

國立臺灣大學生物資源暨農學院食品科技研究所

博士論文

Institute of Food Science and Technology

College of Bio-Resources & Agriculture

National Taiwan University

Doctoral Dissertation



局部晚期頭頸癌病人同步化放療期間補充

富含植化素蔬果汁減緩口腔黏膜炎之效用

Phytochemical-rich Vegetable and Fruit Juice Alleviates Oral  
Mucositis during Concurrent Chemoradiotherapy in Patients  
with Locally Advanced Head and Neck Cancer

張惠萍

Hui-Ping Chang

指導教授：沈立言 博士

共同指導教授：黃孟娟 博士

Advisor: Lee-Yan Sheen, Ph.D.

Co-advisor: Meng-Chuan Huang, Ph.D.

中華民國 111 年 7 月

July 2022

口試委員會審定書



國立臺灣大學博士學位論文  
口試委員會審定書

局部晚期頭頸癌病人同步化放療期間補充  
富含植化素蔬果汁減緩口腔黏膜炎之效用

Phytochemical-rich Vegetable and Fruit Juice Alleviates Oral Mucositis  
during Concurrent Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced  
Head and Neck Cancer

本論文係張惠萍君 (D01641003) 在國立臺灣大學食品科技研究所完成之博士學位論文，於民國 111 年 7 月 19 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

沈育亨

(簽名)

黃孟娟

楊素卿

沈賜川

林季宏

系主任、所長

潘敏雄

(簽名)

## 誌謝

隨著論文的完成，心中真的百感交集，在這段進修的過程中，由於要兼顧工作、家庭及課業，常有體力耗竭的感覺，所幸有很多生命中的貴人給我支持及協助，讓我能順利完成學業。首先要感謝我的指導教授沈立言老師，他教學態度嚴謹，對於研究設計及架構十分要求，論文撰寫內容亦詳細檢視及給予修正建議，讓我的論文能更加完善，而當我遇到困難想放棄時，他也不斷給予鼓勵及關懷，是我的恩師。也要謝謝食科所的學長姊弟妹，在這段漫長的學習過程中的協助及幫忙，尤其是博勝、阿德、柔安及懷萱提供我投稿及論文寫作上的寶貴經驗。

另外，要特別感謝高醫營養部的黃孟娟主任，她是我的共同指導教授，從我陷在數據的泥沼困境裡拉拔出來，在繁忙的業務之餘，指導我對研究資料進行邏輯思考、分析與探討，並時時督促進度，這些都讓我銘感於心，無以言謝。還有趙珊組主任，她總是不斷的鼓勵及支持我，除了蔬果汁的研發設計外，並指導仁愛院區的伙伴們每日依 SOP 流程製作研究所需的蔬果汁，寶珠廚師精準的製備及碧蘭嫂嫂協助寄送供應病人飲用，讓我無後顧之憂，這些都是研究能順利完成的重要關鍵。陽明交通大學雷燕萍教授、臺大腫瘤部的鈺如專科護理師及放射科王駿璋醫師是本計畫的主要合作研究伙伴，從計畫經費申請、研究流程討論、收案到訪視個案等，因為跨院執行，歷程真的非常辛苦，尤其燕萍教授經常溝通及解決我們在執行過程中遇到的困難，鈺如護理師常陪我下班後訪視個案，真的非常感謝他們對我的體諒及幫忙。聯醫營養部周秀娟副主任協助我整理論文的格式及參考文獻，節省我很多的時間。高醫的巧宜不厭其煩的教我有關研究數據的統計分析及判讀。謝謝聯醫的長官及營養部所有的伙伴們在業務上的協助及包容，讓我能順利的完成研究；當然，更要感謝所有參與研究的個案們。


最後，最要感謝的是我的先生許文雄，在我覺得身心俱疲及情緒低落時，他總在行動及心理上給我支持；感謝我的孩子們陪著我讀書；也要謝謝所有親友們對我的關懷和打氣，由於大家的支持與鼓勵，使我能完成博士學位。在此，獻上我無限的感激與謝意！

僅以此成果獻給所有幫助我、關心我的師長、同事、親友們，謝謝你們！

## 中文摘要



頭頸癌 (head and neck cancer, HNC) 是全球第六大常見癌症，也是國人癌症發生率及死亡率排名皆為第六位的癌症。同步化放療 (concurrent chemo-radiotherapy, CCRT) 則是局部晚期頭頸癌 (locally advanced head and neck cancer) 的主要治療方法，然而，CCRT 常導致嚴重的營養相關副作用，對病人的營養素及液體攝取影響甚鉅。尤其口腔黏膜炎 (oral mucositis, OM) 是最痛苦的併發症，會導致疼痛、吞嚥困難、體重減輕，嚴重甚至會造成療程中斷，影響療效。CCRT 造成口腔黏膜炎的主要機轉，可能是由於放射線損傷及化療藥物毒性，促使上皮細胞產生活性氧物質 (reactive oxygen species, ROS)，增加氧化壓力，活化核轉錄因子 (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)，造成促發炎細胞激素的分泌增加，導致上皮黏膜細胞的損傷。蔬菜和水果含有大量的植物化學物質 (簡稱植化素) (phytochemical)，如多酚 (polyphenol) 和類胡蘿蔔素 (carotenoid)，它們具有抗氧化和抗發炎的特性，並可刺激細胞 DNA 的修復。然而，關於蔬菜和水果減緩口腔黏膜炎的效益，目前研究仍極為缺乏。因此，本研究以富含植化素蔬果汁 (vegetable and fruit juice, VFJ) 的介入方式，評估局部晚期頭頸癌病人 CCRT 期間補充蔬果汁是否具有減緩口腔黏膜炎的效用。本研究收案 49 名接受 CCRT 的局部晚期頭頸癌病人，所有受試者治療前皆由營養師提供營養諮詢，後續每週進行電話追蹤。蔬果汁使用 12 種蔬菜、水果攪打製作，每 100 mL 總多酚含量為 64.6 mg 沒食子酸當量，類胡蘿蔔素主要為  $\beta$ -胡蘿蔔素和茄紅素。蔬果汁介入組 (VFJ 組)(25 位受試者) 在 CCRT 前兩週和 6-7 週的治療期間，每天提供 600 mL 蔬果汁，5 天/週；而對照組 (24 位受試者) 除了未提供蔬果汁外，其他專業團隊常規照護則與 VFJ 組相同。比較兩組受試者血液生化檢測、體位測量、飲食攝取量及營養影響症狀 (nutrition impact




symptom, NIS) 等數據的差異；以世界衛生組織口腔黏膜炎評估表 (The World Health Organization Oral Toxicity Scale) 進行口腔黏膜炎嚴重等級的評估。研究結果顯示，VFJ 組平均每天蔬果汁飲用量為 357~589 mL；基線及 CCRT 第 6 週，兩組在生化數據、營養素攝取量和體重減輕上沒有顯著差異。CCRT 的第 3 週及第 6 週，VFJ 組的口腔黏膜炎嚴重級數分佈及平均分數皆顯著較對照組為低。CCRT 第 6 週，VFJ 組 (64.0%) 潰瘍性口腔黏膜炎 (WHO grade  $\geq 2$ ) 的發生率明顯低於對照組 (95.8%)。多變量邏輯斯迴歸分析 (Multiple logistic regression analysis) 顯示，蔬果汁的飲用明顯可降低潰瘍性口腔黏膜炎發生的風險。此外，蔬果汁減輕了口腔疼痛及口乾的症狀強度，佐證蔬果汁在減緩口腔黏膜炎的效用。綜上所述，飲用富含植化素 (包括多酚和類胡蘿蔔素) 的新鮮攪打蔬果汁，可有效減緩局部晚期頭頸癌病人 CCRT 造成口腔黏膜炎的嚴重程度。

關鍵字：頭頸癌、同步化學放射治療、口腔黏膜炎、營養諮詢、蔬果汁、植物化學物質、總多酚、類胡蘿蔔素

## 英文摘要

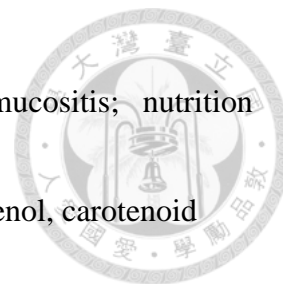


Head and neck cancer (HNC) is considered the sixth most common cancer worldwide. In Taiwan, HNC is the sixth prevalent cancer and ranked the sixth cause of cancer death. Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) is the standard therapeutic approach for patients with locally advanced HNC. However, the treatment can cause severe side effects with relevant impacts on nutrition and hydration. Oral mucositis (OM) is the most painful complication, leading to dysphagia, body weight loss, and even interruption of the course of treatment. CCRT-induced OM may be due to the generation of reactive oxygen species (ROS) that increase oxidative stress and subsequently induce the release of inflammatory cytokines. Vegetables and fruits contain large amounts of phytochemicals, such as polyphenols and carotenoids, which contribute to antioxidant and anti-inflammatory properties in plant foods and stimulate DNA repair. However, the beneficial effects of vegetables and fruits on OM alleviation are still rare in the literature. Hence, this study aimed to evaluate the effectiveness of phytochemical-rich vegetable and fruit juice (VFJ) consumption in preventing CCRT-induced OM among patients with locally advanced HNC. Forty-nine patients with locally advanced HNC undergoing CCRT were enrolled. All patients received



nutritional consultation before CCRT and weekly follow-up. Total polyphenols content was 64.6 mg gallic acid equivalents per 100mL of the VFJ, and the main carotenoids were  $\beta$ -carotene and lycopene. The VFJ group (25 patients) received 600 mL/day of VFJ 5 days/week for two weeks preceding CCRT and during CCRT, and the control group (24 patients) did not. Changes in anthropometric, dietary, and laboratory profiles were compared. The assessment of OM was based on the World Health Organization (WHO) scoring system. The results showed that the mean daily consumption of the VFJ was 357 to 589 mL for the VFJ group. Changes in body weight, albumin, and energy intake were not significantly different between the two groups. The incidence of ulcerative OM was significantly lower in VFJ (64.0%) than in control (95.8%) subjects at week 6 of CCRT. Multiple logistic regressions revealed that VFJ consumption correlated significantly with lower risks of ulcerative OM. This was further confirmed by the observation that VFJ had reduced the intensity of oral pain and dry mouth symptoms. In conclusion, consumption of VFJ rich in phytochemicals, including total polyphenols and carotenoids, effectively alleviates the severity of CCRT-induced OM among patients with locally advanced HNC.

Keywords: head and neck cancer; chemoradiotherapy; oral mucositis; nutrition  
consultation; vegetable and fruit juice; phytochemicals; total polyphenol, carotenoid



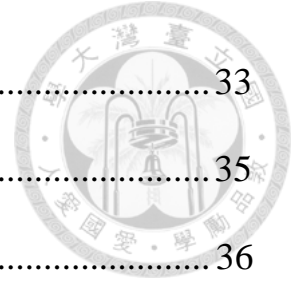
# 目 錄



口試委員會審定書 .....	i
誌謝 .....	ii
中文摘要 .....	iii
英文摘要 .....	v
圖目錄 .....	xiii
表目錄 .....	xv
第一章 緒論 .....	1
1.1 研究背景與動機 .....	1
1.2 研究假說 .....	3
第二章 文獻回顧 .....	5
2.1 頭頸癌的流行病學概況 .....	5
2.2 頭頸癌常見的風險因素 .....	6
2.2.1 生活型態風險因素 .....	6
2.2.2 臨床危險因子 .....	7
2.3 頭頸癌的分期及治療方式 .....	8
2.3.1 頭頸癌的分期 .....	8
2.3.2 頭頸癌的治療方式 .....	8
2.4 頭頸癌化放療常見副作用及其病理機轉 .....	11
2.4.1 頭頸癌化放療常見副作用 .....	11
2.4.2 口腔黏膜炎 .....	12



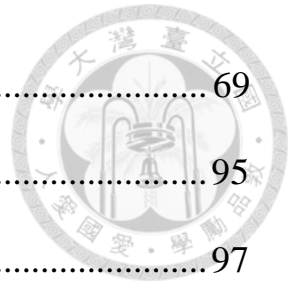
2.4.3	口腔黏膜炎的病理機轉 .....	13
2.5	頭頸癌化放療期間營養介入對營養素攝取的影響 .....	15
2.6	頭頸癌化放療對營養狀態、體位及身體組成之影響 .....	15
2.6.1	營養不良的盛行率 .....	15
2.6.2	治療期間之體重流失 .....	16
2.6.3	治療期間瘦體組織流失 .....	17
2.6.4	造成營養不良及低肌肉質量的主要機轉 .....	18
2.7	高敏感度改良格拉斯哥預後評分惡病質早期監測指標 .....	19
2.8	植物化學物質在頭頸癌及口腔黏膜炎防治之角色 .....	20
2.8.1	類胡蘿蔔素 .....	20
2.8.2	多酚類 .....	23
第三章	材料與方法 .....	25
3.1	研究對象 .....	25
3.1.1	收案對象之納入條件 .....	25
3.1.2	受試者排除條件 .....	25
3.2	研究設計及流程 .....	26
3.2.1	研究樣本數 .....	26
3.2.2	研究設計 .....	26
3.2.3	資料收集及研究執行流程 .....	27
3.3	研究材料 .....	30
3.3.1	蔬果汁之食材組成說明 .....	30



3.3.2	蔬果汁之製作步驟說明 .....	33
3.3.3	蔬果汁之營養成份分析 .....	35
3.4	臨床資料收集及研究工具運用 .....	36
3.4.1	人口學資料收集 .....	36
3.4.2	血液生化值檢測 .....	36
3.4.3	口腔黏膜炎評估 .....	37
3.4.4	口腔黏膜炎相關營養影響症狀的收集 .....	38
3.4.5	飲食攝取紀錄及評估 .....	38
3.4.6	體位及身體組成分析測量 .....	39
3.4.7	高敏感度改良格拉斯哥預後評分計分 .....	40
3.5	統計及分析 .....	41
3.5.1	敘述性統計分析 .....	41
3.5.2	單變量分析 .....	41
3.5.3	多變量分析 .....	42
第四章	研究結果 .....	43
4.1	研究個案基本資料與疾病特性分佈 .....	43
4.1.1	個案人口學特性 .....	43
4.1.2	癌症原發部位、分期及治療情形分佈 .....	44
4.2	血液生化檢測值的變化 .....	45
4.3	口腔黏膜炎的變化 .....	46
4.3.1	口腔黏膜炎量表分級的人數分佈比例 .....	46

4.3.2	潰瘍性口腔黏膜炎相關的因素分析 .....	46
4.3.3	hs-CRP 與腔黏膜炎級數變化之獨立相關性.....	47
4.4	口腔疼痛及口乾等營養影響症狀的變化 .....	48
4.5	營養素攝取量的變化.....	49
4.5.1	熱量及三大營養素攝取量 .....	49
4.5.2	熱量及蛋白質的來源差異 .....	50
4.5.3	蔬果汁及飲食蔬果攝取量 .....	51
4.6	體重變化及身體組成的改變.....	53
4.6.1	體重變化 .....	53
4.6.2	介入組 CCRT 期間身體組成的改變.....	54
4.7	高敏感度改良格拉斯哥預後評分比較 .....	55
第五章 討論 .....		56
5.1	新鮮蔬果汁具減輕口腔黏膜炎嚴重程度的效益 .....	56
5.2	新鮮蔬果汁減輕口腔黏膜炎的可能機轉 .....	57
5.3	急性期蛋白 hs-CRP 隨著口腔黏膜炎的嚴重程度而上升....	58
5.4	新鮮蔬果汁介入可改善 CCRT 後營養素的攝取量.....	59
5.5	蔬果汁介入可能具改善除脂體重流失之潛能 .....	61
5.6	新鮮蔬果汁是一種安全且經濟的照護策略 .....	63
第六章 結論、限制與建議.....		65
6.1	結論.....	65
6.2	研究限制.....	67

6.3 建議.....	69
縮寫及中英對照表.....	95
參考文獻.....	97
附錄.....	123
附錄一、TNM 癌症分期系統頭頸癌分期標準（第八版）.....	123
附錄二、臨床試驗/研究許可書.....	124
附錄三、營養評估表(正面).....	125
附錄四、營養評估表(背面).....	126
附錄五、24 小時飲食攝取回憶紀錄單(正面).....	127
附錄六、24 小時飲食攝取回憶紀錄單(背面).....	128
附錄七、基線及 CCRT 第 6 週營養影響症狀發生率差異.....	129
附錄八、基線及 CCRT 第 6 週口腔疼痛及口乾症狀分數變化..	130
附錄九、介入組及對照組個案 CCRT 治療期間每週體重改變情形	131
附錄十、介入組從基線到 CCRT 結束身體組成分析的改變.....	132



