

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกในช่องปากระยะเฉียบพลัน ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอภายหลังได้รับการรักษา ด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย

ณัฐนิชา ศิริจริยวัตร*, ช่อแก้ว ไทวนะบุตร**, กิตติศักดิ์ ชมประเสริฐ**, สิริเนทรา หวังลิขิตกุล**, ศิริพร วงศ์วัฒนาก*, สิทธิชัย ตันติภาสวสิน***

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อน และการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกในช่องปากในระยะเฉียบพลัน ได้แก่ เยื่อช่องปากอักเสบ ภาวะปากแห้งเหือด น้ำลายน้อย การเปลี่ยนแปลงการรับรส การตอบสนองของเนื้อเยื่อโพรงฟันต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก และคุณภาพชีวิต รวมถึงหาความสัมพันธ์ของปัจจัยจากผู้ป่วยเองและการรักษากับการเปลี่ยนแปลงในช่องปาก ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอภายหลังได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย

วิธีการศึกษา : เก็บข้อมูลจากการซักประวัติและตรวจทางคลินิก ในผู้ป่วยที่เข้ารับการฉายรังสีรักษาและติดตามการรักษา ภายหลังฉายรังสีรักษาแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยในช่วง 3 เดือนแรก ระหว่างวันที่ 2 มกราคม 2567 ถึง 30 เมษายน 2567 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา Kaplan Meier survival curve Log rank test และ Cox proportional hazard model โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา : มีผู้ป่วยในการศึกษา 31 ราย พบเยื่อช่องปากอักเสบ ปากแห้งเหือด น้ำลายน้อย และการเปลี่ยนแปลงการรับรสในผู้ป่วยทุกรายขณะได้รับรังสีรักษา โดยพบเยื่อช่องปากอักเสบรุนแรงที่สุดในระยะที่ 3 ตามเกณฑ์ RTOG ปากแห้งเหือด น้ำลายน้อยรุนแรงที่สุดในระยะที่ 2 ตามเกณฑ์ RTOG และการเปลี่ยนแปลงการรับรสรุนแรงที่สุดในระยะที่ 2 ตามเกณฑ์ CTCAE ค่ามัธยฐานการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวอยู่ที่ 10 ครั้งของการฉายรังสีรักษา (95%CI 8.66-11.34, 95%CI 8.94-11.06 และ 95%CI 8.98-11.02 ตามลำดับ) ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบและการเปลี่ยนแปลงการรับรสคือตำแหน่งของมะเร็งคอหอยส่วนปาก (Oropharynx) หรือ มะเร็งช่องปาก (Oral cancer) (Adjusted HR 3.15 [95%CI 1.03, 9.65] และ Adjusted HR 3.34 [95%CI 1.11, 11.04] ตามลำดับ) ในขณะที่การได้รับเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาหรือได้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีรักษาส่งผลต่อเกิดเยื่อช่องปากอักเสบและภาวะปากแห้งเหือด น้ำลายน้อย (Adjusted HR 7.17 [95%CI 1.17, 44.16] และ Adjusted HR 11.98 [95%CI 1.11, 129.18] ในเยื่อช่องปากอักเสบ Adjusted HR 4.51 [95%CI 1.08, 18.89] และ Adjusted HR 6.54 [95%CI 1.15, 37.30] ในปากแห้งเหือด น้ำลายน้อย) ในทุกช่วงเวลาของการศึกษาจะพบอุบัติการณ์ความผิดปกติในการรับรู้รสชาติเค็มและขมสูงกว่าความผิดปกติในการรับรู้รสชาติหวานและเปรี้ยว พบฟันที่ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในขณะที่ได้รับรังสีรักษาและหลังรักษา 1 เดือน ร้อยละ 2.86 (3/105 ซี่) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติของค่าที่ได้จากการทดสอบการตอบสนองของเนื้อเยื่อโพรงฟันต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษา พบผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวลดลงเมื่อเทียบกับก่อนฉายรังสีรักษาร้อยละ 73 โดยมีน้ำหนักลดลงหลังได้รับรังสีรักษาครั้งสุดท้ายเฉลี่ย 4.24 กิโลกรัม และพบว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยส่งผลต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย ร้อยละ 28.2 เมื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรบวกรวมได้แก่ช่องทางการบริโภคที่แตกต่างกันแล้ว ($P < 0.001$; Partial η^2 0.282) เมื่อประเมินคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบสอบถามของมหาวิทยาลัยวอชิงตัน ฉบับที่ 4 พบว่าคุณภาพชีวิตด้านการรับรสชาติอาหารเป็นหัวข้อแรกที่มีค่ามัธยฐานคะแนนแตกต่างกับก่อนฉายรังสีรักษาอย่างมีนัยยะสำคัญ (ครั้งที่ 11 ของการได้รับรังสีรักษา) ส่วนในหัวข้อความเจ็บปวด รูปลักษณ์ภายนอก การทำกิจกรรมในชีวิตประจำวัน การทำกิจกรรมพักผ่อนหย่อนใจ การกลืน และปริมาณน้ำลาย จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานคะแนนในครั้งที่ 22 ของการได้รับรังสีรักษาและมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนรับการรักษา ขณะที่หัวข้อการออกเสียงจะเปลี่ยนแปลงในครั้งสุดท้ายของการรักษาและมีความแตกต่างกัน

* ทันตแพทย์ประจำบ้าน

** แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี

** อาจารย์แผนกศัลยกรรมช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล โรงพยาบาลชลบุรี

* Resident

** Radiation oncologist, Chonburi Cancer Hospital

** Lecturer, Department of Oral and maxillofacial surgery, Chonburi Hospital

อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนฉายรังสีรักษาเช่นกัน ส่วนด้านการเคี้ยว การทำงานของไหล่ คุณภาพชีวิตด้านอารมณ์ และความวิตกกังวล ไม่มีความแตกต่างกันของค่ามัธยฐานคะแนนก่อนและหลังได้รับรังสีรักษา และเมื่อติดตามหลังได้รับรังสีรักษา 3 เดือน พบการเปลี่ยนแปลงของภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย การเปลี่ยนแปลงการรับรส (ขมและเค็ม) และการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก ที่ยังคงแตกต่างกับระยะก่อนฉายรังสีรักษาอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ

สรุป : พบภาวะแทรกซ้อนในช่องปากระยะเฉียบพลันหลังได้รับรังสีรักษาแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยในผู้ป่วยทุกราย โดยความรุนแรงจะมีแนวโน้มสูงขึ้นตามปริมาณรังสีสะสมที่ได้รับ แต่ไม่พบเยื่อช่องปากอักเสบและภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยในระดับที่รุนแรงที่สุดตามเกณฑ์ประเมิน และเมื่อสิ้นสุดระยะเฉียบพลัน คือ 3 เดือนหลังได้รับรังสีรักษา ภาวะแทรกซ้อนส่วนใหญ่จะมีการฟื้นฟูกลับใกล้เคียงกับระยะก่อนรักษา ยกเว้นภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย การรับรสขมและเค็ม และน้ำหนักตัวที่ลดลง ที่ยังคงแตกต่างกับก่อนได้รับรังสีรักษา

คำสำคัญ : มะเร็งช่องศีรษะและลำคอ, การฉายรังสีรักษา, เยื่อช่องปากอักเสบ, ภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย, การรับรสเปลี่ยน, ความมีชีวิตของฟัน, น้ำหนักลด, คุณภาพชีวิต

The Clinical Changes of Oral Cavity in Acute Phase in Head and Neck Cancer Patients Treated with Volumetric Modulated Arc Therapy

Nutnicha Sirijariyawat, Chokaew Tovanabutra**, Kittisak Chomprasert**, Sirenta Wanglikitkoon**, Siriporn Wongwattananard**, Sittichai Tantipasawasin****

Abstract

Objectives : To investigate the incidence of acute radiation-induced toxicities including mucositis, xerostomia, dysgeusia, pulp vitality, weight loss, and quality of life (QOL) in patients with head and neck cancer (HNC) treated with volumetric modulated arc therapy (VMAT). In addition, this study aims to investigate the relationships between patient-related factors, treatment modalities, and intraoral changes during and post-treatment.

Materials and Methods : This prospective study was conducted in HNC patients receiving VMAT during January 2, 2024, to April 30, 2024. Data was collected through interviews and clinical examinations during radiotherapy and follow-ups in the first three months after treatment. Toxicity grading was assessed according to RTOG and CTCAE criteria while QOL assessment was performed using University of Washington Quality of Life Questionnaire (Version 4). The statistical analysis was done using descriptive statistics, Kaplan-Meier survival curves, log-rank tests, and Cox proportional hazard models with a significance level of $p < 0.05$.

Results : The patients included in this study were 31 cases totally. All experienced mucositis, xerostomia, and taste alterations during radiotherapy which occurred after a median of 10 fractions (95% confidence interval (CI): 8.66–11.34 for mucositis, 8.94–11.06 for xerostomia, 8.98–11.02 for taste alterations). The maximal grades of toxicities were grade 3 mucositis (RTOG criteria), grade 2 xerostomia (RTOG criteria), and grade 2 dysgeusia (CTCAE criteria). Tumor location in the oropharynx/oral cavity had significantly higher risk of mucositis and dysgeusia (adjusted hazard ratio (HR) 3.15 [95% CI: 1.03–9.65] and 3.34 [95% CI: 1.11–11.04], respectively). Concurrent or neoadjuvant chemotherapy increased the risk of mucositis and xerostomia (adjusted HRs for mucositis: 7.17 [95% CI: 1.17–44.16] and 11.98 [95% CI: 1.11–129.18]; for xerostomia: 4.51 [95% CI: 1.08–18.89] and 6.54 [95% CI: 1.15–37.30]). Salty and bitter taste impairments were more prevalent than sweet and sour impairments. Non-vital pulps were observed in 2.86% (3/105 teeth) during and one month after radiotherapy, with no statistically significant differences in electric pulp test across time points. At the final session of treatment, 73% of patients experienced weight loss with an average of 4.24 kg. VMAT affected body weight by 28.2%, after adjusting for feeding route differences ($p < 0.001$, Partial $\eta^2 = 0.282$). Significant changes in QOL were observed in taste alteration which

started from the 11th fraction, whereas pain, appearance, daily activity, recreation, swallowing, and salivation had significant changes from the 22nd fraction and changes in speech occurred by the final session. There were no significant differences in chewing, shoulder function, mood, or anxiety. At three months post-treatment, persistent changes in xerostomia, salty/bitter taste alterations, and weight loss remained significant compared to pre-treatment levels.

Conclusion : Acute radiation-induced oral toxicities were observed in all patients undergoing VMAT. Most common toxicities were mucositis, xerostomia, and dysgeusia with severity of toxicity correlated with cumulative radiation dose. There were no the worst toxicity grade of mucositis and xerostomia in our study. At three months post-treatment, most toxicities showed substantial recovery to pre-treatment levels. However, xerostomia, salty/bitter taste alterations, and weight loss persisted and remained significantly different from baseline.

Keywords : head and neck cancer, radiotherapy, oral mucositis, xerostomia, dysgeusia, pulp vitality, weight loss, quality of life

บทนำ

รังสีรักษาเป็นวิธีที่มีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ กลไกการทำงานของรังสีรักษาคือฉายรังสีชนิดไอออไนซ์ (Ionizing radiation) ไปยังบริเวณเป้าหมายเพื่อทำให้ดีเอ็นเอ (DNA) เกิดการเสียหายและทำให้สูญเสียความสามารถในการแบ่งตัวของเซลล์ เซลล์บางส่วนอาจตายภายหลัง ผ่านกระบวนการอะพอพโทซิส (apoptosis) เมื่อไม่สามารถแบ่งเซลล์ต่อได้ (mitotic cell death) รังสีรักษานอกจากจะทำให้ผลทำลายเซลล์มะเร็งแล้ว รังสีรักษายังทำให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อปกติที่อยู่ในบริเวณที่ได้รับรังสี โดยเฉพาะบริเวณศีรษะและลำคอที่มีความซับซ้อนของโครงสร้าง มีเนื้อเยื่อหลายชนิดทั้งเนื้อเยื่ออ่อนและกระดูก ตลอดจนเนื้อเยื่อปิวช่องปาก ต่อม น้ำลายและฟัน ซึ่งการตอบสนองต่อรังสีมีความต่างกัน ภาวะแทรกซ้อนจากรังสีรักษา แบ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันที่เกิดขึ้นภายใน 3 เดือนแรกหลังได้รับรังสีรักษา เช่น เยื่อช่องปากอักเสบ ผิวหนังอักเสบ ปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย การรับรสเปลี่ยน และภาวะแทรกซ้อนเรื้อรัง เช่น ภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย เยื่อช่องปากอักเสบ กลืนลำบาก หรือเป็นภาวะที่เกิดในภายหลัง เช่น โรคฟันผุและโรคกระดูกตายจากรังสี ซึ่งมักส่งผลต่อคุณภาพชีวิตในระยะยาว¹⁻³

ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทำให้เกิดการพัฒนา รังสีรักษาจากในอดีตที่เป็นการฉายรังสีแบบ 2 มิติ (Two-dimensional radiotherapy) มาเป็นการฉายรังสีแบบ 3 มิติ (Three-dimensional radiotherapy) การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity modulated radiotherapy) และในปี 2007 เริ่มมีการพัฒนาเป็นการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย (Volumetric modulated arc therapy) ที่เป็นการฉายรังสีแบบปรับเปลี่ยนความเข้มในแต่ละพื้นที่ของก้อนที่ต้องการฉายให้แตกต่างกัน และให้รังสีต่อเนื่องขณะที่หัวเครื่องฉาย

รังสีหมุนรอบตัวผู้ป่วย โดยประกอบด้วยการเคลื่อนที่ของชุดอุปกรณ์กำบังรังสีแบบซี่ (Multileaf collimators, MLC) การปรับเปลี่ยนอัตราปริมาณรังสีต่อนาที (Dose rate) และการหมุนของหัวเครื่องฉายรังสีหมุนอย่างต่อเนื่องระหว่างการฉายแสง วิธีนี้จึงช่วยลดระยะเวลาในการฉายรังสีให้สั้นลงเหลือเพียง 5-15 นาทีต่อครั้ง ลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะช้ำระหว่างการฉายรังสี ในขณะที่ยังคงความสามารถในการปรับลำรังสีให้เหมือนกับก่อนเนื่องอก⁴⁻⁶ มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงการลดลงของภาวะแทรกซ้อนภายหลังการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม เช่น การศึกษาของ Braam และคณะในปี 2006 แสดงถึงอัตราการไหลของน้ำลายจากต่อมน้ำลายพาโรติด (Parotid gland) ภายหลังการฉายรังสีรักษา 6 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 41 และที่ 6 เดือน เป็นร้อยละ 64 ซึ่งมากกว่าเมื่อเทียบกับหลังฉายรังสีรักษาแบบดั้งเดิมที่คิดเป็นร้อยละ 11 และร้อยละ 18 ตามลำดับ⁷ อีกหนึ่งการศึกษาของ Ben-David และคณะในปี 2006 แสดงถึงการไม่พบอุบัติการณ์การเกิดกระดูกตายจากรังสีเมื่อติดตามในผู้ป่วย 176 รายหลังได้รับการฉายรังสีรักษาแบบปรับความเข้มมากกว่า 6 เดือน⁸

แม้มีการศึกษาพบการลดลงของภาวะแทรกซ้อนภายหลังการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเมื่อเทียบกับการฉายรังสีด้วยวิธีดั้งเดิม แต่การศึกษาดังกล่าวและการเปลี่ยนแปลงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนในช่องปาก ได้แก่ เยื่อช่องปากอักเสบ ปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย การเปลี่ยนแปลงการรับรส การตอบสนองของเนื้อเยื่อโพรงประสาทฟันต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก และคุณภาพชีวิต รวมถึงการหาความสัมพันธ์ระหว่างของผู้ป่วยและวิธีการรักษากับการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวภายหลังการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยซึ่งเป็นวิธีที่พัฒนาขึ้นจากการฉายรังสีแบบปรับความเข้มยังไม่แพร่หลาย จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาไปข้างหน้าเชิงพรรณนา (Prospective descriptive study) โดยเก็บข้อมูลจากการซักประวัติและตรวจช่องปากผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่เข้ารับการฉายรังสีรักษาและมาติดตามการรักษาภายหลังฉายรังสีรักษาแบบปรับระดับหมุนรอบตัวผู้ป่วยในช่วง 3 เดือนแรก ที่โรงพยาบาลมะเร็งจังหวัดชลบุรี ตั้งแต่วันที่ 2 มกราคม 2567 ถึง 30 เมษายน 2567 โดยผู้วิจัยเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเฉพาะเจาะจงตามคุณสมบัติดังนี้

