, làm tăng đáng kể nguy cơ so với từng yếu tố đơn lẻ [27]. Do đó, hạn chế tiêu thụ rượu bia được xem là một trong những biện pháp quan trọng để phòng ngừa UTĐC.

- Ở các quốc gia thuộc khu vực Nam Á, Đông Nam Á và Thái Bình Dương, một tỷ lệ lớn các ca ung thư khoang miệng và hầu họng được ghi nhận ở người nhai trầu không và mối liên quan đã được ghi nhận với những căn cứ khoa học khá rõ ràng. Theo đó, các hợp chất trong hạt cau như alkaloid (arecoline, arecaidine) có thể gây đột biến DNA, tạo stress oxy hóa và thúc đẩy quá trình xơ hóa dưới niêm mạc, từ đó làm tăng nguy cơ tiến triển thành ung thư [28]. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (IARC) đã xác định trong hạt cau và các chế phẩm từ trầu không

chứa các chất gây ung thư cho người (IARC, 2004). Nhiều nghiên cứu dịch tễ tại các quốc gia châu Á, nơi tập quán nhai trầu phổ biến, đã cho thấy nguy cơ ung thư khoang miệng ở người nhai trầu cao gấp nhiều lần so với nhóm không nhai. Điều này cho thấy việc hạn chế hoặc loại bỏ thói quen nhai trầu không là một biện pháp thiết yếu trong phòng ngừa UTĐC.

- Vai trò của virus HPV: Mặc dù HPV có tới 20 typ huyết thanh khác nhau có nguy cơ cao gây UTĐC đã được xác định, nhưng HPV tuýp 16 liên quan nhiều nhất đến ung thư hầu họng và ung thư hậu môn. HPV16 liên quan đến hơn 70% trường hợp mắc UTĐC ở Mỹ, trong đó nam giới tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn ở nữ giới [29]. Sự phát triển của ung thư khi nhiễm HPV phụ thuộc vào sự xâm nhập trực tiếp của virus vào các tế bào sừng nền, xảy ra trên các vùng cụ thể: chủ yếu ở amidan, đáy lưỡi và đôi khi ở góc thanh quản và vòm họng trên.

- Vai trò của Virus Epstein–Barr (EBV): đây là một herpesvirus có ái tính đặc biệt với tế bào biểu mô và tế bào lympho B, được xem là một trong những yếu tố căn nguyên quan trọng của một số UTĐC, đặc biệt là ung thư (UT) vòm họng. EBV có thể gây biến đổi tế bào thông qua biểu hiện các gen virus như latent membrane protein 1 (LMP1) và Epstein–Barr nuclear antigen 1 (EBNA1), vốn đóng vai trò thúc đẩy tăng sinh, chống lại quá trình chết theo chương trình và thay đổi vi môi trường khối u [30]. Sự hiện diện của DNA EBV trong huyết tương đã được sử dụng như một chỉ dấu sinh học có giá trị cho chẩn đoán sớm, theo dõi đáp ứng điều trị và tiên lượng ở bệnh nhân ung thư vòm. Ngoài UT vòm họng, EBV cũng được chứng minh có liên quan đến một số ung thư hạch lympho vùng đầu cổ và hiếm hơn là ung thư tuyến nước bọt [31]. Điều này cho thấy EBV vừa đóng vai trò là yếu tố nguy cơ, vừa là công cụ hỗ trợ quan trọng trong quản lý lâm sàng UTĐC.

- Ngoài các yếu tố nguy cơ như hút thuốc lá và uống rượu còn có một số yếu tố gây UTĐC khác như:

+ Một số phơi nhiễm trong các ngành công nghiệp, bao gồm phơi nhiễm với bụi gỗ, bụi da, bụi dệt, vật liệu chứa crôm và niken, thường liên quan đến ung thư mũi và xoang cạnh mũi [32].

+ Sự bất ổn định và đột biến gen, suy giảm miễn dịch sau khi hóa trị, xạ trị, ức chế miễn dịch đối với các bệnh tự miễn và điều trị cấy ghép và/hoặc phẫu thuật [19].

+ Những người mắc chứng bạch sản miệng, loạn sản tiền ác tính có nguy cơ ung thư miệng nói chung là ~12%, với phạm vi biến đổi ác tính từ 1% đến 5% sau 5 năm và nguy cơ tăng 30% sau 10 năm sau khi điều trị [19].

+ Những người mắc các hội chứng và bệnh di truyền, thiếu máu Fanconi, hội chứng Li-Fraumeni, Dyskeratosis bẩm sinh và hội chứng Plummer-Vinson, cũng có nguy cơ tăng cao [19].

+ Yếu tố di truyền: Gen di truyền của người châu Á, cụ thể là người Trung Quốc cũng là yếu tố nguy cơ của ung thư mũi họng [33].

1.1.3. Chẩn đoán và điều trị ung thư vùng đầu cổ

1.1.3.1. Lâm sàng

Hơn 80% các bệnh UTĐC đều có khối u. Khám lâm sàng có thể phát hiện những khối u phát sinh trên vùng đầu-mặt-cổ.

Triệu chứng của các loại UTĐC thường bao gồm sự xuất hiện của một khối u hoặc đau kéo dài, đau rát họng không đỡ, khó nuốt, giọng nói thay đổi hoặc khàn giọng. Những triệu chứng ảnh hưởng đến những khu vực cụ thể vùng đầu cổ như sau:

- Khoang miệng: xuất hiện mảng trắng hoặc đỏ trên lợi, lưỡi hoặc niêm mạc miệng; sưng hàm khiến răng giả khó khớp hoặc gây khó chịu; chảy máu bất thường hoặc cảm giác đau đờn ở miệng.

- Hầu họng: Khó thở hoặc nói khó; nuốt đau; đau kéo dài vùng cổ hoặc họng; đau đầu liên tục, đau hoặc ù tai, nghe khó.

- Thanh quản: Khàn tiếng, nói khó, nuốt vướng.

- Xoang cạnh mũi và khoang mũi: Xoang bị nghẹt không rõ nguyên nhân, viêm xoang mạn tính không đáp ứng với điều trị kháng sinh; chảy máu mũi, đau đầu thường xuyên, mất sung hoặc gặp vấn đề nhãn khoa khác; đau răng hàm trên; các vấn đề nha khoa.

- Tuyến nước bọt: sưng dưới cằm hoặc quanh xương hàm, tê hoặc liệt cơ mặt, đau mặt, cằm hoặc cổ không đỡ.

- Khám hạch cổ di căn: hạch thường gặp nhất là vị trí góc hàm (hạch Kuttner), có thể một bên hoặc hai bên, mật độ chắc, nhẵn, ban đầu hạch nhỏ di động, sau hạch lớn, nhiều hạch dính vào nhau tạo thành khối to chiếm toàn bộ máng cảnh, có thể lan xuống hạch thượng đòn.

1.1.3.2. Cận lâm sàng

- Nội soi vòm mũi họng bằng ống nội soi cứng là phương pháp phổ biến ở các cơ sở y tế chuyên khoa tai mũi họng, là phương pháp tốt nhất giúp đánh giá tổn thương trên đại thể. Qua nội soi giúp nhìn thấy u trực tiếp và dễ dàng sinh thiết u kể cả những vùng khó lấy sinh thiết như góc trần và thành bên vòm.

- Chụp cộng hưởng từ (MRI) dùng thuốc đối quang từ Gadolinium với các lát cắt dày 3 - 5mm có lợi thế trong đánh giá tổn thương phần mềm và sự xâm nhiễm của tế bào ung thư vào hệ hạch bạch huyết ở vùng cổ, tuy nhiên lại có hạn chế khi các tổn thương xâm lấn vào xương.

- Chụp X quang phổi: nhằm phát hiện ổ di căn xa.

- Siêu âm vùng cổ: siêu âm vùng cổ giúp đánh giá tình trạng hạch cổ, những hạch nhỏ mà trên lâm sàng có thể chưa sờ thấy.

- Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) vùng đầu cổ cho phép đánh giá chính xác có hay không sự xâm lấn của u vào nền sọ, vào các xoang vùng mặt và các khoang cạnh hầu cũng như vào não. Cần chụp có cản quang với các lát cắt dày 3mm cho vùng vòm và 5mm đối với vùng cổ để tránh bỏ qua các tổn thương nhỏ. Chụp CLVT có ưu điểm đánh giá tốt tổn thương xâm lấn xương

nền sọ, tuy nhiên lại có hạn chế đối với xác định ranh giới các tổn thương phần mềm.

- Xạ hình xương và SPECT vùng đầu cổ nhằm phát hiện tổn thương xâm lấn xương nền sọ và di căn xa trên hệ xương.

- Chụp PET/CT toàn thân: đây là kỹ thuật mới và hiện đại, là phương pháp chụp kết hợp PET với CT nên khắc phục được hạn chế của CT (trong đánh giá tổn thương phần mềm) và hạn chế của PET (xác định vị trí giải phẫu). PET/CT có lợi thế hơn MRI trong đánh giá di căn hạch cổ [34]. Không những thế, chụp FDG - PET/CT toàn thân ngoài giúp đánh giá chính xác khối u, mức độ lan rộng của u, di căn hạch cổ đồng thời xác định được các di căn xa, giúp đánh giá giai đoạn bệnh chính xác hơn.

- Xét nghiệm miễn dịch tìm virus Epstein Barr như IgA/VCA (kháng nguyên vỏ), IgA/EA (kháng nguyên sớm), IgA/EBNA (kháng nguyên nhân) có ý nghĩa về mặt sàng lọc và chẩn đoán [30].

- Xét nghiệm sinh học phân tử PCR với bệnh phẩm dịch xúc họng cho phép phát hiện virus HPV tuýp nguy cơ cao (HPV16) hoặc EBV.

- Định lượng DNA EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị có giá trị chẩn đoán, tiên lượng bệnh và theo dõi tái phát [35].

- Công thức máu, sinh hóa, điện tim... đánh giá tình trạng toàn thân.

- Xét nghiệm tế bào: tại u (quét lấy tế bào bong ở vòm họng hoặc bấm sinh thiết khối u rồi áp lam kính vào khối bệnh phẩm, sau đó nhuộm và đọc tiêu bản) và tại hạch cổ (dùng kim to chọc hút lấy tế bào trực tiếp từ hạch rồi phết lam kính, nhuộm và đọc tiêu bản) giúp định hướng và sàng lọc.

- Chẩn đoán mô bệnh học: là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xác định bệnh. Sinh thiết khối u qua nội soi vòm họng và sinh thiết hạch cổ lấy bệnh phẩm, cắt lát, nhuộm và đọc tiêu bản. Xét nghiệm này không chỉ có giá trị chẩn đoán xác định bệnh mà còn giúp quyết định thái độ điều trị bệnh cũng như tiên lượng bệnh thông qua phân loại mô bệnh học và mức độ biệt hóa tế bào khối u.

1.1.3.3. Điều trị UTĐC

Điều trị UTĐC phụ thuộc vào kích thước u, loại mô bệnh học, vị trí u, giai đoạn bệnh và thể trạng chung của bệnh nhân. Phương pháp điều trị bao gồm xạ trị, phẫu thuật, hóa trị hoặc phối hợp các phương pháp (đa mô thức).

* *Phẫu thuật*

- *Phẫu thuật đối với u nguyên phát*: bao gồm cắt bỏ khối u cùng các tổ chức lân cận có liên quan. Sinh thiết tức thì được thực hiện nhằm bảo đảm diện cắt sạch tại chu vi và đáy. Để đạt được diện cắt âm tính, có thể cần cắt bỏ thêm các cấu trúc bị xâm lấn như đáy lưỡi, xương hàm, thanh quản hoặc một phần thực quản cổ... Những trường hợp phẫu thuật rộng đòi hỏi kết hợp với các kỹ thuật tái tạo và phục hồi chức năng thích hợp. Khối u được coi là không còn khả năng phẫu thuật khi mức độ xâm lấn quá rộng khiến không thể cắt bỏ triệt để, hoặc phẫu thuật không mang lại khả năng kiểm soát bệnh dù có phối hợp điều trị hỗ trợ. Nhìn chung, các khối u thâm nhiễm nền sọ, cấu trúc cổ sâu hay mạch máu lớn thường có tiên lượng phẫu thuật xấu.

- *Phẫu thuật nạo vét hạch cổ*: bao gồm kỹ thuật vét hạch triệt căn và vét hạch chọn lọc. Vét hạch cổ triệt căn bao gồm lấy bỏ toàn bộ các nhóm hạch, cơ ức đòn chũm, cơ nhị thân hoặc bó sau của cơ này, tĩnh mạch cảnh trong, thần kinh gai và tuyến dưới hàm; bảo tồn các cấu trúc quan trọng như động mạch cảnh, dây thần kinh phế vị, thần kinh giao cảm cổ, thần kinh hoành, thần kinh dưới lưỡi, nhánh thần kinh cảm mặt. Đây là phẫu thuật có tính chất tàn phá, nguy cơ tai biến cao và hiện nay rất ít được chỉ định. Thay vào đó là kỹ thuật vét hạch cổ triệt căn cải biên (vét hạch cổ chức năng) - hạn chế tối đa việc cắt bỏ tĩnh mạch cảnh trong, cơ ức đòn chũm và thần kinh gai nhằm bảo tồn chức năng vùng cổ mà vẫn bảo đảm lấy hết các nhóm hạch cần thiết. Kích thước hạch là yếu tố quan trọng giúp tiên lượng mức độ xâm lấn và nguy cơ phá vỡ vỏ hạch, từ đó định hướng lựa chọn phương pháp nạo vét phù hợp.

Vết hạch cổ chọn lọc được chỉ định cho các trường hợp không có hạch di căn trên lâm sàng (N0). Kỹ thuật này chỉ loại bỏ những nhóm hạch có nguy cơ di căn cao dựa trên đặc điểm dẫn lưu bạch huyết của khối u nguyên phát, đồng thời bảo tồn toàn bộ các cấu trúc chính như cơ, mạch máu và thần kinh vùng cổ.

** Hóa xạ trị*

Xạ trị là phương pháp chủ yếu do đặc điểm giải phẫu của vùng đầu cổ và sự nhạy cảm của khối u với tia xạ. Xu hướng hiện nay là điều trị phối hợp nhiều phương pháp: trong đó, hóa xạ trị đồng thời mang lại kết quả tốt rõ rệt, nhất là với các UT ở giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng [36].

Tổng liều và phân liều xạ trị được xác định dựa trên kích thước khối u, tình trạng di căn hạch cổ, có sử dụng hóa trị đồng thời không và các cơ quan lân cận nhạy cảm với tia xạ (tủy sống, thân não...). Liều xạ trị vào khối u nguyên phát và hạch di căn dao động 66 - 70Gy (phân liều 2,0Gy/ngày - 5 ngày/tuần); trong khi liều dự phòng hạch cổ từ 44 - 64Gy (phân liều 1,6 - 2,0Gy/ngày - 5 ngày/tuần).

Về kỹ thuật xạ trị, Hướng dẫn của NCCN về UTĐC (phiên bản 4.2025) khuyến nghị ưu tiên sử dụng xạ trị điều biến liều (IMRT), đặc biệt đối với UT vòm họng, mũi xoang, tuyến nước bọt và hầu họng [36]. Kỹ thuật này giúp tăng hiệu quả điều trị khối u, đồng thời hạn chế tác dụng không mong muốn ở các tổ chức lành vùng chiếu xạ. Đáng chú ý, xạ trị 3D đã được loại khỏi khuyến nghị của NCCN kể từ phiên bản 1.2025. Xạ trị proton là một kỹ thuật xạ trị tiên tiến, có thể xem xét chỉ định cho khối u nằm gần các cấu trúc quan trọng (khối u quanh mắt, xâm lấn ổ mắt, nền sọ và/hoặc xoang hang...).

Trong điều trị UTĐC, hóa chất được chỉ định phối hợp đồng thời với xạ trị hoặc bổ trợ sau xạ trị cho các giai đoạn muộn (III, IV, T3, T4, N2), di căn xa, tái phát. Hiện nay, xu hướng phối hợp hóa xạ trị đồng thời đã góp phần làm giảm một phần liều xạ nhưng vẫn đạt hiệu quả điều trị. Ở đây hóa chất

được coi như một yếu tố làm tăng nhạy cảm của tổ chức ung thư với xạ trị [36]. Có nhiều hóa chất đã được nghiên cứu sử dụng đồng thời với xạ trị nhưng Cisplatin được chứng minh là hiệu quả nhất:

- Cisplatin: đây là một trong các thuốc hóa trị được phát hiện có hoạt tính chống khối u và được sử dụng rộng rãi trong điều trị ung thư kể từ thập niên 1970. Việc đưa cisplatin vào lâm sàng đã mở đường cho hàng loạt thuốc khác dựa trên platin và thúc đẩy nghiên cứu sâu hơn về cơ chế tác dụng, kháng thuốc và các biến thể từ hợp chất này [37], [38]. Về cơ chế, cisplatin tác động lên tế bào ung thư bằng cách gây tổn thương phân tử DNA. Ngoài ra, cisplatin còn có thể tạo stress oxy hóa và tác động đến màng ty thể, góp phần thúc đẩy quá trình chết tế bào ung thư [38].

Trong ung thư vùng đầu cổ, cisplatin là thuốc được ưu tiên sử dụng [36]. Một thử nghiệm pha III so sánh giữa 2 phác đồ hóa xạ trị đồng thời cisplatin 100 mg/m² mỗi 3 tuần và hóa xạ trị đồng thời cisplatin 30 mg/m² hàng tuần, kết quả cho thấy hiệu quả kiểm soát tại chỗ-tại vùng của phác đồ 3 tuần một lần tốt hơn (73,1% so với 58,5% sau 2 năm) [39], [40].

Mặc dù là một trong những thuốc hóa trị hiệu quả nhất đối với nhiều loại ung thư, song việc sử dụng cisplatin thường bị giới hạn bởi các tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến độc tính trên nhiều cơ quan. Tác dụng phụ nổi bật nhất là độc tính trên thận do cisplatin tích lũy trong tế bào ống lượn gần của thận, gây stress oxy hóa, viêm và hoại tử tế bào, dẫn đến suy giảm chức năng lọc cầu thận. Ngoài ra, độc tính trên thần kinh ngoại biên là một biến chứng muộn, biểu hiện bằng dị cảm, mất cảm giác và đau, thường không hồi phục. Độc tính trên tai gây giảm thính lực, đặc biệt ở tần số cao, là hậu quả của tổn thương tế bào lông trong ốc tai. Bên cạnh đó, buồn nôn, nôn, giảm bạch cầu, thiếu máu và độc tính trên gan cũng được ghi nhận ở các mức độ khác nhau. Do đó, trong thực hành lâm sàng, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận, thần kinh và thính giác, đồng thời áp dụng các biện pháp dự phòng

như bù dịch đầy đủ và sử dụng thuốc chống nôn nhằm giảm thiểu độc tính của cisplatin [38].

- Các hóa chất điều trị ung thư khác gồm carboplatin, cetuximab và docetaxel [36]. Tuy nhiên, hiệu quả phác đồ cetuximab + xạ trị điều biến liều thấp hơn phác đồ cisplatin + xạ trị điều biến liều đối với UT vòm họng có HPV dương tính. Ngoài ra, nghiên cứu RTOG 0522 cho thấy bổ sung cetuximab vào phác đồ cisplatin + xạ trị không cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ mà còn làm tăng độc tính [41].

Nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên và phân tích gộp (meta analyses) cho thấy hóa xạ trị đồng thời cải thiện đáng kể thời gian sống thêm và tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng so với xạ trị đơn thuần [36]. Hiện nay, hầu hết bệnh nhân UTĐC được chỉ định hóa xạ trị đồng thời bằng kỹ thuật xạ trị điều biến liều kết hợp phác đồ cisplatin đơn thuần.

** Điều trị đích*

Với sự tiến bộ của y học và kỹ nguyên mới của điều trị đích, đối với ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ, một nghiên cứu pha III đã chứng minh được ích lợi của việc phối hợp xạ trị với Cetuximab: tăng thời gian sống thêm toàn bộ và tỷ lệ sống thêm sau 5 năm. Cetuximab (Erbix) là kháng thể đơn dòng chống lại thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR: epidermal growth factor receptor), làm chậm và ngừng phát triển tế bào ung thư. Trong ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ, xét nghiệm hóa mô miễn dịch nhằm phát hiện sự biểu lộ EGFR thường không được thực hiện, vì hơn 90% bệnh nhân có biểu lộ EGFR. Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 45,6% ở nhóm xạ trị + Cetuximab, 36,4% ở nhóm xạ trị đơn thuần. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 49 tháng ở nhóm xạ trị + Cetuximab, 29,3 tháng ở nhóm xạ trị đơn thuần. Liều Cetuximab là: liều ban đầu 400 mg/m², sau đó truyền hàng tuần trong 7 tuần với liều 250mg/m² phối hợp với xạ trị [42]. Từ tháng 3 năm 2006, FDA đã chấp nhận Cetuximab được sử dụng để điều trị kết hợp với xạ trị hoặc điều trị ung thư biểu mô vảy đầu cổ giai đoạn tiến triển hoặc tái phát sau điều trị.

1.1.4. Tác dụng không mong muốn của điều trị ung thư

Xạ trị và hóa trị đã được sử dụng rộng rãi để điều trị các tổn thương ác tính trong UTĐC. Tuy nhiên, một số tác dụng không mong muốn ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, và thậm chí có thể ảnh hưởng đến kế hoạch, kết quả điều trị [43].

Các dạng tổn thương miệng ở bệnh nhân ung thư gồm: viêm niêm mạc miệng; nhiễm trùng ở miệng: nhiễm vi khuẩn, vi nấm, virus; Rối loạn vị giác; Rối loạn tiết nước bọt; Rối loạn cảm giác vùng miệng; Chảy máu; Những bất thường về sự phát triển của răng, xương...

1.1.4.1. Tác dụng không mong muốn của xạ trị

Ở bệnh nhân UTĐC được xạ trị có thể gặp các biến chứng như: viêm niêm mạc, nhiễm trùng, nhiễm nấm; viêm khô tuyến nước bọt; xơ hóa, khó nuốt; mất vị giác, xơ cứng hàm, rối loạn chức năng cảm giác cấp tính hoặc mạn tính, sâu răng, bệnh nha chu và hoại tử xương...

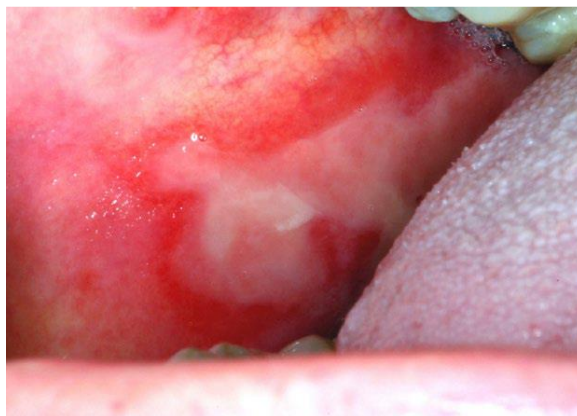
Các biến chứng do xạ trị được phân loại thành cấp tính và mạn tính/muộn. Các tác dụng cấp tính thường phát triển sớm trong quá trình xạ trị và kéo dài 2-3 tuần sau khi hoàn thành điều trị. Hiệu ứng muộn có thể xảy ra bất cứ lúc nào sau hoàn thành điều trị, từ vài tuần đến hàng năm [44]. Thực tế cho thấy hầu hết bệnh nhân có xạ trị bao phủ khoang miệng đều xảy ra biến chứng ở một mức độ khác nhau.

Khô miệng (Xerostomia) là biến chứng gặp nhiều nhất ở những bệnh nhân UTĐC được xạ trị. Ảnh hưởng của bức xạ đối với tuyến nước bọt đã được báo cáo. Bức xạ ion hóa có thể gây tổn thương không phục hồi đối với mô tuyến và làm mất khả năng tiết nước bọt. Tiến triển teo, xơ hóa tuyến và giảm tiết nước bọt xảy ra ngay sau lần đầu phơi nhiễm với bức xạ và tăng dần sau đó. Khi nước bọt trở nên “ít, dính và nhớt”, bệnh nhân cảm thấy rất khó chịu và đau miệng, tăng nguy cơ nhiễm trùng miệng và có thể dẫn đến khó nói, nhai, và nuốt, ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống. Chứng khô miệng bắt đầu xảy ra có thể sau 2-3 phân liều 2Gy. Nếu liều tích lũy lớn hơn

30Gy có thể dẫn đến khô miệng mạn tính [45]. Do đó, khi xạ trị cần phải định vị bệnh nhân hoặc che chắn, hạn chế chiếu xạ tuyến nước bọt.

Cùng với khô miệng là mất vị giác do xạ trị vùng đầu cổ. Liều tích lũy lên đến 30Gy cảm nhận cả 4 vị mặn, ngọt, chua và đắng đều biến mất. Trong phần lớn các trường hợp, vị giác được báo cáo là phục hồi một phần hoặc hoàn toàn 20-60 ngày và 2-4 tháng sau khi xạ trị [45].

Phản ứng cấp tính và nguy hiểm nhất đối với bệnh nhân được xạ trị là bức xạ ion hóa gây ra viêm niêm mạc. Tính kháng xạ thấp của các tế bào niêm mạc trong khoang miệng, hầu, và thanh quản làm cho chúng dễ bị phá hủy do xạ trị ngoài. Y văn cho thấy rằng ban đỏ niêm mạc có thể phát triển trong 1 tuần chiếu xạ phân đoạn 2Gy/ngày [43].



Hình 1.1. Tổn thương viêm niêm mạc miệng ở bệnh nhân được xạ trị vùng đầu cổ

Nguồn: Sroussi H.Y. và cộng sự (2017) [46]

Viêm niêm mạc miệng là một phản ứng cấp tính với điều trị ảnh hưởng đến phần lớn bệnh nhân được điều trị bằng xạ trị. Ở những bệnh nhân xạ trị thông thường trong 6-7 tuần, viêm niêm mạc miệng biểu hiện dưới dạng ban đỏ niêm mạc trong 2-3 tuần đầu của xạ trị và tiến triển thành loét và giả mạc khi liều lượng bức xạ tăng lên.

Viêm loét niêm mạc có thể dẫn đến gây chảy máu. Bệnh nhân thường kèm theo các triệu chứng đau dữ dội, khó nuốt, trong nhiều trường hợp phải sử dụng thuốc giảm đau đường tiêm. Kết quả là, không chỉ giảm chất lượng

cuộc sống của bệnh nhân mà cả việc thực hiện các liệu pháp điều trị cũng bị ảnh hưởng rất nhiều, có thể gián đoạn điều trị. Bức xạ gây ra viêm niêm mạc thường kéo dài 2-3 tuần sau khi hoàn thành xạ trị [43].

Bức xạ ion hóa gây xơ hóa, co cơ, dẫn đến khít hàm hay hạn chế vận động khớp thái dương hàm (trismus). Tỷ lệ BN tiến triển khít hàm có thể lên tới 38,4% tại thời điểm 12 tháng sau xạ trị UTĐC [47]. Khít hàm với biểu hiện như không có khả năng mở miệng cho các chức năng bình thường; thường xảy ra 9 tuần sau khi xạ trị, kéo dài và tình trạng tăng nặng dần lên.

Các biến chứng muộn thường gặp sau 6 tháng xạ trị bao gồm: Tổn thương tủy sống, thân não, tổn thương thần kinh thị giác, tổn thương cơ khít hàm, đục thủy tinh thể và suy giáp [48], [49], [50], [51], [52]. Các biến chứng này do xuất hiện muộn nên ít liên quan tới chất lượng cuộc sống ở giai đoạn BN xạ trị. Tuy nhiên, việc đánh giá định kỳ và lâu dài các biến chứng muộn ở BN ung thư đầu cổ sau xạ trị có ý nghĩa quan trọng trong việc quản lý và nâng cao chất lượng cuộc sống người bệnh.

1.1.4.2. Tác dụng không mong muốn của hóa trị

Các hóa chất có tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư đồng thời gây tổn thương đến các tế bào lành. Mức độ và loại độc tính phụ thuộc rất nhiều vào tình trạng miễn dịch chung của bệnh nhân trước và trong khi hóa trị, phác đồ, liều lượng, đường dùng thuốc và loại u. Ở nhiều bệnh nhân, thuốc có thể gây ra một số biến chứng răng miệng bao gồm viêm niêm mạc, đau, nhiễm trùng, xuất huyết, xerostomia và các vấn đề về thần kinh, dinh dưỡng [53].

Viêm niêm mạc miệng xảy ra trên bề mặt lưỡi, sàn miệng và vòm miệng của bệnh nhân đang hóa trị [54]. Mức độ dao động từ tại chỗ đến ban đỏ lan rộng toàn bộ, gây loét và xuất huyết [55]. Triệu chứng ban đầu thường là cảm giác bỏng rát hoặc ngứa ran, miệng quá mẫn cảm với thức ăn. Trong trường hợp nặng hơn, viêm niêm mạc miệng có thể gây co thắt, tắc nghẽn đường thở dẫn đến tổn thương não do thiếu oxy và thậm chí tử vong [56].



Hình 1.2. Hình ảnh viêm niêm mạc lan rộng toàn bộ

Nguồn: Wong H.M. và cộng sự (2014) [43]

Viêm loét niêm mạc dẫn đến nhiễm trùng: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis* và *Proteus vulgaris* [57]. Biến chứng nguy hiểm nhất là nhiễm nấm, đáng chú ý là các loài *Candida* spp. Tỷ lệ tử vong do nhiễm nấm xâm lấn cao hơn nhiều so với các bệnh nhiễm trùng khác, với đa số có nguồn gốc từ khoang miệng [58].

Trên hệ huyết học, các phác đồ chứa platinum (như cisplatin, carboplatin) thường được chỉ định trong UT vùng đầu cổ có thể gây giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu [59]. Cisplatin gây tổn thương tế bào thận sản xuất erythropoietin, đồng thời ức chế trực tiếp tế bào gốc tạo máu trong tủy xương dẫn đến giảm sinh hồng cầu.

Buồn nôn và nôn là hai tác dụng không mong muốn thường gặp trên hệ tiêu hóa. Trong các thuốc hóa trị, cisplatin thuộc nhóm nguy cơ cao với >90% bệnh nhân xuất hiện triệu chứng trong 24 giờ sau khi bắt đầu truyền tĩnh mạch. Do đó, phác đồ dự phòng nôn và buồn nôn cấp tính do hoá trị có cisplatin gồm 4 thuốc (kháng NK1, kháng 5-HT3, dexamethasone, và olanzapine) được khuyến nghị sử dụng [60].

Bệnh thần kinh ngoại biên do hóa trị là hậu quả của độc tính tác động lên hệ thần kinh, có thể gặp ở nhiều loại thuốc gây độc tế bào khác nhau. Triệu chứng phổ biến là rối loạn cảm giác kiểu đi tắt/đeo găng với biểu hiện

tê bì hoặc ngứa ran ở bàn tay và/hoặc bàn chân. Theo Hướng dẫn của ASCO (2020), chưa có biện pháp nào được chứng minh hiệu quả trong dự phòng biến chứng này [61].

Độc tính thính giác do cisplatin hoặc hóa chất chứa platinum khác ảnh hưởng đáng kể đến CLCS của bệnh nhân. Biến chứng này gặp ở khoảng 36–60% trường hợp, có tính chất tích lũy theo liều và có thể xuất hiện sớm ngay sau một chu kỳ điều trị [62]. Độc tính có thể ảnh hưởng đến cả tiền đình và ốc tai gây ù tai và giảm thính lực.

Độc tính trên thận là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến của cisplatin cũng như các hóa chất chứa platinum khác với tỷ lệ gặp khoảng 20–30% [63]. Biểu hiện lâm sàng bao gồm cả tổn thương thận cấp tính và mạn tính, kèm theo rối loạn điện giải (hạ magie và kali) hoặc đa niệu.

So với xạ trị đơn thuần, tỷ lệ độc tính cấp độ ≥ 3 ở nhóm hóa xạ trị đồng thời cao hơn rõ rệt (77% so với 34%, $p < 0,001$) [64]. Hóa xạ trị đồng thời cũng làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính muộn: thể hiện qua tỷ lệ BN gặp ít nhất một độc tính muộn độ 3-5 (đặc biệt trong năm đầu theo dõi), tỷ lệ độc tính muộn độ 4, tỷ lệ có từ hai độc tính độ 4 trở lên và số độc tính muộn độ 3-5 trung bình trên mỗi BN [65]. Trong đó, độc tính muộn độ ≥ 3 tại hầu họng và thực quản (khó nuốt, hẹp thực quản) là nhóm tác dụng không mong muốn nặng phổ biến nhất đối với bệnh nhân UTĐC được hóa xạ trị đồng thời [65].

1.2. Nhiễm nấm miệng và tổn thương khoang miệng do nấm

1.2.1. Căn nguyên và tổn thương khoang miệng do nấm

Tổn thương khoang miệng do nấm (hay còn gọi bệnh do nấm ở khoang miệng, bệnh nấm miệng) là tình trạng bệnh được xác định bằng sự xuất hiện của nấm và sự hiện diện của các triệu chứng lâm sàng giống như đau, ban đỏ, loét, mảng trắng... ở khoang miệng [66], [67]. Bệnh nấm miệng gặp khá phổ biến ở người với nhiều hình thái khác nhau [10], bao gồm: Ban đỏ miệng, tưa miệng, viêm lưỡi hình trám, viêm môi, bạch sản miệng, viêm teo niêm mạc miệng... Đa phần các trường hợp do các loài *Candida* gây ra. Một số ít trường

hợp do các loài nấm hiếm gặp [9], [68].

Candida là một loại nấm men, sống hội sinh trong khoang miệng người khỏe mạnh và là thành viên của hệ vi sinh vật bình thường ở miệng. Theo các nghiên cứu khác nhau, tỷ lệ nhiễm nấm miệng nói chung là 35% - 80%, tùy thuộc vào nhóm đối tượng cụ thể [10]. Các loài *Candida* chủ yếu phân lập được ở khoang miệng là *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* và *C. krusei* [10], [11]. Gần đây, việc sử dụng các phương pháp sinh học phân tử đã phát hiện nhiều loài nấm *Candida* hiếm gặp ký sinh ở khoang miệng [68]. Bệnh nấm miệng do các loài thuộc các chi khác thường chỉ chiếm tỷ lệ rất thấp và chủ yếu được thông báo dưới dạng các ca bệnh ở những người suy giảm miễn dịch.

Nấm *Candida* gây bệnh cơ hội khi có điều kiện thuận lợi bằng cách gây tổn thương niêm mạc tại chỗ hoặc xâm nhập gây bệnh nấm xâm lấn [10], [68], [69]. Những thay đổi tiêu cực của miễn dịch tại chỗ (các yếu tố môi trường hoặc tổn thương niêm mạc tại chỗ) hoặc toàn thân là những yếu tố thuận lợi để các loài nấm *Candida* chuyển từ trạng thái hội sinh sang ký sinh gây bệnh [70], [71].

C. albicans cho đến nay là tác nhân gây bệnh chính của bệnh nấm miệng, có thể chiếm tới 95% các trường hợp nhiễm nấm. Đây cũng là loài nấm men gây bệnh phổ biến nhất ở người [10]. Tuy nhiên, trên thực tế, có đến 80% người khỏe mạnh nhiễm nấm *Candida* ở khoang miệng mà không có bất kỳ biểu hiện lâm sàng nào. Tương tự như ở khoang miệng, các loài *Candida* còn cư trú ở đường tiêu hóa, đường sinh dục của những người khỏe mạnh không có triệu chứng [72].

Nấm *Candida* chuyển từ trạng thái hội sinh sang gây bệnh phụ thuộc vào nhiều yếu tố, có thể phân loại làm 3 nhóm: các yếu tố thuộc về vật chủ (yếu tố cơ thể, bao gồm yếu tố toàn thân và tại chỗ), các yếu tố thuộc về nấm *Candida* (các yếu tố kết dính, độc lực, chuyển dạng hình thái của chủng nấm ký sinh) và các yếu tố môi trường [9], [10]. Trong một số trường hợp,

Candida có thể xâm nhập vào máu gây nhiễm trùng huyết và lan truyền đến các cơ quan gây đe dọa tính mạng [12].



Hình 1.3. Hình ảnh tưa miệng do nấm *Candida*

Nguồn: Akpan A. và cộng sự (2002) [10]

Trên thực tế 2 dạng thường gặp nhất là tưa miệng và viêm teo niêm mạc mạn tính. Tưa miệng do *Candida* spp. gặp cả ở trẻ em lẫn người già. Tổn thương có thể gặp ở niêm mạc má, lợi, lưỡi và thường ít đau. Một số trường hợp có thể xuất hiện ở hầu họng và gây đau khi nuốt [69].

Bệnh cảnh thường gặp nhất của viêm teo niêm mạc mạn tính ở miệng do nấm *Candida* spp. là viêm quanh răng. Tổn thương này thường không có triệu chứng, khi khám thấy chân răng sưng lên và đỏ [72]. Dạng tổn thương khác là viêm ở góc miệng cũng gặp khá phổ biến [10].

1.2.2. Tỷ lệ nhiễm và các yếu tố nguy cơ nhiễm nấm miệng

*** Tình hình nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư**

Ung thư (UT) là một trong những yếu tố thuận lợi cho nhiễm nấm ở miệng. Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UT khá dao động, phụ thuộc vào nhiều yếu tố như loại UT, giai đoạn bệnh, phương pháp điều trị UT... [73]. Trong đó, xạ trị và hóa trị ảnh hưởng rõ rệt tới tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UT [74]. Theo nghiên cứu của Jain M. và cộng sự (2016), 70% bệnh nhân UT đã trải qua xạ trị và/hoặc hóa trị liệu nhiễm nấm *Candida* spp. ở miệng, cao hơn so với nhóm chứng tỷ lệ này chỉ khoảng 20% [75]. Theo Lalla

R.V. và cộng sự (2010), tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UT trước điều trị là 7,5%, trong quá trình điều trị là 39,1% và sau điều trị là 32,6% [13].

Trên đối tượng UTĐC, nhiễm *Candida* spp. ở miệng có liên quan rõ ràng với xạ trị [13]. Nghiên cứu của Jham B.C. và cộng sự (2008) trên 207 bệnh nhân là một minh chứng cho mối liên quan này. Theo tác giả, tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* spp. ở miệng bệnh nhân UTĐC tăng từ 7,2% trước khi xạ trị lên 21,1% sau khi xạ trị [76]. Ở một nghiên cứu khác của Lalla R.V. và cộng sự (2010), tỷ lệ nhiễm nấm ở miệng tăng có ý nghĩa từ 48,2% trước điều trị lên 72,2% trong khi điều trị và 70,1% sau khi điều trị UTĐC bằng xạ trị và hóa trị liệu [13]. Tỷ lệ nhiễm nấm gia tăng ở khoang miệng trong quá trình xạ trị và hóa trị UTĐC được cho là quá trình điều trị đã làm tổn thương lớp màng nhầy của miệng gây ra hiện tượng viêm niêm mạc miệng và làm tăng nguy cơ nhiễm trùng ở khoang miệng, trong đó có nhiễm nấm .

** Các yếu tố nguy cơ nhiễm nấm Candida:*

Candida spp. là tác nhân gây bệnh cơ hội, căn nguyên hàng đầu gây bệnh nấm hệ thống [77]. Phần lớn nấm gây bệnh ở người có hệ miễn dịch suy yếu, chỉ một số ít nấm có khả năng gây bệnh ở người bình thường.

Các yếu tố nguy cơ gây nhiễm nấm miệng có thể tóm tắt thành các nhóm như sau:

- Yếu tố môi trường ở khoang miệng

Môi trường trong khoang miệng đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển và gây bệnh của nấm, đặc biệt nấm *Candida*. Môi trường ở khoang miệng ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng bám dính, sinh trưởng và hình thành màng sinh học của nấm. Một số yếu tố quan trọng là:

- + Thay đổi pH ở khoang miệng;
- + Tăng nồng độ đường ở khoang miệng;
- + Tăng nhiệt độ ở khoang miệng;
- + Giảm nitrogen hoặc carbon ở khoang miệng;

- + Viêm nhiễm hoặc bong tróc tổ chức ở khoang miệng;
- + Giảm số lượng vi khuẩn sống hội sinh ở khoang miệng;
- *Các yếu tố tại chỗ gây tổn thương niêm mạc ở khoang miệng*

Các yếu tố làm tổn thương niêm mạc khoang miệng đóng vai trò quan trọng trong việc làm tăng nguy cơ nhiễm và bệnh nấm miệng. Những tổn thương này có thể gây mất sự toàn vẹn của niêm mạc hoặc suy giảm miễn dịch tại chỗ tạo điều kiện thuận lợi cho nấm xâm nhập và phát triển. Một số yếu tố thường gặp bao gồm:

- + Vết thương ở miệng;
- + Kiểm soát không tốt cao răng;
- + Sử dụng răng giả/dụng cụ chỉnh nha không phù hợp;
- + Giảm tiết nước bọt;
- + Điều trị tia xạ vùng đầu cổ;
- + Ung thư khoang miệng;
- + Các bệnh suy giảm miễn dịch gây tổn thương khoang miệng (hội chứng Lichen, bệnh Pemphigus...)

- *Các yếu tố hệ thống*

- + Yếu tố cơ thể: tuổi cao, trẻ sơ sinh, phụ nữ mang thai;
- + Yếu tố dinh dưỡng: suy dinh dưỡng, thiếu vitamin, thiếu sắt;
- + Do sử dụng một số loại thuốc: corticoid, các thuốc gây ức chế miễn dịch khác, sử dụng các thuốc điều trị ung thư, các hóa chất diệt tế bào, sử dụng kháng sinh phổ rộng kéo dài;

+ Mắc một số bệnh: các bệnh gây suy giảm miễn dịch (lupus ban đỏ hệ thống, HIV/AIDS...), các khối u ác tính, đái tháo đường, suy giáp trạng, suy tuyến cận giáp...

+ Bệnh nhân bỏng diện rộng, sốc bỏng, tình trạng thiếu dinh dưỡng, thiếu máu, can thiệp cấy ghép tế bào gốc, bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính phải nằm lâu, bệnh nhân nặng nằm ở khoa hồi sức tích cực...

Mắc bệnh ung thư và sử dụng hóa chất trong điều trị ung thư được xác nhận là yếu tố làm tăng tỷ lệ nhiễm nấm miệng trong nhiều nghiên cứu. Tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* spp. ở khoang miệng bệnh nhân ung thư và sử dụng hóa chất hoặc xạ trị trong quá trình điều trị ung thư có thể dao động từ 30% đến 94% [9]. Xạ trị điều trị UTĐC dễ dẫn tới khô miệng và làm tăng tỷ lệ nhiễm nấm miệng, là tác nhân làm cho bệnh nhân đặc biệt dễ mắc bệnh nấm *Candida* hầu họng [76], [78].

Gần đây, nhiều tác giả cho rằng, việc thực hiện các thủ thuật can thiệp mạch trong điều trị cũng tạo thuận lợi cho nấm *Candida* spp. xâm nhập theo đường máu vào gây bệnh nội tạng, nhất là các bệnh nhân tại các khoa điều trị tích cực (ICU). *Candida* spp. và *Aspergillus* spp. được xem là nguyên nhân gây nhiễm trùng bệnh viện do nấm lớn nhất hiện nay [79].

** Các loài nấm Candida spp. gây bệnh ở khoang miệng:*

Hầu hết các báo cáo cho rằng, *C. albicans* là loài gây bệnh phổ biến nhất ở khoang miệng [9]. *C. albicans* chiếm trên 80% trong số các loại nấm men gây bệnh ở khoang miệng [80]. Tỷ lệ nhiễm *C. albicans* ở khoang miệng phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Ở bệnh nhân ung thư, một số nghiên cứu cho thấy nấm *C. albicans* chiếm tới 83,8% [81].

Tuy nhiên, trong những năm gần đây, tần suất của các nấm non-*C. albicans* như *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* và *C. dublidenisis* nhiễm và gây bệnh ở khoang miệng đang có xu hướng tăng lên [80], [82]. Nấm non-*C. albicans* được phân lập ở cả miệng người bình thường và người có hệ miễn dịch suy giảm. Nhiều báo cáo cho thấy, tỷ lệ nhiễm các nấm non-*C. albicans* có thể lên tới 60% và một số trường hợp không có biểu hiện lâm sàng [82].

1.2.3. Dự phòng và điều trị nhiễm nấm miệng

1.2.3.1. Điều trị nhiễm nấm miệng

Điều trị bệnh nấm miệng cần hướng tới 2 mục tiêu chính: (1) loại trừ

hoặc kiểm soát tình trạng nhiễm nấm trong khoang miệng, (2) phát hiện và loại bỏ các yếu tố thuận lợi như cải thiện tình trạng suy giảm miễn dịch, dùng kháng sinh/corticosteroid, mang hàm giả/dụng cụ chỉnh nha hoặc vệ sinh răng miệng kém [69], [82], [83]. Đối với các trường hợp nhẹ, thường chỉ cần điều trị bằng các thuốc bôi tại chỗ như dung dịch hoặc gel trị nấm, kết hợp cải thiện vệ sinh miệng và loại bỏ yếu tố thuận lợi [83]. Trường hợp mức độ tổn thương nặng hoặc bệnh nhân có tình trạng suy giảm miễn dịch thì cần cân nhắc sử dụng thuốc toàn thân và theo dõi sát quá trình sử dụng thuốc [84].

Các thuốc điều trị tại chỗ bệnh nấm miệng thường bao gồm Nystatin dạng dung dịch hoặc gel, Miconazole gel hoặc viên ngậm, và sử dụng các dung dịch súc miệng hỗ trợ như chlorhexidine hoặc hydrogen peroxide [84], [85]. Về điều trị toàn thân, Fluconazole thường được xem là lựa chọn đầu tay với liều và thời gian tùy theo mức độ bệnh và tình trạng bệnh nhân. Liều Fluconazole được đề xuất trong hầu hết các trường hợp là: khởi đầu với 800 mg, rồi sau đó 400 mg/ngày [84], [86]. Trong các trường hợp xuất hiện tình trạng kháng thuốc hoặc nhiễm các loài *Candida* không nhạy cảm, có thể dùng các azole khác như Itraconazole hoặc các nhóm thuốc khác [84], [85].

Mặc dù tiên lượng của bệnh nấm miệng do nấm *Candida* thường tốt nếu được điều trị kịp thời. Các tổn thương ở khoang miệng thường được loại bỏ nhanh chóng. Tuy nhiên, việc loại bỏ hoàn toàn nấm *Candida* ở trong khoang miệng có thể khó khăn [87]. Do đó, tình trạng tổn thương khoang miệng do nấm có thể xuất hiện trở lại nếu không xử lý đầy đủ các yếu tố thuận lợi (như suy giảm miễn dịch, vệ sinh răng miệng kém, hàm giả nhiễm bẩn) hoặc do kháng thuốc và sử dụng thuốc dưới liều hoặc không đúng thời gian [83], [85]. Hiện nay, một số nghiên cứu đề xuất các biện pháp hỗ trợ như sử dụng probiotic hoặc liệu pháp quang động để tăng hiệu quả và giảm tái phát bệnh nấm miệng [88].

Cho tới nay, có tương đối ít các thuốc chống nấm so với nhiều loại

thuốc kháng sinh cho các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn. Các thuốc kháng nấm chủ yếu được chia thành bốn nhóm chính [89], [90]:

- Polyenes (như amphotericin B, nystatin) tác động bằng cách gắn vào ergosterol trong màng tế bào nấm, tạo lỗ thủng làm rò rỉ các thành phần nội bào, nhưng thường đi kèm độc tính trên thận.

- Azoles (bao gồm imidazole và triazole, ví dụ fluconazole, itraconazole, voriconazole) ức chế enzym lanosterol 14- α -demethylase, cản trở tổng hợp ergosterol, từ đó làm mất ổn định màng tế bào nấm; nhóm này được sử dụng rộng rãi trong điều trị nhiễm nấm nông và sâu.

- Echinocandins (caspofungin, micafungin, anidulafungin) ức chế tổng hợp β -1,3-glucan, một thành phần thiết yếu của thành tế bào nấm, đặc biệt hiệu quả trên *Candida* spp. và một số trường hợp *Aspergillus*.

- Pyrimidine (điển hình là flucytosine) can thiệp vào tổng hợp DNA và RNA của nấm, thường được phối hợp với amphotericin B trong điều trị viêm màng não do *Cryptococcus*.

Trong các nhóm này, azole là nhóm được sử dụng phổ biến nhất trong lâm sàng. Các thuốc này tác động bằng cách ức chế enzyme lanosterol 14- α -demethylase, được mã hóa bởi gen *ERG11* ở *Candida* hoặc *CYP51A* ở *Aspergillus*, làm gián đoạn quá trình tổng hợp ergosterol – thành phần thiết yếu của màng tế bào nấm. Tuy nhiên, tình trạng kháng thuốc nhóm azole ngày càng trở nên phổ biến. Cơ chế kháng azole bao gồm: (1) đột biến tại gen đích (*ERG11/CYP51A*) làm giảm ái lực của enzyme với thuốc; (2) tăng biểu hiện enzyme đích khiến cần nồng độ thuốc cao hơn để ức chế; (3) tăng hoạt động các bơm tống thuốc như CDR1, CDR2 hoặc MDR1 làm giảm nồng độ thuốc nội bào; (4) thay đổi tính thấm của màng tế bào dẫn tới làm giảm hấp thu thuốc; (5) kích hoạt các con đường thay thế trong quá trình tổng hợp sterol; và (6) hình thành màng biofilm bảo vệ, hạn chế khuếch tán thuốc và tăng cường khả năng đề kháng. Sự phối hợp của các cơ chế này làm giảm hiệu quả điều

trị của azole và là một trong những thách thức lớn trong kiểm soát nhiễm nấm hiện nay [91], [92].