## 圖目錄



圖一、口腔黏膜炎病理生物學的五階段模型.....	14
圖二、研究資料收集 (a) 及執行流程 (b) 圖.....	29
圖三、研究使用之蔬果汁製備流程說明.....	34
圖四、CCRT 第 6 週口腔黏膜炎級別對應血液中 hs-CRP 的濃度.....	83
圖五、比較 CCRT 第 3 週 (a) 和第 6 週 (b) 口腔黏膜炎不同級別發生率差異.....	84
圖六、CCRT 第 3 週、第 6 週口腔黏膜炎嚴重程度比較.....	85
圖七、基線和 CCRT 第 6 週口腔疼痛 (a) 和口乾 (b) 的嚴重程度比較.....	86
圖八、比較兩組受試者每日總熱量 (a) 及總蛋白質 (b) 攝取量差異.....	87
圖九、比較兩組受試者每日總熱量 (a) 及總蛋白質 (b) 由經口飲食及口服營養補充配方不同攝取來源佔比差異.....	88
圖十、介入組每日蔬果汁的平均飲用量.....	89
圖十一、比較兩組受試者每日飲食中攝取的蔬果份量差異.....	90
圖十二、比較介入組及對照組個案 CCRT 治療期間相較於基線每週體重減輕重量(a) 及百分比 (b) 的差異.....	91
圖十三、介入組 CCRT 期間身體組成分析各項目之改變量百分比....	92
圖十四、介入組 CCRT 期間減輕的總體重中體脂肪重量及除脂體重的佔比百分率.....	92
圖十五、介入組在基線及 CCRT 結束時，低四肢骨骼肌質量指數之發	



生率佔比.....93

圖十六、介入組在基線 (a) 及 CCRT 結束 (b) 時，低、正常四肢骨骼

肌質量指數兩組個案其體重狀態分佈佔比.....94

## 表目錄

表一、本研究蔬果汁選用 12 種蔬果所含主要植化素及功能、機轉 ..31	31
表二、600 mL 蔬果汁使用之食材、重量及產地.....33	33
表三、蔬果汁之營養成份含量.....35	35
表四、世界衛生組織口腔黏膜炎量表.....37	37
表五、研究個案的基本特徵.....71	71
表六、介入組及對照組 CCRT 治療期間及治療後血液生化數值差異 73	73
表七、單變量分析評估 CCRT 第 6 週時非潰瘍性和潰瘍性口腔黏膜炎 兩組個案的社會人口學、臨床因素的相關性.....74	74
表八、多變量邏輯斯迴歸分析檢測與潰瘍性口腔黏膜炎 (WHO 2-4 級) 相關的獨立風險因素.....76	76
表九、CCRT 第 3 週及第 6 週臨床特性、hs-CRP 與口腔黏膜炎分級分 數變化之相關性.....77	77
表十、比較兩組受試者營養素攝取量之差異.....78	78
表十一、介入組和對照組使用口服營養補充配方種類的比較.....79	79
表十二、介入組及對照組在 CCRT 治療期間及治療後 Hs-mGPS 分佈之 差異.....80	80
表十三、介入組及對照組在 CCRT 期間 BMI 分佈之差異.....81	81
表十四、介入組及對照組 CCRT 第 6、7 週體重流失 $\geq 5\%$ 之比較..82	82


# 第一章 緒論



## 1.1 研究背景與動機


頭頸癌 (head and neck cancer, HNC) 是是全球第七大常見癌症 (Chow, 2020)，也是國人癌症發生率及死亡率排名皆為第六位的癌症 (衛生福利部統計處，2020)。因復發率高且容易在其他部位發生第二個原發癌症 (second primary cancer)，預後通常不佳 (Adjei et al., 2018)。除了由頭頸癌直接導致的死亡外，相較於其他癌症的存活性，頭頸癌存活者的自殺率為第二高 (Osazuwa-Peters et al., 2018)，所以，發展預防及治療介入的策略十分重要。頭頸癌主要的風險因素包括嚼食檳榔、抽菸、過量飲酒、人類乳突病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染、Epstein-Barr virus (EBV) 病毒感染等 (Johnson et al., 2020)，飲食中蔬菜、水果攝取不足也是其中一個重要的因素 (Galvão De Podestá et al., 2019)。且因腫瘤生長部位之影響，通常在診斷前即因張口困難、口腔疼痛，影響患者的咀嚼和吞嚥功能，進而減少食物攝食量，導致體重下降的情形 (Neoh et al., 2020)。

頭頸癌的治療方法主要有手術切除、放射線治療 (radiotherapy, RT)、化學藥物治療 (chemotherapy, CT) 或合併採用上述療法等。早期頭頸癌患者，可經由手術切除或放射線進行治療；而局部晚期頭頸癌患者，為保留患者最多的器官功能，目前採同步化學放射治療 (concurrent chemoradiotherapy, CCRT) 為頭頸癌的主要療法 (Mohamed et al., 2019; Lee et al., 2020)。放射線治療主要的副作用如：口腔黏膜炎、口乾、吞嚥困難、味覺喪失、骨壞死、牙關緊閉、皮膚炎、頸部肌肉纖維化等 (Sroussi et al., 2017; Anderson et al., 2021)；化學治療則依用藥而有不同副作用，如：口腔黏膜炎及噁心、嘔吐等腸胃症狀 (Navari and Aapro, 2016; Nurgali et al.,



2018)。而採用 CCRT 治療模式時，此兩種治療方式之副作用會同時加諸在患者身上，尤其是口腔黏膜炎 (oral mucositis, OM) 產生的劇烈疼痛，對病人的營養狀態及生活品質影響甚鉅，甚至需中斷治療或併發感染危及生命 (Minhas et al., 2021)。CCRT 造成口腔黏膜炎的主要機轉，可能是由於放射線損傷及化療藥物毒性，促使上皮細胞產生活性氧物質 (reactive oxygen species, ROS)，增加氧化壓力，活化核轉錄因子 (nuclear factor kappa-B, NF-κB)，造成促發炎細胞激素的分泌增加，導致上皮黏膜細胞的損傷 (Sonis, 2007; Pulito et al., 2020)。口腔黏膜炎除了良好的口腔照護外，常使用抗發炎藥物、局部麻醉或全身性的止痛藥物進行治療，然藥物治療除了效果有限外，仍有其副作用，故非藥物輔助介入以預防或改善口腔黏膜炎則為近代癌症輔助治療方法研發之重要課題。

營養不良 (Malnutrition) 是癌症患者常見的問題，其中又以頭頸癌患者的風險特別的高 (Tong et al., 2009)。營養不良是預後不良的一個因素，將增加治療的毒性作用及治療療程中斷的風險 (Van Cutsem and Arends, 2005)。癌細胞會分泌蛋白水解誘導因子 (proteolysis-inducing factor, PIF) (Tisdale, 2006) 及脂質動員因子 (lipid-mobilising factor, LMF) (Laviano et al., 2006; Tsoli et al., 2016)，增加患者肌肉蛋白質及脂肪組織的分解作用，造成骨骼肌及體脂肪量的明顯減少。另外，癌症患者免疫系統對癌細胞產生的免疫反應製造之細胞激素 (Berraondo et al., 2019; Lee and Margolin, 2011)，亦會造成患者體內發炎反應及異化代謝作用的增加，導致肌肉及脂肪組織的分解，使得體重快速的下降及身體組成的改變 (Ferrão et al., 2020)。所以，頭頸癌病人治療期間，積極的營養介入，以改善體重減輕及肌肉組織的減少，是非常重要的。



越來越多的研究指出蔬果中富含植物化學物質（簡稱植化素）(phytochemical)，具有抗發炎、抗氧化、抗菌、鎮痛和促進傷口癒合的特性，而這些特性可能抑制許多細胞激素的信號通路，在控制口腔黏膜炎的發展上發揮重要作用 (Ferreira et al., 2022)。然而，頭頸癌患者於治療期間，常因治療的副作用而降低了蔬果的攝取量 (Cartmel et al., 2005)，且治療期間以蔬果介入對於口腔黏膜炎相關症狀及營養狀態是否具有效益，目前研究相當缺乏。另有研究顯示，每天飲用蔬菜汁是增加蔬菜攝取量的有效且實用的方法 (Shenoy et al., 2010)，且新鮮攪打的蔬果汁其所含植化素大多較榨汁方式的蔬果汁為高 (Pyo et al., 2014)，故本研究擬以新鮮攪打蔬果汁的介入方式，探討其對頭頸癌患者同步化放療期間口腔黏膜炎、營養相關副作用的影響，以作為醫療團隊照護的參考。

## 1.2 研究假說

基於上述的研究背景與問題陳述，本研究針對接受同步化放療的頭頸癌病人，以富含植化素的新鮮攪打蔬果汁介入之研究假說摘列如下：

- (1) 蔬果汁介入組受試者在口腔黏膜炎級別評分上將低於對照組。
- (2) 蔬果汁介入組受試者的血液中急性期蛋白等發炎指標濃度將低於對照組。
- (3) 蔬果汁介入組受試者發生與口腔黏膜炎相關之營養影響症狀計分將低於對照組。
- (4) 蔬果汁介入組受試者治療期間及結束後之熱量及蛋白質攝取量將高於對照組。

(5) 蔬果汁介入組受試者治療期間之體重減輕及除脂體重之減少比例將低於對照組。



## 第二章 文獻回顧




### 2.1 頭頸癌的流行病學概況

頭頸癌包括口腔癌（嘴唇、前三分之二舌頭、頰黏膜、口腔底部、硬顎、牙齦及白齒後方的小區域）、咽癌（鼻咽、口咽包括軟顎、舌底、扁桃體、下咽）、喉癌、副鼻竇和鼻腔癌以及唾液腺癌。約九成的頭頸癌細胞型態為鱗狀上皮細胞癌 (squamous cell carcinoma)，所以又稱為頭頸部鱗狀上皮細胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) (Chow, 2020)。

頭頸癌是全球第七大常見癌症 (Chow, 2020)，世界衛生組織國際癌症研究機構 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 發佈了 2020 年全球最新癌症負擔數據，針對全球 185 個國家 36 種癌症類型的最新發病率、死亡率的統計，2020 年超過 93 萬頭頸癌新病例和 46 萬例死亡，這佔全部癌症新病例的 4.8%，全部癌症死亡的 4.7% (Sung et al., 2021)。除了由頭頸癌直接導致的死亡外，相較於其他癌症的存活者，頭頸癌存活者的自殺率 (每 10 萬人中有 63.4 例) 為第二高，僅次於胰腺癌 (每 10 萬人中有 86.4 例) (Osazuwa-Peters et al., 2018)。預計在 2018 至 2030 年之間，頭頸癌將造成全球經濟總產值損失達 5350 億美元，尤其以東南亞、東亞和大洋洲的國內生產總值 (GDP) 損失最大 (Patterson et al., 2020)。

在臺灣，2020 年有 1 萬 1000 個以上的頭頸癌新病例，約 4500 例死亡，是國人癌症發生率及死亡率排名皆為第六位的癌症，並高居男性癌症死亡率的第四位 (衛生福利部統計處, 2020)。Hsu 等人 (2017) 分析 1980 至 2014 年間臺灣癌症登記資料庫，指出這 30 多年來頭頸癌發生率大幅度的增加，統計確診者共 125,554 例，其中口腔癌佔 67.3%、口咽癌為 8.1%、下咽癌為 12.0%、喉癌則為 11.8%，



尤其臺灣口腔癌的發病率更是高居全球第一；另外，大約九成的頭頸癌患者為男性，且年齡層在 40 至 60 歲中壯年的比例為最高（56.0%）(Hsu et al., 2017)。頭頸癌的復發率高且容易在口腔、咽喉或食道等部位發生第二個原發癌症 (second primary cancer)，而且第二原發癌症的預後通常不佳 (衛生福利部國民健康署癌症防治組, 2013)，更突顯出預防及追蹤的重要性。

## 2.2 頭頸癌常見的風險因素

頭頸部細胞的癌化是多重因素造成，而其主要風險因素包括不當的生活型態 (如抽菸、喝酒、嚼檳榔)、病毒感染 (人類乳突病毒 HPV、EB 病毒)、遺傳基因改變等 (Rettig and D'Souza, 2015; Johnson et al., 2020)。

### 2.2.1 生活型態風險因素

抽菸是頭頸癌的重要病因，抽菸引起的 ROS 會透過誘導遺傳毒性和突變，改變唾液蛋白和正常口腔黏膜，或誘導發炎細胞的浸潤，而與頭頸癌的發生和進展產生相關性 (Jeng et al., 2001)。研究顯示，約 90% 頭頸癌確診患者有抽菸史 (Hashibe et al., 2007; Johnson et al., 2020)。與不抽菸者相比，抽菸者罹患口腔癌、口咽癌和下咽癌的風險增加了 5 倍，而發生喉癌的風險則增加了 10 倍 (Vineis et al., 2004)。抽菸時間、數量和頻率與頭頸癌的發生率之間存在密切的相關性 (Hashibe et al., 2007)。

飲酒也是風險因子之一，最常見與飲酒相關的頭頸癌類型則是下咽癌 (Menvielle et al., 2004)。飲酒與抽菸具有協同的作用，對頭頸癌的風險產生了倍




增的影響 (Hashibe et al., 2009)，若每天抽菸兩包以上及飲酒 4 個酒精當量以上，則頭頸癌的風險增加超過 35 倍 (Blot et al., 1988; Johnson et al., 2020)。

嚼檳榔在亞洲某些地區非常普遍，是鱗狀細胞癌和頭頸癌發展的獨立危險因素 (Guha et al., 2014; Zhang et al., 2018)。檳榔子因含有檳榔鹼 (arecaidine) 可誘導腫瘤的產生，將熟石灰加入檳榔後更易釋放出生物鹼；另外，熟石灰會使口腔環境變成鹼性，觸發口腔中 ROS 的形成，這與氧化 DNA 損傷和多階段致癌作用有關 (Nair et al., 2004; Thomas and MacLennan, 1992)。

飲食中蔬菜、水果攝取不足也是其中一個重要的因素 (Galvão De Podestá et al., 2019)。Riboli 和 Norat (2003) 針對病例控制研究進行統合分析，指出蔬菜、水果攝取量低與口腔、咽、喉部位癌症風險的增加有關，且與早期頭頸癌存活患者主要第二原發癌症（如：肺癌和食道癌）的風險增加也有相關 (Riboli and Norat, 2003)。飲食中的蔬菜、水果是抗氧化劑的豐富來源 (Bouayed and Bohn, 2010)，研究指出，頭頸癌患者其體內呈現氧化壓力增加和抗氧化防禦能力下降的情形 (Singh et al., 2016)，一項大型的前瞻性世代研究指出，攝取蔬菜和水果可降低頭頸癌的風險 (Maasland et al., 2015)。

### 2.2.2 臨床危險因子

癌症的發生與人類各種基因突變和遺傳多態性密切相關 (Brunotto et al., 2014)。一項研究指出 CT120A 基因可能是頭頸癌的癌基因，且其過度表達與腫瘤級別較高相關 (Baltaci et al., 2015)。另外，人類乳突病毒 (human papillomavirus, HPV) 是頭頸癌的一個重要的危險因素，因為高達 15-20% 的頭



頸癌與 HPV 的感染密切相關 (Kreimer et al., 2005)，且在 70% 的下咽部鱗狀上皮細胞癌中可以發現 HPV-DNA (Jelihovschi et al., 2015)。除了 HPV 外，Epstein-Barr virus (EBV) 病毒則與鼻咽鱗狀細胞癌 (NPSCC) 較密切相關 (Maeda et al., 2009)。


