

# ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากรังสีและภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากยา: พยาธิสรีรวิทยา การวินิจฉัย และการจำแนกความรุนแรงของโรค

ศิริรัตน์ ชันศิริ\* ปฐมาภรณ์ นิตมเจริญชัยกุล\*

## บทคัดย่อ

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเป็นภาวะแทรกซ้อนที่มักพบจากสองสาเหตุหลักคือ การได้รับรังสีบำบัดมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ และการใช้ยาบางกลุ่ม เช่น ยารักษาโรคกระดูกพรุน ยารักษาโรคกระดูกบางชนิด แม้ว่าลักษณะทางคลินิกของรอยโรคทั้งสองนั้นคล้ายคลึงกันคือ พบกระดูกขากรรไกรโผล่โดยปราศจากเนื้อเยื่อปกคลุม แต่กระบวนการเกิดโรค การวินิจฉัย และการจัดการรอยโรคทั้งสองชนิดนี้มีความแตกต่างกันหลายประการ บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบภาวะกระดูกขากรรไกรตายที่เกิดจากการได้รับรังสีบำบัดกับการใช้ยาในแง่ของกระบวนการเกิดโรค การวินิจฉัยและการจำแนกความรุนแรงของโรค

**คำสำคัญ:** ภาวะกระดูกขากรรไกรตาย ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากรังสี ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากยา

## Osteoradionecrosis and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: Pathophysiology, Diagnosis and Clinical staging

Sirirat Chansiri\* Patamaporn Niwatcharoenchaikul\*

### Abstract

Osteonecrosis of the jaws is a serious complication following radiation therapy for head and neck cancer (osteoradionecrosis, ORN) or medication therapy for osteoporosis or cancer (medication-related osteonecrosis of the jaws, MRONJ). Despite similarities in clinical characteristics, the nonhealing area of exposed necrotic bone in ORN and MRONJ differ in pathophysiology, clinical classification and management. The purpose of this study was to compare ORN with MRONJ in terms of similarities and differences in their pathophysiology, diagnosis and clinical staging.

**Keywords:** Osteonecrosis, Osteoradionecrosis, Medication-related osteonecrosis of the jaws

*\*School of Dentistry, King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang, Chalongkrung Street, Ladkrabang, Bangkok, 10520, Thailand.*

## บทนำ (Introduction)

ภาวะกระดูกขากรรไกรตาย (Osteonecrosis of the jaw, ONJ) คือภาวะแทรกซ้อนชนิดหนึ่งที่สามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบำบัดมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาบางกลุ่ม เช่น ยาต้านการสลายกระดูก (anti-resorptive drug) ซึ่งใช้ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) หรือโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับกระดูก ยาต้านการสร้างหลอดเลือด (anti-angiogenic drug) ซึ่งใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายชนิดในปัจจุบัน

รังสีบำบัดเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งบริเวณใบหน้าและลำคอ ภายหลังจากการรักษาสามารถพบภาวะแทรกซ้อนในช่องปากได้หลายอย่าง เช่น เยื่อในช่องปากเกิดการอักเสบและเป็นแผลกลืนและปวดลำบาก เกิดภาวะปากแห้ง การรับรสเปลี่ยนแปลงไปหรือสูญเสียการรับรสชั่วคราว เกิดฟันผุชนิดลุกลาม อ้าปากได้จำกัด และอาจเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากรังสี (Osteoradionecrosis, ORN) ซึ่งจัดเป็นภาวะแทรกซ้อนชนิดรุนแรง (1,2,3)

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากยา (Medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) และโรคอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการทำลายกระดูก ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะได้รับยาต้านการสลายกระดูก เช่น ยาบิสฟอสโฟเนต (Bisphosphonates) ยาดีโนซูแมบ (Denosumab) ซึ่งเมื่อใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานานสามารถนำไปสู่การเกิด MRONJ ได้ นอกจากนี้ยังมีกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาต้านการสร้างหลอดเลือดก็มีความเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ เช่นกัน

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากทั้งสองสาเหตุนี้มีทั้งส่วนที่คล้ายคลึงกันและส่วนที่แตกต่างกัน ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวถึงตั้งแต่กระบวนการเกิดโรค การตรวจวินิจฉัย และการจำแนกรอยโรคตามความรุนแรง โดยรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาค้นคว้าที่มีออกมาเป็นจำนวนมากตลอดระยะเวลาสามสิบกว่าปีที่ผ่านมามาจนถึงปัจจุบัน

## พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

องค์ความรู้และการศึกษาเกี่ยวกับ ORN เริ่มต้นขึ้นในยุค 1920 และมีผู้นำเสนอคำอธิบายถึงสาเหตุการเกิด ORN ไว้หลายทฤษฎี ปี 1938 Watson และ Scarborough (4) อธิบายว่าอาจเกี่ยวข้องกับการได้รับรังสี การบาดเจ็บเฉพาะที่ และการติดเชื้อ และแนวคิดนี้ได้รับการสนับสนุนจาก Meyer (5) ในปี 1970 ต่อมาปี 1983 Marx (6) ได้อธิบายถึงสาเหตุและกระบวนการเกิด ORN โดยใช้ทฤษฎี “3Hs” ( hypoxia-hypovascular-hypocellular tissue ) และเสนอการรักษาด้วยไฮเปอร์แบริค ออกซิเจน (hyperbaric oxygen, HBO) เพราะเชื่อว่าสาเหตุหนึ่งของ ORN คือเนื้อเยื่อขาดออกซิเจน