Trên thị trường, miconazole có sẵn ở dạng kem hoặc thuốc mỡ và kết hợp với thuốc kháng viêm steroid. Tất cả các định dạng này của miconazole chỉ có thể được sử dụng tại chỗ. Ngược lại, ketoconazole, fluconazole và itraconazole được hấp thu tốt qua đường ruột và là thuốc chống nấm đầu tiên có thể được điều trị toàn thân qua đường uống. Tuy nhiên, ketoconazole có độc tính đáng kể cho nên bị hạn chế sử dụng trên lâm sàng. Itraconazole và fluconazole tương đối an toàn và ít khi có phản ứng phụ [91].

1.2.3.2. Các biện pháp dự phòng

Do bệnh nấm miệng là bệnh cơ hội nên phòng bệnh chủ yếu là ngăn ngừa các yếu tố thuận lợi cho nấm gây bệnh. Ở bệnh nhân ung thư, việc xạ trị, hóa trị liệu, sử dụng kháng sinh, corticoid đúng chỉ định, đúng liều lượng và theo dõi sát bệnh nhân trong quá trình điều trị để phát hiện sớm tổn thương ở miệng là rất cần thiết. Ngoài ra vệ sinh răng miệng, tháo hàm giả vào ban đêm, không để khô miệng, nâng cao thể trạng bệnh nhân cũng góp phần giảm tỷ lệ nhiễm và tổn thương miệng do nấm gây ra [69].

Ngăn ngừa bệnh nấm miệng không chỉ là vệ sinh miệng mà còn bao gồm kiểm soát các yếu tố thuận lợi cho sự phát triển của nấm như bệnh tiểu đường, loại bỏ thuốc gây ức chế miễn dịch... [69]. Điều trị dự phòng bằng thuốc cần được chú ý ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch nghiêm trọng và/hoặc bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính. Một số nghiên cứu cho thấy các thuốc được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa có tác dụng phòng ngừa hiệu quả nấm *Candida* ở bệnh nhân ung thư [93]. Một số nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của việc sử dụng dự phòng bằng fluconazole, itraconazole, posaconazole và micafungin đường tĩnh mạch đối với nhiễm nấm trong quá trình điều trị ung thư [13]. Fluconazole có thể được sử dụng để dự phòng trong những trường hợp bị tái phát thường xuyên với liều 100–200 mg/3 lần/mỗi tuần (tức là 300–600

mg/tuần) và đã được chứng minh là tốt hơn polyenes đường uống [94].

Ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ, Nicolatou-Galitis O. và CS đã chứng minh có sự giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* và loại bỏ nấm *Candida* trong khoang miệng cùng với giảm tình trạng viêm niêm mạc nặng và gián đoạn điều trị ở nhóm nhận liều 100 mg fluconazole hàng ngày so với nhóm chứng [95]. Nếu nấm *Candida* phát triển trong xạ trị, liệu pháp kháng nấm nên tiếp tục cho đến khi hoàn thành xạ trị theo kế hoạch và bệnh nhân cũng nên được theo dõi sau khi hoàn thành xạ trị để xác định xem nấm *Candida* có tái phát hay không để có kế hoạch tiếp tục điều trị hoặc thực hiện các phác đồ phòng ngừa [96].

1.3. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ

1.3.1. Khái niệm về chất lượng cuộc sống

WHO đã chính thức đưa ra khái niệm về “chất lượng cuộc sống” (quality of life) là nhận thức của mỗi cá nhân về tình trạng hiện tại của họ theo những chuẩn mực văn hóa và sự thẩm định về giá trị xã hội mà cá nhân đó đang sống; những nhận thức này gắn liền với mục tiêu, kỳ vọng và những mối quan tâm của cá nhân đó [97].

Chất lượng cuộc sống chịu sự chi phối bởi nhiều yếu tố khác nhau như thu nhập, điều kiện nhà ở, tình trạng sức khỏe,... trong đó, sức khỏe được xem là một trong những yếu tố có ảnh hưởng trực tiếp và quan trọng nhất. Khái niệm CLCS mang tính chất rộng và toàn diện, không chỉ được ứng dụng trong lĩnh vực y học mà còn được quan tâm trong nhiều chuyên ngành khác như kinh tế học, xã hội học... Do sức khỏe đóng vai trò then chốt trong việc xác định CLCS, nên trong lĩnh vực y học, WHO đã đưa ra khái niệm “CLCS liên quan đến sức khỏe” (health-related quality of life - HRQoL). Khái niệm này bao hàm toàn bộ các khía cạnh sức khỏe của một cá nhân (bao gồm sức khỏe thể chất và tinh thần) có liên quan mật thiết và tác động trực tiếp đến CLCS của người đó [98].

Dựa trên định nghĩa nêu trên, kết hợp với khái niệm về sức khỏe do WHO đưa ra từ năm 1948 đến nay, CLCS có thể được hiểu một cách cụ thể là mức độ ảnh hưởng của một bệnh lý, khuyết tật hoặc rối loạn sức khỏe đối với cảm giác thoải mái và khả năng tận hưởng cuộc sống của cá nhân. Đây được xem là chỉ số phản ánh mức độ hài lòng của bệnh nhân đối với tình trạng sức khỏe hiện tại, trong mối tương quan với những kỳ vọng cá nhân về sức khỏe. Nói cách khác, CLCS chính là khoảng cách giữa thực trạng sức khỏe hiện tại và những kỳ vọng cá nhân của bệnh nhân. Những kỳ vọng này không cố định, mà có thể thay đổi theo thời gian và chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố bên ngoài như: thời gian mắc bệnh, mức độ nghiêm trọng của bệnh lý, cũng như mức độ hỗ trợ từ người thân và gia đình.

CLCS có một số đặc điểm nổi bật bao gồm: được đánh giá trực tiếp bởi bệnh nhân, mang tính chủ quan, phản ánh nhiều khía cạnh khác nhau (đa chiều) và có thể thay đổi theo thời gian [99]. Việc đánh giá CLCS có thể được thực hiện trên toàn bộ khía cạnh tổng thể hoặc phân tích theo từng cấu phần riêng biệt, trong đó ba thành phần cốt lõi và có ảnh hưởng lớn nhất bao gồm: hoạt động thể chất, trạng thái tâm lý và mối quan hệ tương tác xã hội.

1.3.2. Một số công cụ đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ

Trong nghiên cứu UTĐC, đánh giá CLCS của bệnh nhân được xem là một chỉ số kết cục then chốt, bổ trợ cho các chỉ số sống còn và biến chứng điều trị, đồng thời cung cấp cơ sở lựa chọn và cá thể hóa chiến lược điều trị đa chuyên khoa, theo dõi đánh giá hiệu quả điều trị và xác định nhu cầu phục hồi chức năng cũng như hỗ trợ tâm lý - xã hội.

Theo dữ liệu từ HaNDLE-on-QoL (cơ sở dữ liệu chuyên biệt tổng hợp các công bố về CLCS ở bệnh nhân UTĐC) đến tháng 5/2017 đã ghi nhận 1.498 bài báo (bao gồm 149 bài tổng quan) và con số này tiếp tục gia tăng hàng năm [100]. Phần lớn nghiên cứu đề cập đến UTĐC với nhiều vị trí khác nhau ($n =$

871), có 180 nghiên cứu tập trung vào UT khoang miệng và 109 nghiên cứu về UT thanh quản. Các chủ đề được nghiên cứu nhiều nhất là nuốt ($n = 353$), phát âm ($n = 299$), đau ($n = 292$), cảm xúc ($n = 226$) và trầm cảm ($n = 193$).

Phân tích cơ sở dữ liệu HaNDLE-on-QoL cho thấy có hơn 250 bảng hỏi/thang đo CLCS được sử dụng trong nghiên cứu về UTĐC, được phân thành các nhóm chính như sau [100]:

- Đo lường CLCS chung (không đặc hiệu UT): EQ-5D...
- Đo lường CLCS trên bệnh nhân UT nói chung: QLQ-C30, FACT-G...
- Đo lường CLCS trên bệnh nhân UTĐC: QLQ-HN35, QLQ-HN43, UW-QoL, FACT-HN...
- Đánh giá chức năng chuyên biệt vùng đầu cổ: MDADI (nuốt), V-RQoL (giọng nói)...
- Các thang đo khác: HADS, DAS-24...

Trong số hơn 250 công cụ/thang đo CLCS, ba thang đo được sử dụng phổ biến nhất gồm QLQ-C30 ($n = 369$), QLQ-HN35 ($n = 353$) và UW-QoL ($n = 276$), chiếm gần hai phần ba tổng số nghiên cứu (978/1.498 báo cáo) [100].

Thang đo QLQ-C30 gồm 30 mục nhằm đánh giá CLCS chung ở bệnh nhân ung thư trên 9 lĩnh vực: thể chất, vai trò, nhận thức, cảm xúc, xã hội, mệt mỏi, đau, buồn nôn và nôn [101]. Bộ công cụ này đã được sử dụng hơn 30 năm và là một trong những thang đo phổ biến nhất trong nghiên cứu CLCS ở bệnh nhân ung thư. Ngoài ra, QLQ-C30 còn có dữ liệu tham chiếu dân số chung dựa trên khảo sát 15.386 người thuộc 13 quốc gia (châu Âu, Canada và Hoa Kỳ) và đã được chuyển ngữ sang 120 ngôn ngữ [102], [103].

Thang đo QLQ-HN35 là công cụ đánh giá CLCS chuyên biệt cho UTĐC, gồm 35 câu hỏi, bao phủ 7 mục: đau, nuốt, giác quan, giọng nói, ăn uống, giao tiếp xã hội và chức năng tình dục, cùng 11 câu hỏi đơn lẻ liên quan đến các vấn đề như răng, há miệng, khô miệng, nước bọt dính, ho, mệt mỏi, sử dụng thuốc giảm đau, dinh dưỡng, ống nuôi ăn, sút cân và tăng cân [104]. Bộ công cụ này đã được xây dựng dữ liệu tham chiếu từ dân số chung Thụy

Điểm (1.054 người) [105].

Thang đo QLQ-HN43 là phiên bản được Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC) cập nhật và mở rộng từ QLQ-HN35, nhằm nâng cao tính toàn diện và độ chính xác trong đánh giá CLCS ở bệnh nhân UTĐC [106]. Phiên bản này bổ sung 8 câu hỏi mới so với QLQ-HN35, tập trung vào các khía cạnh như tổn thương da, hạn chế vận động vai, giảm hứng thú tình dục cùng một số triệu chứng đặc thù khác.

QLQ-HN43 có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với QLQ-C30. Cả hai bộ công cụ đều do EORTC phát triển, kiểm định giá trị và độ tin cậy thông qua nhiều nghiên cứu đa trung tâm trên thế giới [101], [106]. EORTC cũng đã xuất bản hướng dẫn Quy trình chuyển ngữ các bộ câu hỏi nhằm giúp các bản dịch phù hợp với đặc thù văn hóa từng quốc gia mà vẫn giữ nguyên giá trị và độ tin cậy [107].

Theo hướng dẫn xây dựng các thang đo CLCS chuyên biệt của EORTC, các thang đo đặc thù được thiết kế để bổ sung cho bộ câu hỏi lõi QLQ-C30 [108]. QLQ-C30 giúp bao quát các triệu chứng và tác dụng phụ chung ở BN ung thư - những nội dung có thể bị bỏ sót nếu chỉ dùng thang đo chuyên biệt. Do đó, EORTC khuyến nghị mạnh mẽ kết hợp thang đo chuyên biệt với QLQ-C30 để đảm bảo đánh giá CLCS toàn diện và chính xác hơn. Tại Việt Nam, có một số nghiên cứu kết hợp QLQ-C30 và QLQ-HN35 để đánh giá CLCS ở bệnh nhân UTĐC, chưa ghi nhận nghiên cứu nào áp dụng QLQ-HN43 cho nhóm bệnh nhân này.

Từ cơ sở đó, nghiên cứu này sử dụng kết hợp QLQ-C30 và QLQ-HN43 nhằm phản ánh đồng thời tình trạng sức khỏe tổng quát và các triệu chứng, chức năng đặc thù ở bệnh nhân UTĐC có chỉ định hóa xạ trị đồng thời.

1.4. Các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam liên quan đến đề tài

1.4.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

** Tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC*

Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở BN xạ trị hoặc hóa xạ trị UTĐC có sự khác

biệt đáng kể giữa các nghiên cứu, dao động 37% đến 77% [4], [109]. Xạ trị được xác định là yếu tố nguy cơ độc lập của nhiễm nấm miệng ở BN UTĐC [68]. Tỷ lệ nhiễm nấm có xu hướng tăng từ 26,16% trước xạ trị lên 60,74% trong khi xạ trị [110]. Sự gia tăng này không chỉ phản ánh các trường hợp nhiễm mới, mà còn cho thấy mật độ tế bào nấm trong khoang miệng tăng đáng kể ở những BN mang mầm bệnh từ trước [110].

Một tổng quan hệ thống của 39 nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nhiễm nấm miệng nhóm hóa xạ trị đồng thời (66,7%) cao hơn đáng kể nhóm xạ trị đơn thuần (37,4%) [13]. Hóa trị kết hợp với xạ trị làm trầm trọng thêm tổn thương niêm mạc miệng, từ đó làm gia tăng nguy cơ nhiễm nấm miệng [4]. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng, khác biệt về tỷ lệ nhiễm nấm miệng không có ý nghĩa giữa các nhóm BN theo giới tính, mắc đái tháo đường, hút thuốc, uống rượu và vị trí khối u ác tính vùng đầu cổ [4], [68].

So sánh tình trạng nhiễm nấm miệng giữa các kỹ thuật xạ trị cho thấy tỷ lệ *C. albicans* dương tính tăng lên sau điều trị ở BN xạ trị IMRT (15%) thấp hơn rõ rệt so với BN xạ trị 3D (35%) [111]. Trong khi đó, khác biệt về tỷ lệ nhiễm *Candida* miệng giữa 2 nhóm xạ trị quy ước và xạ trị giảm phân liều không có ý nghĩa thống kê [112].

Về thành phần loài nấm, các nghiên cứu trên thế giới đều báo cáo *C. albicans* là loài chiếm ưu thế ở BN điều trị UTĐC nhờ khả năng bám dính mạnh vào biểu mô niêm mạc miệng và khả năng tạo giả sợi, đóng vai trò quan trọng trong quá trình gây bệnh [110]. Tuy nhiên, tỷ lệ các loài *Candida* không *albicans* (non - *C. albicans*) như *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* và *C. parapsilosis* phân lập được đang có xu hướng tăng lên và chiếm với tỷ lệ đáng kể, đặc biệt ở những BN đã trải qua xạ trị hoặc hóa trị, do sự thay đổi vi hệ và suy giảm miễn dịch tại chỗ. Sự gia tăng tần suất các loài non – *C. albicans* mang ý nghĩa lâm sàng quan trọng, bởi các loài này có tỷ lệ kháng thuốc kháng nấm cao hơn so với *C. albicans* [68]. Đáng lo ngại nhất là 2 loài *C.*

krusei và *C. glabrata*. Đây là 2 loài được cho là có tỷ lệ kháng cao hoặc kháng tự nhiên với các thuốc nhóm azole, nhất là kháng fluconazole [68]. Do đó, việc xác định loài *Candida* gây bệnh trong khoang miệng BN UTĐC không chỉ giúp hiểu rõ cơ chế nhiễm nấm cơ hội mà còn có giá trị trong định hướng lựa chọn liệu pháp kháng nấm thích hợp.

** Ảnh hưởng của hóa xạ trị đồng thời tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTĐC*

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTĐC chịu ảnh hưởng đáng kể khi điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời. Phác đồ này tuy mang lại lợi ích sống còn rõ rệt, song đồng thời gây ra nhiều tác dụng phụ cấp và mạn tính, bao gồm viêm niêm mạc, khô miệng, rối loạn nuốt, suy giảm vị giác và mệt mỏi toàn thân, làm suy giảm nghiêm trọng các lĩnh vực thể chất, chức năng xã hội và tâm lý. Các nghiên cứu về CLCS ở bệnh nhân UTĐC sử dụng thang đo QLQ-C30 và QLQ-HN35/QLQ-HN43 đã chỉ ra sự suy giảm rõ rệt trong giai đoạn điều trị tích cực, mặc dù một số chức năng có thể cải thiện dần theo thời gian sau điều trị, nhưng các triệu chứng dai dẳng như khô miệng và khó nuốt vẫn thường tồn tại lâu dài [113]. Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng, CLCS có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở hầu hết các lĩnh vực giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, ngoại trừ một số chức năng như chức năng thể chất, nhận thức, xã hội và các triệu chứng buồn nôn/nôn, tiêu chảy và giảm cân [114]. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, điểm sức khỏe tổng quát, chức năng thể chất và triệu chứng mệt mỏi ở mức tốt hơn trước điều trị có liên quan với tiên lượng sống còn tốt hơn sau điều trị [115].

Trước đây, điều trị UTĐC thường sử dụng kỹ thuật xạ trị 2D. Kỹ thuật xạ trị truyền thống này gây ra nhiều tác dụng phụ. Gần đây, những tiến bộ đạt được trong lĩnh vực xạ trị, đặc biệt là xạ trị điều biến liều, đã cải thiện đáng kể CLCS ở bệnh nhân UTĐC so với xạ trị 2D. Cụ thể, xạ trị điều biến liều cải thiện điểm sức khỏe tổng quát và chức năng thể chất thông qua đánh giá bằng

thang đo QLQ-C30, đồng thời cải thiện 10/13 vấn đề đặc thù vùng đầu cổ theo thang đo QLQ-HN35 [116]. CLCS của bệnh nhân suy giảm rõ rệt sau hóa xạ trị và sau khi kết thúc điều trị 6 tuần CLCS vẫn thấp hơn so với trước điều trị [114]. Các lĩnh vực của CLCS thường chỉ được cải thiện dần và trở về bình thường sau 6-12 tháng điều trị [114]. Tuy nhiên, suy giảm chức năng thể chất, tình trạng khô miệng và rối loạn vị giác/khứu giác so với trước điều trị vẫn có thể tồn tại dai dẳng ở những bệnh nhân còn sống trên 3 năm [117].

** Ảnh hưởng của nhiễm nấm miệng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC*

Ở bệnh nhân UTĐC, liệu pháp hóa-xạ trị đồng thời là một chiến lược điều trị trọng điểm để nâng cao hiệu quả ung thư, nhưng đồng thời làm tăng nguy cơ tổn thương mô lành, suy giảm miễn dịch tại chỗ và biến đổi vi hệ miệng. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng hóa trị và xạ trị đều là yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm nấm *Candida* trong khoang miệng ở bệnh nhân ung thư nói chung [13]. Việc giảm tiết nước bọt, tổn thương niêm mạc, và viêm loét niêm mạc (mucositis) do xạ trị là những yếu tố thuận lợi cho *Candida* chuyển từ cộng sinh sang gây bệnh [118].

Nhiễm nấm *Candida* miệng có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng viêm niêm mạc vốn đã là tác dụng phụ phổ biến của hóa-xạ trị, như đau, loét và ngứa rát. Nghiên cứu hồi cứu của Saito H. và cộng sự (2020) đã chỉ ra rằng, có mối liên hệ giữa hiện diện nhiễm trùng nấm và độ nghiêm trọng của rối loạn nuốt (dysphagia) ở bệnh nhân UTĐC, tức là bệnh nhân có nhiễm trùng nấm khoang miệng có nguy cơ nuốt khó cao hơn khi chỉ có viêm niêm mạc thông thường [4]. Hơn nữa, nghiên cứu của Rupe C. và cộng sự (2022) cho thấy sự có mặt của *Candida* ở miệng trước khi bắt đầu xạ trị có thể dự đoán nguy cơ xuất hiện viêm niêm mạc mức độ nặng sớm hơn khi xạ trị tiến triển [119]. Những tổn thương niêm mạc cộng hưởng với nhiễm trùng nấm kéo dài dẫn tới chán ăn, khó nuốt thức ăn đặc hoặc lỏng và hậu quả là suy dinh dưỡng, sụt cân và suy kiệt.

Sự hiện diện của nấm *Candida* trong khoang miệng cùng với các triệu chứng tại miệng (đau, khô miệng, mất vị giác, loét) có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến CLCS của bệnh nhân nói chung và UTĐC nói riêng. Trong nghiên cứu theo dõi dọc trên 66 bệnh nhân UTĐC, Ferreira P.M. và cộng sự (2023) so sánh CLCS (sử dụng các thang đo QLQ-C30 và QLQ-HN35) với sự phát triển của viêm niêm mạc và nhiễm trùng nấm *Candida* cho thấy, trong giai đoạn cuối xạ trị, mặc dù viêm niêm mạc miệng tăng lên, CLCS tổng thể và tình trạng nhiễm nấm *Candida* không có sự khác biệt nhóm xạ trị điều biến liều so với nhóm điều trị xạ trị tiêu chuẩn. Tuy nhiên, tác giả khuyến nghị rằng nhiễm trùng nấm *Candida* vẫn là yếu tố cần phải được giám sát [112]. Một nghiên cứu tổng quan gần đây cũng nhấn mạnh rằng các độc tính gây ra tại khoang miệng do hóa-xạ trị (ví dụ đau, loét, rối loạn tiết nước bọt) là những nhân tố chính làm suy giảm chỉ số sức khỏe liên quan đến CLCS ở bệnh nhân ung thư miệng và vùng đầu cổ [120]. Việc chăm sóc sức khỏe răng miệng, dự phòng nhiễm nấm (vệ sinh miệng, giữ ẩm, kiểm tra răng miệng định kỳ, và sử dụng thuốc chống nhiễm khuẩn/nấm) có thể giúp giảm các biến chứng, cải thiện một số triệu chứng tại miệng (như khó nhai, nuốt, viêm), từ đó giúp cải thiện CLCS cho bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị [121].

1.4.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam

*** Tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân điều trị ung thư**

Mai Anh Lợi và cộng sự (2017) nghiên cứu trên 332 BN mắc các loại UT khác nhau tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Thống Nhất, ghi nhận tỷ lệ nhiễm nấm miệng là 43,07% [15]. Nhiễm nấm miệng có liên quan đến xạ trị, hóa trị trên ba đợt và giảm albumin máu; tuy nhiên, nghiên cứu không báo cáo thành phần loài nấm ở đối tượng nghiên cứu.

Tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, Tôn Nữ Phương Anh và cộng sự (2023) báo cáo tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở BN điều trị UT là 45,8% [16]. Trong số các loài nấm gây bệnh được phân lập, *Candida albicans* chiếm

70,9% và nhóm *non-albicans Candida* chiếm 29,1%. Tỷ lệ nhiễm nấm ở bệnh nhân đã điều trị hóa chất (65,8%) cao hơn nhóm chưa điều trị (35,4%). Song không có dữ liệu về tỷ lệ nhiễm nấm miệng riêng trên nhóm BN UTĐC.

Nguyen và cộng sự (2024) nghiên cứu trên 76 bệnh nhân UT vòm họng được xạ trị và/hoặc hóa trị và không có triệu chứng nhiễm nấm miệng tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh [122]. Kết quả phân lập nấm tại khoang miệng cho thấy *C. albicans* là loài chiếm tỷ lệ cao nhất (63,16%), tiếp theo là *C. glabrata*, *C. tropicalis* và *C. krusei*. Tỷ lệ kháng fluconazole, clotrimazole và miconazole của các chủng *C. non-albicans* lần lượt là 85,71%, 53,57% và 57,14%; trong khi tỷ lệ kháng thuốc của *C. albicans* thấp hơn. Nghiên cứu trên chỉ xác định thành phần loài và tỷ lệ kháng thuốc chống nấm ở bệnh nhân UT vòm họng không có triệu chứng nhiễm nấm miệng, mà chưa đánh giá các yếu tố liên quan với tình trạng nhiễm nấm miệng.

** Đánh giá chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân UTĐC*

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu đánh giá CLCS của bệnh nhân mắc UTĐC. Chẳng hạn, nghiên cứu của Nguyễn Thị Khánh Hà và cộng sự (2016) đánh giá CLCS của bệnh nhân ung thư hốc miệng trước điều trị tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh; nghiên cứu của Bùi Thế Anh (2019) khảo sát CLCS của bệnh nhân ung thư thanh quản trước và sau phẫu thuật tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương và nghiên cứu của Trần Hùng (2024) đánh giá CLCS ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng tại Bệnh viện K trung ương [123], [124], [125]. Một điểm chung của các nghiên cứu này là đều sử dụng các thang đo QLQ-C30 và QLQ-HN35 để đánh giá CLCS. Một nghiên cứu khác của Trần Hùng có đề cập đến việc đánh giá kết quả hóa xạ trị và CLCS ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng. Tuy nhiên, nghiên cứu này không phân tích cụ thể tác động của hóa xạ trị và nhiễm nấm đối với các khía cạnh CLCS [125].

Trong nước đã có một số nghiên cứu về nhiễm nấm miệng ở BN ung

thư nói chung, song dữ liệu về nhiễm *Candida* miệng ở bệnh nhân UTĐC vẫn còn hạn chế. Các báo cáo chủ yếu mô tả tỷ lệ nhiễm nấm và phân tích chủng loài cùng mức độ nhạy cảm của các loài phân lập được với thuốc chống nấm [122]. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá các yếu tố liên quan/yếu tố nguy cơ của nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân điều trị UTĐC. Bên cạnh đó, chưa có công trình nào phân tích ảnh hưởng trực tiếp của nhiễm nấm đến CLCS bệnh nhân UTĐC, đặc biệt trong bối cảnh hóa xạ trị đồng thời. Do số lượng nghiên cứu trong nước về CLCS ở bệnh nhân UTĐC còn hạn chế, việc tổng hợp và so sánh các kết quả hiện nay gặp nhiều khó khăn. Thực tế này đặt ra yêu cầu cần có thêm nhiều nghiên cứu sâu hơn để làm rõ đặc điểm nhiễm nấm miệng, mối liên quan giữa tình trạng nhiễm nấm, phương pháp điều trị và CLCS bệnh nhân UTĐC nhằm cung cấp bằng chứng khoa học định hướng chiến lược chăm sóc toàn diện và nâng cao CLCS cho bệnh nhân.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu

Bệnh nhân được xác định mắc UTĐC dựa trên kết quả giải phẫu bệnh từ 18 tuổi trở lên.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- UTĐC được chẩn đoán xác định bằng kết quả giải phẫu bệnh và phân loại giai đoạn theo AJCC phiên bản thứ 8 cũng như theo hướng dẫn của NCCN năm 2018 [126], [127].

- Có chỉ định hóa xạ trị đồng thời.
- Được lấy mẫu, xét nghiệm và chẩn đoán tình trạng nhiễm nấm miệng.
- Tuổi ≥ 18 , có đủ năng lực hành vi để hiểu và trả lời các câu hỏi khảo sát liên quan đến tình trạng bệnh.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân UTĐC đã có di căn xa.
- Bệnh nhân mắc đồng thời một loại UT khác.
- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ hoặc không rõ ràng.
- Bệnh nhân đã sử dụng thuốc kháng nấm toàn thân hoặc tại chỗ trong vòng 2 tuần trước khi được khám bệnh và lấy mẫu xét nghiệm nấm.
- Bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng (HIV/AIDS,...).
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

* **Địa điểm nghiên cứu:**

- Địa điểm khám bệnh, lấy mẫu xét nghiệm:
 - + Bệnh viện Quân y 103;
 - + Bệnh viện Trung ương Quân đội 108;

- + Bệnh viện Ung bướu Hà Nội;
- + Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương;
- Địa điểm xét nghiệm, phân tích nầm: Bộ môn Ký sinh trùng và Côn trùng - Học viện Quân y.

* **Thời gian nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành từ 12/2020 đến tháng 12/2024.

2.2. Nội dung nghiên cứu

- **Xác định tỷ lệ nhiễm nấm, thành phần loài và một số yếu tố liên quan đến nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ.**

- + Tỷ lệ nhiễm nấm miệng chung.
- + Tỷ lệ nhiễm theo các đặc điểm của đối tượng: tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC tại các bệnh viện, tỷ lệ nhiễm theo giới, theo tình trạng di căn hạch, theo loại ung thư, theo tình trạng hóa xạ trị...

+ Thành phần loài nấm: tình trạng đơn nhiễm, đồng nhiễm nấm miệng, tỷ lệ % từng loài nấm, phân bố loài theo một số đặc điểm của đối tượng.

+ Phân tích các yếu tố liên quan đến nhiễm nấm miệng bệnh nhân UTĐC.

- **Đánh giá ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm miệng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời.**

+ Đánh giá toàn trạng bệnh nhân UTĐC sử dụng thang điểm Karnofsky (KPS).

+ Đánh giá CLCS chung của bệnh nhân UTĐC sử dụng thang đo QLQ-C30.

+ Đánh giá CLCS chuyên biệt của bệnh nhân UTĐC sử dụng thang đo QLQ-HN43.

+ Phân tích ảnh hưởng của hóa xạ trị đồng thời và nhiễm nấm tới CLCS thông qua thang điểm KPS và các thang đo QLQ-C30, QLQ-HN43.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

2.3.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu nghiên cứu

*** Cỡ mẫu nghiên cứu**

Cỡ mẫu cho nghiên cứu xác định tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC được xác định theo công thức sau [128]:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó: p là tỷ lệ nhiễm nấm miệng ước đoán ở bệnh nhân UTĐC, lấy giá trị $p = 0,43$ (theo Mai Anh Lợi và cộng sự, 2016) [15]; d là sai số cho phép, lấy $d = 0,08$. Với khoảng tin cậy 95% ta có $Z_{1-\alpha/2}^2 = 1,96$. Thay các giá trị vào công thức trên ta có $n = 147$. Ước tính, mỗi bệnh viện thu thập khoảng 37 bệnh nhân UTĐC. Trên thực tế, 156 bệnh nhân UTĐC thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn đã được lấy mẫu và thu thập thông tin. Trong đó, 41 bệnh nhân tại Bệnh viện Quân y 103, 45 bệnh nhân tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, 33 bệnh nhân tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội và 37 bệnh nhân tại Bệnh viện Tai Mũi họng Trung ương.

*** Phương pháp chọn mẫu và thu thập dữ liệu**

Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện bằng cách: ở mỗi Bệnh viện triển khai nghiên cứu, chọn liên tiếp những bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn cho tới khi đủ số lượng thì dừng lại. Cụ thể: Những bệnh nhân chẩn đoán xác định UTĐC tại các khoa điều trị của các bệnh viện, thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ trong thời gian nghiên cứu sẽ được khám lâm sàng, thu thập thông tin và lấy mẫu dịch khoang miệng để xét nghiệm phát hiện nhiễm nấm cho tới khi đủ số lượng thì dừng lại. Thông tin tiền sử, bệnh sử, tình trạng bệnh, đặc điểm tổn thương khoang miệng, các xét nghiệm cận lâm sàng (nếu có) được thu thập vào bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn. Điểm toàn trạng (KPS) và chất lượng cuộc sống (CLCS) của bệnh nhân cũng được thu thập sử dụng các thang đo QLQ-C30 và QLQ-

HN43 (phụ lục kèm theo).

2.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.4.1. Thu thập thông tin đối tượng nghiên cứu

- Thiết kế bệnh án nghiên cứu.
- Thu thập thử thông tin trên một số bệnh nhân UTĐC.
- Chỉnh sửa, hoàn thiện bệnh án nghiên cứu.
- Xác định đối tượng nghiên cứu: lựa chọn những bệnh nhân UTĐC đến khám và điều trị tại các bệnh viện đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu phù hợp để thu thập thông tin. Không tiến hành thu thập thông tin của các đối tượng không đảm bảo các tiêu chuẩn nghiên cứu.
- Trước khi thu thập thông tin: giải thích mục đích nghiên cứu, quyền lợi khi tham gia, ký xác nhận đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Thu thập thông tin: ghi chép các thông tin nhân khẩu học, tiền sử, bệnh sử và các thông tin liên quan (thời điểm xạ trị) vào bệnh án nghiên cứu.
- Rà soát, kiểm tra các thông tin thu thập được.

Bệnh nhân được hướng dẫn thực hiện các bước tiếp theo trong lộ trình khám, điều trị UTĐC của Bệnh viện.

2.4.2. Khám lâm sàng và thu thập dịch khoang miệng

*** Khám lâm sàng**

Sau khi thu thập các thông tin nhân khẩu học, tiền sử, bệnh sử, bệnh nhân được hướng dẫn nằm hoặc ngồi để khám lâm sàng tổng quát và khám tổn thương miệng để:

- + Thời điểm khám bệnh: trước xạ trị, xạ trị đợt 1 (khi bệnh nhân bắt đầu xạ trị cho tới khi đủ liều 30Gy), xạ trị đợt 2 (sau khi xạ trị đợt 1, bệnh nhân nghỉ xạ trị 7-10 ngày, tiếp tục xạ trị cho đến 66-70Gy).
- + Xác định các triệu chứng cơ năng: đau đầu, mất ngủ, đau miệng, nuốt vướng, nuốt khó, ngạt mũi, khó thở, rối loạn giấc ngủ...

+ Xác định các triệu chứng thực thể các cơ quan: vận động, hô hấp, tiêu hóa, sút cân...

+ Xác định tổn thương tại khoang miệng: hình thái, mức độ tổn thương.

*** Lấy mẫu dịch khoang miệng**

Bệnh phẩm dịch khoang miệng bởi bác sĩ chuyên khoa hoặc điều dưỡng/kỹ thuật viên tại các khoa/Trung tâm ung bướu của các Bệnh viện đã được hướng dẫn lấy mẫu trước đó. Cụ thể:

- Trước khi lấy mẫu, tiến hành giải thích mục đích, các rủi ro có thể xảy ra trong và sau khi lấy mẫu.

- Viết tên bệnh nhân, tuổi, ngày giờ, bệnh viện nơi lấy mẫu lên ống lấy mẫu bệnh phẩm.

- Hướng dẫn bệnh nhân ngồi ngay ngắn (nếu bệnh nhân không ngồi được thì chỉnh tư thế nằm đầu cao, nghiêng nhẹ 1 bên), đầu hơi ngửa.

- Người lấy mẫu yêu cầu bệnh nhân há miệng, quan sát khoang miệng rồi dùng que gỗ vô trùng đè lưỡi của bệnh nhân.

- Dùng tăm bông lấy dịch khoang miệng bằng cách quay 2-3 vòng quanh vị trí tổn thương rồi rút que ra. Trường hợp không rõ tổn thương thì lấy mẫu ở 3-4 vị trí khác nhau trong khoang miệng.

- Bảo quản và vận chuyển mẫu:

+ Đối với các mẫu bệnh phẩm dịch khoang miệng thu thập tại Bệnh viện Quân y 103: sau khi thu thập, mẫu bệnh phẩm được vận chuyển ngay tới Bộ môn Ký sinh trùng và côn trùng, Học viện Quân y để xét nghiệm phát hiện nhiễm nấm.

+ Đối với các mẫu bệnh phẩm dịch khoang miệng thu thập tại 3 Bệnh viện còn lại: que tăm bông chứa mẫu bệnh phẩm được đưa vào ống chứa bằng nhựa và đặt vào hộp vận chuyển, rồi vận chuyển ở nhiệt độ phòng tới Bộ môn Ký sinh trùng và côn trùng, Học viện Quân y trong vòng 3 giờ xét nghiệm phát hiện nhiễm nấm.

*** Tiếp nhận, kiểm tra và xử lý mẫu bệnh phẩm**

- Khi mẫu bệnh phẩm dịch khoang miệng được vận chuyển tới phòng xét nghiệm, mẫu bệnh phẩm được kiểm tra các thông tin trên ống chứa và trong phiếu chỉ định xét nghiệm.

- Thông tin bệnh nhân được ghi chép vào sổ nhật ký và mẫu được đưa tới khu vực xét nghiệm để tiến hành soi tươi, nuôi cấy phát hiện nấm.

2.4.3. Xác định nhiễm nấm khoang miệng

*** Nguyên vật liệu, trang thiết bị sử dụng**

- Dụng cụ, phụ tùng, vật tư tiêu hao, sinh phẩm

- + Đĩa môi trường ChromAgarTM Candida;
- + Một số hóa chất cơ bản: Cồn 70°, dung dịch NaCl 0,9%, cồn đốt;
- + Đầu tip có lọc các loại 10 µl, 200 µl, 1000 µl;
- + Găng tay không bột...

- Thiết bị sử dụng

- + Kính hiển vi quang học (Zeiss, Đức);
- + Tủ an toàn sinh học (Neaure, Trung Quốc)
- + Tủ nuôi cấy (Hitech, Trung Quốc);
- + Pipette đơn kênh (Eppendorf, Đức);

*** Kỹ thuật soi tươi**

- + Lấy 500 ml dung dịch NaCl 0,9% cho vào eppendorf;
- + Rút tăm bông trong ống chứa ra ngoáy vào ống eppendorf để nấm trong bệnh phẩm hòa vào trong dung dịch nước muối;
- + Dùng pipette hút lấy 20-30µl dung dịch chứa bệnh phẩm ở trên đưa lên lam kính, đặt lam và đưa lên kính soi tìm nấm.

*** Kỹ thuật nuôi cấy trên môi trường ChromAgarTM Candida**

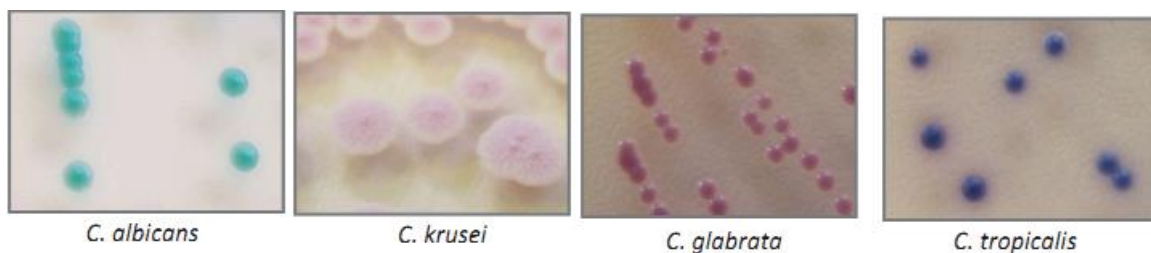
Bệnh phẩm dịch miệng sau đó được cấy trên môi trường ChromAgarTM Candida và ủ ở điều kiện nhiệt độ 35°C để phân lập nấm. Thao tác nuôi cấy được tóm tắt như sau:

- + Lấy đĩa thạch đã chuẩn bị sẵn ra khỏi tủ bảo quản.
- + Ghi chép thông tin bệnh nhân lên mặt ngoài đĩa thạch.
- + Mở nắp đĩa thạch, dùng tăm bông chứa bệnh phẩm dịch khoang miệng ria 3 vùng trên đĩa thạch.
- + Đóng nắp đĩa thạch và đưa đĩa thạch vào tủ nuôi cấy.
- + Mẫu bệnh phẩm được đọc mỗi 24 giờ. Sau 96 giờ, mẫu không mọc nấm được xác định là mẫu âm tính.

Phiên giải kết quả nuôi cấy:

Loài nấm được phiên giải dựa theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Cụ thể:

- + Nấm *C. albicans*: khuẩn lạc màu xanh lá cây;
- + Nấm *C. tropicalis*: có màu xanh dương, xanh kim loại;
- + Nấm *C. kefyr*, *C. glabrata*: Tím hóa cà-nâu
- + Nấm *C. krusei*: màu hồng nhạt;



Hình 2.1. Minh họa nhận diện màu sắc của các loài nấm *Candida* bằng môi trường CHROMagar™ *Candida*

Nguồn: Bioprep Microbiology [129]

Những mẫu xuất hiện màu khuẩn lạc không giống hướng dẫn được xác định là loài nấm chưa xác định, ký hiệu chung là *Candida* sp.

*** Thuần chủng và lưu giữ chủng nấm phân lập được**

Những mẫu dương tính với nấm được cấy chuyển sang 1 đĩa Sabouraud dextrose agar để thuần chủng và lưu trữ. Mỗi chủng được lưu trong 2 ống:

- Ống chứa dung dịch 0,9% NaCl sử dụng để thực hiện xác định loài bằng kỹ thuật sinh học phân tử. Ống này được bảo quản ở tủ - 20°C.
- Ống chứa dung dịch tryptic soy broth sử dụng khi cần nuôi cấy lại vào

các mục đích tiếp theo. Ống này được bảo quản trong tủ - 80°C.

- Các ống được mã hóa trên nhãn ống khớp với sổ lưu trữ. Các thông tin cơ bản trên ống gồm:

- + Ký hiệu chủng: gồm năm phân lập, mã số chủng. Ví dụ: 2021-N203.
- + Thời gian phân lập, địa điểm phân lập.
- + Tên loài được xác định bằng hình thái.

2.4.4. Kỹ thuật xét nghiệm một số chỉ số cận lâm sàng

* **Xét nghiệm một số thông số huyết học** (hemoglobin, số lượng BC...): thực hiện theo quy trình chuẩn của các Bệnh viện và hướng dẫn của Bộ Y tế.

* **Xét nghiệm một số chỉ số sinh hóa máu** (glucose, ure, creatinin...): thực hiện theo quy trình chuẩn của các bệnh viện và hướng dẫn của Bộ Y tế.

* **Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh** (nội soi TMH, siêu âm vùng cổ, CT/MRI...): thực hiện theo quy trình chuẩn của các bệnh viện và các hướng dẫn của Bộ Y tế để chẩn đoán tình trạng di căn hạch và giai đoạn bệnh.

* **Xét nghiệm giải phẫu bệnh khối u vùng đầu cổ**: thực hiện theo quy trình chuẩn của các bệnh viện và hướng dẫn của Bộ Y tế để chẩn đoán xác định ung thư và phân loại mô bệnh học.

2.4.5. Kỹ thuật hóa xạ trị

*** Hóa chất, vật tư**

- Thuốc cản quang (Olipaque, Việt Nam);
- Bộ dụng cụ chống sốc;
- Bông cotton;
- Bơm tiêm các cỡ..;

*** Trang thiết bị, dụng cụ**

- Mặt nạ 5 điểm cố định đầu cổ vai.
- Bàn cố định chuyên dụng.
- Gối cố định đầu cổ các cỡ.

- Dây kéo vai hoặc hệ thống kéo vai.
 - Miếng ngậm răng.
 - Các dụng cụ hỗ trợ khác
 - + Định vị chì để gắn mặt nạ vào bàn.
 - + Laser định vị (room lasers) giúp căn chỉnh trục cơ thể.
 - + Tấm ép vai (shoulder mask extension) trong trường hợp cần cố định chặt phần vai.
- Máy xạ trị: thực hiện trên máy gia tốc tuyến tính tại các Bệnh viện chuyên khoa. Tại Bệnh viện Quân y 103 sử dụng máy ELEKTA như hình minh họa dưới đây.



Hình 2.2. Máy gia tốc xạ trị ELEKTA

Nguồn: Khoa Vật lý-Xạ trị, Trung tâm Ung bướu, BV Quân y 103

Tính năng kỹ thuật của ELEKTA: Phát 2 loại bức xạ: Photon 6; 15MV và Electron: 6 - 18 MeV.

*** Quy trình kỹ thuật**

Thực hiện theo quy trình chuẩn của các bệnh viện triển khai nghiên cứu trên gia tốc tuyến tính. Quy trình kỹ thuật tóm tắt như sau:

- Kích thước trường chiếu:
 - . Với bức xạ photon: từ 3 x 3 tới 40 x 40 cm.
 - . Với bức xạ electron: 4 applicator 5 x 5; 10x10, 15 x 15 và 20 x 20cm.

- Khoảng cách từ nguồn đến điểm đồng tâm (SAD): 100cm.
- Hệ thống CT mô phỏng: máy CT/SIM 16 lát cắt của hãng Philips.
- Kỹ thuật lập kế hoạch xạ trị IMRT trên phần mềm MOSAIQ tại phòng lập kế hoạch xạ trị (TPS).
- Quy trình xạ trị gồm các bước:
 - + Cố định bệnh nhân: cố định thân, cố định đầu.
 - + Chụp CT mô phỏng.
 - + Lập kế hoạch xạ trị.
 - + Tiến hành xạ trị theo kế hoạch.
- Liều xạ trị vào khối u nguyên phát và hạch di căn là 66 - 70 Gy (phân liều 2,0Gy/ngày - 5 ngày/tuần); dự phòng hạch cổ 44 – 64 Gy (phân liều 1,6 - 2,0Gy/ngày - 5 ngày/tuần).
- Phác đồ hóa chất: Cisplatin (liều 100 mg/m²), truyền tĩnh mạch 2 giờ, được lặp lại trong 3 tuần hoặc cisplatin (liều 40mg/m²) hàng tuần theo các phác đồ điều trị tiêu chuẩn.

2.4.6. Các kỹ thuật sinh học phân tử xác định loài nấm

*** Hóa chất, sinh phẩm, vật tư, trang thiết bị**

- Hóa chất, sinh phẩm, vật tư
 - + Sinh phẩm tách chiết ADN i-genomic BYF (Cat.#17361, iNtRON, Hàn Quốc).
 - + Master mix 2X (Promega, Mỹ);
 - + Môi cho các phản ứng PCR (Integrated DNA Technologies, Mỹ)
- . Môi ITS1: 5'-TCC GTA GGT GAA CCT GCG G-3'
- . Môi ITS4: 5'- TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC-3'
- . Môi ITS5: 5'- GGA AGT AAA AGT CGT AAC AAG G-3'
- . Môi NL4: 5'- GGT CCG TGT TTC AAG ACG G -3'
- . Môi CR-f: 5'-GCT ACC ACT TCA GAA TCA TCA TC-3'
- . Môi CR-r: 5'-GCA CCT TCA GTC GTA GAG ACG-3'

- + Enzyme giới hạn *MspI* (BioLabs, England);
- + Redsafe 20X (iNtRON, Hàn Quốc);
- + Thang DNA chuẩn 100-1500bp (Cleaver, UK);
- + Gel Agarose (Serva, Canada)
- + Chủng chuẩn *C. albicans* (ATCC 90028)
- Trang thiết bị
- + Máy NanoDrop 2000 (Thermofisher, Mỹ);
- + Máy luân nhiệt (Thermofisher, Mỹ);
- + Hệ thống điện di (Nuacae, Trung Quốc);
- + Máy chụp gel (UVP, Canada);
- + Máy ly tâm (Eppendorf, Đức);
- + Lò vi sóng (Sharp, Trung Quốc);

*** Tách ADN tổng số của nấm**

ADN tổng số của tất cả các chủng nấm được tách từ dịch treo bảo quản trong dung dịch NaCl 0.9% bằng sinh phẩm i-genomic BYF (Cat.#17361, iNtRON, Hàn Quốc) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

*** Kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch của ADN**

Dung dịch ADN thu được được đo nồng độ và xác định độ tinh sạch bằng máy NanoDrop 2000 tại Bộ môn Ký sinh trùng – Học viện Quân y theo hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị.

*** Kỹ thuật PCR-RFLP xác định loài nấm**

Các chủng nấm được xác định loài bằng kỹ thuật PCR-RFLP sử dụng cặp mồi ITS1, ITS4 (Integrated DNA Technologies, Mỹ) và enzyme *MspI* như mô tả trong các nghiên cứu trước [130], [131]. Các bước thực hiện được tóm tắt như sau:

- + Tạo hỗn dịch phản ứng PCR với cặp mồi ITS1, ITS4, bao gồm 10 µl master mix 2X (Promega, Mỹ), 0,5 µl mỗi mồi (nồng độ mồi cuối cùng là 0,25 µM), 2 µl dung dịch ADN và nước cất vừa đủ.

+ Thực hiện phản ứng PCR trên máy luân nhiệt (ThermoFisher, Mỹ) theo chu trình nhiệt 1 chu kỳ 95°C trong 5 phút; tiếp theo là 35 chu kỳ, mỗi chu kỳ gồm: 94°C trong 45 giây, 56°C trong 45 giây, 72°C trong 1 phút. Cuối cùng là 1 chu kỳ 72 °C. Kết thúc phản ứng, sản phẩm PCR được lấy ra cất ở 4 °C cho tới khi phân tích kết quả.

+ Cắt giới hạn sản phẩm PCR: sản phẩm PCR được ủ với enzyme cắt giới hạn *MspI* (BioLabs, England) ở 37 °C trong 3 tiếng.

+ Sản phẩm PCR và cắt giới hạn được điện di kiểm tra kết quả trên gel agarose 1,5% chứa Redsafe (iNtRON, Hàn Quốc) trong dung dịch TBX 1.0X ở điện thế 100V trong thời gian 1 giờ. Thang chuẩn ADN loại 100-1500bp (Cleaver, UK) được điện di kèm để xác định kích thước của sản phẩm PCR và các mảnh cắt giới hạn.

Phiên giải kết quả PCR-RFLP dựa vào kích thước sản phẩm PCR và số lượng, kích thước các mảnh cắt giới hạn như trong Bảng 2.1 dưới đây [130].

Bảng 2.1. Kích thước sản phẩm PCR với cặp mồi ITS1, ITS4 và các mảnh cắt bằng enzyme *MspI*

Loài nấm	Kích thước sản phẩm PCR	Kích thước sản phẩm cắt giới hạn với <i>MspI</i>
Phức hợp loài <i>C. albicans</i>	535	297, 238
<i>C. glabrata</i>	871	557, 314
<i>C. tropicalis</i>	524	340, 184
<i>C. krusei</i>	510	261, 249
<i>C. guilliermondii</i>	608	371, 155, 82
<i>C. parapsilosis</i>	520	520

Những mẫu nấm có sản phẩm PCR và/hoặc sản phẩm cắt giới hạn không phù hợp sẽ được giải trình tự với các mồi ITS1, ITS4 để xác định loài dựa vào so sánh trình tự thu được với ngân hàng gen.