## 2.3 頭頸癌的分期及治療方式

### 2.3.1 頭頸癌的分期

根據美國癌症分期聯合委員會(American Joint Committee on Cancer, AJCC) / 國際抗癌聯盟 (International Union Against Cancer, UICC) 所制定之分類準則 TNM staging system (附錄一) (AJCC, 2018)，頭頸癌可依原發腫瘤的大小、是否有淋巴結侵犯、是否有遠端轉移分成四期，stage I 為 T1 N0 M0；stage II 為 T2 N0 M0；stage III 為 T3 N0 M0 或 T1-3 N1 M0；stage IV 又可分 IVA 為 T4a N0-1 M0 或 T1-4a N2 M0、IVB 為 Any T N3 M0 或 T4b Any N M0 及 IVC 為 Any T Any N M1 (已遠端轉移)，通常 stage I-II 是為早期 (early stage)，而 stage III 至 IVB 為局部晚期頭頸癌 (locally advanced stage HNC) (HNCSG, 2019)。

### 2.3.2 頭頸癌的治療方式

癌症的部位和分期是影響頭頸癌患者治療方式的主要因素，臨床上的治療方法包括手術切除 (surgery)、放射線治療 (radiation therapy, RT)、化學療法 (chemotherapy, CT)，或組合這些方式以同時或以不同的時間順序來進行治療 (Bonner et al., 2010 Iocca et al., 2018)。約 30-40% 個案是早期頭頸癌，可經由




手術切除或放射線進行治療；而約 60% 個案是局部晚期頭頸癌，需採取手術、化學治療、放射線治療等合併治療；若已有遠端轉移，可以外科手術治療，然後再進行化學治療，但其預後也最差，通常只有不到 30% 的患者可以存活到 5 年 (Alvarez et al., 2015; Shah and Montero, 2018; Pfister et al., 2020; Lee et al., 2020)。目前頭頸癌治療的目標則著重於咽喉器官功能的保存、生活品質的提升及減少遠端轉移，以下為各種不同的治療方式的說明。

### 2.3.2.1 手術治療 (surgery)

手術可根據腫瘤的類型、部位和期別以適當的安全範圍進行病灶切除。近年來，侵入性較小的微創外科手術技術已獲得長足的進步，可避免通過頸部或面部切開切口，以適度的保留患者的功能和外觀，且手術後的併發症也減少許多，恢復期也較短，更重要的是可以減少放射治療後長期的副作用 (Homer and Fardy, 2016)。

### 2.3.2.2 化學治療 (chemotherapy, CT)

化學治療是將抗癌藥物利用注射或口服的方式進入患者體內，干擾癌細胞生長、抑制其分裂，以殺死或抑制癌細胞擴張，屬於全身性的治療 (Caballero et al, 2009)。在頭頸癌中，最廣泛使用的藥物是博來黴素 (bleomycin)、鉑金類 (cisplatin)、氮甲蝶呤 (methotrexate, MTX)、氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU)、去甲基長春花鹼 (vinblastine) 和環磷醯胺 (cyclophosphamide, CTX) 等 (Ceballos et al., 2000)。化學治療可以透過施用一種 (mono-chemotherapy) 或多種藥物 (poly-chemotherapy) 來治療，目前的趨勢是以多種藥物進行化學療法，以抑制不同細胞週期階段的細胞群。這是利




用藥物的協同作用，減少癌細胞對藥物產生抗藥性，並提高每個藥物劑量產生的治療效應 (Ceballos et al., 2000)。最常用的化療藥物組合包括 cisplatin、5-FU; cisplatin、5-FU 和紫杉醇( taxol); cisplatin、bleomycin 和 MTX 等 (Pignon et al., 2000)。

### 2.3.2.3 放射線治療 (radiotherapy, RT)

RT 是利用放射性的物質產生高能輻射線，針對生長分裂比正常細胞快速的腫瘤，使其細胞內 DNA 鍵結斷裂失去再生的功能而死亡。其中，用於頭頸癌治療的最廣泛使用的是鈷 60 和直線加速器 (Laramore, 2009)，且直線加速器已發展到可以順著腫瘤不規則的形狀，配合電腦系統及影像導引技術，做非常精確的三度空間順形治療 (three-dimensional conformal radiation therapy, 3D CRT)、強度調控放射治療 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) 或弧形強度調控放射治療 (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT)。頭頸癌最常使用的標準放療分次模式為一天一次，每次給予 1.8 或 2 Gy (Gray)，每週五天的治療和兩天的休息，需要給予 60 至 70 Gy 以上，療程約需 6-7 週。分次的放射治療可以提供腫瘤完整的放射高劑量，同時讓腫瘤周圍的正常組織在治療中有修補恢復的空間，因為在低劑量下，與腫瘤組織相比，正常組織可以更好地修復受損的 DNA。另外，在每次分次治療期間，可促進腫瘤細胞的再氧合 (reoxygenation)，增加其放射敏感性 (radiosensitivity)，並促使正常組織的再增值 (repopulation) (Dorr, 2015)。

### 2.3.2.4 同步化放療 (concurrent chemoradiotherapy, CCRT)

CCRT 是指放射線治療時合併使用化學治療；此時，化學治療除了本身



可抑制腫瘤生長外，並具有放射增敏劑 (radiosensitizer) 的作用，目的是增加放射治療的效果，增強腫瘤局部控制 (Cox et al., 1995)。目前 CCRT 的治療模式已成為大多數的 HNSCC 的黃金標準 (Forastiere et al., 2003; Pignon et al., 2000)，同時給予化學及放射治療可顯著增加頭頸癌的局部控制率及存活率 (Forastiere et al., 2013; Gregoire et al., 2010; Pfister et al., 2020)。另外，一項統合研究分析的報告指出 (Pignon et al., 2009)，針對 93 個臨床試驗，共 17346 個 HNSCC 的患者分析結果顯示，CCRT 在 5 年的死亡率方面，明顯低於僅接受放射治療之病患；且化療介入的時機與治療之間存在顯著的相關性；與誘導性化學治療相比，同步化學治療的效益更大。故目前頭頸癌局部晚期或無法開刀之患者，多半選擇 CCRT 做為根除性治療的方法。

## 2.4 頭頸癌化放療常見副作用及其病理機轉

### 2.4.1 頭頸癌化放療常見副作用

頭頸部有許多重要的組織、器官，例如唾液腺、聲帶、舌頭、視神經、脊髓等。頭頸部的癌症在手術、放射、化療的過程中這些重要的器官或組織都可能產生不良反應，影響到病人的生活品質。

化療藥物主要干擾 DNA 的合成和細胞複製機制，抑制腫瘤細胞分裂 (Bagnyukova et al., 2010; Mills et al., 2018)，但亦會影響體內汰換 (turnover) 速度快的細胞，例如：骨髓、毛囊、消化道黏膜等。化療副作用的嚴重程度，視藥物種類、劑量、持續治療的時間、合併治療藥物等而定，當然也和患者個人的體質反應、健康狀態有關。其常見的副作用，包括：骨髓抑制、疲勞、噁心、




嘔吐、食慾喪失、黏膜炎 (mucositis)、味覺改變和腸道功能異常等 (de Boer-Dennert et al., 1997; Navari and Aapro, 2016; Nurgali et al., 2018; Sun et al., 2005)。

頭頸部放射線治療則因照射部位、照射範圍、照射方式、累積劑量、有無糖尿病及個人體質的敏感度等而有所不同，常見的急性副作用包括：口乾症 (xerostomia)、口腔黏膜炎 (oral mucositis, OM)、味覺喪失 (loss of taste)、吞嚥困難 (dysphagia) 等症狀 (Jham and da Silva Freire, 2006; Tolentino Ede et al., 2011; Wardill et al., 2020)。

然而，頭頸癌的治療主要採用同步化學放射治療，此兩種治療方式之副作用會同時加諸在患者身上，其中又以口腔黏膜炎造成的問題最為常見及嚴重 (Bensinger et al., 2008)。口腔黏膜炎是指口腔、口咽和下咽的黏膜產生發炎、紅腫、潰瘍、出血、甚或組織壞死的現象。口腔黏膜炎會引起疼痛、吞嚥困難、進食量減少、體重流失、脫水、全身性感染、對靜脈營養的依賴、鴉片類鎮痛藥的使用增加、住院頻率增加及住院時間延長等，嚴重時會導致中斷治療，對腫瘤的控制和存活期產生負面的影響 (Crowder et al., 2018; Elad et al., 2017; McGuire et al., 1993; Oronsky et al., 2018)。

#### 2.4.2 口腔黏膜炎

口腔黏膜炎是一種典型的醫源性毒性 (iatrogenic toxicity) 副作用，目前尚無有效的治療方法，患者往往遭受很大的痛苦 (Chaveli López et al., 2014)。幾乎所有接受治療的頭頸癌患者都會發生口腔黏膜炎症狀 (Daugélaitė et al., 2019)，



而其嚴重程度依據世界衛生組織口腔黏膜炎量表 (World Health Organization Oral Mucositis Scale) 分為五級，從 0 級 (無症狀) 到 4 級 (威脅生命；無法經口進食) 程度不同。通常在放射劑量累積達 15 Gy 開始產生症狀，並且在累積劑量超過 60 Gy 後明顯的惡化，患者會感到極端疼痛，影響進食 (Plevova, 1999; Daugélaitė et al., 2019)。Trotti 等人 (2003) 以系統性文獻回顧方式分析 33 篇研究 (共計 6181 個病人)，發現接受 CCRT 治療的頭頸癌病人，其口腔黏膜炎的發生率高達 90%，且其中發生嚴重口腔黏膜炎(第 3 至第 4 級) 者更超過一半以上 (56%) (Trotti et al., 2003)。

### 2.4.3 口腔黏膜炎的病理機轉

口腔黏膜炎之致病機轉相當複雜，涉及 ROS 的產生、核轉錄因子的活化和促發炎反應的激活，以及促發炎細胞激素的上調等，有關口腔黏膜炎的五個階段病理機轉 (Sonis,2007; Pulito et al., 2020) 模型 (圖一)，說明如下：

第一階段-起始 (initiation): 化療及放療可直接或藉由 ROS 媒介的方式傷害細胞 DNA 或其他組織。

第二階段-產生傳遞訊息 (messenger generation)：在起始階段產生的傷害可活化核轉錄因子 (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)，可影響高達 200 個基因的表達，導致細胞合成多種促發炎細胞激素，例如腫瘤壞死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 及白細胞介素 (Interleukin, IL) IL-1 $\beta$ 、IL-6 等。

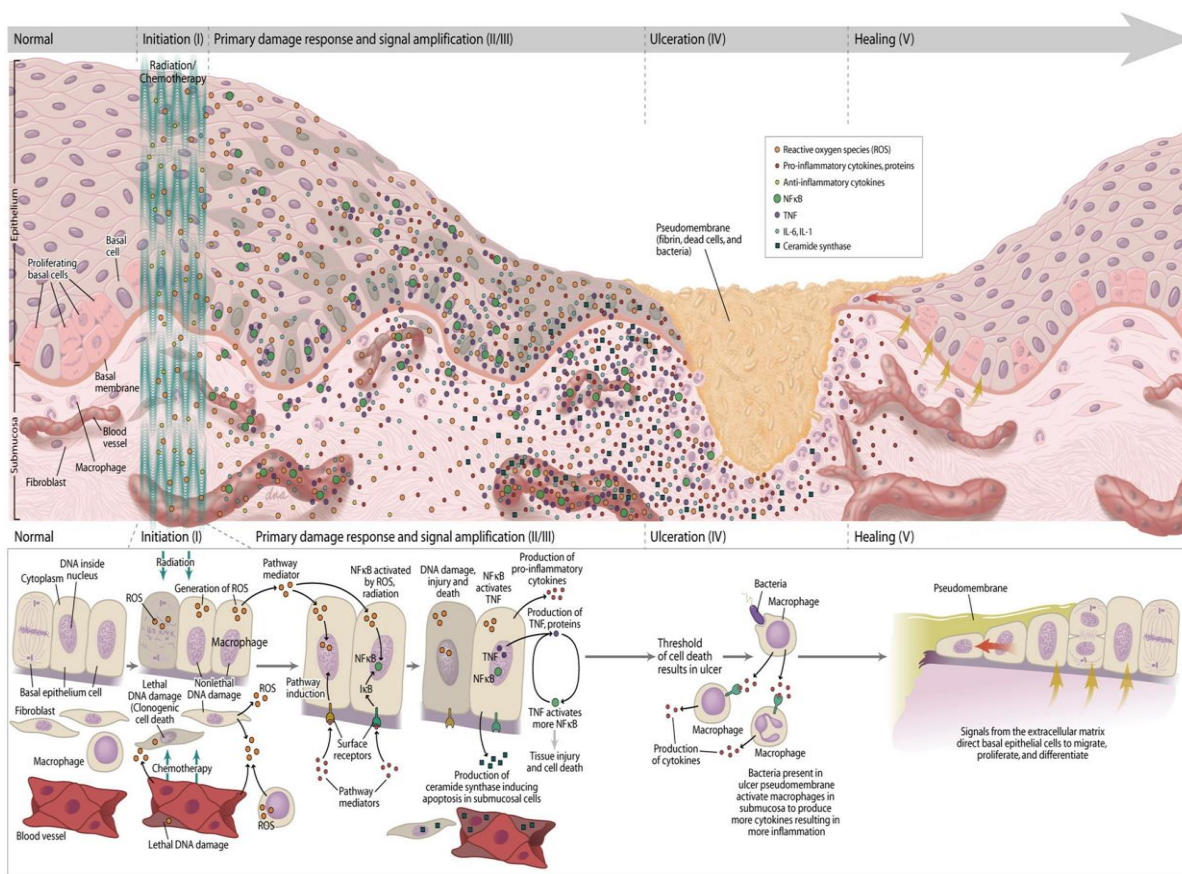
第三階段-訊息傳遞及擴大 (signaling and amplification): 促發炎細胞激素在黏



膜堆積，除了會直接傷害黏膜組織外，亦可藉由訊息傳遞來擴大發炎反應，導致破壞的過程持續進行。

第四階段-潰瘍 (ulceration)：黏膜之整體性被破壞，發生潰瘍傷口，此時易發生細菌感染，細菌的入侵會激活巨噬細胞和中性粒細胞，進一步產生發炎細胞激素。

第五階段-癒合 (healing)：來自細胞間質的訊息傳遞，促進上皮細胞的移動、增生與細胞分化，增加受損口腔黏膜發炎細胞的修復作用。一般而言，當黏膜細胞的傷害停止，細胞即開始進行自癒。



圖一、口腔黏膜炎病理生物學的五階段模型

(Sonis, 2007)

Figure 1. The five-stage model for the pathobiology of oral mucositis.