ปี 2004 Delanian และ Lafaix (7) ได้นำเสนอทฤษฎี radiation-induced fibroatrophic ( RIF ) โดยอธิบายถึงกระบวนการเกิด ORN ด้วยองค์ความรู้ทางชีววิทยาระดับเซลล์และโมเลกุล (cellular and molecular biology) ทฤษฎีนี้ระบุถึงสาเหตุสำคัญของ ORN เอาไว้ว่าเกิดจากกระบวนการทำงานของไฟโบรบลาสต์ถูกกระตุ้นและเกิดความผิดปกติ ( activation and dysregulation of fibroblastic activity) ซึ่งมีกระบวนการเกิดโรคอยู่ 3 ระยะคือ

**ระยะที่ 1** The initial prefibrotic phase: รังสีก่อให้เกิดความเสียหายและการทำลายเซลล์เอนโดทีเลียล (endothelial cells) เกิดการตอบสนองด้วยการอักเสบแบบเฉียบพลัน นำไปสู่การเกิดหลอดเลือดอุดตัน (vascular thrombosis) การตายของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvessel necrosis) ในเนื้อเยื่อบริเวณนั้นและทำให้เกิดการกระตุ้นให้ไฟโบรบลาสต์ทำงานผิดปกติ

**ระยะที่ 2** The constitutive organized phase: การทำงานของไฟโบรบลาสต์เกิดความผิดปกติ ทำให้ไฟโบรบลาสต์เปลี่ยนไปอยู่ในรูปของไมโอไฟโบรบลาสต์ (myofibroblast, activated fibroblast) และผลิตแมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix, ECM) ที่ไม่เป็นระเบียบ (disorganized ECM) ออกมารวมทั้งปล่อยไซโตไคน์ (cytokine) หลายชนิด ได้แก่ tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), fibroblast growth factor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF), in-

terleukin (IL) 1,4,6, transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) ซึ่งยิ่งกระตุ้นให้เกิด โมโอไฟโบรบลาสต์มากขึ้น ส่งผลให้มีการสร้างเนื้อเยื่อที่มีความผิดปกติ เต็มไปด้วยเส้นใยขึ้นมาทดแทน

ระยะที่ 3 The late fibroatrophic phase: เนื้อเยื่อที่ได้รับความเสียหายจากรังสีพยายามซ่อมแซมตัวเองด้วยการสร้างเนื้อเยื่อขึ้นมาใหม่ แต่เนื้อเยื่อใหม่นั้นกลับมีความเปราะบางและอ่อนแอ ซึ่งเป็นผลจากความล้มเหลวของกระบวนการเมตาบอลิซึมคอลลาเจน (dysregulation of collagen metabolism) เนื้อเยื่อเหล่านี้เพียงได้รับบาดเจ็บหรือการระคายเคืองเล็กน้อยก็สามารถกระตุ้นให้เกิดการอักเสบซ้ำขึ้นอย่างง่ายดายนำไปสู่การตายของเนื้อเยื่อบริเวณนั้นและอาจเกิดการติดเชื้อมาร่วมด้วย

นอกจากรังสีจะทำให้เกิดผลกระทบโดยตรงต่อเซลล์ต่างๆแล้ว ยังเกิดผลกระทบโดยอ้อมขึ้นด้วยจากการที่รังสีทำปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อที่มีชีวิต ทำให้เกิดสารอนุมูลอิสระชนิด reactive oxygen species (ROS) ขึ้นในเนื้อเยื่อ ซึ่งการมี ROS ปริมาณเข้มข้นสามารถทำให้เกิดความเสียหายหลายอย่าง เช่น

- กระตุ้นกระบวนการอักเสบและการปล่อยไซโตไคน์
- ส่งเสริมการทำลายเซลล์เอนโดทีเลียล
- ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของยีนส์ (genes) และสารพันธุกรรม (DNA) ในเซลล์ต่างๆ ทำให้กระบวนการซ่อมแซมสารพันธุกรรม วัฏจักรของเซลล์ และการปล่อย growth factors ของเซลล์นั้น ๆ ผิดปกติ
- กระตุ้นให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์

- ส่งเสริมความผิดปกติในกระบวนการเมตาบอลิซึมของไฟโบรบลาสต์ โดยทำให้มีการสร้างเส้นใยปริมาณมากขึ้นและหนาแน่นขึ้นจนกลายเป็นพังผืด

ผลลัพธ์โดยรวมที่รังสีบำบัดกระทำต่อกระดูกและเนื้อเยื่อโดยรอบจนพัฒนาเป็น ORN อาจเกิดขึ้นเองภายหลังได้รับรังสีบำบัด หรืออาจเกิดขึ้นภายหลังจากการบาดเจ็บซ้ำของเนื้อเยื่อบริเวณนั้นก็ได้ (โดยเฉพาะการถอนฟัน)

การศึกษาทางด้านของ MRONJ ได้เริ่มขึ้นในปี 2003 โดย Marx (8) ได้รายงานการพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังจากการใช้ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต (bisphosphonates) จึงมีการเรียกชื่อภาวะแทรกซ้อนนี้ว่า ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากยาบิสฟอสโฟเนต (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ) ยาบิสฟอสโฟเนตจัดอยู่ในกลุ่มของยาต้านการสลายกระดูก มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) โรคพาเจท (Paget's disease) โรคมะเร็งบางชนิด และโรคมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปยังกระดูก ยาบิสฟอสโฟเนตมีทั้งชนิดรับประทาน (oral form) และชนิดฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ (intravenous form) ปริมาณยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งจะสูงกว่าปริมาณที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนเป็นอย่างมาก และยาเพื่อรักษาโรคมะเร็งส่วนใหญ่จะใช้เป็นชนิดฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำซึ่งมีความแรงของยาสูงกว่าชนิดรับประทาน (9)

กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของยา บิสฟอสโฟเนต

ตารางที่ 1 แสดงการจำแนกประเภทยา ชื่อสามัญทางยา ชื่อทางการค้า วิธีนำยาเข้าสู่ร่างกาย ความแรงของยา และการนำไปใช้ทางการแพทย์ของยาบิสฟอสโฟเนต (10-13)

**Table 1. Bisphosphonates classification, generic name, trade name, route of administration, potency and medical use (10-13).**

Subclass of bisphosphonate	Generic name	Trade name	Route of administration	Potency factor (X)	Medical use
Non-amino bisphosphonate (non-NPBs)	Etidronate	Didronel	Oral	1	osteoporosis
	Clodronate	Bonefos, Loron, Ostac	Oral	10	osteoporosis
		Tiludronate	Skelid	Oral	10
Amino bisphosphonate (NPBs)	Pamidronate	APD, Aredia	Oral, IV	1000	multiple myeloma, metastases of breast cancer, Paget's disease
	Alendronate	Fosamax, Binosto	Oral	500	osteoporosis, Paget's disease of bone
	Ibandronate	Brondronat, Boniva	Oral, IV	1000	osteoporosis
	Risedronate	Actonel, Atelvia	Oral	2000	osteoporosis, multiple myeloma, Paget's disease, hypercalcemia of malignancy
	Zoledronate	Zometa, Reclast, Aclasta	IV	10000	osteoporosis, multiple myeloma, metastases tumors, hypercalcemia of malignancy

IV = Intravenous

คือ สารประกอบบิสฟอสโฟเนตจะเข้าไปสะสมใน ออสติโอคลาสต์ (osteoclast) ทำให้การสร้างโปรตีน ภายในเซลล์ผิดปกติ ส่งผลยับยั้งการทำงานของเซลล์ และทำให้เซลล์เข้าสู่กระบวนการตาย (apoptosis) ในที่สุด นอกจากนี้ยาบิสฟอสโฟเนตยังส่งผลต่อออสติโอเบลาสต์ (osteoblast) โดยไปลดการเจริญและพัฒนาของ ออสติโอเบลาสต์ และลดกระบวนการสร้างกระดูกทดแทน (bone remodeling) ให้น้อยลง เนื้อเยื่ออ่อนในช่องปาก ได้รับผลกระทบจากยาบิสฟอสโฟเนตเช่นกัน โดยยา จะทำให้ไฟโบรบลาสต์ผลิตแมทริกซ์นอกเซลล์น้อยลง รวมถึงคอลลาเจนด้วย ส่งผลให้กระบวนการซ่อมแซม เนื้อเยื่ออ่อนในช่องปากลดลง เมื่อเกิดแผลที่เนื้อเยื่อ อ่อนก็จะเกิดปัญหาเกี่ยวกับการหายของแผลตามมา

ในปี 2014 The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)(14) ได้เปลี่ยนชื่อเรียก BRONJ มาเป็นชื่อใหม่คือ ภาวะ กระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากยา (Medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ ) สาเหตุมาจาก มีการรายงานเคสผู้ป่วยที่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตาย ภายหลังจากการใช้ยาตัวอื่น ๆ นอกเหนือจากยาบิส ฟอสโฟเนตเข้ามามากขึ้นเรื่อย ๆ โดยที่ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่เคยได้รับยาบิสฟอสโฟเนตมาก่อน ซึ่งแสดงให้เห็นว่า

ยาชนิดอื่นก็สามารถส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ เช่นกัน จึงควรเปลี่ยนชื่อเรียกให้มีความครอบคลุมมากยิ่งขึ้น

MRONJ พบสาเหตุมาจากกลุ่มยาหลัก ๆ สอง กลุ่ม คือ

1. ยาด้านการสลายกระดูก ซึ่งครอบคลุมทั้ง ยาบิสฟอสโฟเนต และยายับยั้ง RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) inhibitor)

2. ยาด้านการสร้างหลอดเลือด เช่น ยาที่มี คุณสมบัติยับยั้ง vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งใช้ในโรคมะเร็ง

ยาบิสฟอสโฟเนตบางตัวมีคุณสมบัติทั้งสองอย่าง คือด้านการสลายกระดูกและด้านการสร้างหลอดเลือด ด้วย เช่น ยาโซเลโดรเนต (Zoledronate) ซึ่งเป็นยา ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดและมักจะใช้ในการรักษามะเร็ง นับว่าเป็นยาที่ก่อให้เกิดความเสี่ยงในการเกิด MRONJ สูงมาก ส่วนยาตัวอื่น ๆ ที่ไม่ใช่บิสฟอสโฟเนตแต่มีความเสี่ยงต่อการทำให้เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตาย แสดงอยู่ในตารางที่ 2

ยาคีโนซูแมบ (Denosumab) เป็นโมโนโคลนอล

ตารางที่ 2 แสดงการจำแนกประเภทยา ชื่อสามัญทางยา ชื่อทางการค้า กลไกการออกฤทธิ์ การนำไปใช้ทางการแพทย์ของยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ (12,15)

**Table 2. Drug classification, generic name, trade name, mechanism of action and medical use for drug-induced MRONJ (12,15).**

Drug class	Generic name	Trade name	Mechanism of action	Medical use
Anti-resorptive,	Denosumab	Prolia, Xgeva	inhibit RANKL	osteoporosis, hypercalcemia of malignancy
Anti-angiogenic,	Bevacizumab	Avastin	inhibit receptor of tyrosine kinase such as VEGFR	colorectal cancer, non-small cell lung cancer, glioblastoma, breast cancer
	Sunitinib	Sutent	inhibit receptor of tyrosine kinase such as VEGFR, PDGFR	renal cell carcinoma, gastrointestinal stomal tumor
	Sorafenib	Nexavar	inhibit receptor of tyrosine kinase such as VEGFR, PDGFR	hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma, thyroid cancer
	Pazopanib	Votrient	inhibit receptor of tyrosine kinase such as VEGFR, PDGFR	renal cell carcinoma, soft tissue carcinoma
	Axitinib	Inlyta	inhibit receptor of tyrosine kinase such as VEGFR	renal cell carcinoma
	Cabozantinib	Cabometyx, cometriq	inhibit receptor of tyrosine kinase such as VEGFR, MET, RET	thyroid cancer, renal cell carcinoma

