การรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรบนและล่างที่ได้รับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และวิเคราะห์อภิมาน

Survival Rate of Implants Placed in Irradiated Maxilla and Mandible in Head and Neck Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

*วรรณิการ์ อธิกูล, ท.บ.**
*กรรณิกา ชูเกียรติมั่น, ท.บ.,พ.บ., MsIT, Cert. in OMS.**
*รัศมี เกศสุวรรณรักษ์, ท.บ.ว.ท.**
*Wannika Athikoon, DDS.**
*Kannika Chukiatmun, DDS., MD., MsIT, Cert. in OMS.**
*Rassami Kessuwanrak, DDS., Dip., Thai Board of General Dentistry**
**สถาบันทันตกรรม กรมการแพทย์ จังหวัดนนทบุรี ประเทศไทย 11000*
**Institute of Dentistry, Department of Medical Services, Nonthaburi Province, Thailand, 11000*
Corresponding author, E-mail address: namhorm123@live.com
Received: 08 Jan 2025. Revised: 29 Mar 2025 Accepted: 09 Apr 2025

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : การฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอเป็นความเสี่ยงที่ทำให้เกิดความล้มเหลวในการฝังรากเทียม ส่งผลให้การรอดของรากเทียมที่ฝังในบริเวณที่ได้รับรังสีน้อยกว่ารากเทียมที่ฝังบริเวณที่ไม่ได้รับรังสี จากการศึกษาล่าสุดพบว่าการรอดของรากเทียมที่ฝังในบริเวณที่ไม่ได้รับรังสีอยู่ที่ร้อยละ 97 ในขณะที่การรอดของรากเทียมที่ฝังในบริเวณที่ได้รับรังสีอยู่ที่ร้อยละ 91.9 โดยในปัจจุบันการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกที่ได้รับรังสีระหว่างขากรรไกรบนเปรียบเทียบกับกระดูกขากรรไกรล่างยังให้ผลขัดแย้งกันในแต่ละงานวิจัย

วัตถุประสงค์ : ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และวิเคราะห์อภิมานเพื่อเปรียบเทียบการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรบนและกระดูกขากรรไกรล่างที่ได้รับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ และเพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างขากรรไกรบนและล่างที่ได้รับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอกับการสูญเสียรากเทียม

วิธีการศึกษา : ทำการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ PubMed, Google Scholar และสืบค้นด้วยมือ โดยรวบรวมงานวิจัยที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ปีค.ศ. 1993 ถึง มีนาคม ปีค.ศ. 2023 ทำวิเคราะห์อภิมานโดยใช้ random effects model

ผลการศึกษา : สืบค้นบทความจาก PubMed ได้ 112 บทความ Google Scholar ได้ 545 บทความ สืบค้นด้วยมือ 2 บทความ จากนั้นตัดบทความที่ซ้ำออกเหลือ 548 บทความ โดยมีบทความที่ตรงตาม inclusion และ exclusion criteria ทั้งหมด 18 บทความ ผลการศึกษาพบว่าการรอดของรากเทียมในขากรรไกรบนที่ได้รับรังสีอยู่ที่ร้อยละ 80.9 ส่วนในขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีอยู่ที่ร้อยละ 92.2 ในระยะเวลาติดตามผลเฉลี่ย 5 ปี โดยการสูญเสียรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรบนที่ได้รับรังสีสูงกว่ารากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่า risk ratio มีค่าเท่ากับ 2.394 (95% CI 1.306-4.390, p=0.005)

สรุปผล : การรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีสูงกว่าในขากรรไกรบน โดยการฝังรากเทียมในกระดูกที่ได้รับการฉายรังสีทั้งในขากรรไกรบนและล่างยังจำเป็นต้องเลือกผู้ป่วยอย่างเหมาะสมและมีการติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนและความล้มเหลว

คำสำคัญ : การฉายรังสี ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ รากเทียม การรอด

ABSTRACT

Background : Radiotherapy has been considered a risk factor for dental implants failure because it can change the survival rate of implants. Implant survival in irradiated bone is lower than in nonirradiated bone. The recent a systematic review and meta-analysis illustrate implant survival was 97% in nonirradiated patients and 91.9% in irradiated patients. The Implant survival in irradiated maxilla and mandible in former studies were controversial.

Objective : The purpose of this systematic review and meta-analysis was to compare the survival rate of implants placed in irradiated maxilla with implants placed in irradiated mandible.

Methods : Searches were performed in PubMed, Google Scholar, and hand search. The articles published between 1993 to March 2023 was conducted. Meta-analysis was carrying out using a random effects model.

Results : The database searches identified potentially relevant articles from PubMed 112 articles, Google Scholar 545 articles and hand search 2 articles. The relevant articles after removing duplicated were 548 articles. According to the inclusion and exclusion criteria, 18 articles were selected. Implant survival rate after average follow up 5 years was 80.9% in irradiated maxilla and 92.2% in irradiated mandible. There was a significantly higher rate of implant failure in irradiated maxilla compared to irradiated mandible. The risk ratio was 2.394 (95% CI 1.306-4.390, p=0.005).

Conclusions : Dental implants installed in irradiated mandible have higher survival rates compared to irradiated maxilla. A strict patient selection and strict monitoring is needed to prevent complications, thereby reducing possible failure.

Keywords : dental implant, head and neck cancer, radiotherapy, survival rate.

หลักการและเหตุผล

มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยทั่วโลก ในปีค.ศ. 2020 พบผู้ป่วยเป็นมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอคิดเป็นร้อยละ 4.9 ของมะเร็งทั้งหมด[1] การรักษามะเร็งที่พัฒนาขึ้นทำให้การรอดชีวิต 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 54.7 ในช่วงปีค.ศ. 1992-1996 เป็นร้อยละ 65.9 ในช่วงปีค.ศ. 2002-2006[2] ซึ่งการรอดชีวิตของผู้ป่วยจะขึ้นกับชนิด ระยะ และตำแหน่งของมะเร็ง โดยในปัจจุบันการรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอสามารถทำได้หลายวิธีคือ การผ่าตัด การรักษาด้วยรังสีรักษา (radiotherapy) การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) การใช้ยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงเซลล์มะเร็ง (targeted therapy) การรักษาแบบผสมผสาน (combination therapy) และการดูแลแบบประคับประคอง (palliative care) โดยวิธีการรักษาจะขึ้นอยู่กับระยะ ชนิดของเซลล์มะเร็ง ความลึกของก้อนมะเร็ง การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