- มีอายุ 18 ปีขึ้นไป
- ได้รับการฉายรังสี โดยมีปริมาณรังสีสะสม 60 – 70 เกรย์ หรือมีจำนวนการฉายรังสีทั้งหมดรวม 30 – 35 ครั้ง
- ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งที่ศีรษะหรือลำคอไปยังอวัยวะอื่น
- คะแนนสมรรถภาพร่างกายไม่เกิน 2 (Eastern Co-operation oncology group performance status 0-2)
- ยินยอมให้ความร่วมมือในการทำวิจัย และเกณฑ์การคัดออกของกลุ่มตัวอย่าง มีดังนี้

- ปฏิเสธการให้ข้อมูล และตรวจในช่องปากทั้งหมด
- มีปัญหาเรื่องภาษา ไม่สามารถสื่อสารหรือทำความเข้าใจในภาษาไทย

- สภาพร่างกายอ่อนเพลีย หรือมะเร็งลุกลามรุนแรงเกินกว่าจะเข้าร่วมงานวิจัยหรือรับการรักษาต่อเนื่อง

- มีประวัติได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอก่อน

การเก็บข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วย เพศ อายุ โรคประจำตัว ตำแหน่งและระยะของมะเร็ง ประวัติการสูบบุหรี่ การดื่มสุรา และวิธีการรักษาอื่นร่วมกับการฉายรังสีรักษา

ข้อมูลจากการตรวจทางคลินิก

ส่วนที่หนึ่ง เป็นข้อมูลที่ได้จากการตรวจและซักจากผู้ป่วยต่อเนื่องทุกวัน ตั้งแต่ก่อนได้รับรังสีรักษา ระหว่างรับรังสีรักษา และในวันติดตามอาการหลังได้รับรังสีรักษา 1 เดือน และ 3 เดือน ได้แก่

- เยื่อช่องปากอักเสบ ปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย และการเปลี่ยนแปลงการรับรส โดยตรวจในช่องปากโดยผู้ทำวิจัย และประเมินระดับความรุนแรงโดยใช้เกณฑ์ดังตารางที่ 1
- บันทึกรักษาหนัก และช่องทางการบริโภค

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย และการเปลี่ยนแปลงการรับรส

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
เยื่อช่องปากอักเสบ RTOG	No change over baseline	Erythema of mucosa may experience mild pain not requiring analgesic	Patchy mucositis <1.5cm/ may experience moderate pain requiring narcotic	Confluent fibrinous mucositis >1.5 cm/ may included severe pain requiring narcotic	Ulceration, hemorrhage or necrotic
ปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย RTOG	No change over baseline	Mild mouth dryness/ slightly thickness saliva/ not alteration in baseline feeding behavior	Moderate dryness/ thick, sticky saliva/ markedly altered taste	N/A	Complete dryness, acute salivary gland necrosis
การเปลี่ยนแปลงการรับรส CTCAE	No change over baseline	Altered taste but no change in diet	Altered taste with change in diet (e.g., oral supplements; noxious or unpleasant taste; loss of taste	N/A	N/A

ส่วนที่สอง เป็นข้อมูลที่เก็บเฉพาะก่อนฉายรังสีรักษา วันที่ได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 11 22 ครั้งสุดท้าย และวันที่มาติดตามการรักษา 1 เดือนและ 3 เดือน (รวม 6 ครั้ง) ได้แก่

- ทดสอบการรับรสด้วยแผ่นรสชาติ 4 รสพื้นฐานของเบอร์การ์ต (Burghart Taste Strips) โดยนำแผ่นรสชาติวางกลางลิ้น จากนั้นให้ผู้ป่วยตอบรสชาติที่รับรู้ได้ และบันทึกว่าตอบรสชาติได้ถูกต้องหรือไม่โดยผู้ทำวิจัย

- ทดสอบการตอบสนองของเนื้อเยื่อโพรงฟันต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า โดยแบ่งฟันในช่องปากเป็น 6 ส่วน (sextant) เลือกฟันส่วนละ 1 ซี่ในการทดสอบ (ในกรณีที่ฟันสันเหงือกกว้าง ฟันในส่วนนั้นจะไม่ถูกทดสอบ) ฟันที่เลือกต้องมีตัวฟันปกติ หรือถูกอุดแล้ววัสดุอุดใหญ่ไม่เกิน 2 มิลลิเมตรจากบริเวณที่ทำการทดสอบ ทดสอบโดยการกั้นน้ำลายบริเวณที่ทดสอบด้วยผ้าก๊อช และสารสื่อกระแสไฟฟ้า (ยาสีฟัน) ที่ปลายอิเล็กโทรด แล้วนำไปวางแตะที่กึ่งกลางของผิวเคลือบฟันด้านแก้ม พร้อมทั้งให้ผู้ป่วยใช้มือจับที่เครื่องมืออีกชิ้นที่มีสายต่อกับเครื่องตรวจหลัก กระแสไฟจะถูกปล่อยจากปลายอิเล็กโทรดไปบนฟันและแสดงค่าตัวเลขบนตัวเครื่องทดสอบตั้งแต่ 0 ถึง 60 หากผู้ป่วยรู้สึกที่ฟันและปล่อยมือจากอุปกรณ์ทดสอบ ค่าตัวเลขจะค้างที่เครื่อง ผู้วิจัยจะจดบันทึกค่าตัวเลขดังกล่าว

- ทำแบบสอบถามเพื่อประเมินคุณภาพชีวิตโดยมหาวิทยาลัยวอชิงตัน ฉบับที่ 4

ข้อพิจารณาทางจริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี เอกสารอ้างอิงเลขที่ 002/2566 ข้อมูลจะเป็นการนำเสนอในภาพรวม ไม่ระบุหรือเจาะจงเป็นรายบุคคล

สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูป IBM SPSS Statistics Version 26.0. (Armonk, New York: IBM Corp; 2019) ทุกการทดสอบกำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 ($\alpha = 0.05$) โดยใช้

1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) อธิบายข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างและข้อมูลที่ได้จากการตรวจทางคลินิก กรณีที่ข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) จะนำเสนอเป็นค่าความถี่และร้อยละ กรณีที่ข้อมูลเชิงปริมาณ (Continuous data) จะนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน

2. วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของเยื่อช่องปากอักเสบภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย การเปลี่ยนแปลงการรับรส การตอบสนองของเนื้อเยื่อโพรงฟันต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักร่างกาย และคุณภาพชีวิต ในช่วงก่อนได้รับรังสี

รักษา หลังรับรังสีรักษาครั้งที่ 11 22 ครั้งสุดท้าย และติดตามการรักษา 1 และ 3 เดือน ด้วยสถิติ Repeated measure ANOVA และทดสอบเปรียบเทียบรายคู่โดยวิธี Bonferroni test

3. วิเคราะห์โอกาสรอดชีพ (Survival analysis) ของการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของเยื่อช่องปากอักเสบ ภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย และการเปลี่ยนแปลงการรับรส ด้วยวิธีของ Kaplan-Meier และนำเสนอค่า Median survival time (95%CI) ซึ่งจะบอกถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะเกิดภาวะแทรกซ้อนในช่องปากในเวลานานเท่าใด และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ log rank test

4. วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยส่วนบุคคลของผู้ป่วยและการรักษาที่มีต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยใช้สถิติ Cox's proportional hazard regression

ผลการศึกษา

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วย (Demographic Characteristics)

ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอจำนวน 45 ราย ออกจากการเข้าร่วมงานวิจัย 4 ราย และไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ต่อเนื่อง 10 ราย จึงเหลือผู้เข้าร่วมวิจัย 31 รายที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ที่มีสิทธิ์ในการศึกษา และมีผู้เข้าร่วมวิจัย 1 รายที่ไม่ถูกทดสอบการรับรสเนื่องจากได้ผ่าตัดลิ้นออกไปทั้งหมด

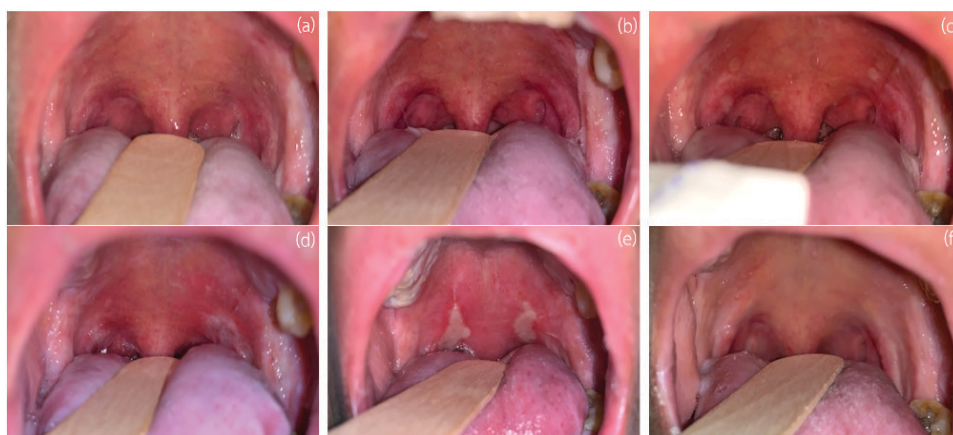
ข้อมูลทั่วไปและประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างถูกนำเสนอตารางที่ 2 พบว่าเป็นเพศชายร้อยละ 71.0 และเพศหญิงร้อยละ 29.0 มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 54.19 ± 13.19 ปี แบ่งเป็นอายุน้อยกว่า 60 ปี ร้อยละ 64.5 และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ร้อยละ 35.5 มีโรคประจำตัวร้อยละ 51.6 สูบบุหรี่อยู่หรือเลิกสูบไม่เกิน 6 เดือน ร้อยละ 54.8 ดื่มสุราอยู่หรือเลิกดื่มไม่เกิน 6 เดือน ร้อยละ 35.5 ตำแหน่งของมะเร็งแบ่งเป็น Nasopharynx ร้อยละ 25.8 Oropharynx และ Oral cavity ร้อยละ 32.3 และ Hypopharynx หรือตำแหน่งอื่นๆ ร้อยละ 41.9 ระยะของมะเร็งส่วนใหญ่เป็นระยะที่ 4 ร้อยละ 67.7 และระยะที่ 1-3 ร้อยละ 32.3 การรักษาที่ได้รับส่วนใหญ่เป็นการได้รับรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด ร้อยละ 54.8 รองลงมาเป็นการผ่าตัดก่อนการฉายรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับการให้เคมีบำบัด ร้อยละ 29.0 และเป็นการให้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีรักษา ร้อยละ 16.1 ตามลำดับ

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปและประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วย

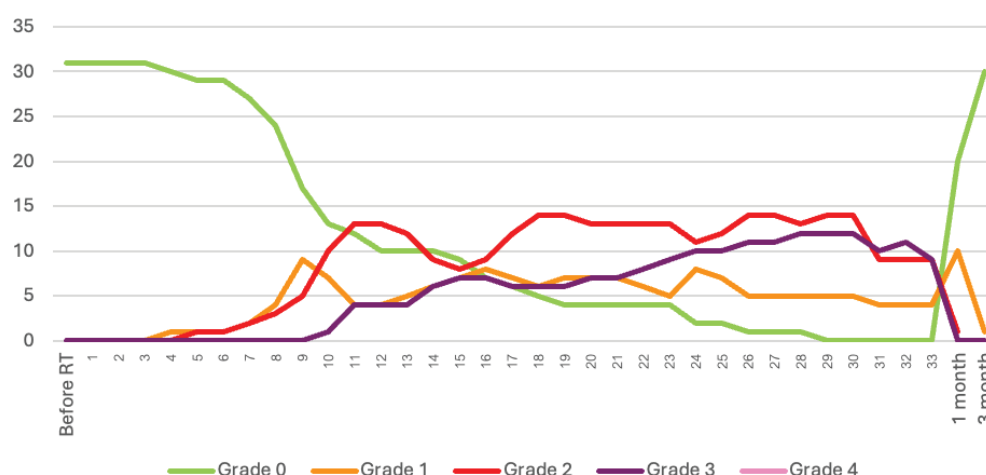
	n=31	%
Sex, n(%)		
Male	22	71.0
Female	9	29.0
Age (years), n(%)		
< 60	20	64.5
> 60	11	35.5
mean±SD	54.19±13.19	
Underlying disease, n(%)	16	51.6
Smoking, n(%)		
Current smoking / quit smoking less than 6 months	17	54.8
Quit smoking over 6 months / non- smoking	14	45.2
Alcohol consumption, n(%)		
Current drinking / quit drinking less than 6 months	11	35.5
Quit drinking over 6 months / non- drinking	20	64.5
Tumor location, n(%)		
Nasopharynx	8	25.8
Oropharynx and oral cavity	10	32.3
Hypopharynx and others	13	41.9
Staging, n(%)		
Stage III	10	32.3
Stage IV	21	67.7
Treatment, n(%)		
Concurrent chemotherapy	17	54.8
Neoadjuvant with CCRT	5	16.1
Surgery with RT or CCRT	9	29.0

ส่วนที่ 2 การเกิดภาวะแทรกซ้อน (Radiation-induced toxicities)

2.1 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ



รูปที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของเยื่อช่องปากบริเวณเพดานอ่อนในผู้ป่วยมะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกรายหนึ่ง (a) = เยื่อช่องปากปกติก่อนได้รับรังสีรักษา (b) = เยื่อช่องปากอักเสบระยะที่หนึ่งหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 19 (c) = เยื่อช่องปากอักเสบระยะที่สองหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 22 (d)-(e) = เยื่อช่องปากอักเสบระยะที่สามหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 24 และ 33 (f) = เยื่อช่องปากกลับสู่ภาวะปกติหลังติดตามการรักษา 1 เดือน



รูปที่ 2 แสดงอุบัติการณ์ตามระดับความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบในแต่ละครั้งของการรักษา

- อุบัติการณ์การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ

พบเยื่อช่องปากอักเสบในผู้เข้าร่วมวิจัยครั้งแรกในครั้งที่ 4 ของการฉายรังสีรักษา และพบว่าอุบัติการณ์การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบสูงเพิ่มขึ้นตามปริมาณรังสีสะสมที่สูงขึ้น ผู้ป่วยทุกรายจะมีเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 29 ไม่พบอุบัติการณ์ของเยื่อช่องปากอักเสบระยะที่ 4 เลยตลอดการศึกษา (รูปที่ 2) และหากแบ่งเป็น 6 ช่วงเวลาการศึกษาได้แก่ ก่อนได้รับรังสีรักษา หลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 11 22 ครั้งสุดท้าย หลังได้รับรังสีรักษา 1 และ 3 เดือน จะพบอุบัติการณ์ของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบดังตารางที่ 3 โดยอุบัติการณ์ของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 11 22

และครั้งสุดท้าย เพิ่มขึ้นจากก่อนได้รับรังสีรักษา, หลังได้รับรังสีรักษาครั้งสุดท้าย เพิ่มขึ้นจากหลังได้รับการรังสีรักษาครั้งที่ 11, 1 เดือนหลังได้รับรังสีรักษามีอุบัติการณ์ลดลงเมื่อเทียบกับหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 22 และครั้งสุดท้าย, 3 เดือนหลังได้รับรังสีรักษามีอุบัติการณ์ลดลงเมื่อเทียบกับหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 11 22 และครั้งสุดท้ายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วย 6 รายมีระดับความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบลดลงหลังพักการฉายรังสี 2-3 วัน โดยเปลี่ยนจากระดับที่ 3 เป็นระดับที่ 2 จำนวน 2 ราย ในการฉายรังสีครั้งที่ 17 และ 30 และลดลงจากระดับที่ 2 เป็นระดับที่ 1 จำนวน 4 ราย ในการฉายรังสีครั้งที่ 13 15 22 และ 24

ตารางที่ 3 อุบัติการณ์ของเยื่อช่องปากอักเสบและเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระหว่าง 6 ช่วงเวลาของการฉายรังสีรักษา (n=31)