RANKL = receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor, PDGFR = platelet-derived growth factor, MET = mesenchymal-epithelial transition factor, the hepatocyte growth factor receptor, RET = rearranged during transfection, the receptor for members of glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands

แอนติบอดี (monoclonal antibody) ใช้เพื่อรักษาโรคกระดูกพรุนและโรคอื่น ๆ ที่มีการทำลายกระดูกกลไกการออกฤทธิ์คือยับยั้ง RANKL โดยยาจะไปจับกับ RANKL และขัดขวางไม่ให้ RANKL จับกับตัวรับ RANK บนผิวของออสติโอคลาสต์ ส่งผลยับยั้งกระบวนการเจริญและพัฒนาออสติโอคลาสต์ ทำให้เซลล์นั้นไม่สามารถทำหน้าที่สลายกระดูก (16) ด้วยเหตุนี้ยา Denosumab จึงถูกจัดอยู่ในประเภทยาต้านการสลายกระดูกเช่นเดียวกับยาบิสฟอสโฟเนต แต่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน ซึ่งหลังจากมีการใช้ยาดีโนซูแมบอย่างแพร่หลายก็ได้เริ่มมีรายงานถึงการเกิด MRONJ จากการใช้ยาดีโนซูแมบในขนาดสูง อย่างไรก็ตามเมื่อเทียบกับยาบิสฟอสโฟเนตแล้ว ยังถือว่ายา ดีโนซูแมบมีความเสี่ยงต่อ MRONJ ต่ำกว่า

Otto และคณะ ปี 2018 (17) ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด MRONJ และพบว่าระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยานั้นเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด ผู้ป่วยที่ได้รับยาบิสฟอสโฟเนต 4-12 เดือน มีอัตราการเกิด MRONJ เพียง ร้อยละ 1.5 แต่ถ้าได้รับยานานถึง 37-48 เดือน จะมีอัตราการเกิด MRONJ ได้มากถึงร้อยละ 7.7 ส่วนการใช้ยาดีโนซูแมบต่อเนื่องเป็นเวลานานนั้น มีอัตราการเกิด MRONJ อยู่ที่ร้อยละ 1.1 ในปีแรก ร้อยละ 3.7 ในปีที่ 2 และร้อยละ 4.6 ในปีหลังจากนั้น ซึ่งจะเห็นได้ว่าอัตราการเกิด MRONJ จากการใช้ยาดีโนซูแมบนั้นต่ำกว่าบิสฟอสโฟเนต

ยาต้านการสร้างหลอดเลือดมีหลายชนิดให้เลือกใช้ในปัจจุบัน ซึ่งยาแต่ละตัวจะจับกับตัวรับที่มีความจำเพาะต่อยาเท่านั้น ถือเป็นข้อดีเนื่องจากยาจะออกฤทธิ์กับโมเลกุลที่เป็นเป้าหมายโดยเฉพาะ เช่น ยาเบวาซิซูแมบ (18) (Bevacizumab) จะไปจับกับ VEGF และขัดขวางไม่ให้ VEGF จับกับตัวรับ VEGF ที่อยู่บนผิวเซลล์เอนโดทีเลียลเพื่อกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ ยาตัวนี้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง โดยต้านการสร้างหลอดเลือดเข้าไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง และป้องกันไม่ให้มะเร็งแพร่กระจายตามระบบเลือดและน้ำเหลือง แต่ในขณะเดียวกัน การป้องกันไม่ให้เกิดการสร้างหลอดเลือดก็กลายมาเป็นผลข้างเคียงที่ทำให้

เสี่ยงต่อการเกิด MRONJ เนื่องจากขาดเลือดไปเลี้ยงกระดูกขากรรไกร โดยเฉพาะอย่างยิ่งขากรรไกรล่างซึ่งมีเลือดไปเลี้ยงน้อยเมื่อเทียบกับกระดูกอื่น และหากได้รับบาดเจ็บที่กระดูกร่วมด้วย เช่น การถอนฟัน จะยิ่งทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ สูงขึ้น

ยาตัวอื่น ๆ ในกลุ่มยาต้านการสร้างหลอดเลือดมีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกัน เพียงแต่จับกับตัวรับที่ต่างกัน และมีรายงานการเกิด MRONJ ในผู้ป่วยที่ใช้ยาเหล่านี้เช่นกัน

จากข้อมูลเกี่ยวกับกระบวนการเกิดโรคของ ORN และ MRONJ จะเห็นได้ว่ามีความแตกต่างกันคือสาเหตุของ ORN (จากทฤษฎี RIF) มาจากการที่รังสีบำบัดได้ทำลายหรือก่อความเสียหายให้เซลล์ต่าง ๆ ทั้งเซลล์เอนโดทีเลียล โฟโบรบลาสต์ ออสติโอบลาสต์และออสติโอคลาสต์ ร่วมกับการเกิดสารอนุมูลอิสระ ROS ทำให้เกิดผลกระทบหลายอย่าง ไม่ว่าจะเป็นการขาดเลือดมาเลี้ยงกระดูกและเนื้อเยื่อ การเกิดเส้นใยพังพืด การสร้างเนื้อเยื่อใหม่ที่ไม่มีความแข็งแรงเพื่อซ่อมแซมความเสียหาย จนพัฒนาไปสู่การเกิด ORN แต่การเกิด MRONJ นั้นมาจากฤทธิ์ของยาต้านการสลายกระดูกไปยับยั้งการทำงานหรือยับยั้งการเจริญและพัฒนาของออสติโอคลาสต์ ออสติโอบลาสต์ ขัดขวางกระบวนการสร้างกระดูก และฤทธิ์จากยาต้านการสร้างหลอดเลือดที่จับกับ VEGF ขัดขวางการสร้างหลอดเลือดไปเลี้ยงกระดูกขากรรไกร จนพัฒนาไปสู่การเกิด MRONJ