*** Xác định các loài nấm thuộc phức hợp**

Các loài nấm thuộc phức hợp *C. albicans* được xác định bằng phương pháp sinh học phân tử sử dụng cặp mồi CR-f (5'-GCT ACC ACT TCA GAA TCA TCA TC-3') and CR-r (5'-GCA CCT TCA GTC GTA GAG ACG-3') (Integrated DNA Technologies, USA) dựa theo các nghiên cứu trước [131], [132]. ADN của chủng chuẩn *C. albicans* (ATCC 90028) được sử dụng trong các phản ứng PCR. Dựa vào kích thước sản phẩm PCR thu được để xác định loài. Cụ thể: loài *C. albicans* có sản phẩm PCR dài 941 bp, *C. dubliniensis* 569 bp và *C. africana* 750 bp.

*** Giải trình tự và phân tích trình tự**

Các mẫu nấm chưa được định danh và đại diện một số mẫu đã định danh được lấy ra thực hiện phản ứng PCR với cặp mồi ITS5 (5'- GGA AGT AAA AGT CGT AAC AAG G-3') và NL4 (5'- GGT CCG TGT TTC AAG ACG G -3') [131]. Sản phẩm PCR thu được được tinh sạch và gửi giải trình tự trực tiếp bằng 2 mồi ITS5, NL4 tại hãng First BASE Laboratories Sdn Bhd service (Kembangan 43300, Selangor, Malaysia) thông qua đại diện tại Việt Nam là Công ty ATGC, địa chỉ Tầng 6, số 314 Minh Khai, Hai Bà Trưng.

Trình tự thu được kiểm tra, ghép cặp, chỉnh sửa và đăng ký mã số trên ngân hàng gen NCBI tại website <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

2.4.7. Chăm sóc và điều trị nấm miệng

Những bệnh nhân UTĐC có tổn thương ở niêm mạc khoang miệng và có kết quả soi nấm dương tính sẽ được tiến hành điều trị bằng biện pháp kết hợp như sau:

- Súc miệng hàng ngày 3-4 lần bằng dung dịch natri bicarbonat được pha bằng cách hòa tan 1 gói Nabicalady (5g) với 0,5 lít nước sạch, lắc nhẹ đến khi bột tan hoàn toàn.
- Bôi/ngâm gel thuốc kháng nấm miconazole 2% (tuýp 10 g chứa 20 mg miconazole): bôi 2,5 ml gel (1/2 thìa đong thuốc) vào miệng rồi ngâm, ngày 4 lần sau các bữa ăn, trong vòng 2 -4 tuần.

2.4.8. *Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ*

Để đánh giá CLCS của bệnh nhân UTĐC, hai thang đo QLQ-C30 và QLQ-HN43 đã được sử dụng, trong đó QLQ-C30 là bộ câu hỏi lõi dùng chung cho tất cả các bệnh nhân ung thư, còn QLQ-HN43 là bộ câu hỏi dành riêng cho UTĐC, được thiết kế để sử dụng kết hợp với QLQ-C30. Hai bộ câu hỏi này do Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị ung thư Châu Âu xây dựng và phát triển theo một quy trình đã được tiêu chuẩn hóa nghiêm ngặt.

* **Thang đo QLQ-C30:** gồm 30 câu hỏi (Phụ lục) đánh giá CLCS của bệnh nhân ung thư nói chung, bao gồm các khía cạnh về khả năng hoạt động thể lực, khả năng nhận thức, hòa nhập xã hội, khía cạnh cảm xúc cũng như các triệu chứng toàn thân do bệnh hoặc do quá trình điều trị ung thư gây ra [101], [133], [134]. Bố cục của thang đo QLQ-C30 được mô tả trong bảng sau:

Bảng 2.2. Bố cục của Bộ câu hỏi QLQ-C30

Nhóm câu hỏi	Tổng số câu hỏi	Số thứ tự câu hỏi
<i>Lĩnh vực chức năng</i>		
Chức năng thể chất	5	1,2,3,4,5
Chức năng vai trò	2	6,7
Chức năng tinh thần/cảm xúc	2	26,27
Chức năng nhận thức	4	21,22,23,24
Chức năng xã hội	2	20,25
<i>Lĩnh vực triệu chứng</i>		
Triệu chứng mệt mỏi	3	10,12,18
Triệu chứng buồn nôn/nôn	2	14,15
Triệu chứng đau	2	9,19
Triệu chứng khó thở	1	8
Triệu chứng mất ngủ	1	11
Triệu chứng chán ăn	1	13
Triệu chứng táo bón	1	16
Triệu chứng tiêu chảy	1	17
<i>Khó khăn tài chính</i>	1	28
<i>Sức khỏe tổng quát</i>	2	29,30

Nguồn: Aaronson N.K. và cộng sự (1993) [101]

*** Thang đo QLQ-HN43**

Thang đo này bao gồm 43 câu hỏi (đánh số từ 31 đến 73 - phụ lục), được phân chia thành 19 lĩnh vực, trong đó có 12 lĩnh vực đo nhiều mục và 7 lĩnh vực dưới dạng câu hỏi đơn lẻ. Mỗi câu hỏi được đánh giá theo 4 mức độ, từ 1 (Không có) đến 4 (Rất nhiều), được thiết kế để đánh giá CLCS của bệnh nhân ở các khía cạnh đặc trưng cho ung thư vùng đầu mặt cổ [106], [135]. Bố cục của Bộ câu hỏi QLQ-HN43 được mô tả cụ thể trong bảng dưới.

Bảng 2.3. Bố cục của Bộ câu hỏi EORTC QLQ-HN43

Nhóm câu hỏi	Tổng số câu hỏi	Số thứ tự câu hỏi
<i>Điểm câu hỏi hỗn hợp</i>		
Khô miệng	2	42, 43
Đau ở miệng	4	31, 32, 33, 34
Vấn đề về cảm giác	2	44, 45
Vấn đề ăn uống xã hội	4	51, 52, 53, 54
Vấn đề về nuốt	4	35, 36, 37, 38
Vấn đề tình dục	2	60, 61
Vấn đề về hình ảnh cơ thể	3	48, 49, 50
Vấn đề về giọng nói	5	47, 55, 56, 57, 58
Vấn đề về răng	3	39, 40, 73
Vấn đề về lo lắng	2	69, 70
Vấn đề với khớp vai	2	62, 63
Vấn đề về da	3	65, 66, 67
<i>Các câu hỏi đơn</i>		
Vấn đề về ho	1	46
Vấn đề há miệng	1	41
Vấn đề tiếp xúc xã hội	1	59
Vấn đề về thần kinh	1	72
Sưng ở cổ	1	64
Lo lắng về sút cân	1	68
Vấn đề chữa lành vết thương	1	71

Nguồn: Singer S. và cộng sự (2019) [106]

Tổng hợp hai bộ câu hỏi đánh giá CLCS gồm QLQ-C30 và QLQ-HN43 có 73 câu hỏi:

- Với mỗi câu hỏi từ 1 đến 28 và từ 31 đến 73, bệnh nhân có thể lựa chọn một trong bốn phương án trả lời, được đánh số theo kiểu thang Likert từ 1 đến 4 tùy theo mức độ ảnh hưởng của triệu chứng hoặc khía cạnh đó đến CLCS của bệnh nhân. Cụ thể:

- + Số 1: không ảnh hưởng;
- + Số 2: ảnh hưởng ít;
- + Số 3: ảnh hưởng nhiều;
- + Số 4: ảnh hưởng rất nhiều.

- Với hai câu hỏi số 29 và 30 (đánh giá CLCS chung):

Bệnh nhân có thể lựa chọn một trong bảy phương án trả lời (được đánh số từ 1 đến 7, tương ứng với bảy mức độ về CLCS chung).

** Cách tính điểm CLCS theo các thang đo QLQ-C30 và QLQ-HN43:*

Khi lựa chọn được phương án trả lời phù hợp, bệnh nhân khoanh tròn vào con số tương ứng với phương án được lựa chọn. Các câu trả lời này sẽ được quy đổi thành điểm (theo thang điểm 100) dựa vào công thức trong sách hướng dẫn tính điểm cho các bộ câu hỏi (được EORTC ban hành kèm theo các bộ câu hỏi mẫu) [136]:

- Cách tính điểm:

+ Điểm thô: trung bình điểm các câu hỏi cùng vấn đề.

$$\text{Điểm thô Rawscore (RS)} = (Q1 + Q2 + \dots + Qn)/n$$

+ Điểm chuẩn hóa: điểm thô được tính trên tỷ lệ 100 (theo công thức)

$$\text{Điểm lĩnh vực chức năng: Score} = [1 - (RS - 1)/3] \times 100$$

$$\text{Điểm lĩnh vực triệu chứng: Score} = [(RS - 1)/3] \times 100$$

$$\text{Điểm sức khỏe tổng quát: Score} = [(RS - 1)/6] \times 100$$

- Phiên giải kết quả theo thang đo QLQ-C30

+ Điểm các vấn đề chức năng: điểm số càng cao, chức năng càng tốt, bệnh nhân có khả năng hoạt động thể chất, cảm xúc, xã hội tốt.

+ Vấn đề triệu chứng: điểm số càng cao, triệu chứng càng nặng, kết luận vấn đề sức khỏe xấu. Ngược lại, điểm càng thấp càng ít triệu chứng, ít ảnh hưởng tiêu cực đến cuộc sống.

- Phiên giải kết quả theo thang đo QLQ-HN43: điểm số các lĩnh vực càng cao phản ánh triệu chứng có mức độ càng nghiêm trọng hoặc chất lượng cuộc sống càng giảm.

2.5. Các biến số, chỉ số nghiên cứu

2.5.1. Biến số nghiên cứu

Bảng 2.4. Các biến số, cách đo lường và phương pháp thu thập

TT	Biến số	Định nghĩa, cách đo lường	Phân loại biến	Phương pháp thu thập
Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu				
1	Tuổi	Tính bằng năm nghiên cứu trừ năm sinh	Định lượng	Ghi chép thông tin từ bệnh án, giấy tờ tùy thân và/hoặc thẻ bảo hiểm y tế
2	Nhóm tuổi	Được phân loại thành: ≤ 40 tuổi, 41-60 tuổi, ≥ 61 tuổi	Thứ hạng	Tính toán từ tuổi đối tượng, sử dụng phần mềm SPSS.
3	Giới tính	Được phân loại thành: Nam và nữ	Nhị phân	Quan sát khi khám bệnh hoặc dựa vào hồ sơ bệnh án
4	Dân tộc	Là một cộng đồng người có mối liên hệ chặt chẽ và bền vững, có ngôn ngữ riêng, có những nét đặc thù về văn hoá. Được phân loại thành: Kinh và khác	Nhị phân	Hỏi trực tiếp hoặc dựa vào giấy tờ tùy thân của đối tượng
5	Nghề nghiệp	Nghề nghiệp là lĩnh vực lao động tạo ra thu nhập chính của đối tượng. Được chia thành: công nhân, nông dân, công chức/viên chức, hưu trí, kinh doanh/buôn bán và	Định danh	Hỏi bệnh nhân

TT	Biến số	Định nghĩa, cách đo lường	Phân loại biến	Phương pháp thu thập
		nghề khác.		
6	Học vấn	Là bậc học cao nhất của một người trong hệ thống giáo dục quốc dân. Được chia thành các nhóm: mù chữ, tiểu học, THCS, THPT, trên THPT.	Thứ hạng	Hỏi bệnh nhân
7	Hút thuốc	Được phân loại thành: có và không	Nhị phân	Hỏi bệnh nhân
8	Vệ sinh răng miệng hàng ngày	Được phân loại thành: có và không	Nhị phân	Hỏi bệnh nhân
9	Lấy cao răng định kỳ	Được phân loại thành: có và không	Nhị phân	Hỏi bệnh nhân
10	Sử dụng dụng cụ phục hình răng	Được phân loại thành: có và không	Nhị phân	Hỏi bệnh nhân/khám bệnh
11	Bệnh kết hợp	Là bệnh mạn tính bệnh nhân mắc kèm UTĐC	Định danh	Hỏi bệnh nhân/ khám bệnh/xem hồ sơ bệnh án
Đặc điểm lâm sàng				
1	Vị trí khối u	Vị trí của khối ung thư ở vùng đầu cổ. Được phân loại thành: vòm họng, hạ họng, thanh quản, khoang miệng, hốc mũi, amidan, lưỡi và vị trí khác	Phân loại	Hồ sơ bệnh án, kết quả CT/MRI
2	Loại UTĐC	Là loại tế bào vùng đầu cổ bị ung thư hóa. Được phân loại thành: UT biểu mô tế bào vảy, UT biểu mô không biệt hóa, UT biểu mô kém biệt hóa, UT biểu mô tuyến và loại khác	Phân loại	Hồ sơ bệnh án và giải phẫu bệnh
3	Di căn hạch cổ	Được phân loại thành: đã di căn và chưa di căn hạch cổ	Nhị phân	Ghi chép từ kết quả siêu âm, CT/MRI...
4	Giai đoạn ung	Được phân loại thành 8	Phân loại	Hồ sơ bệnh án và giải

TT	Biến số	Định nghĩa, cách đo lường	Phân loại biến	Phương pháp thu thập
	thư	giai đoạn: Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa và IVb		phẫu bệnh
5	Tình trạng sút cân	Tình trạng giảm trên 5% cân nặng so với thời điểm trước khi phát hiện bệnh. Được phân loại là có và không.	Nhị phân	Hỏi bệnh nhân, cân trực tiếp
6	Điều trị hóa xạ trị đồng thời	Là liệu pháp điều trị cho bệnh nhân UTĐC có chỉ định. Được phân loại thành: chưa hóa xạ trị, xạ trị đợt 1 (20-30Gy), xạ trị đợt 2 (32-70Gy)	Phân loại	Hỏi bệnh nhân, xem hồ sơ bệnh án
7	Hình thái tổn thương miệng	Dạng tổn thương miệng quan sát được ở bệnh nhân. Được phân loại thành: Giả mạc, nứt góc miệng, nứt lưỡi, chảy máu niêm mạc, loét miệng, khác	Phân loại	Khám, quan sát trực tiếp và hồ sơ bệnh án
8	Mức độ tổn thương niêm mạc miệng	Dựa theo phân loại của WHO (1979), chia thành 4 mức độ: 0, I, II và III	Phân loại	Khám, quan sát trực tiếp miệng bệnh nhân
9	Loài nấm	Là loài sau khi được định danh bằng hình thái và/hoặc sinh học phân tử	Định danh	Dựa vào sổ ghi chép kết quả thí nghiệm
Đặc điểm cận lâm sàng				
1	Số lượng hồng cầu	Là số lượng hồng cầu đếm được trong 1 ml máu tĩnh mạch. Số lượng hồng cầu được đếm bằng thiết bị đếm tự động	Định lượng	Phiếu kết quả xét nghiệm/Bệnh án nghiên cứu
2	Số lượng bạch cầu	Là số lượng bạch cầu đếm được trong 1 ml máu tĩnh mạch. Số lượng bạch cầu	Định lượng	Phiếu kết quả xét nghiệm/Bệnh án nghiên cứu

TT	Biến số	Định nghĩa, cách đo lường	Phân loại biến	Phương pháp thu thập
		được đếm bằng thiết bị đếm tự động		
3	Nồng độ Hemoglobin (Hb)	Hb là chỉ số đo lượng huyết sắc tố trong một thể tích máu. Nồng độ này được đo bằng thiết bị xét nghiệm sinh hóa chuyên dụng	Định lượng	Phiếu kết quả xét nghiệm/Bệnh án nghiên cứu
4	Nồng độ glucose máu	Là lượng glucose có trong máu tại một thời điểm nhất định. Nồng độ này được đo bằng thiết bị xét nghiệm sinh hóa chuyên dụng	Định lượng	Phiếu kết quả xét nghiệm/Bệnh án nghiên cứu
Điểm toàn trạng Karnofsky		Được đánh giá dựa trên tình trạng thể chất, khả năng tự chăm sóc và mức độ phụ thuộc của bệnh nhân, điểm từ 100 xuống 0, chia bậc theo 10 điểm.	Khoảng chia	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
Biến số chất lượng cuộc sống				
I. Thang đo QLQ-C30				
a	Điểm lĩnh vực chức năng			
1	Chức năng thể chất	Được tính từ 5 câu hỏi 1, 2, 3, 4 và 5 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
2	Chức năng vai trò	Được tính từ 2 câu hỏi 6 và 7 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
3	Chức năng tinh thần/cảm xúc	Được tính từ 2 câu hỏi 26 và 27 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
4	Chức năng nhận thức	Được tính từ 4 câu hỏi 21, 22, 23 và 24 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
5	Chức năng xã hội	Được tính từ 2 câu hỏi 20 và 25 trong thang đo	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS

TT	Biến số	Định nghĩa, cách đo lường	Phân loại biến	Phương pháp thu thập
		QLQ-C30		
b	Điểm lĩnh vực triệu chứng			
6	Triệu chứng mệt mỏi	Được tính từ 3 câu hỏi 10, 12 và 18 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
7	Triệu chứng buồn nôn/nôn	Được tính từ 2 câu hỏi 14 và 15 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
8	Triệu chứng đau	Được tính từ 2 câu hỏi 9 và 19 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
9	Triệu chứng khó thở	Được tính từ câu hỏi số 8 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
10	Triệu chứng mất ngủ	Được tính từ câu hỏi số 11 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
11	Triệu chứng chán ăn	Được tính từ câu hỏi số 13 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
12	Triệu chứng táo bón	Được tính từ câu hỏi số 16 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
13	Triệu chứng tiêu chảy	Được tính từ câu hỏi số 17 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
14	Khó khăn tài chính	Được tính từ câu hỏi số 28 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
15	Sức khỏe tổng quát	Được tính từ 2 câu hỏi số 29 và 30 trong thang đo QLQ-C30	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS

II. Thang đo QLQ-HN43

a	Điểm câu hỏi hỗn hợp			
1	Khô miệng	Được tính từ 2 câu hỏi số 42 và 43 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
2	Đau ở miệng	Được tính từ 4 câu số 31, 32, 33 và 34 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
3	Vấn đề về cảm giác	Được tính từ 2 câu hỏi số 44 và 45 trong thang đo	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS

TT	Biến số	Định nghĩa, cách đo lường	Phân loại biến	Phương pháp thu thập
		QLQ-HN43		
4	Vấn đề ăn uống xã hội	Được tính từ 4 câu số 51, 52, 53 và 54 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
5	Vấn đề về nuốt	Được tính từ 4 câu số 35, 36, 37 và 38 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
6	Vấn đề tình dục	Được tính từ 2 câu hỏi số 60 và 61 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
7	Vấn đề về hình ảnh cơ thể	Được tính từ 3 câu hỏi số 48, 49 và 50 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
8	Vấn đề về giọng nói	Được tính từ 5 câu số 47, 55, 56, 57 và 58 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
9	Vấn đề về răng	Được tính từ 3 câu hỏi số 39, 40 và 73 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
10	Vấn đề về lo lắng	Được tính từ 2 câu hỏi số 69 và 70 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
11	Vấn đề với khớp vai	Được tính từ 2 câu hỏi số 62 và 63 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
12	Vấn đề về da	Được tính từ 3 câu hỏi số 65, 66 và 67 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
b	Điểm các câu hỏi đơn			
13	Vấn đề về ho	Được tính từ câu hỏi số 46 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
14	Vấn đề há miệng	Được tính từ câu hỏi số 41 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
15	Vấn đề tiếp xúc xã hội	Được tính từ câu hỏi số 59 trong thang đo QLQ-	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS

TT	Biến số	Định nghĩa, cách đo lường	Phân loại biến	Phương pháp thu thập
		HN43		
16	Vấn đề về thần kinh	Được tính từ câu hỏi số 72 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
17	Sung ở cổ	Được tính từ câu hỏi số 64 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
18	Lo lắng về sút cân	Được tính từ câu hỏi số 68 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS
19	Vấn đề chữa lành vết thương	Được tính từ câu hỏi số 71 trong thang đo QLQ-HN43	Định lượng	Bệnh án nghiên cứu, phần mềm SPSS

2.5.2. Các chỉ số nghiên cứu và cách xác định

- Tỷ lệ nhiễm nấm miệng:

$$\text{Tỷ lệ nhiễm nấm miệng bệnh nhân UTĐC} = \frac{\text{Số trường hợp soi tươi/cấy nấm dương tính} \times 100}{\text{Số trường hợp được xét nghiệm}}$$

- Tỷ lệ mắc bệnh nấm miệng

Một bệnh nhân được xác định mắc bệnh nấm miệng khi xuất hiện các tổn thương ở khoang miệng như đau, ban đỏ, loét, mảng trắng... ở khoang miệng và phân lập được nấm ở tổn thương [66], [67]. Tỷ lệ này được xác định như sau:

$$\text{Tỷ lệ mắc bệnh nấm miệng} = \frac{\text{Số trường hợp bị mắc bệnh nấm miệng} \times 100}{\text{Số bệnh nhân UTĐC được khám khoang miệng}}$$

- Tỷ lệ một loài nấm:

$$\text{Tỷ lệ một loài nấm} = \frac{\text{Số trường hợp được định danh của một loài} \times 100}{\text{Số chủng nấm phân lập được}}$$

- Tỷ lệ đồng nhiễm:

$$\text{Tỷ lệ đồng nhiễm nhiều loài nấm} = \frac{\text{Số trường hợp đồng nhiễm nhiều loài} \times 100}{\text{Số bệnh nhân nhiễm nấm}}$$

- Tỷ lệ đơn nhiễm:

$$\text{Tỷ lệ đơn nhiễm một loài năm} = \frac{\text{Số trường hợp chỉ nhiễm một loài năm} \times 100}{\text{Số bệnh nhân nhiễm năm}}$$

- Xác định mức độ viêm niêm mạc miệng theo WHO (1979) [137]:

- . Độ 0: Bình thường
- . Độ I: Ban đỏ
- . Độ II: Loét nhẹ và ban đỏ
- . Độ III: Loét và ban đỏ rộng, bệnh nhân không thể ăn thức ăn rắn.
- . Độ IV: Viêm loét nặng bệnh nhân không thể ăn được.

- Phân loại các chỉ số xét nghiệm huyết học, sinh hóa

+ Số lượng bạch cầu ngoại vi tăng khi $> 10 \text{ G/L}$ [138], [139].

+ Số lượng bạch cầu ngoại vi giảm khi $< 4 \text{ G/L}$ [138], [139].

+ Giảm hemoglobin (Hb) khi:

. Ở nam giới Hb $< 130 \text{ g/L}$ [138], [139];

. Ở nữ giới Hb $< 120 \text{ g/L}$ [138], [139];

+ Tăng glucose máu khi nồng độ glucose máu $> 5,6 \text{ mmol/L}$ [140].

- Điểm Karnofsky (Karnofsky Performance Status – KPS)

Điểm này chạy từ 100 xuống 0, chia bậc cách nhau mỗi 10 điểm. Được tính toán dựa vào các thông tin sau:

+ 100: Không có triệu chứng rõ ràng của bệnh, khả năng hoạt động tốt

+ 90: Khả năng hoạt động bình thường, triệu chứng bệnh tối thiểu.

+ 80: Khả năng hoạt động bình thường nhưng phải cố gắng. Có mặt của triệu chứng bệnh.

+ 70: Không có khả năng hoạt động bình thường hoặc làm việc nhưng còn tự phục vụ.

+ 60: Cần có sự giúp đỡ cần thiết và được chăm sóc y tế.

+ 50: Cần có sự trợ giúp rất lớn và được chăm sóc y tế thường xuyên.

+ 40: Không tự phục vụ tối thiểu, cần có sự trợ giúp liên tục và được

chăm sóc đặc biệt.

- + 30: Liệt giường, nằm viện nhưng chưa có nguy cơ tử vong.
- + 20: Bệnh nặng, phải chăm sóc đặc biệt ở bệnh viện.
- + 10: Hấp hối.
- + 0: Tử vong.

2.6. Xử lý và phân tích số liệu

- Các dữ liệu nghiên cứu được nhập và phân tích bằng phần mềm IBM SPSS phiên bản 22.0.

- Đặc điểm đối tượng nghiên cứu, các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng được tính toán thành các tỷ lệ phần trăm và/hoặc giá trị trung bình.

- Các biến phân loại được mô tả bằng số lượng, tỷ lệ; biến liên tục có phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn, biến liên tục không phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị.

- Đối tượng nghiên cứu được chia thành các nhóm (theo độ tuổi, giới tính nam/nữ, nghề nghiệp, di căn hạch/không di căn hạch, xạ trị/chưa xạ trị, hút thuốc/không hút thuốc ...) để mô tả tỷ lệ nhiễm, các yếu tố liên quan.

- Kiểm định thống kê các tỷ lệ % sử dụng các kiểm định Chi-square hoặc Fisher.

- Kiểm định điểm trung bình các lĩnh vực CLCS (là các giá trị phân phối không chuẩn) sử dụng các test Mann–Whitney hoặc Kruskal–Wallis.

- Phân tích hồi quy đơn biến được thực hiện để xác định mối liên quan giữa nhiễm nấm miệng và các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu. Những yếu tố thu được giá trị $p < 0,05$ trong phân tích hồi quy đơn biến được đưa vào phân tích hồi quy đa biến để loại bỏ các yếu tố nhiễu. Giá trị $p < 0,05$ được xác định là có ý nghĩa thống kê.

- Kích thước sản phẩm PCR được xác định trên gel agarose dựa vào so sánh với thang ADN chuẩn 100-1500 bp.

- Các trình tự ADN thu được của các chủng nấm men sau khi giải trình tự được đọc, xử lý, phân tích bằng các phần mềm tin sinh học BioEdit, Mega 7.07. Trình tự sau khi chỉnh sửa được đối chiếu với các trình tự trên ngân hàng gen sử dụng công cụ BLAST để định danh và lập cây phả hệ bằng công cụ Mega 7.07 [141].

Các trình tự tham chiếu được sử dụng xây dựng cây phả hệ như trong bảng dưới đây:

Bảng 2.5. Các trình tự các tham chiếu tham khảo xây dựng cây phả hệ

TT	Loài	Mã số trên ngân hàng gen	Quốc gia
1	<i>C. albicans</i>	MZ375402.1	Bồ Đào Nha
2	<i>C. dubliniensis</i>	MH545916.1	-
3	<i>C. tropicalis</i>	MT193533.1	Việt Nam
4	<i>C. parapsilosis</i>	MK638869.1	Ấn Độ
5	<i>C. intermedia</i>	KX981199.1	Mexico
6	<i>C. mesorugosa</i>	KY363934.1	Brazil
7	<i>C. quercitrusa</i>	MK394107.1	-
8	<i>D. nepalensis</i>	KJ705003.1	Trung Quốc
9	<i>M. carribbica</i>	KC111450.1	Tunisia
10	<i>P. kluyveri</i>	MK394165.1	-
11	<i>P. ethanolitica</i>	PQ677472.1	Slovenia
12	<i>K. ohmeri</i>	MF599713.1	Việt Nam
13	<i>S. cerevisiae</i>	LC576582.1	Nhật Bản
14	<i>W. anomalus</i>	KX253664.1	-

2.7. Sai số và loại trừ sai số

- Bệnh án nghiên cứu sau khi xây dựng được thử trên 1 số bệnh nhân rồi chỉnh sửa lại những điểm không phù hợp để có được bệnh án hoàn chỉnh.

- Sai số lựa chọn: Đối tượng tham gia nghiên cứu được lựa chọn bám sát các tiêu chuẩn lựa chọn đề ra.

- Sai số nhớ lại và sai số thu thập thông tin: để hạn chế sai số nhớ lại và

sai số thu thập thông tin, người điều tra tập huấn kỹ lưỡng về cách thức, kỹ năng để khai thác thông tin, kỹ năng điền thông tin vào Bệnh án nghiên cứu. Các thông tin thu thập cũng được thiết kế bằng các câu hỏi ngắn gọn, dễ hiểu, rõ ràng, cụ thể.

- Sai số trong xét nghiệm: để hạn chế sai sót trong xét nghiệm phát hiện nhiễm nấm trong mẫu dịch miệng. Các bác sĩ khám bệnh được tập huấn và hiểu rõ quy trình kỹ thuật lấy mẫu, yêu cầu đối với mẫu. Mẫu sau khi lấy được chuyển ngay tới Bộ môn Ký sinh trùng và côn trùng, Học viện Quân y để xét nghiệm.

- Sai số trong nhận định loài bằng hình thái: mẫu khuẩn lạc được đọc ở ánh sáng mặt trời, đúng thời điểm (24 và 48h) bởi 2 cán bộ khác nhau và được khẳng định lại bằng sinh học phân tử (PCR-RFLP và giải trình tự gen).

- Sai số trong xác định loài bằng PCR-RFLP: hỗn dịch phản ứng PCR được chuẩn bị ở một khu vực riêng. Mẫu ADN được tra ở 1 khu vực riêng. Phản ứng PCR được kiểm soát bằng chứng âm và chứng dương (DNA của chủng nấm chuẩn *C. albicans* ATCC90028).

- Sai số do ghi chép, nhập liệu: để hạn chế sai số, các thông tin sau khi phân tích đều được đưa vào trong bệnh án nghiên cứu. Bệnh án nghiên cứu được đánh số riêng biệt và nhập liệu theo mã số trên phần mềm IBM SPSS cùng với các thông tin khác của bệnh nhân. Kiểm tra kết quả nhập liệu ngẫu nhiên 2/3 số bệnh án nghiên cứu để phát hiện lỗi. Quá trình xử lý bằng phần mềm SPSS nếu phát hiện các bất thường nhập liệu thì rà lại bệnh án nghiên cứu để nhập hiệu chỉnh.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu đã được thông qua, chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Quân y 103 và được cấp giấy chứng nhận số 181/2021/CNChT-HĐĐĐ ngày 10/8/2021.

- Quá trình khám lâm sàng cho bệnh nhân được thực hiện trong phòng

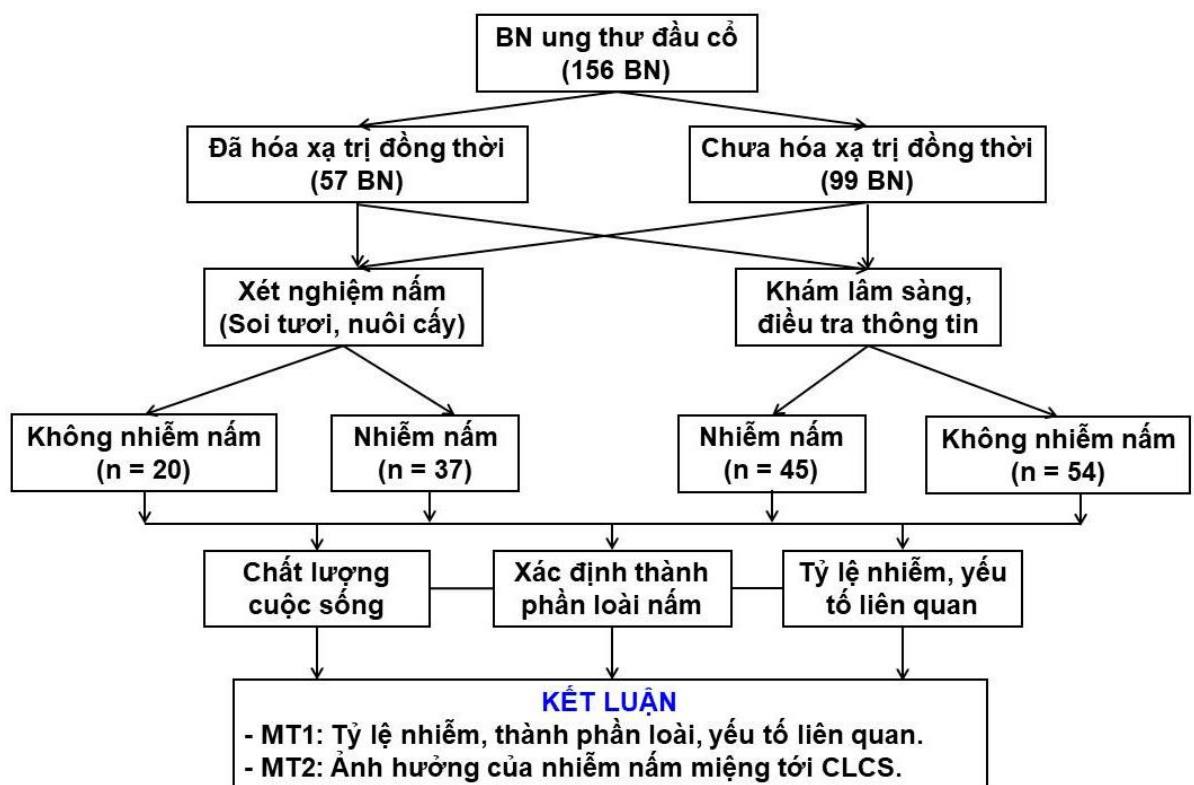
bệnh với tối thiểu 2 nhân viên y tế.

- Tất cả những người tham gia được thông báo lợi ích, mục đích của nghiên cứu và các quy trình được sử dụng trong việc thu thập dữ liệu.

- Tất cả thông tin về tình trạng bệnh và các thông tin cá nhân liên quan đến người tham gia nghiên cứu tuyệt đối được giữ bí mật và chỉ được sử dụng vào mục đích nghiên cứu, không dùng vào bất cứ mục đích nào khác.

- Việc lấy mẫu xét nghiệm nấm, điều trị-dự phòng nấm là một biện pháp phối kết hợp với điều trị ung thư để đem lại hiệu quả tốt cho bệnh nhân.

Sơ đồ thiết kế nghiên cứu



Hình 2.3. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố giới tính của đối tượng nghiên cứu

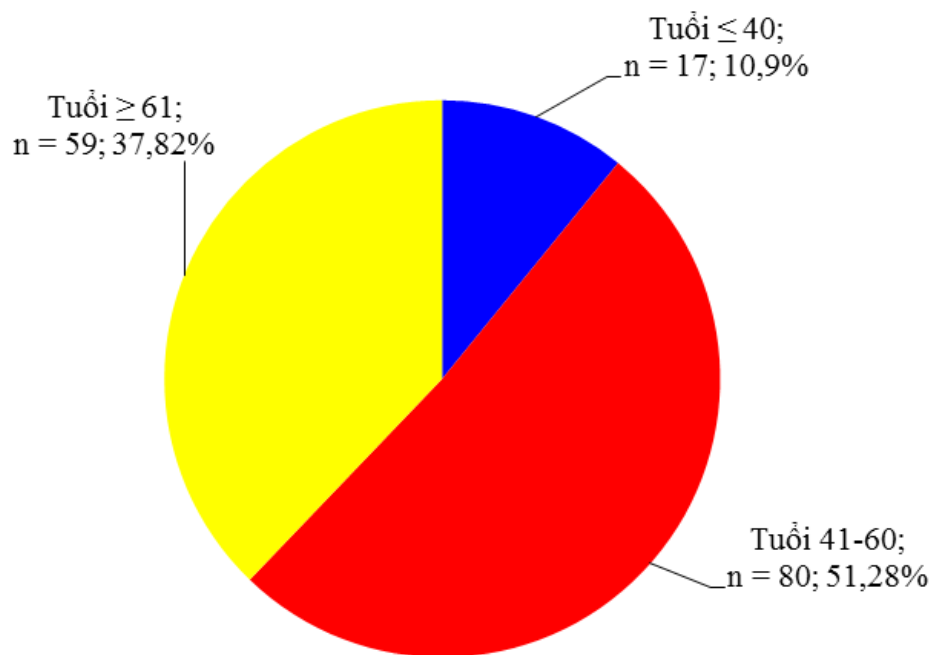
Bệnh viện \ Giới tính	Nam		Nữ		Cộng	
	SL	Tỷ lệ (%)	SL	Tỷ lệ (%)	SL	Tỷ lệ (%)
Bệnh viện Quân y 103 (n=41)	36	87,80	5	12,20	41	100
Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (n=45)	40	88,89	5	11,11	45	100
Bệnh viện Ung bướu Hà Nội (n=33)	26	78,79	7	21,21	33	100
Bệnh viện TMH Trung ương (n=37)	32	86,49	5	13,51	37	100
Cộng	134	85,90	22	14,10	156	100

Trong số 156 bệnh nhân UTĐC được nghiên cứu, 134 là nam giới, chiếm 85,9%, 22 còn lại là nữ giới, chiếm 14,10%.

Bảng 3.2. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu

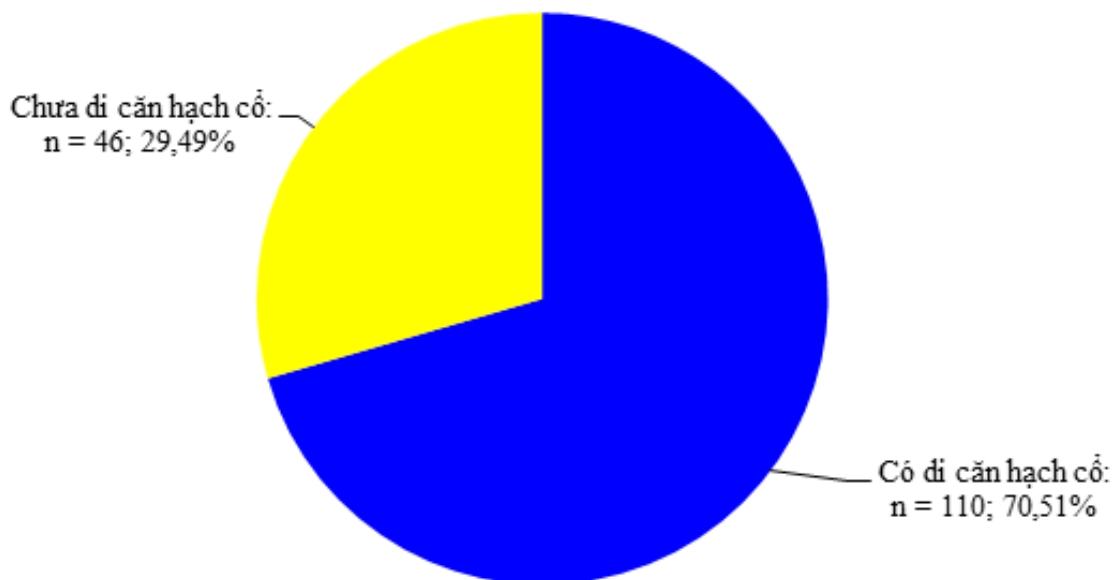
Giới tính	Tuổi của đối tượng		
	Nhỏ nhất	Trung bình	Lớn nhất
Nam (n = 134)	19	56,04 ± 11,35	82
Nữ (n = 22)	24	49,22 ± 14,06	78
Chung	19	55,96 ± 11,72	82

Tuổi của bệnh nhân UTĐC dao động từ 19 đến 82, trung bình là 55,96 ± 11,72. Tuổi trung bình ở nam cao hơn ở nữ (56,04 ± 11,35 so với 49,22 ± 14,06).



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ các nhóm tuổi của bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ

Nhóm tuổi từ 41-60 chiếm tỷ lệ cao nhất với 51,28 %, tiếp theo là nhóm tuổi ≥ 61 (37,82%) và thấp nhất là nhóm tuổi dưới 40 (10,90%).



Biểu đồ 3.2. Tình trạng đi căn hạch ở đối tượng nghiên cứu

70,51% bệnh nhân UTĐC đã có đi căn hạch cổ (110 bệnh nhân), còn lại 29,49% BN chưa đi căn (46 bệnh nhân).

**Bảng 3.3. Đặc điểm dân tộc, nghề nghiệp và học vấn
của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm	Số BN (n = 156)	Tỷ lệ (%)
Dân tộc		
Kinh	151	96,79
Khác	5	3,21
Nghề nghiệp		
Công nhân	5	3,21
Nông dân	43	27,56
Công chức, viên chức	22	14,10
Hưu trí	33	21,15
Kinh doanh, buôn bán	7	4,49
Nghề khác	46	29,49
Học vấn		
Tiểu học	3	1,92
THCS	50	32,05
THPT	77	49,36
Trên THPT	26	16,67

Đa phần bệnh nhân UTĐC là người dân tộc Kinh (96,79%), là nông dân (27,56%), cán bộ hưu trí (21,15%), làm nghề tự do hoặc các ngành nghề khác (29,49%). Đa số bệnh nhân có trình độ từ THPT trở lên (66,03%).

Bảng 3.4. Tiền sử hút thuốc, mắc bệnh kết hợp, thói quen vệ sinh răng miệng và sử dụng dụng cụ phục hình răng

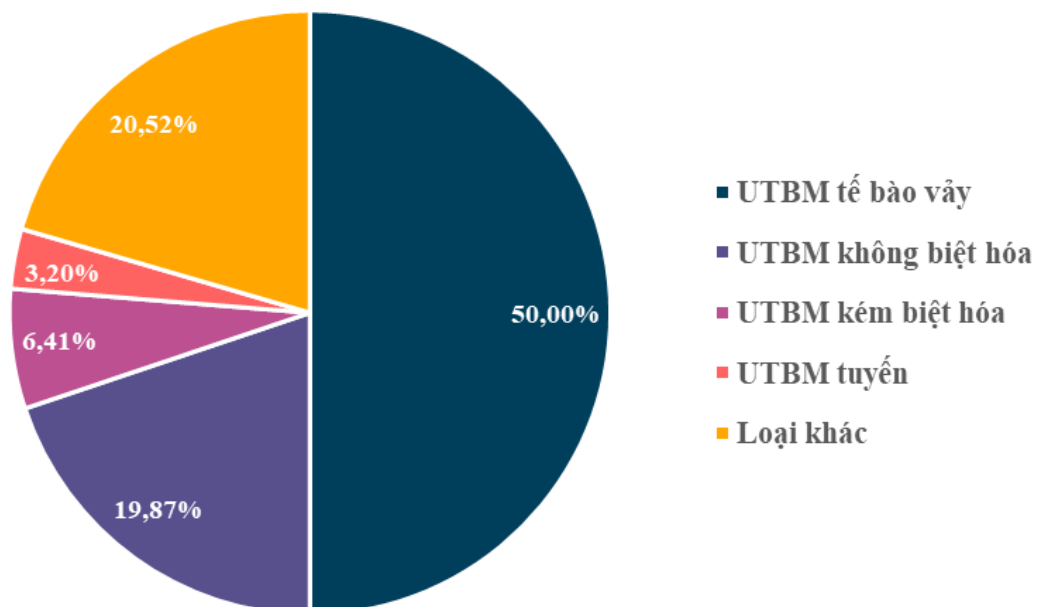
Đặc điểm	Số BN (n = 156)	Tỷ lệ (%)
Hút thuốc		
Có	74	47,4
Không	82	52,6
Bệnh kết hợp		
Đái tháo đường	19	12,2
Bệnh khác	28	17,9
Vệ sinh răng miệng hàng ngày		
Có (≥ 1 lần/ngày)	146	93,6
Không	10	6,4
Lấy cao răng định kỳ		
Có	62	39,7
Không	94	60,3
Sử dụng dụng cụ phục hình răng		
Có	24	15,4
Không	132	84,6

Tỷ lệ bệnh nhân UTĐC có tiền sử hút thuốc là 47,4%. Trong khi đó, 12,2% bệnh nhân mắc đái tháo đường type 2. Có 146 bệnh nhân (93,6%) chải răng ít nhất 1 lần/ngày. Tỷ lệ bệnh nhân lấy cao răng định kỳ và sử dụng dụng cụ phục hình răng (răng giả) là 39,7% và 15,4%.

Bảng 3.5. Vị trí xuất hiện ung thư vùng đầu cổ

Vị trí ung thư	Số BN (n = 156)	Tỷ lệ (%)
Vòm họng	55	35,26
Hạ họng	49	31,41
Thanh quản	13	8,33
Khoang miệng	5	3,21
Hốc mũi	3	1,92
Amidan	15	9,62
Lưỡi	11	7,05
Vị trí khác	5	3,21
Cộng	156	100

Ung thư vòm họng chiếm tỷ lệ cao nhất với 35,26%, tiếp theo lần lượt là ung thư hạ họng (31,41%), ung thư amidan (9,52%), ung thư thanh quản (8,33%), ung thư lưỡi (7,05%), ung thư khoang miệng (3,21%) và ung thư hốc mũi (1,92%). Có 5 bệnh nhân bị các loại ung thư khác, chiếm 3,21%.

**Biểu đồ 3.3. Phân bố các loại UTĐC theo kết quả mô bệnh học**

Một nửa (50,00%) số bệnh nhân UTĐC thuộc tuýp ung thư biểu mô tế bào vảy, tiếp theo là ung thư biểu mô không biệt hóa (19,87%). Các loại ung thư khác thấp hơn, dao động từ 3,2% đến 10,90%.

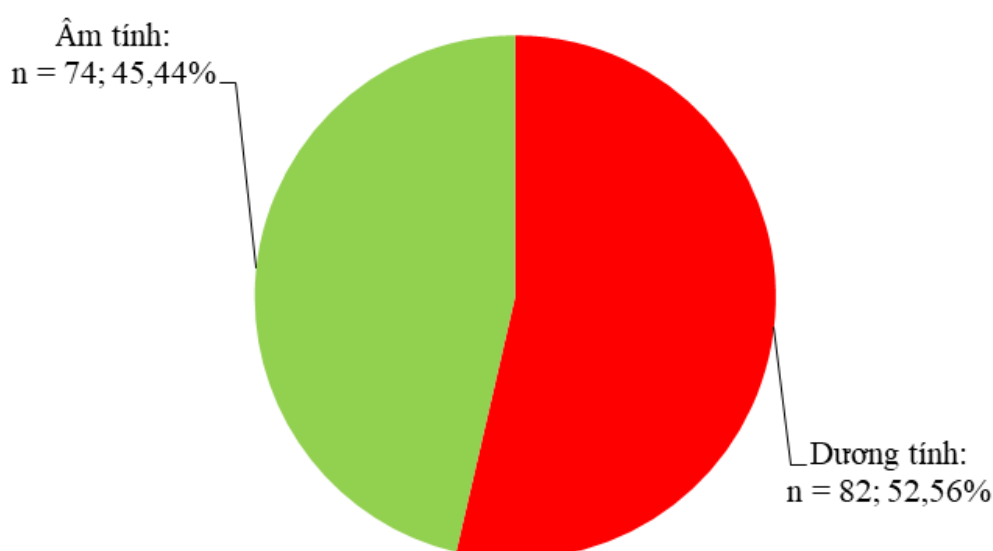
Bảng 3.6. Phân bố giai đoạn ung thư vùng đầu cổ

Giai đoạn ung thư	Số BN (n = 156)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn Ia	2	1,28
Giai đoạn Ib	2	1,28
Giai đoạn IIa	29	18,59
Giai đoạn IIb	4	2,57
Giai đoạn IIIa	42	26,92
Giai đoạn IIIb	8	5,13
Giai đoạn IVa	69	44,23
Cộng	156	100

Bệnh nhân bị ung thư đầu cổ ở giai đoạn IVa chiếm tỷ lệ cao nhất (44,23%), tiếp đến là giai đoạn IIIa (26,92%) và giai đoạn IIa (18,59%). Các giai đoạn khác tỷ lệ dao động từ 0,64% đến 5,13%.

3.2. Đặc điểm nhiễm nấm miệng, thành phần loài và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ

3.2.1. Một số đặc điểm nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ

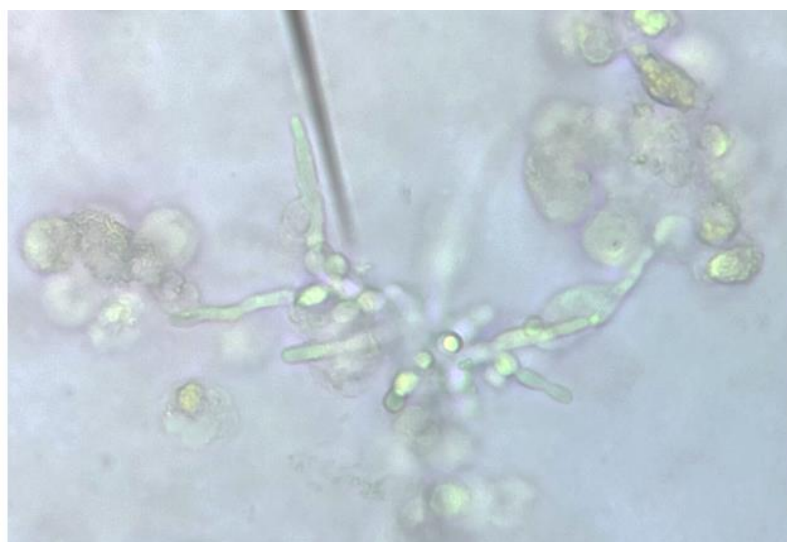
**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ nhiễm nấm miệng chung ở bệnh nhân nghiên cứu**

Trong số 156 bệnh nhân UTĐC có 82 bệnh nhân nhiễm nấm miệng, chiếm 52,56%.