Follow up	Mucositis grade, n(%)					Pairwise comparisons
	0	1	2	3	4	
Before RT	31 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	a,b,c
Cycle 11	12 (38.7)	4 (12.9)	13 (41.9)	2 (6.5)	0 (0.0)	a,d,e
Cycle 22	4 (12.9)	6 (19.4)	13 (41.9)	8 (25.8)	0 (0.0)	b,f,g
Cycle 33 [†]	0 (0.0)	5 (16.1)	13 (41.9)	13 (41.9)	0 (0.0)	c,d,h,i
Follow up 1 month	20 (64.5)	10 (32.3)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	f,h
Follow up 3 months	30 (96.8)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	e,g,i
P-value [†]	<0.001*					

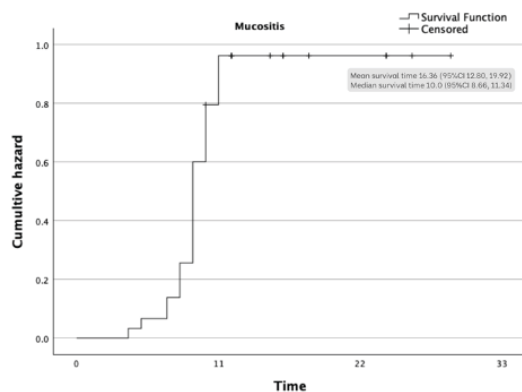
Data were analyzed with Generalized estimating equation: Ordinal logistic model[†]

Last cycle was cycle 30th with 9 cases[‡]

Same subscript letter denotes P-value that have been adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests, indicating a significant difference from each other at the 0.05 level

– ระยะเวลาการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ

เมื่อทำการวิเคราะห์ Kaplan-Meier ของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบพบว่ามีความสัมพันธ์ระยะเวลาฉายรังสีรักษาของการเกิดเหตุการณ์ (Median survival time) เท่ากับ 10.0 ครั้ง (95%CI 8.66, 11.34) (รูปที่ 3) และเมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานระยะเวลาฉายรังสีของการเกิดเหตุการณ์ในแต่ละปัจจัยของผู้ป่วยและการรักษาโดยการทดสอบ Log-rank พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์ระยะเวลาฉายรังสีของการเกิดเหตุการณ์ที่แตกต่างกันในทางสถิติ ($P>0.05$)



รูปที่ 3 แสดงระยะเวลาการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา เมื่อทำการวิเคราะห์ Kaplan-Meier

– ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ

เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรเดียวของปัจจัยผู้ป่วยและวิธีการรักษาที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับ

รังสีรักษาครั้งที่ 11 พบว่าตำแหน่งของมะเร็งที่ Oropharynx และ Oral cavity ส่งผลต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (Crude HR 3.20 [95%CI 1.03, 9.95]; $P=0.045$) จากนั้นนำตัวแปรทั้งหมดเข้าสู่วิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่าตำแหน่งของมะเร็งที่ Oropharynx และ Oral cavity ส่งผลต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับรังสีรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted HR 4.31 [95%CI 1.15, 16.24]; $P=0.031$) หรือกล่าวได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งตำแหน่ง Oropharynx และ oral cavity มีโอกาสเสี่ยงเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบตั้งแต่หลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 11 มากเป็น 4.31 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งในตำแหน่งอื่นๆ และวิธีการรักษาโดยการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด และการได้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีรักษา ก็ส่งผลต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 11 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (Adjusted HR 7.17 [95%CI 1.17, 44.16]; $P=0.034$ และ Adjusted HR 11.98 [95%CI 1.11, 129.18]; $P=0.041$ ตามลำดับ) หรือกล่าวได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดมีโอกาสเสี่ยงเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบตั้งแต่หลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 11 มากเป็น 7.17 เท่า และผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีรักษามีโอกาสเสี่ยงเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบตั้งแต่หลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 11 มากเป็น 11.98 เท่า เมื่อเทียบกับการรักษาโดยวิธีการผ่าตัดก่อนการฉายรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวหรือรวมกับการให้เคมีบำบัด (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับการฉายรังสีรักษาครั้งที่ 11 ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวและพหุตัวแปร (Cox proportion hazard regression)

Factors	Mucositis (n=19)	None-mucositis (n=12)	Univariable analysis		Multivariable analysis	
			Crude HR (95%CI)	P-value	Adjusted HR (95%CI)	P-value
Sex, n(%)						
Male	16 (84.2)	6 (50.0)	2.94 (0.85, 10.12)	0.088	4.75 (0.68, 33.16)	0.116
Female	3 (15.8)	6 (50.0)	Ref.		Ref.	
Age (years), n(%)						
< 60	12 (63.2)	8 (66.7)	Ref.		Ref.	
> 60	7 (36.8)	4 (33.3)	0.99 (0.39, 2.51)	0.975	1.36 (0.43, 4.34)	0.603
Underlying disease, n(%)	10 (52.6)	6 (50.0)	1.09 (0.44, 2.70)	0.846	0.76 (0.22, 2.62)	0.658
Smoking, n(%)						
Current smoking / quit smoking less than 6 months	10 (52.6)	7 (58.3)	0.97 (0.39, 2.38)	0.938	0.77 (0.17, 3.46)	0.737

Factors	Mucositis	None-mucositis	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	(n=19)	(n=12)	Crude HR (95%CI)	P-value	Adjusted HR (95%CI)	P-value
Quit smoking over 6 months / non-smoking	9 (47.4)	5 (41.7)	Ref.		Ref.	
Alcohol consumption, n(%)						
Current drinking / quit drinking less than 6 months	5 (26.3)	6 (50.0)	0.70 (0.25, 1.96)	0.496	0.83 (0.17, 3.96)	0.811
Quit drinking over 6 months / non-drinking	14 (73.7)	6 (50.0)	Ref.		Ref.	
Tumor location, n(%)						
Nasopharynx	6 (31.6)	2 (16.7)	2.40 (0.72, 7.95)	0.152	1.67 (0.38, 7.46)	0.500
Oropharynx and oral cavity	8 (42.1)	2 (16.7)	3.20 (1.03, 9.95)	0.045*	4.31 (1.15, 16.24)	0.031*
Hypopharynx and others	5 (26.3)	8 (66.7)	Ref.		Ref.	
Staging, n(%)						
Stage I-III	4 (21.1)	6 (50.0)	Ref.		Ref.	
Stage IV	15 (78.9)	6 (50.0)	2.25 (0.74, 6.79)	0.152	0.54 (0.08, 3.53)	0.520
Treatment, n(%)						
Concurrent chemotherapy	12 (63.2)	5 (41.7)	3.66 (0.81, 16.41)	0.091	7.17 (1.17, 44.16)	0.034*
Neoadjuvant with CCRT	4 (21.1)	1 (8.3)	3.17 (0.89, 11.31)	0.075	11.98 (1.11, 129.18)	0.041*
Surgery with RT or CCRT	3 (15.8)	6 (50.0)	Ref.		Ref.	

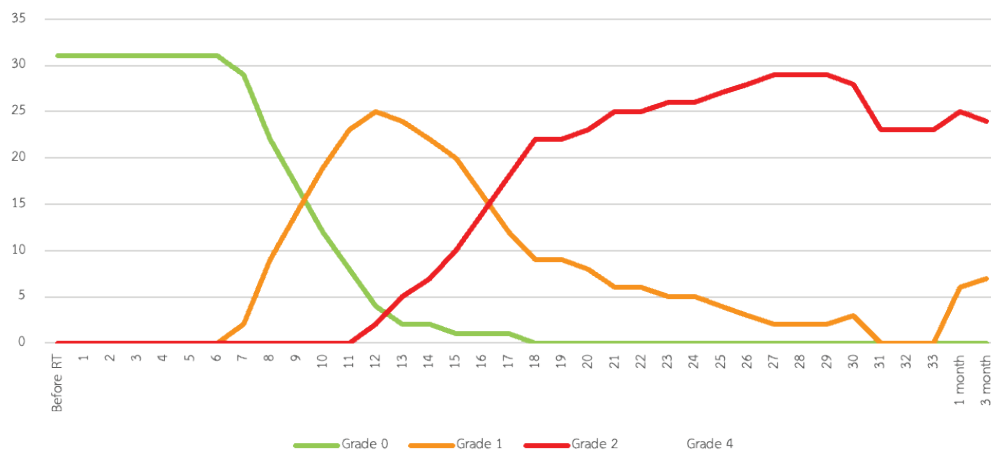
Data were analyzed with Cox proportional hazards regression

* Statistically significant at the 0.05 level ($\alpha=0.05$)

2.2 ภาพปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย



รูปที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของลักษณะน้ำลายในช่องปากในผู้ป่วยมะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกรายหนึ่ง (a) = ลักษณะน้ำลายปกติ (b) = ปากแห้งระยะที่หนึ่ง น้ำลายแห้งเล็กน้อย เริ่มขึ้นเหนียวหลังได้รับการรักษาครั้งที่ 9 (c)-(d)-(e) = ปากแห้งระยะที่สอง น้ำลายแห้งปานกลางถึงมาก เหนียวขึ้นเป็นฟอง หลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 14 ครั้งสุดท้าย และติดตามการรักษา 3 เดือน



รูปที่ 5 แสดงอุบัติการณ์ตามระดับความรุนแรงของภาวะปากแห้งน้ำลายน้อยในแต่ละครั้งของการฉายรังสีรักษา

- อุตการณ์การเกิดภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย

พบความรู้สึกปากแห้งน้ำลายน้อยในผู้เข้าร่วมวิจัยครั้งแรกในวันที่ 7 ของการฉายรังสีรักษา อุตการณ์การเกิดปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยสูงเพิ่มขึ้นตามปริมาณรังสีสะสมที่สูงขึ้น พบผู้ป่วยทุกรายรู้สึกมีน้ำลายลดน้อยลงหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 18 และไม่พบอุบัติการณ์ของน้ำลายน้อยระยะที่ 4 เลย

ตลอดการศึกษา (รูปที่ 5) หากแบ่งเป็น 6 ช่วงเวลาการศึกษา จะพบอุบัติการณ์ของภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยดังตารางที่ 5 โดยอุบัติการณ์ของภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 11 22 ครั้งสุดท้าย และหลังติดตามการรักษา 1 และ 3 เดือน เพิ่มขึ้นจากก่อนได้รับการฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ตารางที่ 5 อุตการณ์ของภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยและเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระหว่าง 6 ช่วงเวลาของการฉายรังสีรักษา (n=31)

Follow up	Mucositis grade, n(%)				Pairwise comparisons
	0	1	2	4	
Before RT	31 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	a,b,c,d,e
Cycle 11	8 (25.8)	23 (74.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	a
Cycle 22	0 (0.0)	6 (19.4)	25 (80.6)	0 (0.0)	b
Cycle 33 [†]	0 (0.0)	3 (9.7)	28 (90.3)	0 (0.0)	c
Follow up 1 month	0 (0.0)	6 (19.4)	25 (80.6)	0 (0.0)	d
Follow up 3 months	0 (0.0)	7 (22.6)	24 (77.4)	0 (0.0)	e
P-value [†]	<0.001*				

Data were analyzed with Generalized estimating equation: Ordinal logistic model[†]

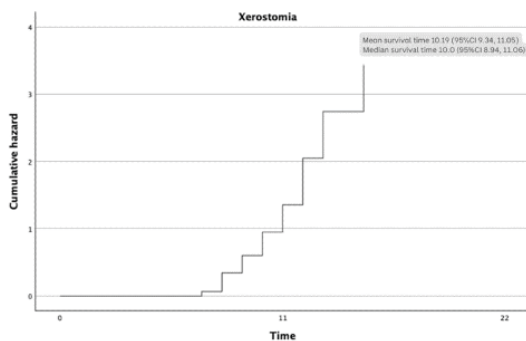
Last cycle was cycle 30th with 9 cases[†]

Same subscript letter denotes P-value that have been adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests, indicating a significant difference from each other at the 0.05 level.

* Statistically significant at the 0.05 level ($\alpha=0.05$)

-ระยะเวลาการเกิดภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย

เมื่อทำการวิเคราะห์ Kaplan-Meier ของการเกิดภาวะภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยพบว่ามีความสัมพันธ์ระยะเวลารักษาการเกิดเหตุการณ์ (Median survival time) เท่ากับ 10.0 ครั้ง (95%CI 8.94, 11.06) (รูปที่ 6) และเมื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระยะเวลารักษาการเกิดเหตุการณ์กับแต่ละปัจจัยของผู้ป่วยและการรักษาโดยการทดสอบ Log-rank พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์ระยะเวลารักษาการเกิดเหตุการณ์ที่แตกต่างกันในทางสถิติ ($P>0.05$)



รูปที่ 6 แสดงระยะเวลาการเกิดภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษา เมื่อทำการวิเคราะห์ Kaplan-Meier

-ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย

เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรเดียวของปัจจัยผู้ป่วยและการรักษาที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 11 พบว่าการได้รับเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีรักษาส่งผลต่อการเกิดภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Crude HR 3.83 [95%CI 1.02, 14.47]; $P=0.047$) จากนั้นนำตัวแปรทั้งหมดเข้าสู่การวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่า การได้รับรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด และการได้รับเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีรักษา ส่งผลต่อการเกิดภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted HR 4.51 [95%CI 1.08, 18.89]; $P=0.039$ และ Adjusted HR 6.54 [95%CI 1.15, 37.30]; $P=0.035$) หรือกล่าวได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดมีโอกาสเสี่ยงเกิดภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 11 มากเป็น 4.51 เท่า และผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีรักษามีโอกาสเสี่ยงเกิดภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 11 มากเป็น 6.54 เท่า เมื่อเทียบกับการรักษาโดยวิธีการผ่าตัดก่อนการฉายรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว หรือร่วมกับการให้เคมีบำบัด (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยหลังได้รับการฉายรังสีรักษาครั้งที่ 11 ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวและพหุตัวแปร (Cox proportion hazard regression)

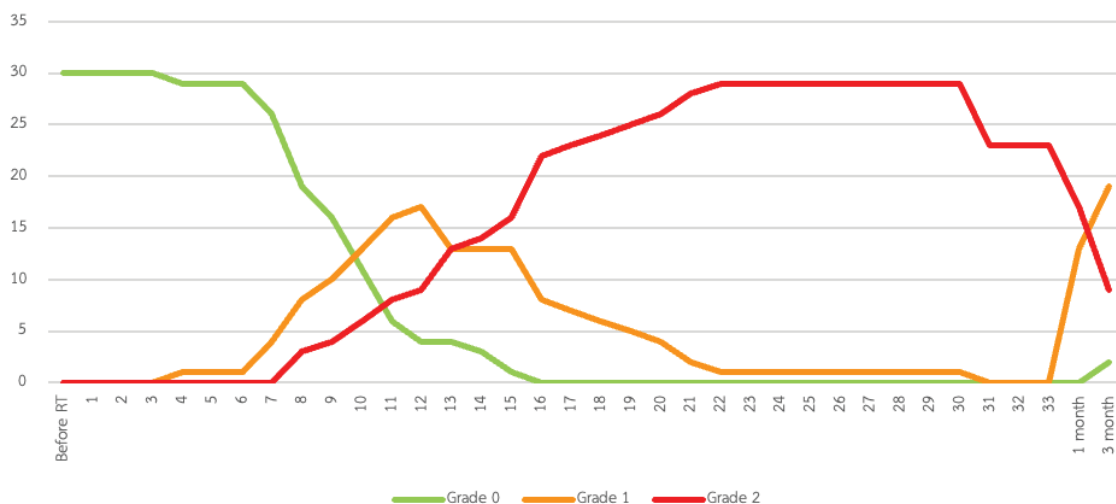
Factors	Xerostomia	None-xerostomia	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	(n=23)	(n=8)	Crude HR (95%CI)	P-value	Adjusted HR (95%CI)	P-value
Sex, n(%)						
Male	17 (73.9)	5 (62.5)	1.07 (0.42, 2.71)	0.891	1.28 (0.30, 5.40)	0.735
Female	6 (26.1)	3 (37.5)	Ref.		Ref.	
Age (years), n(%)						
< 60	15 (65.2)	5 (62.5)	Ref.		Ref.	
> 60	8 (34.8)	3 (37.5)	0.77 (0.32, 1.81)	0.544	1.21 (0.38, 3.88)	0.747
Underlying disease, n(%)	12 (52.2)	4 (50.0)	0.95 (0.42, 2.15)	0.893		
Smoking, n(%)						
Current smoking / quit smoking less than 6 months	12 (52.2)	5 (62.5)	0.85 (0.37, 1.92)	0.686	0.86 (0.25, 2.93)	0.805
Quit smoking over 6 months / non-smoking	11 (47.8)	3 (37.5)	Ref.		Ref.	
Alcohol consumption, n(%)						
Current drinking / quit drinking less than 6 months	8 (34.8)	3 (37.5)	0.94 (0.40, 2.22)	0.885	0.85 (0.21, 3.41)	0.821

Factors	Xerostomia	None-xerostomia	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	(n=23)	(n=8)	Crude HR (95%CI)	P-value	Adjusted HR (95%CI)	P-value
Quit drinking over 6 months / non- drinking	15 (65.2)	5 (62.5)	Ref.		Ref.	
Tumor location, n(%)						
Nasopharynx	6 (26.1)	2 (25.0)	1.12 (0.40, 3.16)	0.827	0.67 (0.16, 2.74)	0.573
Oropharynx and oral cavity	8 (34.8)	2 (25.0)	1.43 (0.55, 3.73)	0.468	1.92 (0.63, 5.92)	0.254
Hypopharynx and others	9 (39.1)	4 (50.0)	Ref.		Ref.	
Staging, n(%)						
Stage III	7 (30.4)	3 (37.5)	Ref.		Ref.	
Stage IV	16 (69.6)	5 (62.5)	1.21 (0.50, 2.95)	0.670	0.70 (0.19, 2.66)	0.602
Treatment, n(%)						
Concurrent chemotherapy	14 (60.9)	3 (37.5)	2.69 (0.88, 8.21)	0.083	4.51 (1.08, 18.89)	0.039*
Neoadjuvant with CCRT	5 (21.7)	0 (0.0)	3.83 (1.02, 14.47)	0.047*	6.54 (1.15, 37.30)	0.035*
Surgery with RT or CCRT	4 (17.4)	5 (62.5)	Ref.		Ref.	