ภายหลังการรักษามะเร็งผู้ป่วยจะได้รับผลกระทบจากการรักษา โดยหลังการผ่าตัดผู้ป่วยอาจมีความวิการของอวัยวะที่เกี่ยวข้อง เช่น ทำให้มีใบหน้าผิดรูป (facial deformity) สูญเสียเนื้อเยื่อแข็งหรือเนื้อเยื่ออ่อน มีความบกพร่องในการพูด มีความบกพร่องในการกลืนหรือเคี้ยวอาหาร และนอกจากนี้การรักษาโดยรังสีรักษาก็ยังส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยเช่นกัน ผลกระทบในระยะแรกจะพบผิวหนังอักเสบ (dermatitis) รับรสชาติผิดปกติ และเยื่อบุช่องปากอักเสบ (mucositis) โดยอาการเหล่านี้จะค่อยๆ ดีขึ้นในภายหลัง ในส่วนของผลกระทบในระยะยาว ได้แก่ การเกิดฟันผุ (radiation caries) ภาวะขากรรไกรยึด (trismus) ภาวะปากแห้ง (xerostomia) skin fibrosis และภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการรับรังสีรักษา (osteoradionecrosis) ซึ่งเป็นผลกระทบที่รุนแรง[3]

การรักษาทางทันตกรรมในปัจจุบันมีการฝังรากเทียม (implant) เพื่อทดแทนฟันธรรมชาติหรือเพื่อการยึดอยู่ของฟันเทียมเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากมีการพัฒนาของรากฟันเทียมที่ดีขึ้นทำให้มีการรอด (survival rate) ค่อนข้างสูง การรอดในระยะเวลา 10 ปีของรากเทียมรองรับครอบฟัน (implant-support single crown) อยู่ที่ร้อยละ 95.2 รากเทียมรองรับฟันเทียมชนิดติดแน่น (implant-supported fixed dental prosthesis) อยู่ที่ร้อยละ 93.1 และรากเทียมรองรับฟันเทียมถอดได้ (implant-support prostheses) อยู่ที่ร้อยละ 82.1[4] ซึ่งในปัจจุบันภาวะแทรกซ้อนภายหลังการฝังรากเทียมเกิดค่อนข้างน้อย จึงมีการฝังรากเทียมในผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องทางร่างกาย (medically compromised patient) เพิ่มมากขึ้น รวมถึงผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดและการฉายรังสี ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับผลกระทบภายหลังการรักษาที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตทั้งในแง่ของร่างกาย จิตใจ และสังคม การฝังรากเทียมในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยจะทำให้ผู้ป่วยมีการบดเคี้ยวและการใช้งานฟันปลอมที่ดีขึ้น[5] การฝังรากเทียมในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดและการฉายรังสี ไม่ได้ถือเป็นข้อห้าม แต่ก็ไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยมะเร็งทุกราย จำเป็นต้องมีการประเมินผู้ป่วยก่อนที่จะฝังรากเทียม และจะต้องพิจารณา 6 คำถามต่อไปนี้ให้ได้ก่อนคือ การฝังรากเทียมมีความเสี่ยงต่อผู้ป่วยหรือไม่ มีข้อควรระวังในการฝังรากเทียมในผู้ป่วยหรือไม่ สามารถจัดการภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการฝังรากเทียมได้ทันทีหรือไม่ มีรากเทียมระบบไหนหรือการฝังวิธีไหนที่ให้ผลการรักษาที่ดี มีการรอดในระยาวที่สูงหรือไม่ สามารถนัดผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษาได้ในระยะยาวเพื่อป้องกันการสูญเสียรากเทียมได้หรือไม่ ผู้ป่วยสามารถดูแลช่องปากและมาติดตามผลการรักษาได้หรือไม่ เมื่อพิจารณาคำถามเหล่านี้แล้วผู้ป่วยมีความเหมาะสมก็สามารถพิจารณาทำการฝังรากเทียมในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับรังสีรักษาได้[6]

ในปีค.ศ. 2017 Chrcanovic และคณะ ได้เปรียบเทียบความล้มเหลวของรากเทียมจากลักษณะของกระดูก พบว่ารากเทียมที่ฝังในกระดูกชนิดที่ 4 (thin layer of compact bone surrounding a core of low density trabecular bone) ซึ่งพบบริเวณกระดูกขากรรไกรบนส่วนหลัง จะล้มเหลวมากกว่ารากเทียมที่ฝังในกระดูกชนิดที่ 1 (entire homogenous compact bone) ที่พบบริเวณกระดูกขากรรไกรล่างส่วนหน้า ชนิดที่ 2 (thick layer of compact bone surrounding a core of dense trabecular bone) ที่พบมากที่บริเวณส่วนหน้าและส่วนหลังของกระดูกขากรรไกรล่าง และชนิดที่ 3 (thin layer of compact bone surrounding a core of dense trabecular bone) ที่พบบริเวณกระดูกขากรรไกรบนส่วนหน้า นอกจากนี้ยังพบว่ารากเทียมที่ฝังในกระดูกชนิดที่ 1 จะล้มเหลวมากกว่ารากเทียมที่ฝังในกระดูกชนิดที่ 2 และ 3 รากเทียมที่ฝังในกระดูกชนิดที่ 3 จะล้มเหลวมากกว่ารากเทียมที่ฝังในกระดูกชนิดที่ 2 จะกล่าวได้ว่ากระดูกที่มีความหนาแน่นต่ำจะมีเสถียรภาพปฐมภูมิ (primary stability) ที่ต่ำ ทำให้มีการล้มเหลว (failure rate) ที่สูง โดยเสถียรภาพภายหลังการฝังรากเทียมจะขึ้นกับความหนาของกระดูกทึบ แต่ความล้มเหลวของการฝังรากเทียมไม่ได้ขึ้นอยู่กับคุณภาพของกระดูกเพียงอย่างเดียว แต่ยังขึ้นกับเทคนิคในการเจาะและฝังรากเทียม ลักษณะพื้นผิวของรากเทียม ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของรากเทียม โดยรากเทียมที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางกว้างจะมีพื้นที่ผิวของกระดูกที่สัมผัสกับพื้นผิวของรากเทียมเพิ่มขึ้นทำให้รากเทียมมีเสถียรภาพเพิ่มมากขึ้น[7]