綜合上述，可知頭頸癌的治療技術已有大幅進步，目前以同步化學放射治療為主要的治療方式，然而，治療過程中產生的急性副作用，常造成患者身心極大




的不適。而急性副作用中，又以口腔黏膜炎引發的疼痛及吞嚥困難，對患者的進食影響最大，故針對頭頸癌病人口腔黏膜炎的病理機轉，發展預防與處理策略，為臨床治療及病人照護上重要的議題，也是近年來研究的重要方向。

## 2.5 頭頸癌化放療期間營養介入對營養素攝取的影響

飲食攝取量方面，目前亦有相當多的研究支持積極的營養介入可改善頭頸癌病人的營養狀況，提高生活品質和體能狀態。Ravasco 等人 (2005) 的研究，將 75 名頭頸癌病人分為 3 組，一組每週給與予病人營養諮詢指導，第二組每天給予熱量 400 kcal 及蛋白質 40 g 之口服營養補充品 (oral nutrition supplement, ONS)，第三組則讓病人隨意攝取，結果發現：第一、二組的熱量及蛋白質攝取量皆有增加，而營養諮詢組在整個治療過程中，可維持最高的營養攝取量，並且噁心、嘔吐、吞嚥困難的比率明顯低於其他兩組 (Ravasco et al., 2005)。Kang 等人 (2016) 的研究，將 40 名頭頸癌接受 RT 的病人隨機分為 2 組，介入組給予積極的營養諮詢及營養治療，對照組則給予一般飲食，以間接熱量測定儀進行檢測，結果顯示，介入組的平均每日熱量攝取量高於對照組 ( $1,691 \pm 301$  kcal vs.  $1,066 \pm 312$  kcal) 600 kcal 以上；以主觀性整體營養評估量表 (Subjective Global Assessment, SGA) 評估，發現患者在治療結束後，嚴重營養不良情形在介入組有改善，但對照組卻反而變差 (Kang et al., 2016)。

## 2.6 頭頸癌化放療對營養狀態、體位及身體組成之影響


### 2.6.1 營養不良的盛行率



營養不良 (Malnutrition) 是癌症患者常見的問題，依據研究使用的評估工具和研究對象差異，其盛行率約為 50~80%，其中又以頭頸癌患者的風險特別的高 (Tong et al., 2009)。營養不良是預後不良的一個因素，將增加治療的毒性作用及提高治療療程中斷的風險，進而降低治療的療效 (Van Cutsem and Arends, 2005)。營養不良是一種亞急性或慢性疾病，其中營養失衡和發炎反應是導致身體組成改變 (肌肉量和脂肪量的減少) 和器官功能改變 (免疫、肌肉和認知缺損) 的主要原因 (Soeters et al., 2008)。

## 2.6.2 治療期間之體重流失

體重減輕是營養不良的重要臨床特徵，也是癌症治療反應不良和存活率不佳的主要預測指標 (Capuano et al., 2008; Datema et al., 2011)。Nourissat 等人 (2010) 針對 535 位早期頭頸癌患者，接受放射線治療總劑量 62 Gy，測量其治療前、後的體重變化，發現其平均體重流失為 2.2 kg，25 % 的患者體重流失大於 5 %，且依照腫瘤部位的不同 (分別為口腔、口咽、下咽癌等) 體重流失率介於 9.7 % 至 62.9 % 之間 (Nourissat et al., 2010)。另一方面，許多的研究結果顯示，局部晚期頭頸癌患者，多數在診斷前即有體重減輕的情形，而且在治療期間仍持續的下降，這主要是由於化放療的急性副作用所致，治療前體重流失的發生率約 17-28%，而治療結束後則約 50-80%，取決於腫瘤的位置、分期和治療方式而有差異 (Jager-Wittenaar et al., 2011; Jager-Wittenaar et al., 2007; Platek et al., 2011; Van Bokhorst-de van der Schueren et al., 1997; Van den Berg et al., 2006)。Ghadjar 等 (2015) 於 1994 至 2000 年間收案 224 位頭頸癌的個案，隨機分組，



一組患者接受每週 5 天、每天兩次、每次 1.2 Gy 的放射線治療，每次間隔時間至少 6 小時，照射總劑量為 72–76.8 Gy；另一組除接受同樣的放射線治療外，並於第 1、5 週或 6 週合併順鉑 (cisplatin) 化療藥物的靜脈輸注治療。結果顯示，在治療前體重減輕 > 5% 的患者約 32%，在治療期間則為 51%；在治療前體重減輕 > 10% 的患者約 12%，在治療期間則為 17%；此研究更明確指出，治療前體重減輕 > 10% 是 CCRT 或僅接受 RT 治療患者存活率降低的主要預測因素 (Ghadjar et al., 2015)。

### 2.6.3 治療期間瘦體組織流失

癌症患者身體組成的改變，也是近年來研究探討的重點。Silver 等人 (2007) 針對 17 位接受 CCRT 的局部晚期頭頸癌患者，以雙能 X 射線吸收測定法 (Dual-energy x-ray absorptiometry, DXA) 進行身體組成測量，發現患者在治療的第 1 週即開始體重減輕，且其中瘦體組織 (lean body mass, LBM) 佔減少體重的  $71.7\% \pm 21\%$  (Silver et al., 2007)，表示病人治療期間因營養攝取不足，將造成大量肌肉組織的流失，並非脂肪組織的減少。另外，Grossberg 等人 (2016) 分析 190 位曾接受電腦斷層掃描 (computed tomographic, CT) 的頭頸癌患者，這些患者均完成 RT 治療 (平均劑量為 68.7Gy)，其中 74 位 (38.9%) 在 RT 之前接受鉑類的誘導化療，127 位 (66.8%) 接受了 CCRT。結果指出，35.3% 的患者在 RT 前即出現骨骼肌 (skeletal muscle, SM) 耗損的情形，而 RT 後則增加至 65.8%。在男性中，RT 後平均瘦體組織從 58.4 kg (佔體重的 66.8%) 降至 51.6 kg (佔體重的 64.5%)，而女性的瘦體組織則較為穩定，從 38.0 kg (佔體重的 55.0%)

降至 35.7 kg (佔體重的 55.8%)。另外，肥胖患者的體重減輕約為非肥胖患者的兩倍，其中包括更多的瘦體組織和體脂肪的下降 (Grossberg et al., 2016)。所以，治療過程中，測量患者的瘦體組織是營養評估重要的參考指標。



## 2.6.4 造成營養不良及低肌肉質量的主要機轉

許多研究指出，接受 CCRT 的頭頸癌患者，即使攝取足夠的熱量，其體重和瘦體組織仍會繼續減少 (Jackson et al., 2014; Jager-Wittenaar et al., 2011; Silver et al., 2007)，可見頭頸癌患者體重減輕的原因非常的複雜。化放療期間引起的口腔黏膜炎、吞嚥困難、口乾、咀嚼困難、味覺和嗅覺改變等，這些營養影響症狀 (nutrition impact symptom, NIS) 會引起疼痛和發炎反應，導致熱量的攝取減少及體重的下降 (Neoh et al., 2020)。

### 2.6.4.1 癌細胞因素

癌細胞會分泌蛋白水解誘導因子 (proteolysis-inducing factor, PIF)，PIF 可經由泛素-蛋白酶 (ubiquitin-proteasome) 路徑，促使肌肉中的蛋白質分解 (Tisdale, 2006; Nishikawa et al., 2021)。隨著腫瘤的生長，體內蛋白質分解的速度加快，以進行糖質新生作用，補充葡萄糖需求。再者，腫瘤細胞為了生長，競爭體內胺基酸，使得肌肉組織內蛋白質分解增加，骨骼肌明顯減少，病人逐漸消瘦 (Munoz-Pinedo et al., 2012)。此外，癌細胞亦分泌脂質動員因子 (lipid-mobilising factor, LMF)，LMF 可經由增加 c-AMP 的製造，而增加脂肪組織的分解作用，造成體內總脂肪量的逐漸耗竭 (Laviano et al., 2006; Tsoli et al., 2016)。




#### 2.6.4.2 宿主反應因素

癌症患者的免疫系統受到癌細胞的活化，分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等物質 (Berraondo et al., 2019)，導致身體處於發炎狀態及代謝異常；TNF- $\alpha$  與 PIF 一樣可經由泛素-蛋白酶 (ubiquitin-proteasome) 路徑，增加蛋白質的分解。發炎使得患者體內的急性期蛋白反應 (acute phase protein response, APPR) 增加，APPR 會使休息代謝率上升，而急性期蛋白中，CRP 是最常用來做為評估全身性發炎的指標 (Gruys et al., 2005)。

由此可知，癌細胞分泌的物質和宿主免疫反應製造的細胞激素，會造成患者體內發炎反應及異化代謝作用的增加，導致肌肉及脂肪組織的分解，使得體重快速的下降。除此之外，還會引起食慾缺乏問題，特別是細胞激素可抑制神經胜肽 Y (neuropeptide Y) 路徑，或模擬瘦體素 (leptin) 在下視丘的負迴饋作用，導致患者厭食 (anorexia)，營養素攝取不足，增加惡病質 (cachexia) 的風險 (Inui, 1999)，而惡病質是癌症病人死亡的重要原因之一。

### 2.7 高敏感度改良格拉斯哥預後評分惡病質早期監測指標

癌症惡病質是由於代謝失調導致體內過度異化代謝 (hypercatabolism) 引起的進行性營養不良狀態，主要與全身性發炎反應增加骨骼肌的分解有關 (Muscaritoli et al., 2010)。高敏感度改良格拉斯哥預後評分 (high-sensitivity modified Glasgow prognostic score, HS-mGPS) 由反應全身發炎狀態的高敏感度 C-反應蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 和反應營養狀況的血清白蛋白 (Albumin, Alb) 兩項指標所組成，依得分 (HS-mGPS = 0、1、2 分) 將患者分為三




組，計分方式為  $hs-CRP \leq 0.3 \text{ mg/dL}$  得 0 分；  $hs-CRP > 0.3 \text{ mg/dL}$  且  $Alb \geq 3.5 \text{ g/dL}$  得 1 分；  $hs-CRP > 0.3 \text{ mg/dL}$  且  $Alb < 3.5 \text{ g/dL}$  得 2 分 (Proctor et al., 2013; Hanai et al., 2018)。 Hanai 等人 (2018) 研究指出，頭頸癌病人即使在輕微的發炎狀態下，也可能有潛在惡病質，導致患者的預後較差，而 HS-mGPS 可以檢測潛在的惡病質病例，並且是一個獨立的預後指標，預測患者的存活率。經由 HS-mGPS 的檢測可以早期發現可能有惡病質或惡病質前期的患者，儘早提供營養支持 (Hanai et al., 2018)。

## 2.8 植物化學物質在頭頸癌及口腔黏膜炎防治之角色

蔬菜和水果具有預防和抑制癌症的潛在能力，主要是因為蔬果中含有大量的天然化學物質，稱為植物化學物質或植化素 (phytochemicals) (Amin et al., 2009; Benetou et al., 2008)。植化素可能透過其抗氧化活性 (Liu, 2003)、調節解毒酵素和免疫系統 (Lampe, 1999)，具有降低癌症風險的功效，提供了傳統療法輔助治療上的希望及另一種選擇。另外，因植化素具有抗發炎、抗氧化、抗菌、鎮痛和促進傷口癒合的特性，而這些特性可能抑制許多細胞激素的信號通路，在控制口腔黏膜炎的發展上發揮重要作用 (Ferreira et al., 2022)。然而，目前有關蔬果及植化素在頭頸癌治療期間可扮演角色之研究相當有限。

### 2.8.1 類胡蘿蔔素


類胡蘿蔔素 (carotenoid) 是存在蔬果中植化素的一類，是一群超過 600 種以上的脂溶性植物色素，檢測血液中的類胡蘿蔔素濃度是反應飲食攝取量的良好



指標 (Pierce et al., 2006)。人體可從天然的食物 (例如：蔬菜和水果) 中獲取豐富的類胡蘿蔔素，類胡蘿蔔素具有良好的抗氧化功能，可捕捉單態氧 (singlet oxygen)，並參與修復細胞與細胞間隙連接通訊 (gap junctional communication, GJC) (Tapiero et al., 2004)。觀察性的研究指出 HNSCC (Cartmel et al., 2005; Kune et al., 1993) 和口腔白斑病 (Nagao et al., 2000) 的病人血漿中  $\beta$ -胡蘿蔔素和茄紅素的濃度較正常健康人為低。Sakhi 等人 (2010) 亦指出 HNSCC 病人其血液中葉黃素、玉米黃素、 $\alpha$ -胡蘿蔔素、 $\beta$ -胡蘿蔔素、茄紅素及總類胡蘿蔔素皆較正常控制組為低 (Sakhi et al., 2010)。HNSCC 病人，因富含類胡蘿蔔素的蔬果攝取較低，使得血漿中的類胡蘿蔔素濃度較低，致口腔、咽、喉部位的癌症風險增加 (Wiseman, 2008)。

研究指出頭頸癌病人放射線治療後血中總麩胱甘肽 (glutathione, GSH) (Bøhn et al., 2006) 和類胡蘿蔔素 (Sakhi et al., 2009) 的濃度較高則可增加存活率。Sakhi 等人 (2009) 的研究發現，新診斷頭頸癌的病人於放射線治療前相較於健康人，顯著有較高的氧化壓力，此可從其血中觀察到有較高濃度的活性氧代謝物 (reactive oxygen metabolites, d-ROMs) (Sakhi et al., 2009)。Sakhi 等人 (2010) 觀察頭頸癌病人接受放射線治療療程結束後，其血液中類胡蘿蔔素濃度較健康控制組低 3-4 倍，追蹤 HNSCC 病人的存活率發現，放射線治療後血液中類胡蘿蔔素 (葉黃素、 $\alpha$ -胡蘿蔔素、 $\beta$ -胡蘿蔔素) 與無疾病存活時間 (progression free survival) 成正相關 (Sakhi et al., 2010)。


一項隨機對照研究指出，頭頸癌患者接受放化療期間，從治療的第 1 天開始，每天給予 250 mg  $\beta$ -胡蘿蔔素，至第 21 天之後每天改給予 75 mg 至治療結



束，結果發現，補充β-胡蘿蔔素可降低的口腔黏膜炎的嚴重程度 (Mills, 1988)。

Meyer 等人 (2007) 針對 540 位 HNSCC 病人的研究，顯示於放射線治療期間，若病人平常飲食攝取的β-胡蘿蔔素低，則增加治療嚴重副作用及局部復發的風險 (Meyer et al., 2007)。膳食來源的β-胡蘿蔔素和高劑量的β-胡蘿蔔素補充劑，兩者皆可降低放射線治療副作用的頻率及嚴重程度，顯示β-胡蘿蔔素確實可保護正常組織免受放射線傷害，然而出乎預期，β-胡蘿蔔素補充劑卻反而增加了癌症的復發率，推測可能因為β-胡蘿蔔素補充劑其抗氧化功能，保護腫瘤細胞免於放射線傷害，降低了放射線治療的療效，而膳食來源的β-胡蘿蔔素則無此效應 (Meyer et al., 2007)。另外，關於β-胡蘿蔔素補充劑的二個大型癌症預防研究，包括α-生育醇、β-胡蘿蔔素癌症預防研究 (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention, ATBC) 和β-胡蘿蔔素及視網醇功效試驗 (Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial, CARET)，研究結果顯示，長期服用β-胡蘿蔔素補充劑會導致吸煙者罹患肺癌的比率增加 (Albanes et al., 1995; Omenn et al., 1996)。ATBC 的研究指出，β-胡蘿蔔素補充劑組 (20 mg/day) 的個案肺癌發生率高出 18%，總死亡率高出 8% (Albanes et al., 1995)；而 CARET 也有類似的結果，β-胡蘿蔔素 (20 mg/day) 及視網醇 (25000 IU/day) 補充劑介入組的個案肺癌病例增加 28%，總死亡率增加 17% (Omenn et al., 1996) (Middha et al., 2019)。由此可見，對於癌症病人提供膳食來源的β-胡蘿蔔素是相對較為安全的方式。

患者於治療期間因放射線治療副作用影響進食、蔬果攝取量減少而降低了抗氧化食物的攝取，且放射線產生之自由基增加抗氧化劑的使用等因素，使得病人血液中抗氧化營養素的濃度下降。頭頸癌病人因腫瘤生長的部位及放射線




治療的副作用，其平均膳食中 $\beta$ -胡蘿蔔素攝取量較健康個案低50% (Sakhi et al., 2010)。至於蔬果的建議攝取量方面，Le Marchand 等人 (1994) 針對頭頸部及肺部鱗狀細胞癌病人進行的研究指出，當蔬果攝取量從每天 4 份增加至 8 份，為期 3 個月，可顯著增加血液中類胡蘿蔔素的濃度，改善存活率 (Le Marchand et al., 1994)。

總而言之，血液中類胡蘿蔔素的濃度可做為蔬果攝取量的參考指標；增加蔬果的攝取除了可以預防 HNSCC 外，對於已罹患 HNSCC 的病人，可降低放射線治療期間副作用的頻率及嚴重程度，降低局部復發率，增加病人存活時間。

## 2.8.2 多酚類

多酚類 (polyphenol) 是植化素中最大的一類，目前已知的多酚類有 8000 種以上，可依結構分類為酚酸 (phenolic acids)、類黃酮素 (flavonoids)、木酚素 (lignans) 和二苯乙烯 (stilbenes) 等，其中酚酸及類黃酮素分別佔約 30、60%。Duthie 等人(2000)指出，多酚類具有改變基因表現、增加細胞凋亡、調整細胞間訊息傳遞 (intercellular signaling)、P-glycoprotein 的活性，和調整與致癌原活性及去毒性相關酵素的活性 (Duthie et al., 2000)。Lambert 等人 (2005) 則表示，多酚類可干擾腫瘤細胞的起始期、促進期和進展期，具有抗癌特性 (Lambert et al., 2005)。

多酚類在人體的許多組織中可測得，但最主要在消化道的黏膜，特別是口腔黏膜中的濃度最高 (Johnson, 2004)。而多酚類在口腔癌的預防作用，可能藉由多酚類在被吸收和代謝前與組織直接接觸 (Halliwell et al., 2000)，這些生物