Data were analyzed with Cox proportional hazards regression

* Statistically significant at the 0.05 level ($\alpha=0.05$)

2.3 การเปลี่ยนแปลงการรับรส



รูปที่ 7 แสดงอุบัติการณ์ตามระดับความรุนแรงของการเปลี่ยนแปลงการรับรสในแต่ละครั้งของการรักษา

-อุบัติการณ์การเกิดการเปลี่ยนแปลงการรับรส

เริ่มมีการเปลี่ยนแปลงการรับรสในผู้เข้าร่วมวิจัยครั้งแรกวันที่ 4 ของการฉายรังสีรักษา อุบัติการณ์การเปลี่ยนแปลงการรับรสเพิ่มขึ้นตามปริมาณรังสีสะสมที่สูงขึ้น และพบว่าผู้ป่วยทุกรายจะรู้สึกถึงการเปลี่ยนแปลงการรับรสหลังจากการฉายรังสีครั้งที่ 16

(รูปที่ 7) หากแบ่งเป็น 6 ช่วงเวลาการศึกษา จะพบอุบัติการณ์ของการเปลี่ยนแปลงการรับรสดังตารางที่ 7 โดยอุบัติการณ์ของการรับรสเปลี่ยนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 11 22 ครั้งสุดท้ายและติดตามการรักษา 1 และ 3 เดือนหลังรักษา เพิ่มขึ้นจากก่อนได้รับการฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ตารางที่ 7 อุบัติการณ์ของการเปลี่ยนแปลงการรับรสและเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระหว่าง 6 ช่วงเวลาของการฉายรังสีรักษา (n=30)

Follow up	Dysgeusia grade, n(%)			Pairwise comparisons
	0	1	2	
Before RT	30 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	<i>a,b,c,d,e</i>
Cycle 11	6 (20.0)	16 (53.3)	8 (26.7)	<i>a</i>
Cycle 22	0 (0.0)	1 (3.3)	29 (96.7)	<i>b</i>
Cycle 33 [†]	0 (0.0)	1 (3.3)	29 (96.7)	<i>c</i>
Follow up 1 month	0 (0.0)	13 (43.3)	17 (56.7)	<i>d</i>
Follow up 3 months	2 (6.7)	19 (63.3)	9 (30.0)	<i>e</i>
P-value [†]		<0.001 *		

Data were analyzed with Generalized estimating equation: Ordinal logistic model[†]

Last cycle was cycle 30th with 7 cases[†]

Same subscript letter denotes P-value that have been adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests, indicating a significant difference from each other at the 0.05 level.

* Statistically significant at the 0.05 level ($\alpha=0.05$)

อุบัติการณ์การรับรสชาติหวาน เปรี้ยว เค็ม และขม ที่ผิดปกติใน 6 ช่วงเวลาของการศึกษา แสดงดังตารางที่ 8 และเมื่อเปรียบเทียบความผิดปกติของการรับรสชาติทั้ง 4 ในช่วงเวลาเดียวกันของการศึกษา พบว่าหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 11 ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติการรับรสชาติเค็มและขมสูงกว่าความผิดปกติการรับรสชาติหวานและเปรี้ยว, หลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 22 พบความผิดปกติของการรับรสชาติขมสูงกว่าความผิดปกติการรับรสชาติหวานและเปรี้ยว, หลังได้รับรังสีรักษาครั้งสุดท้าย พบ

ความผิดปกติการรับรสชาติเค็มและขมสูงกว่ารสชาติเปรี้ยว, ช่วง 1 เดือนหลังได้รับรังสีรักษา พบความผิดปกติการรับรสชาติขมสูงกว่ารสชาติหวาน เปรี้ยว เค็ม และความผิดปกติการรับรสชาติเค็มสูงกว่าความผิดปกติการรับรสชาติเปรี้ยว และช่วง 3 เดือนหลังได้รับรังสีรักษา พบความผิดปกติการรับรสชาติเค็มสูงกว่าความผิดปกติการรับรสชาติหวานและเปรี้ยว และความผิดปกติการรับรสชาติขมสูงกว่าความผิดปกติการรับรสชาติหวานและเปรี้ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ตารางที่ 8 อุบัติการณ์และการเปรียบเทียบความผิดปกติของการรับรสชาติหวาน เปรี้ยว เค็ม และขม ใน 6 ช่วงเวลาของการฉายรังสีรักษา โดยใช้ Chi-square test

Follow up	Taste perception abnormal, n(%)				P-value
	Sweet	Sour	Salty	Bitter	
Before RT	-	-	-	-	-
Cycle 11	8 (26.7) ^{a,b}	5 (16.7) ^{c,d}	19 (63.3) ^{a,c}	20 (67.7) ^{b,d}	<0.001 *
Cycle 22	18 (60.0) ^a	15 (50.0) ^b	24 (80.0)	26 (87.1) ^{a,b}	0.005 *
Cycle 33 [†]	24 (80.0)	20 (66.7) ^{a,b}	27 (90.0) ^b	28 (93.5) ^a	0.027 *
Follow up 1 month	13 (43.3) ^a	7 (23.3) ^{b,c}	16 (53.3) ^{c,d}	23 (77.4) ^{a,b,d}	<0.001 *
Follow up 3 months	2 (6.7) ^{a,b}	0 (0.0) ^{c,d}	11 (36.7) ^{a,c}	12 (38.7) ^{b,d}	<0.001 *

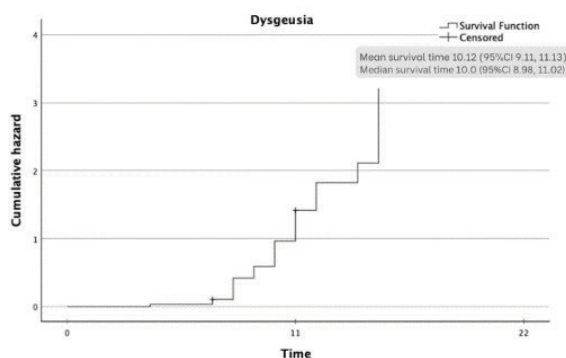
Data were analyzed with Chi-square test

Same subscript letter denotes a subset of taste categories whose column proportion do differ significantly from each other at the 0.05 level

* Statistically significant at the 0.05 level ($\alpha=0.05$)

- ระยะเวลาการเกิดการเปลี่ยนแปลงการรับรส

เมื่อทำการวิเคราะห์ Kaplan-Meier ของการเกิดการเปลี่ยนแปลงการรับรสพบว่ามีค่ามัธยฐานระยะเวลารับรสรักษาของการเกิดเหตุการณ์ (Median survival time) เท่ากับ 10.0 (95%CI 8.98, 11.02) ครั้ง (รูปที่ 8) และเมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานระยะเวลารับรสรักษาของการเกิดเหตุการณ์กับแต่ละปัจจัยของผู้ป่วยและการรักษาโดยการทดสอบ Log-rank พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่มีค่ามัธยฐานระยะเวลารับรสรักษาของการเกิดเหตุการณ์ที่แตกต่างกันในทางสถิติ ($P>0.05$)



รูปที่ 8 แสดงระยะเวลาการเกิดการเปลี่ยนแปลงการรับรสในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษา เมื่อทำการวิเคราะห์ Kaplan-Meier

- ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการเปลี่ยนแปลงการรับรส

เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรเดียวของปัจจัยผู้ป่วยและการรักษาที่ส่งผลต่อการเกิดการรับรสเปลี่ยนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 11 พบว่าตำแหน่งของมะเร็งที่ Oropharynx และ Oral cavity ส่งผลต่อการเกิดการรับรสเปลี่ยนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (Crude HR 2.06 [95%CI 1.79, 5.42]; $P=0.042$) จากนั้นนำตัวแปรทั้งหมดเข้าสู่การวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่าตำแหน่งของมะเร็งที่ Oropharynx และ Oral cavity ส่งผลต่อการเกิดการรับรสเปลี่ยนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 11 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (Adjusted HR 2.38 [95%CI 1.80, 7.07]; $P=0.019$) หรือกล่าวได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งในตำแหน่ง Oropharynx และ Oral cavity มีโอกาสเสี่ยงเกิดการรับรสเปลี่ยนตั้งแต่หลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 11 มากเป็น 2.38 เท่า เมื่อเทียบกับตำแหน่งมะเร็งอื่นๆ (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการเปลี่ยนแปลงการรับรสหลังได้รับการฉายรังสีรักษาครั้งที่ 11 ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวและพหุตัวแปร (Cox proportion hazard regression)

Factors	Dysgeusia (n=24)	None-dysgeusia (n=6)	Univariable analysis		Multivariable analysis	
			Crude HR (95%CI)	P-value	Adjusted HR (95%CI)	P-value
Sex, n(%)						
Male	16 (66.7)	5 (83.3)	0.61 (0.26, 1.43)	0.258	0.83 (0.23, 2.94)	0.766
Female	8 (33.3)	1 (16.7)	Ref.		Ref.	
Age (years), n(%)						
< 60	15 (62.5)	5 (83.3)	Ref.		Ref.	
> 60	9 (37.5)	1 (16.7)	0.94 (0.41, 2.16)	0.890	1.02 (0.34, 3.08)	0.968
Underlying disease, n(%)	13 (54.2)	3 (50.0)	1.06 (0.47, 2.36)	0.890	0.88 (0.26, 2.99)	0.841
Smoking, n(%)						
Current smoking / quit smoking less than 6 months	11 (45.8)	5 (83.3)	0.49 (0.22, 1.10)	0.083	0.45 (0.11, 1.96)	0.289
Quit smoking over 6 months / non- smoking	13 (54.2)	1 (16.7)	Ref.		Ref.	

Factors	Dysgeusia	None-dysgeusia	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	(n=24)	(n=6)	Crude HR (95%CI)	P-value	Adjusted HR (95%CI)	P-value
Alcohol consumption, n(%)						
Current drinking / quit drinking less than 6 months	7 (29.2)	4 (66.7)	0.50 (0.21, 1.21)	0.124	0.74 (0.16, 3.39)	0.693
Quit drinking over 6 months / non- drinking	17 (70.8)	2 (33.3)	Ref.		Ref.	
Tumor location, n(%)						
Nasopharynx	7 (29.2)	1 (16.7)	1.77 (0.66, 4.78)	0.260	1.02 (0.22, 4.64)	0.981
Oropharynx and oral cavity	8 (33.3)	1 (16.7)	2.06 (1.79, 5.42)	0.042*	2.38 (1.80, 7.07)	0.019*
Hypopharynx and others	9 (37.5)	4 (66.7)	Ref.		Ref.	
Staging, n(%)						
Stage III	8 (33.3)	2 (33.3)	Ref.		Ref.	
Stage IV	16 (66.7)	4 (66.7)	0.86 (0.37, 2.02)	0.734	0.58 (0.15, 2.25)	0.427
Treatment, n(%)						
Concurrent chemotherapy	15 (62.5)	2 (33.3)	1.79 (0.65, 4.93)	0.260	2.21 (0.55, 8.85)	0.262
Neoadjuvant with CCRT	4 (16.7)	1 (16.7)	2.25 (0.60, 8.48)	0.231	2.98 (0.56, 15.85)	0.201
Surgery with RT or CCRT	5 (20.8)	3 (50.0)	Ref.		Ref.	

Data were analyzed with Cox proportional hazards regression

* Statistically significant at the 0.05 level ($\alpha=0.05$)

2.4 การตอบสนองของเนื้อเยื่อโพรงฟันต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

ฟันที่ถูกทดสอบมีทั้งหมด 105 ซี่ จากผู้ป่วย 20 ราย แบ่งเป็นฟันหลังบนด้านขวา 14 ซี่ ฟันหน้าบน 20 ซี่ ฟันหลังบนด้านซ้าย 16 ซี่ ฟันหลังล่างด้านซ้าย 19 ซี่ ฟันหน้าล่าง 19 ซี่ และฟันหลังล่างด้านขวา 17 ซี่

ผลการทดสอบการตอบสนองของเนื้อเยื่อโพรงฟันต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าแบ่งเป็น 6 sextant พบว่าค่าเฉลี่ยผลการตอบสนองในกลุ่มฟันหลังบนด้านขวา (Right upper posterior teeth) ก่อนและหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 11 22 ครั้งสุดท้าย 1 และ 3 เดือนหลังรักษา มีค่าเท่ากับ 20.86 ± 10.81 , 21.07 ± 9.12 , 19.50 ± 8.41 , 19.36 ± 5.05 , 21.21 ± 7.59 และ 20.00 ± 6.76 ตามลำดับ กลุ่มฟันหน้าบน (Upper anterior teeth) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 13.30 ± 7.75 , 13.75 ± 7.45 , 16.10 ± 8.50 , 13.10 ± 3.19 , 16.00 ± 8.77 และ 14.05 ± 5.50 ตามลำดับ กลุ่มฟันหลังบนด้านซ้าย (Left upper posterior teeth) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 18.75 ± 8.31 , 19.44 ± 7.99 , 21.31 ± 9.80 , 18.06 ± 7.51 , 20.63 ± 9.72 และ 18.19 ± 7.18 ตามลำดับ กลุ่มฟันหลังล่างด้านซ้าย (Left lower posterior teeth) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ

15.74 ± 10.87 , 15.79 ± 6.96 , 14.74 ± 6.84 , 17.58 ± 11.48 , 20.95 ± 7.31 และ 17.42 ± 5.71 ตามลำดับ กลุ่มฟันหน้าล่าง (Lower anterior teeth) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 12.16 ± 7.32 , 10.63 ± 5.12 , 12.58 ± 10.05 , 14.26 ± 10.08 , 12.47 ± 6.27 และ 11.84 ± 3.82 ตามลำดับ และในกลุ่มฟันหลังล่างด้านขวา (Right lower posterior teeth) ก่อนและหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 11, 22, 33, 1 และ 3 เดือนหลังฉายรังสีมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 16.12 ± 10.54 , 15.24 ± 9.40 , 14.23 ± 12.28 , 15.82 ± 9.55 , 15.71 ± 5.44 และ 15.29 ± 5.03 ตามลำดับ โดยการเปลี่ยนแปลงของค่าที่ได้จากการทดสอบในทุกกลุ่มฟันในแต่ละช่วงเวลาการศึกษาไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ($P>0.05$)

ในการศึกษายังพบฟันที่ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในกลุ่มฟันหลังบนด้านขวา 1 ราย (หลังรับรังสีรักษาครั้งที่ 22 และครั้งสุดท้าย) ในกลุ่มฟันหลังบนด้านซ้าย 2 ราย (1 รายหลังรับรังสีรักษาครั้งที่ 22 และครั้งสุดท้าย และอีกรายหลังได้รับรังสีรักษาครั้งสุดท้าย) ในกลุ่มฟันหลังล่างด้านซ้าย 1 ราย (หลังรับฉายรังสีครั้งที่ 22 ครั้งสุดท้าย และ 1 เดือนหลังฉายรังสี) และในกลุ่มฟันหลังล่างด้านขวา 1 ราย (หลังรับรังสี