ในปัจจุบันได้มีงานวิจัยที่ศึกษาการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกที่ได้รับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งและเปรียบเทียบตำแหน่งที่ฝังรากเทียมระหว่างกระดูกขากรรไกรบนและกระดูกขากรรไกรล่าง ผลการศึกษามีความขัดแย้งกัน หลายงานวิจัยพบว่ามีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญของการรอดของรากเทียมในตำแหน่งฝังที่แตกต่างกันระหว่างกระดูกขากรรไกรบนและล่าง[8-11] แต่ก็มีหลายงานวิจัยที่พบว่าการรอดของรากเทียมมีความแตกต่างระหว่างตำแหน่งที่ฝัง โดยมีงานวิจัยที่สรุปว่าการรอดของรากเทียมในกระดูกขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีมีการรอดที่ดีกว่า[12-15] ในขณะที่ก็มีการศึกษาที่สรุปว่าการรอดของรากเทียมในกระดูกขากรรไกรบนที่ได้รับรังสีมีการรอดที่ดีกว่า[16-18]

และจากการศึกษาโดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะอภิมานของ Toneatti ในปีค.ศ. 2021 พบว่าการฝังรากเทียมในบริเวณที่ไม่ได้รับรังสีรักษาจะมีการรอดอยู่ที่ร้อยละ 97 ในขณะที่การฝังรากเทียมในบริเวณที่ได้รับรังสีรักษาจะมีการรอดอยู่ที่ร้อยละ 91.9 ในระยะเวลาติดตามผลเฉลี่ย 39.8 เดือน และเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการรับรังสีรักษา (osteoradionecrosis) ร้อยละ 3 จากการศึกษานี้กล่าวได้ว่าสามารถทำการฝังรากเทียมในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีได้ แต่ต้องมีการประเมินเพื่อเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม[19]

โดยในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดว่าการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกที่ได้รับรังสีระหว่างกระดูกขากรรไกรบนและล่างมีความแตกต่างกันหรือไม่ และถ้ามีความแตกต่างกันตำแหน่งใดจะมีการรอดที่ดีกว่า จึงได้ทำการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) เพื่อหาข้อสรุปเกี่ยวกับการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกที่ได้รับรังสีในตำแหน่งที่แตกต่างกัน

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรบนและกระดูกขากรรไกรล่างที่ได้รับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ และเพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างขากรรไกรบนและล่างที่ได้รับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอกับการสูญเสียรากเทียม เพื่อใช้ประกอบการวางแผนการรักษาในผู้ป่วยมะเร็ง

วัสดุและวิธีการ

1. การรวบรวมข้อมูล

รวบรวมบทความจาก PubMed โดยใช้ Search strategies ดังนี้คือ (radiotherapy OR irradiate) AND (dental implant) AND (survival rate) และรวบรวมบทความจาก Google scholar โดยใช้ key word คือ “radiotherapy OR irradiated” “dental implant” “head and neck cancer” “survival rate”และรวมกับ Hand search ที่ได้จากวารสารอ้างอิงที่สามารถสืบค้นได้จากห้องสมุดสถาบันทันตกรรมโดยคัดเลือกเฉพาะบทความภาษาอังกฤษหรือภาษาไทยตั้งแต่ปี ค.ศ. 1993 จนถึงมีนาคม ปี ค.ศ. 2023

inclusion criteria

1. รายงานวิจัยประเภท การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized Controlled Trial) การศึกษาจากเหตุไปหาผล (cohort Study) ทั้งแบบไปข้างหน้า (prospective) และแบบย้อนกลับ (retrospective)

2. รายงานการวิจัยในมนุษย์

3. รายงานการวิจัยที่มีข้อมูลระบุตำแหน่งฝังรากเทียมที่ชัดเจน เช่น บริเวณกระดูกขากรรไกรบนกระดูกขากรรไกรล่าง

4. รายงานการวิจัยที่มีข้อมูลเกี่ยวกับการฉายรังสีที่ชัดเจน เช่น ตำแหน่งที่ได้รับรังสี ปริมาณรังสีที่ได้รับ

5. รายงานการวิจัยที่ฝังรากเทียมหลังจากผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีเสร็จสิ้นแล้ว

6. รายงานการวิจัยที่ติดตามผลการรักษาเฉลี่ยอย่างน้อย 1 ปี

exclusion criteria ดังนี้คือ

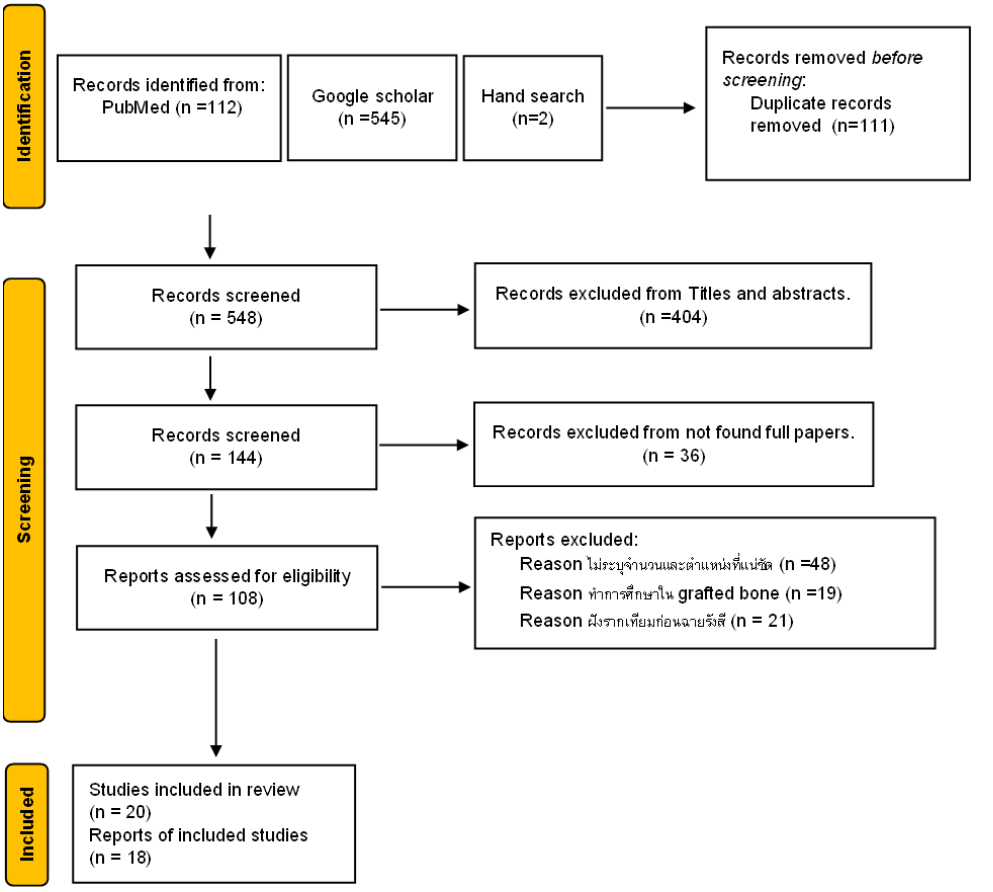
1. รายงานการงานวิจัยที่ฝังรากเทียมในตำแหน่งที่เป็น autogenous bone graft เท่านั้น