活性成份在上皮細胞表面上發揮抑制口腔癌細胞增生的作用 (Walle et al., 2005)。在口腔黏膜炎的研究方面，Javadzadeh Bolouri 等人 (2015) 的臨床試驗顯示，以富含多酚類的蜂膠水做為漱口劑，對頭頸癌患者因放射線治療引起的口腔黏膜潰瘍，在預防及降低嚴重度上，呈現顯著的效益 (Javadzadeh Bolouri et al., 2015)。

綜合上述文獻可知，增加富含植化素的蔬菜、水果攝取量，可提升體內的抗氧化能力，保護正常細胞，並透過植化素對腫瘤細胞週期進展進行調控，可防止頭頸癌的進展。植化素應用於頭頸癌的預防發生、治療期間降低化放療的副作用等，具有潛在效益。然而，頭頸癌患者於治療期間，增加蔬果攝取對於體重流失及治療的副作用是否具有正面效益，目前研究則極為缺乏。故本研究擬以蔬果汁介入方式，探討其與患者治療期間體重流失及治療副作用間的相關性，以作為頭頸癌患者營養照護的參考。

## 第三章 材料與方法



### 3.1 研究對象

本研究為一準實驗研究設計 (Quasi-experimental research) 的臨床試驗 (clinical trial)，於臺北市某醫學中心腫瘤科、耳鼻喉科、口腔外科病房及腫瘤科、耳鼻喉科門診收案。收案對象為新診斷之頭頸癌且接受 CCRT 的病人，其中放射線治療以局部分次方式，每次 2 Gy，一天一次，每週 5 次，為期 6-7 週療程；化學治療則採用順鉑 (cisplatin) 40 mg/m<sup>2</sup>，每週一次從靜脈注射。本研究收案納入及排除之條件如下：

#### 3.1.1 收案對象之納入條件

- (1) 20 至 65 歲的成年人
- (2) 新診斷 II-IV 期的 HNC 患者，無遠處轉移者。
- (3) 患者之前未曾接受過 HNC 的任何治療（例如 RT 或 CT）。
- (4) 依據美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 的日常體能狀態評估得分為 0-2。
- (5) 其他器官功能正常（骨髓、肝和腎）。
- (6) 預期壽命至少 6 個月以上（非生命末期個案）。
- (7) 意識清楚，能以國台語溝通者。
- (8) 願意簽署知情同意書者。

#### 3.1.2 受試者排除條件



- (1) 孕婦或哺乳期的婦女有 RT 和 CT 禁忌症。
- (2) 有慢性病控制不佳者。
- (3) 目前有嚴重感染者。
- (4) 有口腔黏膜發炎或出血者
- (5) 對本研究使用的蔬菜和水果過敏的患者。


## 3.2 研究設計及流程

### 3.2.1 研究樣本數

本研究收案期間為 2013 年 10 月 7 日至 2014 年 10 月 6 日。研究使用 nMaster 2.0 Sample Size Software 估算每組樣本數，顯著水準 ( $\alpha$ ) 設為 0.05，檢定力以達到 0.8 為基準，根據均值的最小可檢測差異估計 (即 MNA (Mini Nutrition Assessment) = 17，殘差的預期標準差 = 3.6， $1-b = 0.8$ ， $\alpha = 0.05$ )，因此為每個計算的最小樣本量每組是 24 位。然而考量收案過程 20% 的拒絕率及流失率，因此本研究將收案介入組及對照組各 30 位。本研究經臺灣大學醫學院附設醫院 B 研究倫理委員會審查通過 (附錄二)，受試者皆簽署受試者同意書。

### 3.2.2 研究設計

本研究為一準實驗研究設計 (Quasi-experimental research) 的臨床試驗 (clinical trial)，由醫師轉介共 61 位符合收案條件的頭頸癌病人，採兩組前、後測量之研究設計，以立意取樣方式 (Purposive sampling) 將收案病人分為兩組，一組為常規性照護加蔬果汁 (vegetable and fruit juice, VFJ) 飲用的介入組 (VFJ



group)，另一組則只接受常規性照護的對照組 (Control group)，沒有安慰劑飲品。為避免病人及主要照顧者覺得服務有差異，採前後段非平行方式先進行介入組的收案，完成後再進行對照組之收案。介入組病人在 CCRT 治療前 2 週開始供應蔬果汁 (2 杯/天，300cc/杯)，由冷藏宅配分別送至個案住家。而 CCRT 期間，配合病人放射治療的排程 (每週 5 天)，蔬果汁則送至收案醫學中心之腫瘤科病房護理站冷藏，由腫瘤專科護理師協助發送給個案，從 CCRT 治療前 2 週開始至 6-7 週個案的 CCRT 療程結束，介入組個案飲用蔬果汁的時間共計 8-9 週。

### 3.2.3 資料收集及研究執行流程

本研究資料收集血液生化檢測數據，包括白血球 (white blood cell, WBC) 數量、淋巴球百分比 (lymphocyte percentage, LYM%)、總淋巴球數 (total lymphocyte count, TLC)、血清白蛋白 (albumin, Alb)、總膽固醇 (total cholesterol, CHOL)、血清尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酸酐 (creatinine, CREA)、高敏感性 C-反應蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)；體位測量，包括身高 (body height)、體重 (body weight)、身體質量指數 (body mass index)、身體組成分析測量 (body composition analysis)，如體脂肪重 (body fat mass, BFM)、體脂肪率 (% BFM)、除脂體重 (fat free mass, FFM)、骨骼肌質量 (skeletal muscle mass, SKM) 等；營養素攝取量，包括經口飲食 (oral food) (本研究指經口攝取之各種飲食質地的食物，不含口服營養補充配方及研究提供之蔬果汁)、口服營養補充配方 (oral nutrition supplement, ONS) (本研究指經口飲用之市售



營養補充飲品，如完整均衡營養配方、高蛋白單素配方等) 及蔬果汁之飲用量。

WHO 口腔黏膜量表分數、營養影響症狀 (nutrition impact symptom, NIS)中的口

腔疼痛 (oral pain) 及口乾 (dry mouth) 症狀等指標 (圖二(a))，因為受試個案之

RT 療程 6-7 週，為瞭解在相同 RT 劑量下對各項指標之影響，故最主要評估成

效時間為基線及 CCRT 治療第 6 週。第三週為評估受試者於治療過程口腔黏膜

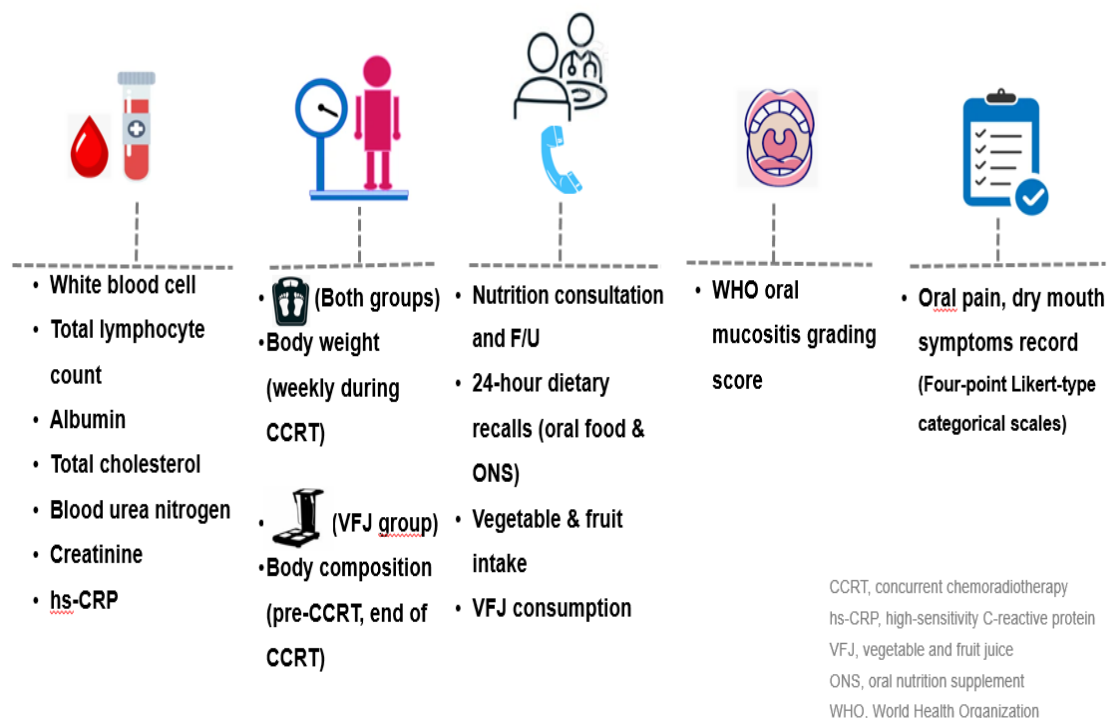
炎的變化情形，故增加口腔黏膜量表分數評估。此外，為瞭解兩組受試者 RT

療程結束後營養素攝取量的變化，故於 CCRT 後 1 個月再次追蹤收集受試者之

24 小時飲食回憶資料，並抽血檢測生化指標，研究執行流程如圖二(b)。

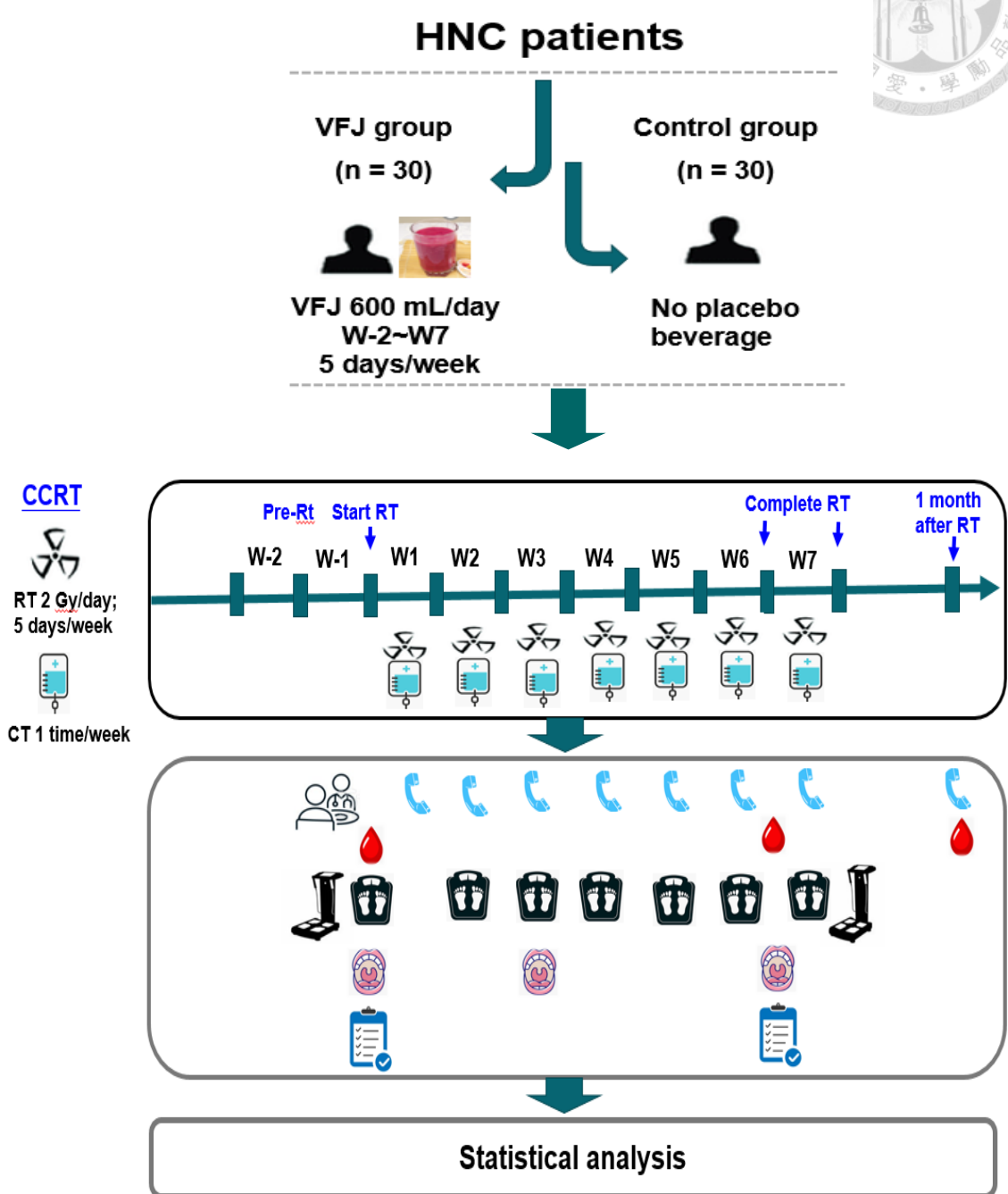
(a)

## Data collection





(b)



圖二、研究資料收集 (a) 及執行流程 (b) 圖

Figure 2. Study data collection (a) and procedures (b).



### 3.3 研究材料

#### 3.3.1 蔬果汁之食材組成說明

頭頸癌患者於治療期間，常因治療的毒性作用導致口腔黏膜潰瘍、咀嚼困難、吞嚥困難等營養影響症狀，而降低了蔬果的攝取量，而且即使完成治療仍會有很長時間影響患者蔬菜的攝取量 (Goon et al., 2022)。考量上述問題，本研究採用流質型態，將生鮮蔬果攪打成蔬果汁，選用臺灣民眾日常飲食常見且具養生概念的食材，包括：甜菜根(*Beta vulgaris var. rubra*)、苜蓿芽(*Medicago sativa*)、小黃瓜(*Cucumis sativus*)、胡蘿蔔(*Daucus carota subsp. sativus*)、西洋芹(*Apium Graveolens*)、蕃茄(*Solanum lycopersicum*)、蕃石榴(*Psidium guajava*)、蘋果(*Malus domestica*)、鳳梨(*Ananas comosus*)、柳橙(*Citrus X sinensis*)、檸檬(*Citrus limon*)、枸杞(*Lycium barbarum*)等 12 種蔬果，包括其可食用的果皮、種子、嫩葉等一起進行攪打在蔬果汁中，而各種食材使用的份量，主要經過成品的視覺顏色、口感風味等進行調整而成。以下針對本研究使用之 12 種蔬果所含主要植化素及功能、機轉綜整如表一；並將打成 600 mL 蔬果汁所需使用之食材重量及產地進行說明如表二 (張惠萍, 2008)。

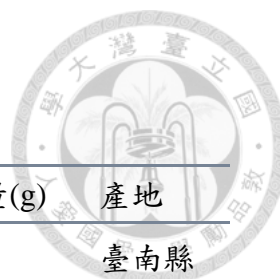


表一、本研究蔬果汁選用 12 種蔬果所含主要植化素及功能、機轉  
 Table 1. The main phytochemicals contained in 12 kinds of vegetable and fruit and their functions

食材品名	主要植化素	主要功能、機轉	相關研究、文獻
胡蘿蔔	$\beta$ -胡蘿蔔素( $\beta$ -carotene)、葉黃素 (lutein)、玉米黃質 (zeaxanthin)	抗氧化、抗發炎和抗癌	Soltoft et al., 2011; Ahmad et al., 2019
甜菜根	甜菜紅素 (betacyanins)、甜菜黃素 (betaxanthins)	抗氧化、抗發炎、促進細胞凋亡、抑制癌細胞生長	Chhikara et al., 2019; Lechner and Stoner, 2019; Wootton-Beard and Ryan, 2011
西洋芹	芹菜素(apigenin) 、芹菜鹼 (apiin)	抗氧化、抗發炎、抑制癌細胞生長	Kooti et al., 2014; Kooti and Daraei, 2017
小黃瓜	葫蘆素 (cucurbitacins)、固醇類 (sterols)、葫蘆角 (cucumegastigmanes)	舒緩皮膚刺激、緩解曬傷、抗癌活性、阻斷致癌信號傳遞系統 (如 JAK-STAT 和 MAPK 途徑)	Mukherjee et al., 2013; Melo et al., 2006
苜蓿芽	皂苷(saponins)、香豆素 (coumarins)、生物鹼 (alkaloids)、植物固醇 (phytosterols)	抗氧化、抗發炎、抗真菌、抗微生物	Bora and Sharma, 2011; DerMarderosian et al., 2005; Inamul, 2004
蕃茄	茄紅素 (lycopene)、 $\alpha$ 和 $\beta$ -胡蘿蔔素 ( $\alpha,\beta$ -carotene)	抗氧化、抗誘變、抗增殖、抗發炎	Chaudhary et al., 2018
蘋果	槲皮素 (quercetin)、綠原酸 (chlorogenic acid)、原花青素 (proanthocyanidin)	抗氧化、抗癌	Boyer and Liu, 2004; Wolfe et al., 2003
芭樂	皂甙(saponin)、齊墩果酸 (oleanolic acid)、槲皮素	抗氧化、腹瀉、腸胃炎、減少發燒、止痛和傷	Naseer et al., 2018; Das, 2011; Anand