รักษาครั้งที่ 22) และเมื่อติดตามหลังการรักษา 3 เดือน พบพันทุกชิ้นในการทดสอบกลับมามีชีวิตตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

2.5 การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก

ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอมีช่องทางการบริโภคอาหารส่วนใหญ่เป็นทางปากตลอดการฉายรังสีรักษาร้อยละ 55.6 รองลงมาเป็นการเปลี่ยนช่องทางการบริโภคจากเดิมทางปากเป็นการบริโภคผ่านสายให้อาหารทางจมูกหรือทางหน้าท้องขณะได้รับรังสีรักษาร้อยละ 28.9 บริโภคผ่านสายให้อาหารทางจมูกตั้งแต่ก่อนได้รับการฉายรังสีร้อยละ 11.1 และบริโภคผ่านสายให้อาหารทางหน้าท้องตั้งแต่ก่อนได้รับการฉายรังสีร้อยละ 4.4 ตามลำดับ ซึ่งมีสัดส่วนที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 แต่เมื่อเปรียบเทียบน้ำหนักตัวผู้ป่วยตามช่องทางการบริโภคอาหาร ได้แก่ น้ำหนักตัวผู้ป่วยเฉลี่ยที่บริโภคอาหารทางปากตลอดการฉายรังสีรักษาเท่ากับ 59.93 ± 17.68 กิโลกรัม ผู้ป่วยที่เปลี่ยนช่องทางการบริโภคจากเดิมทางปากเป็นการบริโภคผ่านสายให้อาหารทางจมูกหรือหน้าท้องขณะได้รับการฉายรังสีเท่ากับ 53.99 ± 14.19 กิโลกรัม และผู้ป่วยที่บริโภคผ่านสายให้อาหารทางจมูกหรือหน้าท้องตั้งแต่ก่อนได้รับการฉายรังสี

เท่ากับ 51.68 ± 10.75 กิโลกรัม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ

ค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวของผู้ป่วยในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษาแสดงดังตารางที่ 10 พบผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวลดลงร้อยละ 73 โดยมีน้ำหนักลดลงใน 5 ช่วงเวลาของการศึกษาเมื่อเทียบกับก่อนได้รับรังสีรักษาเฉลี่ย 1.41, 2.95, 4.24, 4.07 และ 3.14 กิโลกรัม ตามลำดับ ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$; Partial η^2 0.409) หรือกล่าวได้ว่าการรักษาด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้มข้นรอบตัวผู้ป่วยส่งผลต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วยร้อยละ 40.9 จากนั้นผู้วิจัยวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวแบบควบคุมอิทธิพลของตัวแปรบวกรวมที่เป็นช่องทางการบริโภคอาหารของผู้ป่วย ผลการศึกษาพบว่ายังคงมีการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ($P < 0.001$; Partial η^2 0.282) หรือกล่าวได้ว่าการรักษาด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้มข้นรอบตัวผู้ป่วยส่งผลต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วยเมื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรบวกรวมแล้วได้ร้อยละ 28.2

ตารางที่ 10 ค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวผู้ป่วย และวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวเมื่อเทียบกับก่อนฉายรังสีรักษา

Follow up	Mean $\pm$ SD,	Pairwise comparison with before RT [‡]			
		(n=36)		Adjusted [†]	
		Mean difference (95%CI)	P-value	Mean difference (95%CI)	P-value
Before RT	59.76 $\pm$ 16.07	Ref.		Ref.	
Cycle 11	58.35 $\pm$ 15.17	-1.41 (-2.76, -0.06)	0.036*	-1.41 (-2.78, -0.03)	0.041*
Cycle 22	56.81 $\pm$ 14.10	-2.95 (-4.57, -1.33)	<0.001*	-2.95 (-4.56, -1.34)	<0.001*
Cycle 33	55.51 $\pm$ 13.65	-4.24 (-6.43, -2.06)	<0.001*	-4.24 (-6.35, -2.14)	<0.001*
Follow up 1 month	55.68 $\pm$ 14.17	-4.07 (-6.28, -1.86)	<0.001*	-4.07 (-6.26, -1.88)	<0.001*
Follow up 3 months	56.61 $\pm$ 13.93	-3.14 (-5.33, -0.95)	0.001*	-3.14 (-5.30, -0.98)	0.001*
P-value (Partial η^2)		<0.001* (0.409)		<0.001* (0.282)	

Data were analyzed with General linear model: Repeated measure ANOVA

P-value have been adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests[‡]

Controlling for confounding effect in feeding routes variable[†]

* Statistically significant at the 0.05 level ($\alpha=0.05$)

2.6 คุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ

ผลการเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิตผู้ป่วยทั้ง 12 ด้าน เมื่อแบ่งเป็น 6 ช่วงเวลาการศึกษา พบว่าคุณภาพชีวิตด้านความเจ็บปวดก่อนและหลังได้รับรังสีรักษาครั้งที่ 11, 22, ครั้งสุดท้าย, 1 และ 3 เดือนหลังฉายรังสี มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 75 (IQR 75, 100),

75 (IQR 50, 75), 75 (IQR 50, 75), 50 (IQR 25, 75), 75 (IQR 75, 100) และ 100 (IQR 75, 100) คะแนน ตามลำดับ ซึ่งคะแนนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 22 และครั้งสุดท้ายมีความแตกต่างเมื่อเทียบกับก่อนได้รับรังสีรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คุณภาพชีวิตด้านรูปลักษณ์ภายนอกมี

ค่ามัธยฐานเท่ากับ 75 (IQR 75, 100), 75 (IQR 75, 100), 75 (IQR 50, 75), 50 (IQR 50, 75), 75 (IQR 75, 100) และ 100 (IQR 75, 100) คะแนนตามลำดับ ซึ่งคะแนนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 22 และครั้งสุดท้าย มีความแตกต่างเมื่อเทียบกับก่อนได้รับการฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คุณภาพชีวิตด้านการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวันมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 100 (IQR 75, 100), 75 (IQR 75, 100), 75 (IQR 50, 75), 50 (IQR 50, 100), 75 (IQR 50, 100) และ 75 (IQR 50, 100) คะแนนตามลำดับ ซึ่งคะแนนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 22 และครั้งสุดท้าย มีความแตกต่างเมื่อเทียบกับก่อนได้รับการฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คุณภาพชีวิตด้านการทำกิจกรรมพักผ่อนหย่อนใจมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 100 (IQR 50, 100), 50 (IQR 50, 100), 50 (IQR 25, 100), 50 (IQR 25, 75), 100 (IQR 50, 100) และ 100 (IQR 75, 100) คะแนนตามลำดับ ซึ่งคะแนนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 22 และครั้งสุดท้าย มีความแตกต่างเมื่อเทียบกับก่อนได้รับการฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คุณภาพชีวิตด้านการกลืนมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 100 (IQR 70, 100), 70 (IQR 70, 100), 70 (IQR 30, 100), 30 (IQR 30, 70), 70 (IQR 30, 100) และ 100 (IQR 70, 100) คะแนนตามลำดับ ซึ่งคะแนนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 22 และครั้งสุดท้าย มีความแตกต่างเมื่อเทียบกับก่อนได้รับการฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คุณภาพชีวิตด้านการเคี้ยวมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 100 (IQR 50, 100), 100 (IQR 50, 100), 100 (IQR 50, 100), 100 (IQR 50, 100), 100 (IQR 50, 100), และ 100 (IQR 50, 100) คะแนนตามลำดับ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ($P=0.085$) คุณภาพชีวิตด้านการพูดออกเสียงมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 100 (IQR 70, 100), 70 (IQR 70, 100), 70 (IQR 70, 70), 70 (IQR 70, 70), 70 (IQR 70, 100) และ 100 (IQR 70, 100) คะแนนตามลำดับ ซึ่งคะแนนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งสุดท้าย มีความแตกต่างเมื่อเทียบกับก่อนได้รับการฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คุณภาพชีวิตด้านการทำงานของไหลมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 100 (IQR 100, 100), 100 (IQR 100, 100), 100 (IQR 100, 100), 100 (IQR 100, 100), 100 (IQR 100, 100), และ 100 (IQR 100, 100) คะแนนตามลำดับ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงไม่มีความแตกต่างกัน

ในทางสถิติ ($P=0.210$) คุณภาพชีวิตด้านรสชาติอาหารมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 100 (IQR 100, 100), 70 (IQR 30, 70), 0 (IQR 0, 30), 0 (IQR 0, 0), 30 (IQR 0, 30) และ 70 (IQR 30, 70) คะแนนตามลำดับ ซึ่งคะแนนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 11 22 ครั้งสุดท้าย 1 และ 3 เดือนหลังฉายรังสี มีความแตกต่างเมื่อเทียบกับก่อนได้รับการฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คุณภาพชีวิตด้านปริมาณน้ำลายมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 100 (IQR 100, 100), 70 (IQR 70, 70), 30 (IQR 30, 70), 30 (IQR 30, 30), 30 (IQR 30, 70) และ 30 (IQR 30, 70) คะแนนตามลำดับ ซึ่งคะแนนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 22 ครั้งสุดท้าย 1 และ 3 เดือนหลังฉายรังสี มีความแตกต่างเมื่อเทียบกับก่อนได้รับการฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คุณภาพชีวิตด้านอารมณ์มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 50 (IQR 50, 93.75), 50 (IQR 50, 75), 50 (IQR 50, 75), 50 (IQR 50, 68.75), 50 (IQR 50, 75), และ 50 (IQR 50, 75) คะแนนตามลำดับ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ($P=0.629$) และคุณภาพชีวิตด้านความวิตกกังวลมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 70 (IQR 70, 100), 70 (IQR 70, 100), 70 (IQR 70, 100), 30 (IQR 70, 85), 70 (IQR 50, 100) และ 100 (IQR 70, 100) คะแนนตามลำดับ ซึ่งคะแนนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งสุดท้ายมีความแตกต่างเมื่อเทียบกับ 3 เดือนหลังฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 แต่คะแนนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 11 22 33 1 และ 3 เดือนหลังรักษาไม่มีความแตกต่างเมื่อเทียบกับก่อนได้รับการฉายรังสีในทางสถิติ ($P>0.05$) (ตารางที่ 11 และ 12)

ตารางที่ 11 ร้อยละของคะแนนคุณภาพชีวิตด้านความเจ็บปวด รูปลักษณ์ภายนอก การทำกิจกรรมในชีวิตประจำวัน การทำกิจกรรมพักผ่อนหย่อนใจ การบดเคี้ยว และอารมณ์ และการเปรียบเทียบในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษา

Quality of life (n=37)	Level of effect on quality of life, n(%)					Median (IQR)	P-value [‡]
	0	25	50	75	100		
Pain							
Before RT	-	1 (2.7)	2 (5.4)	22 (59.5)	12 (32.4)	75 (75, 100)	Ref.
Cycle 11	-	3 (8.1)	10 (27.0)	19 (51.4)	5 (13.5)	75 (50, 75)	0.085
Cycle 22	-	5 (13.5)	12 (32.4)	16 (43.2)	4 (10.8)	75 (50, 75)	0.015*
Cycle 33	-	11 (29.7)	8 (21.6)	17 (45.9)	1 (2.7)	50 (25, 75)	<0.001*
Follow up 1 month	-	1 (2.7)	6 (16.2)	20 (54.1)	10 (27.0)	75 (75, 100)	1.000
Follow up 3 months	-	-	2 (5.4)	16 (43.2)	19 (51.4)	100 (75, 100)	1.000
P-value [†]						<0.001*	
Appearance							
Before RT	-	1 (2.7)	4 (10.8)	14 (37.8)	18 (48.6)	75 (75, 100)	Ref.
Cycle 11	-	1 (2.7)	6 (16.2)	18 (48.6)	12 (32.4)	75 (75, 100)	1.000
Cycle 22	-	2 (5.4)	13 (35.1)	18 (48.6)	4 (10.8)	75 (50, 75)	0.009*
Cycle 33	-	6 (16.2)	17 (45.9)	11 (29.7)	3 (8.1)	50 (50, 75)	<0.001*
Follow up 1 month	-	1 (2.7)	5 (13.5)	19 (51.4)	12 (32.4)	75 (75, 100)	1.000
Follow up 3 months	-	-	3 (8.1)	13 (35.1)	21 (56.8)	100 (75, 100)	1.000
P-value [†]						<0.001*	
Activity							
Before RT	-	1 (2.7)	4 (10.8)	13 (35.1)	19 (51.4)	100 (75, 100)	Ref.
Cycle 11	-	1 (2.7)	7 (18.9)	18 (48.6)	11 (29.7)	75 (75, 100)	1.000
Cycle 22	-	5 (13.5)	12 (32.4)	13 (35.1)	7 (18.9)	75 (50, 75)	0.003*
Cycle 33	-	5 (13.5)	15 (40.5)	7 (18.9)	10 (27.0)	50 (50, 100)	0.002*
Follow up 1 month	-	1 (2.7)	12 (32.4)	9 (24.3)	15 (40.5)	75 (50, 100)	1.000
Follow up 3 months	-	-	10 (27.0)	11 (29.7)	16 (43.2)	75 (50, 100)	1.000
P-value [†]						<0.001*	
Recreation							
Before RT	-	2 (5.4)	10 (27.0)	3 (8.1)	22 (59.5)	100 (50, 100)	Ref.
Cycle 11	1 (2.7)	4 (10.8)	14 (37.8)	4 (10.8)	14 (37.8)	50 (50, 100)	0.811
Cycle 22	-	11 (29.7)	14 (37.8)	2 (5.4)	10 (27.0)	50 (25, 100)	0.008*
Cycle 33	-	14 (37.8)	13 (35.1)	2 (5.4)	8 (21.6)	50 (25, 75)	0.001*
Follow up 1 month	-	2 (5.4)	9 (24.3)	5 (13.5)	21 (56.8)	100 (50, 100)	1.000
Follow up 3 months	-	1 (2.7)	3 (8.1)	8 (21.6)	25 (67.6)	100 (75, 100)	1.000
P-value [†]						<0.001*	
Chewing							
Before RT	5 (13.5)		10 (27.0)		22 (59.5)	100 (50, 100)	Ref.
Cycle 11	6 (16.2)		11 (29.7)		20 (54.1)	100 (50, 100)	1.000
Cycle 22	6 (16.2)		11 (29.7)		20 (54.1)	100 (50, 100)	1.000
Cycle 33	6 (16.2)		12 (32.4)		19 (51.4)	100 (50, 100)	1.000
Follow up 1 month	6 (16.2)		11 (29.7)		20 (54.1)	100 (50, 100)	1.000
Follow up 3 months	6 (16.2)		11 (29.7)		20 (54.1)	100 (50, 100)	1.000
P-value [†]						0.085	
Mood							
Before RT	1 (2.7)	7 (18.9)	17 (45.9)	3 (8.1)	9 (24.3)	50 (50, 87.5)	Ref.
Cycle 11	1 (2.7)	6 (16.2)	18 (48.6)	4 (10.8)	8 (21.6)	50 (50, 75)	1.000
Cycle 22	1 (2.7)	5 (13.5)	20 (54.1)	4 (10.8)	7 (18.9)	50 (50, 75)	1.000
Cycle 33	1 (2.7)	5 (13.5)	22 (59.5)	4 (10.8)	5 (13.5)	50 (50, 62.5)	1.000
Follow up 1 month	-	5 (13.5)	21 (56.8)	3 (8.1)	8 (21.6)	50 (50, 75)	1.000

Quality of life (n=37)	Level of effect on quality of life, n(%)					Median (IQR)	P-value [‡]
	0	25	50	75	100		
Follow up 3 months	-	4 (10.8)	21 (56.8)	4 (10.8)	8 (21.6)	50 (50, 75)	1.000
P-value [†]						0.517	

Data were analyzed with Friedman test[†]

P-value have been adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests[‡]

* Statistically significant at the 0.05 level ($\alpha=0.05$)

ตารางที่ 12 ร้อยละของคะแนนคุณภาพชีวิตด้านการกลืน การพูดออกเสียง การทำงานของไหล่ การรับรส ปริมาณน้ำลาย และความวิตกกังวล และการเปรียบเทียบในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษา

Quality of life (n=37)	Level of effect on quality of life, n(%)				Median (IQR)	P-value [‡]
	0	30	70	100		
Swallowing						
Before RT	1 (2.7)	3 (8.1)	9 (24.3)	24 (64.9)	100 (70, 100)	Ref.
Cycle 11	3 (8.1)	5 (13.5)	18 (48.6)	11 (29.7)	70 (70, 100)	0.445
Cycle 22	4 (10.8)	13 (35.1)	14 (37.8)	6 (16.2)	70 (30, 100)	<0.001
Cycle 33	5 (13.5)	22 (59.5)	9 (24.3)	1 (2.7)	30 (30, 70)	<0.001*
Follow up 1 month	2 (5.4)	11 (29.7)	14 (37.8)	10 (27.0)	70 (30, 100)	0.113
Follow up 3 months	1 (2.7)	4 (10.8)	13 (35.1)	19 (51.4)	100 (70, 100)	1.000
P-value [†]					<0.001*	
Speech						
Before RT	5 (13.5)	1 (2.7)	12 (32.4)	19 (51.4)	100 (70, 100)	Ref.
Cycle 11	5 (13.5)	1 (2.7)	19 (51.4)	12 (32.4)	70 (70, 100)	1.000
Cycle 22	5 (13.5)	1 (2.7)	24 (64.9)	7 (18.9)	70 (70, 70)	0.379
Cycle 33	5 (13.5)	2 (5.4)	29 (78.4)	1 (2.7)	70 (70, 70)	0.009*
Follow up 1 month	5 (13.5)	2 (5.4)	18 (48.6)	12 (32.4)	70 (70, 100)	1.000
Follow up 3 months	5 (13.5)	2 (5.4)	8 (21.6)	22 (59.5)	100 (70, 100)	1.000
P-value [†]					<0.001*	
Shoulder						
Before RT	-	2 (5.4)	-	35 (94.6)	100 (100, 100)	Ref.
Cycle 11	-	2 (5.4)	1 (2.7)	34 (91.9)	100 (100, 100)	1.000
Cycle 22	-	2 (5.4)	-	35 (94.6)	100 (100, 100)	1.000
Cycle 33	-	1 (2.7)	1 (2.7)	35 (94.6)	100 (100, 100)	1.000
Follow up 1 month	-	1 (2.7)	1 (2.7)	35 (94.6)	100 (100, 100)	1.000
Follow up 3 months	-	1 (2.7)	1 (2.7)	35 (94.6)	100 (100, 100)	1.000
P-value [†]					0.210	
Taste						
Before RT	1 (2.7)	-	2 (5.4)	34 (91.9)	100 (100, 100)	Ref.
Cycle 11	6 (16.2)	5 (13.5)	19 (51.4)	7 (18.9)	70 (30, 70)	0.008*
Cycle 22	21 (56.8)	10 (27.0)	6 (16.2)	-	0 (0, 30)	<0.001*
Cycle 33	29 (78.4)	6 (16.2)	2 (5.4)	-	0 (0, 0)	<0.001*
Follow up 1 month	10 (27.0)	21 (56.8)	6 (16.2)	-	30 (0, 30)	<0.001*
Follow up 3 months	1 (2.7)	15 (40.5)	18 (48.6)	3 (8.1)	70 (30, 70)	0.008*
P-value [†]					<0.001*	
Saliva						
Before RT	-	-	4 (10.8)	33 (89.2)	100 (100, 100)	Ref.
Cycle 11	-	2 (5.4)	29 (78.4)	6 (16.2)	70 (70, 70)	0.052
Cycle 22	-	20 (54.1)	16 (43.2)	1 (2.7)	30 (30, 70)	<0.001*

Quality of life (n=37)	Level of effect on quality of life, n(%)				Median (IQR)	P-value [‡]
	0	30	70	100		
Cycle 33	-	30 (81.1)	6 (16.2)	1 (2.7)	30 (30, 30)	<0.001*
Follow up 1 month	-	27 (73.0)	8 (21.6)	2 (5.4)	30 (30, 70)	<0.001*
Follow up 3 months	-	27 (73.0)	7 (18.9)	3 (8.1)	30 (30, 70)	<0.001*
P-value [†]					<0.001*	
Anxiety						
Before RT	2 (5.4)	4 (10.8)	16 (43.2)	15 (40.5)	70 (70, 100)	Ref.
Cycle 11	3 (8.1)	5 (13.5)	16 (43.2)	13 (35.1)	70 (70, 100)	1.000
Cycle 22	1 (2.7)	6 (16.2)	15 (40.5)	15 (40.5)	70 (70, 100)	1.000
Cycle 33	1 (2.7)	11 (29.7)	16 (43.2)	9 (24.3)	30 (70, 85)	1.000
Follow up 1 month	1 (2.7)	8 (21.6)	16 (43.2)	12 (32.4)	70 (50, 100)	1.000
Follow up 3 months	1 (2.7)	5 (13.5)	12 (32.4)	19 (51.4)	100 (70, 100)	1.000
P-value [†]					0.005*	

Data were analyzed with Friedman test[†]

P-value have been adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests[‡]

* Statistically significant at the 0.05 level ($\alpha=0.05$)

บทวิจารณ์

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยเป็นวิธีที่ถูกพัฒนาขึ้นและเริ่มนำมาใช้ในปัจจุบัน หลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการฉายรังสีวิธีนี้จะช่วยลดปริมาณรังสีไปยังโครงสร้างที่ละเอียดอ่อนข้างก่อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลือง ใช้ระยะเวลาในการฉายรังสีต่อครั้งลดลง ลดข้อผิดพลาดจากการขยับเปลี่ยนตำแหน่งขณะฉายรังสี แต่ภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสีรักษาจะลดลงหรือไม่นั้นยังคงมีการศึกษาไม่แพร่หลาย และในการศึกษานี้ยังคงพบการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสีรักษาแบบเฉียบพลัน ทั้งเยื่อช่องปากอักเสบ ปากแห้ง เหตุน้ำลายน้อย การเปลี่ยนแปลงการรับรส การลดลงของน้ำหนัก และคุณภาพชีวิตที่แย่ลงในระหว่างการรักษา

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยทุกรายจะเกิดเยื่อช่องปากอักเสบระยะใดระยะหนึ่งขณะรับรังสีรักษา อุดบัติการณ์การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบจะเพิ่มขึ้นและรุนแรงขึ้นเมื่อมีปริมาณรังสีสะสมมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบเยื่อช่องปากอักเสบระยะที่สามในครั้งสุดท้ายของการฉายรังสีรักษาร้อยละ 41.9 แต่ไม่พบเยื่อช่องปากอักเสบระยะที่สี่เลยในการศึกษานี้ สอดคล้องการศึกษาของ Doornaert และคณะ ในปี 2009⁹ รายงานว่าตลอดระยะเวลาการฉายรังสีรักษามีผู้ป่วยร้อยละ 50 ที่เกิดเยื่อช่องปากอักเสบระยะที่สาม และการศึกษาของ Scorsetti และคณะในปี 2010¹⁰ ที่ศึกษาในผู้ป่วยฉายรังสีรักษาแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย พบเยื่อช่องปากอักเสบระยะที่สามเป็นระยะรุนแรงที่สุด แต่พบ

เพียงร้อยละ 28 และไม่พบเยื่อช่องปากอักเสบระยะที่สี่เลยเช่นกัน

คำมัยฐานระยะเวลาฉายรังสีรักษาของการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบจากการศึกษานี้เท่ากับ 10 ครั้ง (ปริมาณรังสีสะสม 2,000 – 2,120 cGy) ซึ่งยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาคำมัยฐานการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบในการฉายรังสีปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย แต่ผลการศึกษาใกล้เคียงกับการศึกษาของ Narayan และคณะในปี 2008¹¹ ที่ศึกษาในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม พบว่าปริมาณรังสีสะสมที่เริ่มมีผลทำให้เกิดเยื่อช่องปากอักเสบอยู่ที่ 30 Gy และการศึกษาของ Blanco และคณะ ปี 2006¹² ที่พบว่าเยื่อช่องปากอักเสบจะเริ่มพบได้ในประมาณสัปดาห์ที่สองของการฉายรังสีรักษา

เมื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ พบว่าตำแหน่งของมะเร็งที่ Oropharynx และ Oral cavity รวมถึงการรักษาโดยได้รับเคมีบำบัดก่อนหรือร่วมกับการฉายรังสีรักษา มีความสัมพันธ์กับการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ ซึ่งไม่พบการรายงานเรื่องความสัมพันธ์ของตำแหน่งมะเร็งกับการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบในการศึกษาอื่นๆ แต่จากการศึกษาของ Beumer และคณะในปี 1979¹³ กล่าวว่าเยื่อช่องปากอักเสบไม่ได้เกิดรุนแรงเท่ากันในทุกบริเวณขึ้นกับขอบเขตของการฉายรังสี โดยจะพบเยื่อช่องปากอักเสบรุนแรงที่เพดานอ่อนมากที่สุด เนื่องจากเป็นเยื่อช่องปากชนิดไม่มีเคราตินและเป็นตำแหน่งที่มักเป็นส่วนหนึ่งในขอบเขตของการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอ รองลงมาคือเยื่อแก้ม ลิ้น และพื้นปากตามลำดับ และผลจากการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Sonis ในปี 2007¹⁴ ที่พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับเคมี

บ้ำบดร่วมด้วย จะพบเยื่อช่องปากอักเสบได้เร็วขึ้นเมื่อปริมาณรังสีสะสม 10 Gy และจาก systematic review โดย Trotti และคณะในปี 2003¹⁵ ที่พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและใบหน้าจะเกิดเยื่อช่องปากอักเสบได้มากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด (ร้อยละ 43) เมื่อเทียบกับในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 34)

ผลการศึกษาในเรื่องอุบัติการณ์และความรุนแรงที่สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาทั้งที่ศึกษาในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหรือแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย อธิบายได้จากในศึกษาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งระยะลุกลามรังสีแพทย์และนักฟิสิกส์จำเป็นต้องกำหนดขอบเขตการฉายรังสีที่กว้างเพื่อครอบคลุมรอยโรคและต่อมน้ำเหลืองที่เกี่ยวข้อง (Large treatment volumes) แม้ว่าจะใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยก็ตาม จึงอาจสรุปไม่ได้ว่าการฉายรังสีด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยจะช่วยลดการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบได้จริง และควรมีการศึกษาเรื่องขอบเขตของการฉายรังสีและปริมาณรังสีสะสมในเนื้อเยื่อข้างเคียงในตำแหน่งมะเร็งศีรษะและลำคอแต่ละชนิดเพิ่มเติมเพื่ออธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยเรื่องตำแหน่งมะเร็งกับการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ

เมื่อติดตามภายหลังการรักษาพบว่าที่ 1 และ 3 เดือนยังคงพบเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยร้อยละ 35.5 และ 3.2 ตามลำดับ และในผู้ป่วยทุกรายมีระยะความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบลดลง ซึ่งมีอุบัติการณ์ผู้ป่วยที่ยังคงมีเยื่อช่องปากอักเสบหลังการรักษาน้อยกว่าในผลการศึกษาของ Scorsetti และคณะในปี 2010¹⁰ ที่ติดตามการรักษาหลังฉายรังสีรักษาแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย 2 เดือน ที่พบเยื่อช่องปากอักเสบหลงเหลืออยู่บางส่วนร้อยละ 16 และพบว่าเป็นเยื่อช่องปากอักเสบในระยะเดิมน้อยกว่าร้อยละ 10 ร่วมกับการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วย 6 รายมีระดับความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบลดลงหลังพักการฉายรังสีเพียง 2-3 วัน จึงอาจเป็นข้อสันนิษฐานว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยสามารถลดระดับความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบได้ในเวลาไม่นาน

ภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยทุกรายจะเกิดปากแห้งน้ำลายน้อยในระยะใดระยะหนึ่งในขณะรับรังสีรักษา โดยคำนิยามฐานระยะเวลาฉายรังสีรักษาของการเกิดปากแห้งน้ำลายน้อยเท่ากับ 10 ครั้ง ความรุนแรงของความรู้สึกปากแห้งจะมีมากขึ้นเมื่อได้รับรังสีสะสมในปริมาณที่สูงขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ และพบว่าในครั้งสุดท้ายของการฉายรังสี

รักษาผู้ป่วยทั้งหมดจะเกิดภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย โดยร้อยละ 90.3 มีปากแห้งน้ำลายน้อยระยะที่สอง สอดคล้องกับอุบัติการณ์ของการเกิดปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยจากการศึกษาของ Doornaert และคณะในปี 2009⁹ พบว่าหลังฉายรังสีรักษาแบบปรับความเข้มครั้งสุดท้ายมีผู้ป่วยร้อยละ 94 ที่มีปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยระยะที่สอง และจากการศึกษาของ Eisbruch และคณะในปี 2001¹⁶ พบว่าหากมีต่อมน้ำลายอยู่ในขอบเขตของการฉายรังสี จะพบอุบัติการณ์ปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยได้ถึงร้อยละ 94-100 และจะเริ่มมีอาการหลังจากได้รับปริมาณรังสีเพียงสองถึงสามครั้งของการฉายรังสีรักษา รวมถึงการศึกษาของ Dirix และคณะในปี 2006¹⁷ พบว่าร้อยละ 64 ของผู้ป่วยฉายรังสีรักษาแบบปรับความเข้มมีปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยในระดับกลางถึงรุนแรง และพบว่าอาการปากแห้งน้ำลายน้อยสามารถเกิดได้ตั้งแต่หลังได้รับรังสีรักษาในช่วงแรก โดยอัตราการไหลของน้ำลายจะลดลงร้อยละ 50-60 ในสัปดาห์แรก และลดลงร้อยละ 80 ในสัปดาห์สุดท้ายของการฉายรังสีรักษา

เมื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย ในศึกษานี้พบว่าการรักษาโดยได้รับเคมีบำบัดก่อนหรือร่วมกับการฉายรังสีรักษามีสัมพันธ์กับการเกิดปากแห้งเหตุน้ำลายน้อย ซึ่งการศึกษาเรื่องเคมีบำบัดกับภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอยังมีไม่มาก แต่มีการศึกษาของ Jensen และคณะในปี 2008¹⁸ ที่แสดงให้เห็นการลดลงของน้ำลายหลังการรักษาด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจากการที่เคมีบำบัดไปมีผลต่อการทำงานของเซลล์ผลิตน้ำลายและเซลล์ที่บุท่อน้ำลายโดยมีผลชั่วคราว และจะกลับมาสู่ภาวะปกติหลังให้เคมีบำบัด 1 ปี และภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยจากการศึกษานี้พบว่าไม่ได้สัมพันธ์กับตำแหน่งมะเร็งและอายุของผู้ป่วยดังในการศึกษาของ Warwas และคณะในปี 2022¹⁹ ที่พบว่าตำแหน่งของมะเร็งศีรษะและลำคอ (Nasopharynx, Oropharynx, Oral cavity, Floor of mouth) และอายุของผู้ป่วย (มากกว่าหรือเท่ากับ 61 ปี) มีความสัมพันธ์กับการเกิดปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยในระหว่างการฉายรังสีรักษา เนื่องจากมีแนวโน้มที่ขอบเขตของรังสีจะครอบคลุมต่อมน้ำลายหน้าหูและใต้คาง รวมถึงมีการเสื่อมของต่อมน้ำลายและผลข้างเคียงจากยาโรคทางระบบที่มักพบในผู้สูงอายุ

และเมื่อติดตามการรักษาในผู้ป่วยที่ฉายรังสีรักษาครบ 1 และ 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยทุกรายยังคงรู้สึกปากแห้งอยู่ ไม่มีรายใดเลยที่รู้สึกว่ามีปริมาณน้ำลายปกติ โดยหลังติดตามการรักษา 1 เดือนหลังฉายรังสีพบผู้ป่วยปากแห้งระดับ 1 และ 2 ร้อยละ 19.4 และ 80.6 ตามลำดับ และ 3 เดือนหลังฉาย