### การวินิจฉัยและจำแนกความรุนแรงของโรค (Diagnosis and clinical staging)

การวินิจฉัย ORN และ MRONJ ประกอบไปด้วยการซักประวัติ ร่วมกับการตรวจพบรอยโรคทางคลินิกและภาพรังสี ลักษณะทางคลินิกของ ORN และ MRONJ นั้นพบได้หลายรูปแบบ มีตั้งแต่การพบกระดูกตายและโผล่ออกมาโดยไม่มีการ พบแผลที่มีกระดูกโผล่ภายในช่องปากหรือแผลจากภายนอกช่องปากทะลุเข้ามาถึงกระดูก อาการมีได้ทั้งอาการปวด อาการชา และการรู้สึกสัมผัสที่ผิดปกติ (dysesthesia) ฟันโยก เนื้อเยื่อบวมแดงกระดูกที่โผล่จะมีผิวหยาบขรุขระ บางส่วนร่อนออกมาได้



มีกลิ่นเหม็น และอาจมีการติดเชื้อ มีหนองไหล แผลหายช้ามาก หรืออาจไม่หายเลย และสามารถลุกลามต่อไปได้จนถึงขั้นทำให้กระดูกขากรรไกรหักโดยพยาธิสภาพได้ (9,19)

MRONJ พบว่าร้อยละ 63.4 เกิดภายหลังได้รับสิ่งกระตุ้น เช่น หัตถการที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บ การติดเชื้อ และมีเพียงร้อยละ 36.6 ที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous) ส่วน ORN พบว่าเกิดขึ้นเองร้อยละ 68.1 และเกิดโดยมีสิ่งกระตุ้นร้อยละ 31.9 ทั้ง ORN และ MRONJ เกิดในขากรรไกรล่างเป็นส่วนใหญ่ โดย ORN พบในขากรรไกรล่างถึงร้อยละ 91.3 และแทบไม่พบในขากรรไกรบนเลย ส่วน MRONJ พบในขากรรไกรล่างร้อยละ 68.9 และพบขากรรไกรบนได้บ่อยกว่า ORN (19)

การวินิจฉัย ORN ปัจจุบันยังคงไม่มีคำจำกัดความที่เป็นหลักสากลเพียงหนึ่งเดียวสำหรับใช้เพื่อการวินิจฉัย ORN ซึ่งที่ผ่านมามีผู้นิพนธ์ให้คำจำกัดความไว้หลายแบบ จากอดีตถึงปัจจุบัน ดังนี้

Beumer (20) “มีกระดูกโพลในบริเวณที่เคยได้รับรังสี เกิดขึ้นเป็นเวลามากน้อย 2 เดือน โดยไม่พบโรคมะเร็งบริเวณนั้น”

Marx (6) “มีกระดูกโพลขนาดกว้างกว่า 1 เซนติเมตร (ซม.) ในบริเวณที่เคยได้รับรังสี และไม่พบหลักฐานแสดงให้เห็นว่าเกิดการหายเป็นเวลามากน้อย 6 เดือน”

Hutchinson (21) “พบบริเวณที่มีกระดูกโพล (ขากรรไกรล่าง) อยู่นานเกิน 2 เดือน ในบริเวณที่เคยได้รับรังสี และไม่พบการเกิดมะเร็งซ้ำ”

Epstein (22) “พบแผลของเยื่อเมือก (mucous membrane) ร่วมกับการมีกระดูกตายโพลออกมา”

Harris (23) “กระดูกที่เคยได้รับรังสีเกิดการตายและโพลโดยปราศจากผิวหนังหรือเยื่อปกคลุม ไม่เกิดการหายเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 3 เดือน และไม่พบการเกิดซ้ำของมะเร็งบริเวณนั้น”

จะเห็นได้ว่าแต่ละนิยามได้ระบุระยะเวลาที่พบกระดูกโพลเอาไว้ต่างกัน มีตั้งแต่ 2 เดือนไปจนถึง 6 เดือน

การจำแนกลักษณะทางคลินิก ORN ได้มีผู้นิพนธ์หลายท่านเสนอวิธีจำแนกไว้ เริ่มตั้งแต่ Marx (6) ปี 1983 จำแนกลักษณะทางคลินิก ORN ไว้ 3 ระดับตามการตอบสนองต่อการรักษาด้วยไฮเปอร์แบริคออกซิเจน (hyperbaric oxygen , HBO) Epstein (22) ปี 1987 จำแนกตามการลุกลามของโรคและการเกิดกระดูกหักโดยพยาธิสภาพ Kagan & Schwartz (24) ปี 2002 และ Notani (25) ปี 2003 จำแนกโดยนำผลจากภาพรังสีและขอบเขตของโรคมาพิจารณาประกอบกัน และล่าสุด Lyons (26) ปี 2014 จัดระดับความรุนแรงเป็น 4 ระดับโดยพิจารณาจากขอบเขตรอยโรคและอาการของผู้ป่วย รวมทั้งเสนอการรักษาไว้ด้วย ดังนี้

ระดับ 1 กระดูกส่วนที่ถูกทำลายหรือโพลออกมา มีความยาวน้อยกว่า 2.5 ซม. ผู้ป่วยไม่มีอาการให้การรักษาด้วยยาเท่านั้น