	(quercetin)、類黃酮 (flavonoids)	口、抗癌	et al., 2016; Chen et al., 2015
鳳梨	菠蘿蛋白酶 (bromelin); 檸檬酸、蘋果酸	抗發炎、降低急性鼻竇炎、喉嚨痛; 消除噁心和嘔吐感	Hossain et al., 2015; Hossain et al., 2015
柳橙	酚類和類黃酮; 單寧 (Tannins)、萜烯類化合物 (Terpenoids)、生物鹼 (Alkaloids)	抗癌、抗發炎、抗腫瘤、抗病毒、抗微生物	Chede, 2013; Ani and Abel, 2018; Aberoumand, 2012
檸檬	檸檬苦素 (limonin)、類黃酮 (flavonoid)、皂苷 (saponins)、植物固醇 (phytosterols)	抗癌、抗發炎、抗腫瘤、抗病毒、抗微生物	Mathew et al., 2012
枸杞	多醣 (lycium barbarum polysaccharides, LBP); 蘆丁 (rutin); 金絲桃苷 (hyperin)、玉米黃素	激活樹突狀細胞增強 T 細胞(Th1 和 Th2) 反應、抗癌	Li et al., 2007; Fakhfakh, 2020; Chen et al., 2009; Zhang et al., 2005





表二、600 mL 蔬果汁使用之食材、重量及產地

Table 2. Ingredients for vegetable and fruit juice recipe (600mL)

食材類別	品名	重量(g)	產地
蔬菜類	胡蘿蔔(帶皮)	40	臺南縣
	甜菜根(去皮)	24	南投縣
	西洋芹(帶少許嫩葉)	40	美國
	小黃瓜(帶皮、帶籽)	40	臺南縣
	苜蓿芽(整株)	6	高雄市
	牛蕃茄(全紅、去蒂頭)	40	南投縣
水果類	蘋果(富士蘋果，帶皮、去果核)	50	智利
	芭樂(燕巢芭樂，帶籽、去蒂頭)	40	高雄縣
	鳳梨(去皮、帶心)	50	高雄縣
	柳橙(去皮、帶籽)	50	美國
	檸檬(去皮、帶籽)	6	屏東縣
	枸杞(乾果、整粒)*	4	中國

\*：除枸杞是由榮茂蔘藥有限公司購買外，其他蔬果皆採購自三重果菜市場。

#：600 mL 蔬果汁含有約 2 份蔬菜及 2 份水果。 (張惠萍，2008)

### 3.3.2 蔬果汁之製作步驟說明

此蔬果汁於臺北市立聯合醫院仁愛院區營養科廚房製作，營養師設計標準食譜及訂定標準製作流程，由經訓練的專業廚師負責每天早上製作及定量分裝。製作流程如下(圖三)：

- (1) 生鮮蔬果先行刷洗乾淨，去除廢棄部份，再以冷開水沖泡過後，以電子秤稱量所需重量，切小塊狀。
- (2) 枸杞洗淨，用冷開水沖泡過。

- (3) 將切小塊的生鮮蔬果及枸杞放入三匹馬力生機調理機 (Vitamix, Vita-Mix Corporation, OH, United States) 容杯中，加冰開水調至總體積 600 ml，攪打轉速從 1,000 RPM 微調至 24,000 RPM 搭配高速 37,000 RPM，總計攪打時間約 1.5 分鐘，不需過濾，即成口感綿密細緻的蔬果汁。
- (4) 將蔬果汁分裝成每杯 300 ml，介入組病人在 CCRT 治療前 2 週開始供應蔬果汁，每位介入組個案每天提供 2 杯，CCRT 治療前，由冷藏宅配分別送至個案住家；CCRT 期間，配合病人放射治療的排程（每週 5 天），蔬果汁送至收案醫學中心之腫瘤科病房護理站冷藏，由腫瘤專科護理師協助發送給個案。飲用期間從 CCRT 治療前 2 週開始至 CCRT 6-7 週療程結束，故介入組個案蔬果汁飲用共計 8-9 週。



圖三、研究使用之蔬果汁製備流程說明

(張惠萍，2008)

Figure 3. Steps for preparation of vegetable and fruit juice



### 3.3.3 蔬果汁之營養成份分析

蔬果汁每 100 mL 及 600mL 的營養素及植化素含量，說明如表三。

表三、蔬果汁之營養成份含量

Table 3. Nutrients content of vegetable and fruit juice

營養成份	蔬果汁	
	100 mL	600 mL
熱量 (kcal)	29 ± 0.2	176 ± 1.4
營養素 (Nutrients)		
蛋白質 (g)	0.8 ± 0.0	4.9 ± 0.0
醣類 (g)	6.3 ± 0.1	37.8 ± 0.4
脂肪 (g)	0.1 ± 0.0	0.6 ± 0.0
膳食纖維 (g)	1.4 ± 0.5	8.4 ± 3.0
類胡蘿蔔素 (Carotenoids)		
β-胡蘿蔔素 (mg)	10.3 ± 0.3	61.7 ± 2.0
茄紅素 (mg)	29.3 ± 0.3	176 ± 2.0
葉黃素 (mg)	0.1 ± 0.0	0.3 ± 0.0
玉米黃質 (mg)	3.7 ± 0.1	22.3 ± 0.4
總多酚 (Total polyphenols)		
總多酚 (mg)	65 ± 2.1	388 ± 13

資料來源：張惠萍 (2008)。醫院自製天然養生灌食配方的營養成份探討。碩

士論文 (頁 51)，臺北醫學大學保健營養學系，臺北市。



### 3.4 臨床資料收集及研究工具運用

#### 3.4.1 人口學資料收集

採用研究者自行設計之病人基本資料表，收集受試者的年齡、性別、教育程度、抽菸狀況、喝酒狀況、咀檳榔狀況、病歷查閱資料。病歷查閱資料包括：癌症診斷部位、期別、放射治療方式及計畫、化療藥物、慢性疾病史等。

#### 3.4.2 血液生化值檢測

本研究所有受試者皆在空腹 8 小時後採集血液 (10 mL)，採用含有 EDTA 抗凝劑的採血管，並立即保存於 2-8 °C 冰桶中，24 小時內送至亞東醫事檢驗所 (亞東醫事檢驗所，新北市、臺灣)，以自動血球計數儀 (Coulter LH 750 Hematology Analyzer, Beckman Coulter, Inc., Calif., United States) 測得白血球 (white blood cell, WBC) 數量、淋巴球百分比 (lymphocyte percentage, LYM%)，總淋巴球數 (total lymphocyte count, TLC) 則由 WBC 與 LYM% 相乘計算而得。以全自動生化分析儀 (AU5800 Series Clinical Chemistry Analyzers, Beckman Coulter, Inc., Calif., United States) 分析基本臨床生化值，檢測項目包括：血清白蛋白 (albumin, Alb) (Colorimetric method, Beckman Coulter LX20, Fullerton, California USA)、總膽固醇 (Total cholesterol, CHOL) (Cholesterol oxidase, Beckman Coulter LX20, Fullerton, California USA)、血清尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) (Spectrophotometric Method, Beckman Coulter LX20, Fullerton, California USA)、血清肌酸酐 (Creatinine, CRE) (Jaffe reaction, Beckman Coulter LX20, Fullerton, California USA)、高敏感度 C 反應蛋白 (high sensitivity

C-reactive protein, hsCRP) (Immunoturbidimetry, Roche Integra 800, Fullerton, California USA)。



### 3.4.3 口腔黏膜炎評估

目前口腔黏膜炎的分級最常使用的評估工具是世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 口腔黏膜炎量表，其執行者主要為由醫護專業人員進行評估，可依據口腔黏膜炎症狀的嚴重程度，做為受試者口腔黏膜炎分級的評估工具。世界衛生組織口腔黏膜炎量表 (WHO oral mucositis grading scale) 將其分為五級，從 0 級 (無症狀) 到 4 級 (威脅生命；無法經口進食) 程度不同 (見表四)，此量表評估內容亦包含進食及吞嚥功能，如：食物質地的變化 (Maria et al., 2017; Villa et al., 2021)。

表四、世界衛生組織口腔黏膜炎量表

Table 4. WHO oral mucositis grading scale

分 級	口腔黏膜狀態
Grade 0 (無)	無症狀
Grade 1 (輕度)	疼痛、紅斑(充血發紅)
Grade 2 (中度)	紅斑、潰瘍；可以吃固體食物
Grade 3 (嚴重)	潰瘍，只能喝流質食物
Grade 4 (威脅生命)	潰瘍，無法經口進食

(Maria et al., 2017; Villa et al., 2021)



### 3.4.4 口腔黏膜炎相關營養影響症狀的收集

我們參考頭頸部症狀檢查表 (head and neck symptom checklist, HNSC ©) (Schmidt et al., 2013; Granström et al., 2022) 選擇了其中與口腔黏膜炎相關性較強的營養影響症狀，包括口腔疼痛及口乾症狀，評估兩組受試者於基線及 CCRT 第 6 週時症狀的發生率，並以李克特氏四點量尺 (4-point Likert scale) 從"完全沒有"、"有一點"、"相當多"、"非常多" 四等級計分，請受試者指出過去一週內所經驗到的這些症狀或問題的程度，進行資料的收集。

### 3.4.5 飲食攝取紀錄及評估

#### 3.4.5.1 經口飲食及口服營養補充品紀錄及評估

病人在收案時，即依研究流程由固定之註冊營養師進行營養評估 (附錄三、四)及提供營養諮詢。本研究採 24 小時飲食回憶法 (附錄五、六)，請受訪者回憶過去完整的 24 小時內所攝食的所有食物的種類及份量 (包括：三餐、點心、口服營養補充配方等)，同時包括食物烹調方式、配方品牌及營養素含量等之詳細描述，其中，食物份量使用食物圖卡、食物份量代換表及台灣常見食品營養圖鑑 (衛生署，1998) 等衛教工具，提供病人比對估算攝取份數。將收集之六大類食物攝取份數，依食物代換表以 Excel 軟體計算出每人每天攝取之熱量及蛋白質、脂質、醣類三大營養素含量。

#### 3.4.5.2 研究提供之蔬果汁飲用量紀錄及評估

蔬果汁攝取量，在 CCRT 治療前由蔬果汁製作單位記錄供應病人名單及杯數；CCRT 治療期間，則由收案醫院之腫瘤專科護理師進行病人領用杯數

之登錄。此外，蔬果汁供應期間，亦由進行諮詢介入之營養師每週以電話詢問病人飲用情形及數量，再次進行蔬果汁飲用量之確認。




### 3.4.6 體位及身體組成分析測量

體位測量包括：身高 (cm)、體重 (kg)。體重測量部份，受試者在 CCRT 治療期間，每週於腫瘤科門診測量一次體重 (記錄至 0.1 kg)，並由營養師計算身體質量指數 (body mass index, BMI) 及體重流失的百分比。BMI 計算為體重 (kg)/身高(m<sup>2</sup>)，將 BMI 分為體重過輕 (BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup>)、理想範圍或正常 (BMI 18.5–24 kg/m<sup>2</sup>) 或過重以上 (BMI > 24 kg/m<sup>2</sup>)；體重流失百分比計算為{(每週測量體重-基線體重)/基線體重}×100%。

身體組成測量採用 InBody 720 身體組成分析儀 (InBody 720 Body Composition Analyzer, InBody Co., Seoul, Korea)，以站立式八點觸感式電極系統，將人體分為右臂、左臂、軀幹、右腿、左腿五大區段，藉多頻電流 (1kHz, 5kHz, 50kHz, 250kHz, 500kHz, 1000kHz)，逐一交互量測各區段之生物電阻抗分析，測得體脂肪重 (Fat Mass) (kg)、體脂肪率 (Percent Body Fat) (%)、除脂體重 (Fat Free Mass) (kg)、肌肉重 (Muscle Mass) (kg)、骨骼肌重 (Skeletal Muscle Mass) (kg) 等，計算四肢骨骼肌質量指數 (appendicular skeletal muscle mass index, ASMI) 為四肢骨骼肌質量相加(kg)/身高(m<sup>2</sup>)，測量流程及注意事項說明如下：

- (1) 提醒患者量測前不要劇烈運動或淋浴，不要穿戴厚重衣服，不要戴手錶或手機，排空大小便，空腹 2 小時以上。
- (2) 保持室內溫度在 20~25°C。

- 
- (3) 將儀器預熱後處於待機狀態。
  - (4) 請患者脫掉鞋襪、手套等，用 75% 的酒精紗布將患者手掌面擦拭乾淨後，站立於身體組成分析儀，將手掌和腳掌與分析儀電極面接觸，拇指稍微用力按壓電極，雙手自然下垂，與身體略分開。
  - (5) 在分析儀螢幕上輸入患者身份證號，身高、年齡、性別等資訊，然後按 Enter 和 Start 鍵即可測量。
  - (6) 約 2 分鐘後測量完畢，列印結果。

#### 3.4.7 高敏感度改良格拉斯哥預後評分計分

高敏感度改良格拉斯哥預後評分 (HS-mGPS) 以抽血檢測之 hs-CRP 及 Alb 兩項指標進行計分，計分方式為  $hs-CRP \leq 0.3 \text{ mg/dL}$  得 0 分；  $hs-CRP > 0.3 \text{ mg/dL}$  且  $Alb \geq 3.5 \text{ g/dL}$  得 1 分；  $hs-CRP > 0.3 \text{ mg/dL}$  且  $Alb < 3.5 \text{ g/dL}$  得 2 分 (Proctor et al., 2013; Hanai et al., 2018)。



### 3.5 統計及分析

本研究使用 SPSS 22 (IBM SPSS, New York, USA) 版本進行資料建檔及生物統計分析， $p$  值小於 0.05 判定具統計上顯著性，統計方法如下說明：

#### 3.5.1 敘述性統計分析

敘述性統計分析 (descriptive statistics)：受試者的基本資料、臨床特性、體位測量值、生化檢測值、營養素攝取量、量表分數以平均數及加減標準差表示。

#### 3.5.2 單變量分析

單變量分析 (univariate analysis)：卡方檢定 (Chi-square test) 用來比較類別變項在兩組之間分佈之差異。當人數小於 5 時，使用費雪精確性檢定 (Fisher's Exact test)。變項常態分配判定：連續變數資料分析前，以 Shapiro-Wilk test 進行常態分佈檢定，若為非常態分佈者則以無母數的統計分析方法。以獨立樣本  $t$  檢定 (independent sample  $t$ -test) 比較受試者連續變項或不同時間之改變量在兩組之間平均值之差異，配對  $t$  檢定 (paired sample  $t$ -test) 用比較同組內受試者在不同時間點連續變項間平均值之前後差異。若變項未符合常態分配則以 Mann-Whitney U test 進行兩組獨立樣本平均值差異的檢定及以 Wilcoxon 符號化等級檢定 (The Wilcoxon Signed-Rank Test) 進行配對樣本平均值前後差異的比較。

### 3.5.3 多變量分析

多變量分析 (Multivariate Statistical Analysis)：調整干擾因子後，以多變量羅吉斯迴歸分析頭頸癌患者在接受 CCRT 第 3 週及第 6 週後，臨床特性/hs-CRP 與腔黏膜炎分級變化之獨立相關性。以多變量線性回歸分析頭頸癌病人接受化放療後，其臨床因素及 hs-CRP 改變與腔黏膜炎分數改變量之獨立相關性。