2. รายงานการวิจัยที่ฝังรากเทียมก่อนผู้ป่วยได้รับการฉายรังสี เช่น ฝังรากเทียมระหว่างผ่าตัดมะเร็ง (ablative surgery) เคยฝังรากเทียมมาก่อนที่จะได้รับการรักษามะเร็ง

3. รายงานการวิจัยที่ข้อมูลไม่ชัดเจน เช่น ไม่ระบุตำแหน่งที่ฝังรากเทียมที่แน่ชัด

2. การทบทวนวรรณกรรม

ทำการคัดเลือกบทความโดยผู้วิจัย 2 คน (WA และ RK) อย่างเป็นอิสระต่อกัน โดยผู้วิจัยจะคัดชื่อเรื่องและบทความที่ตรงกับ inclusion และ exclusion criteria ที่กำหนด จากนั้นผู้วิจัยประเมินบทความตาม critical appraisal ในกรณีมีความคิดเห็นไม่ตรงกันระหว่างผู้วิจัย จะตัดสินโดยอธิบายเหตุผลและหาข้อยุติร่วมกัน



ภาพที่ 1 Prisma flow template

3. การดึงข้อมูลจากบทความ

นำข้อมูลจำนวนที่ฝังรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรบนและกระดูกขากรรไกรล่างที่ได้รับการฉายรังสีและข้อมูลจำนวนรากเทียมที่สูญเสียในบริเวณขากรรไกรบนและล่าง เพื่อนำมาเปรียบเทียบการรอดของรากเทียมที่ฝังในแต่ละตำแหน่ง นอกจากนี้ได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับประชากรที่ทำการศึกษาวิจัย ได้แก่ จำนวนประชากรในกลุ่มศึกษาและข้อมูลเกี่ยวกับมาตรการที่สนใจในการศึกษาวิจัยได้แก่ ปริมาณรังสี ระยะเวลาที่ติดตามผลการรักษา

4. คุณภาพของบทความ

ผู้วิจัย 2 คน (WA และ RK) ประเมินคุณภาพของบทความที่ได้รับการคัดเลือกอย่างเป็นอิสระต่อกัน ซึ่งจะประเมินคุณภาพบทความตาม Cochrane risk of bias โดยงานวิจัย non-RCT ประเมินคุณภาพด้วย risk of bias in non-randomized studies-of interventions (ROBINS–I) assessment tool

5. สถิติที่ใช้

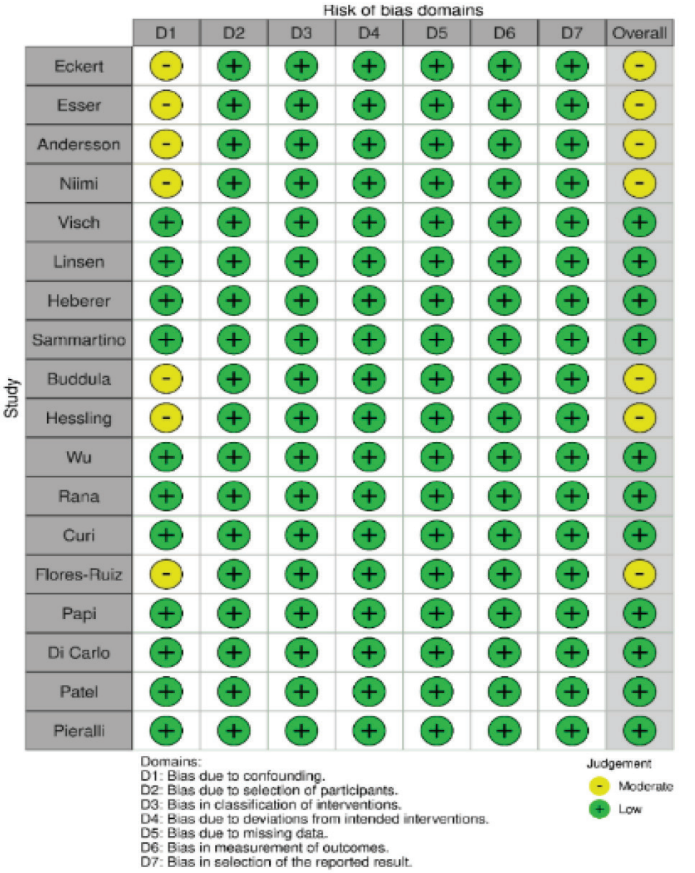
การศึกษานี้อยู่ในรูปตัวแปรกลุ่ม ข้อมูลที่ได้รายงานเป็นจำนวนรากเทียมทั้งหมด (n) และจำนวนรากเทียมที่ล้มเหลว (fail) ในบริเวณกระดูกขากรรไกรบนและล่าง ทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม Stata 17 โดยใช้ random effects model แสดงผลค่า Risk Ratio ที่ระดับความเชื่อมั่น (confidence interval) ร้อยละ 95 นำเสนอผลการรวมข้อมูลเป็น forest plot และวิเคราะห์ค่า Cochrane chi-square(Q-test) และค่า percentage of inconsistency index (I^2) เพื่อวัดความต่างแบบระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) นอกจากนี้ยังทำตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ด้วย funnel plot ทดสอบทางสถิติด้วย Begg' test และ Egger's test

ผลการศึกษา

ผลการสืบค้นบทความจากฐานข้อมูล PubMed ได้ 112 บทความ Google Scholar ได้ 545 บทความ และสืบค้นด้วยมืออีก 2 บทความ จากนั้นตัดบทความที่ซ้ำกันออกเหลือ 548 บทความ และคัดเลือกตาม inclusion และ exclusion criteria ได้เป็นจำนวน 18 บทความ ซึ่งบทความที่สืบค้นได้เป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผล (cohort Study) ทั้งแบบไปข้างหน้า (prospective) และแบบย้อนกลับ (retrospective)