รังสี พบระดับ 1 และ 2 ร้อยละ 22.6 และ 77.4 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับครั้งสุดท้ายของการฉายรังสีรักษา สอดคล้องกับการศึกษาการฟื้นฟูการทำงานของต่อมน้ำลายจากการศึกษาของ Eneroth และคณะในปี 1972²⁰ ที่พบว่าจะมีการทำงานของต่อมน้ำลายพาโรติดจะฟื้นฟูภายหลังการฉายรังสีรักษา 8 เดือน การศึกษาของ Braam และคณะในปี 2006⁷ ที่พบว่าช่วงที่มีอัตราการไหลของน้ำลายฟื้นฟูกลับมามากที่สุด (จากร้อยละ 41 เป็นร้อยละ 64) ในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มคือระหว่างสัปดาห์ที่ 6 และเดือนที่ 6 หลังฉายรังสีรักษา และสอดคล้องกับการศึกษาของ Halperin และคณะในปี 2008²¹ ที่พบว่าอัตราการไหลของน้ำลายจะยังคงลดลงหลังฉายรังสีรักษา 6-8 เดือน บางรายอาจนานถึง 12 เดือน หรือตลอดชีวิต การศึกษาต่อเนื่องภายหลังการรักษามากกว่า 3 เดือนจึงเป็นข้อเสนอแนะเพื่อการศึกษาเพิ่มเติมเรื่องการทำงานของต่อมน้ำลายภายหลังการฉายรังสีรักษาในอนาคต รวมถึงหลาย ๆ หน้าที่ของต่อมน้ำลายที่มีผลต่ออัตราการไหลของน้ำลายไม่ได้ถูกประเมินในการศึกษานี้ เช่น การตรวจอัตราการไหลของน้ำลายที่เป็นปริมาณ รวมทั้งปริมาณรังสีสะสมที่ต่อมน้ำลายไม่เพียงแต่ต่อมน้ำลายพาโรติดที่ถูกพูดถึงในการศึกษาส่วนใหญ่ แต่ต่อมน้ำลายใต้คางต่อมน้ำลายใต้ลิ้น รวมถึงต่อมน้ำลายขนาดเล็กก็มีผลทำให้เกิดภาวะปากแห้งเหตุให้น้ำลายน้อยได้เช่นกัน ซึ่งต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การเปลี่ยนแปลงการรับรส

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยทุกรายจะเกิดการเปลี่ยนแปลงการรับรสระยะใดระยะหนึ่งในขณะรับรังสีรักษา โดยคำมัยฐานระยะเวลาฉายรังสีรักษาของการเปลี่ยนแปลงการรับรสเท่ากับ 10 ครั้ง และความรุนแรงของการเปลี่ยนแปลงการรับรสจะมากขึ้นเมื่อได้รับรังสีสะสมในปริมาณที่สูงขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ซึ่งพบว่าอุบัติการณ์มากกว่าในการศึกษาก่อนหน้านี้ เช่น การศึกษาของ Cowart ในปี 2011²² พบว่ามีประมาณร้อยละ 50-75 ของผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่มีการรับรสที่เปลี่ยนไป แต่สอดคล้องกับการศึกษาของ Ripamonti และคณะในปี 1998²³ ที่พบการเปลี่ยนแปลงการรับรสได้ตั้งแต่สัปดาห์แรกหลังการฉายรังสีรักษาแบบสามมิติ ผู้ป่วยจะมีอาการแสบในสัปดาห์ที่สอง (ปริมาณรังสีสะสม 20 Gy) และเปลี่ยนแปลงรุนแรงสุดในสัปดาห์ที่สามและสี่ของการฉายรังสีรักษา โดยเมื่อปริมาณรังสีสะสม 60 Gy จะทำให้สูญเสียการรับรสได้มากกว่าร้อยละ 90 และจากการศึกษาของ Gunn และคณะในปี 2021²⁴ ซึ่งเป็นการศึกษา Meta-analysis พบอุบัติการณ์ของผู้ป่วยที่มี

การเปลี่ยนแปลงการรับรสภายหลังการฉายรังสีรักษาประมาณร้อยละ 96

เมื่อติดตามการรักษา 1 เดือน ยังคงพบการเปลี่ยนแปลงการรับรสในผู้ป่วยทุกราย แบ่งเป็นความรุนแรงระยะที่หนึ่งและสองร้อยละ 43.3 และ 56.7 ตามลำดับ และ 3 เดือนหลังฉายรังสียังคงพบการเปลี่ยนแปลงการรับรสในผู้ป่วยร้อยละ 93.3 โดยแบ่งเป็นระยะที่หนึ่งและสอง ร้อยละ 63.3 และ 30.0 ตามลำดับ ซึ่งแม้ว่าจะดูเหมือนไม่มีความรุนแรงของการรับรสเปลี่ยนแปลงลงเมื่อเวลาผ่านไป แต่การเปลี่ยนแปลงการรับรสหลังฉายรังสีรักษา 1-3 เดือนยังคงแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนฉายรังสีรักษา สอดคล้องกับการศึกษาของ Andrews และคณะในปี 2001²⁵ ที่กล่าวว่าการสูญเสียการรับรสสามารถฟื้นฟูได้ โดยจะฟื้นฟูกลับมาบางส่วนหลังฉายรังสีรักษา 20-60 วัน และฟื้นฟูกลับมาใกล้เคียงปกติ 2-4 เดือนหลังฉายรังสีรักษา และการศึกษาของ Ripamonti และคณะในปี 1998²³ ที่พบว่าผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการลดลงหลังจากฉายรังสีครบ 20-60 วัน และจะกลับมารับรสได้ปกติในเวลา 1 ปีหลังฉายรังสีรักษา

หากพิจารณาการเปลี่ยนแปลงการรับรสในแต่ละรสชาติ (หวาน เปรี้ยว เค็ม และขม) พบว่าความผิดปกติการรับรู้รสชาติเค็มและขมสูงกว่าความผิดปกติในการรับรู้รสชาติหวานและเปรี้ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในขณะฉายรังสีรักษา และยังคงพบความแตกต่างของการรับรู้รสชาติทั้ง 4 เมื่อติดตามการรักษา 1 เดือน แต่เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือน พบว่าการรับรู้รสชาติหวานและเปรี้ยวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนการฉายรังสีรักษา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Mossman และคณะในปี 1982²⁶ ที่ศึกษาลำดับของการรับรสที่เปลี่ยนไปโดยทดสอบการรสชาติในผู้ป่วย 13 ราย พบว่ารสชาติที่เปลี่ยนไปมากที่สุดที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับรสได้คือรสขมและเค็ม ในขณะที่รสหวานและเปรี้ยวได้รับผลกระทบน้อยกว่า แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาลำดับของรสชาติที่จะกลับมาปกติหลังฉายรังสีรักษา

ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการรับรส พบว่าตำแหน่งของมะเร็งที่ Oropharynx และ oral cavity ส่งผลต่อการเกิดการรับรสเปลี่ยนหลังได้รับการฉายรังสีครั้งที่ 11 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาความสัมพันธ์ของตำแหน่งมะเร็งศีรษะและลำคอกับการเปลี่ยนแปลงการรับรส แต่มีการศึกษาเรื่องขอบเขตการฉายรังสีกับการเปลี่ยนแปลงการรับรสของ Zeng และคณะในปี 2002²⁷ และ Fernando และคณะในปี 1995²⁸ ที่พบว่าในผู้ป่วยที่ได้มีปริมาณรังสีสะสมที่ลิ้นสูงจะมีความผิดปกติในการรับรสมากกว่ากลุ่มที่มีปริมาณรังสีสะสมที่ลิ้นน้อยกว่า ในมะเร็งช่องปาก

และคอหอยหลังช่องปากจะได้รับรังสีสะสมที่ล้นมากกว่า มะเร็งชนิดอื่นจึงอาจเป็นเหตุผลให้มีการรับรสที่เปลี่ยนไป และ สอดคล้องกับการศึกษาของ Huang และคณะในปี 2000²⁹ ที่ ไม่พบปัจจัยใดในการรักษาที่สอดคล้องกับการรับรสผิดปกติ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดหรือรังสี รักษาเพียงอย่างเดียวมีการสูญเสียการรับรสไม่ต่างกัน คาดว่า เนื่องจากการรับรสเปลี่ยนเกิดได้จากหลายสาเหตุ ทั้งจากการ บาดเจ็บต่อเซลล์เยื่อเมือก เส้นประสาท หรือต่อมรับรสโดยตรง จากรังสี ซึ่งการรับรสเปลี่ยนมักเกิดควบคู่กับการเกิดเยื่อ ช่องปากอักเสบ หรือเป็นผลจากการไหลของน้ำลายที่ลดลง ทำให้สารกระตุ้นรสชาติละลายได้น้อยลง รวมถึงการ เปลี่ยนแปลงของความเป็นกรดต่างในช่องปาก หรือได้รับสาร ด้านมะเร็งหลายชนิดที่มีรสชาติไม่พึงประสงค์ เช่น ยาปฏิชีวนะ ยาแก้ปวดที่ใช้รักษาผลข้างเคียงก็อาจทำให้สูญเสียรสชาติหรือ ได้รับรสชาติที่เปลี่ยนไปเช่นกัน

การตอบสนองของเนื้อเยื่อโพรงฟันต่อการกระตุ้น ด้วยไฟฟ้า

การทดสอบความมีชีวิตของฟันด้วยกระแสไฟฟ้าและ การตรวจด้วยอุณหภูมิเป็นวิธีการทดสอบที่เชื่อถือได้ในการ ประเมินความมีชีวิตของฟัน แต่ข้อมูลทางคลินิกที่ศึกษาเรื่อง ความมีชีวิตของฟันกับรังสีรักษายังมีน้อยมาก การศึกษานี้มีฟัน ที่ถูกทดสอบความมีชีวิตของฟันทั้งหมด 105 ซี่ พบฟันไม่ตอบสนอง ต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าขณะได้รับการฉายรังสีรักษาหรือหลัง ฉายรังสีรักษา 1 เดือน จำนวน 5 ซี่ ในผู้ป่วย 3 ราย แต่เมื่อ ติดตามการรักษา 3 เดือน พบว่าฟันทุกซี่กลับมามีการตอบสนองต่อ การทดสอบความมีชีวิตด้วยไฟฟ้า และพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ในทางสถิติระหว่างค่าการตอบสนองของเนื้อเยื่อโพรงฟันต่อ การกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในฟันทุกซี่และทุกระยะเวลาทดสอบ สอดคล้องกับการศึกษาที่สนับสนุนว่าการฉายรังสีรักษาไม่ได้ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในเนื้อเยื่อโพรงฟัน เช่นการศึกษาของ Nickens และคณะในปี 1977³⁰ และการศึกษาของ Hutton และ คณะในปี 1974³¹ ที่ไม่พบความแตกต่างทางคลินิกและทางจุล วิทยาของฟันของลิงที่ได้รับรังสีและกลุ่มควบคุม และ Faria และ คณะในปี 2014³² ที่ศึกษาในฟันมนุษย์ที่ถอนออกมาแล้ว ไม่พบ ถึงการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหลอดเลือด ระบบประสาท และองค์ประกอบในเนื้อเยื่อโพรงประสาทฟันในผู้ป่วยที่ได้รับการ ฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอเช่นกัน แต่ก็มีผลการศึกษาอื่นๆ เช่น Knowles และคณะในปี 1986³³ และ Kataoka และคณะ ในปี 2012³⁴ ที่พบว่าเมื่อปริมาณรังสีสะสมเพิ่มมากขึ้น จะพบ ฟันที่ตอบสนองต่อการทดสอบความมีชีวิตของฟันด้วยไฟฟ้า ลดลงอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ และพบว่ารังสีรักษาทำให้ เส้นเลือดในโพรงประสาทฟันลดลง เกิดพังผืด และเนื้อเยื่อ

โพรงฟันฝ่อ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Ma และคณะ ในปี 2022³⁵ พบว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัว ผู้ป่วยให้ปริมาณรังสีไปสะสมรอบๆ ฟันไม่แตกต่างจากการ ฉายรังสีแบบปรับความเข้มในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมตำแหน่งเดียวกัน ยกเว้นในการฉายรังสีมะเร็ง Oral cavity พบว่าการฉายรังสี แบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยมีปริมาณรังสีสะสม บริเวณฟันสูงกว่าแบบปรับความเข้ม ฉะนั้นจึงแนะนำว่าใน ฟันที่ให้ผลต่อการตอบสนองต่อความมีชีวิตของฟันด้วย ไฟฟ้าระหว่างการฉายรังสีรักษา ให้ติดตามอาการและทดสอบ ความมีชีวิตอีกครั้ง 6 เดือน ถึง 1 ปีหลังฉายรังสีรักษาเสร็จสิ้น

การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว

การมีน้ำหนักลดลงอย่างรุนแรงเป็นปัญหาสำคัญทาง คลินิกในผู้ป่วยมะเร็งมายาวนาน โดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็ง ศีรษะและลำคอ ซึ่งปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดน้ำหนักลดลงเป็นผล กระทบจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากเทคนิคการฉายรังสีรักษา ในการศึกษานี้พบว่าช่องทางการบริโภคไม่ได้มีความสัมพันธ์ กับน้ำหนักตัวเฉลี่ยของผู้ป่วยอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ พบผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวลดลงเมื่อเทียบกับก่อนฉายรังสีรักษา ร้อยละ 73 โดยมีการลดลงของน้ำหนักในระหว่างการรักษา ที่แตกต่างกับก่อนฉายรังสีรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรบกพร่องที่เป็นช่องทางการ บริโภคอาหารของผู้ป่วยแล้วพบว่ามีการฉายรังสีรักษาแบบหมุน รอบตัวผู้ป่วยมีผลต่อการลดลงของน้ำหนักผู้ป่วยร้อยละ 28.2 ผลจากการศึกษานี้ใกล้เคียงกับการศึกษาโดย Dawson และ คณะ³⁶ ที่รายงานพบผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการ ฉายรังสีรักษาแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวมีน้ำหนักลดลง ร้อยละ 60 การศึกษาของ Beaver และคณะในปี 2001³⁷ ที่ พบว่าผู้ป่วยครึ่งหนึ่งมีน้ำหนักลดลงขณะฉายรังสีรักษา โดย ไม่มีความสัมพันธ์กับอายุและเพศของผู้ป่วย และการศึกษา ของ Nazari และคณะในปี 2021³⁸ พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับรังสี รักษา ร่วมกับเคมีบำบัดร้อยละ 83.3 ที่มีน้ำหนักลดลง การส่งเสริม ภาวะโภชนาการจึงเป็นสิ่งจำเป็นในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง

คุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ

คุณภาพชีวิตมีความสำคัญมากขึ้นในการดูแลผู้ป่วย มะเร็งในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย มะเร็งศีรษะและลำคอที่ระยะของโรคและการรักษาส่งผล กระทบอย่างมากต่อคุณภาพชีวิต รวมถึงปัจจุบันคุณภาพชีวิต ได้กลายมาเป็นประเด็นสำคัญในวงการสาธารณสุขโดยนำมา ใช้ในการประเมินผลกระทบจากโรคและประสิทธิภาพของการ รักษาพยาบาลนอกเหนือไปจากการประเมินการหายของโรค การเปลี่ยนแปลงการรับรสเป็นหัวข้อแรกที่มีค่ามัธยฐาน คะแนนคุณภาพชีวิตที่แย่ลง และดูเหมือนว่าหลังได้รับรังสี