## 第四章 研究結果



本研究收案期間為 2013 年 10 月 7 日至 2014 年 10 月 6 日，經醫師轉介共 61 位符合收案條件的頭頸癌病人。排除介入組 5 位及對照組 6 位未完成試驗，其中原因如下：敗血性休克 (n = 1)、不想頻繁抽血 (n = 2)、覺得麻煩和時間上無法配合 (n = 6)、不明原因中斷治療並失去聯絡 (n = 2)。另外，完成試驗之受試者中僅有一位是早期 (stage II) 頭頸癌病人，其他皆屬局部晚期頭頸癌 (stage III-IVB)，為減少受試者間之異質性，故排除早期癌症個案 (n = 1)，最後納入研究成果分析者，分別為介入組 25 位及對照組 24 位，共計 49 位局部晚期頭頸癌患者。

### 4.1 研究個案基本資料與疾病特性分佈

#### 4.1.1 個案人口學特性

本研究受試者人口學特性分佈顯示 (表五)，介入組及對照組的受試者平均年齡分別為  $47.6 \pm 9.5$  歲和  $51.2 \pm 7.5$  歲，而且主要的年齡層為 40~60 歲，兩組皆佔七成以上。性別則以男性為主要族群，兩組皆佔八成以上。體位方面，介入組及對照組的平均體重分別為  $70.9 \pm 14.3$  kg 及  $68.1 \pm 11.9$  kg，BMI 則為  $25.6 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup> 及  $24.6 \pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup>，兩組間體位狀態相似。教育程度方面，兩組在亦無顯著差異。不良生活習慣方面，有抽菸習慣是最普遍的問題，介入組及對照組抽菸比例分別為 56.0% (n = 14) 及 75.0% (n = 18)，喝酒及嚼檳榔習慣者各約四成，兩組間之分佈皆相似。而在合併慢性疾病方面，主要調查慢性病為糖尿病、高血壓及心血管疾病，介入組及對照組罹患 2 種者分別為 8.0% (n = 2) 及 8.3% (n = 2)，僅合併一種比例為 20.0% (n = 5) 及 20.8% (n = 5)。



#### 4.1.2 癌症原發部位、分期及治療情形分佈

受試者癌症原發部位、分期及治療情形分佈分析如表五所示。收案癌別主要包含口腔癌、咽癌、喉癌及其他部位癌等 4 類，其中以咽癌的病人為最多。分別為介入組 84.0% (n = 21) 及對照組 83.3% (n = 20)。癌症期別方面，兩組皆以 IVA 為最多，分別為 60.0% (n = 15) 及 50.0% (n = 12)，未呈現統計上之顯著差異。

受試者皆採 CCRT 治療方式，在 CCRT 前有接受前導性化療者，介入組及對照組分別有 92.0% (n = 23)、75.0% (n = 18)，使用之化學治療藥物為歐洲紫杉醇 (Taxotere)、順鉑 (Cisplatin)、5-Fluorouracil (5-FU)、泛艾黴素 (Epirubicin)、排多癌 (Mitomycin) 等組合使用。CCRT 期間，化學治療中除了介入組中有一位個案採用每三週一次的動脈化療外，其他個案皆皆採用順鉑 (cisplatin)，每週一次從靜脈注射。放射線治療方面，兩組皆有 80% 以上的患者採用弧形調控放射治療 (VMAT)，其他則採用強度調控放射治療 (IMRT) 及影像導引螺旋刀治療 (Tomotherapy)。放射治療採局部分次方式，一天一次，每次 2 Gy，每週五次，為期 6-7 週療程。分析比較兩組放射總劑量的結果顯示，兩組個案有八成以上放射總劑量為 70 Gy，放射劑量分佈在兩組間無顯著差異。

綜合以上所述，兩組受試者在人口學基本資料、疾病特性、治療方式及放射劑量上，皆無顯著差異，顯示具有同質性。



## 4.2 血液生化檢測值的變化

抽血檢測結果顯示 (表六) , 兩組試者的 WBC、TLC、Alb、BUN、CREA、hs-CRP 等平均值在基線、CCRT 第 6 週及 CCRT 後 1 個月, 組間皆無顯著差異。

受到化學治療對體內快速分裂的細胞的影響, 骨髓造血功能受到抑制, 我們發現在 CCRT 第 6 週時, 介入組及對照組受試者的 WBC、TLC 皆顯著較基線下降 ( $p < 0.05$ ); CCRT 後 1 個月, 兩組之 WBC 可回復至與基線相似, 然而 TLC 卻仍顯著低於基線的水平 ( $p = 0.001$  vs  $p < 0.001$ )。

發炎指標 hs-CRP 在 CCRT 第 6 週時, 兩組皆呈現明顯的升高, 介入組為  $0.61 \pm 1.22$  mg/dL 上升至  $2.05 \pm 3.54$  mg/dL ( $p = 0.014$ ); 而對照組為  $0.34 \pm 0.84$  mg/dL 上升至  $1.55 \pm 2.56$  mg/dL ( $p = 0.004$ ), 可知血液中 hs-CRP 的濃度隨著治療的增加而上升; CCRT 後 1 個月, 介入組及對照組的 hs-CRP 降低至與基線相似。分析所有受試者 ( $n = 49$ ) hs-CRP 濃度與口腔黏膜炎嚴重程度的相關性 (圖四), 發現隨著口腔黏膜炎分級的增加, hs-CRP 濃度的平均值亦隨之升高。

由上可知, 在血液生化指標方面, 並未因為蔬果汁的介入造成兩組間顯著差異; 而 hs-CRP 則隨著 CCRT 療程的進行呈現顯著的上升, 且與口腔黏膜炎嚴重程度的增加而升高。



### 4.3 口腔黏膜炎的變化

#### 4.3.1 口腔黏膜炎量表分級的人數分佈比例

介入組及對照組在CCRT第3週 ( $p = 0.008$ ) 和第6週 ( $p = 0.039$ ) 口腔黏膜炎 0-4 級的人數分佈 (圖五)，皆呈現顯著的差異。分析兩組受試者潰瘍性口腔黏膜炎 (WHO grade  $\geq 2$ ) 的人數分佈，CCRT第3週時，介入組 2、3 級口腔黏膜炎的比例分別僅為 15.4% 和 7.7%，而對照組分別高達 54.2% 和 12.5%；CCRT第6週時，介入組 2、3、4 級口腔黏膜炎的分佈分別為 11.5%、42.3%、11.5%，而對照組分別為 33.3%、37.5%、25.0%。

比較兩組受試者口腔黏膜炎量表分級平均分數 (圖六)，介入組及對照組在CCRT治療第3週 ( $1.20 \pm 0.76$  vs  $1.79 \pm 0.66$ ,  $p = 0.004$ ) 和第6週 ( $2.20 \pm 1.23$  vs  $2.83 \pm 0.87$ ,  $p = 0.042$ )，組間皆呈現顯著差異；且隨著放射線累積劑量的增加，兩組受試者的口腔黏膜發炎情形持續加重，CCRT第6週時口腔黏膜炎平均分數皆顯著較第3週時為高 ( $p < 0.001$ )。由此可知，在CCRT治療期間，介入組的口腔黏膜炎嚴重程度較對照組為輕。

#### 4.3.2 潰瘍性口腔黏膜炎相關的因素分析

將所有受試者依 CCRT 第 6 週時的口腔黏膜炎程度分為非潰瘍性 (WHO grade 0-1) 和潰瘍性 (WHO grade 2-4) 口腔黏膜炎兩組，分析兩組之間的基本人口學、臨床和治療因素的相關性 (表七)。結果發現，發展為潰瘍性口腔黏膜炎的患者約佔 80% ( $n = 39$ )，而這 39 位患者中，介入組佔 16 位 (64.0%)，對照組佔 23 位 (95.8%)，具有顯著的差異 ( $p = 0.011$ )。其他因



素，包括年齡、性別、抽菸、飲酒、嚼檳榔、hs-CRP分組、合併症數量、原發腫瘤位置、癌症分期、放射劑量以及患者是否接受輔助化療等，兩組之間皆無顯著的不同。

在調整包括年齡、性別、原發腫瘤位置、輻射劑量和 hs-CRP 等共變因素後（表八），介入組發生潰瘍性口腔黏膜炎的風險顯著較對照組低（OR 0.066, 95% CI：0.007–0.644， $p = 0.019$ ）。此結果顯示，本研究使用之蔬果汁在降低潰瘍性口腔黏膜炎的發生率上具有明顯的效益。

#### 4.3.3 hs-CRP 與口腔黏膜炎級數變化之獨立相關性

以多變量線性迴歸分析頭頸癌患者在接受 CCRT 第 3 週及第 6 週後，臨床特性/hs-CRP與口腔黏膜炎分級變化之獨立相關性（表九）。在 CCRT 第 3 週，相較於對照組，介入組之口腔黏膜炎分級分數減少 0.464 分，但僅達到邊緣性統計差異（ $p = 0.080$ ），而癌症分期及 hs-CRP 在第 3 週與基線之變化量則無發現顯著相關。但在接受 CCRT 治療第 6 週後，介入組之口腔黏膜炎分級分數減少幅度顯著增加至 0.647 分（ $p = 0.038$ ），而 hs-CRP 在第 6 週與基線之變化量與口腔黏膜炎分數變化量亦未達顯著相關。上述資料顯示，蔬果汁介入對黏膜炎狀態之影響，可能 hs-CRP 並非其主要的介導路徑。

#### 4.4 口腔疼痛及口乾等營養影響症狀的變化

本研究評估兩組受試者於基線及 CCRT 第 6 週時口腔疼痛、口乾等營養影響症狀 (圖七 a, b) 的嚴重程度分數。口腔疼痛、口乾症狀的強度在基線時兩組並無差異。然而，在 CCRT 第 6 週時，我們發現兩組的分數皆顯著較基線高，顯示這些症狀隨著治療的進行而加重 ( $p < 0.001$ )，另外，介入組的口腔疼痛、口乾症狀強度皆低於對照組，可佐證蔬果汁在減緩口腔黏膜炎之效用。





## 4.5 營養素攝取量的變化

### 4.5.1 熱量及三大營養素攝取量

受試者的營養素來源，主要包括經口飲食(Oral food) 及口服營養補充配方(ONS)，以下針對熱量及三大營養素的攝取量 (表十) 進行比較分析。

總熱量 (圖八 a)、總脂質及總醣類攝取方面 (表十)，在基線、CCRT 第 6 週和 CCRT 後 1 個月，介入組與對照組的攝取量，兩組間皆無顯著差異。兩組在 CCRT 第 6 週時，與基線相比，熱量、脂質及醣類的攝取皆呈現顯著下降的情形 ( $p < 0.05$ )。CCRT 後 1 個月，與基線相比，介入組的熱量、脂質及醣類攝取可恢復至與基線的攝取量相似，然而，對照組則除了醣類外，熱量、脂質仍低於基線時的攝取量 ( $p < 0.05$ )。

總蛋白質攝取量方面 (表十)(圖八 b)，在基線、CCRT 第 6 週和 CCRT 後 1 個月，介入組與對照組的攝取量，兩組間皆無顯著差異。然而，在 CCRT 第 6 週及 CCRT 後 1 個月時，介入組的蛋白質攝取量皆維持與基線時相似，而對照組卻皆呈現顯著的下降 ( $p < 0.05$ )。CCRT 後 1 個月，兩組間之蛋白質攝取量雖無差異 ( $76 \pm 17 \text{ g vs } 70 \pm 16 \text{ g}$ ,  $p = 0.207$ )，但介入組可持續維持基線的攝取量，而對照組則仍低於基線時的攝取量。

綜整來說，經口飲食攝取的熱量及三大營養素，兩組受試者在 CCRT 期間皆顯著的降低，可見治療引起的副作用確實影響病人的進食功能，導致病人無法攝取達到建議量；然相較於對照組，介入組的熱量及三大營養素在 CCRT 後 1 個月可恢復至基線的攝取量，推測應與介入組之口腔黏膜炎及其他營養影響症狀程度較輕有關。



#### 4.5.2 熱量及蛋白質的來源差異

熱量攝取來源方面 (圖九 a)，兩組受試者在基線時約九成來自經口飲食，而 CCRT 第 6 週時，病人隨著口腔黏膜炎嚴重程度及治療副作用的增加，經口飲食在熱量來源的佔比降至約三成 (34% vs 34%)，而 ONS 則提高至六成以上 (66% vs 66%)。CCRT 後 1 個月，因口腔黏膜炎及治療副作用的改善，經口飲食在熱量來源的佔比提高接近八成 (78% vs 79%)，而 ONS 則降至約二成 (22% vs 21%)。

蛋白質攝取來源方面 (圖九 b)，介入組及對照組在基線時分別約九 (91%) 及八成 (83%) 來自經口飲食，而 CCRT 第 6 週時，經口飲食在蛋白質來源的佔比降至接近三成 (28% vs 27%)，而 ONS 則提高至七成以上 (72% vs 73%)。CCRT 後 1 個月，因口腔黏膜炎及治療副作用的改善，經口飲食在蛋白質來源的佔比提高至七成以上 (75% vs 77%)，而 ONS 則降至約二成 (25% vs 23%)。

ONS 在 CCRT 期間是病人重要的營養來源 (表十一)，可補充經口飲食攝取的不足，介入組及對照組在基線時，有使用 ONS 者分別為 36.0% 及 54.2%，主要使用 1-2 種配方產品；而 CCRT 第 6 週時，使用 ONS 者提高至 92.0% 及 100%，且兩組分別有 28.0% 及 12.5% 的個案使用 3-5 種 ONS 配方產品。CCRT 後 1 個月，仍有六成左右的的個案持續使用 ONS，其中各有一半的受試者使用 1-2 種配方產品。

此研究有部份個案使用麩醯胺酸 (glutamine) (表十一)，在基線、CCRT 第 6 週和 CCRT 後 1 個月，介入組與對照組的使用人數比例，兩組間皆無顯著差異；在 CCRT 第 6 週時，有最多的個案使用，介入組及對照組之使用人數分別為

26.9、29.2% ( $p = 0.860$ )，在 CCRT 後 1 個月，則僅約一成的受試者仍持續飲用。

此外，介入組和對照組受試者分別有 5 名 (19%) 和 6 名 (25%) 接受腸道營養方式 (管灌) 補充營養；僅對照組中有 2 名患者進行靜脈營養補充 (數據未顯示)。

### 4.5.3 蔬果汁及飲食蔬果攝取量

介入組額外提供受試者蔬果汁的飲用，其平均飲用量 (圖十) 顯示，在 CCRT 前 2 週平均約 507 mL/day，顯著較 CCRT 第 1 週 (589 mL/day) 為低，主要因蔬果汁冷藏宅配運送至個案家中，過程少部份有溢漏、漏送等情形所致。另外，隨著放射劑量的累積，病人口腔黏膜炎嚴重程度逐漸增加，CCRT 第 4 週起，蔬果汁的飲用量開始顯著的下降 (與第 1 週比較) ( $p < 0.05$ )，尤其是第 6、7 週 RT 療程結束時下降最多 ( $p < 0.01$ ;  $p < 0.001$ )。由於蔬果汁的供應於患者 RT 結束即停止，故 CCRT 第 7 週時，介入組中有 2 個個案於第 6 週完成 RT 治療 (60 Gy) 後即無再供應蔬果汁，而其他個案 ( $n=23$ ) 主要因口腔黏膜炎造成疼痛的影響，其中有 15 位個案 (65.2%) 表示無法喝完蔬果汁，5 位 (21.7%) 已沒有喝蔬果汁，扣除沒有飲用者後，計算每人平均飲用量為 357 mL/day。治療後期減少或停止飲用蔬果汁的病人，主要反應蔬果汁中的渣質造成口腔中潰瘍傷口的不適或吞嚥時有異物感，少數個案則表示會將渣質濾除再喝。

經口飲食中蔬果的攝取量 (表十)(圖十一)，在基線、CCRT 第 6 週和 CCRT 後 1 個月，介入組與對照組的攝取份數，兩組間皆相似。CCRT 第 6 週時，兩組的蔬果的攝取份量顯著的減少，且在 CCRT 後 1 個月，兩組皆未恢復至基線

的攝取份量 ( $p < 0.05$ )。另外，介入組則可從額外補充的蔬果汁中，增加蔬果的攝取份量，以每日平均飲用量為 357~589 mL 可額外增加 2.4~3.9 份蔬果攝取份量。由此可知，以新鮮蔬果攪打之蔬果汁對 HNC 病人接受 CCRT 期間，在增加蔬果及植化素的攝取上是一有效的方法。