Bảng 3.7. Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở đối tượng nghiên cứu tại các bệnh viện

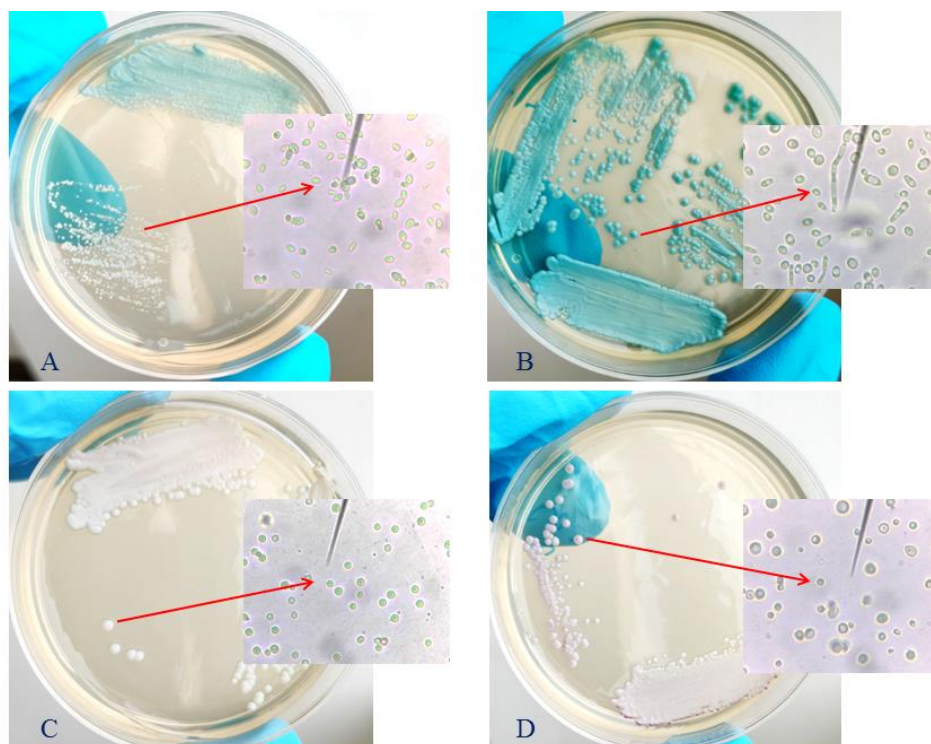
Địa điểm thu mẫu	Tổng số	Số nhiễm	Tỷ lệ (%)
Bệnh viện Quân y 103	41	19	46,34
Bệnh viện Trung ương Quân đội 108	45	24	53,33
Bệnh viện Ung bướu Hà Nội	33	25	75,76
Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương	37	14	37,84
Cộng	156	82	52,56

Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC cao nhất ở Bệnh viện Ung bướu Hà Nội với 75,76%, tiếp đến lần lượt là Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (53,33%), Bệnh viện Quân y 103 (46,34%) và thấp nhất là tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương (37,84%).



Hình 3.1. Minh họa hình ảnh sợi nấm giả quan sát được từ tiêu bản soi tươi của bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ nhiễm nấm miệng

Nguồn: Bệnh nhân Dương Văn T. 50 tuổi – Mã BN 22.000995



Hình 3.2. Minh họa hình ảnh màu sắc khuẩn lạc nấm trên môi trường CHROMagarTM *Candida* của bệnh nhân đồng nhiễm 4 loài nấm

Nguồn: Bệnh nhân Nguyễn Đình S. 64 tuổi – Mã BN 22.001178 (Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương)

Các chủng nấm dương tính khi mọc trên môi trường CHROMagarTM *Candida* hầu hết có khuẩn lạc tròn, màu sắc thay đổi tùy từng loài. Sau 72 giờ mọc trên môi trường, khuẩn lạc có kích thước 0,5-2mm (Hình 3.2). Tùy từng loài, tế bào nấm có hình bầu dục hoặc hình tròn. Trong tiêu bản còn quan sát thấy các tế bào đang nảy trồi sinh sản hoặc sợi nấm giả (Hình 3.2B).

Bảng 3.8. Phân bố tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở BN UTĐC theo giới tính

Giới tính	Tổng số (n = 156)	Số nhiễm	Tỷ lệ (%)	<i>p</i> [*]
Nam	134	71	52,99	0,795
Nữ	22	11	50,00	
Cộng	156	82	52,56	

^{*} *Chi-square test*

Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân nam UTĐC cao hơn so với ở bệnh nhân nữ UTĐC (52,99% so với 50,00%) nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.9. Phân bố tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC theo tình trạng di căn hạch cổ

Tình trạng di căn hạch cổ	Tổng số (n = 156)	Số nhiễm	Tỷ lệ (%)	p^*
Đã di căn	110	55	50,00	0,321
Chưa di căn	46	27	58,70	
Cộng	156	82	52,56	

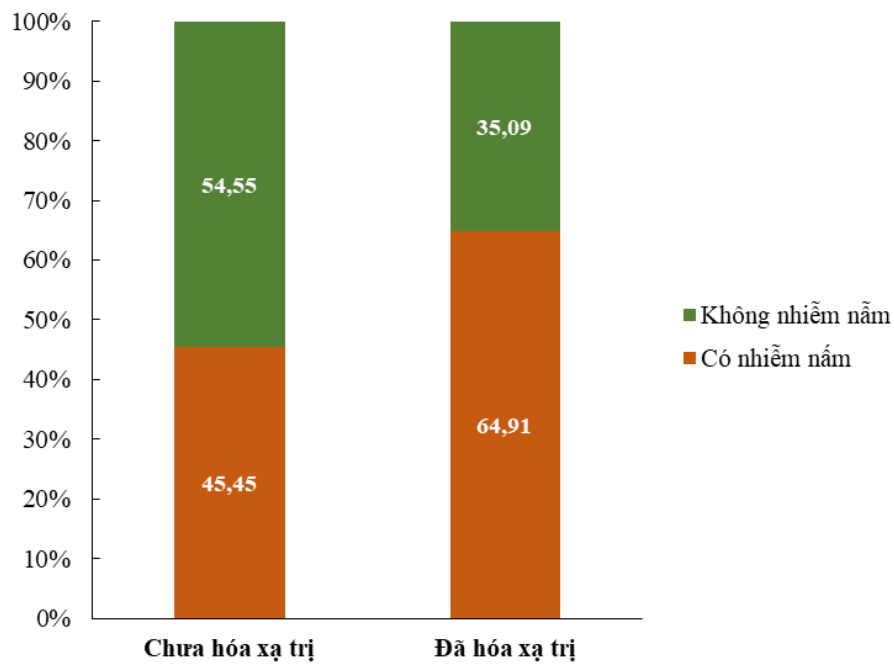
* *Chi-square test*

Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC chưa di căn hạch cổ cao hơn so với ở bệnh nhân đã di căn hạch cổ (58,70% so với 50,00%) nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.10. Phân bố tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC theo loại ung thư

Loại ung thư	Tổng số (n = 156)	Số nhiễm	Tỷ lệ (%)
Ung thư biểu mô tế bào vảy	78	36	46,15
Ung thư biểu mô không biệt hóa	31	18	58,06
Ung thư biểu mô kém biệt hóa	10	5	50,00
Ung thư biểu mô tuyến	5	2	40,00
Loại khác	32	21	65,63
Cộng	156	82	52,56

Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC theo loại ung thư dao động từ 40,0% đến 65,63%.



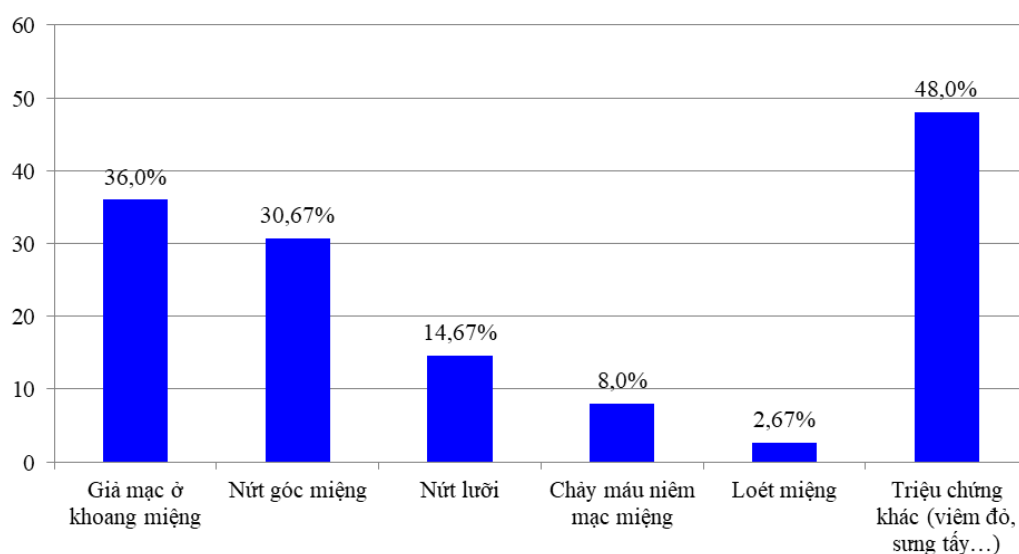
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở hai nhóm bệnh nhân chưa được và đã được hóa xạ trị đồng thời

Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở nhóm bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị đồng thời (64,91%) cao hơn nhóm chưa hóa xạ trị đồng thời (45,45%), với $p=0,019$.

Bảng 3.11. Tần suất xuất hiện tổn thương khoang miệng và mắc bệnh nấm miệng ở đối tượng nghiên cứu

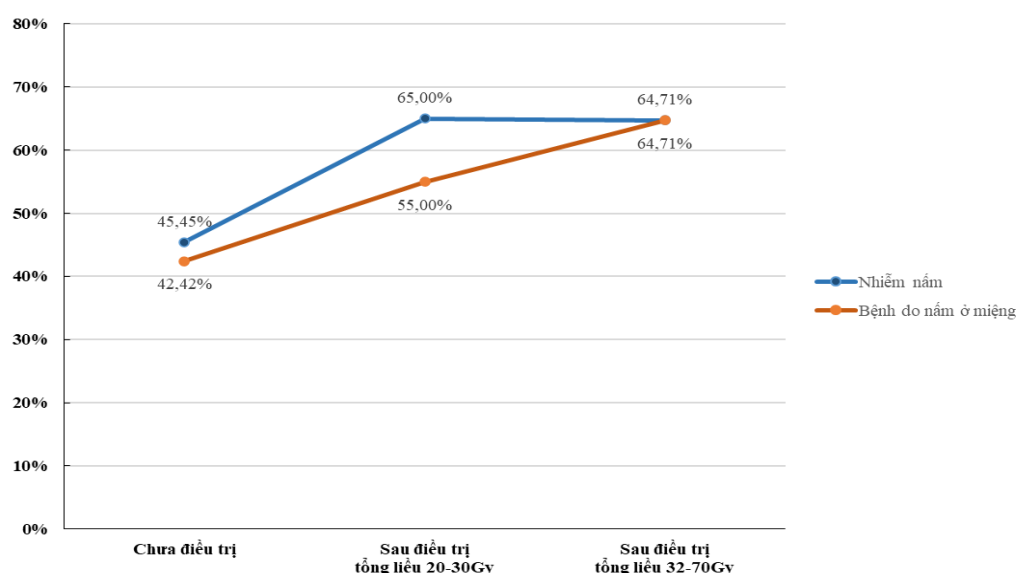
Đặc điểm	Số BN (n = 156)	Tỷ lệ (%)
Có tổn thương miệng	137	87,82
Tổn thương miệng do nấm (bệnh do nấm ở miệng)	75	48,08

Trong tổng số 156 bệnh nhân UTĐC được nghiên cứu, 137 bệnh nhân có các tổn thương xuất hiện ở khoang miệng, nhưng chỉ có 75 bệnh nhân được xác định mắc bệnh nấm miệng, chiếm 48,08% (75/156) tổng số bệnh nhân nghiên cứu.



Biểu đồ 3.6. Các hình thái tổn thương khoang miệng do nấm ở bệnh nhân UTĐC (n = 75)

Hình thái tổn thương miệng do nấm ở bệnh nhân ung thư đầu cổ đa số là xuất hiện giả mạc (36,0%), tiếp đến là nứt góc miệng (30,67%), nứt lưỡi (14,67%), chảy máu niêm mạc (8,0%), loét miệng 2,67%. Các hình thái tổn thương khác như viêm đỏ, sưng tấy, viêm quanh răng... chiếm 48,0%.



Biểu đồ 3.7. Phân bố tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC theo thời điểm điều trị hóa xạ trị đồng thời (n = 156)

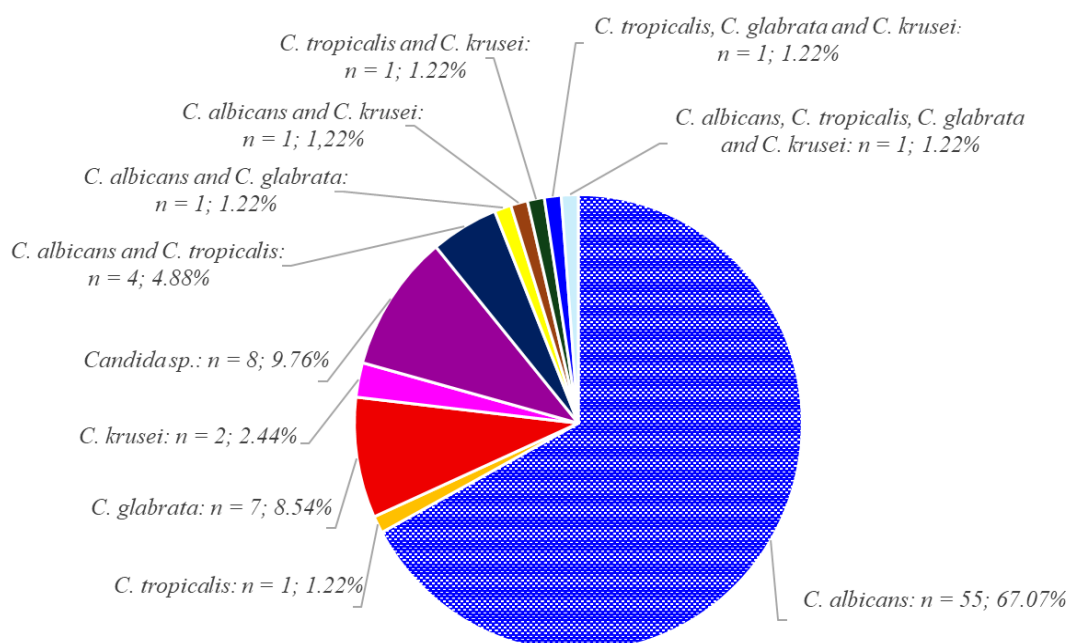
Tỷ lệ nhiễm nấm nói chung và bệnh do nấm ở khoang miệng ở bệnh nhân UTĐC có xu hướng tăng lên sau các liệu trình hóa xạ trị đồng thời.

Bảng 3.12. Tần suất các mức độ tổn thương khoang miệng ở BN bị bệnh nấm miệng (n = 75)

Mức độ tổn thương niêm mạc	Chưa can thiệp hóa xạ trị đồng thời (SL, %)	Đã can thiệp hóa xạ trị đồng thời (SL, %)	Tổng số
Độ 0	31 (73,81)	2 (6,06)	33 (44,0)
Độ I	10 (23,81)	14 (42,42)	24 (32,0)
Độ II và III	1 (2,38)	17 (51,52)	18 (24,0)
Tổng	42 (100)	33 (100)	75 (100)
χ^2, p	$\chi^2 = 39,88; p < 0,001$		

Ở BN bị bệnh nấm miệng đã hóa xạ trị đồng thời, mức độ tổn thương khoang miệng có xu hướng tăng lên. Mức độ tổn thương khoang miệng có xu hướng ngược lại ở bệnh nhân chưa được hóa xạ trị đồng thời. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.2. Thành phần loài nấm phân lập từ miệng bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ



Hình 3.3. Kết quả xác định loài nấm men phân lập từ khoang miệng bệnh nhân UTĐC bằng nuôi cấy trên môi trường ChromAgar™ Candida

Kết quả nuôi cấy trên môi trường ChromAgar™ Candida cho thấy,

73/82 (89,02%) trường hợp đơn nhiễm, trong đó 55/82 (67,07%) bệnh nhân mọc nấm men với hình thái phù hợp với *C. albicans*, 7/82 (8,54%) phù hợp với *C. glabrata*, 2/82 (2,44%) phù hợp với *C. krusei*, 1/82 (1,22%) phù hợp với *C. tropicalis*, 8/82 (9,76%) có màu sắc không điển hình cho loài nào.

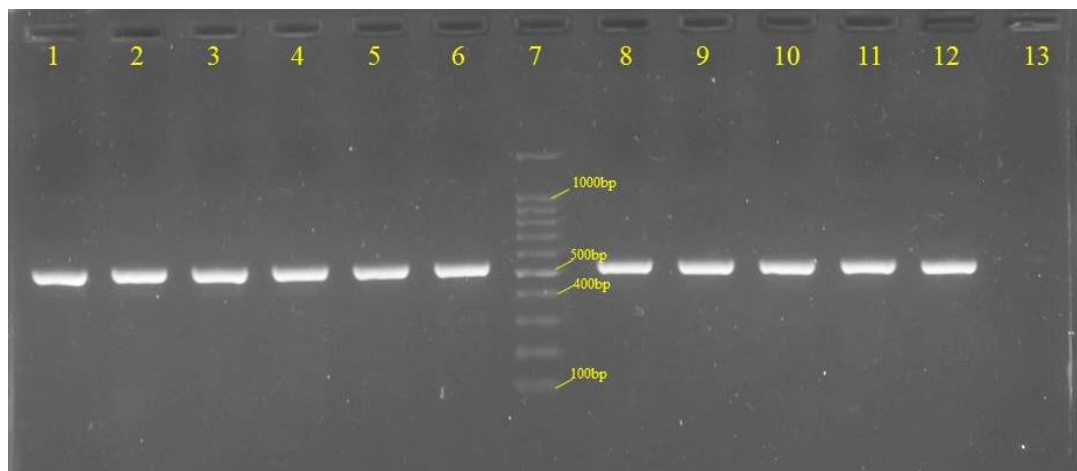
Trong 9 trường hợp đồng nhiễm (10,98%), 4 trường hợp đồng nhiễm *C. albicans* và *C. tropicalis*, đồng nhiễm *C. albicans* và *C. glabrata*, *C. albicans* và *C. krusei*, *C. tropicalis* và *C. krusei* mỗi loại 1 trường hợp; có 2 trường hợp đồng nhiễm 3 loài.

Bảng 3.13. Tình trạng đơn nhiễm, đồng nhiễm nấm ở khoang miệng bệnh nhân UTĐC

Tình trạng	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Loài nấm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đơn nhiễm	73	89,02	<i>C. albicans</i>	53	64,63
			<i>C. africana</i>	1	1,22
			<i>C. dubliniensis</i>	1	1,22
			<i>C. tropicalis</i>	2	2,44
			<i>C. glabrata</i>	3	3,66
			<i>C. ethanolica</i>	1	1,22
			<i>C. parapsilosis</i>	6	7,31
			<i>C. mesorugosa</i>	1	1,22
			<i>Kodame ohmeri</i>	3	3,66
			<i>S. cerevisiae</i>	1	1,22
			<i>Pichia kluyveri</i>	1	1,22
Đồng nhiễm	9	10,98	<i>C. albicans</i> và <i>C. tropicalis</i>	4	4,88
			<i>C. albicans</i> và <i>C. glabrata</i>	1	1,22
			<i>C. tropicalis</i> và <i>C. intermedia</i>	2	2,44
			<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> và <i>M. caribbica</i>	1	1,22
			<i>C. tropicalis</i> , <i>C. quercitrusa</i> , <i>Wickerhamomyces anomalus</i> và <i>Debaryomyces nepalensis</i>	1	1,22
Tổng	82	100	Tổng	82	100

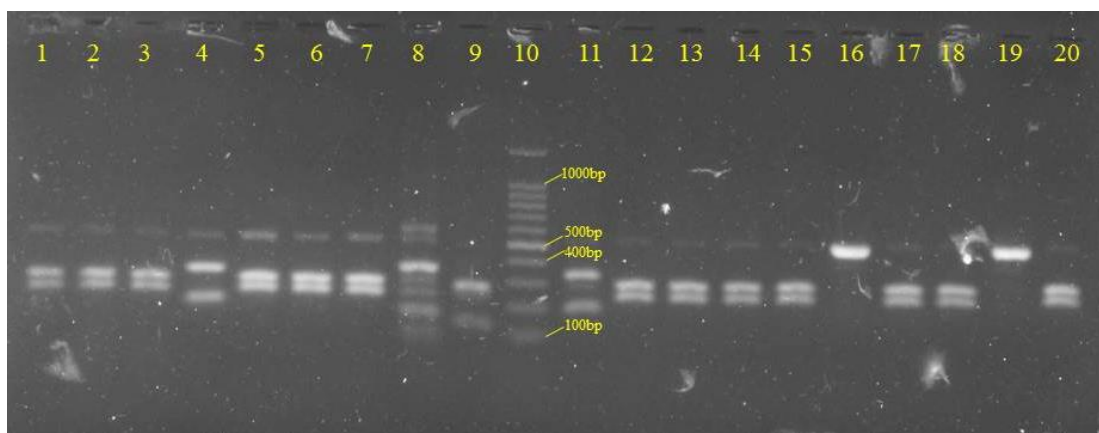
Sau khi xác định phân tử (PCR-RFLP và giải trình tự), trong số 82 bệnh nhân UTĐC nhiễm nấm miệng, có 73 trường hợp chỉ nhiễm một loài nấm

(89,02%), gồm *C. albicans*, *C. africana*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. ethanolica*, *C. parapsilosis*, *K. ohmeri*, *S. cerevisiae* và *P. kluyveri*. Trong 9 trường hợp đồng nhiễm (10,98%), có 4 trường hợp đồng nhiễm *C. albicans* và *C. tropicalis*, 2 trường hợp đồng nhiễm *C. tropicalis* và *C. intermedia*, 1 BN đồng nhiễm *C. tropicalis* và *C. glabrata*, 1 trường hợp đồng nhiễm 3 loài *C. albicans*, *C. tropicalis* và *M. caribbica*, 1 trường hợp đồng nhiễm 4 loài *C. tropicalis*, *C. quercitrusa*, *W. anomalus* và *D. nepalensis*.



Hình 3.4. Minh họa kết quả điện di trên gel agarose sản phẩm PCR khi chạy với 2 môi ITS1 và ITS4

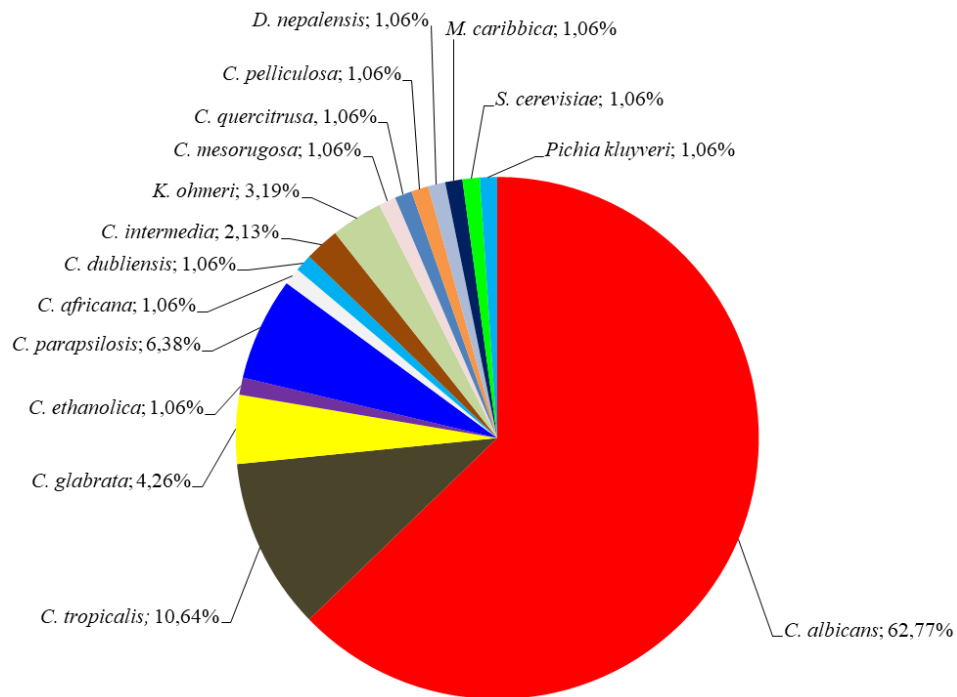
Trong Hình 3.4, các giếng từ 1 đến 6 và 8 đến 11 là các chủng nấm men phân lập từ đối tượng nghiên cứu, giếng 8 là thang DNA chuẩn, giếng 12 là chứng dương và giếng 13 là chứng âm.



Hình 3.5. Minh họa kết quả điện di trên gel agarose sản phẩm cắt giới hạn sản phẩm PCR bằng enzyme MspI của một số chủng nấm

Trong hình 3.5, các giếng 1-3, 4-7, 12-15, 17-18 sản phẩm cắt giới hạn có kích thước là 297 bp và 238 bp phù hợp với nấm *C. albicans*; giếng 4 và giếng 11 sản phẩm cắt giới hạn có kích thước 340 bp và 184 bp phù hợp với nấm *C. tropicalis*; giếng 16 và 19 sản phẩm PCR kích thước xấp xỉ 500 bp và không bị cắt giới hạn phù hợp với nấm *C. parapsilosis*; giếng 9 sản phẩm cắt giới hạn không phù hợp với loài nấm nào, khi được giải trình tự cho kết quả là loài *K. ohmeri*; giếng 12 là mẫu chứng dương (*C. albicans* ATCC 90028).

Tổng số 94 chủng nấm men phân lập được từ 82 mẫu dịch khoang miệng. Trên cơ sở xác định loài bằng môi trường sinh màu CHROMagarTM *Candida*, PCR-RFLP và giải trình tự, 16 loài nấm khác nhau đã được xác định, chiếm tỷ lệ cao nhất là *C. albicans* (59 chủng; 62,77%), tiếp theo lần lượt là *C. tropicalis* (10 chủng; 10,64%), *C. parapsilosis* (6 chủng; 6,38%), *C. glabrata* (4 chủng; 4,26%), *K. ohmeri* (3 chủng; 3,19%), *C. intermedia* (2 chủng; 2,13%), các loài còn lại gồm *C. africana*, *C. dubliniensis*, *C. ethanolica* (tên khác là *Pichia ethanolica*), *C. mesorugosa*, *C. quercitrusa* (tên khác là *Kurtzmaniella quercitrusa*), *C. pelliculosa* (tên khác là *Wickerhamomyces anomalus*), *D. nepalensis*, *M. caribbica*, *S. cerevisiae* và *P. kluyveri* mỗi loài 1 chủng (1,06%) (Biểu đồ 3.8).

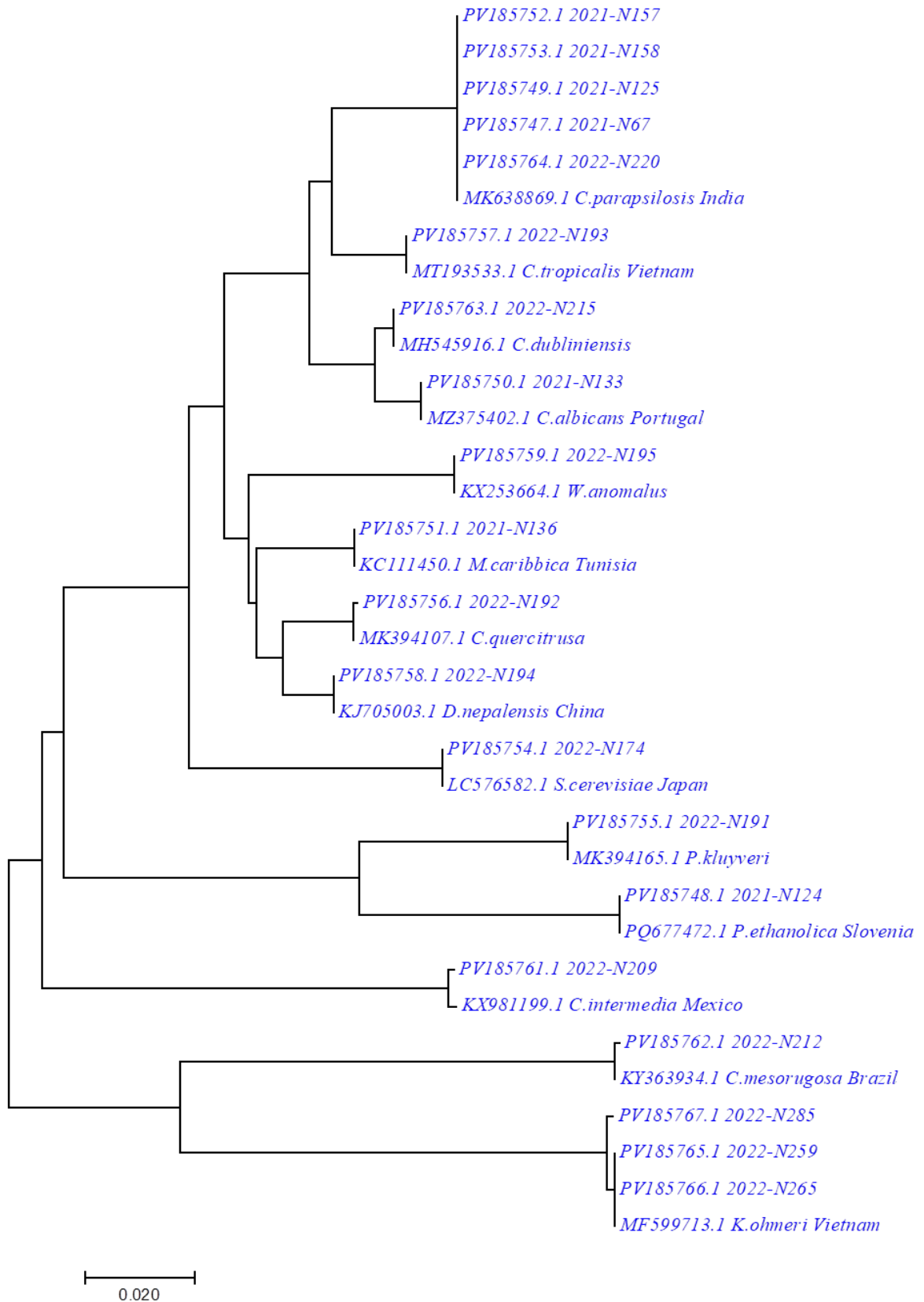


Biểu đồ 3.8. Phân bố các loài nấm phân lập từ miệng bệnh nhân UTĐC



Hình 3.6. Minh họa kết quả giải trình tự với mỗi ITS5 một số chủng nấm men phân lập từ miệng bệnh nhân UTĐC

Hình 3.6 cho thấy, trình tự đoạn DNA thu được với mỗi ITS5 có tín hiệu tốt: tín hiệu của các nucleotide A, T, G, C rõ, gọn và không bị chồng chéo nhau. Trình tự của 20 chủng nấm khác nhau đã được đăng ký thành công trên ngân hàng gen với các mã số từ PV185747.1 đến PV185767.1



Hình 3.7. Cây phả hệ xác định mối quan hệ phát sinh loài của các chủng nấm men thu thập được dựa vào trình tự đoạn ITS1 – 5.8S – ITS2

Trong hình 3.7, các chủng 2021-N67, 2021-N125, 2021-N157, 2021-N158 và 2022-N220 có quan hệ họ hàng gần với *C. parapsilosis*; 2022-N193 có quan hệ gần với *C. tropicalis*; 2022-N215 có quan hệ gần với *C. dubliniensis*; 2021-N133 có quan hệ gần với *C. albicans*. 2022-N195 có quan hệ gần với *W. anomalus*; 2021-N136 có quan hệ gần với *M. caribbica*; 2022-N192 có quan hệ gần với *C. quercitrusa*...

Bảng 3.14. Phân bố nấm *C. albicans* và non-*C. albicans* theo một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n = 82)

Đặc điểm của đối tượng	Chỉ nhiễm nấm <i>C. albicans</i> (n, %)	Nhiễm nấm non- <i>C. albicans</i> * (n, %)	χ^2, p
Giới tính			
Nam	44 (61,97)	27 (38,03)	$\chi^2 = 1,64$ $p = 0,313$
Nữ	9 (81,82)	2 (18,18)	
Nhóm tuổi			
≤ 60 tuổi	33 (67,35)	16 (32,65)	$\chi^2 = 0,387$ $p = 0,534$
≥ 61 tuổi	20 (60,61)	13 (39,39)	
Di căn hạch			
Đã di căn	37 (67,27)	18 (32,73)	$\chi^2 = 0,509$ $p = 0,467$
Chưa di căn	16 (59,26)	11 (40,74)	
Hóa xạ trị			
Chưa hóa xạ trị	25 (67,57)	12 (32,43)	$\chi^2 = 0,254$ $p = 0,614$
Đã hóa xạ trị	28 (62,22)	17 (37,78)	

* Bao gồm nhiễm đơn thuần các loài non-*C. albicans* hoặc nhiễm phối hợp giữa các loài non-*C. albicans* và *C. albicans*

Bảng 3.14 cho thấy, phân bố nấm *C. albicans* và non-*C. albicans* không có sự khác biệt giữa nam và nữ, giữa các nhóm tuổi, giữa tình trạng di căn và chưa di căn hạch và giữa tình trạng đã được điều trị và chưa được hóa xạ trị.

3.2.3. Một số yếu tố liên quan với tình trạng nhiễm nấm Candida khoang miệng bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ

Bảng 3.15. Liên quan giữa đặc điểm nhân khẩu học và nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC

Đặc điểm	Tổng số (n = 156)	Số nhiễm	% nhiễm	OR (95%CI)	p
Giới tính					
Nam	134	71	52,99	1,13 (0,46 – 2,78)	0,795
Nữ	22	11	50,0	1	
Nhóm tuổi					
≤ 40 tuổi	17	6	35,29	1	
41-60 tuổi	80	43	53,75	2,33 (0,76 - 7,13)	0,139
≥ 61 tuổi	59	33	55,93	1,09 (0,56 – 2,15)	0,798
Học vấn					
< THPT	53	32	60,38	1,62 (0,82 – 3,17)	0,161
≥ THPT	103	50	48,54	1	
Nghề nghiệp					
Nông dân/công nhân	48	28	58,33	1,40 (0,71 – 2,78)	0,336
Nghề khác	108	54	50,00	1	

Chưa tìm thấy có sự liên quan giữa nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC với một số đặc điểm nhân khẩu học của đối tượng nghiên cứu.

Bảng 3.16. Liên quan giữa một số yếu tố tiền sử, thực hành vệ sinh răng miệng với tình trạng nhiễm nấm miệng

Đặc điểm	Tổng số (n = 156)	Số nhiễm	% nhiễm	OR (95%CI)	p
Hút thuốc lá					
Có	74	35	47,30	0,67 (0,36 – 1,26)	0,211
Không	82	47	57,32	1	
Sử dụng kháng sinh trong vòng 1 tháng					
Có	53	25	47,17	0,72 (0,37 – 1,40)	0,334
Không/không rõ	103	57	55,34	1	
Mắc đái tháo đường					
Có	19	12	63,16	1,64 (0,61 – 4,42)	0,324
Không	137	70	51,09	1	
Vệ sinh răng miệng hàng ngày					
Không	10	5	50,0	0,90 (0,25 – 3,23)	0,867
Có	146	77	52,74	1	1
Lấy cao răng định kỳ					
Không	94	52	55,32	1,32 (0,69 – 2,51)	0,396
Có	62	30	48,39	1	
Sử dụng dụng cụ phục hình răng					
Có	24	13	54,17	1,08 (0,45 – 2,58)	0,864
Không	132	69	52,27	1	

Chưa tìm thấy có sự liên quan giữa tiền sử hút thuốc lá, sử dụng kháng sinh, mắc đái tháo đường và thực hành vệ sinh răng miệng với bệnh do nấm ở khoang miệng BN UTĐC.

Bảng 3.17. Liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng với tình trạng nhiễm nấm miệng BN UTĐC

Đặc điểm	Tổng số (n = 156)	Số nhiễm	% nhiễm	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
				OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Giai đoạn ung thư							
IVa + IVb	69	38	55,07	1,20 (0,64 – 2,26)	0,576	-	
≤ IIIb	87	44	50,57	1		-	
Di căn hạch cổ							
Có	110	55	50,00	0,70 (0,35 – 1,41)	0,321	-	
Không	46	27	58,69	1		-	
Hóa xạ trị							
Đã hóa xạ trị	57	37	64,91	2,22 (1,13 – 4,35)	0,019	2,07 (1,05 – 4,09)	0,037
Chưa hóa xạ trị	99	45	45,45	1		1	
Loại ung thư							
K biểu mô vảy	78	36	46,15	0,60 (0,32 – 1,12)	0,109	-	
Các loại khác	78	46	58,97	1		-	
Tình trạng sút cân							
Có	95	56	58,95	1,93 (1,01 – 3,71)	0,046	1,77 (0,91 – 3,45)	0,091
Không	61	26	42,62	1		1	

Không tìm thấy sự liên quan giữa giai đoạn ung thư, tình trạng di căn hạch và loại ung thư với tình trạng nhiễm nấm miệng. Trái lại, phân tích đơn biến cho thấy: những bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời có nguy cơ nhiễm nấm miệng gấp 2,22 lần (95% CI: 1,13 – 4,35) so với những bệnh nhân chưa được hóa xạ trị ($p < 0,05$); Những bệnh nhân có sút cân tăng nguy cơ nhiễm nấm miệng gấp 1,93 lần (95% CI: 1,01 – 3,71) so với những bệnh nhân không có tình trạng sút cân ($p < 0,05$). Tuy nhiên, khi phân tích đa biến chỉ có hóa xạ trị đồng thời được xác định là yếu tố nguy cơ nhiễm nấm miệng bệnh nhân UTĐC.

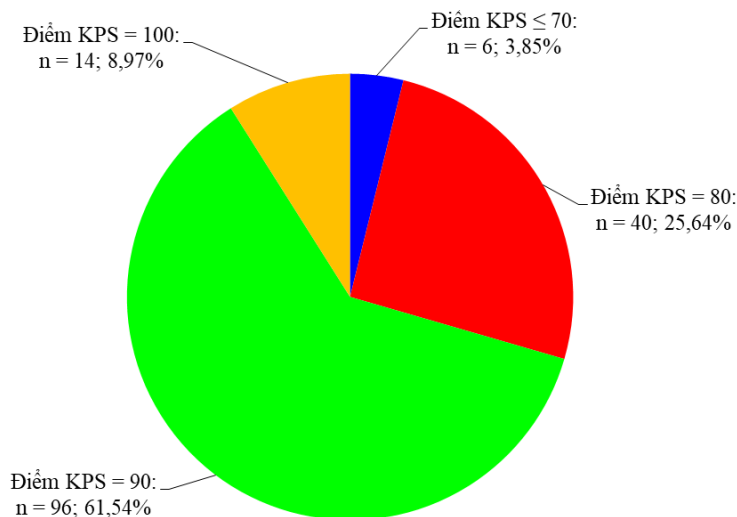
Bảng 3.18. Liên quan giữa một số chỉ số cận lâm sàng với tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC

Tiền sử	Tổng số	Số nhiễm	% nhiễm	OR (95%CI)	p
Hb (n = 137)					
Giảm	27	14	51,85	1,00 (0,43 - 2,33)	0,997
Bình thường	110	57	51,82	1	
Glucose máu (n = 51)					
Tăng	28	19	67,86	2,30 (0,74 - 7,20)	0,148
Bình thường	23	11	47,83	1	
Bạch cầu (n = 127)					
Tăng	26	9	34,62	0,41 (0,17 - 1,01)	0,051
Bình thường	101	57	56,44	1	
Bạch cầu (n = 113)					
Giảm	12	7	58,33	1,08 (0,32 - 3,64)	0,90
Bình thường	101	57	56,44	1	

Chưa thấy mối liên quan giữa tình trạng thay đổi hemoglobin, glucose máu và bạch cầu với tình trạng nhiễm nấm miệng bệnh nhân UTĐC.

3.3. Ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm miệng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời

3.3.1. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời sử dụng thang đo QLQ-C30



Biểu đồ 3.9. Phân bố điểm Karnofsky (KPS) của bệnh nhân UTĐC

Kết quả phân tích cho thấy, số bệnh nhân có điểm KPS = 90 chiếm tỷ lệ cao nhất 61,54%, tiếp đến lần lượt là nhóm có KPS = 80 (25,64%), nhóm KPS = 100 (8,97%) và thấp nhất là nhóm KPS ≤ 70 (3,85%).

Bảng 3.19. Phân bố điểm tổng trạng Karnofsky (KPS) theo tình trạng nhiễm nấm và hóa xạ trị đồng thời

Đặc điểm	Điểm tổng trạng Karnofsky (n, %)			Tổng (n = 156)
	≤80 (n=46)	90 (n=96)	100 (n=14)	
Nhiễm nấm				
Có	25 (30,49)	46 (56,10)	11 (13,41)	82 (100)
Không	21 (28,39)	50 (67,56)	3 (4,05)	74 (100)
χ^2 , p	$\chi^2 = 4,69$; p = 0,096			
Xạ trị				
Đã hóa xạ trị	30 (52,63)	23 (40,35)	4 (7,02)	57 (100)
Chưa hóa xạ trị	16 (16,16)	73 (73,74)	10 (10,10)	99 (100)
χ^2 , p	$\chi^2 = 23,25$; p < 0,001			

Ở nhóm bệnh nhân UTĐC có xạ trị, điểm tổng trạng có xu hướng giảm và khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chưa xạ trị ($p < 0,001$). Tuy nhiên, phân bố điểm tổng trạng không có sự khác biệt giữa nhóm nhiễm và không nhiễm nấm miệng ($p = 0,096$).

Bảng 3.20. Đặc điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTĐC sử dụng thang đo QLQ-C30

Biến số	$\bar{X} \pm SD$	M
Lĩnh vực chức năng		
Chức năng thể chất	89,91 $\pm$ 14,69	100
Chức năng vai trò	86,45 $\pm$ 20,87	100
Chức năng tinh thần/cảm xúc	85,63 $\pm$ 18,80	91,67
Chức năng nhận thức	90,28 $\pm$ 15,95	100
Chức năng xã hội	83,65 $\pm$ 21,46	100
Lĩnh vực triệu chứng		
Triệu chứng mệt mỏi	21,65 $\pm$ 22,43	22,22
Triệu chứng buồn nôn/nôn	9,72 $\pm$ 17,55	0
Triệu chứng đau	16,77 $\pm$ 20,95	0
Triệu chứng khó thở	5,98 $\pm$ 14,41	0
Triệu chứng mất ngủ	19,44 $\pm$ 28,83	0
Triệu chứng chán ăn	25,16 $\pm$ 29,51	33,33
Triệu chứng táo bón	10,68 $\pm$ 20,39	0
Triệu chứng tiêu chảy	6,62 $\pm$ 15,80	0
Khó khăn tài chính	25,21 $\pm$ 29,90	16,67
Sức khỏe tổng quát	62,61 $\pm$ 20,11	66,67

$\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Kết quả phân tích chất lượng cuộc sống bằng thang đo QLQ-C30 cho thấy, điểm trung bình CLCS tổng quát là 62,61 $\pm$ 20,11. Điểm trung bình CLCS các lĩnh vực chức năng thể chất là 89,91 $\pm$ 14,69, chức năng vai trò là 86,45 $\pm$ 20,87, chức năng cảm xúc 85,63 $\pm$ 18,80, chức năng nhận thức 90,28 $\pm$ 15,95 và chức năng xã hội 83,65 $\pm$ 21,46. Đối với lĩnh vực triệu chứng, điểm trung bình triệu chứng mệt mỏi là 21,65 $\pm$ 22,43, buồn nôn và nôn 9,72 $\pm$

17,55, đau 16,77 $\pm$ 20,95, khó thở 5,98 $\pm$ 14,41, mất ngủ 19,44 $\pm$ 28,83, chán ăn 25,16 $\pm$ 29,51, táo bón 10,68 $\pm$ 20,39, tiêu chảy 6,62 $\pm$ 15,80. Vấn đề khó khăn tài chính, điểm trung bình là 25,21 $\pm$ 29,90.

Bảng 3.21. So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC theo nhóm điểm Karnofsky (KPS)

Biến số	KPS ≤ 80 (n = 46)		KPS > 80 (n = 110)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Lĩnh vực chức năng					
Chức năng thể chất	78,41 ± 18,01	83,33	94,73 ± 9,69	100	< 0,001
Chức năng vai trò	70,65 ± 24,89	66,67	93,12 ± 14,56	100	< 0,001
Chức năng cảm xúc	75,36 ± 22,29	83,33	89,92 ± 15,32	100	< 0,001
Chức năng nhận thức	81,52 ± 20,85	83,33	93,94 ± 11,67	100	< 0,001
Chức năng xã hội	70,29 ± 25,59	66,67	89,24 ± 16,68	100	< 0,001
Lĩnh vực triệu chứng					
Triệu chứng mệt mỏi	37,20 ± 23,57	33,33	15,15 ± 18,48	11,11	< 0,001
Triệu chứng buồn nôn/nôn	21,01 ± 20,62	16,67	5,00 ± 13,65	0	< 0,001
Triệu chứng đau	35,51 ± 20,97	33,33	8,94 ± 15,26	0	< 0,001
Triệu chứng khó thở	11,59 ± 20,14	0	3,64 ± 10,44	0	< 0,001
Triệu chứng mất ngủ	34,78 ± 31,39	33,33	13,03 ± 25,18	0	< 0,001
Triệu chứng chán ăn	46,38 ± 29,38	33,33	16,21 ± 24,69	0	< 0,001
Triệu chứng táo bón	19,56 ± 27,73	0	6,97 ± 15,04	0	0,002
Triệu chứng tiêu chảy	12,32 ± 21,50	0	4,24 ± 12,04	0	0,009
Khó khăn tài chính	36,23 ± 33,57	33,33	20,61 ± 27,08	0	0,004
Sức khỏe tổng quát	53,26 ± 22,19	50,00	66,52 ± 17,88	66,67	< 0,001

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Ở cả 4 nhóm lĩnh vực CLCS sức khỏe tổng quát, lĩnh vực chức năng, triệu chứng và tài chính, điểm chất lượng cuộc sống có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm KPS $\leq$ 80 và KPS > 80.

Bảng 3.22. So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC nhiễm và không nhiễm nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-C30

Biến số	Có nhiễm nấm (n = 82)		Không nhiễm nấm (n = 74)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Lĩnh vực chức năng					
Chức năng thể chất	89,67 ± 15,82	100	90,18 ± 13,43	100	0,814
Chức năng vai trò	86,21 ± 21,86	100	86,71 ± 19,89	100	0,854
Chức năng cảm xúc	86,89 ± 18,52	91,67	84,23 ± 19,14	91,67	0,489
Chức năng nhận thức	90,45 ± 15,94	100	90,09 ± 16,07	100	0,896
Chức năng xã hội	84,35 ± 23,03	100	82,88 ± 19,70	83,33	0,315
Lĩnh vực triệu chứng					
Triệu chứng mệt mỏi	21,54 ± 22,45	11,11	21,77 ± 22,56	22,22	0,921
Triệu chứng buồn nôn/nôn	9,15 ± 18,36	0	10,36 ± 16,71	0	0,379
Triệu chứng đau	17,68 ± 21,81	8,33	15,77 ± 20,06	0	0,686
Triệu chứng khó thở	6,50 ± 16,09	0	5,40 ± 12,37	0	0,969
Triệu chứng mất ngủ	17,89 ± 26,29	0	21,17 ± 31,49	0	0,637
Triệu chứng chán ăn	26,75 ± 30,92	0	23,42 ± 27,99	33,33	0,613
Triệu chứng táo bón	8,54 ± 18,75	0	13,06 ± 21,94	0	0,135
Triệu chứng tiêu chảy	4,88 ± 14,93	0	8,56 ± 16,61	0	0,057
Khó khăn tài chính	21,54 ± 30,71	0	29,28 ± 28,64	33,33	0,035
Sức khỏe tổng quát	63,62 ± 19,27	66,67	61,49 ± 21,09	66,67	0,424

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Điểm CLCS ở các lĩnh vực sức khỏe tổng quát, chức năng và triệu chứng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nhiễm nấm và không nhiễm nấm miệng. Trái lại, điểm CLCS ở lĩnh vực tài chính có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm nhiễm nấm và không nhiễm nấm miệng ($p = 0,035$).

Bảng 3.23. So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC có và không có bệnh nấm miệng do nấm sử dụng thang đo QLQ-C30

Biến số	Có bệnh nấm miệng (n = 75)		Không có bệnh nấm miệng (n = 81)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Lĩnh vực chức năng					
Chức năng thể chất	89,33 ± 16,29	100	90,45 ± 13,12	100	0,923
Chức năng vai trò	85,59 ± 22,12	100	87,24 ± 19,77	100	0,788
Chức năng cảm xúc	86,44 ± 19,17	91,67	84,88 ± 18,55	91,67	0,546
Chức năng nhận thức	90,44 ± 16,02	100	90,12 ± 15,98	100	0,923
Chức năng xã hội	84,00 ± 23,80	100	83,33 ± 19,18	83,33	0,350
Lĩnh vực triệu chứng					
Triệu chứng mệt mỏi	22,37 ± 22,70	22,22	20,99 ± 22,29	22,22	0,583
Triệu chứng buồn nôn/nôn	8,44 ± 17,62	0	10,91 ± 17,51	0	0,202
Triệu chứng đau	18,22 ± 22,46	0	15,43 ± 19,50	0	0,606
Triệu chứng khó thở	6,67 ± 16,44	0	5,35 ± 12,31	0	0,920
Triệu chứng mất ngủ	16,89 ± 25,92	0	21,81 ± 31,25	0	0,361
Triệu chứng chán ăn	26,58 ± 31,20	0	23,87 ± 28,01	33,33	0,738
Triệu chứng táo bón	8,44 ± 19,06	0	12,76 ± 21,45	0	0,126
Triệu chứng tiêu chảy	4,89 ± 15,20	0	8,23 ± 16,27	0	0,069
Khó khăn tài chính	22,67 ± 31,08	0	27,57 ± 28,77	33,33	0,152
Sức khỏe tổng quát	64,00 ± 19,58	66,67	61,32 ± 20,64	66,67	0,272

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Không có sự khác biệt về điểm CLCS giữa nhóm có bệnh nấm miệng và nhóm không có bệnh nấm miệng ở cả 4 nhóm lĩnh vực chức năng, triệu chứng, tài chính và sức khỏe tổng quát.