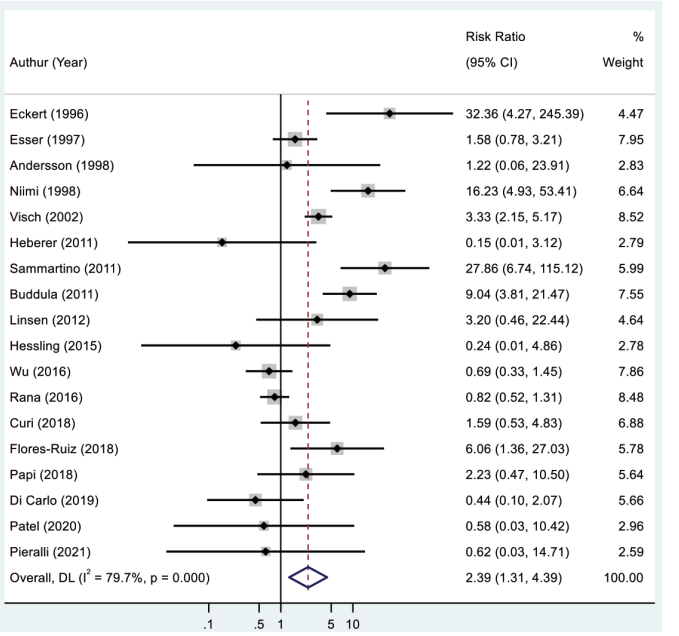
ข้อมูลจาก 18 การศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 874 คน มีรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรบนที่ได้รับรังสีจำนวน 800 ตัว มีการสูญเสียรากเทียมเป็นจำนวน 153 ตัว ส่วนรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีมีจำนวน 1,930 ตัว มีการสูญเสียรากเทียมเป็นจำนวน 151 ตัว การรอดของรากเทียมในขากรรไกรบนที่ได้รับรังสีมีร้อยละ 80.9 ส่วนการรอดของรากเทียมในขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีมีร้อยละ 92.2 ในระยะเวลาติดตามผลเฉลี่ย 5 ปี

การประเมินอคติงานวิจัยจากทั้ง 18 การศึกษาด้วย ROBINS-I assessment ซึ่งประกอบด้วย 7 โดเมนหลัก และจัดลำดับความน่าเชื่อถือเป็น 5 ระดับ ได้แก่ ความเสี่ยงต่ออคติต่ำ (low risk of bias) ความเสี่ยงต่ออคติปานกลาง (moderate risk of bias) ความเสี่ยงต่อคติสูง (serious risk of bias) ความเสี่ยงต่ออคติวิกฤต (critical risk of bias) และความเสี่ยงไม่ชัดเจน (no information) พบว่าจะมีอคติต่ำ (low risk of bias) จำนวน 11 การศึกษา และอีก 7 การศึกษาพบว่ามีอคติปานกลาง (moderate risk of bias) โดยมีอคติจากสิ่งรบกวน (bias due to confounding) อยู่ในระดับปานกลาง (moderate risk of bias) ในภาพรวมของอคติจากงานวิจัยพบความเสี่ยงต่ออคติต่ำ (low risk of bias) ร้อยละ 61 และความเสี่ยงต่ออคติปานกลาง (moderate risk of bias) ร้อยละ 39 (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 การประเมินอคติงานวิจัย

จากการวิเคราะห์อภิมานพบว่าการฝังรากเทียมในขากรรไกรบนที่ได้รับรังสีมีการสูญเสียรากเทียมมากกว่าการฝังรากเทียมบริเวณขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากค่า risk ratio 2.394 (95% CI 1.306 – 4.390, p=0.005) และเมื่อวิเคราะห์ความต่างแบบระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) มีค่า I^2= 79.7% และ ค่า Cochrane chi-square (Q-test) มีค่า P= 0.000 สามารถแปลผลได้ว่ามีความต่างแบบระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) ค่อนข้างชัดเจน (ภาพที่ 3)

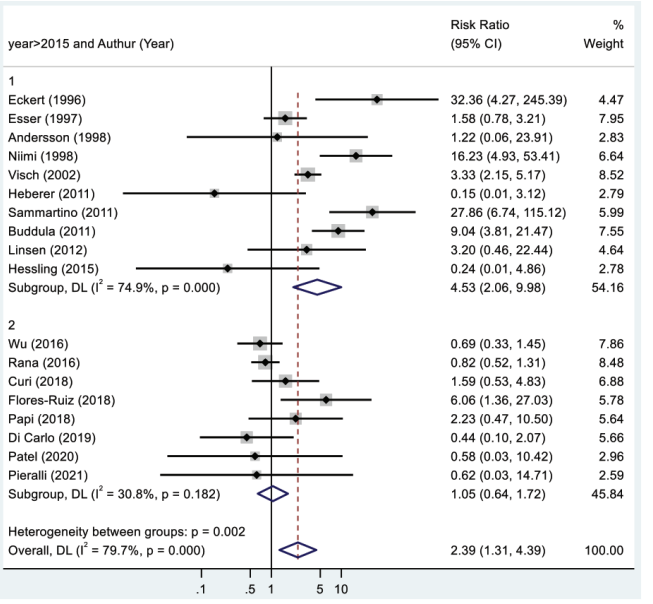


ภาพที่ 3 Forest plot จากค่า risk ratio จากการศึกษา 18 การศึกษา

ค้นหาความต่างแบบระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) ด้วยการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) โดยแบ่งตามปัจจัยที่มีอาจมีผลต่อการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรที่ได้รับการฉายรังสี เช่น ปริมาณรังสี ระยะเวลาระหว่างหลังฉายรังสีและฝังรากเทียม (waiting interval time) ชนิดของมะเร็ง เทคนิคการฉายรังสี เทคนิคการฝังรากเทียม และระบบของรากเทียม แต่พบว่างานวิจัยไม่ได้นำเสนอข้อมูลในรูปแบบเดียวกันทั้งหมด บางงานวิจัยนำเสนอข้อมูลไม่แน่ชัด และบางงานวิจัยไม่ได้นำเสนอข้อมูล จึงไม่สามารถใช้ข้อมูลเหล่านี้มาวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) จึงพิจารณาทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ตามปีที่ตีพิมพ์ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ตีพิมพ์ไม่เกินปี ค.ศ. 2015 และกลุ่มที่ตีพิมพ์หลังปี ค.ศ. 2015 เนื่องจากเทคนิคการฉายรังสี คุณภาพรากเทียม และเทคนิคการผ่าตัดฝังรากเทียม มีการพัฒนาที่ดีขึ้นเรื่อยๆ จากอดีต โดยปีที่ตีพิมพ์ใกล้เคียงกันจะมีเทคโนโลยีในการรักษาที่ใกล้เคียงกัน