ระดับ 2 กระดูกส่วนที่ถูกทำลายหรือโพลออกมา มีความยาวมากกว่า 2.5 ซม. ผู้ป่วยไม่มีอาการ อาจมีกระดูกหักโดยพยาธิสภาพ หรือขอบเขตรอยโรคไปถึงเส้นประสาท inferior dental หรือทั้ง 2 อย่าง การรักษาใช้วิธีให้ยาเท่านั้น ยกเว้นว่าจะเกิดการติดเชื้อของฟัน (dental sepsis) หรือมีขึ้นกระดูกตายที่เห็นได้ชัดเจน

ระดับ 3 กระดูกส่วนที่ถูกทำลายหรือโพลออกมา มีความยาวมากกว่า 2.5 ซม. ผู้ป่วยมีอาการ แต่ไม่พบลักษณะอื่นของโรคอีกแม้จะให้การรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียวอาจพิจารณาล้างทำความสะอาด (debridement) กระดูกที่ตายหรือขยับ ร่วมกับการทำ pedicled flap เฉพาะที่

ระดับ 4 กระดูกส่วนที่ถูกทำลายหรือโพลออกมา มีความยาวมากกว่า 2.5 ซม. มีกระดูกหักโดยพยาธิสภาพ ขอบเขตรอยโรคไปถึงเส้นประสาท inferior dental หรือมีรูเปิดเชื่อมต่อจากในปากไปยังผิวหนัง (oro-cutaneous fistula) หรือมีทั้ง 2 อย่างร่วมกัน การรักษาใช้วิธีบูรณะโครงสร้าง (reconstruction) ด้วยการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (free flap) หากสภาพร่างกายโดยรวมของผู้ป่วยดีพอ

ลักษณะทางภาพรังสี ของ ORN แสดงให้เห็นถึงความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลง (decreased bone density) พบการละลายของกระดูกในหลายระดับ (various degree of osteolysis) พบชิ้นส่วนกระดูกตาย (sequestra) และอาจพบการหักโดยพยาธิสภาพ (pathologic fracture) การถ่ายภาพรังสีชนิด Computed tomography (CT) จะช่วยให้เห็นรายละเอียดมากขึ้น เช่น บริเวณจุดที่เกิดการละลาย (focal lytic areas) การขาดตอนของเปลือกกระดูก (cortical interruptions) และการหายไปของเส้นสายประสานในเนื้อกระดูก (loss of medullary trabeculation)

ทางด้านของ MRONJ นั้นมีหลักสากลในการวินิจฉัย การจำแนกความรุนแรงและการรักษาไว้อย่างชัดเจนโดย AAOMS ปี 2014 หลักเกณฑ์ในการวินิจฉัย MRONJ มี 3 ข้อดังต่อไปนี้

1. เคยได้รับหรือกำลังได้รับยาต้านการสลายกระดูกหรือยาต้านการสร้างหลอดเลือด
2. พบกระดูกโผล่หรือมีรูเปิดจากในหรือนอกช่องปากสามารถหยั่งไปถึงกระดูก (bone that can be probed through an intraoral or extraoral fistula ) ในบริเวณใบหน้าและขากรรไกร ซึ่งไม่สามารถหายเองได้และคงอยู่ไม่น้อยกว่า 8 สัปดาห์
3. ผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติได้รับรังสีบำบัดที่บริเวณขากรรไกรหรือสงสัยว่ามีการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่ขากรรไกร (ลักษณะทางคลินิกรวมไปถึงการเกิดอาการเจ็บปวด เนื้อเยื่อวม แดง มีแผล และมีหนอง)

การจำแนกความรุนแรงของ MRONJ โดย AAOMS นั้น ปัจจุบันในการพิจารณาประกอบด้วยลักษณะทางคลินิก ประวัติการได้รับยา อาการ และผลจากภาพรังสี โดยแบ่งเป็นระยะเสี่ยงและระยะ 0-3

**ระยะเสี่ยง:** ไม่ปรากฏกระดูกตายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาบิสฟอสโฟเนตทั้งชนิดกินและฉีดเข้าเส้นเลือด ภาพรังสีไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่เฉพาะเจาะจง

**ระยะ 0:** ไม่พบหลักฐานทางคลินิกที่แสดงถึงกระดูกตาย แต่ผู้ป่วยอาจมีอาการ หรือลักษณะทางคลินิกหรือภาพรังสีที่ไม่เฉพาะเจาะจง เช่น อาการปวดฟันที่ตรวจไม่พบสาเหตุ อาการปวดตื้อ ๆ (dull pain) ที่กระดูกขากรรไกรล่างซึ่งอาจแผ่ไปถึงข้อต่อขากรรไกร อาการปวดไซนัสที่อาจพบร่วมกับการอักเสบและหนาตัวของผนังโพรงอากาศแมกซิลลา ทางคลินิกอาจพบฟันโยกทั้งที่ไม่ได้เป็นโรคปริทันต์ พบรูเปิดจากเหงือกหรือปลายรากฟันซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการตายของเนื้อเยื่อโพรงประสาทฟันที่เกิดจากฟันผุ ภาพรังสีอาจพบการสูญเสียหรือการละลายของกระดูกเข้าฟันที่ไม่เกี่ยวข้อง กับโรคปริทันต์ พบการเปลี่ยนแปลงของเส้นสายประสานในเนื้อกระดูก พบลามินาดูรา (lamina dura) หนาตัวมากขึ้น ช่องว่างเอ็นยึดปริทันต์แคบลง การรักษาทำโดยการให้ยา เช่น ยาแก้ปวด ยาปฏิชีวนะ