Bảng 3.24. So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị và chưa hóa xạ trị sử dụng thang đo QLQ-C30

Biến số	Đã hóa xạ trị (n = 57)		Chưa hóa xạ trị (n = 99)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Lĩnh vực chức năng					
Chức năng thể chất	83,86 ± 17,73	86,67	94,40 ± 11,33	100	< 0,001
Chức năng vai trò	80,99 ± 22,81	83,33	89,80 ± 19,07	100	0,004
Chức năng cảm xúc	79,82 ± 20,41	91,67	85,57 ± 17,04	100	< 0,001
Chức năng nhận thức	88,30 ± 18,08	100	91,41 ± 14,55	100	0,386
Chức năng xã hội	81,87 ± 23,21	83,33	84,68 ± 20,44	100	0,437
Lĩnh vực triệu chứng					
Triệu chứng mệt mỏi	32,36 ± 24,51	33,33	15,49 ± 18,63	11,11	< 0,001
Triệu chứng buồn nôn/nôn	17,84 ± 22,02	0	5,05 ± 12,25	0	< 0,001
Triệu chứng đau	28,95 ± 23,68	33,33	9,76 ± 15,43	0	< 0,001
Triệu chứng khó thở	8,19 ± 18,13	0	4,71 ± 11,67	0	0,336
Triệu chứng mất ngủ	26,90 ± 33,59	0	15,15 ± 24,87	0	0,031
Triệu chứng chán ăn	48,54 ± 28,92	33,33	11,56 ± 19,79	0	< 0,001
Triệu chứng táo bón	12,87 ± 21,60	0	9,48 ± 19,66	0	0,222
Triệu chứng tiêu chảy	8,19 ± 17,00	0	5,72 ± 15,09	0	0,277
Khó khăn tài chính	23,98 ± 31,34	0	25,93 ± 29,18	33,33	0,538
Sức khỏe tổng quát	58,92 ± 23,77	66,67	64,73 ± 17,45	66,77	0,355

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm CLCS ở một số chức năng như chức năng thể chất, vai trò, cảm xúc và các triệu chứng mệt mỏi, buồn nôn và nôn, đau, mất ngủ và chán ăn ($p < 0,05$) giữa nhóm đã hóa xạ trị và chưa xạ trị.

Bảng 3.25. So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị có nhiễm nấm miệng và không nhiễm nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-C30

Biến số	Đã hóa xạ trị có nhiễm nấm (n = 37)		Đã hóa xạ trị không nhiễm nấm (n = 20)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Lĩnh vực chức năng					
Chức năng thể chất	83,06 ± 19,66	86,67	85,33 ± 13,78	86,67	0,959
Chức năng vai trò	79,73 ± 24,58	83,33	83,33 ± 19,50	83,33	0,796
Chức năng cảm xúc	81,08 ± 19,90	91,67	75,50 ± 21,65	87,50	0,617
Chức năng nhận thức	87,39 ± 19,41	100	90,00 ± 15,67	100	0,798
Chức năng xã hội	80,63 ± 26,50	100	84,17 ± 15,74	83,33	0,921
Lĩnh vực triệu chứng					
Triệu chứng mệt mỏi	31,53 ± 23,79	33,33	33,89 ± 26,36	22,22	1
Buồn nôn/nôn	17,12 ± 23,73	0	19,17 ± 18,95	25,00	0,544
Triệu chứng đau	29,73 ± 23,94	33,33	27,50 ± 23,74	16,67	0,783
Triệu chứng khó thở	9,91 ± 20,59	0	5,00 ± 12,21	0	0,480
Triệu chứng mất ngủ	24,32 ± 30,07	0	31,67 ± 39,70	16,67	0,609
Triệu chứng chán ăn	47,75 ± 28,91	66,67	50,00 ± 29,62	33,33	0,908
Triệu chứng táo bón	12,61 ± 22,71	0	13,33 ± 19,94	0	0,719
Triệu chứng tiêu chảy	8,10 ± 18,27	0	8,33 ± 14,81	0	0,680
Khó khăn tài chính	20,72 ± 30,78	0	30,00 ± 32,26	33,33	0,190
Sức khỏe tổng quát	62,39 ± 22,53	66,67	52,50 ± 25,23	50,00	0,141

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Tất cả các lĩnh vực CLCS đều không tìm thấy sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị có nhiễm nấm và UTĐC đã hóa xạ trị không nhiễm nấm miệng ($p > 0,05$).

Bảng 3.26. So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC chưa hóa xạ trị có nhiễm nấm miệng và không nhiễm nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-C30

Biến số	Chưa hóa xạ trị và có nhiễm nấm (n = 45)		Chưa hóa xạ trị và không nhiễm nấm (n = 54)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Lĩnh vực chức năng					
Chức năng thể chất	95,11 ± 8,81	100	91,98 ± 12,98	100	0,309
Chức năng vai trò	91,67 ± 17,79	100	87,96 ± 20,07	100	0,264
Chức năng cảm xúc	91,67 ± 15,99	100	86,73 ± 17,70	100	0,119
Chức năng nhận thức	92,96 ± 12,04	100	90,12 ± 16,36	100	0,576
Chức năng xã hội	87,41 ± 19,51	100	82,41 ± 21,09	91,67	0,188
Lĩnh vực triệu chứng					
Triệu chứng mệt mỏi	13,33 ± 17,66	0	17,28 ± 19,39	16,67	0,319
Buồn nôn/nôn	2,59 ± 7,91	0	7,10 ± 14,70	0	0,117
Triệu chứng đau	7,78 ± 13,58	0	11,42 ± 16,77	0	0,273
Triệu chứng khó thở	3,70 ± 10,59	0	5,56 ± 12,54	0	0,432
Triệu chứng mất ngủ	12,59 ± 21,66	0	17,28 ± 27,27	0	0,409
Triệu chứng chán ăn	9,09 ± 19,51	0	13,58 ± 19,98	0	0,121
Triệu chứng táo bón	5,19 ± 14,13	0	12,96 ± 28,82	0	0,049
Triệu chứng tiêu chảy	2,22 ± 11,01	0	8,64 ± 17,36	0	0,014
Khó khăn tài chính	22,22 ± 30,98	0	29,01 ± 27,51	33,33	0,128
Sức khỏe tổng quát	64,63 ± 16,30	66,67	64,81 ± 18,50	66,67	0,940

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Ở các lĩnh vực chức năng, điểm CLCS ở bệnh nhân UTĐC chưa hóa xạ trị có nhiễm nấm cao hơn so với ở bệnh nhân chưa hóa xạ trị không nhiễm nấm nhưng khác biệt không có ý nghĩa. Ở 8 lĩnh vực triệu chứng, điểm CLCS ở bệnh nhân UTĐC chưa hóa xạ trị có nhiễm nấm thấp hơn nhóm bệnh nhân không nhiễm nấm nhưng sự khác biệt có ý nghĩa chỉ thấy ở 2 triệu chứng táo bón và tiêu chảy ($p < 0,05$). Lĩnh vực tài chính và sức khỏe tổng quát khác biệt không có ý nghĩa giữa 2 nhóm.

Bảng 3.27. So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC nhiễm nấm miệng đã hóa xạ trị và chưa hóa xạ trị sử dụng thang đo QLQ-C30

Biến số	Đã hóa xạ trị và nhiễm nấm miệng (n = 37)		Chưa hóa xạ trị và nhiễm nấm (n = 45)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Lĩnh vực chức năng					
Chức năng thể chất	83,06 ± 19,66	86,67	95,11 ± 8,81	100	0,002
Chức năng vai trò	79,73 ± 24,58	83,33	91,67 ± 17,79	100	0,008
Chức năng cảm xúc	81,08 ± 19,90	91,67	91,67 ± 15,99	100	< 0,001
Chức năng nhận thức	87,39 ± 19,41	100	92,96 ± 12,04	100	0,308
Chức năng xã hội	80,63 ± 26,50	100	87,41 ± 19,51	100	0,239
Lĩnh vực triệu chứng					
Triệu chứng mệt mỏi	31,53 ± 23,79	33,33	13,33 ± 17,66	0	< 0,001
Buồn nôn/nôn	17,12 ± 23,73	0	2,59 ± 7,91	0	0,002
Triệu chứng đau	29,73 ± 23,34	33,33	7,78 ± 13,58	0	< 0,001
Triệu chứng khó thở	9,91 ± 20,58	0	3,70 ± 10,59	0	0,163
Triệu chứng mất ngủ	24,32 ± 30,07	0	12,59 ± 21,66	0	0,067
Triệu chứng chán ăn	47,75 ± 28,91	66,67	9,09 ± 19,51	0	< 0,001
Triệu chứng táo bón	12,61 ± 22,70	0	5,19 ± 14,13	0	0,069
Triệu chứng tiêu chảy	8,11 ± 18,27	0	2,22 ± 11,01	0	0,041
Khó khăn tài chính	20,72 ± 30,78	0	22,22 ± 30,98	0	0,870
Sức khỏe tổng quát	62,39 ± 22,53	66,67	64,63 ± 16,30	66,67	0,894

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Điểm CLCS trung bình ở các lĩnh vực chức năng của bệnh nhân UTĐC nhiễm nấm đã hóa xạ trị thấp hơn so với nhóm nhiễm nấm chưa hóa xạ trị, sự khác biệt có ý nghĩa ghi nhận ở chức năng thể chất, vai trò và cảm xúc ($p < 0,05$). Ngược lại, ở lĩnh vực triệu chứng, điểm CLCS ở bệnh nhân UTĐC nhiễm nấm đã hóa xạ trị cao hơn ở bệnh nhân chưa hóa xạ trị nhiễm nấm, sự khác biệt gặp ở 5 triệu chứng mệt mỏi, buồn nôn/nôn, đau, chán ăn và tiêu chảy ($p < 0,05$). Điểm CLCS về các vấn đề khó khăn tài chính và sức khỏe tổng quát không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Bảng 3.28. So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC không nhiễm nấm miệng đã hóa xạ trị và chưa hóa xạ trị sử dụng thang đo QLQ-C30

Biến số	Đã hóa xạ trị và không nhiễm nấm (n = 20)		Chưa hóa xạ trị và không nhiễm nấm (n = 54)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Lĩnh vực chức năng					
Chức năng thể chất	85,33 ± 13,78	86,67	91,98 ± 12,98	100	0,021
Chức năng vai trò	83,33 ± 19,50	83,33	87,96 ± 20,07	100	0,169
Chức năng cảm xúc	77,50 ± 21,65	87,50	86,73 ± 17,70	100	0,028
Chức năng nhận thức	90,00 ± 15,67	100	90,12 ± 16,36	100	0,854
Chức năng xã hội	84,17 ± 15,74	83,33	82,41 ± 21,09	91,67	0,948
Lĩnh vực triệu chứng					
Triệu chứng mệt mỏi	33,89 ± 26,36	22,22	17,28 ± 19,39	16,67	0,008
Buồn nôn/nôn	19,17 ± 18,95	25,00	7,10 ± 14,70	0	0,004
Triệu chứng đau	27,50 ± 23,74	16,67	11,42 ± 16,77	0	0,003
Triệu chứng khó thở	5,00 ± 12,21	0	5,56 ± 12,54	0	0,864
Triệu chứng mất ngủ	31,67 ± 39,70	16,67	17,28 ± 27,27	0	0,176
Triệu chứng chán ăn	50,00 ± 29,62	33,33	13,58 ± 19,98	0	< 0,001
Triệu chứng táo bón	13,33 ± 19,94	0	12,96 ± 22,82	0	0,736
Triệu chứng tiêu chảy	8,33 ± 14,81	0	8,64 ± 17,36	0	0,868
Khó khăn tài chính	30,00 ± 32,26	33,33	29,01 ± 27,51	33,33	0,928
Sức khỏe tổng quát	52,50 ± 25,23	50,00	64,81 ± 18,50	66,67	0,064

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Ở 5 lĩnh vực chức năng, điểm CLCS ở bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị không nhiễm nấm thấp hơn có ý nghĩa ở 2 lĩnh vực chức năng thể chất và cảm xúc ($p < 0,05$). Ở lĩnh vực triệu chứng, điểm CLCS ở bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị không nhiễm nấm cao hơn có ý nghĩa ở 4 triệu chứng mệt mỏi, buồn nôn/nôn, đau và chán ăn ($p < 0,05$). Điểm CLCS về các vấn đề khó khăn tài chính và sức khỏe tổng quát không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị không nhiễm nấm và chưa hóa xạ trị không nhiễm nấm.

3.3.2. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời sử dụng thang đo QLQ-HN43

Bảng 3.29. Đặc điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTĐC sử dụng thang đo QLQ-HN43 (n = 156)

Biến số	$\bar{X} \pm SD$	M
Điểm câu hỏi hỗn hợp		
Khô miệng/nước bọt quánh	21,58 ± 23,66	16,67
Đau ở miệng	11,49 ± 16,41	9,58
Vấn đề về cảm giác	16,03 ± 25,46	0
Vấn đề ăn uống xã hội	15,43 ± 19,27	8,33
Vấn đề về nuốt	17,04 ± 21,75	8,33
Vấn đề tình dục	16,77 ± 26,06	0
Vấn đề về hình ảnh cơ thể	15,81 ± 21,06	0
Vấn đề về giọng nói	15,43 ± 21,08	6,67
Vấn đề về răng	10,19 ± 15,81	0
Vấn đề về lo lắng	28,31 ± 28,68	33,33
Vấn đề với khớp vai	9,72 ± 17,35	0
Vấn đề về da	11,97 ± 18,14	0
Các câu hỏi đơn		
Vấn đề về ho	14,96 ± 22,81	0
Vấn đề há miệng	12,61 ± 21,86	0
Vấn đề tiếp xúc xã hội	12,82 ± 23,48	0
Vấn đề về thần kinh	10,04 ± 18,32	0
Sưng ở cổ	14,10 ± 23,66	0
Lo lắng về sút cân	18,71 ± 27,15	0
Vấn đề chữa lành vết thương	15,17 ± 24,64	0

Ghi chú: $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Điểm CLCS trung bình của các vấn đề ở bệnh nhân UTĐC dao động từ 9,72 đến 28,31. Ở mỗi vấn đề, điểm CLCS có khoảng dao động lớn và phân bố không chuẩn (độ lệch chuẩn cao).

Bảng 3.30. So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC sử dụng thang đo QLQ-HN43 theo nhóm điểm Karnofsky (KPS)

Biến số	KPS ≤ 80 (n = 46)		KPS > 80 (n = 110)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Điểm câu hỏi hỗn hợp					
Khô miệng	38,04 ± 24,76	33,33	14,70 ± 19,52	0	< 0,001
Đau ở miệng	24,09 ± 19,58	16,67	6,21 ± 11,37	0	< 0,001
Vấn đề về cảm giác	29,71 ± 31,99	16,67	10,30 ± 19,68	0	< 0,001
Vấn đề ăn uống xã hội	30,19 ± 19,16	25,0	9,39 ± 15,81	0	< 0,001
Vấn đề về nuốt	36,23 ± 21,02	33,33	8,95 ± 16,34	0	< 0,001
Vấn đề tình dục	26,81 ± 31,13	16,67	12,58 ± 22,48	0	0,003
Vấn đề hình ảnh cơ thể	26,09 ± 27,36	16,67	11,52 ± 16,08	0	0,001
Vấn đề về giọng nói	27,83 ± 24,36	20,0	10,24 ± 17,17	0	< 0,001
Vấn đề về răng	17,63 ± 19,40	11,11	7,07 ± 12,92	0	< 0,001
Vấn đề về lo lắng	40,94 ± 32,72	33,33	23,03 ± 25,14	16,67	< 0,001
Vấn đề với khớp vai	18,12 ± 20,44	16,67	6,21 ± 14,61	0	< 0,001
Vấn đề về da	24,43 ± 22,50	22,22	7,17 ± 13,43	0	< 0,001
Các câu hỏi đơn					
Vấn đề về ho	24,64 ± 25,76	33,33	10,91 ± 20,25	0	< 0,001
Vấn đề há miệng	24,64 ± 27,61	33,33	7,58 ± 16,69	0	< 0,001
Vấn đề tiếp xúc xã hội	23,91 ± 27,81	16,67	8,18 ± 19,78	0	< 0,001
Vấn đề về thần kinh	16,67 ± 21,94	0	7,27 ± 15,89	0	0,003
Sung ở cổ	27,54 ± 30,88	33,33	8,48 ± 17,16	0	< 0,001
Lo lắng về sút cân	38,41 ± 32,94	33,33	10,40 ± 19,08	0	< 0,001
Vấn đề chữa lành vết thương	28,26 ± 29,79	33,33	9,70 ± 19,86	0	< 0,001

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Ở nhóm bệnh nhân UTĐC có thang điểm KPS $\leq$ 80 điểm CLCS của tất cả các vấn đề đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân UTĐC có thang điểm KPS > 80.

Bảng 3.31. So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC nhiễm và không nhiễm nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-HN43

Biến số	Có nhiễm nấm (n = 82)		Không nhiễm nấm (n = 74)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Điểm câu hỏi hỗn hợp					
Khô miệng	23,58 ± 23,56	16,67	19,37 ± 23,56	16,67	0,180
Đau ở miệng	11,79 ± 17,71	0	11,15 ± 14,94	0	0,794
Vấn đề về cảm giác	18,50 ± 26,32	0	13,29 ± 24,36	0	0,075
Vấn đề ăn uống xã hội	16,77 ± 19,78	8,33	13,93 ± 19,40	0	0,208
Vấn đề về nuốt	16,56 ± 19,74	8,33	17,57 ± 23,87	8,33	0,876
Vấn đề tình dục	16,67 ± 24,98	0	16,89 ± 27,38	0	0,869
Vấn đề hình ảnh cơ thể	14,43 ± 20,08	0	17,34 ± 22,15	0	0,469
Vấn đề về giọng nói	15,53 ± 21,62	6,67	15,32 ± 20,61	6,67	0,769
Vấn đề về răng	9,62 ± 15,69	0	10,81 ± 16,03	0	0,741
Vấn đề về lo lắng	27,24 ± 28,39	16,67	29,51 ± 29,14	33,33	0,630
Vấn đề với khớp vai	9,96 ± 16,94	0	9,46 ± 17,90	0	0,762
Vấn đề về da	12,74 ± 16,57	0	11,11 ± 19,81	0	0,194
Các câu hỏi đơn					
Vấn đề về ho	13,41 ± 20,19	0	16,67 ± 25,43	0	0,610
Vấn đề há miệng	9,35 ± 18,35	0	16,22 ± 24,82	0	0,075
Vấn đề tiếp xúc xã hội	10,16 ± 20,75	0	15,77 ± 26,01	0	0,142
Vấn đề về thần kinh	10,16 ± 19,38	0	9,91 ± 17,21	0	0,816
Sưng ở cổ	15,04 ± 23,51	0	13,06 ± 23,93	0	0,416
Lo lắng về sút cân	20,16 ± 29,66	0	17,12 ± 24,20	0	0,818
Vấn đề chữa lành vết thương	15,04 ± 24,65	0	15,32 ± 24,79	0	0,879

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Không có sự khác biệt về chất lượng cuộc sống giữa bệnh nhân ung thư nhiễm nấm và không nhiễm nấm miệng.

Bảng 3.32. So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC có và không có bệnh nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-HN43

Biến số	Có bệnh nấm miệng (n = 75)		Không có bệnh nấm miệng (n = 81)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Điểm câu hỏi hỗn hợp					
Khô miệng	23,11 ± 23,71	16,67	20,16 ± 23,68	16,67	0,362
Đau ở miệng	12,11 ± 18,19	0	10,91 ± 14,65	0	0,879
Vấn đề về cảm giác	18,00 ± 27,23	0	14,20 ± 23,73	0	0,355
Vấn đề ăn uống xã hội	17,11 ± 19,61	8,33	13,85 ± 18,94	8,33	0,235
Vấn đề về nuốt	16,78 ± 20,20	8,33	17,28 ± 23,19	8,33	0,937
Vấn đề tình dục	16,67 ± 25,11	0	16,87 ± 27,07	0	0,914
Vấn đề hình ảnh cơ thể	13,33 ± 18,98	0	18,11 ± 22,70	16,67	0,221
Vấn đề về giọng nói	16,71 ± 22,71	6,67	14,24 ± 19,52	6,67	0,943
Vấn đề về răng	9,63 ± 16,06	0	10,70 ± 15,66	0	0,605
Vấn đề về lo lắng	28,44 ± 29,10	33,33	28,19 ± 28,46	33,33	0,978
Vấn đề với khớp vai	10,00 ± 17,54	0	9,47 ± 17,27	0	0,936
Vấn đề về da	13,19 ± 17,01	0	10,84 ± 19,16	0	0,160
Các câu hỏi đơn					
Vấn đề về ho	12,89 ± 20,43	0	16,87 ± 24,79	0	0,365
Vấn đề há miệng	8,44 ± 17,41	0	16,46 ± 24,79	0	0,033
Vấn đề tiếp xúc xã hội	11,11 ± 22,15	0	14,40 ± 24,69	0	0,305
Vấn đề về thần kinh	10,22 ± 18,96	0	9,88 ± 17,83	0	0,983
Sung ở cổ	15,11 ± 24,07	0	13,17 ± 23,38	0	0,525
Lo lắng về sút cân	20,27 ± 30,13	0	17,28 ± 24,22	0	0,869
Vấn đề chữa lành vết thương	14,44 ± 25,33	0	13,99 ± 24,07	0	0,540

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Bệnh nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC ảnh hưởng có ý nghĩa tới việc há miệng của bệnh nhân ($p < 0,05$) nhưng ảnh hưởng tới không khác biệt tới các vấn đề khác.

Bảng 3.33. So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị và chưa hóa xạ trị sử dụng thang đo QLQ-HN43

Biến số	Đã hóa xạ trị (n = 57)		Chưa hóa xạ trị (n = 99)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Điểm câu hỏi hỗn hợp					
Khô miệng	39,18 ± 23,25	33,33	11,45 ± 17,11	0	< 0,001
Đau ở miệng	18,27 ± 19,82	16,67	7,58 ± 12,60	0	< 0,001
Vấn đề về cảm giác	29,24 ± 29,27	16,67	8,42 ± 18,80	0	< 0,001
Vấn đề ăn uống xã hội	26,46 ± 20,11	25,0	9,01 ± 15,59	0	< 0,001
Vấn đề về nuốt	28,80 ± 22,61	25,0	10,20 ± 18,09	0	< 0,001
Vấn đề tình dục	22,81 ± 30,48	0	13,30 ± 22,59	0	0,045
Vấn đề hình ảnh cơ thể	19,30 ± 23,10	16,67	13,81 ± 19,64	0	0,105
Vấn đề về giọng nói	21,64 ± 24,18	13,33	11,85 ± 18,26	0	0,011
Vấn đề về răng	15,59 ± 19,34	11,11	7,07 ± 12,44	0	0,004
Vấn đề về lo lắng	38,30 ± 28,86	33,33	22,56 ± 27,08	16,67	< 0,001
Vấn đề với khớp vai	15,50 ± 18,86	0	6,40 ± 15,56	0	< 0,001
Vấn đề về da	20,27 ± 18,80	22,22	7,18 ± 15,98	0	< 0,001
Các câu hỏi đơn					
Vấn đề về ho	20,47 ± 27,28	0	11,78 ± 19,23	0	0,046
Vấn đề há miệng	16,96 ± 25,29	0	10,10 ± 19,32	0	0,109
Vấn đề tiếp xúc xã hội	17,54 ± 25,28	0	10,10 ± 22,06	0	0,032
Vấn đề về thần kinh	16,96 ± 23,67	0	6,06 ± 12,92	0	0,002
Sung ở cổ	21,64 ± 24,79	33,33	9,76 ± 21,95	0	< 0,001
Lo lắng về sút cân	31,57 ± 31,76	33,33	11,22 ± 20,83	0	< 0,001
Vấn đề chữa lành vết thương	24,56 ± 28,54	33,33	9,76 ± 20,34	0	< 0,001

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Kết quả phân tích cho thấy, xạ trị ảnh hưởng một cách có ý nghĩa tới hầu hết lĩnh vực CLCS của bệnh nhân UTĐC ngoại trừ vấn đề hình ảnh cơ thể và việc há miệng.

Bảng 3.34. So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị, nhiễm nấm và chưa hóa xạ trị

Biến số	Đã hóa xạ trị và có nhiễm nấm (n = 37)		Đã hóa xạ trị nhưng không nhiễm nấm (n = 20)		Chưa hóa xạ trị (n = 99)		<i>p</i> *
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Điểm câu hỏi hỗn hợp							
Khô miệng	40,09 ± 22,72	33,33	37,50±24,71	33,33	11,45±17,11	0	<0,001
Đau ở miệng	19,37±21,88	16,67	16,25±15,64	16,67	7,58±12,60	0	0,001
Vấn đề về cảm giác	31,08±29,70	16,67	25,83±30,81	16,67	8,42±18,80	0	<0,001
Vấn đề ăn uống xã hội	27,25±19,01	16,67	25,00±22,46	25,00	9,01±15,59	0	<0,001
Vấn đề về nuốt	27,93±20,53	33,33	30,42±26,53	25,00	10,21±18,09	0	<0,001
Vấn đề tình dục	19,37±27,64	0	29,17±34,99	16,67	13,30±22,59	0	0,06
Vấn đề hình ảnh cơ thể	19,82±24,48	16,67	18,33±20,87	16,67	13,81±19,64	0	0,267
Vấn đề về giọng nói	22,34±25,49	13,33	20,33±22,11	16,67	11,85±18,26	0	0,037
Vấn đề về răng	14,41±19,04	11,11	17,78±20,20	11,11	7,07±12,44	0	0,013
Vấn đề về lo lắng	38,74±25,51	33,33	37,50±31,93	33,33	22,56±27,08	16,67	0,001
Vấn đề với khớp vai	14,41±19,71	0	17,50±17,50	16,67	6,40±15,56	0	0,001
Vấn đề về da	21,02±18,10	22,22	18,89±20,42	11,11	7,18±15,98	0	<0,001
Điểm các câu hỏi đơn							
Vấn đề về ho	17,12±23,07	0	26,67±33,51	16,67	11,78±19,23	0	0,094
Vấn đề há miệng	12,61±21,30	0	25,00±30,35	0	10,10±19,32	0	0,080
Vấn đề tiếp xúc xã hội	14,41±24,27	0	23,33±26,71	16,67	10,10±22,06	0	0,028
Vấn đề về thần kinh	16,22±24,37	0	18,33±22,88	0	6,06±12,92	0	0,007
Sưng ở cổ	22,52±24,91	33,33	20,00±25,13	0	9,76±21,95	0	0,001
Lo lắng về sút cân	35,14±32,28	33,33	25,00±28,36	33,33	11,22±20,83	0	<0,001
Vấn đề chữa lành vết thương	25,23±29,82	0	23,33±26,71	33,33	9,76±20,34	0	0,001

* Kiểm định Kruskal Wallis; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Điểm CLCS của bệnh nhân UTĐC giảm dần từ nhóm được hóa xạ trị đồng thời kèm theo nhiễm nấm miệng đến nhóm đã hóa xạ trị không nhiễm nấm miệng và thấp nhất là nhóm chưa xạ trị. Sự khác biệt có ý nghĩa ở hầu hết các lĩnh vực ($p < 0,05$). Riêng 4 lĩnh vực tình dục, hình ảnh cơ thể, ho và há miệng sự khác biệt không có ý nghĩa, $p > 0,05$.

Bảng 3.35. So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị có nhiễm nấm miệng và không nhiễm nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-HN43

Biến số	Hóa xạ trị và có nhiễm nấm (n = 37)		Hóa xạ trị nhưng không nhiễm nấm (n = 20)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Điểm câu hỏi hỗn hợp					
Khô miệng	40,09 ± 22,72	33,33	37,50 ± 24,71	33,33	0,542
Đau ở miệng	19,37 ± 21,88	16,67	16,25 ± 15,64	16,67	0,938
Vấn đề về cảm giác	31,08 ± 29,70	16,67	25,83 ± 30,81	16,67	0,277
Vấn đề ăn uống xã hội	27,25 ± 19,01	16,67	25,00 ± 22,46	25,00	0,548
Vấn đề về nuốt	27,93 ± 20,53	33,33	30,42 ± 26,53	25,00	0,987
Vấn đề tình dục	19,37 ± 27,64	0	29,17 ± 34,99	16,67	0,249
Vấn đề hình ảnh cơ thể	19,82 ± 24,48	16,67	18,33 ± 20,87	16,67	0,944
Vấn đề về giọng nói	22,34 ± 25,49	13,33	20,33 ± 22,11	16,67	0,952
Vấn đề về răng	14,41 ± 19,04	11,11	17,78 ± 20,20	11,11	0,608
Vấn đề về lo lắng	38,74 ± 25,51	33,33	37,50 ± 31,93	33,33	0,680
Vấn đề với khớp vai	14,41 ± 19,71	0	17,50 ± 17,50	16,67	0,377
Vấn đề về da	21,02 ± 18,10	22,22	18,89 ± 20,42	11,11	0,571
Các câu hỏi đơn					
Vấn đề về ho	17,12 ± 23,07	0	26,67 ± 33,51	16,67	0,378
Vấn đề há miệng	12,61 ± 21,30	0	25,00 ± 30,35	0	0,133
Vấn đề tiếp xúc xã hội	14,41 ± 24,27	0	23,33 ± 26,71	16,67	0,160
Vấn đề về thần kinh	16,22 ± 24,37	0	18,33 ± 22,88	0	0,602
Sưng ở cổ	22,52 ± 24,91	33,33	20,00 ± 25,13	0	0,672
Lo lắng về sút cân	35,14 ± 32,28	33,33	25,00 ± 28,36	33,33	0,275
Vấn đề chữa lành vết thương	25,23 ± 29,82	0	23,33 ± 26,71	33,33	0,935

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Điểm CLCS ở bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị đồng thời có nhiễm nấm và không nhiễm nấm khác biệt không có ý nghĩa ở tất cả các lĩnh vực trong các câu hỏi phức và câu hỏi đơn.

Bảng 3.36. So sánh CLCS bệnh nhân UTĐC chưa hóa xạ trị có nhiễm nấm miệng và không nhiễm nấm miệng sử dụng thang đo QLQ-HN43

Biến số	Chưa hóa xạ trị và có nhiễm nấm (n = 45)		Chưa hóa xạ trị và không nhiễm nấm (n = 54)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Điểm câu hỏi hỗn hợp					
Khô miệng	10,00 ± 13,48	0	12,65 ± 19,68	0	0,921
Đau ở miệng	5,56 ± 9,89	0	9,26 ± 14,36	0	0,238
Vấn đề về cảm giác	8,15 ± 17,63	0	8,64 ± 19,89	0	1,000
Vấn đề ăn uống xã hội	8,15 ± 14,60	0	9,75 ± 16,48	0	0,588
Vấn đề về nuốt	7,01 ± 12,95	0	12,81 ± 21,15	0	0,107
Vấn đề tình dục	14,44 ± 22,64	0	12,35 ± 22,71	0	0,464
Vấn đề hình ảnh cơ thể	10,00 ± 14,39	0	16,98 ± 22,78	0	0,178
Vấn đề về giọng nói	9,93 ± 16,06	0	13,46 ± 19,92	6,67	0,415
Vấn đề về răng	5,68 ± 11,02	0	8,23 ± 13,51	0	0,423
Vấn đề về lo lắng	17,78 ± 25,72	0	26,54 ± 27,76	33,33	0,071
Vấn đề với khớp vai	6,29 ± 13,43	0	6,48 ± 17,26	0	0,568
Vấn đề về da	5,93 ± 11,51	0	8,23 ± 18,96	0	0,930
Các câu hỏi đơn					
Vấn đề về ho	10,37 ± 17,15	0	12,96 ± 20,90	0	0,611
Vấn đề há miệng	6,67 ± 15,24	0	12,96 ± 21,88	0	0,113
Vấn đề tiếp xúc xã hội	6,67 ± 16,82	0	12,96 ± 25,42	0	0,195
Vấn đề về thần kinh	5,18 ± 12,22	0	6,79 ± 13,55	0	0,538
Sung ở cổ	8,89 ± 20,60	0	10,49 ± 23,19	0	0,775
Lo lắng về sút cân	7,58 ± 18,83	0	14,20 ± 22,06	0	0,062
Vấn đề chữa lành vết thương	6,67 ± 15,24	0	12,35 ± 23,61	0	0,275

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Điểm CLCS ở bệnh nhân UTĐC chưa hóa xạ trị đồng thời có nhiễm nấm và không nhiễm nấm khác biệt không có ý nghĩa ở tất cả các vấn đề trong các nhóm câu hỏi phức và nhóm các câu hỏi đơn.

Bảng 3.37. So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC nhiễm nấm miệng đã hóa xạ trị và chưa hóa xạ trị sử dụng thang đo QLQ-HN43

Biến số	Đã hóa xạ trị và có nhiễm nấm (n = 37)		Chưa hóa xạ trị và có nhiễm nấm (n = 45)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Điểm câu hỏi hỗn hợp					
Khô miệng	40,09 ± 22,72	33,33	10,00 ± 13,48	0	< 0,001
Đau ở miệng	19,37 ± 21,88	16,67	5,56 ± 9,89	0	0,001
Vấn đề về cảm giác	31,08 ± 29,70	16,67	8,15 ± 17,63	0	< 0,001
Vấn đề ăn uống xã hội	27,25 ± 19,01	16,67	8,15 ± 14,60	0	< 0,001
Vấn đề về nuốt	27,93 ± 20,53	33,33	7,01 ± 12,95	0	< 0,001
Vấn đề tình dục	19,37 ± 27,64	0	14,44 ± 22,64	0	0,526
Vấn đề hình ảnh cơ thể	19,82 ± 24,48	16,67	10,00 ± 14,39	0	0,049
Vấn đề về giọng nói	22,34 ± 25,49	13,33	9,93 ± 16,06	0	0,032
Vấn đề về răng	14,41 ± 19,04	11,11	5,68 ± 11,02	0	0,017
Vấn đề về lo lắng	38,74 ± 27,51	33,33	17,78 ± 25,72	0	< 0,001
Vấn đề với khớp vai	14,41 ± 19,71	0	6,29 ± 13,43	0	0,057
Vấn đề về da	21,02 ± 18,10	22,22	5,93 ± 11,51	0	< 0,001
Các câu hỏi đơn					
Vấn đề về ho	17,12 ± 23,07	0	10,37 ± 17,15	0	0,163
Vấn đề há miệng	12,61 ± 21,30	0	6,67 ± 15,24	0	0,179
Vấn đề tiếp xúc xã hội	14,41 ± 24,27	0	6,67 ± 16,82	0	0,108
Vấn đề về thần kinh	16,22 ± 24,37	0	5,19 ± 12,22	0	0,025
Sưng ở cổ	22,52 ± 24,91	33,33	8,89 ± 20,60	0	0,002
Lo lắng về sút cân	35,14 ± 33,28	33,33	7,58 ± 18,83	0	< 0,001
Vấn đề chữa lành vết thương	25,23 ± 29,82	0	6,67 ± 15,24	0	< 0,001

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

Điểm CLCS của 10/12 câu hỏi phức và 4/7 câu hỏi đơn ở nhóm bệnh nhân đã xạ trị có nhiễm nấm cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chưa hóa xạ trị có nhiễm nấm ($p < 0,05$). Trái lại, điểm CLCS của 5 vấn đề tình dục, khớp vai, ho, há miệng và tiếp xúc xã hội ở nhóm đã xạ trị có nhiễm nấm cao hơn không có ý nghĩa so với nhóm đã xạ trị không nhiễm nấm miệng.

Bảng 3.38. So sánh chất lượng cuộc sống bệnh nhân UTĐC không nhiễm nấm miệng đã hóa xạ trị và chưa hóa xạ trị sử dụng thang đo QLQ-HN43

Biến số	Đã hóa xạ trị và không nhiễm nấm (n = 20)		Chưa hóa xạ trị và không nhiễm nấm (n = 54)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	M	$\bar{X} \pm SD$	M	
Điểm câu hỏi hỗn hợp					
Khô miệng	37,50 ± 24,71	33,33	12,65 ± 19,68	0	<0,001
Đau ở miệng	16,25 ± 15,64	16,67	9,26 ± 14,36	0	0,028
Vấn đề về cảm giác	25,83 ± 30,81	16,67	8,64 ± 19,89	0	0,001
Vấn đề ăn uống xã hội	25,00 ± 22,46	25,00	9,75 ± 16,48	0	0,002
Vấn đề về nuốt	30,42 ± 26,53	25,00	12,81 ± 21,15	0	0,002
Vấn đề tình dục	29,17 ± 34,99	16,67	12,35 ± 22,71	0	0,017
Vấn đề hình ảnh cơ thể	18,33 ± 20,87	16,67	16,97 ± 22,78	0	0,630
Vấn đề về giọng nói	20,33 ± 22,11	16,67	13,46 ± 19,92	6,67	0,122
Vấn đề về răng	17,78 ± 20,20	11,11	8,23 ± 13,51	0	0,058
Vấn đề về lo lắng	37,50 ± 31,93	33,33	26,54 ± 27,76	33,33	0,165
Vấn đề với khớp vai	17,50 ± 17,50	16,67	6,48 ± 17,26	0	0,001
Vấn đề về da	18,89 ± 20,42	11,11	8,23 ± 18,96	0	0,002
Các câu hỏi đơn					
Vấn đề về ho	26,67 ± 33,51	16,67	12,96 ± 20,90	0	0,099
Vấn đề há miệng	25,00 ± 30,35	0	12,96 ± 21,88	0	0,121
Vấn đề tiếp xúc xã hội	23,33 ± 26,71	16,67	12,96 ± 25,42	0	0,057
Vấn đề về thần kinh	18,33 ± 22,88	0	6,79 ± 13,55	0	0,023
Sưng ở cổ	20,00 ± 25,13	0	10,49 ± 23,19	0	0,055
Lo lắng về sút cân	25,00 ± 28,36	33,33	14,20 ± 22,06	0	0,096
Các vấn đề về chữa lành vết thương	23,33 ± 26,71	33,33	12,35 ± 23,61	0	0,034

* Kiểm định Mann–Whitney; $\bar{X}$: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; M: Trung vị

10/19 lĩnh vực CLCS ở nhóm bệnh nhân đã hóa xạ trị đồng thời không nhiễm nấm miệng cao hơn so với nhóm chưa hóa xạ trị, không nhiễm nấm ($p < 0,05$). 10 lĩnh vực này bao gồm: vấn đề khô miệng, đau ở miệng, vấn đề cảm giác, ăn uống xã hội, vấn đề nuốt, vấn đề tình dục, vận động khớp vai, vấn đề về da, thần kinh và chữa lành vết thương.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

** Đặc điểm tuổi, giới*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân UTĐC là $55,96 \pm 11,72$ (dao động 19–82 tuổi), trong đó nam giới có tuổi trung bình cao hơn nữ giới. Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 41–60, chiếm hơn một nửa số ca. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước, khi nhiều tác giả cũng ghi nhận tuổi trung bình của bệnh nhân UTĐC chủ yếu trong khoảng 50–60 tuổi [142], [143], [144]. Về giới, nam giới mắc UTĐC chiếm ưu thế hơn so với nữ giới. Cụ thể, tỷ lệ nam giới mắc UTĐC trong nghiên cứu này chiếm gần 86%. Kết quả này phù hợp với báo cáo ở hầu hết các quốc gia, mặc dù tỷ lệ nam/nữ mắc UTĐC có sự biến đổi theo độ tuổi và theo đặc điểm xã hội học [145], [146], [147].

** Tình trạng di căn hạch*

Đánh giá tình trạng di căn hạch, nghiên cứu này ghi nhận 70,51% bệnh nhân UTĐC đã có di căn hạch cổ (110 bệnh nhân), còn lại 29,49% bệnh nhân chưa di căn (46 bệnh nhân). Lâm Đông Phong và cộng sự báo cáo tỷ lệ di căn hạch cổ lên đến 93,8% (61/65) ở bệnh nhân ung thư vòm họng [148]. Trong nghiên cứu của Hồ Xuân Trung và cộng sự trên 35 bệnh nhân ung thư thanh quản được phẫu thuật cắt thanh quản, khám lâm sàng phát hiện hạch cổ ở 37,2% trường hợp (N1: 12,9%, N2a: 25,8%, N2b: 9,7%), tương tự tỷ lệ phát hiện qua MRI (37,2%) [149]. Sự khác biệt về tỷ lệ di căn hạch cổ giữa các nghiên cứu có thể do đặc điểm bệnh lý (vị trí khối u nguyên phát) và giai đoạn tiến triển khác nhau của từng nhóm đối tượng.

** Dân tộc*

Ở nghiên cứu này, hầu hết bệnh nhân UTĐC là người Kinh (96,79%).

Dữ liệu quốc tế cho thấy tỷ lệ mắc UTĐC khác biệt đáng kể giữa các nhóm châu Á, trong đó nam giới gốc Việt và Hàn tại Bắc Mỹ có tỷ lệ cao, đặc biệt ở ung thư thanh quản, hầu họng và hạ họng, tương đương người da trắng và gốc Tây Ban Nha [22]. Ngược lại, nữ giới châu Á có tỷ lệ mắc thấp, song số liệu còn hạn chế. Một số nghiên cứu ghi nhận khác biệt về đặc điểm phân tử khối u giữa các chủng tộc, tuy nhiên, phân tích quy mô lớn cho thấy sự khác biệt về tiên lượng chủ yếu do yếu tố môi trường và xã hội, hơn là di truyền [150].

** Nghề nghiệp, trình độ học vấn*

Đối tượng UTĐC trong nghiên cứu này có nghề nghiệp chủ yếu là nông dân, cán bộ hưu trí và lao động tự do. Kết quả này tương tự kết quả của các nghiên cứu trong nước [151]. Các nghiên cứu dịch tễ học quốc tế cho thấy một số nghề như xây dựng, nông nghiệp, chế biến gỗ, khai thác mỏ, luyện kim và công nghiệp hóa chất làm tăng đáng kể nguy cơ mắc UTĐC, ngay cả sau khi đã hiệu chỉnh hút thuốc và uống rượu, khẳng định nghề nghiệp là một yếu tố nguy cơ độc lập [152]. Về trình độ học vấn, đa số bệnh nhân trong nghiên cứu có học vấn từ THPT trở lên, không có trường hợp mù chữ, phù hợp với kết quả trong nước. Tuy nhiên, bằng chứng từ các nghiên cứu lớn chỉ ra rằng trình độ học vấn thấp là yếu tố nguy cơ quan trọng, khi nhóm chưa hoàn thành THPT có nguy cơ mắc bệnh cao gấp nhiều lần so với nhóm có học vấn cao hơn. Thực tế ở nhiều quốc gia, bệnh nhân UTĐC thường tập trung trong nhóm có trình độ học vấn thấp, phản ánh sự tương tác giữa yếu tố giáo dục với các yếu tố nguy cơ hành vi và hạn chế trong tiếp cận dịch vụ y tế [153], [154], [155].

** Bệnh kết hợp*

Trong nghiên cứu này, 12,2% bệnh nhân mắc đái tháo đường typ 2 và 17,9% có bệnh kết hợp khác, chủ yếu là hô hấp, tim mạch và nội tiết mức độ nhẹ đến vừa, không ảnh hưởng đến phác đồ điều trị. Ngược lại, dữ liệu tại Đan Mạch cho thấy tỷ lệ bệnh kết hợp ở bệnh nhân UTĐC cao hơn nhiều

(36%), liên quan chặt chẽ với tuổi và là yếu tố tiên lượng độc lập về sống thêm toàn bộ [156]. Các bệnh trong chỉ số CCI (Charlson Comorbidity Index) như suy tim, bệnh mạch máu não, bệnh phổi mạn tính, loét dạ dày tá tràng, bệnh gan và đái tháo đường đều làm giảm đáng kể tỷ lệ sống thêm 5 năm [156], [157].

** Tiền sử hút thuốc lá*

Tỷ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu này có tiền sử hút thuốc là 47,4%. Hút thuốc lá rất phổ biến ở bệnh nhân UTĐC. Một nghiên cứu tại Hoa Kỳ trên 112 bệnh nhân mới chẩn đoán ghi nhận 34% đang hút thuốc, 34% đã ngừng hút và 32% chưa từng hút; trong nhóm đang hút, 62% dự định bỏ trong vòng 3 tháng và 38% đã từng cố gắng cai thuốc hơn ba lần trong 5 năm qua [158]. Nhiều nghiên cứu khác cũng báo cáo 45%–60% bệnh nhân vẫn hút thuốc tại thời điểm chẩn đoán [159]. Đáng chú ý, nghiên cứu tại Minnesota trên 89 bệnh nhân hút thuốc khi chẩn đoán cho thấy tỷ lệ tiếp tục hút sau điều trị là 58,4% ở 6 tháng, 52,8% ở 12 tháng, 46,1% ở 18 tháng và 44,9% ở 24 tháng; khả năng cai thuốc đạt cao nhất trong 6 tháng đầu [160]. Theo Chen J.L.Y. và cộng sự, bệnh nhân vẫn hút thuốc trong hóa xạ trị triệt căn có tỷ lệ độc tính độ ≥ 3 cao hơn đáng kể, đồng thời cần đặt ống nuôi ăn hoặc mở khí quản nhiều hơn so với nhóm đã bỏ thuốc [161].

** Thói quen vệ sinh răng miệng, lấy cao răng định kỳ*

Về thói quen vệ sinh răng miệng của BN trong nghiên cứu này, tỷ lệ chải răng ít nhất 1 lần/ngày là 93,6%. Shafique S. và cộng sự đánh giá tình trạng vệ sinh răng miệng ở BN UTĐC trước hóa xạ trị, phân loại thành 2 nhóm (tốt/kém) và theo dõi mức độ viêm niêm mạc miệng trong quá trình điều trị [162]. Kết quả cho thấy vệ sinh răng miệng kém liên quan đến viêm niêm mạc nặng hơn, nhấn mạnh vai trò của chăm sóc răng miệng trước điều trị. Hà Ngọc Chiêu và cộng sự đã đánh giá tình trạng vệ sinh răng miệng của BN sau xạ trị UTĐC thông qua chỉ số OHI-S (Oral Hygiene Index - Simplified) và nhận thấy

rằng số lượng BN có chỉ số vệ sinh răng miệng kém ở nhóm trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất, cao gấp gần 10 lần so với nhóm 18-34 tuổi [151].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 39,7% BN UTĐC lấy cao răng định kỳ. Hầu hết các hướng dẫn lâm sàng đều khuyến nghị BN cần được đánh giá nha khoa toàn diện và xử trí triệt để trước khi bắt đầu hóa xạ trị vùng đầu cổ. Theo khuyến cáo của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ, thăm khám nha khoa trước điều trị ung thư tối thiểu 1 tháng nhằm đảm bảo đủ thời gian phục hồi mô sau các thủ thuật xâm lấn [163]. Trong giai đoạn này, một số can thiệp xâm lấn có thể thực hiện như nhổ răng, điều trị nội nha, lấy cao răng và làm nhẵn bề mặt răng [164]. Lấy cao răng trên và dưới nướu là bước thiết yếu trong quy trình xử trí nha khoa trước hóa xạ trị UTĐC [165].

** Sử dụng dụng cụ phục hình răng*

Có 15,4% BN UTĐC sử dụng dụng cụ phục hình răng (răng giả) trong nghiên cứu này. Mang hàm giả ở BN UTĐC khá phổ biến. Một nghiên cứu tại Brazil ghi nhận 60% BN UT sử dụng hàm giả hàm trên, so với chỉ 13,7% ở nhóm chứng [166]. Tuy nhiên, nghiên cứu trên không phân biệt BN sử dụng hàm giả trước chẩn đoán hay sau điều trị ung thư. Sự khác biệt này có ý nghĩa quan trọng, bởi hàm giả từ trước thường chứa màng biofilm tồn tại lâu dài, góp phần gây rối loạn hệ vi sinh vật khoang miệng liên quan đến hóa xạ trị và tăng nguy cơ nhiễm trùng. Nghiên cứu tại Ireland đánh giá tình trạng răng miệng trước xạ trị UTĐC cho thấy, khoảng 50% BN cần nhổ ít nhất một răng và 12,7% cần phục hình răng cơ bản [167].

** Vị trí khối u*

Ở nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng ung thư vòm họng chiếm tỷ lệ cao nhất (35,26%), tiếp đến là ung thư hạ họng (31,41%), amidan, thanh quản, lưỡi, khoang miệng và hốc mũi, cùng 5 trường hợp ung thư khác (3,21%). Dữ liệu toàn cầu cho thấy sự phân bố loại UTĐC khác nhau theo khu vực: ung thư khoang miệng phổ biến tại Nam Á và Ấn Độ, ung thư vòm

họng thường gặp ở Đông Nam Á và Bắc Phi, trong khi ung thư hầu họng gia tăng ở Bắc Mỹ, châu Âu và đảo Réunion [168], [169], [170]. Những khác biệt này phản ánh ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ đặc thù địa phương như hút thuốc, nhiễm HPV và yếu tố di truyền.