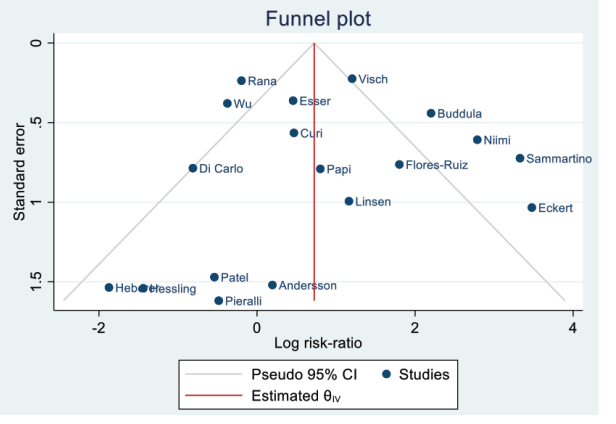
การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) พบว่า กลุ่มที่ 1 (ตีพิมพ์ไม่เกินปีค.ศ. 2015) ได้ผลว่าการฝังรากเทียมในขากรรไกรบนที่ได้รับรังสีมีการสูญเสียรากเทียมมากกว่าการฝังรากเทียมบริเวณขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากค่า risk ratio 4.533 (95% CI 2.059-9.978 , p=0.000) และเมื่อวิเคราะห์ความต่างแบบระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) มีค่า I^2 = 74.9% และ ค่า Cochrane chi-square (Q-test) มีค่า P=0.000 สามารถแปลผลได้ว่ามีความต่างแบบระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) ค่อนข้างชัดเจน

กลุ่มที่ 2 (ตีพิมพ์หลังปี ค.ศ. 2015) ได้ผลว่าการฝังรากเทียมในขากรรไกรบนที่ได้รับรังสีมีการสูญเสียรากเทียมมากกว่าการฝังรากเทียมบริเวณขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จากค่า risk ratio 1.050 (95% CI 0.639 – 1.724 , p=0.848) และเมื่อวิเคราะห์ความต่างแบบระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) มีค่า I^2= 30.8% สามารถแปลผลได้ว่ามีความต่างแบบระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) อยู่ในระดับปานกลางและ ค่า Cochrane chi-square (Q-test) มีค่า P= 0.182 (P>0.10) สามารถแปลผลได้ว่าความต่างแบบระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ภาพที่ 4)



ภาพที่ 4 Forest plot จากค่า Risk ratio จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis)

จาก funnel plot พบว่ากราฟไม่สมมาตร (ภาพที่ 5) แต่ผลจากการทดสอบด้วย Begg's test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.6494 (P>0.05) สามารถแปลผลได้ว่า ไม่มีหลักฐานอคติจากการตีพิมพ์ และผลจากการทดสอบด้วย Egger's test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.3379 (P>0.05) ซึ่งแปลผลเบื้องต้นได้ว่าไม่มีหลักฐานของอิทธิพลของการศึกษาที่มีกลุ่มตัวอย่างน้อย (small study effect) ต่อผลรวมของการศึกษา จึงมีกำลัง (power) ในการทดสอบทางสถิติ



ภาพที่ 5 Funnel plot จากการศึกษา 18 การศึกษา

อภิปรายผล

ผลการวิเคราะห์อภิมานในการศึกษานี้สรุปผลได้ว่าการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีมีการรอดที่สูงกว่าการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรบนที่ได้รับรังสี ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Linsen และคณะ ในปีค.ศ.2012[8] Rana และคณะ ในปีค.ศ.2016[9] Curi และคณะ ในปีค.ศ.2018[10] Papi และคณะ ในปีค.ศ.2018[11] ซึ่งงานวิจัยเหล่านี้พบว่าการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกที่ได้รับรังสีมีการรอดที่แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญระหว่างกระดูกขากรรไกรบนและขากรรไกรล่าง โดยการศึกษาของ Curi และคณะ ในปีค.ศ.2018 ได้ให้ความเห็นว่ากระดูกขากรรไกรบนมีคุณภาพกระดูกที่แย่กว่ากระดูกขากรรไกรล่าง ทำให้มีเสถียรภาพปฐมภูมิ (primary stability) ที่แย่กว่า จึงมีการรอดของรากเทียมที่น้อยกว่า ในขณะที่กระดูกขากรรไกรล่างมีกระดูกทึบ (compact bone) และความหนาแน่นของกระดูก (bone density) ที่สูงกว่า ทำให้มีเสถียรภาพปฐมภูมิที่ดี จึงมีการรอดของรากเทียมที่สูงกว่า แต่ผลกระทบจากการฉายรังสีจะส่งผลต่อกระดูกขากรรไกรล่างมากกว่า เนื่องจากมีเลือดมาเลี้ยงน้อยกว่า การศึกษานี้จึงได้สรุปผลการศึกษาว่าตำแหน่งกระดูกที่ได้รับรังสีทั้งขากรรไกรบนและล่างไม่มีผลต่อการรอดของรากเทียม[10]

และยังพบว่ามีความขัดแย้งกับการศึกษาของ Andersson และคณะ ในปีค.ศ.1998[16] Granstroms และคณะ ในปีค.ศ.2005[18] Hessling และคณะ ในปีค.ศ.2015[17] ที่รายงานผลว่าการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรบนสูงกว่าการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรล่าง โดยการศึกษาของ Granstroms และคณะ ในปีค.ศ.2005 ได้กล่าวว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดความล้มเหลวของการเชื่อมของกระดูกกับรากเทียม (osseointegration) ได้แก่ ลักษณะของรากเทียม (implant structure) คุณภาพของกระดูกที่แย่ เทคนิคการผ่าตัดที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บ (traumatic surgical technique) และการรับแรงที่มากเกินไป (overloading) นอกจากนี้การรักษามะเร็งในขั้นตอนต่างๆ ยังเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้การเชื่อมของกระดูกกับรากเทียม (osseointegration) แย่ลง[18] การศึกษาของ Hessling และคณะ ในปีค.ศ.2015 ได้ให้ความเห็นว่าการหายของแผลรากเทียม (implant healing) และการรอดของรากเทียมไม่ได้ขึ้นอยู่กับคุณภาพของกระดูก (bone quality) เท่านั้น แต่ยังขึ้นกับลักษณะเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue) รอบๆ รากเทียมด้วย[17]

ผลการวิเคราะห์อภิมานในการศึกษานี้ ที่สรุปว่าการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีสูงกว่าการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรบนที่ได้รับรังสี มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Visch และคณะ ในปีค.ศ.2002[12] Sammmatino และคณะ ในปีค.ศ.2011[13] Buddula และคณะ ในปีค.ศ.2010[20] Flores-ruiz และคณะ ในปีค.ศ.2018[15] โดยการศึกษาของ Visch และคณะ ในปีค.ศ.2002 ได้ให้เหตุผลว่าตำแหน่งที่ฝังรากเทียมมีความแตกต่างของคุณภาพของกระดูก (bone quality) ปริมาณกระดูก (bone volume) และการไหลเวียนเลือด (vascularization) ซึ่งเหล่านี้จะส่งผลต่อการรอดของรากเทียม โดยกระดูกขากรรไกรล่างมีคุณภาพกระดูกที่ดีกว่าจึงมีการรอดที่สูงกว่า[12] และการศึกษาของ Buddula และคณะ ในปีค.ศ.2010 ได้กล่าวว่าความล้มเหลวของรากเทียมมักเกิดบริเวณขากรรไกรบนส่วนหลังที่มีลักษณะกระดูกเป็นชนิดที่ 4 และได้ให้เหตุผลว่าขากรรไกรล่างมีความหนาแน่นของกระดูก (bone density) ที่ดีกว่าขากรรไกรบนจึงมีการรอดของรากเทียมที่ดีกว่า[20]

นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาในรูปแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานของ Smith Nobrega และคณะ ในปีค.ศ. 2016 ที่ได้ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกที่ได้รับการฉายรังสีและกระดูกที่ไม่ได้รับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ ซึ่งได้สรุปว่าการรอดของรากเทียมในกระดูกขากรรไกรที่ได้รับรังสีและไม่ได้รับรังสีมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดยการฝังรากเทียมในกระดูกที่ได้รับรังสีจะทำให้เกิดความล้มเหลวในการฝังรากเทียมเพิ่มขึ้น และพบว่าการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีสูงกว่าการรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรบน

ที่ได้รับรังสี ซึ่ง Smith Nobrega และคณะ ได้วิเคราะห์ว่าความแตกต่างของการรอดของรากเทียมในตำแหน่งที่ฝังจะขึ้นกับคุณภาพของกระดูก (bone quality) และการไหลเวียนเลือด (vascularization capacity) ซึ่งในกระดูกขากรรไกรล่างจะมีกระดูกทึบ (cortical bone) ที่มากกว่าจึงมีเสถียรภาพปฐมภูมิที่ดี ในขณะที่กระดูกขากรรไกรบนมีเสี้ยนใยกระดูก (trabecular bone) ที่มากกว่าจึงมีการไหลเวียนเลือดที่ดีซึ่งจะส่งผลต่อการเกิดความเสถียรภาพช่วงที่สอง (secondary stability)[21]

และเนื่องจากการศึกษาที่รวบรวมมาได้ทั้งหมดนั้นเป็น non-randomized controlled trial ที่มีความต่างแบบระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) ค่อนข้างชัดเจน เมื่อพิจารณาแต่ละการศึกษาพบว่ามีความต่างแบบทางคลินิก (clinical heterogeneity) เช่น ลักษณะประชากรที่ศึกษาต่างกัน เช่น เชื้อชาติ ชนิดมะเร็ง ตำแหน่งของมะเร็ง นอกจากนี้ยังมีความต่างของวิธีการผ่าตัดรักษามะเร็ง เทคนิคการฉายรังสี ปริมาณรังสีที่ได้รับ ระบบของรากเทียม เทคนิคการฝังรากทียม และยังมีบางการศึกษาที่มี inclusion และ exclusion criteria ที่ต่างกัน เช่น การศึกษาของ Wu ในปีค.ศ.2016 ได้กำหนด inclusion criteria ว่าปริมาณรังสีที่ได้รับน้อยกว่า 50 Gy[22] ในขณะที่การศึกษาของ Curi ในปีค.ศ.2018 กำหนด inclusion criteria ว่าปริมาณรังสีที่ได้รับต้องมากกว่า 50 Gy[10]

เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ตามปีที่ตีพิมพ์ พบว่าทั้ง 2 กลุ่ม มีความต่างแบบระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) ลดลง โดยกลุ่มที่ 1 (ตีพิมพ์ไม่เกินปีค.ศ. 2015) มีค่า I^2= 74.9% ส่วนกลุ่มที่ 2 (ตีพิมพ์หลังปี ค.ศ. 2015) มีความต่างแบบระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) ในระดับปานกลาง โดยมีค่า I^2= 30.8% โดยกลุ่มที่ 2 ปีที่ตีพิมพ์งานวิจัยใกล้เคียงกันจึงมีความต่างแบบทางคลินิก (clinical heterogeneity) น้อยกว่า เนื่องจากมีวิธีการผ่าตัดรักษามะเร็ง เทคนิคการฉายรังสี คุณภาพของรากเทียม เทคนิคการฝังรากเทียมที่มีความใกล้เคียงกันมากกว่ากลุ่มที่ 1

โดยกลุ่มที่ 1 ได้ผลว่าการฝังรากเทียมในขากรรไกรบนที่ได้รับรังสีมีการสูญเสียรากเทียมมากกว่าการฝังรากเทียมบริเวณขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มที่ 2 ได้ผลว่าการฝังรากเทียมในขากรรไกรบนที่ได้รับรังสีมีการสูญเสียรากเทียมมากกว่าการฝังรากเทียมบริเวณขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Papi ในปีค.ศ. 2018 ได้กล่าวว่าการสูญเสียรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรบนและล่างที่ได้รับรังสีแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ[11]

ความต่างของกลุ่มที่ 1 และ 2 คาดว่าเกิดจากการพัฒนาคุณภาพของรากเทียมและเทคนิคการฝังรากเทียมที่ดีขึ้นกว่าในอดีต โดยรากเทียมจะถูกพัฒนาเพื่อให้กระดูกเชื่อมประสานกับรากเทียม (osseointegration) ได้ดีมากยิ่งขึ้น ซึ่งการเกิดกระดูกเชื่อมประสานกับรากเทียม (osseointegration) เป็นกุญแจที่ทำให้การฝังรากเทียมประสบความสำเร็จ ซึ่งจะมีการพัฒนาในส่วนของวัสดุที่ใช้ทำรากเทียม การออกแบบรากเทียม (implant design) ลักษณะของผิวรากเทียม (surface modification and coating) เทคนิคในการฝังรากเทียม (drilling technique) ซึ่งเหล่านี้ทำให้การรอดของรากเทียมที่ฝังในกระดูกที่มีคุณภาพกระดูก (bone quality) ที่แย่ได้ดียิ่งขึ้นกว่าในอดีต[23] ทำให้รากเทียมที่ฝังในบริเวณกระดูกขากรรไกรบนซึ่งมีคุณภาพของกระดูก (bone quality) ที่แย่มีการรอดของรากเทียมที่สูงขึ้นกว่าในอดีต

ข้อจำกัดในการวิจัย

มีการศึกษาค่อนข้างน้อยและการศึกษาส่วนใหญ่เป็น cohort study เพื่อความน่าเชื่อถือควรรวบรวมงานวิจัย randomized controlled trial แต่ปัจจุบันยังไม่พบการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ที่สอดคล้องกับหัวข้อการวิจัย