**ระยะ 1:** มีกระดูกตายโผล่ให้เห็น หรือมีรูเปิดที่สามารถหยั่งไปถึงกระดูกในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ และไม่พบหลักฐานแสดงการติดเชื้อ ภาพรังสีอาจเหมือนระยะ 0 ซึ่งจำกัดบริเวณอยู่เฉพาะที่กระดูกเข้าฟัน การรักษาทำโดยการให้น้ำยาบ้วนปากที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ ร่วมกับการติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

**ระยะ 2:** มีกระดูกตายโผล่ให้เห็น หรือมีรูเปิดที่สามารถหยั่งไปถึงกระดูกร่วมกับมีหลักฐานแสดงการติดเชื้อ ผู้ป่วยมักจะมีอาการปวด ภาพรังสีอาจเหมือนระยะ 0 ซึ่งจำกัดบริเวณอยู่เฉพาะที่กระดูกเข้าฟัน การรักษาทำโดยการให้น้ำยาบ้วนปากที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ ยาแก้ปวด และอาจพิจารณาล้างทำความสะอาดบริเวณที่พบกระดูกตาย

**ระยะ 3:** มีกระดูกตายโผล่ให้เห็น หรือมีรูเปิดที่สามารถหยั่งไปถึงกระดูก ผู้ป่วยมีอาการปวด มีหลักฐานแสดงการติดเชื้อ และพบลักษณะต่อไปนี้อย่างน้อย 1 อย่าง ได้แก่

- กระดูกตายและโผล่ให้เห็นเป็นบริเวณกว้างเกินขอบเขตของกระดูกเข้าฟัน เช่น ไปถึงขอบล่างและเร่มัส (ramus) ของขากรรไกรล่าง โพรงอากาศแมกซิลลา และกระดูกไซโกมา (zygoma) ในขากรรไกรบน

- กระดูกหักโดยพยาธิสภาพ
- รูเปิดจากนอกช่องปาก
- เกิดทางเชื่อมต่อระหว่างช่องปากกับโพรงอากาศแม็กซิลลา หรือช่องปากกับจมูก
- กระดูกละลาย (osteolysis) เป็นบริเวณกว้างไปถึงขอบล่างของขากรรไกรล่างหรือพื้นของโพรงอากาศ (sinus floor) ภาพรังสีพบกระดูกโดยรอบมีทั้งลักษณะที่บวมและโปร่งรังสีมากขึ้นปะปนกัน พบกระดูกขากรรไกรล่างหักโดยพยาธิสภาพและกระดูกละลายกินบริเวณไปจนถึงพื้นของโพรงอากาศแม็กซิลลา การรักษาทำโดยการให้น้ำยาบ้วนปากที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ ยาแก้ปวด และอาจพิจารณาทำการผ่าตัดเพื่อกำจัดกระดูกตาย (resection) ร่วมกับการบูรณะโครงสร้างตามความเหมาะสม

การวินิจฉัยและการจำแนกความรุนแรงของโรคมีความสำคัญต่อการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย การจัดการทางคลินิกของ ORN และ MRONJ ในปัจจุบันนี้มีหลากหลายแนวทาง ทั้งวิธีดั้งเดิมที่มีการใช้กันมายาวนาน และวิธีใหม่ ๆ ที่มีการศึกษาพัฒนาขึ้นมาในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาซึ่งทั้งสองโรคนี้ก็มีวิธีการป้องกันและวิธีจัดการทางคลินิกบางส่วนที่คล้ายคลึงกัน และบางส่วนที่แตกต่างกัน

### บทสรุป (Conclusion)

ORN และ MRONJ มีทั้งส่วนที่คล้ายคลึงกันและส่วนที่แตกต่างกัน ในแง่ของกระบวนการเกิดโรค ORN เกิดจากออสติโอคลาสต์และออสติโอคลาสต์ถูกทำลายและไม่มีการผลิตทดแทน ประกอบกับการอักเสบ การปล่อยไซโตไคน์ การทำงานที่ผิดปกติของไฟโบรบลาสต์ที่ถูกกระตุ้น และการเกิด ROS ส่งผลโดยรวมให้กระดูกและเนื้อเยื่อขาดเลือด เกิดพังผืด กระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อผลิตเนื้อเยื่อที่เปราะบางขึ้นมา จนนำไปสู่การตายของกระดูกในที่สุด ส่วน MRONJ เกิดจากยาต้านการสลายกระดูกออกฤทธิ์ทำให้ออสติโอคลาสต์ถูกขัดขวางการเจริญและพัฒนา จนไม่สามารถทำหน้าที่สลายกระดูก เป็นเหตุให้กระบวนการ

สร้างกระดูกทดแทนหยุดการทำงานลง ไม่สามารถซ่อมแซมตัวเองได้ หรือยาด้านการสร้างหลอดเลือดออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดไปเลี้ยงกระดูก ซึ่งทั้ง 2 ทางล้วนส่งผลทำให้กระดูกตายได้ในที่สุด

การวินิจฉัยและการจำแนกความรุนแรงของ ORN ไม่มีข้อกำหนดที่เป็นหลักสากล แล้วแต่จะเลือกใช้แนวทางของผู้นิพนธ์ท่านใด ซึ่งตลอดระยะเวลา 30 ปีที่ผ่านมา ได้มีผู้นิพนธ์หลายท่านศึกษาและพัฒนาวิธีวินิจฉัยและจำแนกความรุนแรงของ ORN ให้มีความครอบคลุมทุกด้านให้มากที่สุด ไม่ว่าจะเป็นอาการ อาการแสดง ขอบเขตรอยโรค การลุกลามของโรค และลักษณะที่พบในภาพรังสี ส่วน MRONJ มีหลักสากลที่ AAOMS ได้เสนอไว้และใช้กันแพร่หลายทั่วโลก ทำให้มีความสะดวกต่อการใช้อ้างอิงมากกว่าเมื่อเทียบกับ ORN

ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของ ORN และ MRONJ คือพบแผลที่มีกระดูกตายโผล่โดยไม่มีเนื้อเยื่อปกคลุม ส่วนระยะเวลาที่ไม่เกิดการหายของแผลนั้น AAOMS ระบุไว้นาน 8 สัปดาห์สำหรับ MRONJ แต่ ORN มีระยะเวลาตั้งแต่ 2-6 เดือน แล้วแต่คำจำกัดความของผู้นิพนธ์แต่ละท่าน แม้ว่าลักษณะทางคลินิกของทั้ง 2 โรคจะคล้ายคลึงกันมาก แต่ก็มีความแตกต่างที่สำคัญและจำเป็นต้องคำนึงถึงคือ ORN จะเกิดขึ้นกับกระดูกขากรรไกรบริเวณที่ได้รับรังสีบำบัด ซึ่งเป็นการเกิดภาวะแทรกซ้อนแบบเฉพาะที่ แต่ MRONJ สามารถเกิดกับกระดูกขากรรไกรส่วนไหนก็ได้ เนื่องจากยาเข้าสู่ร่างกายด้วยการรับประทานหรือการฉีด จึงสามารถเข้าไปสะสมได้ทั่วร่างกายและทั่วขากรรไกร ทำให้การเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนนั้นทำได้ยากกว่า ORN นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยที่เกิด ORN เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีบำบัด แต่กลุ่มผู้ป่วยที่เกิด MRONJ นั้นมีทั้งผู้ป่วยโรคมะเร็ง โรคกระดูกพรุน และโรคอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการทำลายกระดูก ทำให้ต้องใช้ความรอบคอบและระมัดระวังอย่างมากในการซักประวัติผู้ป่วยทางทันตกรรมเกี่ยวกับโรคประจำตัวและยาที่ใช้เพื่อไม่ให้เกิดข้อผิดพลาดในการเลือกทำหัตถการที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ ให้แก่ผู้ป่วย

### เอกสารอ้างอิง (References)

1. Unwerawattana W. Osteoradionecrosis of jaws in irradiated patient related to Hyperbaric oxygen therapy. *Chula Med J.* 2005;49(7):425-34.
2. Boonroung T. Dental treatment protocol for irradiated head and neck cancer patients. *Chula Med J.* 2005;49(11):657-70.
3. Siriburanon T. Oral care for post-radiotherapy patient: a case report and review article. *Reg 6-7 Med J.* 2008;27(4):1209-22.
4. Watson WL, Scarborough JE. Osteoradionecrosis in intraoral cancer. *Am J Roentgenol.* 1938;40:524-34.
5. Meyer I. Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg.* 1970;28(1):17-26.
6. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(5):283-8
7. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiation Oncol.* 2004;73(2):119-31.
8. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
9. Hongsa P, Tanpleerat S. Medication-related osteonecrosis of the jaw in elderly patients. *J Gerontol Geriatr Med.* 2019;18(2):44-55.
10. Braun E, Iacono V. Bisphosphonates: case report of nonsurgical periodontal therapy and osteochemonecrosis. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2006;26(4):315-9.
11. Zhang X, Hamadeh IS, Song S, Katz J, Moreb JS, Langae TY, et al. Osteonecrosis of the jaw in the United States Food and Drug Administration's adverse event reporting system (FAERS). *J Bone Miner Res.* 2016;31(2):336-40.
12. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(5):455-64.
13. Naik VK, Balasundaram A, Harinath P, Jacob CA. Bisphosphonates in dentistry an asian perspective – Evidence based review. *Int J Cur Res Rev.* 2014;6(16):7-19.
14. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56.
15. Berenson JR, Stopeck AT. Medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. UpToDate, Inc. 2016 [cited 2021 July]. Available from: URL: <https://www.uptodate.com/contents/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw-in-patients-with-cancer>.
16. Kyrgidis A, Toulis KA. Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int.* 2011;22(1):369-70.
17. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Nipel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Re.* 2018;69:177-87.
18. Sivoilella S, Lumachi F, Stellini E, Favero L. Denosumab and anti-angiogenetic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res.* 2013;33(5):1793-78.

19. Grisar K, Schol M, Schoenaers J, Dormaar T, Coropciuc R, Vander Poorten V. et al. Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(12):1592-9.

20. Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Osteoradionecrosis: predisposing factors and outcomes of therapy. *Head Neck Surg.* 1984;6(4):819-27.

21. Hutchinson IL. Complications of radiotherapy in head and neck: an orofacial surgeon's view. In: Tobias JS, Thomas PRM. *Current radiation oncology.* Arnold, London. 1996;144-77.

22. Epstein JB, Rea G, Wong FL, Spinelli J, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg.* 1987;10(1):48-54.

23. Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1992;30(5):313-8.

24. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol.* 2002;25(2):168-71.

25. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck.* 2003;25(3):181-6.

26. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis—a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(5):392-5.

#### ติดต่อขอความ:

ทพญ.ศิริรัตน์ ชันศิริ

คณะทันตแพทยศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยี

พระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง เลขที่ 1

ถนนฉลองกรุง เขตลาดกระบัง กรุงเทพมหานคร

10520

โทรศัพท์: 02 329 8000 ต่อ 2189

อีเมล: sirirat.ch@kmitl.ac.th

#### Corresponding author:

Dr.Sirirat Chansiri

School of Dentistry, King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang, 1 Chalongkrung Road, Ladkrabang, 10520, Thailand.

Tel: +66 2 329 8000 ext. 2189

e-mail: sirirat.ch@kmitl.ac.th

Received Date: Aug 23, 2021

Revised Date: Oct 01, 2021

Accepted Date: Nov 17, 2021