** Giai đoạn ung thư*

Nghiên cứu này ghi nhận bệnh nhân UTĐC giai đoạn IVa chiếm tỷ lệ cao nhất (44,23%). Trong số 156 bệnh nhân, có 37 trường hợp giai đoạn I-II bao gồm 13 bệnh nhân UT thanh quản và 24 bệnh nhân UT hạ họng. Các bệnh nhân này đều trong độ tuổi lao động, có nguyện vọng bảo tồn giọng nói và từ chối phẫu thuật, do đó được chỉ định điều trị hóa xạ trị đồng thời. Thử nghiệm RTOG 91-11 so sánh ba phương pháp không phẫu thuật cho thấy hóa xạ trị đồng thời đạt tỷ lệ bảo tồn thanh quản sau 2 năm cao nhất (88%), so với hóa trị dẫn đầu (74%) và xạ trị đơn thuần (69%) [171]. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng của nhóm hóa xạ trị đồng thời (78%) cũng cao hơn có ý nghĩa so với hóa trị dẫn đầu (61%) và xạ trị đơn thuần (56%) [171].

4.2. Đặc điểm nhiễm nấm miệng, thành phần loài và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ

4.2.1. Tỷ lệ nhiễm nấm miệng

Trong nghiên cứu hiện tại, tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở BN bị UTĐC là 52,26%, trong khi bệnh nấm miệng quan sát thấy ở 48,08% trường hợp. Tỷ lệ nhiễm nấm trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như tỷ lệ được báo cáo ở Trường Mai, Thái Lan (52,26% so với 53,5%) [172], nhưng thấp hơn tỷ lệ được ghi nhận ở Bangkok (87,5%) [173], Chennai, Ấn Độ (89%) [67], Basrah, Iraq (77,8%) [174], Melbourne, Úc (69,2%) [175], SanAntonio, Hoa Kỳ (73%) [66] và Mainz, Đức (83%) [176]. Cho đến nay, chưa thấy dữ liệu trong nước nào về tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC công bố. Trong các nghiên cứu về quần thể ung thư hỗn hợp, Mai Anh Lợi và cộng sự (2017) thực hiện tại 2 Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Thống Nhất, Tôn Nữ

Phương Anh và cộng sự (2023) thực hiện tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế đã báo cáo tỷ lệ nhiễm khuẩn thấp hơn (lần lượt là 43,07% và 45,8%) so với tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi [15], [16]. Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về đặc điểm của đối tượng giữa các nghiên cứu. Theo các nghiên cứu trước, tình trạng nhiễm nấm miệng ít xảy ra hơn ở những bệnh nhân chưa trải qua hóa trị đồng thời so với những bệnh nhân hiện đang hoặc vừa hoàn thành các liệu trình hóa xạ trị đồng thời [172].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân UTĐC bị bệnh nấm miệng là 48,08%. Kết quả cho thấy tình trạng này khá phổ biến trong thực hành lâm sàng và phù hợp với các nghiên cứu trước đã công bố. Nghiên cứu của Chitapanarux và cộng sự (2021) là một ví dụ. Theo tác giả này, tần suất bị bệnh nấm miệng ở BN UTĐC đang xạ trị là khoảng 53,5%. Nguyên nhân chủ yếu do giảm tiết nước bọt, tổn thương niêm mạc, suy giảm miễn dịch tại chỗ và toàn thân sau điều trị, sử dụng hàm giả/dụng cụ phục hình, vệ sinh miệng kém... Các yếu tố này làm mất cân bằng hệ vi sinh và tạo điều kiện cho các loài *Candida* sinh sôi [172]. Kết quả này chỉ ra rằng tổn thương miệng do nấm ở BN bị UTĐC là biến chứng phổ biến và cần được dự phòng/điều trị chủ động, đặc biệt là trong và sau giai đoạn điều trị xạ/hoá. Việc chăm sóc miệng toàn diện - bao gồm kiểm soát vệ sinh, đánh giá tiền sử nhiễm nấm, theo dõi triệu chứng, và nếu cần sử dụng kháng nấm dự phòng - có thể giúp cải thiện chất lượng sống và ngăn biến chứng nghiêm trọng hơn như lan tỏa hay ảnh hưởng tới phác đồ điều trị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ đã hóa xạ trị đồng thời là 64,91%, cao hơn rõ rệt so với 45,45% ở nhóm chưa hóa xạ trị, và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,019$). Điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Chẳng hạn như, nghiên cứu của Chitapanarux và cộng sự (2021) báo cáo rằng hơn một nửa bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ đang xạ trị phát triển nấm miệng, và

nguy cơ này tăng cao hơn khi kết hợp hóa trị do độc tính toàn thân [172]. Nghiên cứu của Golestannejad và cộng sự (2023) cũng ghi nhận sự gia tăng tỷ lệ nhiễm *Candida* ở bệnh nhân xạ trị vùng đầu-cổ theo thời gian điều trị [177]. Nghiên cứu của Rupe và cộng sự (2022) nhấn mạnh rằng nhiễm *Candida* là yếu tố nguy cơ cho các biến chứng nghiêm trọng ở bệnh nhân nhận xạ trị [119]. Các nghiên cứu trước đều đồng thuận và chỉ ra rằng, hóa xạ trị đồng thời là yếu tố làm tăng đáng kể nguy cơ nhiễm và phát triển bệnh nấm miệng do gây ra tình trạng tổn thương niêm mạc, giảm tiết nước bọt và suy giảm miễn dịch tại chỗ. Điều này đặt ra vấn đề cần chú trọng theo dõi, dự phòng và điều trị bệnh nấm miệng một cách chủ động ở BN UTĐC.

4.2.2. Thành phần loài nấm

Trong số 82/156 bệnh nhân UTĐC nhiễm nấm miệng, có 73 trường hợp chỉ nhiễm một loài nấm (89,02%), với đa phần là các loài thuộc giống *Candida*. Tuy nhiên, đồng nhiễm nhiều loài nấm cũng được ghi nhận với một tỷ lệ đáng kể (9 trường hợp chiếm tỷ lệ 10,98%). Tỷ lệ đồng nhiễm nhiều loài nấm trong nghiên cứu này không khác biệt so với y văn đã công bố. Điều này cho thấy hiện diện đồng thời của nhiều loài nấm ở khoang miệng không hiếm gặp ở nhóm BN UTĐC. Trong nghiên cứu của Al-Manei K. và cộng sự, nhiều bệnh nhân UTĐC trong quá trình xạ trị có tình trạng đồng nhiễm, với mức độ đa dạng loài cao hơn rõ rệt trong điều trị so với sau điều trị. Đáng chú ý, *C. albicans* và *C. glabrata* thường đồng xuất hiện, với tỷ lệ đồng nhiễm khoảng 21% ở giữa liệu trình và 30% ở giai đoạn sau điều trị UTĐC [178]. Nhiều nghiên cứu gần đây cũng cho thấy tính đa dạng các loài và tình trạng đồng nhiễm nấm ở khoang miệng bệnh nhân ung thư. Điều này có thể ảnh hưởng tới tình trạng đáp ứng điều trị và tăng khả năng kháng thuốc nếu chỉ điều trị theo giả định nhiễm *C. albicans* đơn thuần như quan niệm trước đây [11]. Do đó, tỉ lệ 10,98% của chúng tôi nhấn mạnh tầm quan trọng của việc định danh phân tử/vi sinh (hoặc ít nhất là phân biệt loài bằng kỹ thuật phù hợp) và thử

nghiệm độ nhạy kháng nấm khi lâm sàng có biểu hiện nặng hoặc điều trị thất bại; đồng thời gợi ý rằng các phác đồ điều trị nên được cân nhắc điều chỉnh khi tồn tại đồng nhiễm nhiều loài. Về mặt dịch tễ học, tần suất đồng nhiễm có thể biến thiên theo nhóm dân số, yếu tố nguy cơ (ví dụ: dùng kháng sinh, đeo răng giả, xạ trị, suy giảm miễn dịch) và phương pháp định danh (nuôi cấy cổ điển so với phương pháp sinh học phân tử), nên việc so sánh giữa các nghiên cứu cần lưu ý khác biệt phương pháp sử dụng.

Về thành phần loài cụ thể, nghiên cứu này xác định được 16 loài nấm khác nhau phân lập từ khoang miệng bệnh nhân UTĐC, trong đó: *C. albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất với 59 chủng (62,77%). Các loài thuộc nhóm *C. non-albicans* bao gồm *C. tropicalis* (10 chủng; 10,64%), *C. parapsilosis* (6 chủng; 6,38%), *C. glabrata* (4 chủng; 4,26%), *C. intermedia* (2 chủng; 2,13%), cùng các loài hiếm như *C. africana*, *C. dubliniensis*, *C. ethanolica*, *C. mesorugosa* và *C. quercitrusa* (mỗi loài 1 chủng; 1,06%). Các loài khác không phải nấm *Candida* gồm *K. ohmeri* (3 chủng; 3,19%), *W. anomalus*, *D. nepalensis*, *M. caribbica*, *S. cerevisiae* và *P. kluyveri* (mỗi loài 1 chủng; 1,06%), chiếm tổng cộng 10,64%. Đáng lưu ý, có 4 loài nấm rất hiếm khi được thông báo ở người tại Việt Nam là *C. quercitrusa*, *C. ethanolica*, *C. intermedia* và *D. nepalensis*.

Tỷ lệ phân bố các loài nấm trong nghiên cứu này khá tương đồng với kết quả của BaBu N. và cộng sự, trong đó các loài *Candida* thường gặp lần lượt là *C. albicans* (57,7%), *C. tropicalis* (26,8%), *C. krusei* (8,3%), *C. glabrata* (3,1%) và *C. parapsilosis* (4,1%) [179]. Tuy nhiên, có một sự khác biệt nhỏ giữa nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Nguyen và cộng sự (2024) [122]. Cụ thể, trong nghiên cứu của chúng tôi, thứ tự tỷ lệ các loài lần lượt là *C. albicans* (62,77%), *C. tropicalis* (10,64%), *C. parapsilosis* (6,38%), *C. glabrata* (4,26%)... Trong khi đó, theo Nguyen và cộng sự (2024), *C. albicans* là loài chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là *C. glabrata*, *C. tropicalis*, và *C. krusei* [122].

Nhiều nghiên cứu ghi nhận *C. albicans* vẫn là loài chiếm tỷ lệ cao nhất, trong khi *C. tropicalis* là loài non-*C. albicans* thường gặp nhất trong các nghiên cứu về nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC tại châu Á. Tại Ấn Độ, nghiên cứu của Jayachandran A.L. và cộng sự cho thấy *C. albicans* chiếm 58% và non-*C. albicans* chiếm 20,9% [67]. Tương tự, tại Thái Lan Tarapan S. và cộng sự báo cáo tỷ lệ *C. albicans* là 55,6% và non-*C. albicans* là 33,3% [173]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Tôn Nữ Phương Anh và cộng sự trên các chủng *Candida* phân lập từ miệng bệnh nhân ung thư cho thấy tỷ lệ *C. albicans* và non-*C. albicans* tương ứng là 70,9% và 29,1% [16]. Ở bệnh nhân ung thư mũi họng, nghiên cứu của Nguyen và cộng sự (2024) ghi nhận tỷ lệ *C. albicans* và non-*C. albicans* lần lượt là 63,16% và 36,84% [122].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ các loài non-*C. albicans* đang có xu hướng gia tăng đáng kể, trong đó loài *C. tropicalis* đặc biệt được lưu ý. Một số báo cáo thậm chí ghi nhận loài này chiếm tỷ lệ cao hơn cả *C. albicans*, nhất là trong các trường hợp nhiễm *Candida* xâm lấn. Ví dụ, nghiên cứu của Chai Y.A.L. và cộng sự (2007) tại Singapore trên 52 ca nhiễm nấm máu cho thấy *C. tropicalis* chiếm 36%, *C. albicans* 29% và *C. parapsilosis* 21% [180]. Sự thay đổi này phản ánh vai trò ngày càng quan trọng của các loài non-*C. albicans*, đặc biệt là *C. tropicalis* trong nhiễm nấm hệ thống. Ngoài ra, Kurnatowski P. và cộng sự ghi nhận một số chủng non-*C. albicans* có xu hướng gia tăng ở bệnh nhân sau xạ trị so với trước xạ trị, mặc dù chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [181].

Những nghiên cứu gần đây cũng ghi nhận sự xuất hiện nhiều chủng nấm khác như *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii*, *Candida dubliniensis*... Các loài non-*C. albicans* thường kém nhạy cảm với thuốc chống nấm hơn so với *C. albicans*. Điều này là nguyên nhân làm cho bệnh cảnh trở nên phức tạp hơn, dễ kháng thuốc và gây khó khăn cho việc điều trị [96]. Do đó, việc xác định chính xác loài nấm và xác định mức độ nhạy cảm

với thuốc chống nấm là rất cần thiết để tối ưu hóa hiệu quả điều trị và có khả năng ngăn ngừa sự xuất hiện của tình trạng kháng thuốc ở bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển.

Sự khác biệt về thành phần loài nấm giữa các nghiên cứu phản ánh đặc điểm dịch tễ học và yếu tố nguy cơ của từng quần thể bệnh nhân, cũng như sự khác nhau về cách thức phân lập và phương pháp xác định loài nấm. Mặc dù trong hầu hết các báo cáo, *C. albicans* vẫn là loài chiếm ưu thế nhất, tuy nhiên, sự gia tăng đáng kể của các loài non-*C. albicans*, đặc biệt là *C. glabrata* và *C. tropicalis*, có ý nghĩa lâm sàng quan trọng do khả năng đề kháng với thuốc cao hơn so với *C. albicans*. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc giám sát dịch tễ nhiễm nấm khoang miệng tại từng địa phương, nhằm lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp và dự phòng nguy cơ kháng thuốc ở bệnh nhân UTĐC.

4.2.3. Một số yếu tố liên quan với tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời

*** Liên quan với tuổi**

Tuổi cao đã được ghi nhận là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC. Một nghiên cứu cho thấy nguy cơ nhiễm *Candida* miệng tăng khoảng 6% cho mỗi năm tuổi tăng thêm (OR hiệu chỉnh = 1,06; p = 0,03) [172]. Ở nghiên cứu đó, phân tích đa biến đã xác định tuổi cao là yếu tố nguy cơ độc lập của nhiễm nấm trong quá trình điều trị, bên cạnh các yếu tố khác như hóa xạ trị đồng thời và sử dụng lidocain tại chỗ. Ngoài ra, ngay cả trước khi tiến hành xạ trị, bệnh nhân lớn tuổi cũng có nguy cơ nhiễm *Candida* miệng cao hơn [172]. Nhiều nghiên cứu khác cũng có kết quả tương tự. Viêm niêm mạc nặng (độ 2–3) làm tổn thương hàng rào bảo vệ niêm mạc và tạo môi trường viêm giàu dinh dưỡng, thuận lợi cho sự phát triển của nấm. Một nghiên cứu đa trung tâm trên 326 bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ ghi nhận tỷ lệ nhiễm nấm miệng tăng đáng kể ở những trường hợp có viêm

niêm mạc độ ≥ 2 [70]. Ở bệnh nhân cao tuổi, viêm niêm mạc nặng có thể là yếu tố trung gian góp phần làm tăng mức độ hoặc phạm vi nhiễm nấm miệng. Nhiễm nấm miệng trên nền niêm mạc viêm do xạ trị có thể bị bỏ sót, do tổn thương ban đỏ của *Candida* dễ bị che lấp bởi phản ứng viêm do tia xạ. Do đó, cần thăm khám kỹ ở bệnh nhân cao tuổi – nhóm có nguy cơ cao đồng thời mắc cả hai tình trạng này.

Khác với các nghiên cứu đã công bố, kết quả của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi và tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ. Một nghiên cứu hồi cứu trên hơn 300 bệnh nhân được xạ trị cũng cho thấy kết quả tương tự khi tuổi không phải là yếu tố nguy cơ độc lập đối với nhiễm *Candida* miệng [182]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể xuất phát từ đặc điểm mẫu bệnh nhân (độ tuổi trung bình, tình trạng miễn dịch, mức độ viêm niêm mạc), phương pháp xác định nhiễm nấm (lâm sàng, nuôi cấy hay định danh phân tử), hoặc thời điểm lấy mẫu trong quá trình điều trị. Những khác biệt này gợi ý rằng ảnh hưởng của tuổi đối với nguy cơ nhiễm *Candida* miệng có thể không đồng nhất giữa các quần thể bệnh nhân, và cần được làm rõ hơn qua các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn, thiết kế tiền cứu và kiểm soát đầy đủ các yếu tố nhiễu.

* Liên quan với giới tính

Chitapanarux I. và cộng sự nghiên cứu tiền cứu trên 86 bệnh nhân (59 nam, 27 nữ) UTĐC điều trị xạ trị đơn thuần hoặc kết hợp hóa xạ trị, ghi nhận số tỷ lệ nấm miệng là 53,5% [172]. Kết quả phân tích đa biến cho thấy giới tính nữ là yếu tố nguy cơ độc lập của nhiễm nấm *Candida* miệng ở bệnh nhân UTĐC, với OR hiệu chỉnh là 10,93 (KTC 95%: 2,26-52,86; $p = 0,003$) [172]. Tuy nhiên, nghiên cứu trên không nêu rõ tỷ lệ nhiễm của từng giới, mà chỉ báo cáo tỷ lệ chung và tỷ suất chênh. Khác với nghiên cứu của Chitapanarux I. và cộng sự, phân tích của chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa nhiễm nấm miệng và giới tính ở bệnh nhân UTĐC. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi

tương tự nghiên cứu của Kermani F. và cộng sự thực hiện trên 59 bệnh nhân UTĐC. Theo tác giả này, tỷ lệ nhiễm *Candida* miệng bệnh nhân UTĐC là 35,6% (21 bệnh nhân). Trong số 21 trường hợp nhiễm, 8 bệnh nhân nữ và 13 bệnh nhân nam. Sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *Candida* miệng giữa hai giới khác biệt không có ý nghĩa thống kê [183]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng đồng thuận với một số nghiên cứu tại Nhật Bản, Tây Ban Nha và Trung Quốc [182], [184], [185].

** Liên quan với hút thuốc*

Thuốc lá là yếu tố nguy cơ hàng đầu của UTĐC, góp phần hình thành môi trường viêm mạn tính tại niêm mạc miệng, đặc trưng bởi loạn sản biểu mô và suy giảm tính toàn vẹn hàng rào bảo vệ niêm mạc. Ở bệnh nhân được điều trị bằng hóa xạ trị, hút thuốc lá làm tăng nguy cơ teo tuyến nước bọt và khô miệng, từ đó tạo điều kiện thuận lợi cho nấm phát triển [186], [187]. Ngoài ra, khói thuốc lá còn làm giảm biểu hiện phức hợp viêm NLRP3 và giảm sản xuất các cytokine IL-1 β và IL-18 tại biểu mô miệng và đại thực bào, dẫn đến suy giảm đáp ứng miễn dịch qua bạch cầu trung tính chống lại *Candida* [188]. Nicotine trong khói thuốc lá ức chế hoạt động thực bào của bạch cầu trung tính, làm giảm hiệu quả loại trừ nấm gây bệnh [189]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy có sự liên quan giữa tiền sử hút thuốc lá và nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân nghiên cứu.

Ở người hút thuốc, tốc độ tiết nước bọt giảm 30 - 40% và tăng độ quánh nước bọt, tạo điều kiện thuận lợi cho *Candida* bám dính và hình thành biofilm trên răng giả và niêm mạc miệng [190-192]. Ngoài ra, khói thuốc lá làm giảm pH nước bọt, tạo môi trường thuận lợi cho sự phát triển của các chủng *Candida* ưa toan (acid) - như *C. glabrata* và *C. krusei* - hai loài có khả năng kháng thuốc nhóm azole [193].

** Liên quan với thói quen vệ sinh răng miệng*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, chưa thấy mối liên quan giữa vệ

sinh răng miệng và nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC. Ngược lại, nghiên cứu của Sun H. và cộng sự cho thấy, đánh răng <1 lần/ngày là một yếu tố nguy cơ độc lập của nhiễm nấm *Candida* miệng ở bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính [194]. Một số nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng, vệ sinh răng miệng kém có thể làm tăng nguy cơ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư được hóa xạ trị. Vì vậy, Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ nhấn mạnh tầm quan trọng của vệ sinh răng miệng trong việc ngăn ngừa nhiễm nấm và nhiễm trùng ở bệnh nhân điều trị UTĐC. Theo đó, bệnh nhân UTĐC được khuyến nghị sử dụng bàn chải lông mềm và nước súc miệng không cồn để bảo vệ sức khỏe răng miệng trong suốt quá trình hóa xạ trị [195].

** Liên quan với đái tháo đường*

Trong điều trị UTĐC, ĐTD là yếu tố làm tăng đáng kể nguy cơ nhiễm nấm miệng. Một nghiên cứu tại Ấn Độ trên 276 bệnh nhân xạ trị UT biểu mô vảy vùng đầu cổ ghi nhận 23,5% bệnh nhân mắc kèm ĐTD; 35,1% (97 ca) phát triển nấm miệng trong quá trình điều trị. Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở nhóm ĐTD (63,1%) cao hơn nhóm không ĐTD (26,5%) với $p = 0,0001$ [179]. Phân tích gộp từ 25 nghiên cứu ở nhiều quần thể cho thấy: người mắc ĐTD tăng nguy cơ nhiễm nấm *Candida* miệng cao hơn 3 lần (pooled OR=3,16; $p < 0,001$) [196]. Phân tích này cũng cho thấy kiểm soát đường huyết kém làm tăng thêm nguy cơ: bệnh nhân có HbA1c vượt ngưỡng mục tiêu có nguy cơ nhiễm *Candida* gần gấp ba lần so với nhóm kiểm soát tốt (OR=2,94; $p < 0,001$) [196]. Mối quan hệ liều - đáp ứng cho thấy không chỉ tình trạng ĐTD, mà cả mức độ tăng đường huyết đều ảnh hưởng đáng kể đến nguy cơ nhiễm nấm.

Các bằng chứng khoa học đã chứng minh tăng đường huyết có liên quan với tăng tỷ lệ nhiễm nấm khoang miệng. Cụ thể, ở bệnh nhân đái tháo đường, tỷ lệ nhiễm nấm miệng gia tăng chủ yếu do sự kết hợp của rối loạn chuyển hóa và suy giảm miễn dịch tại chỗ ở khoang miệng. Theo đó, tăng đường huyết làm nồng độ glucose trong nước bọt cao hơn, tạo môi trường thuận lợi cho *Candida*

phát triển, bám dính và hình thành biofilm. Đồng thời, chức năng bạch cầu đa nhân trung tính và miễn dịch qua trung gian tế bào suy giảm, làm giảm khả năng kiểm soát sự phát triển của nấm. Ngoài ra, tình trạng khô miệng thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường làm giảm lưu lượng và hoạt tính kháng nấm của nước bọt, trong khi sự thay đổi pH và hệ vi sinh vật trong khoang miệng càng làm mất cân bằng hệ sinh thái niêm mạc miệng. Những cơ chế này phối hợp với nhau làm gia tăng đáng kể nguy cơ nhiễm Candida ở bệnh nhân đái tháo đường [197], [198], [177].

Ở nghiên cứu này, mặc dù tỷ lệ nhiễm nấm ở bệnh nhân UTĐC mắc đái tháo đường và tăng glucose máu cao hơn so với những bệnh nhân không mắc đái tháo đường, không tăng glucose máu nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể do một số nguyên nhân. Thứ nhất, kích thước mẫu nhỏ, đặc biệt ở nhóm tăng đường huyết, làm giảm độ mạnh thống kê và dẫn đến khoảng tin cậy rộng, khó phát hiện khác biệt thật sự. Thứ hai, các yếu tố gây nhiễu như tuổi, tình trạng dinh dưỡng, thói quen hút thuốc, sử dụng kháng sinh hoặc corticoid, cũng như tác động của hóa xạ trị, có thể che lấp mối liên quan giữa tăng đường huyết và nguy cơ nhiễm nấm. Thứ ba, việc phân loại tình trạng đường huyết dựa trên xét nghiệm tức thời thay vì chỉ số kiểm soát lâu dài như HbA1c có thể dẫn đến sai lệch trong phân nhóm, từ đó làm suy giảm khả năng phát hiện mối liên hệ thực sự. Ngoài ra, sai số ngẫu nhiên cũng có thể ảnh hưởng tới kết quả. Những yếu tố trên cho thấy cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, đồng thời kiểm soát các yếu tố gây nhiễu và sử dụng các chỉ số đánh giá kiểm soát đường huyết toàn diện hơn để làm rõ mối liên quan giữa tăng đường huyết và nguy cơ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC.

** Liên quan với sử dụng dụng cụ phục hình răng (răng giả, hàm giả...)*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa ghi nhận mối liên quan giữa sử dụng dụng cụ phục hình răng và nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng dụng cụ phục hình răng là yếu tố thuận

lợi cho sự hình thành biofilm, thúc đẩy sự phát triển của vi khuẩn và nấm *Candida*. Đáng chú ý, có sự khác nhau giữa thành phần vi sinh vật trong biofilm ở bệnh nhân sử dụng dụng cụ phục hình răng tháo lắp và cố định, trong đó phục hình tháo lắp làm gia tăng vi khuẩn kỵ khí và nấm men [199]. Thêm nữa, hóa xạ trị cũng góp phần làm thay đổi hệ vi sinh vật khoang miệng, đặc biệt ở bệnh nhân UTĐC bị suy giảm miễn dịch. Hóa xạ trị còn làm tăng số lượng vi khuẩn kỵ khí gây bệnh và vi sinh vật cơ hội như *Pseudomonas*, *Klebsiella* và *Candida* trên bề mặt các dụng cụ phục hình răng. Do vậy, dụng cụ phục hình răng có thể là nguồn nhiễm trùng, nhiễm nấm dai dẳng ở bệnh nhân UTĐC và suy giảm miễn dịch. Điều này một lần nữa nhấn mạnh tầm quan trọng của việc chăm sóc răng miệng, nhất là bệnh nhân sử dụng dụng cụ phục hình răng bị UTĐC trong quá trình điều trị.

** Liên quan với hóa xạ trị đồng thời và tình trạng sút cân*

Phân tích đơn biến trong nghiên cứu này cho thấy hóa xạ trị đồng thời làm tăng nguy cơ nhiễm nấm miệng gấp 2,22 lần (KTC 95%: 1,13-4,35; $p < 0,05$), trong khi sút cân cũng là yếu tố liên quan với nguy cơ tăng gấp 1,93 lần (KTC 95%: 1,01-3,71; $p < 0,05$). Tuy nhiên trong phân tích đa biến, chỉ có hóa xạ trị đồng thời được xác định là yếu tố nguy cơ độc lập đối với nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC. Lý do giải thích cho vấn đề này là tác động cộng gộp của hóa chất và tia xạ gây tổn thương niêm mạc, giảm tiết nước bọt, thay đổi hệ vi sinh vật khoang miệng và suy giảm miễn dịch tại chỗ, từ đó tạo điều kiện thuận lợi cho nấm *Candida* phát triển [13]. Ngược lại, mặc dù sút cân liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm nấm trong phân tích đơn biến, hiệu ứng này mất ý nghĩa khi hiệu chỉnh các biến số khác, có thể do sự chồng lấp với ảnh hưởng của hóa xạ trị đồng thời, vốn thường đi kèm với tình trạng suy dinh dưỡng và sút cân ở bệnh nhân UTĐC [200]. Do vậy, kết quả nghiên cứu khẳng định vai trò quan trọng của hóa xạ trị trong bệnh sinh nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC, đồng thời nhấn mạnh sự cần thiết của các biện pháp dự phòng và theo dõi chặt chẽ trên nhóm đối tượng này.

Cần nhấn mạnh thêm rằng, mối liên quan giữa sút cân và nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC có tính hai chiều. Suy dinh dưỡng làm tăng nguy cơ nhiễm nấm miệng; trong khi đó, nhiễm nấm miệng nặng có thể khiến tình trạng sút cân nghiêm trọng hơn. Nhiễm nấm miệng thường khởi phát trên nền niêm mạc viêm, gây nhiễm trùng chồng lấp [10], [69], [72]. Bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* miệng thường có cảm giác bỏng rát, đau và tăng nhạy cảm vùng miệng. Một nghiên cứu hồi cứu cho thấy nhiễm nấm miệng làm trầm trọng thêm mức độ đau và khó nuốt liên quan đến viêm niêm mạc trong quá trình hóa xạ trị [4]. Mức độ đau tăng lên có thể làm giảm đáng kể khả năng ăn uống, thậm chí nuốt nước bọt.

** Liên quan với số lượng bạch cầu*

Hóa chất Cisplatin sử dụng trong hóa xạ trị đồng thời gây ức chế tủy xương và ức chế miễn dịch. Đây là yếu tố chính làm tăng nguy cơ nhiễm nấm ở bệnh nhân ung thư. Trong phác đồ hóa xạ trị đồng thời có điều biến liều sử dụng cisplatin điều trị UTĐC, giảm bạch cầu trung tính nặng ít phổ biến hơn so với trong điều trị bệnh bạch cầu, nhưng nhiều bệnh nhân vẫn bị giảm đáng kể số lượng bạch cầu trung tính và lympho trong quá trình điều trị [186]. Giảm nhẹ số lượng bạch cầu cũng có thể làm suy giảm hiệu quả đáp ứng miễn dịch chống nấm. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy mối liên quan giữa tình trạng thay đổi số lượng bạch cầu với tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC.

Ở bệnh nhân điều trị hóa chất, tình trạng giảm bạch cầu trung tính dẫn đến rối loạn khả năng tập trung của bạch cầu, tạo điều kiện cho *C. albicans* xâm nhập sâu vào niêm mạc [201]. Do đó, sự giảm số lượng và rối loạn chức năng bạch cầu trung tính do cisplatin làm suy giảm hiệu quả loại trừ *Candida* khỏi niêm mạc miệng. Bên cạnh đó, tế bào NK và các tế bào lympho bẩm sinh khác, vốn có vai trò trực tiếp tiêu diệt nấm hoặc kích hoạt đáp ứng miễn dịch chống nấm, cũng bị ức chế bởi hóa trị [201].

Tác dụng ức chế miễn dịch của cisplatin còn ảnh hưởng tới miễn dịch thích ứng, gây giảm số lượng tế bào T0-CD4 (gồm Th1, Th17, Th22, TREG) và CD8 [201]. Điều này rất quan trọng vì các tế bào Th điều hòa đáp ứng chống *Candida* tại niêm mạc thông qua sản xuất các cytokine như IL-17 và IL-22, thu hút BC trung tính và kích thích tổng hợp peptide kháng khuẩn (antimicrobial peptide). Suy giảm miễn dịch thích ứng (giảm số lượng T-CD4) là yếu tố nguy cơ đặc hiệu của nhiễm nấm *Candida* niêm mạc, da mạn tính [201].

Bằng chứng lâm sàng đã chỉ ra mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng ức chế miễn dịch do hóa trị và nhiễm nấm *Candida* miệng. Nghiên cứu hồi cứu của Kawashita Y. và cộng sự cho thấy số lượng lympho ở nhóm bệnh nhân UTĐC nhiễm nấm miệng thấp hơn đáng kể so với nhóm không nhiễm [182]. Đồng thời, giảm lympho bào và viêm niêm mạc miệng nặng được xác định là hai yếu tố dự báo độc lập quan trọng nhất đối với nhiễm *Candida* miệng. Tương tự, nghiên cứu tiền cứu của Babu N. và cộng sự ghi nhận số lượng lympho bào và nồng độ hemoglobin giảm rõ rệt tại thời điểm xuất hiện nhiễm *Candida* miệng so với khi bắt đầu điều trị hóa xạ trị đồng thời bằng cisplatin ở bệnh nhân UTĐC [186].

4.3. Ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm miệng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời

4.3.1. Điểm tổng trạng Karnofsky

*** Phân bố điểm Karnofsky**

Trong nghiên cứu này, đa phần bệnh nhân có điểm KPS ≥ 80 (chiếm 96,15%). Điều này cho thấy, toàn trạng của hầu hết các bệnh nhân còn khá tốt. Nghiên cứu cũng cho thấy, trước điều trị (chưa hóa xạ trị đồng thời), đa phần bệnh nhân UTĐC có điểm KPS trên 90 (83,84%). Trái lại, ở những bệnh nhân đã hóa xạ trị, điểm KPS có xu hướng giảm. Tỷ lệ có điểm dưới 80 chiếm 52,63% so với 16,16% ở nhóm trước điều trị. Các phân tích trên chỉ ra rằng,

trước điều trị bệnh nhân UTĐC có thể trạng tương đối tốt, nhưng hóa xạ trị đồng thời đã làm suy giảm đáng kể điểm KPS, phản ánh ảnh hưởng của điều trị lên CLCS và khả năng hoạt động của người bệnh.

Các kết quả về điểm KPS ở nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu trước, cho thấy đa phần bệnh nhân được chỉ định hóa xạ trị đồng thời thường có thể trạng khá, đáp ứng được yêu cầu dung nạp điều trị. Theo đó, trên nhóm bệnh nhân UTĐC CLCS tốt hơn trước điều trị liên quan với khả năng hoàn thành điều trị, phản ứng tốt hơn và giảm gián đoạn điều trị [202]. Tuy nhiên, sau khi hoàn tất hóa xạ trị, điểm KPS có xu hướng giảm rõ rệt, với hơn một nửa bệnh nhân (52,63%) đạt dưới 80 điểm. Sự suy giảm này phản ánh tác động toàn thân của quá trình điều trị kết hợp, vốn có thể gây ra các tác dụng phụ cấp tính như viêm niêm mạc, khô miệng, rối loạn nuốt, suy nhược và giảm cân. Nhiều nghiên cứu cũng ghi nhận rằng hóa xạ trị đồng thời có thể làm giảm đáng kể chất lượng sống và khả năng tự chăm sóc trong giai đoạn sau điều trị [202]. Do đó, việc theo dõi sát sao tình trạng toàn thân và áp dụng các biện pháp hỗ trợ dinh dưỡng, kiểm soát triệu chứng trong suốt quá trình điều trị là cần thiết nhằm giúp bệnh nhân duy trì thể trạng, hoàn thành phác đồ và cải thiện tiên lượng lâu dài.

** Điểm Karnofsky theo nhóm hóa xạ trị đồng thời*

Trong nghiên cứu này, ở nhóm bệnh nhân UTĐC có xạ trị, điểm tổng trạng có xu hướng giảm và khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chưa xạ trị ($p < 0,001$). Điều này chỉ ra rằng, hóa xạ trị đồng thời làm suy giảm đáng kể toàn trạng bệnh nhân trong giai đoạn điều trị. Các nghiên cứu công bố trước cũng đã ghi nhận điểm KPS giảm rõ rệt vào giữa liệu trình do độc tính tích lũy. Cụ thể, trong nghiên cứu của Chawla S. và cộng sự, điểm KPS trung bình giảm từ khoảng 91 trước điều trị xuống 71 vào tuần thứ 3–4 của xạ trị, tương ứng mức giảm 20 điểm [203]. Điều này phản ánh thể trạng bệnh nhân suy giảm rõ, chuyển từ khả năng đi lại và sinh hoạt độc lập sang cần hỗ trợ trong các hoạt

động hàng ngày, thường liên quan đến các độc tính cấp như viêm niêm mạc và mệt mỏi. Tình trạng này thường gắn liền với các độc tính cấp nghiêm trọng như viêm niêm mạc, mệt mỏi,... Một nghiên cứu so sánh hóa xạ trị đồng thời với xạ trị đơn thuần cho thấy điểm KPS ở nhóm hóa xạ trị đồng thời giảm có ý nghĩa thống kê từ đầu đến cuối điều trị ($p < 0,001$), trong khi nhóm xạ trị đơn thuần cũng giảm nhưng ít hơn ($p = 0,042$). Trong nhóm 75 BN hóa xạ trị đồng thời, cả điểm KPS và điểm ECOG đều giảm đáng kể vào thời điểm kết thúc điều trị [202]. Kết quả ở nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của List M.A. và cộng sự, cho thấy hầu hết các lĩnh vực chức năng và chất lượng cuộc sống đều giảm trong quá trình hóa xạ trị cường độ cao, phản ánh sự suy giảm KPS rõ rệt trong giai đoạn cấp tính [204].

Sau điều trị, thể trạng bệnh nhân thường hồi phục từng phần trong vài tháng tiếp theo, mặc dù tốc độ phục hồi có thể khác nhau. KPS thường ở mức thấp nhất vào thời điểm kết thúc hoặc ngay sau điều trị. Trong nghiên cứu của Chawla S. và cộng sự, KPS trung bình đạt 78,4 tại thời điểm 3 tháng sau xạ trị - cải thiện so với mức thấp nhất trong điều trị (71) nhưng vẫn chưa hồi phục hoàn toàn so với trước điều trị (91) [203]. Dữ liệu theo dõi dài hạn cho thấy sự hồi phục tiếp tục diễn ra. Cụ thể, một nghiên cứu tiền cứu trên 64 bệnh nhân ghi nhận chức năng thể chất chung trở về mức “tốt đến rất tốt” sau 12 tháng, gần tương đương trước hóa xạ trị UTĐC [204].

** Điểm Karnofsky theo tình trạng nhiễm nấm miệng*

Phân tích kết quả của chúng tôi cho thấy phân bố điểm tổng trạng KPS không có sự khác biệt giữa nhóm nhiễm và không nhiễm nấm miệng ($p = 0,096$). Các nghiên cứu đánh giá trực tiếp mối liên quan giữa điểm KPS và nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC điều trị hóa xạ trị đồng thời còn hạn chế. Trong nghiên cứu của Saito H. và cộng sự, điểm ECOG trước điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không nhiễm nấm *Candida* miệng ($p = 0,545$); trong đó đa số bệnh nhân ở mức ECOG 1 (tương

ứng KPS khoảng 80) - phản ánh thực tế rằng bệnh nhân suy kiệt thường không được chỉ định hóa xạ trị liều chuẩn [4]. Với ảnh hưởng rõ rệt đến khả năng nuốt và tình trạng dinh dưỡng, nhiễm nấm miệng nặng có thể làm KPS giảm tạm thời. Quan sát lâm sàng cũng cho thấy bệnh nhân đau nhiều do tổn thương niêm mạc thường suy nhược, giảm vận động và hạn chế sinh hoạt cho đến khi kiểm soát được tình trạng nhiễm nấm miệng.

4.3.2. *Chất lượng cuộc sống theo thang đo QLQ-C30*

Thang đo QLQ-C30 là công cụ đánh giá CLCS chung cho bệnh nhân ung thư, bao gồm các chỉ số sức khỏe tổng quát, chức năng và triệu chứng. Theo khuyến nghị của EORTC, nghiên cứu này kết hợp QLQ-C30 với thang đo chuyên biệt QLQ-HN43 nhằm đánh giá toàn diện CLCS ở bệnh nhân UTĐC có chỉ định hóa xạ trị đồng thời [108].

**** Trước điều trị***

Trong nghiên cứu này, điểm trung bình CLCS tổng quát của bệnh nhân UTĐC là $62,61 \pm 20,11$, của bệnh nhân UTĐC chưa xạ trị là $64,73 \pm 17,45$. Mức điểm này thấp hơn so với điểm CLCS quần thể người khỏe mạnh trong cộng đồng ở các nghiên cứu trước đó, với giá trị trung bình là $66,1 \pm 21,7$ ($n = 15.386$, tại 13 quốc gia châu Âu, Canada và Hoa Kỳ), $68,2 \pm 20,1$ tại Pháp ($n = 1.001$) và $77,4 \pm 19,8$ tại Hà Lan ($n = 1.000$) [102], [205], [134]. Bệnh nhân UTĐC thường có điểm QLQ-C30 thấp hơn so với người bình thường khỏe mạnh trước điều trị, phản ánh CLCS suy giảm ở đối tượng này. Nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân này có CLCS tổng quát và chức năng thấp hơn, trong khi gánh nặng triệu chứng cao hơn đáng kể so với nhóm chứng khỏe mạnh [114]. Nghiên cứu của Wan L.S. và cộng sự trên bệnh nhân UTĐC giai đoạn tiến triển tại chỗ, điểm trung bình CLCS tổng quát tại thời điểm chẩn đoán là $54,6$ [116]. Giảm điểm CLCS tại thời điểm chẩn đoán phản ánh ảnh hưởng trực tiếp của khối u (đau, khó nuốt...) và các bệnh lý kết hợp. Đáng chú ý, CLCS ban đầu có giá trị tiên lượng: bệnh nhân UTĐC với điểm CLCS

tổng quát theo thang đo QLQ-C30 cao hơn thường có thời gian sống thêm dài hơn, nhấn mạnh ý nghĩa của việc đánh giá chỉ số này ngay từ giai đoạn trước điều trị [115].

** Trong quá trình hóa xạ trị đồng thời*

Hóa xạ trị đồng thời đã được chứng minh gây tác động bất lợi trong ngắn hạn đến CLCS. Trong nghiên cứu này, khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm thang đo QLQ-C30 giữa nhóm đã hóa xạ trị và chưa xạ trị được tìm thấy ở chức năng thể chất, vai trò, cảm xúc và các triệu chứng mệt mỏi, buồn nôn và nôn, đau, mất ngủ và chán ăn, với $p < 0,05$. Các nghiên cứu trước đã chỉ ra rằng, hóa xạ trị đồng thời gây tác động bất lợi trong ngắn hạn đến CLCS cho bệnh nhân UTĐC. Điểm CLCS tổng quát theo thang QLQ-C30 thường ổn định hoặc chỉ giảm nhẹ, nhưng phần lớn các lĩnh vực chức năng giảm và mức độ triệu chứng tăng rõ rệt vào giữa liệu trình. Trong một nghiên cứu tiền cứu trên 63 bệnh nhân UTĐC, điểm CLCS tổng quát trung bình không thay đổi đáng kể trong quá trình điều trị [206]. Tuy nhiên, chức năng vai trò giảm rõ rệt sau khoảng 4 tuần điều trị và duy trì ở mức thấp đến cuối liệu trình (8 tuần), phản ánh khó khăn trong công việc và sinh hoạt hằng ngày. Đáng chú ý, điểm chức năng nhận thức cải thiện nhẹ trong quá trình điều trị, có thể liên quan đến sự thích nghi của bệnh nhân khi bắt đầu liệu trình [206]. Trong khi đó, các lĩnh vực triệu chứng tăng rõ rệt trong quá trình hóa xạ trị. Đến giữa liệu trình, bệnh nhân thường ghi nhận mức độ mệt mỏi, buồn nôn/nôn, đau, chán ăn và các triệu chứng khác gia tăng đáng kể [206]. Trong nghiên cứu được đề cập ở trên, điểm triệu chứng mệt mỏi và buồn nôn/nôn tại giữa liệu trình cao hơn so với ban đầu và duy trì ở mức cao đến cuối điều trị.

Ngược lại, điểm CLCS tổng quát QLQ-C30 của nhóm bệnh nhân UTĐC nhìn chung duy trì ổn định tại các thời điểm trong liệu trình hóa xạ trị, kết quả này cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu khác. Một giả thuyết cho rằng điểm CLCS tổng quát có thể được duy trì nhờ sự lạc quan hoặc hiện

tượng “thay đổi trong cách người bệnh đánh giá” (response shift) – khi nhiều bệnh nhân nhìn nhận tích cực việc được điều trị với mục tiêu chữa khỏi, từ đó vẫn đánh giá CLCS tổng quát ở mức cao dù đang trải qua các triệu chứng nặng [206]. Tương tự, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm CLCS tổng quát giữa nhóm đã hóa xạ trị và nhóm chưa xạ trị. Trong các bệnh nhân đã hóa xạ trị, khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê về cả 4 lĩnh vực của thang đo QLQ-C30 giữa nhóm có nhiễm nấm và không nhiễm nấm miệng. Còn các bệnh nhân chưa hóa xạ trị, điểm 2 triệu chứng táo bón và tiêu chảy ở nhóm nhiễm nấm miệng thấp hơn nhóm không nhiễm nấm miệng.

** Sau hóa xạ trị đồng thời*

Sau khi kết thúc hóa xạ trị, CLCS của bệnh nhân UTĐC thường cải thiện dần khi các tác dụng phụ cấp tính giảm. Nhiều nghiên cứu ghi nhận điểm QLQ-C30 phục hồi trong vòng 6-12 tháng sau điều trị. Trong thử nghiệm ngẫu nhiên của Curran D. và cộng sự, đánh giá CLCS tại thời điểm trước điều trị, tuần thứ 4 (giữa liệu trình) và các mốc 4, 8, 12 tháng, điểm QLQ-C30 trở về mức ban đầu sau 1 năm [115]. Trong quá trình xạ trị, CLCS tổng quát và chức năng xã hội giảm, nhưng đến tháng thứ 12 các chỉ số này tăng trở lại gần bằng trước điều trị. Đáng chú ý, nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về CLCS giữa nhóm xạ trị đơn thuần và nhóm xạ trị kết hợp cetuximab, việc bổ sung cetuximab không làm giảm CLCS [115].

Leeuw I.M. và cộng sự theo dõi 164 bệnh nhân UTĐC từ thời điểm chẩn đoán đến 2 năm sau hóa xạ trị: ở nhóm còn sống, điểm QLQ-C30 cải thiện đáng kể sau điều trị. Điểm trung bình về sức khỏe tổng quát, chức năng thể chất, chức năng vai trò và chức năng xã hội phục hồi dần và vượt mức trước điều trị sau 1–2 năm [114]. Điểm chức năng cảm xúc tăng vượt mức ban đầu sau 6 tháng, sau đó lại giảm, có thể liên quan đến các khó khăn tâm lý

– xã hội muộn hoặc lo sợ tái phát. Ngược lại, những bệnh nhân không sống sau 2 năm điều trị có diễn biến điểm CLCS kém hơn đáng kể, với điểm số duy trì ổn định hoặc giảm dần cho đến khi tử vong [114].

Đáng chú ý, bệnh nhân điều trị bằng xạ trị điều biến liều có điểm CLCS tổng quát trung bình, chức năng thể chất cao hơn và kết quả tốt hơn về các triệu chứng đặc hiệu vùng đầu cổ (giảm khô miệng, khó nuốt, ...) so với nhóm xạ trị 2D [116]. Điều này cho thấy các tiến bộ trong kỹ thuật điều trị đã góp phần cải thiện CLCS lâu dài, dù khác biệt về các lĩnh vực chức năng của QLQ-C30 ở mức hạn chế. Nghiên cứu theo dõi dọc 5 năm trên bệnh nhân UTĐC được hóa xạ trị đồng thời cho thấy chức năng thể chất chỉ giảm nhẹ: 92 điểm ở thời điểm ban đầu so với 88 điểm sau 5 năm [207]. Trong khi chức năng vai trò và chức năng cảm xúc cải thiện rõ rệt so với trước điều trị: chức năng vai trò tăng từ 78 lên 86; chức năng cảm xúc từ 70 lên 83 trong vòng 5 năm. Những cải thiện này có ý nghĩa lâm sàng, cho thấy bệnh nhân sống thêm trên 5 năm thường thích nghi và phục hồi tâm lý – xã hội theo thời gian, thậm chí đạt trạng thái cảm xúc tốt hơn so với thời điểm chẩn đoán. Bệnh nhân không tái phát trong nhiều năm có thể lấy lại sự tự tin trong sinh hoạt hằng ngày (chức năng vai trò) và tâm lý lạc quan, góp phần nâng điểm chức năng cảm xúc vượt mức trước điều trị.

Mặc dù phục hồi đáng kể, bệnh nhân còn sống sau điều trị UTĐC thường không đạt mức CLCS tương đương nhóm chứng không mắc ung thư. Hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận khoảng cách điểm CLCS giữa hai nhóm. Chẳng hạn, Leeuw I.M. và cộng sự báo cáo rằng 2 năm sau hóa xạ trị, bệnh nhân UTĐC vẫn có điểm số thấp hơn ở phần lớn các lĩnh vực CLCS theo QLQ-C30 so với nhóm chứng tuổi tương đương [114]. Điểm sức khỏe tổng quát, chức năng xã hội và một số điểm lĩnh vực triệu chứng dù đã cải thiện so với ban đầu, vẫn thấp hơn so với nhóm chứng. Khoảng 1/3 bệnh nhân sống thêm trên 5 năm sau điều trị UTĐC báo cáo tình trạng mệt mỏi mạn tính - tỷ

lệ này cao gấp đôi so với nhóm chúng [208].