รักษาครั้งที่ 22 ผู้ป่วยจะมีความสุขสบายจากการรักษาจาก ผลการศึกษาที่พบว่าค่ามัธยฐานของคะแนนคุณภาพชีวิตใน หลายหัวข้อ ได้แก่ ความเจ็บปวด รูปลักษณ์ภายนอก การทำ กิจกรรมในชีวิตประจำวัน การทำกิจกรรมพักผ่อนหย่อนใจ การ กลืน และปริมาณน้ำลาย มีการเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างกันอย่าง มีนัยยะสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนได้รับรังสีรักษา การ เปลี่ยนแปลงของรูปลักษณ์ภายนอก การทำกิจวัตรประจำวัน และการทำกิจกรรมพักผ่อนหย่อนใจมีการศึกษาไม่มาก จาก การศึกษาของ Milsopp และคณะในปี 2006³⁹ ที่ศึกษารูปร่าง ใบหน้าของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยหลังช่องปาก ภายหลังการรักษาด้วยรังสีโดยการผ่าตัด 278 ราย พบว่าร้อยละ 41 ของผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องรูปลักษณ์ภายนอกผิดปกติ แต่มี เพียง 4 รายที่มีปัญหาและได้เข้ารับการผ่าตัดบูรณะแก้ไขภายหลัง แสดงให้เห็นว่ารูปลักษณ์ภายนอกที่ผิดปกติอาจไม่ได้เป็นปัญหา หลัก เนื่องจากแพทย์หรือผู้ป่วยเองจัดลำดับความสำคัญในเรื่อง อื่นมาก่อนเช่นกลืนลำบากหรือกังวลเรื่องการกลับมาเป็นซ้ำ ซึ่ง ไม่สอดคล้องกับในการศึกษานี้ที่ผู้ป่วยให้ความสำคัญกับการ เปลี่ยนแปลงรูปลักษณ์ภายนอกแม้ผู้ป่วยจะผ่านการผ่าตัดหรือไม่ก็ตาม ส่วนใหญ่พบว่ามีความวิตกกังวลเพิ่มขึ้น รวมถึงมีแผลที่ผิวหนัง ภายนอกหลังได้รับรังสีจนเกิดการเปลี่ยนแปลงที่สังเกตเห็นได้ชัด ส่งผลโดยตรงต่อการทำกิจวัตรประจำวัน และการออกไป ทำกิจกรรมพักผ่อนหย่อนใจนอกบ้านจากความเจ็บปวดที่เพิ่มขึ้น ภายหลังแผลภายนอกโดนแสงแดดนอกร่างกาย กลัวแผลติดเชื้อและ เกิดความอับอายจากการมีแผลหรือผิวหนังที่ผิดปกติ ส่วนผล การศึกษาเรื่องการกลืนสอดคล้องกับการศึกษาของ Kelly และ คณะในปี 2007⁴⁰ ที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ ที่ได้รับการฉายรังสีรักษาและฉายรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด โดยประเมินก่อนรักษา ระหว่างการรักษา และวันสุดท้ายของ การรักษาด้วยแบบประเมิน UW-QOL พบว่าในวันสิ้นสุดการ รักษาการกลืนมีความผิดปกติอย่างมากขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญ ทั้งนี้อาจเกิดเนื่องจากการเกิดเยื่อเมือกช่องปากอักเสบที่รุนแรง ขึ้น ทำให้การกลืนมีปัญหามากขึ้นตาม

ขณะที่การออกเสียงจะเปลี่ยนแปลงในช่วงท้ายของ การรักษาและมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทาง สถิติเมื่อเทียบกับก่อนฉายรังสีรักษาเช่นกัน โดยพบว่าผู้ป่วย มีเสียงแหบมากขึ้นในขณะที่รับรังสีรักษาในช่วงท้าย เนื่องจาก น้ำลายแห้งมากขึ้นและมีเยื่อช่องปากและในลำคออักเสบ ส่งผลต่อการเคลื่อนไหวของอวัยวะที่ใช้ในการออกเสียง ซึ่ง ผลการศึกษาไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Shepherd และ Fisher ในปี 2004⁴¹ ที่ไม่พบความแตกต่างในหัวข้อการ พุดทั้งระหว่างก่อนและหลังการรักษาช่วงเวลาใดเลย และ จากการศึกษานี้ของ Roger และคณะในปี 1999⁴² พบว่า

ผู้ป่วยที่มีการผ่าตัดหรือฉายรังสีรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ 1 ปี ไม่มีความแตกต่างด้านการพูดกับผู้ป่วยรอดชีวิต 5 - 10 ปี

ส่วนคุณภาพชีวิตอีก 4 ด้าน ได้แก่ การเคี้ยว การทำงาน ของไหล่ คุณภาพชีวิตด้านอารมณ์ และความวิตกกังวล มีค่า มัธยฐานของคะแนนก่อนและหลังได้รับการฉายรังสีรักษาที่ ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ผลการศึกษาเรื่องการเคี้ยว สอดคล้องกับการศึกษาของ Roger และคณะในปี 1999⁴² ที่ พบว่าการเคี้ยวในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยหลังปาก ที่ได้รับการผ่าตัดหรือฉายรังสีรักษาไม่แตกต่างกันระหว่าง ผู้ป่วยที่รอดชีวิตหลังรักษา 1 ปีและ 5 - 10 ปี แต่การเคี้ยวก็ ยังคงเป็นปัญหาสำคัญอันดับแรกทั้งก่อนและฉายรังสี แสดงให้ เห็นว่าการฉายรังสีไม่ได้ส่งผลต่อการเคี้ยวแต่เป็นผลที่ตามมา ภายหลังการผ่าตัดหรือเตรียมช่องปากโดยการถอนฟันก่อนใช้ รังสีรักษาอยู่ก่อนแล้ว ส่วนการทำงานของไหล่ผลการศึกษา สอดคล้องกับการศึกษาของ Chandu และคณะในปี 2005⁴³ ไม่พบความแตกต่างระหว่างก่อนและฉายรังสีรักษาที่ไม่พบว่า ความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของไหล่เลวร้ายลงอย่างมีนัยยะ สำคัญ ในหัวข้อความวิตกกังวล จากการสอบถามผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยกลัวตายจากมะเร็ง กลัวถูกทอดทิ้ง กลัวเป็นภาระลูก หลาน เกิดความรู้สึกด้อยค่า และสิ้นหวังเมื่อฉายรังสีรักษานาน ขึ้น ร่วมกับมีความกังวลด้านสังคมและเศรษฐกิจ เนื่องจาก ผู้ป่วยต้องมารับการฉายรังสีทุกวัน ทำให้การติดต่อกับเพื่อน บ้านหรือผู้ร่วมงานลดลง อีกทั้งผู้ป่วยต้องรับการรักษาต่อเนื่อง เป็นระยะเวลา 6-8 สัปดาห์ ทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษา สอดคล้องกับการศึกษาของ Lydiatt และคณะ ปี 2008⁴⁴ พบ ว่าผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอมีภาวะวิตกกังวลสูง โดยเฉพาะสามเดือนแรกหลังจากการวินิจฉัย ในขณะที่ การศึกษาของ Shepherd และ Fisher ในปี 2004⁴¹ พบ ว่าไม่พบความแตกต่างในหัวข้อภาวะซึมเศร้าและความวิตก กังวลระหว่างก่อนและหลังการรักษาจากการประเมินด้วยแบบ ประเมิน HADS แต่ความทุกข์ของอาการซึมเศร้าวิตกกังวลมี ความแตกต่างกันไปตามวิธีการประเมิน การวินิจฉัยภาวะซึม เศร้าและวิตกกังวลจำเป็นต้องมีการประเมินสภาพจิตใจโดย ใช้แบบทดสอบมาตรฐานซึ่งทำได้ยาก

เมื่อติดตามหลังการรักษา 1-3 เดือน พบว่าค่ามัธยฐาน ของคะแนนด้านรสชาติอาหาร และปริมาณน้ำลาย ยังคงมีการ เปลี่ยนแปลงที่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบ กับก่อนได้รับรังสีรักษา จึงอาจสรุปได้ว่าการฉายรังสีรักษาแบบ ปรับความเข้มข้นรอบตัวผู้ป่วยมีผลดีในแง่การฟื้นฟูจากผลข้าง เคียงและคุณภาพชีวิตของการฉายรังสีรักษาในระยะเฉียบพลัน ในด้านอื่น ๆ ยกเว้นการรับรสและปริมาณน้ำลาย ซึ่งสอดคล้อง

กับผลการศึกษาในหัวข้อภาวะปากแห้งเหตุให้น้ำลายน้อยและการเปลี่ยนแปลงการรับรสที่ยังคงมีผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวในช่วง 3 เดือนหลังฉายรังสีรักษา และสอดคล้องกับผลจากการศึกษาแบบไปข้างหน้าของ Fang และคณะในปี 2008⁴⁵ ที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งคอหอยที่ได้รับการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม พบว่าแนวโน้มของผู้ป่วยที่เลือกตอบในข้อที่เสื่อมลงจะสูงขึ้นในขณะที่ฉายรังสีรักษาและตามมาด้วยการฟื้นฟูในครั้งที่มาติดตามการรักษา และเมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนพบว่าคุณภาพชีวิตโดยภาพรวมทั้งความแข็งแรงและความรู้สึกเจ็บไข้ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษาแบบปรับความเข้มจะลดลง

สรุป

การรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอด้วยการฉายรังสีรักษาแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยที่ได้ปริมาณรังสีสะสม 60-70 Gy เป็นระยะเวลา 6-8 สัปดาห์ พบผลข้างเคียงที่เกิดในระยะเฉียบพลันในผู้ป่วยทุกรายขณะฉายรังสีรักษา ได้แก่ เยื่อช่องปากอักเสบ (ระยะที่รุนแรงสุดคือระยะที่สามจากสี่ระยะ) น้ำลายน้อย (ระยะที่รุนแรงสุดคือระยะที่สองจากสี่ระยะ) และมีการรับรสเปลี่ยน (ระยะที่รุนแรงสุดคือระยะที่สองจากสองระยะ โดยมีความผิดปกติการรับรู้รสชาติเค็มและขมสูงกว่าความผิดปกติในการรับรู้รสชาติหวานและเปรี้ยว) โดยคำมัยฐานของระยะเวลาที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังฉายรังสีเท่ากับ 10 ครั้ง ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบภาวะปากแห้งเหตุให้น้ำลายน้อย และการเปลี่ยนแปลงการรับรสระหว่างการฉายรังสีรักษาคือตำแหน่งของมะเร็งหรือวิธีการรักษา ร่วม การฉายรังสีรักษาแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยไม่มีผลต่อการตอบสนองของเนื้อเยื่อโพรงฟันต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า และแม้ว่าภาวะแทรกซ้อนที่เกิดเหล่านี้จะไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต แต่ผู้ป่วยจำนวนมากอาจรู้สึกไม่สบายมีผลต่อภาวะโภชนาการเห็นได้จากน้ำหนักที่ลดลง ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตได้ และเมื่อสิ้นสุดระยะเฉียบพลัน คือ 3 เดือนหลังได้รับรังสีรักษา พบว่ายังคงมีการเปลี่ยนแปลงของภาวะปากแห้งเหตุให้น้ำลายน้อย การรับรส (ขมและเค็ม) และน้ำหนักที่ลดลง ที่ยังคงแตกต่างกับระยะก่อนฉายรังสีรักษาอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14:199-212.
2. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, Heavilin N, Zumsteg ZS. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):2918-31.
3. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341-6.
4. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 2019;46(3):233-45.
5. Bhide SA, Newbold KL, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers. *Br J Radiol.* 2012;85:487-94.
6. Nuyts S, Lambrecht M, Duprez F, Daisne JF, Van Gestel D, Van den Weyngaert D, et al. Reduction of the dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma, a randomized clinical trial using intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Dosimetrical analysis and effect on acute toxicity. Radiother Oncol.* 2013;109:323-9.
7. Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP. Intensity modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:975-80.

8. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after IMRT for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:396-402.
 9. Doornaert P, Verbakel WFAR, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. Rapidarc planning and delivery in patients with locally advanced head-and-neck cancer undergoing chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;79:429-35.
 10. Scorsetti M, Fogliata A, Castiglioni S, Bressi C, Bignard M, Navarria P, et al. Early clinical experience with volumetric modulated arc therapy in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol.* 2010;5:1-10.
 11. Narayan S, Lehmann J, Coleman MA, Vaughan A, Yang CC, Enepekides D, et al. Prospective evaluation to establish a dose response for clinical oral mucositis in patients undergoing head-and-neck conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:756-62.
 12. Blanco AI, Chao C. Management of radiation-induced head and neck injury. In: Small W, Woloschak GE, editors. *Radiation toxicity: a practical guide.* New York: Springer; 2006. p. 23-42.
 13. Beumer J, Curtis T, Harrison R. Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management. Part 1. *Head Neck Surg.* 1979;1:301-12.
 14. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol.* 2007;5:3-11.
 15. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiation Oncol.* 2003;66(3):253-62.
 16. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(3):695-704.
 17. Dirix P, Nuts S, van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer.* 2006;107:2525-34.
 18. Jensen SB, Mouridsen HT, Reibel J, Brünner N, Nauntofte B. Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. *Oral Oncol.* 2008;44(2):162-73.
 19. Warwas B, Cremers F, Gerull K, Leichtle A, Bruchhage KL, Hakim SG, et al. Risk Factors for Xerostomia Following Radiotherapy of Head-and-Neck Cancers. *Anticancer Res.* 2022;42(5):2657-63.
 20. Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobsson PA. Effect of fractionated radiotherapy on salivary gland function. *Cancer.* 1972;30(5):1147-53.
 21. Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
 22. Cowart BJ. Taste dysfunction: a practical guide for oral medicine. *Oral Dis.* 2011;17(1):2-6.
 23. Ripamonti C. Taste alterations in cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1998;16(6):349-51.
 24. Gunn L, Gilbert J, Nenclares P, Soliman H, Newbold K, Bhide S, et al. Taste dysfunction following radiotherapy to the head and neck: A systematic review. *Radiother Oncol.* 2021;157:130-40.
 25. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. *Aust Dent J.* 2001;46(2):88-94.
 26. Mossman K, Shattzman A, Chencharick J. Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8(6):991-7.
-

27. Zheng W-K, Inokuchi A, Yamamoto T, Komiyama S. Taste dysfunction in irradiated patients with head and neck cancer. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2002;93:64-76.
28. Fernando IN, Patel T, Billingham L, Hammond C, Hallmark S, Glaholm J, et al. The effect of head and neck irradiation on taste dysfunction: a prospective study. *Clin Oncol*. 1995;7:173-8.
29. Huang HY, Wilkie DJ, Schubert MM, Ting LL. Symptom profile of nasopharyngeal cancer patients during radiation therapy. *Cancer Pract*. 2000;8(6):274-81.
30. Nickens GE, Patterson SS, El-Kafrawy AH, Hornback NB. Effect of cobalt-60 radiation on the pulp of restored teeth. *J Am Dent Assoc*. 1977;94:701-4.
31. Hutton MF, Patterson SS, Mitchell DF, Chalian VA, Hornback NB. The effect of cobalt-60 radiation on the dental pulps of monkeys. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974;38(2):279-86.
32. Faria KM, Brandão TB, Ribeiro AC, Vasconcellos AF, de Carvalho IT, de Arruda FF, et al. Micromorphology of the dental pulp is highly preserved in cancer patients who underwent head and neck radiotherapy. *J Endod* 2014;40:1553-9.
33. Knowles JC, Chalian VA, Shidnia H. Pulp innervation after radiation therapy. *J Prosthet Dent*. 1986;56:708-11.
34. Kataoka SH, Setzer FC, Fregnani ER, Pessoa OF, Gondim E Jr, Caldeira CL. Effects of 3-dimensional conformal or intensity-modulated radiotherapy on dental pulp sensitivity during and after the treatment of oral or oropharyngeal malignancies. *J Endod*. 2012;38:148-52.
35. Ma Y, Zhou J, Wang H. Dosimetric comparison between volumetric modulated arc therapy (VMAT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for dental structures of head and neck cancer patients. *J Healthc Eng*. 2022;5;2022:4998997.
36. Dawson P, Taylor A, Bragg C. Exploration of risk factors for weight loss in head and neck cancer patients. *Journal of Radiotherapy in Practice*. 2015;14(4):343-52.
37. Beaver ME, Matheny KE, Roberts DB, Myers JN. Predictors of weight loss during radiation therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(6):645-8.
38. Nazari V, Pashaki AS, Hasanzadeh E. The reliable predictors of severe weight loss during the radiotherapy of Head and Neck Cancer. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;26:100281.
39. Millsopp L, Brandom L, Humphris G, Lowe D, Stat C, Rogers S. Facial appearance after operations for oral and oropharyngeal cancer: a comparison of case notes and patient-completed questionnaire. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2006;44(5):358-63.
40. Kelly C, Palleri V, Downs C, Shah R. Deterioration in quality of life and depressive symptoms during radiation therapy for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(1):108-11.
41. Shepherd KL, Fisher SE. Prospective evaluation of quality of life in patients with oral and oropharyngeal cancer: from diagnosis to three months post-treatment. *Oral Oncol*. 2004;40(7):751-7.
42. Rogers SN, Hannah L, Lowe D, Magennis P. Quality of life 5-10 years after primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *J Craniomaxillofac Surg*. 1999;27(3):187-91.
43. Chandu A, Sun KC, DeSilva RN, Smith AC. The assessment of quality of life in patients who have undergone surgery for oral cancer: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(11):1606-12.

44. Lydiatt WM, Denman D, McNeilly DP, Puumula SE, Burke WJ. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the prevention of major depression during treatment for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(5):528-35.
45. Fang FM, Chien CY, Tsai WL, Chen HC, Hsu HC, Lui CC, et al. Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three-dimensional conformal radiotherapy vs. intensity-modulated radiotherapy – a longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:356–64.