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะในการนำผลวิจัยไปใช้

เป็นแนวทางประกอบการวางแผนการรักษาเบื้องต้นในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่จำเป็นต้องฝังรากเทียม และเป็นแนวทางในการทำวิจัยครั้งต่อไป

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

รวบรวมการศึกษาที่มีคุณภาพเพิ่มขึ้น เพื่อลดความต่างแบบของงานวิจัยและอคติจากการตีพิมพ์

สรุป

จากการรวบรวมข้อมูลเพื่อวิเคราะห์อภิมาน พบว่ามีการสูญเสียรากเทียมที่ฝังในกระดูกขากรรไกรบน (maxilla) ที่ได้รับรังสีมากกว่ากระดูกขากรรไกรล่าง (mandible) ที่ได้รับรังสีอย่างมีนัยสำคัญ การรอดของรากเทียมในขากรรไกรบนที่ได้รับรังสีอยู่ที่ร้อยละ 80.9 ส่วนในขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีอยู่ที่ร้อยละ 92.2 ในระยะเวลาติดตามผลเฉลี่ย 5 ปี และเมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) พบว่ากลุ่มงานวิจัยที่ตีพิมพ์หลังปี ค.ศ. 2015 ได้ผลว่าการฝังรากเทียมในขากรรไกรบนที่ได้รับรังสีมีการสูญเสียรากเทียมมากกว่าการฝังรากเทียมบริเวณขากรรไกรล่างที่ได้รับรังสีอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. Oncologist 2010;15(9):994-1001. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0289.
3. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012;113(1):54-69. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.07.042.
4. Pjetursson BE, Heimisdottir K. Dental implants - are they better than natural teeth? Eur J Oral Sci 2018;126(Suppl 1):81-7. doi: 10.1111/eos.12543.
5. Schoen PJ, Raghoebar GM, Bouma J, Reintsema H, Burlage FR, Roodenburg JL, et al. Prosthodontic rehabilitation of oral function in head-neck cancer patients with dental implants placed simultaneously during ablative tumour surgery: an assessment of treatment outcomes and quality of life. Int J Oral Maxillofac Surg 2008;37(1):8-16. doi: 10.1016/j.ijom.2007.07.015.
6. Vissink A, Spijkervet F, Raghoebar GM. The medically compromised patient: Are dental implants a feasible option? Oral Dis 2018;24(1-2):253-60. doi: 10.1111/odi.12762.

7. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Bone Quality and Quantity and Dental Implant Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Prosthodont 2017;30(3): 219–37. doi: 10.11607/ijp.5142.
8. Linsen SS, Martini M, Stark H. Long-term results of endosteal implants following radical oral cancer surgery with and without adjuvant radiation therapy. Clin Implant Dent Relat Res 2012;14(2):250-8. doi: 10.1111/j.1708-8208.2009.00248.x.
9. Rana MC, Solanki S, Pujari SC, Shaw E, Sharma S, Anand A, et al. Assessment of the Survival of Dental Implants in Irradiated Jaws Following Treatment of Oral Cancer: A Retrospective Study. Niger J Surg 2016;22(2):81-5. doi: 10.4103/1117-6806. 182741.
10. Curi MM, Condezo AFB, Ribeiro KDCB, Cardoso CL. Long-term success of dental implants in patients with head and neck cancer after radiation therapy. Int J Oral Maxillofac Surg 2018;47(6):783-8. doi: 10.1016/j.ijom.2018.01.012.
11. Papi P, Brauner E, Di Carlo S, Musio D, Tombolini M, De Angelis F, et al. Crestal bone loss around dental implants placed in head and neck cancer patients treated with different radiotherapy techniques: a prospective cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg 2019;48(5):691-6. doi: 10.1016/j.ijom.2018.10.021.
12. Visch LL, van Waas MA, Schmitz PI, Levendag PC. A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients. J Dent Res 2002;81(12):856-9. doi: 10.1177/154405910208101212.
13. Sammartino G, Marenzi G, Cioffi I, Teté S, Mortellaro C. Implant therapy in irradiated patients. J Craniofac Surg 2011;22(2):443-5. doi: 10.1097/SCS.0b013e318207b59b.
14. Buddula A, Assad DA, Salinas TJ, Garces YI, Volz JE, Weaver AL. Survival of dental implants in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis. Clin Implant Dent Relat Res 2012;14(5):716-22. doi: 10.1111/j.1708-8208.2010.00307.x.
15. Flores-Ruiz R, Castellanos-Cosano L, Serrera-Figallo MA, Cano-Díaz E, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Implant survival in patients with oral cancer: A 5-year follow-up. J Clin Exp Dent 2018;10(6):e603-e609. doi: 10.4317/jced.54937.
16. Andersson G, Andreasson L, Bjelkengren G. Oral implant rehabilitation in irradiated patients without adjunctive hyperbaric oxygen. Int J Oral Maxillofac Implants 1998;13(5):647-54. PMID: 9796148
17. Hessling SA, Wehrhan F, Schmitt CM, Weber M, Schlittenbauer T, Scheer M. Implant-based rehabilitation in oncology patients can be performed with high long-term success. J Oral Maxillofac Surg 2015;73(5):889-96. doi: 10.1016/j.joms. 2014.11.009.

18. Granström G. Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. J Oral Maxillofac Surg 2005;63(5):579-85. doi: 10.1016/j.joms.2005.01.008.
19. Toneatti DJ, Graf RR, Burkhard JP, Schaller B. Survival of dental implants and occurrence of osteoradionecrosis in irradiated head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig 2021;25(10):5579-93. doi: 10.1007/s00784-021-04065-6.
20. Buddula A, Assad DA, Salinas TJ, Garces YI, Volz JE, Weaver AL. Survival of dental implants in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis. Clin Implant Dent Relat Res 2012;14(5):716-22. doi: 10.1111/j.1708-8208.2010.00307.x.
21. Smith Nobrega A, Santiago JF Jr, de Faria Almeida DA, Dos Santos DM, Pellizzer EP, Goiato MC. Irradiated patients and survival rate of dental implants: A systematic review and meta-analysis. J Prosthet Dent 2016;116(6):858-66. doi: 10.1016/j.prosdent.2016.04.025.
22. Wu Y, Huang W, Zhang Z, Zhang Z, Zou D. Long-term success of dental implant-supported dentures in postirradiated patients treated for neoplasms of the maxillofacial skeleton: a retrospective study. Clin Oral Investig 2016;20(9):2457-65. doi: 10.1007/s00784-016-1753-z.
23. Alghamdi HS, Jansen JA. The development and future of dental implants. Dent Mater J 2020;39(2):167-72. doi: 10.4012/dmj.2019-140.