** Theo giai đoạn ung thư*

Trong nghiên cứu này, chỉ có triệu chứng buồn nôn và nôn cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trên thang đo QLQ-C30 giữa hai nhóm ung thư trước giai đoạn III và giai đoạn IV ($p = 0,012$). Tương tự, một số nghiên cứu cũng ghi nhận ít sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm số QLQ-C30 trước điều trị giữa giai đoạn sớm (I–II) và giai đoạn tiến triển (III–IV). Trong một nghiên cứu tại Ấn Độ, điểm sức khỏe tổng quát và hầu hết các chức năng theo thang đo QLQ-C30 không khác biệt giữa hai nhóm, ngoại trừ chức năng nhận thức và triệu chứng buồn nôn/nôn có xu hướng nặng hơn ở bệnh nhân giai đoạn tiến triển [133]. Ngược lại, một số nghiên cứu ghi nhận điểm QLQ-C30 trước điều trị thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển. Nghiên cứu trên 149 bệnh nhân tại Tây Ban Nha cho thấy nhóm giai đoạn III–IV có điểm sức khỏe tổng quát thấp hơn và các triệu chứng (mệt mỏi, đau, chán ăn...) nặng hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm giai đoạn I–II [209]. Nghiên cứu tại Hà Lan của Graeff A. và cộng sự cũng ghi nhận bệnh nhân giai đoạn III–IV đi kèm với nhiều triệu chứng hơn (đau, buồn nôn/nôn và chán ăn) so với giai đoạn I–II [117]. Các dữ liệu trên gợi ý rằng tại thời điểm chẩn đoán, bệnh nhân giai đoạn tiến triển thường có CLCS tổng quát theo thang đo QLQ-C30 thấp hơn. Tuy nhiên, mức độ khác biệt còn phụ thuộc vào đặc điểm quần thể và các lĩnh vực CLCS được đánh giá.

Giai đoạn bệnh có ảnh hưởng đến diễn tiến CLCS trong và sau điều trị. Nhìn chung, bệnh nhân UTĐC có xu hướng giảm điểm QLQ-C30 trong giai đoạn điều trị tích cực (hóa trị và/hoặc xạ trị), với các trường hợp giai đoạn tiến triển thường giảm sớm hơn hoặc mức độ nặng hơn. Ung thư giai đoạn tiến triển thường cần các phác đồ điều trị phối hợp tích cực hơn, làm gia tăng mức độ suy giảm CLCS trong ngắn hạn. Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư hậu họng được điều trị triệt căn, nhóm giai đoạn III/IV ghi nhận

sự suy giảm CLCS rõ nhất vào khoảng 3 tháng sau điều trị, trong khi nhóm giai đoạn I/II có mức suy giảm thấp nhất xảy ra muộn hơn (6–12 tháng). Sau một năm, CLCS ở cả hai nhóm đều có xu hướng cải thiện và tiệm cận mức trước điều trị [210]. Kết quả trên tương đồng với một nghiên cứu theo dõi dọc 58 bệnh nhân UTĐC: điểm CLCS tổng quát theo QLQ-C30 thường phục hồi về gần mức ban đầu trong vòng khoảng 1 năm sau hóa xạ trị hoặc xạ trị triệt căn [211]. Chức năng thể chất và xã hội cải thiện lần lượt sau 2 năm và 3 tháng. Không ghi nhận thay đổi đáng kể về chức năng cảm xúc và nhận thức trong 2 năm sau ra viện. Về triệu chứng, chán ăn và táo bón trầm trọng nhất trước điều trị, nhưng lần lượt cải thiện sau 2 năm và 3 tháng. Đau giảm rõ sau 1 năm, và khó khăn tài chính cải thiện sau 3 tháng kể từ khi ra viện [211]. Trong một nghiên cứu cắt ngang trên 640 bệnh nhân sống sót sau hóa xạ trị đồng thời điều trị UTĐC, giai đoạn III–IV là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến điểm QLQ-C30 thấp hơn trong giai đoạn theo dõi [116].

** Theo điểm Karnofsky*

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận cả 4 nhóm lĩnh vực của thang đo QLQ-C30 (sức khỏe tổng quát, lĩnh vực chức năng, triệu chứng và tài chính) điểm CLCS có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm $KPS \leq 80$ và $KPS > 80$. Theo nghiên cứu của Kyrgidis A. và cộng sự, giảm 10% điểm KPS tương ứng với mức giảm tối thiểu 8,75 điểm sức khỏe tổng quát của QLQ-C30; ngược lại, tăng 10% điểm KPS tương ứng với mức tăng tối thiểu 6,63 điểm chỉ số này [212]. Dựa trên điểm KPS làm mốc tham chiếu, mức thay đổi có ý nghĩa của QLQ-C30 đối với suy giảm CLCS dao động từ 7,2 điểm (chức năng thể chất) đến 16,7 điểm (sức khỏe tổng quát); đối với cải thiện, dao động từ 10,0 điểm (chức năng vai trò) đến 16,7 điểm (sức khỏe tổng quát) [212].

Một số vấn đề của CLCS theo QLQ-C30, đặc biệt là triệu chứng mệt mỏi tương quan rõ với điểm toàn trạng. Fang F.M. và cộng sự nghiên cứu 102 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn tiến triển ghi

nhận mức độ mệt mỏi trước điều trị (theo thang đo QLQ-C30) tương quan nghịch mức độ vừa với điểm KPS ($r = -0,45$; $p < 0,001$) [213]. Phân tích đa biến trong nghiên cứu trên cho thấy: khi đưa các lĩnh vực CLCS theo QLQ-C30 (như triệu chứng mệt mỏi) vào mô hình, giá trị tiên lượng sống còn của điểm KPS giảm, cho thấy thang đo QLQ-C30 có thể cung cấp thông tin tương đương với KPS trong nhiều trường hợp [213].

Mối tương quan giữa điểm KPS và CLCS theo QLQ-C30 còn có giá trị dự báo. Một nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) sau điều trị UTĐC cho thấy điểm KPS tương quan mức trung bình với CLCS tổng quát ở những bệnh nhân còn sống sau điều trị ≥ 1 năm ($r = 0,390$; $p < 0,01$) [214]. Kết quả này cho thấy KPS ban đầu có thể đóng vai trò dự báo CLCS sau điều trị. Điều này củng cố mối liên quan giữa tình trạng thể lực và CLCS do bệnh nhân tự báo cáo trong suốt tiến trình điều trị bệnh. Một lần nữa nhấn mạnh rằng, bệnh nhân có thể trạng tốt hơn trước điều trị thường duy trì được CLCS cao hơn sau điều trị.

** Theo tình trạng nhiễm nấm miệng*

Nghiên cứu này không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm sức khỏe tổng quát, các lĩnh vực chức năng và triệu chứng trên thang đo QLQ-C30 giữa nhóm có và không nhiễm nấm miệng. Khác biệt duy nhất có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm được ghi nhận ở lĩnh vực tài chính ($p = 0,035$). Ferreira P.M. và cộng sự nghiên cứu 66 bệnh nhân UTĐC sử dụng thang QLQ-C30 để đánh giá CLCS, đồng thời ghi nhận các tác dụng phụ tại khoang miệng trong quá trình xạ trị [112] cho thấy: tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* miệng tương đương giữa nhóm xạ trị quy ước và nhóm xạ trị giảm phân liều. Điểm QLQ-C30 tổng quát và các lĩnh vực khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm, dù nhóm giảm phân liều ghi nhận viêm niêm mạc miệng với tần suất và mức độ cao hơn ($p < 0,05$) [112]. Điều này cho thấy trong nhóm đối tượng ở nghiên cứu trên, nhiễm nấm *Candida* miệng và mức độ viêm niêm

mạc tăng lên ở nhóm giảm phân liều không ảnh hưởng rõ rệt đến CLCS của bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cũng không ghi nhận sự khác biệt về điểm CLCS theo thang đo QLQ-C30 giữa nhóm có tổn thương khoang miệng do nhiễm nấm và nhóm còn lại ở cả bốn lĩnh vực: chức năng, triệu chứng, khó khăn tài chính và sức khỏe tổng quát.

Theo nghiên cứu của Rupe C. và cộng sự, sự hiện diện của nấm *Candida* trước khi bắt đầu điều trị là yếu tố dự báo nguy cơ viêm niêm mạc miệng nặng hơn trong quá trình xạ trị. Theo đó, bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* miệng trước điều trị có nguy cơ xuất hiện sớm viêm niêm mạc độ 3 (OR=5,13; $p = 0,04$) [119]. Viêm niêm mạc miệng nặng gây đau nhiều, hạn chế ăn uống và sút cân, dẫn đến giảm đáng kể CLCS của bệnh nhân. Kết quả trên gợi ý một cơ chế tác động gián tiếp: sự phát triển quá mức của nấm miệng làm trầm trọng tình trạng viêm niêm mạc, từ đó làm giảm CLCS, đặc biệt về triệu chứng đau và chán ăn.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận: Trong các bệnh nhân nhiễm nấm miệng, nhóm đã hóa xạ trị có điểm CLCS thấp hơn ở 3/5 lĩnh vực chức năng (thể chất, vai trò, cảm xúc) và cao hơn ở 5/8 triệu chứng (mệt mỏi, buồn nôn/nôn, đau, chán ăn, tiêu chảy) so với nhóm chưa hóa xạ trị ($p < 0,05$). Với các bệnh nhân không nhiễm nấm miệng, nhóm đã hóa xạ trị có điểm CLCS thấp hơn ở 2/5 lĩnh vực chức năng (thể chất và cảm xúc) và cao hơn ở 4/8 triệu chứng (mệt mỏi, buồn nôn/nôn, đau và chán ăn) so với nhóm chưa hóa xạ trị ($p < 0,05$). Điều này phản ánh một thực tế, hóa xạ trị đồng thời ảnh hưởng tiêu cực tới hầu hết các vấn đề của lĩnh vực chức năng và triệu chứng. Hóa xạ trị đồng thời phối hợp với nhiễm nấm miệng làm CLCS bị ảnh hưởng tiêu cực hơn.

4.3.3. Chất lượng cuộc sống theo thang đo QLQ-HN43

Để đánh giá CLCS ở bệnh nhân UTĐC được điều trị hóa xạ trị đồng thời, thang đo QLQ-HN43 - được phát triển và mở rộng từ thang đo QLQ-

HN30 - là công cụ đặc hiệu quan trọng. Khi kết hợp với thang lỗi QLQ-C30, HN43 giúp ghi nhận toàn diện cả chức năng chung lẫn các triệu chứng đặc thù vùng đầu cổ (nuốt khó, khô miệng, thay đổi giọng, đau, rối loạn vị giác, v.v.), vốn thường trầm trọng trong và sau hóa xạ trị. Thang đo này đã được kiểm định tính hợp lệ (validity) và độ tin cậy (reliability) qua nghiên cứu quốc tế pha IV và được khuyến nghị sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu lâm sàng cũng như theo dõi bệnh nhân thường quy [106].

** Điểm trung bình CLCS thang đo QLQ-HN43*

Trong nghiên cứu này, điểm trung bình các lĩnh vực trong bộ câu hỏi QLQ-HN43 ở bệnh nhân UTĐC dao động từ 9,72 đến 28,31, với khoảng biến thiên lớn và phân bố không chuẩn (độ lệch chuẩn cao). Các triệu chứng nổi bật bao gồm lo lắng (28,31), khô miệng (21,58) và khó nuốt (17,04). Tương tự, nghiên cứu của Leão I. và cộng sự báo cáo hai triệu chứng phổ biến nhất là khô miệng (trung vị: 25) và khó nuốt (trung vị: 20,8) [215]. Đánh giá CLCS trước hóa xạ trị, Santos Lima E. và cộng sự cũng ghi nhận triệu chứng khô miệng và khó nuốt thường gặp (trung bình lần lượt là 33,86 và 30,02) [206]. Ngoài ra, đau miệng cũng xuất hiện trước điều trị (trung bình 28,30), kèm theo vấn đề về cảm giác (14,55) và sút cân (26,45) phản ánh tình trạng dinh dưỡng trước điều trị [206]. Như vậy, trước điều trị, phần lớn bệnh nhân UTĐC có gánh nặng triệu chứng thấp ở đa số các lĩnh vực, nhưng đã ghi nhận các vấn đề chủ yếu như khô miệng, khó nuốt, đau miệng và sút cân - có thể liên quan đến tác động tại chỗ của khối u.

** Theo tình trạng đã hóa xạ trị đồng thời*

Hóa xạ trị đồng thời gây ảnh hưởng cấp tính, tiêu cực đến CLCS, thể hiện qua sự gia tăng điểm số ở nhiều triệu chứng trong thang đo QLQ-HN43. Kết quả phân tích của chúng tôi cho thấy xạ trị ảnh hưởng một cách có ý nghĩa tới hầu hết (17/19) lĩnh vực CLCS của bệnh nhân UTĐC ngoại trừ vấn đề hình ảnh cơ thể và há miệng. Nghiên cứu Santos Lima E. và cộng sự cho

thấy khoảng giữa liệu trình điều trị (tuần thứ 4), bệnh nhân ghi nhận mức độ tăng nặng các triệu chứng một cách rõ rệt [206]. Cụ thể, điểm khô miệng/nước bọt quánh tăng mạnh từ trước điều trị (33,9) đến giữa liệu trình (69,8), phản ánh tổn thương cấp tính tuyến nước bọt do tia xạ. Tương tự, tình trạng khó nuốt trở nên nghiêm trọng hơn (điểm trung bình tăng từ 30,0 lên 43,8), liên quan đến viêm niêm mạc, phù nề và đau. Rối loạn vị giác và khứu giác rõ rệt với điểm vấn đề cảm giác tăng từ 14,6 trước điều trị lên 47,3 vào tuần thứ 4. Tổn thương da do xạ trị biểu hiện rõ từ giữa liệu trình với điểm số trung bình tăng từ 8,1 lên 31,4. Đau miệng cũng gia tăng (trung bình từ 28,3 lên 36,9). Bệnh nhân ngày càng gặp khó khăn trong ăn uống xã hội (điểm trung bình tăng 24,6 lên 34,7), do ảnh hưởng của viêm niêm mạc miệng, mất vị giác và khó nuốt. Các lĩnh vực khác cũng ghi nhận mức độ biểu hiện tăng đáng kể vào giữa liệu trình hóa xạ, bao gồm sút cân (trung bình từ 26,5 lên 34,9), và rối loạn thần kinh ngoại biên (trung bình từ 10,6 lên 19,6), nhiều khả năng liên quan đến độc tính thần kinh của cisplatin.

Thời điểm kết thúc liệu trình hóa xạ trị, điểm số CLCS theo thang QLQ-HN43 vẫn ở mức cao trên hầu hết các lĩnh vực, dù một số triệu chứng đạt đỉnh giữa liệu trình bắt đầu có xu hướng ổn định hoặc cải thiện nhẹ [206]. Cụ thể, tình trạng khô miệng vẫn phổ biến (62,7), chỉ giảm nhẹ so với giữa liệu trình (69,8) và cao gần gấp đôi so với trước điều trị (33,9), cho thấy tổn thương tuyến nước bọt nghiêm trọng và kéo dài. Khó nuốt tiếp tục được ghi nhận ở mức cao hơn đáng kể so với trước khởi trị (37,6 so với 30,0; $p < 0,05$), mặc dù có cải thiện nhẹ so với giữa liệu trình (43,8). Rối loạn vị giác/khứu giác duy trì ở mức cao (45,8 vào cuối liệu trình), gần tương đương với điểm giữa liệu trình (47,3) và cao hơn đáng kể so với trước điều trị (14,6; $p < 0,001$), cho thấy ảnh hưởng cảm giác kéo dài. Độc tính da do tia xạ giảm nhẹ sau điều trị (26,6 so với 31,4 giữa liệu trình) nhưng vẫn cao hơn đáng kể so với trước xạ trị (8,1; $p < 0,001$). Đau miệng có xu hướng giảm (32,3), gần trở về mức

nền trước điều trị (28,3; $p \approx 0,01$). Khó khăn trong ăn uống nơi công cộng được cải thiện một phần (30,7 so với 34,7 giữa liệu trình), tuy nhiên vẫn cao hơn so với trước điều trị (24,6; $p < 0,01$). Ngược lại, tình trạng sút cân tiếp tục tiến triển nặng hơn đến cuối liệu trình (39,8 so với 34,9 giữa liệu trình và 26,5 trước điều trị; $p < 0,01$), phản ánh sự suy giảm dinh dưỡng kéo dài trong suốt quá trình điều trị.

Sau điều trị, CLCS có xu hướng cải thiện theo thời gian với phần lớn triệu chứng cấp tính thuyên giảm sau 3 tháng; tuy nhiên, một số vấn đề vẫn có thể kéo dài. Nghiên cứu trên 503 bệnh nhân UTĐC tại 15 quốc gia cho thấy CLCS tổng quát giảm tại thời điểm 3 tháng so với trước điều trị, nhưng cải thiện rõ vào tháng thứ 6 [135]. Triệu chứng khó nuốt và khô miệng theo thang đo QLQ-HN43 tăng lần lượt khoảng 8 và 6 điểm trong giai đoạn 3–6 tháng sau điều trị, đạt mức thay đổi có ý nghĩa lâm sàng [135]. Tương tự, một tổng quan hệ thống cho thấy phần lớn các triệu chứng đặc hiệu vùng đầu cổ (theo thang đo QLQ-HN35) đạt đỉnh trong hoặc ngay sau điều trị, sau đó hồi phục dần trong 1-2 năm sau điều trị [216]. Ví dụ, điểm rối loạn vị giác và khô miệng ở mức cao sau 3 tháng điều trị nhưng cải thiện dần trong 1–2 năm tiếp theo, dù không hồi phục hoàn toàn về mức trước điều trị [216]. Một nghiên cứu pilot trên bệnh nhân UTĐC sau điều trị cho thấy điểm số QLQ-HN43 tại thời điểm 5 năm thấp hơn so với lúc chẩn đoán ở hầu hết các lĩnh vực, phản ánh sự cải thiện về CLCS [217].

** Theo điểm Karnofsky*

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân UTĐC với điểm KPS ≤ 80 ghi nhận điểm số QLQ-HN43 cao hơn có ý nghĩa thống kê ở tất cả các lĩnh vực so với nhóm có KPS > 80 . Điều này phản ánh CLCS ở bệnh nhân UTĐC có điểm KPS ≤ 80 giảm đáng kể so với nhóm có điểm KPS > 80 . Một số nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn đã đánh giá mối liên quan giữa điểm toàn trạng KPS và CLCS do bệnh nhân tự báo cáo thông qua bộ câu hỏi QLQ-HN43.

Nhìn chung, các nghiên cứu này ghi nhận mối tương quan yếu giữa điểm KPS và các lĩnh vực của QLQ-HN43 ở bệnh nhân UTĐC. Cụ thể, nghiên cứu tại 28 bệnh viện thuộc 15 quốc gia ($n = 503$) cho thấy hệ số tương quan Pearson giữa KPS và hầu hết các vấn đề của QLQ-HN43 đều ở mức yếu; trong đó, 17/19 triệu chứng của QLQ-HN43 có hệ số tương quan với KPS ở mức $|r| < 0,4$. Điều này cho thấy chỉ số toàn trạng chỉ phản ánh một cách hạn chế CLCS do bệnh nhân tự báo cáo [218]. Từ kết quả này, nhóm tác giả kết luận rằng KPS không phù hợp làm mốc tham chiếu trong diễn giải thay đổi chất lượng cuộc sống do mối tương quan yếu với các lĩnh vực của QLQ-HN43. Một phân tích tiếp theo của cùng nhóm tác giả cũng cho kết quả tương tự: không có hệ số tương quan Pearson nào giữa KPS và các vấn đề của thang đo QLQ-HN43 đạt ngưỡng 0,70 [135]. Những kết quả này cho thấy, mặc dù thể trạng chung tốt thường đi kèm với CLCS chức năng cao hơn, nhưng không phản ánh đầy đủ các triệu chứng đặc hiệu vùng đầu cổ.

** Theo giai đoạn ung thư*

Ở nghiên cứu này, CLCS theo thang đo QLQ-HN43 giữa bệnh nhân ung thư giai đoạn IV và các giai đoạn trước đó khác biệt không có nghĩa thống kê. Ngược lại, một nghiên cứu đa trung tâm trên 129 bệnh nhân cho thấy ở nhóm giai đoạn IV có điểm số cao hơn ở 16/19 lĩnh vực so với nhóm giai đoạn I–III; ngoại trừ vấn đề về khớp vai, tiếp xúc xã hội và vấn đề về răng [219]. Nói cách khác, bệnh nhân UTĐC giai đoạn muộn có gánh nặng triệu chứng cao hơn trên hầu hết các lĩnh vực CLCS được đánh giá. Trong nghiên cứu trên, bệnh nhân UTĐC giai đoạn muộn thường có mức độ đau ở miệng nặng hơn, khó nuốt nhiều hơn và khô miệng/nước bọt quá khô rõ rệt hơn [219]. Bệnh nhân giai đoạn muộn cũng có điểm CLCS cao hơn về các vấn đề như ho, tổn thương da và sưng ở cổ (do tổn thương hạch bạch huyết hoặc phù bạch mạch) so với bệnh nhân giai đoạn sớm, vốn thường có khối u nhỏ hơn và phác đồ điều trị ít tích cực hơn.

Bên cạnh đó, sút cân – một chỉ số quan trọng phản ánh tình trạng dinh dưỡng và thường được ghi nhận qua QLQ-HN43 – có xu hướng nghiêm trọng hơn ở bệnh nhân UTĐC giai đoạn muộn. Nghiên cứu trên 34 bệnh nhân ung thư vòm họng cho thấy điểm sút cân tương quan thuận mức độ vừa với giai đoạn bệnh ($r = 0,562$; $p = 0,008$), phản ánh tác động cộng hưởng của khối u giai đoạn muộn và điều trị tích cực đối với cân nặng và tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân [220].

Bên cạnh các triệu chứng thể chất, CLCS về tâm lý – xã hội ở bệnh nhân UTĐC giai đoạn muộn cũng thấp hơn. Nhóm này thường có nhiều lo ngại về hình thể và mức độ hài lòng với ngoại hình thấp hơn. Điều này được phản ánh qua điểm vấn đề hình ảnh cơ thể tương quan thuận mức độ vừa với giai đoạn UTĐC ($r = 0,446$; $p = 0,043$) [220]. Vấn đề ăn uống xã hội (ngại ăn trước người khác hoặc giảm cảm giác ngon miệng) và vấn đề tình dục cũng nghiêm trọng hơn ở bệnh nhân UTĐC giai đoạn muộn, do tình trạng suy giảm chức năng và căng thẳng tâm lý lớn hơn mà nhóm bệnh nhân này phải đối mặt [219].

** Theo tình trạng nhiễm nấm miệng*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về CLCS theo thang QLQ-HN43 giữa bệnh nhân UTĐC có và không nhiễm nấm miệng. Tuy nhiên, tổn thương khoang miệng do nấm ảnh hưởng có ý nghĩa đến khả năng há miệng ($p < 0,05$).

Bệnh nhân UTĐC điều trị bằng xạ trị hoặc hóa xạ trị thường gặp nhiễm nấm miệng *Candida* miệng, gây đau miệng, cảm giác nóng rát, thay đổi vị giác và có nguy cơ dẫn đến nhiễm nấm toàn thân [172]. Trong nghiên cứu tiền cứu của Kiafi P. và cộng sự trên 74 bệnh nhân được xạ trị điều biến liều, các trường hợp nhiễm nấm *Candida* miệng trước xạ trị được điều trị dự phòng và nhiễm nấm miệng phát sinh trong quá trình xạ trị đều được điều trị kháng nấm [221]. Nhờ chiến lược chủ động này, không ghi nhận trường hợp nhiễm nấm miệng mất kiểm soát trong quá trình điều trị, qua đó loại trừ được tác động trực tiếp của nhiễm nấm lên CLCS. Mặc dù nghiên cứu không phân tích

trực tiếp mối liên quan giữa nhiễm nấm miệng và CLCS, kết quả vẫn nhấn mạnh ý nghĩa lâm sàng của việc kiểm soát nhiễm nấm *Candida* nhằm duy trì CLCS ở bệnh nhân UTĐC.

Dữ liệu hồi cứu của Saito H. và cộng sự cho thấy nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC được hóa xạ trị liên quan đến tình trạng nuốt khó nặng hơn, phải đặt ống nuôi ăn, qua đó ảnh hưởng gián tiếp đến CLCS và tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân [4]. Kết quả trên củng cố nhận định rằng nhiễm nấm miệng có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng được đánh giá theo thang đo QLQ-HN43 như vấn đề về nuốt, chán ăn và vấn đề ăn uống xã hội. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm CLCS ở bệnh nhân nhiễm nấm khoang miệng về các lĩnh vực khô miệng, đau ở miệng, cảm giác, ăn uống xã hội, sưng cổ, lo lắng sút cân cao hơn so với nhóm không nhiễm nấm (Bảng 3.31 và Bảng 3.32). Mặc dù chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nhưng có thể thấy nhiễm nấm khoang miệng đã làm cho các vấn đề này trở nên nghiêm trọng hơn so với những bệnh nhân không nhiễm nấm.

Cũng thông qua thang đo QLQ-HN43 cho thấy, điểm CLCS về các lĩnh vực khô miệng, đau ở miệng, cảm giác, ăn uống xã hội, giọng nói, lo lắng, vấn đề về da, sút cân và liền vết thương giảm từ cao nhất ở những bệnh nhân đã xạ trị nhiễm nấm khoang miệng, đến bệnh nhân đã xạ trị không nhiễm nấm khoang miệng và thấp nhất bệnh nhân chưa xạ trị. Điều này cũng đồng nghĩa CLCS về các lĩnh vực này thấp nhất ở bệnh nhân đã xạ trị nhiễm nấm khoang miệng, sau đó đến bệnh nhân đã xạ trị không nhiễm nấm khoang miệng và CLCS tốt nhất bệnh nhân chưa xạ trị.

Mặc dù không đánh giá trên bệnh nhân UTĐC, báo cáo loạt ca nhiễm nấm xâm lấn niêm mạc xoang (mucormycosis) ghi nhận sau khi nạo vét và tái tạo tổn thương do nấm, bệnh nhân cải thiện có ý nghĩa ở 10/19 điểm số của thang đo QLQ-HN43; nổi bật gồm triệu chứng đau miệng, khó há miệng, khó nói, khó nuốt, sút cân, khô miệng và vấn đề ăn uống xã hội [222]. Kết quả trên cho thấy việc điều trị triệt để nhiễm nấm vùng đầu cổ cải thiện nhiều chỉ

số CLCS do bệnh nhân tự báo cáo, đặc biệt ở các triệu chứng khoang miệng (đau miệng, nứt, khô miệng...). Tương tự ở bệnh nhân UTĐC, kiểm soát hiệu quả tình trạng nhiễm nấm miệng có thể góp phần cải thiện điểm số ở các lĩnh vực tương ứng của thang đo QLQ-HN43.

*** Hạn chế của nghiên cứu**

Mặc dù, nghiên cứu đã thu được nhiều kết quả quan trọng nhưng cũng bộc lộ một số điểm hạn chế đó là:

Thứ nhất, thiết kế nghiên cứu là mô tả cắt ngang nên chỉ phản ánh mối liên quan giữa các yếu tố mà chưa xác định được quan hệ nhân quả. Điều này khiến việc kết luận về vai trò của từng yếu tố nguy cơ hoặc tác động của nhiễm nấm lên chất lượng cuộc sống chỉ mang tính gợi ý, cần được kiểm chứng thêm bằng các nghiên cứu can thiệp hoặc theo dõi dọc.

Thứ hai, việc thu thập và nuôi cấy nấm có thể chịu ảnh hưởng của kỹ thuật lấy mẫu và phương pháp nuôi cấy. Một số chủng nấm khó mọc, mọc chậm khi nuôi cấy trên môi trường ChromAgar™ Candida có thể dẫn tới bị bỏ sót, làm giảm độ chính xác trong việc xác định thành phần loài. Bên cạnh đó, yếu tố như việc bệnh nhân sử dụng các thuốc súc miệng sát khuẩn trước khi lấy mẫu có thể ảnh hưởng đến kết quả phân lập nấm. Ngoài ra, nghiên cứu cũng chưa tiến hành khảo sát mức độ nhạy cảm của các chủng nấm phân lập được với các thuốc kháng nấm nên chưa có dữ liệu để đưa ra những khuyến nghị điều trị bằng các thuốc phù hợp.

Cuối cùng, đánh giá chất lượng cuộc sống chủ yếu dựa vào bảng hỏi tự báo cáo nên có thể bị sai lệch do yếu tố chủ quan của người tham gia, tình trạng thể chất và tinh thần trong quá trình điều trị. Cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế cũng làm giảm khả năng khái quát hóa kết quả cho quần thể bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ nói chung. Vì vậy, cần có những nghiên cứu đa trung tâm, quy mô lớn hơn và theo dõi dọc để khẳng định rõ hơn mối quan hệ giữa nhiễm nấm miệng và chất lượng cuộc sống ở nhóm bệnh nhân này.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu trên 156 bệnh nhân UTĐC, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Tỷ lệ nhiễm nấm, thành phần loài và một số yếu tố liên quan đến nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ

- Tỷ lệ nhiễm nấm miệng là 52,56% (82/156 bệnh nhân). Trong đó, 73 bệnh nhân (89,02%) chỉ nhiễm một loài nấm và 9 bệnh nhân (10,98%) đồng nhiễm từ 2-4 loài nấm. Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở nhóm đã hóa xạ trị đồng thời (64,91%) cao hơn nhóm chưa hóa xạ trị (45,45%).

- 16 loài nấm khác nhau đã được xác định: chiếm tỷ lệ cao nhất là *C. albicans* (62,77%), các loài non-*C. albicans* chiếm tỷ lệ 37,23%. Trong số các loài non-*C. albicans*, có 4 loài lần đầu phân lập từ người bệnh tại Việt Nam là *C. quercitrusa*, *C. ethanolica*, *C. intermedia* và *D. nepalensis*. 20 trình tự ITS1-5.8S-ITS2 của 16 loài đã được đăng ký và cấp mã số trên ngân hàng gen.

- Trong nghiên cứu này, hóa xạ trị đồng thời là yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm nấm khoang miệng ở bệnh nhân UTĐC lên 2,07 lần.

2. Ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm miệng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời

- Ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC đến CLCS theo thang đo QLQ-C30:

- + Bệnh nhân UTĐC nhiễm nấm miệng có điểm CLCS lĩnh vực tài chính thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không nhiễm nấm miệng.

- + Ở những bệnh nhân chưa hóa xạ trị đồng thời, nhóm có nhiễm nấm miệng có điểm CLCS các lĩnh vực triệu chứng táo bón và tiêu chảy thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không nhiễm nấm.

- + Trong các BN nhiễm nấm miệng, nhóm đã hóa xạ trị có điểm CLCS thấp hơn ở 3/5 lĩnh vực chức năng (thể chất, vai trò, cảm xúc) và cao hơn ở

5/8 triệu chứng (mệt mỏi, buồn nôn/nôn, đau, chán ăn, tiêu chảy) so với nhóm chưa hóa xạ trị.

+ Trong các BN không nhiễm nấm miệng, nhóm đã hóa xạ trị có điểm CLCS thấp hơn ở 2/5 lĩnh vực chức năng (thể chất và cảm xúc) và cao hơn ở 4/8 triệu chứng (mệt mỏi, buồn nôn/nôn, đau và chán ăn) so với nhóm chưa hóa xạ trị.

- *Ảnh hưởng của tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân UTĐC đến CLCS theo thang đo QLQ-HN43:*

+ Nhiễm nấm miệng ảnh hưởng có ý nghĩa tới việc há miệng của bệnh nhân UTĐC.

+ Trong các BN nhiễm nấm miệng, điểm CLCS ở 14/19 lĩnh vực của nhóm bệnh nhân đã hóa xạ trị đồng thời cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chưa hóa xạ trị.

+ Trong các BN không nhiễm nấm miệng: điểm CLCS ở 10/19 lĩnh vực của nhóm bệnh nhân đã hóa xạ trị cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chưa hóa xạ trị.

+ Nhiễm nấm ở bệnh nhân UTĐC đã hóa xạ trị đồng thời làm CLCS trở nên trầm trọng hơn.

KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả nghiên cứu thu được, nhóm nghiên cứu đề xuất một số kiến nghị sau:

- Với tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ khá cao (52,6%) và tình trạng nhiễm nấm làm suy giảm nghiêm trọng hơn chất lượng cuộc sống của bệnh nhân hóa xạ trị đồng thời. Do đó, trong quá trình hóa xạ trị, cần thực hiện xét nghiệm định kỳ nhằm phát hiện sớm tình trạng nhiễm nấm khoang miệng. Đồng thời, tăng cường hướng dẫn bệnh nhân thực hiện vệ sinh và chăm sóc răng miệng đúng cách để giảm thiểu nguy cơ nhiễm nấm.

- Định kỳ đánh giá tổng trạng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân bằng thang đo QLQ-C30 kết hợp QLQ-HN43, giúp phản ánh toàn diện tình trạng sức khỏe, làm cơ sở cho theo dõi tiến triển bệnh và điều chỉnh quyết định điều trị phù hợp.

- Tiếp tục thực hiện các nghiên cứu theo dõi dọc để đánh giá hiệu quả các biện pháp dự phòng nhiễm nấm miệng, dự phòng tổn thương niêm mạc miệng, cũng như hiệu quả của các can thiệp dinh dưỡng chủ động và sự thay đổi vi sinh - lâm sàng khoang miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ trong và sau quá trình hóa xạ trị.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Cho tới thời điểm hiện tại, nghiên cứu này là một trong những công trình hiếm hoi tại Việt Nam khảo sát có hệ thống về tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ. Việc xác định tỷ lệ nhiễm nấm miệng đã cung cấp bằng chứng dịch tễ học quan trọng, phản ánh thực trạng nhiễm nấm ở nhóm bệnh nhân đặc thù có nhiều yếu tố nguy cơ. Kết quả này không chỉ góp phần bổ sung dữ liệu còn thiếu hụt trong nước mà còn giúp so sánh, đối chiếu với các báo cáo quốc tế, qua đó định vị được mức độ gánh nặng của bệnh nấm miệng trên bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ tại Việt Nam.

- Nghiên cứu này đã sử dụng cả phương pháp hình thái và sinh học phân tử trong định danh các loài nấm phân lập được. Đặc biệt, có một số loài nấm men lần đầu tiên được phân lập và báo cáo tại Việt Nam. Điều này mở rộng hiểu biết về đa dạng các chủng loại vi sinh vật gây bệnh trong khoang miệng của người bệnh ung thư. Phát hiện này có ý nghĩa khoa học và thực tiễn trong chẩn đoán, điều trị và giám sát dịch tễ học các chủng nấm mới nổi.

- Nghiên cứu này cho thấy, hóa xạ trị đồng thời là yếu tố có liên quan chặt chẽ với tình trạng nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ. Kết quả cho thấy vai trò của hóa xạ trị đồng thời trong việc làm thay đổi môi trường vi sinh và miễn dịch tại khoang miệng, qua đó gia tăng nguy cơ nhiễm nấm. Phát hiện này giúp định hướng lựa chọn các biện pháp dự phòng, phát hiện sớm và quản lý bệnh nấm miệng ở nhóm bệnh nhân UTĐC trước, trong và sau điều trị hóa xạ trị.

- Lần đầu tiên đánh giá ảnh hưởng của nhiễm nấm miệng tới chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân UTĐC tại Việt Nam bằng các thang đo quốc tế là EORTC QLQ-C30 và QLQ-HN43. Kết quả này góp phần định hướng các chiến lược chăm sóc hỗ trợ toàn diện trong điều trị ung thư vùng đầu cổ.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Trần Đình Thiết, Nguyễn Văn Ba, Đỗ Thanh Hòa, Đỗ Ngọc Ánh (2025). Ảnh hưởng của hóa xạ trị đồng thời có điều biến liều và nhiễm nấm khoang miệng tới chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ sử dụng thang đo QLQ-HN43. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*, 50(8): 172-180
2. Tran Dinh Thiet, Vu Anh Hai, Nguyen Van Ba, Dang Duy Cuong, Hoang Dao Chinh, Pham Dinh Khanh, Nguyen Thi Nhu Quynh, Do Ngoc Anh (2025). Prevalence of oral fungal colonization and associated factors in patients with head and neck cancer: A cross-sectional study at four tertiary hospitals in Hanoi, Vietnam. *Vietnam Journal of Preventive Medicine*, 35(5): .

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Florimond M., Duong L.T., Lours E., et al. (2024). Oral Health in Patients with History of Head and Neck Cancer: Complexity and Benefits of a Targeted Oral Healthcare Pathway, *Current Oncology Reports*, 26(3): 258-271.
2. Barsouk A., Aluru J.S., Rawla P., et al. (2023). Epidemiology, risk factors, and prevention of head and neck squamous cell carcinoma, *Medical Sciences*, 11(2): 42.
3. Mery B., Rancoule C., Guy J.-B., et al. (2017). Preclinical models in HNSCC: A comprehensive review, *Oral oncology*, 65: 51-56.
4. Saito H., Shodo R., Yamazaki K., et al. (2020). The association between oral candidiasis and severity of chemoradiotherapy-induced dysphagia in head and neck cancer patients: A retrospective cohort study, *Clinical and translational radiation oncology*, 20: 13-18.
5. Busetto M., Fusco V., Corbella F., et al. (2013). Predictive factors for oropharyngeal mycosis during radiochemotherapy for head and neck carcinoma and consequences on treatment duration. Results of mycosis in radiotherapy (MIR): A prospective longitudinal study, *Radiotherapy and oncology*, 109(2): 303-310.
6. Gomes M.d.C.M.F., Ferreira P.M.d.V., Almeida A.C.S.M., et al. (2025). Dysphagia, nutritional status, and quality of life in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy alone or combined with chemotherapy: an observational study, *BMC Cancer*, 25(1): 416.
7. Liao L.J., Hsu W.L., Lo W.C., et al. (2019). Health-related quality of life and utility in head and neck cancer survivors, *BMC Cancer*, 19(1): 425.
8. Võ Lê Uyên, Trần Thụy Diệu Thùy, Lê Quốc Tuấn (2022). Khảo sát chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư giai đoạn III, IV theo bộ công cụ

QLQ-30 tại khoa ung bướu Bệnh viện Đà Nẵng, *Tạp chí học Việt Nam*, 520(Số chuyên đề tháng 11): 642-651.

9. Anitha K.P. (2012). Fungal infections of the oral mucosa, *Indian Journal of Dental Research*, 23(5): 650-659.
10. Akpan A., Morgan R. (2002). Oral candidiasis, *Postgrad Med J*, 78(922): 455-459.
11. Monsen R.E., Kristoffersen A.K., Gay C.L., et al. (2023). Identification and susceptibility testing of oral candidiasis in advanced cancer patients, *BMC Oral Health*, 23(1): 223.
12. Hahn-Ast C., Glasmacher A., Mückter S., et al. (2010). Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(4): 761-768.
13. Lalla R.V., Latortue M.C., Hong C.H., et al. (2010). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy, *Supportive Care in Cancer*, 18(8): 985-992.
14. Farah C., Lynch N., McCullough M. (2010). Oral fungal infections: an update for the general practitioner, *Australian dental journal*, 55: 48-54.
15. Mai Anh Lợi, Lê Thành Đồng, Nguyễn Khắc Lực và cs (2017). Tỷ lệ nhiễm nấm ở miệng bệnh nhân ung thư điều trị tại Bệnh viện 103 và Bệnh viện Thống Nhất năm 2015-2017, *Tạp chí Phòng chống bệnh Sốt rét và các bệnh Ký sinh trùng*, 5(101): 67-72.
16. Tôn Nữ Phương Anh, Nguyễn Thị Lệ Quyên, Ngô Thị Minh Châu (2023). Khảo sát đặc điểm nhiễm nấm Candida ở niêm mạc miệng bệnh nhân đang điều trị tại Khoa Ung bướu, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, *Truyền nhiễm Việt Nam*, Số đặc biệt 02(42): 91-95.

17. Centuori S.M., Caulin C., Bauman J.E. (2021). Precision and Immunoprevention Strategies for Tobacco-Related Head and Neck Cancer Chemoprevention, *Current Treatment Options in Oncology*, 22(6): 52.
18. Paul S., Acharyya S., Roy K., et al. (2024). Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy versus Chemoradiotherapy in Locally Advanced HNSCC-A Retrospective study in a Medical College in West Bengal India-An Updated Version, *European Journal of Cardiovascular Medicine*, 14: 417-421.
19. Hashim D., Genden E., Posner M., et al. (2019). Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden, *Annals of Oncology*, 30(5): 744-756.
20. International Agency for Research on Cancer (2024). Viet Nam fact sheet: Global Cancer Observatory (GLOBOCAN 2022).
21. Deutsch F., Tran N.H., Pham D.X., et al. (2024). Trends in head and neck cancer incidence in Ho Chi Minh City, Vietnam between 1996 and 2015, *Cancer Epidemiology*, 93: 102686.
22. Fillion E.J., McClure L.A., Huang D., et al. (2010). Higher incidence of head and neck cancers among Vietnamese American men in California, *Head & neck*, 32(10): 1336-1344.
23. Mowery A., Conlin M., Clayburgh D. (2020). Increased risk of head and neck cancer in Agent Orange exposed Vietnam Era veterans, *Oral oncology*, 100: 104483.
24. Monaghan N.P., Duckett K.A., Nguyen S.A., et al. (2025). Agent Orange and head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis, *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, 11(01): 138-146.

25. Pai S.I., Westra W.H. (2009). Molecular Pathology of Head and Neck Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Treatment, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 4(1): 49-70.
26. Morford K.L., Tetrault J.M., O'Connor P.G. (2025). Alcohol and Cancer Risk, *JAMA*, 334(10): 908-909.
27. Justice A.C. (2021). Alcohol and the global burden of cancer: what are we missing?, *The lancet oncology*, 22(8): 1048-1049.
28. Gupta P.C., Ray C.S. (2004). Epidemiology of betel quid usage, *Ann Acad Med Singap*, 33(4 Suppl): 31-36.
29. Sabatini M.E., Chiocca S. (2020). Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers, *British journal of cancer*, 122(3): 306-314.
30. Wai Chan J.Y. (2013). The Role of Plasma Epstein – Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Carcinoma, *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis*, S5.
31. Tsao S.W., Tsang C.M. (2017). Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma, 372(1732).
32. Binazzi A., Ferrante P., Marinaccio A. (2015). Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis, *BMC Cancer*, 15(1): 49.
33. Sinha S., Winters R., Gajra A. (2025). Nasopharyngeal Cancer, *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)*.
34. Ng S.H., Chan S.C., Yen T.C., et al. (2009). Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 36(1): 12-22.
35. Tang L., Chen Q., Guo S., et al. (2014). The impact of plasma epstein–barr virus DNA and fibrinogen on nasopharyngeal carcinoma prognosis: an observational study, *British journal of cancer*, 111(6): 1102-1111.

36. National Comprehensive Cancer Network (2025). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers (Version 4.2025).
37. Galluzzi L., Vitale I., Michels J., et al. (2014). Systems biology of cisplatin resistance: past, present and future, *Cell Death & Disease*, 5(5): e1257-e1257.
38. Dasari S., Bernard Tchounwou P. (2014). Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action, *European Journal of Pharmacology*, 740: 364-378.
39. Noronha V., Joshi A., Patil V.M., et al. (2018). Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial, *Journal of clinical oncology*, 36(11): 1064-1072.
40. Kloska S.M., Kloska A. (2025). Comparison of Weekly and Triweekly Cisplatin Regimens in the Treatment of Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Cancers*, 17(9): 1444.
41. Ang K.K., Zhang Q., Rosenthal D.I., et al. (2014). Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522, *Journal of clinical oncology*, 32(27): 2940-2950.
42. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., et al. (2010). Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival, *The lancet oncology*, 11(1): 21-28.
43. Wong H.M. (2014). Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy, *The Scientific World Journal*, 2014: 1-14.

44. Sciubba J.J., Goldenberg D. (2006). Oral complications of radiotherapy, *The lancet oncology*, 7(2): 175-183.
45. Eisbruch A., Kim H.M., Terrell J.E., et al. (2001). Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer, *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 50(3): 695-704.
46. Sroussi H.Y., Epstein J.B., Bensadoun R.J., et al. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis, *Cancer Medicine*, 6(12): 2918-2931.
47. van der Geer S.J., van Rijn P.V., Kamstra J.I., et al. (2019). Criterion for trismus in head and neck cancer patients: a verification study, *Supportive Care in Cancer*, 27(3): 1129-1137.
48. Kirkpatrick J.P., Van Der Kogel A.J., Schultheiss T.E. (2010). Radiation dose–volume effects in the spinal cord, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(3): S42-S49.
49. Mayo C., Yorke E., Merchant T.E. (2010). Radiation associated brainstem injury, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(3): S36-S41.
50. Mayo C., Martel M.K., Marks L.B., et al. (2010). Radiation dose–volume effects of optic nerves and chiasm, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(3): S28-S35.
51. Rancati T., Schwarz M., Allen A.M., et al. (2010). Radiation dose–volume effects in the larynx and pharynx, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(3): S64-S69.
52. Chow J.C., Cheung K.-M., Cheung G.T., et al. (2022). Dose-volume predictors of post-radiation primary hypothyroidism in head and neck

cancer: A systematic review, *Clinical and translational radiation oncology*, 33: 83-92.

53. Toscano N., Holtzclaw D., Hargitai I., et al. (2009). Oral implications of cancer chemotherapy, *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*, 1: 51-69.
54. Treister N., Sonis S. (2007). Mucositis: biology and management, *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, 15(2): 123-129.
55. Hong C.H., daFonseca M. (2008). Considerations in the Pediatric Population with Cancer, *Dent Clin North Am*, 52(1): 155-181.
56. Chaimberg K.H., Cravero J.P. (2004). Mucositis and Airway Obstruction in a Pediatric Patient:, *Anesthesia & Analgesia*, 99(1): 59-61.
57. Panghal M., Kaushal V., Kadayam S., et al. (2012). Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols, *BMC oral health*, 12(1): 22.
58. Khan S., Hong H., Bass S., et al. (2024). Comparison of fungal vs bacterial infections in the medical intensive liver unit: Cause or corollary for high mortality?, *World Journal of Hepatology*, 16(3): 379.
59. Crawford J., Herndon D., Gmitter K., et al. (2024). The impact of myelosuppression on quality of life of patients treated with chemotherapy, *Future Oncology*, 20(21): 1515-1530.
60. Herrstedt J., Clark-Snow R., Ruhlmann C., et al. (2024). 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced nausea and vomiting, *ESMO open*, 9(2): 102195.
61. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Bleeker J., et al. (2020). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update, *Journal of clinical oncology*, 38(28): 3325-3348.

62. Chattaraj A., Syed M.P., Low C.A., et al. (2023). Cisplatin-induced ototoxicity: a concise review of the burden, prevention, and interception strategies, *JCO Oncology Practice*, 19(5): 278-283.
63. Sikking C., Niggebrugge-Mentink K.L., van der Sman A.E., et al. (2024). Hydration methods for cisplatin containing chemotherapy: a systematic review, *The Oncologist*, 29(2): e173-e186.
64. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A., et al. (2004). Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck, *New England Journal of Medicine*, 350(19): 1937-1944.
65. Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., et al. (2012). Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 84(5): 1198-1205.
66. Redding S.W., Zellars R.C., Kirkpatrick W.R., et al. (1999). Epidemiology of Oropharyngeal *Candida* Colonization and Infection in Patients Receiving Radiation for Head and Neck Cancer, *Journal of Clinical Microbiology*, 37(12): 3896-3900.
67. Jayachandran A.L., Katragadda R., Thyagarajan R., et al. (2016). Oral Candidiasis among cancer patients attending a tertiary Care Hospital in Chennai, South India: an evaluation of Clinicomycological association and antifungal susceptibility pattern, *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2016(1): 8758461.
68. de Freitas E.M., Nobre S.A., de Oliveira Pires M.B., et al. (2013). Oral *Candida* species in head and neck cancer patients treated by radiotherapy, *Auris Nasus Larynx*, 40(4): 400-404.

69. Taylor M., Brizuela M., Raja A. (2025). Oral Candidiasis, *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL).*
70. Nishii M., Soutome S., Kawakita A., et al. (2020). Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas: a retrospective multicenter study of 326 patients, *Supportive Care in Cancer*, 28(3): 1069-1075.
71. Hato H., Sakata K.-i., Sato J., et al. (2022). Factor associated with oral candidiasis caused by co-infection of *Candida albicans* and *Candida glabrata*: A retrospective study, *Journal of Dental Sciences*, 17(3): 1458-1461.
72. Vila T., Sultan A.S., Montelongo-Jauregui D., et al. (2020). Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity, *Journal of Fungi*, 6(1): 15.
73. Maheronnaghsh M., Fatahinia M., Dehghan P., et al. (2020). Identification of *Candida* species and antifungal susceptibility in cancer patients with oral lesions in Ahvaz, Southern West of Iran, *Advanced Biomedical Research*, 9(1): 50.
74. Ramla S., Sharma V., Patel M. (2016). Influence of cancer treatment on the *Candida albicans* isolated from the oral cavities of cancer patients, *Supportive Care in Cancer*, 24(6): 2429-2436.
75. Jain M., Shah R., Chandolia B., et al. (2016). The Oral Carriage of *Candida* in Oral Cancer Patients of Indian Origin Undergoing Radiotherapy and/or Chemotherapy, *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 10(2): ZC17-ZC20.
76. Jham B.C., Reis P.M., Miranda E.L., et al. (2008). Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy, *Clinical Oral Investigations*, 12(1): 19-24.

77. Talapko J., Juzbašić M., Matijević T., et al. (2021). *Candida albicans* - the virulence factors and clinical manifestations of infection, *Journal of Fungi*, 7(2): 79.
78. Singh G.K., Capoor M.R., Nair D., et al. (2017). Spectrum of fungal infection in head and neck cancer patients on chemoradiotherapy, *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 29(1): 33-37.
79. Ghodsi S., Nikaeen M., Aboutalebian S., et al. (2025). Prevalence of fungi and their antifungal and disinfectant resistance in hospital environments: insights into combating nosocomial mycoses, *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 14(1): 37.
80. Lewis M.A.O., Williams D.W. (2017). Diagnosis and management of oral candidosis, *Br Dent J*, 223(9): 675-681.
81. Sharifi M., Badiie P., Abastabar M., et al. (2023). A 3-year study of *Candida* infections among patients with malignancy: etiologic agents and antifungal susceptibility profile, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13: 1152552.
82. Fourie J., Khammissa R., Ballyram R., et al. (2016). Oral candidosis: an update on diagnosis, aetiopathogenesis and management: clinical review, *South African Dental Journal*, 71(7): 314-318.
83. Patil S., Rao R.S., Majumdar B., et al. (2015). Clinical Appearance of Oral *Candida* Infection and Therapeutic Strategies, *Frontiers in Microbiology*, Volume 6 - 2015.
84. Armstrong A.W., Blauvelt A., Mrowietz U., et al. (2022). A Practical Guide to the Management of Oral Candidiasis in Patients with Plaque Psoriasis Receiving Treatments That Target Interleukin-17, *Dermatology and Therapy*, 12(3): 787-800.

85. Garcia-Cuesta C., Sarrion-Pérez M.G., Bagán J.V. (2014). Current treatment of oral candidiasis: A literature review, *J Clin Exp Dent*, 6(5): e576-582.
86. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., et al. (2015). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, 62(4): e1-e50.
87. Lu S.-Y. (2021). Oral Candidosis: Pathophysiology and Best Practice for Diagnosis, Classification, and Successful Management, *Journal of Fungi*, 7(7): 555.
88. Li P., Yu X., Chen C., et al. (2025). Efficacy of probiotics for oral candidiasis management: a systematic review, *BMC Oral Health*, 25(1): 1067.
89. Lass-Flörl C., Kanj S.S., Govender N.P., et al. (2024). Invasive candidiasis, *Nature Reviews Disease Primers*, 10(1): 20.
90. Perfect J.R. (2017). The antifungal pipeline: a reality check, *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(9): 603-616.
91. Sheehan D.J., Hitchcock C.A., Sibley C.M. (1999). Current and emerging azole antifungal agents, *Clin Microbiol Rev*, 12(1): 40-79.
92. Maertens J.A. (2004). History of the development of azole derivatives, *Clinical Microbiology and Infection*, 10: 1-10.
93. Worthington H.V., Clarkson J.E., Khalid T., et al. (2010). Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment, *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
94. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., et al. (2009). Clinical Practice Guidelines for the Management Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, 48(5): 503-535.

95. Nicolatou-Galitis O., Velegraki A., Sotiropoulou-Lontou A., et al. (2006). Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy, *Supportive Care in Cancer*, 14(1): 44-51.
96. Bensadoun R.-J., Patton L.L., Lalla R.V., et al. (2011). Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011, *Supportive Care in Cancer*, 19(6): 737-744.
97. World Health Organization (2012). WHOQOL Measuring Quality of Life.
98. World Health Organization (1998). Health promotion glossary.
99. Fairclough D.L. (1998). Quality of life, cancer investigation, and clinical practice, *Cancer investigation*, 16(7): 478-484.
100. Wotherspoon R., Kanatas A., Rogers S. (2018). Review of HaNDLE-on-QoL: a database of published papers that use questionnaires to report quality of life in patients with cancer of the head and neck, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 56(2): e5-e9.
101. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., et al. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology, *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5): 365-376.
102. Nolte S., Liegl G., Petersen M., et al. (2019). General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States, *European journal of cancer*, 107: 153-163.
103. Piccinin C., Aaronson N.K., Bjordal K., et al. (2025). Flexibility in patient-reported outcome and health-related quality of life measurement:

The EORTC Quality of Life Group measurement strategy, *European journal of cancer*, 220: 1153-92.

104. Bjordal K., Hammerlid E., Ahlner-Elmqvist M., et al. (1999). Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35, *Journal of clinical oncology*, 17(3): 1008-1008.
105. Hammerlid E., Adnan A., Silander E. (2017). Population-based reference values for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck module, *Head & neck*, 39(10): 2036-2047.
106. Singer S., Amdal C.D., Hammerlid E., et al. (2019). International validation of the revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: phase IV, *Head & neck*, 41(6): 1725-1737.
107. Kuliš D., Bottomley A., Velikova G., et al. (2017). EORTC Quality Of Life Group: Translation procedure (Fourth Edition).
108. Johnson C., Aaronson N., Blazeby J.M., et al. (2011). EORTC Quality Of Life Group: Guidelines for developing questionnaire modules (Fourth Edition).
109. Bulacio L., Paz M., Ramadán S., et al. (2012). Oral infections caused by yeasts in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Identification of the yeasts and evaluation of their antifungal susceptibility, *Journal de mycologie medicale*, 22(4): 348-353.
110. Suryawanshi H., Ganvir S.M., Hazarey V.K., et al. (2012). Oropharyngeal candidosis relative frequency in radiotherapy patient for head and neck cancer, *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 16(1): 31-37.

111. Kamath J.S., Kini R., Shetty A.K., et al. (2017). Effect of IMRT and three-dimensional conformal radiotherapy on oral Candida colonization: A comparative study, *Journal of Oral Research and Review*, 9(2): 51-55.
112. de Vasconcellos Ferreira P.M., Gomes M.d.C.M.F., Almeida A.C.S.M., et al. (2023). Evaluation of oral mucositis, candidiasis, and quality of life in patients with head and neck cancer treated with a hypofractionated or conventional radiotherapy protocol: a longitudinal, prospective, observational study, *Head & Face Medicine*, 19(1): 7.
113. Langendijk J.A., Doornaert P., Leeuw I.M.V.-d., et al. (2008). Impact of Late Treatment-Related Toxicity on Quality of Life Among Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiotherapy, *Journal of clinical oncology*, 26(22): 3770-3776.
114. Verdonck-de Leeuw I.M., Buffart L.M., Heymans M.W., et al. (2014). The course of health-related quality of life in head and neck cancer patients treated with chemoradiation: a prospective cohort study, *Radiotherapy and oncology*, 110(3): 422-428.
115. Curran D., Giralt J., Harari P.M., et al. (2007). Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab, *Journal of clinical oncology*, 25(16): 2191-2197.
116. Wan L.S., Lee T.-F., Chien C.-Y., et al. (2011). Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires, *BMC Cancer*, 11(1): 128.
117. de Graeff A., de Leeuw J.R.J., Ros W.J., et al. (2000). Long-term quality of life of patients with head and neck cancer, *The laryngoscope*, 110(1): 98-106.

118. Samim F., Epstein J.B., Zumsteg Z.S., et al. (2016). Oral and dental health in head and neck cancer survivors, *Cancers of the Head & Neck*, 1(1): 14.
119. Rupe C., Gioco G., Almadori G., et al. (2022). Oral Candida spp. colonisation is a risk factor for severe oral mucositis in patients undergoing radiotherapy for head & neck cancer: results from a multidisciplinary mono-institutional prospective observational study, *Cancers*, 14(19): 4746.
120. Bhutani R., Singh R., Mishra A., et al. (2024). The adverse impact of chemo-radiotherapy on the quality of life of oral cancer patients: A review, *Oral Oncology Reports*, 10: 100544.
121. Pai R.R., Banerjee S., George L.S., et al. (2025). Impact of an oral care intervention protocol on oral health outcomes in head and neck cancer patients undergoing radiation or chemoradiation therapy, *BMC oral health*, 25(1): 539.
122. Nguyen B.V.G., Nguyen H.H.N., Vo T.-H., et al. (2024). Prevalence and drug susceptibility of clinical Candida species in nasopharyngeal cancer patients in Vietnam, *One Health*, 18: 100659.
123. Nguyễn Thị Khánh Hà, Sherry L.P., Nguyễn Thị Hồng (2016). Chất lượng sống bệnh nhân ung thư hốc miệng trước điều trị tại Bệnh viện Ung bướu TP.HCM năm 2013, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 20(2): 138-145.
124. Bùi Thế Anh (2019). Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư thanh quản trước và sau phẫu thuật, *Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội*.
125. Trần Hùng (2024). Đánh giá kết quả hóa xạ trị và chất lượng cuộc sống ở người bệnh ung thư vòm mũi họng tại Bệnh viện K, *Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội*.

126. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al. (2017). *AJCC cancer staging manual*, Vol. 1024, Springer.
127. Colevas A.D., Yom S.S., Pfister D.G., et al. (2018). NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018, *J Natl Compr Canc Netw*, 16(5): 479-490.
128. Lwanga S.K., Lemeshow S. (1991), Sample size determination in health studies : a practical manual, World Health Organization.
129. Bioprep Microbiology (2025). CHROMagar Poster.
130. Mirhendi H., Makimura K., Khoramizadeh M., et al. (2006). A one-enzyme PCR-RFLP assay for identification of six medically important *Candida* species, *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 47(3): 225-229.
131. Anh D.N., Hung D.N., Tien T.V., et al. (2021). Prevalence, species distribution and antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing vaginal discharge among symptomatic non-pregnant women of reproductive age at a tertiary care hospital, Vietnam, *BMC Infectious Diseases*, 21(1): 523.
132. Romeo O., Criseo G. (2008). First molecular method for discriminating between *Candida africana*, *Candida albicans*, and *Candida dubliniensis* by using hwp1 gene, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 62(2): 230-233.
133. Chaukar D., Das A., Deshpande M., et al. (2005). Quality of life of head and neck cancer patient: validation of the European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30 and European organization for research and treatment of cancer QLQ-H&N35 in Indian patients, *Indian J Cancer*, 42(4): 178-184.
134. De Ligt K., Aaronson N., Liegl G., et al. (2023). Updated normative data for the EORTC QLQ-C30 in the general Dutch population by age and

- sex: a cross-sectional panel research study, *Quality of Life Research*, 32(9): 2477-2487.
135. Singer S., Hammerlid E., Tomaszewska I.M., et al. (2024). The european organisation for research and treatment of cancer head and neck cancer module (EORTC QLQ-HN43): Estimates for minimal important difference and minimal important change, *European journal of cancer*, 212: 115062.
136. Fayers P., Aaronson N.K., Bjordal K., et al. (2001). *EORTC QLQ-C30 scoring manual*, European Organisation for research and treatment of cancer.
137. World Health Organization (1979). WHO handbook for reporting results of cancer treatment, WHO offset publication No. 48: 16-17.
138. Bộ Y tế (2022). Quyết định số 1832/QĐ-BYT ngày 01/7/2022 của Bộ Y tế về việc ban hành tài liệu Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học.
139. Viện huyết học truyền máu Trung ương (2021). Ý nghĩa các chỉ số xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu.
140. Bộ Y tế (2018). Quyết định 7034/QĐ-BYT ngày 21/11/2018 của Bộ Y tế về việc ban hành tài liệu Hướng dẫn Quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh.
141. National Center for Biotechnology Information (2025). BLAST: Basic Local Alignment Search Tool.
142. Nguyễn Thị Minh Linh, Nguyễn Trung Hậu (2022). Khảo sát độc tính và đáp ứng ban đầu của hóa xạ đồng thời bằng Cisplatin trong điều trị ung thư đầu cổ tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh năm 2020, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 519(10 - Số chuyên đề): 41-53.
143. Phạm Nguyên Tường (2019). Đánh giá kết quả xạ trị điều biến liều các ung thư biểu mô vảy đầu-cổ, *Tạp chí Y học Lâm sàng*, 55: 12-17.

144. Keziah S.V., Dharman S., Maragathavalli G. (2022). Assessment of onset and progression of chemoradiotherapy induced oral complications in head and neck cancer patients-a prospective study, *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 34(3): 246-253.
145. Hashim D., Sartori S., Vecchia C.L., et al. (2017). Hormone factors play a favorable role in female head and neck cancer risk, *Cancer Medicine*, 6(8): 1998-2007.
146. Dittberner A., Friedl B., Wittig A., et al. (2020). Gender disparities in epidemiology, treatment, and outcome for head and neck cancer in Germany: a population-based long-term analysis from 1996 to 2016 of the Thuringian Cancer Registry, *Cancers*, 12(11): 3418.
147. Luo Z., Ye R., Yin M. (2024). Global Burden and Gender Disparities in Head and Neck Cancers Among Adults Aged 40-64, 1990-2021: A Systematic Analysis from the Global Burden of Disease Study 2021, *Available at SSRN 4971476*.
148. Lâm Đông Phong, Hoàng Đức Kiệt, Trần Thanh Phương (2022). Đặc điểm phân bố hạch di căn sau họng và các vùng cổ khác trong ung thư vòm họng trên chụp cộng hưởng từ, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 150(2): 174-181.
149. Hồ Xuân Trung, Nguyễn Thêm (2024). Khảo sát di căn hạch nhóm II, III, IV trong ung thư thanh quản được phẫu thuật tại Bệnh viện Đà Nẵng, *Tạp chí Tai Mũi Họng Việt Nam*, 69(66): 65-69.
150. Worsham M.J., Divine G., Kittles R.A. (2011). Race as a social construct in head and neck cancer outcomes, *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 144(3): 381-389.
151. Hà Ngọc Chiêu, Lê Thị Thuỳ Linh (2025). Thực trạng và một số yếu tố liên quan với tình trạng vệ sinh răng miệng trên bệnh nhân sau xạ trị ung

thư đầu cổ tại Bệnh viện K năm 2023-2024, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 550(1): 261-265.

152. Pinar T., Akdur R., Tuncbilek A., et al. (2007). The relationship between occupations and head and neck cancers, *Journal of the National Medical Association*, 99(1): 64.
153. Stanford-Moore G., Bradshaw P.T., Weissler M.C., et al. (2018). Interaction between known risk factors for head and neck cancer and socioeconomic status: the Carolina Head and Neck Cancer Study, *Cancer causes & control*, 29: 863-873.
154. Pereira N.F., López R.M., Toporcov T.N., et al. (2020). Association between oral hygiene and head and neck cancer in Brazil, *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 23: e200094.
155. Oruç Z., Büyükbayram M.E., Kaplan M.A., et al. (2016). Effects of educational status and the living environment on the prognosis of head and neck squamous cell carcinoma, *Journal of Oncological Sciences*, 2(2-3): 77-81.
156. Bøje C.R., Dalton S.O., Grønberg T.K., et al. (2013). The impact of comorbidity on outcome in 12 623 Danish head and neck cancer patients: a population based study from the DAHANCA database, *Acta Oncologica*, 52(2): 285-293.
157. Bøje C.R., Dalton S.O., Primdahl H., et al. (2014). Evaluation of comorbidity in 9388 head and neck cancer patients: a national cohort study from the DAHANCA database, *Radiotherapy and oncology*, 110(1): 91-97.
158. Logan H.L., Fillingim R.B., Bartoshuk L.M., et al. (2010). Smoking status and pain level among head and neck cancer patients, *The Journal of Pain*, 11(6): 528-534.

159. Conlon M., Santi S., Meigs M., et al. (2020). Cigarette-smoking characteristics and interest in cessation in patients with head-and-neck cancer, *Current Oncology*, 27(5): e478.
160. Van Heest T., Rubin N., Khariwala S.S. (2022). Persistent tobacco use after treatment for head and neck cancer, *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 148(7): 597-603.
161. Chen J.L.Y., Shen C.W., Wang C.C., et al. (2019). Impact of smoking cessation on clinical outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving curative chemoradiotherapy: a prospective study, *Head & neck*, 41(9): 3201-3210.
162. Shafique S., Siddique H., Rahim R.G., et al. (2024). Relationship of Oral Hygiene and Oral Mucositis with Concurrent Chemo-Radiotherapy in Head and Neck Cancers, *Journal of Health and Rehabilitation Research*, 4(1): 1209-1213.
163. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board (2016). Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation (PDQ®), *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*, National Cancer Institute (US).
164. Devi S., Singh N. (2014). Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer, *National journal of maxillofacial surgery*, 5(2): 117-125.
165. Spinato G., Schiavon V., Torvilli S., et al. (2024). Oral Care in head and neck radiotherapy: proposal for an oral hygiene protocol, *Journal of Personalized Medicine*, 14(9): 1013.
166. Quispe R.A., Cremonesi A.L., Gonçalves J.K., et al. (2018). Case-control study of oral disease indexes in individuals with head and neck cancer after antineoplastic therapy, *Einstein (Sao Paulo)*, 16: eAO4245.

167. Fahy E., Farhoomand G., Omer O., et al. (2023). Dental assessment pre radiotherapy for head and neck cancer, *Journal of the Irish Dental Association*.
168. Shield K.D., Ferlay J., Jemal A., et al. (2017). The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012, *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(1): 51-64.
169. Bagal S., Budukh A., Thakur J.S., et al. (2023). Head and neck cancer burden in India: an analysis from published data of 37 population-based cancer registries, *ecancermedicalscience*, 17: 1603.
170. Delagrande A., Ferreira R., Dufour X., et al. (2018). Sublocations of cancers of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, larynx, primary lymph node and other epidemiological features in a French Tropical Island in the Indian Ocean 2009-2013, *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*, 4(3): 618.
171. Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M., et al. (2003). Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer, *New England Journal of Medicine*, 349(22): 2091-2098.
172. Chitapanarux I., Wongsrita S., Sripan P., et al. (2021). An underestimated pitfall of oral candidiasis in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: an observation study, *BMC oral health*, 21(1): 353.
173. Tarapan S., Matangkasombut O., Trachootham D., et al. (2019). Oral Candida colonization in xerostomic postradiotherapy head and neck cancer patients, *Oral diseases*, 25(7): 1798-1808.
174. Al-Dossary M.A., Almansour N.A., Abdulraheem B.S. (2016). Isolation and Identification of Candida Species from the Oral Cavity of Cancer

Patients Undergoing Chemotherapy in Basrah, Iraq, *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*, 6: 22-30.

175. Alnuaimi A.D., Wiesenfeld D., O'Brien-Simpson N.M., et al. (2015). Oral Candida colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: A matched case-control study, *Oral oncology*, 51(2): 139-145.
176. Karbach J., Walter C., Al-Nawas B. (2012). Evaluation of saliva flow rates, Candida colonization and susceptibility of Candida strains after head and neck radiation, *Clinical Oral Investigations*, 16(4): 1305-1312.
177. Golestannejad Z., Khozeimeh F., Najafizade N., et al. (2023). Comparison of oral candidiasis characteristics in head-and-neck cancer patients before and during radiotherapy, *Dent Res J (Isfahan)*, 20: 63.
178. Al-Manei K., Sobkowiak M.J., Nagadia R.H., et al. (2023). Mycobiota profile of oral fungal infections in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: A 6-year retrospective MALDI-TOF mass spectrometry study, *Oral oncology*, 146: 106556.
179. BaBu N., SaikuMar C., Chalissery J.R. (2023). A Study on Subsite-specific Prevalence of Candidiasis in Head and Neck Cancer Patients and its Antifungal Susceptibility Pattern: A Cross-sectional Study, *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 17(10).
180. Chai Y.A.L., Wang Y., Khoo A.L., et al. (2007). Predominance of Candida tropicalis bloodstream infections in a Singapore teaching hospital, *Sabouraudia*, 45(5): 435-439.
181. Kurnatowski P., Moqbil S., Kaczmarczyk D. (2014). Signs, symptoms and the prevalence of fungi detected from the oral cavity and pharynx of radiotherapy subjects with head and neck tumors, and their susceptibility to chemotherapeutics, *Annals of Parasitology*, 60(3).

182. Kawashita Y., Funahara M., Yoshimatsu M., et al. (2018). A retrospective study of factors associated with the development of oral candidiasis in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer: Is topical steroid therapy a risk factor for oral candidiasis?, *Medicine*, 97(44): e13073.
183. Kermani F., Sadeghian M., Shokohi T., et al. (2021). Molecular identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* species isolated from oral lesions in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy, *Current medical mycology*, 7(1): 44.
184. Mañas A., Cerezo L., de la Torre A., et al. (2012). Epidemiology and prevalence of oropharyngeal candidiasis in Spanish patients with head and neck tumors undergoing radiotherapy treatment alone or in combination with chemotherapy, *Clinical and Translational Oncology*, 14(10): 740-746.
185. Qiu W.Z., Ke L.R., Xia W.X., et al. (2017). A retrospective study of 606 cases of nasopharyngeal carcinoma with or without oropharyngeal candidiasis during radiotherapy, *PLoS One*, 12(8): e0182963.
186. Babu N., Saikumar C., Raphael C.J. (2023). Adherence of *Candida* Species Isolated from Patients with Head and Neck Cancer Presented for Radiation Therapy and its Correlation with Hemogram, *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 17(4): 2415-2424.
187. Haidar Z.S. (2022). Radiation-induced salivary gland damage/dysfunction in head and neck cancer: Nano-bioengineering strategies and artificial intelligence for prevention, therapy and reparation, *J. Radiol. Oncol*, 6: 027-044.
188. Ye P., Wang X., Ge S., et al. (2019). Long-term cigarette smoking suppresses NLRP3 inflammasome activation in oral mucosal epithelium

- and attenuates host defense against *Candida albicans* in a rat model, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 113: 108597.
189. Brembach T.-C., Sabat R., Witte K., et al. (2023). Molecular and functional changes in neutrophilic granulocytes induced by nicotine: a systematic review and critical evaluation, *Frontiers in immunology*, 14: 1281685.
190. Alaei A., Azizi A., Valaie N., et al. (2017). The correlation between cigarette smoking and salivary flow rate, *Journal of Research in Dental and Maxillofacial Sciences*, 2(3): 5-9.
191. Chen E.Y., Sun A., Chen C.-S., et al. (2014). Nicotine alters mucin rheological properties, *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 307(2): L149-L157.
192. Semlali A., Killer K., Alanazi H., et al. (2014). Cigarette smoke condensate increases *C. albicans* adhesion, growth, biofilm formation, and EAP1, HWP1 and SAP2 gene expression, *BMC microbiology*, 14(1): 61.
193. Jasim H.H. (2024). Long-Term Effect of Smoking on the Salivary pH, *International Journal of Medical Science in Clinical Research and Review*, 7(4): 780-784.
194. Sun H., Chen Y., Zou X., et al. (2016). Occurrence of oral *Candida* colonization and its risk factors among patients with malignancies in China, *Clinical Oral Investigations*, 20: 459-467.
195. Cohen E.E., LaMonte S.J., Erb N.L., et al. (2016). American Cancer Society head and neck cancer survivorship care guideline, *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(3): 203-239.
196. Rodríguez-Archilla A., Piedra-Rosales C. (2021). *Candida* species oral detection and infection in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis, *Iberoamerican journal of medicine*, 3(2): 115-121.

197. Prakash V., Singh R.K., Saurabh K., et al. (2023). Spectrum of chemo-radiotherapy induced fungal infection in head and neck cancer patients at tertiary care centre of Eastern India, *Oral Oncology Reports*, 6: 100039.
198. Liu M., An R., Wu Z., et al. (2025). The trajectory of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy and its influencing factors, *Ear, Nose & Throat Journal*, 104(5): NP257-NP269.
199. Smedberg J.I., Svensäter G., Edwardsson S. (1993). The microflora adjacent to osseointegrated implants supporting maxillary removable prostheses, *Clinical Oral Implants Research*, 4(4): 165-171.
200. Raber-Durlacher J.E., Elad S., Barasch A. (2010). Oral mucositis, *Oral oncology*, 46(6): 452-456.
201. Teoh F., Pavelka N. (2016). How chemotherapy increases the risk of systemic candidiasis in cancer patients: current paradigm and future directions, *Pathogens*, 5(1): 6.
202. Farrugia M., Erickson K., Wendel E., et al. (2021). Change in physical performance correlates with decline in quality of life and frailty status in head and neck cancer patients undergoing radiation with and without chemotherapy, *Cancers*, 13(7): 1638.
203. Chawla S., Mohanti B., Rakshak M., et al. (1999). Temporal assessment of quality of life of head and neck cancer patients receiving radical radiotherapy, *Quality of Life Research*, 8(1): 73-78.
204. List M.A., Siston A., Haraf D., et al. (1999). Quality of life and performance in advanced head and neck cancer patients on concomitant chemoradiotherapy: a prospective examination, *Journal of clinical oncology*, 17(3): 1020-1020.
205. Pilz M.J., Loth F.L., Nolte S., et al. (2024). General population normative values for the EORTC QLQ-C30 by age, sex, and health

- condition for the French general population, *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 8(1): 48.
206. do Nascimento Santos Lima E., Ferreira I.B., Lajolo P.P., et al. (2020). Health-related quality of life became worse in short-term during treatment in head and neck cancer patients: a prospective study, *Health and Quality of Life Outcomes*, 18(1): 307.
207. Abel E., Silander E., Nyman J., et al. (2020). Long-term aspects of quality of life in head and neck cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy: a 5-year longitudinal follow-up and comparison with a normal population cohort, *Advances in radiation oncology*, 5(1): 101-110.
208. Huynh T.-T.M., Falk R.S., Hellebust T.P., et al. (2024). Chronic fatigue in long-term survivors of head and neck cancer treated with radiotherapy, *Radiotherapy and oncology*, 195: 110231.
209. Infante-Cossio P., Torres-Carranza E., Cayuela A., et al. (2009). Impact of treatment on quality of life for oral and oropharyngeal carcinoma, *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 38(10): 1052-1058.
210. Oates J., Davies S., Roydhouse J.K., et al. (2014). The effect of cancer stage and treatment modality on quality of life in oropharyngeal cancer, *The laryngoscope*, 124(1): 151-158.
211. Iwanaga K., Ishibashi Y., Maki K., et al. (2023). Two-year evolution of quality of life following radiotherapy and/or chemotherapy in patients with head and neck cancer, *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 10(11): 100301.
212. Kyrgidis A., Printza A., Vitkos E., et al. (2024). Minimal Clinically Important Differences in the Cancer Quality of Life Questionnaires in Patients with Head and Neck Cancer, *Clinics and Practice*, 14(6): 2329.

213. Fang F.M., Liu Y.T., Tang Y., et al. (2004). Quality of life as a survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy, *Cancer*, 100(2): 425-432.
214. Ruhle A., Haehl E., Kalckreuth T., et al. (2021). Surviving Elderly patients with Head-and-Neck squamous cell carcinoma—what is the long-term quality of life after curative Radiotherapy?, *Cancers*, 13(6): 1275.
215. Leão I., Garcia C., Antunes P., et al. (2022). Acute impact of cancer treatment on head and neck cancer patients: FIT4TREATMENT, *Cancers*, 14(11): 2698.
216. Van den Bosch L., van der Laan H.P., van der Schaaf A., et al. (2021). Patient-reported toxicity and quality-of-life profiles in patients with head and neck cancer treated with definitive radiation therapy or chemoradiation, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 111(2): 456-467.
217. Guedea M., Sánchez M., Lozano A., et al. (2025). The EORTC QLQ43 and FACT H&N questionnaires of quality of life at 1 and 5 years after treatment and dental care in head and neck cancer patients: a pilot study, *Clinical and Translational Oncology*, 27(1): 166-174.
218. Singer S., Hammerlid E., Tomaszewska I.M., et al. (2022). Methodological approach for determining the minimal important difference and minimal important change scores for the European organisation for research and treatment of cancer head and neck cancer module (EORTC QLQ-HN43) exemplified by the Swallowing scale, *Quality of Life Research*, 31(3): 841-853.
219. Waghmare C.M., Pawar H.J., Bhalwar R., et al. (2024). Psychometric analysis of Marathi version of an updated European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head

- and Neck Module (EORTC QLQ-H&N43), *Indian J Cancer*, 61(1): 180-192.
220. Alghamdi N.S., Rammal A., Alzahrani R.M., et al. (2024). Health-Related Quality of Life and Psychological Distress Status in Survivors of Nasopharyngeal Carcinoma: A Retrospective Study, *Cureus*, 16(10).
221. Kiafi P., Kouri M.A., Patatoukas G., et al. (2024). Unravelling quality of life for head and neck cancer patients after VMAT radiation therapy: insights from toxicity, dosimetry and symptoms correlation, *Clinics and Practice*, 14(3): 1085-1099.
222. Rao N., Agrawal A., Kapoor A., et al. (2023). Restoring Quality of Life: Assessing the Impact of Free Flap Reconstruction in Coronavirus Disease 2019-Associated Rhino-Orbital Mucormycosis Patients, *Indian Journal of Plastic Surgery*, 56(06): 507-513.

PHỤ LỤC

- Bệnh án nghiên cứu
- Bảng đánh giá toàn trạng Karnofsky (KPS)
- Bộ câu hỏi chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-C30 – Phiên bản 3
- Bộ câu hỏi chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-HN43
- Danh sách bệnh nhân nghiên cứu

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

“ Nghiên cứu đặc điểm nhiễm nấm miệng và chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ có chỉ định hóa xạ trị đồng thời”

Mã ID/mã khám bệnh: Mã ID trong nghiên cứu:

Điều tra tại Bệnh viện:

Địa chỉ thường trú/cơ quan (có thể nhận được chuyển phát thư tín):

.....Số ĐT:

Ngày vào viện: / /202... Ngày thu thập thông tin: / /202...

Cán bộ điều tra/thu thập thông tin:

Phần I. Thông tin chung

[1] Năm sinh:	[2] Chiều cao: (cm); [3] Cân nặng:(kg)
[4] Dân tộc	1. Kinh ☐ 2. Khác ☐ , dân tộc
[5] Giới tính	1. Nam ☐ 2. Nữ ☐ 3. Khác ☐
[6] Nghề nghiệp	1. Công nhân ☐ 2. Nông dân ☐ 3. Công chức, viên chức ☐ 4. Hưu trí ☐ 5. Kinh doanh/buôn bán ☐ 6. Nghề khác ☐ 7. Thất nghiệp ☐
[7] Trình độ học vấn	1. Mù chữ ☐ 2. Tiểu học ☐ 3. Trung học cơ sở ☐ 4. Trung học phổ thông ☐ 5. Sau đại học ☐
[8] Tính chất công việc	1. Tiếp xúc thường xuyên với nhiều khói bụi ☐ 2. Tiếp xúc thường xuyên với hóa chất độc hại ☐ 3. Bình thường ☐ 4. Không rõ yếu tố độc hại ☐

Phần II. Tiền sử

[9] Trước khi được phát hiện K đầu cổ, đã từng nhiễm nấm miệng chưa?	1. Có ☐ 2. Không ☐ 3. Không rõ ☐
[10] Trước khi được phát hiện K đầu cổ, đã từng nhiễm nấm ở cơ quan khác?	1. Có ☐ 2. Không ☐ 3. Không rõ ☐
[11] Đã và đang điều trị nấm?	1. Có ☐ 2. Không ☐
[12] Thói quen vệ sinh răng miệng hàng ngày	1. Có ☐ , số lần:2. Không ☐
[13] Lấy cao răng	1. Có ☐ , số lần/năm:2. Không ☐
[14] Hút thuốc lá	1. Có ☐ 2. Không ☐
[15] Đang sử dụng răng giả hoặc dụng cụ chỉnh nha	1. Có ☐ 2. Không ☐
[16] Trong vòng 1 tháng qua có sử dụng corticoid	1. Có ☐ , số ngày....2. Không ☐ 3. Không rõ ☐
[17] Trong vòng 1 tháng qua có sử dụng kháng sinh	1. Có ☐ , số ngày....2. Không ☐ 3. Không rõ ☐
[18] Trong vòng 1 tháng qua có điều trị thuốc ức chế miễn dịch:	1. Có ☐ , số ngày.... 2. Không ☐ 3. Không rõ ☐
[19] Hiện đang mắc đái tháo đường	1. Có ☐ 2. Không ☐
[20] Hiện đang mắc bệnh mạn tính khác	1. Có ☐ , tên bệnh:2. Không ☐
[21] Gia đình có ai mắc bệnh ung thư:	1. Có ☐ , Ai? Tên bệnh: 2. Không ☐

Phần III. Bệnh sử

[22] Lý do vào viện (hoặc đi khám/điều trị):	Thời điểm khám/điều trị		
Triệu chứng	Trước điều trị	Sau xạ trị 20-30Gy	Sau xạ trị 66-70Gy
1. Nuốt khó/vướng			
2. Đau hầu họng, khoang miệng			
3. Chảy máu khoang miệng			
4. Ngạt mũi, khó thở			
5. Khác			
6. Vô tình phát hiện			
7. Đi khám theo lịch hẹn tái khám			

[23] Diễn biến của bệnh: 1. Cấp tính ☐ 2. Từ từ ☐ 3. Không rõ ☐

[24] Dấu hiệu/triệu chứng thời điểm khám/điều trị

Triệu chứng	Thời điểm khám/điều trị		
	Trước điều trị Xạ trị	Sau xạ trị 2- 30Gy	Sau xạ trị 32- 70Gy
24.1. Tình trạng ý thức			
1- Tỉnh táo, tiếp xúc tốt	☐	☐	☐
2- Ly bì, không hoặc khó tiếp xúc	☐	☐	☐
3- Không tiếp xúc được	☐	☐	☐
24.2. Vận động			
1- Còn tự đi lại được;	☐	☐	☐
2- Đi lại khó khăn cần phải có người hỗ trợ;	☐	☐	☐
3- Không tự đi lại được;	☐	☐	☐
24.3. Khó thở			
1. Có	☐	☐	☐
2. Không	☐	☐	☐
24.4. Đang đặt nội khí quản/mở khí quản	☐	☐	☐
24.5. Tiêu hóa			
1. Cảm giác ở miệng			
1.1. Bình thường	☐	☐	☐
1.2. Đau rát, khó chịu	☐	☐	☐
1.3. Cảm giác khác	☐	☐	☐
2. Cảm giác đói			
2.1. Muốn ăn khi đói	☐	☐	☐
2.2. Chán ăn, không muốn ăn ngay cả khi đói	☐	☐	☐
2.3. Không có cảm giác đói	☐	☐	☐
3. Cảm giác đau ở miệng			
3.1. Không đau	☐	☐	☐
3.2. Chỉ đau khi nuốt, ăn	☐	☐	☐
3.2. Đau liên tục	☐	☐	☐
4. Khả năng ăn/uống			
4.1. Còn ăn/uống được bằng đường miệng			
4.1.1. Nhai, nuốt bình thường	☐	☐	☐
4.1.2. Nhai, nuốt vướng	☐	☐	☐
4.2. Không tự ăn được bằng miệng			
4.2.1. Nuôi dưỡng qua sonde dạ dày qua mũi	☐	☐	☐
4.2.2. Nuôi dưỡng bằng sonde mở ở thành bụng	☐	☐	☐
4.2.3. Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch	☐	☐	☐
5. Đại tiện			
5.1. Bình thường	☐	☐	☐
5.2. Lông nát thất thường	☐	☐	☐
5.3. Phân lỏng thường xuyên	☐	☐	☐
24.6. Sút cân			
1. Có: số kg/tháng	☐kg	☐kg	☐kg
2. Không	☐	☐	☐
26.7. Giấc ngủ			
1. Giấc ngủ vẫn bình thường	☐	☐	☐
2. Rối loạn giấc ngủ (ngủ không ngon giấc)	☐	☐	☐
3. Thường xuyên mất ngủ	☐	☐	☐
26.8. Cảm giác cơ thể mỗi khi ngủ dậy			
1. Sảng khoái, minh mẫn	☐	☐	☐
2. Mệt mỏi	☐	☐	☐
3. Khác	☐	☐	☐

26.9. Giao tiếp với người xung quanh 1. Bình thường 2. Ngần ngại, e dè 3. Mặc cảm, không muốn giao tiếp	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
---	--	--	--

[25] Hình thái tổn thương khoang miệng khi khám bệnh

Hình thái tổn thương	Thời điểm khám/điều trị		
	Trước điều trị Xạ trị	Sau xạ trị 2-30Gy	Sau xạ trị 32-70Gy
Giả mạc			
Nứt góc miệng			
Nứt lưỡi			
Chảy máu			
Tổn thương khác			

[26] Tổn thương niêm mạc miệng

Mức độ tổn thương	Thời điểm khám/điều trị		
	Trước điều trị Xạ trị	Sau xạ trị 2-30Gy	Sau xạ trị 32-70Gy
Độ 0			
Độ I			
Độ II			
Độ III			
Độ IV			

[27] Các chỉ số sinh hóa huyết học:

Chỉ số sinh hóa/huyết học	Thời điểm khám/điều trị		
	Trước điều trị Xạ trị	Sau xạ trị 2-30Gy	Sau xạ trị 32-70Gy
Albumin máu			
Protein máu			
Cholesterol			
Triglycerid			
Ure			
Creatinin			
GOT			
GPT			
GGT			
Hồng cầu			
Huyết sắc tố (HGB)			
Bạch cầu	Số lượng:.....G/l N (%):... .. B (%):..... M (%):..... E (%):.....	Số lượng:.....G/l N (%):... .. B (%):..... M (%):..... E (%):.....	Số lượng:.....G/l N (%):... .. B (%):..... M (%):..... E (%):.....
Tiểu cầu			

[28] Các xét nghiệm khác

28.1. Chẩn đoán GPB:
1. Có ☐, loại K gì:.....
2. Không ☐ (bỏ qua câu 28.2)

28.2. Nơi làm GPB:
1. Bệnh viện làm ☐ 2. Bệnh viện khác làm ☐ 3. Cả 2 ☐

28.3. Nội soi TMH
1. Có tổn thương u ở khoang miệng ☐ tình chất tổn thương.....
2. Không thấy tổn thương u ☐

28.4. Phân loại giai đoạn bệnh tại các thời điểm khám:

	Giai đoạn bệnh tại các thời điểm		
	Trước điều trị Xạ trị	Sau xạ trị 2-30Gy	Sau xạ trị 32-70Gy

Giai đoạn theo TNM	IA ☐ ;	1. Lâm sàng ☐	IA ☐ ;	1. Lâm sàng ☐	IA ☐ ;	1. Lâm sàng ☐
	IB ☐ ;	2. CT ☐	IB ☐ ;	2. CT ☐	IB ☐ ;	2. CT ☐
	IIA ☐ ;	3. MRI ☐	IIA ☐ ;	3. MRI ☐	IIA ☐ ;	3. MRI ☐
	IIB ☐ ;	4. PET-CT ☐	IIB ☐ ;	4. PET-CT ☐	IIB ☐ ;	4. PET-CT ☐
	IIIA ☐ ;		IIIA ☐ ;		IIIA ☐ ;	
	IIIB ☐ ;		IIIB ☐ ;		IIIB ☐ ;	
	IVA ☐ ;		IVA ☐ ;		IVA ☐ ;	
IVB ☐ ;		IVB ☐ ;		IVB ☐ ;		

[29] Phân loại di căn hạch cổ thời điểm khám:

29.1. Có di căn ☐, mô tả chi tiết trong bảng dưới đây

Nhóm hạch	Thời điểm khám/điều trị (số lượng hạch/kích thước hạch)		
	Lần đầu	Sau xạ trị 20-30Gy	Sau xạ trị 66-70Gy
Hạch cổ nhóm I	hạch/.....cm	hạch/.....cm	hạch/.....cm
Hạch cổ nhóm II	hạch/.....cm	hạch/.....cm	hạch/.....cm
Hạch cổ nhóm III	hạch/.....cm	hạch/.....cm	hạch/.....cm
Hạch cổ nhóm IV	hạch/.....cm	hạch/.....cm	hạch/.....cm
Hạch cổ nhóm V	hạch/.....cm	hạch/.....cm	hạch/.....cm
Hạch hố thượng đòn	hạch/.....cm	hạch/.....cm	hạch/.....cm
Di căn cơ quan khác			

29.2. Không di căn ☐

29.3. Không xác định ☐

[30] Chất lượng cuộc sống của BN: (chỉ số toàn trạng KPI: EORTC – QLQ30; EORTC – QLQ HN 43)

Nhóm hạch	Thời điểm khám/điều trị (số lượng hạch/kích thước hạch)		
	Trước điều trị Xạ trị	Sau xạ trị 2-30Gy	Sau xạ trị 32-70Gy
Điểm KPI	 điểm	 điểm	 điểm
EORTC – QLQ30	 điểm	 điểm	 điểm
QLQ HN 43	 điểm	 điểm	 điểm

[31] Chẩn đoán bệnh:.....

[32] Phác đồ điều trị:.....

Phần IV. Kết quả xét nghiệm nấm (BN không trả lời)

Loại xét nghiệm	Thời điểm xét nghiệm		
	Trước điều trị Xạ trị	Sau xạ trị 2-30Gy	Sau xạ trị 32-70Gy
[35] Soi tươi			
[36] Nuôi cấy tăng sinh			
[37] Thử nghiệm huyết thanh			
[38] Nuôi cấy định danh			
[39] Định danh bằng PCR-RFLP			
[40] Định danh bằng giải trình tự			

Người giám sát

Ngày tháng năm 202...

Người phỏng vấn

BẢNG ĐÁNH GIÁ TOÀN TRẠNG KARNOFSKY (KPS)

Điểm	Mức hoạt động
100	Không có triệu chứng rõ ràng của bệnh, khả năng hoạt động mạnh
90	Khả năng hoạt động bình thường, triệu chứng bệnh tối thiểu.
80	Khả năng hoạt động bình thường nhưng phải cố gắng. Có mặt của triệu chứng bệnh.
70	Không có khả năng hoạt động bình thường hoặc làm việc nhưng còn tự phục vụ.
60	Cần có sự giúp đỡ cần thiết và được chăm sóc y tế.
50	Cần có sự trợ giúp rất lớn và được chăm sóc y tế thường xuyên.
40	Không tự phục vụ tối thiểu, cần có sự trợ giúp liên tục và được chăm sóc đặc biệt.
30	Liệt giường, nằm viện nhưng chưa có nguy cơ tử vong.
20	Bệnh nặng, phải chăm sóc đặc biệt ở bệnh viện.
10	Hấp hối.
0	Tử vong.

Bộ câu hỏi chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-C30 – Phiên bản 3

Chúng tôi đang quan tâm đến một số thông tin về bạn và sức khỏe của bạn. Vui lòng tự trả lời các câu hỏi bằng cách khoanh tròn các con số thích hợp nhất đối với tình trạng của bạn. Không có câu trả lời “đúng” hay “sai”. Thông tin mà bạn cung cấp sẽ được giữ kín hoàn toàn.

Xin điền tên riêng của bạn:.....

Ngày, tháng, năm sinh:.....

Ngày hôm nay:.....

STT	Câu hỏi	Không có	Ít	Nhiều	Rất nhiều
1	Bạn có thấy khó khăn khi thực hiện những công việc gắng sức, ví dụ như xách một túi đồ nặng hoặc một cái vali?	1	2	3	4
2	Bạn có thấy khó khăn khi đi bộ một đoạn dài?	1	2	3	4
3	Bạn có thấy khó khăn khi đi bộ một đoạn ngắn bên ngoài nhà mình?	1	2	3	4
4	Bạn có cần nằm nghỉ trên giường hay trên ghế suốt ngày?	1	2	3	4
5	Bạn có cần giúp đỡ khi ăn, mặc quần áo, tắm rửa hay đi vệ sinh?	1	2	3	4
Trong tuần qua		Không có	Ít	Nhiều	Rất nhiều
6	Bạn có bị hạn chế khi làm việc và thực hiện các hoạt động thường ngày khác?	1	2	3	4
7	Bạn có bị hạn chế khi theo đuổi sở thích hay trong các hoạt động giải trí khác?	1	2	3	4
8	Bạn có bị thở nhanh không?	1	2	3	4
9	Bạn có bị đau ở đâu không?	1	2	3	4
10	Bạn có cần phải nghỉ ngơi không?	1	2	3	4
11	Bạn có bị mất ngủ không?	1	2	3	4
12	Bạn có cảm thấy yếu sức không?	1	2	3	4
13	Bạn có bị ăn mất ngon không?	1	2	3	4
14	Bạn có cảm giác buồn nôn không?	1	2	3	4
15	Bạn có bị nôn không?	1	2	3	4
16	Bạn có bị táo bón không?	1	2	3	4
17	Bạn có bị ỉa chảy không?	1	2	3	4

18	Bạn có mệt mỏi không?	1	2	3	4
19	Cơn đau có cản trở sinh hoạt hàng ngày của bạn không?	1	2	3	4
20	Bạn có gặp khó khăn khi tập trung vào công việc nào đó, như đọc báo hay xem truyền hình không?	1	2	3	4
21	Bạn có thấy căng thẳng không?	1	2	3	4
22	Bạn có thấy lo lắng không?	1	2	3	4
23	Bạn có cảm thấy dễ bực tức không?	1	2	3	4
24	Bạn có cảm thấy buồn chán không?	1	2	3	4
25	Bạn có gặp khó khăn khi phải nhớ lại một việc nào đấy không?	1	2	3	4
26	Tình trạng thể lực của bạn hay việc điều trị bệnh cho bạn có gây cản trở cuộc sống gia đình bạn không?	1	2	3	4
27	Tình trạng thể lực của bạn hay việc điều trị bệnh cho bạn có gây cản trở các hoạt động xã hội của bạn không?	1	2	3	4
28	Tình trạng thể lực của bạn hay việc điều trị bệnh có gây ra khó khăn tài chính cho bạn không?	1	2	3	4

Đối với những câu hỏi sau, vui lòng khoanh tròn con số trong khoảng từ số 1 đến số 7 mà phù hợp nhất với bạn.

- 29

Bạn tự đánh giá thế nào về sức khoẻ chung của bạn trong tuần vừa qua?

1

2

3

4

5

6

7

Rất kém

Tuyệt vời
- 30

Bạn tự đánh giá thế nào về chất lượng cuộc sống chung của bạn trong tuần vừa qua?

1

2

3

4

5

6

7

Rất kém

Tuyệt vời

Bộ câu hỏi chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-HN43

Đôi khi BN mô tả là họ có các triệu chứng hoặc vấn đề dưới đây. Vui lòng cho biết mức độ các triệu chứng và vấn đề này mà bạn gặp phải trong tuần vừa qua. Vui lòng tự trả lời các câu hỏi bằng cách khoanh tròn các con số thích hợp nhất đối với tình trạng của bạn.

Trong tuần qua		Không có	Ít	Nhiều	Rất nhiều
31	Bạn có bị đau trong miệng không?	1	2	3	4
32	Bạn có bị đau ở quai hàm không?	1	2	3	4
33	Bạn có bị sưng nề trong miệng không?	1	2	3	4
34	Bạn có bị đau họng không?	1	2	3	4
35	Bạn có khó chịu khi nuốt chất lỏng không?	1	2	3	4
36	Bạn có khó chịu khi nuốt thức ăn xay nhuyễn không?	1	2	3	4
37	Bạn có khó chịu khi nuốt thức ăn rắn không?	1	2	3	4
38	Bạn có bị nghẹn khi nuốt không?	1	2	3	4
39	Bạn có khó chịu về răng không?	1	2	3	4
40	Bạn có gặp vấn đề gì khi bị rụng răng không?	1	2	3	4
41	Bạn có khó chịu khi há rộng miệng không?	1	2	3	4
42	Bạn có bị khô miệng không?	1	2	3	4
43	Nước bọt của bạn có bị quá nhiều không?	1	2	3	4
44	Bạn có gặp vấn đề gì về khả năng cảm nhận các mùi không?	1	2	3	4
45	Bạn có gặp vấn đề gì về khả năng cảm nhận các vị không?	1	2	3	4
46	Bạn có ho không?	1	2	3	4
47	Bạn có khàn tiếng không?	1	2	3	4
48	Vẻ bề ngoài của bạn có làm bạn phiền lòng không?	1	2	3	4
49	Bạn có thấy mình kém hấp dẫn hơn do bệnh tật và điều trị không?	1	2	3	4
50	Bạn có cảm thấy không hài lòng với cơ thể của bạn không?	1	2	3	4
51	Bạn có thấy khó chịu khi ăn uống không?	1	2	3	4

52	Bạn có bị phiền toái gì khi ăn trước mặt những người trong gia đình không?	1	2	3	4
53	Bạn có bị phiền toái gì khi ăn trước mặt những người khác không?	1	2	3	4
54	Bạn có bị phiền toái gì khi thưởng thức bữa ăn không?	1	2	3	4
55	Bạn có bị phiền toái gì khi nói chuyện với người khác không?	1	2	3	4
56	Bạn có bị phiền toái gì khi nói chuyện qua điện thoại không?	1	2	3	4
57	Bạn có thấy phiền toái khi nói chuyện trong không gian ồn ào không?	1	2	3	4
58	Bạn có gặp vấn đề khi nói chuyện rõ ràng không?	1	2	3	4
59	Bạn có gặp vấn đề gì khi đi đến nơi công cộng?	1	2	3	4
60	Bạn có cảm thấy giảm hứng thú với tình dục không?	1	2	3	4
61	Bạn có cảm thấy giảm ham muốn tình dục hơn không?	1	2	3	4
62	Bạn có gặp vấn đề gì với việc nâng cánh tay của mình lên hoặc di chuyển nó sang một bên không?	1	2	3	4
63	Bạn có cảm thấy đau vai không?	1	2	3	4
64	Bạn có cảm thấy sưng vùng cổ không?	1	2	3	4
65	Bạn có gặp vấn đề về da không? (như ngứa, khô da...).	1	2	3	4
66	Bạn có bị nổi mẩn không?	1	2	3	4
67	Bạn có thay đổi màu sắc da không?	1	2	3	4
68	Bạn có lo lắng vì cân nặng của bạn thấp không?	1	2	3	4
69	Bạn có lo lắng về kết quả xét nghiệm và khám bệnh không?	1	2	3	4
70	Bạn có lo lắng về tình trạng sức khỏe của bạn trong tương lai không?	1	2	3	4
71	Bạn có gặp vấn đề trong việc lành vết thương không?	1	2	3	4
72	Bạn có cảm thấy ngứa, tê bì dị cảm vùng bàn tay,	1	2	3	4

	bàn chân của mình không?				
73	Bạn có gặp vấn đề khi nhai không?	1	2	3	4