## 4.6 體重變化及身體組成的改變

### 4.6.1 體重變化

體重減輕是癌症病人營養不良的重要指標之一，基線時，介入組及對照組受試者的體重 ( $70.9 \pm 14.3$  kg vs  $68.1 \pm 11.9$  kg) 及 BMI ( $25.6 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup> vs  $24.6 \pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup>) 並無顯著差異 (表五)。兩組受試者於 CCRT 治療前發生體重流失 (與經常體重比較) 之人數比例分別為 61.5% 及 66.7% ( $p = 0.706$ )，而 CCRT 療程結束時，更高達 96.2% 及 95.8% ( $p > 0.999$ )。

體位狀態分佈的分析結果顯示 (表十三)，在基線及 CCRT 第 6 週時，兩組受試者之體位狀態分佈，皆無顯著差異。基線時，主要以體重過重以上者 (BMI  $> 24$  kg/m<sup>2</sup>) 為最多，佔五成以上 (64.0% vs 50.0%)。CCRT 第 6 週時，體重在理想範圍者 (BMI 18.5~24.0 kg/m<sup>2</sup>) 及過重以上的分佈比例則稍有增減。

兩組受試者在 CCRT 療程中，隨著治療週數的增加，體重流失問題愈發嚴重 (圖十二)，相較於基線的體重，對照組於第二週開始體重減輕量即呈現顯著差異 ( $p = 0.013$ )，介入組則於第三週開始呈現顯著差異 ( $p = 0.002$ )，然兩組間則無顯著差異。若以 CCRT 第 6 週為切點，介入組及對照組分別體重減輕  $3.9 \pm 3.2$  kg vs  $4.1 \pm 2.9$  kg； $5.2 \pm 3.9\%$  vs  $5.9 \pm 4.0\%$ 。然因有八成以上的個案 RT 療程 (70 Gy) 至第 7 週才結束，故追蹤至第 7 週時發現，介入組及對照組分別減輕達  $5.3 \pm 4.0$  kg vs  $5.0 \pm 3.2$  kg； $7.1 \pm 4.9\%$  vs  $7.2 \pm 4.4\%$ 。若以 CCRT 期間體重流失 5% 做為切點，則介入組及對照組體重流失  $\geq 5\%$  分別佔 48.0%、62.5%，兩組間並無差異 (表十四)。

綜上可知，體重快速的流失是頭頸癌病人 CCRT 期間普遍且重要的問題，

雖然許多體重過重以上的病人可短期間內體重降至理想範圍內，但若減輕之體重主要來自肌肉質量，則將對後續預後造成負面之影響，故有進一步執行身體組成分析之必要性。



#### 4.6.2 介入組 CCRT 期間身體組成的改變

介入組有 23 位參與身體組成分析的檢測，但完成後測者為 21 位。檢測結果發現(附錄十)，受試者在 CCRT 結束後之體脂肪量、除脂重量、肌肉質量、骨骼肌質量及四肢骨骼肌質量等，皆呈現顯著的減少 ( $p < 0.05$ )。計算各變項的減少百分比 (圖十三)，其中體脂肪量減少達 13.4% 為最高，其次是左、右手臂的骨骼肌質量為 9.3%、9.1%，其他如除脂體重、肌肉質量、骨骼肌質量、軀幹肌肉量及左、右腿骨骼肌質量則各約 5% 左右。計算 CCRT 療程減少的總體重中，體脂肪量及除脂體重的佔比分別為 53.2% 及 46.8%，約各佔一半。

四肢骨骼肌質量指數 (ASMI)，參考亞洲肌少症共識會 (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) 2019 年提出的肌少症診斷標準，用 BIA 量測計算之 ASMI 男性  $< 7.0 \text{ kg/m}^2$ 、女性  $< 5.7 \text{ kg/m}^2$ ，即為低肌肉質量。我們發現介入組的受試者在基線時，即使 BMI 在理想體重範圍，仍有 37.5% 的個案 ASMI 低於標準，有低肌肉質量問題；且 CCRT 結束後，更高達 44.4% 理想體重的個案有低肌肉質量問題。

由此可知，頭頸癌病人 CCRT 治療期間減輕的體重中約有一半是除脂體重，而且若僅以 BMI 做為病人營養狀態的參考指標，可能會忽略病人肌肉質量不足的风险。



#### 4.7 高敏感度改良格拉斯哥預後評分比較

HS-mGPS 由反應全身發炎狀態的 hs-CRP 和反應營養狀況的 Alb 兩項指標所組成，評分為 0-2 分，分數愈高則發生癌症惡病質的風險較高及預後較差。

HS-mGPS 評分 (表十二) 為 0 分之人數比例，在基線時介入組及對照組分別為 68.0%、75.0%。CCRT 第 6 週時，人數比例下降至 44.0%、37.5%，評分 1 分的人數比例兩組皆達一半以上。CCRT 治療結束後一個月，發炎指標下降，故 HS-mGPS 評分 0 分之人數比例回升至 66.7%、66.7%，兩組受試者在三個時段點，組間皆無顯著的差異。

## 第五章 討論



### 5.1 新鮮蔬果汁具減輕口腔黏膜炎嚴重程度的效益

據我們所知，這是第一個臨床研究，證實每天飲用 600 mL 的新鮮攪打蔬果汁有助於減輕局部晚期頭頸癌患者 (stage III–IVB) 化放療期間造成的口腔黏膜炎嚴重程度 (圖五、六)。在多變量邏輯斯迴歸分析中，我們發現蔬果汁的介入具有降低潰瘍性口腔黏膜炎 (WHO 2-4 級) 發生風險的作用 (表八)。而且，我們也觀察到蔬果汁降低了患者口腔疼痛和口乾等營養影響症狀的強度 (圖七)，進一步證實此效益。


過去的文獻指出，頭頸癌患者接受 RT 總劑量達 60-70 Gy 者，都會出現一定程度的口腔黏膜炎，而且將近 85% 的患者會發生 3 或 4 級 (WHO) 的嚴重口腔黏膜炎，而口腔黏膜炎是晚期頭頸癌放化療的主要限制因素之一，其造成的口腔疼痛經常導致需要管灌給予腸道營養支持 (Peterson et al., 2015)。一項針對頭頸癌患者進行的回溯性調查研究，收案 204 位早期及局部晚期頭頸癌個案，其中 95 位接受 CRT，RT 的總劑量為 62-72 Gy，結果顯示，接受 CRT 的患者其發生口腔黏膜炎的風險顯著高於單獨接受 RT 的患者 (98% vs 85%;  $p = 0.002$ )；且其中  $OM \geq 2$  級 (Common Toxicity Criteria, version 2, CTC v. 2.0) (NCI 1999) 者佔約 93.7% (Elting et al., 2007)。我們的研究，收案對象為局部晚期頭頸癌接受 CCRT 的患者，RT 的總劑量為 60-70 Gy，對照組 OM 的發生率為 100%， $OM \geq 2$  級 (WHO) 者佔約 95.8%，與上述研究相似；而蔬果汁介入組則 OM 的發生率為 92.3%， $OM \geq 2$  級 (WHO) 者佔約 65.3% (圖五)，相較於上述研究為低，顯見蔬果汁的補充降低發生  $OM \geq 2$  級的機會。



## 5.2 新鮮蔬果汁減輕口腔黏膜炎的可能機轉

越來越多的證據顯示，ROS介導的促發炎級聯反應，在CCRT 誘導的 OM 發病機制扮演著核心的角色。化放療會使得細胞內 ROS 濃度升高造成組織損傷，隨後激活NF- $\kappa$ B上調促發炎細胞激素 (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6) 和應激反應基因如：環氧合酶 2 (COX-2) 和誘導型一氧化氮合酶 (iNOS)，這些都將持續的損傷口腔黏膜。促發炎細胞激素，尤其是 TNF- $\alpha$ ，進一步激活 NF- $\kappa$ B，然後增加免疫細胞如巨噬細胞產生促發炎細胞激素，導致信號放大的惡性循環，隨後發生黏膜潰瘍。在潰瘍階段，基底膜的保護屏障喪失，口腔細菌在潰瘍處定殖並刺激周圍細胞釋放細胞激素和趨化因子，這增加了更多的促發炎反應，進一步導致細胞凋亡和組織損傷 (Sonis 2009; Chen et al., 2020)。

依據 CCRT 誘導 OM 的病理生物學，植化素中的類胡蘿蔔素及多酚具有抗氧化、抗發炎、抗微生物、促傷口癒合等功能，可能具有防治 OM 的潛力 (Ferreira et al., 2022)。另外，攝取富含植化素的飲食，亦能影響口腔抗氧化狀態，達到保護口腔的功用，研究指出，食用蔬菜、水果和富含多酚的飲料後，部分的多酚可通過血液過濾出現在唾液中，而保持口腔內適當的氧化還原狀態對於防止過量 ROS 對黏膜的損傷則至關重要 (Siebert et al., 2011)。多酚是天然來源的抗氧化劑，可透過調節 NF- $\kappa$ B 信號通路，清除 ROS和RNS (reactive nitrogen species)、螯合金屬離子，降低氧化產生的傷害；此外，唾液還分泌唾液蛋白，包括免疫球蛋白或調節ROS/RNS生產的酵素，來保護口腔 (Schwartz et al., 2021)。飲食中的多酚與唾液蛋白，如黏蛋白 (mucin) 結合可以增加親脂性多酚 (lipophilic polyphenols, LPCs) 的溶解度，來增加其抗氧化活性；這些相互作用




可以使多酚在食用後留在口腔中數小時的時間以提高氧化清除能力 (oxidant scavenging abilities, OSA) (Ginsburg et al., 2012)。Ginsburg 等人 (2012) 表示，多酚對口腔表面的親合力很高，富含多酚的飲料含在口腔中非常短的時間 (30 秒) 後，唾液即可在口腔中非常緩慢且持久的釋放多酚 (Ginsburg et al., 2012)。由此可見，口腔表面結合的多酚可以作為“緩釋裝置”(slow release devices)，也可以作為抗氧化劑的儲存庫，可能有助於增強口腔的氧化還原狀態和能力，以應對過量 ROS 的不利影響 (Lee et al., 2004)。

雖然我們的研究並未檢測受試者血液或唾液中的氧化還原指標，但在營養影響症狀中，我們觀察到兩組在口乾症狀的發生率雖然沒有顯著差異 (附錄七)，但症狀的強度上，蔬果汁介入組明顯低於對照組 (圖7b) ( $p < 0.01$ )，這似乎與上述研究表示植化素對口腔具保護功能的結果一致，而其相關機轉路徑需要更多的研究來加以證實。

### 5.3 急性期蛋白 hs-CRP 隨著口腔黏膜炎的嚴重程度而上升

化放療引起的急性口腔黏膜炎，由要因組織的損傷，導致增加促發炎細胞激素的釋放，觀察急性期蛋白 (acute phase proteins, APP) 的變化可能反映發炎反應的強度 (Powanda et al., 2021)。急性期蛋白中的 CRP 反應迅速，其濃度可在發炎過程啟動後數小時內顯著增加 1000 倍 (Sproston & Ashworth, 2018)。Ki 等人 (2009) 針對 40 位頭頸癌接受 RT 的患者 (排除同時接受 CT 者) 的觀察發現，患者血液中 CRP 的平均濃度顯著隨著 RT 分次治療次數及口腔黏膜級數的增加而上升，且在 RT 療程結束後 CRP 的濃度亦隨著下降 (Ki et al., 2009)。



Mohammed等人 (2012)，對 62 位頭頸癌接受 RT 或CCRT患者，進行急性期蛋白質每週檢測，結果發現 CRP 濃度在治療的第 6 週顯著增加，並在第 8 週時繼續達到最大值，與基線相比高出 3.4 倍 (Mohammed et al., 2012)。

我們的研究，也發現相似的結果，所有受試者之 hs-CRP 平均濃度顯著隨著口腔黏膜級數的增加而上升 (圖四)；兩組受試者 CCRT 第 6 週時之hs-CRP 皆顯著較基線時上升，且 CCRT 後 1 個月，hs-CRP已降至與基線無差異 (表六)。CCRT第 6 週時，潰瘍性 (WHO 2-4 級) 口腔黏膜炎患者其hs-CRP 的濃度亦較非潰瘍性 (WHO 0-1 級) 患者為高 (表七)。綜上所述，急性期蛋白 hs-CRP 的濃度與 OM 的發展呈現正相關。

然而，我們的研究中，蔬果汁介入組在CCRT第 6 週時，雖然其 OM 的嚴重程度較對照組輕，但兩組的 hs-CRP 濃度卻沒有差異，這意味著補充蔬果汁以減輕 OM 的發展，可能不是透過調節促發炎介質 hs-CRP 的產生來介導的，未來需要更多的研究來進一步探索相關機制。

#### 5.4 新鮮蔬果汁介入可改善 CCRT 後營養素的攝取量

頭頸癌患者在診斷時和治療開始前就經常有營養不良情形，化放療會導致味覺改變或喪失、口腔黏膜炎、口乾、吞嚥困難、疲勞、噁心和嘔吐等症狀，加重營養不良的問題，應使用營養諮詢和口服營養補充品 (ONS) 來增加飲食的攝取量，以防止與治療相關的體重減輕和放射線治療的中斷。接受化放療的頭頸癌患者需要進行早期和定期的營養評估和介入，並且營養師需要針對每位患者的需求提供個別化的營養照護 (Bossola, 2015)。頭頸癌在 1 個月內非預期體



重減輕 > 5% 或每週 > 1-2% 是營養不良的指標，這與住院和治療中斷有關 (Kang et al., 2016)。

一項前瞻性隨機臨床試驗，針對 40 位頭頸癌接受放射線治療的患者，按癌症分期、分層將患者隨機分為 2 組，除了常規飲食及個別化營養諮詢外，介入組提供營養支持。RT 結束時，介入組的熱量攝入 ( $1691 \pm 301$  kcal) 顯著高於對照組 ( $1066 \pm 312$  kcal,  $p < 0.05$ )；以間接熱量測量法 (indirect calorimetry) 測量的患者的熱量消耗，兩組分別為  $1673 \pm 279$  kcal/day、 $1490 \pm 298$  kcal/day，頭頸癌患者放療期間營養狀況逐漸下降，而對患者進行營養介入可改善營養狀態 (Kang et al., 2016)。

我們的研究，兩組受試者皆於 CCRT 前接受營養諮詢提供個別化的飲食指導，之後定期每週電話追蹤 1 次。兩組個案經口正餐飲食 (oral food) 的攝取量 (表十) 在 CCRT 第 6 週時降至最低，隨著治療結束逐漸的回升，即使至 CCRT 後 1 個月，仍未回復至基線時的攝取量。ONS 在治療期間發揮重要的角色，補充經口正餐飲食的不足 (圖九)，在 CCRT 第 6 週時，甚至佔每日熱量、蛋白質來源的六、七成以上。CCRT 第 6 週時，將經口正餐飲食加上 ONS 的補充，介入組及對照組的總熱量攝取量分別為  $1774 \pm 260$  kcal/day、 $1689 \pm 299$  kcal/day，皆較上述試驗以間接熱量測量法測得的患者實際消耗量為高，佐證了營養師早期介入及定期追蹤的效益。


另外，我們發現蔬果汁介入組在 CCRT 第 6 週及 CCRT 後 1 個月蛋白質的攝取量皆可維持與基線一致的量，而對照組則此兩時間點蛋白質的攝取量皆低於基線 (圖八 b)。再則，介入組在 CCRT 後 1 個月其每日總熱量、總醣



類及總脂肪的攝取量已可回復到與基線相似的量，而對照組則除了總醣類外，仍顯著低於基線。綜合上述，我們推論可能與蔬果汁減輕了口腔黏膜炎，讓介入組的口腔功能相對較佳的關係所致。


## 5.5 蔬果汁介入可能具改善除脂體重流失之潛能

監測體重是頭頸癌病人重要的營養狀態評估方式，患者於治療期間體重流失與存活率有顯著相關性 (Ghadjar et al., 2015)。Lee 等人 (2019) 於臺灣某醫學中心針對接受 RT 治療的 101 位頭頸癌病人的研究，其中晚期頭頸癌佔約 90%，且採預防性管灌 (prophylactic tube feeding) 的個案佔 17.8%，研究結果顯示，潰瘍性口腔黏膜炎 (WHO grade  $\geq 2$ ) 的發生率為 96%，受試者的體重從 RT 開始到結束，共減少 4.81 kg，且 RT 結束到結束後 1 個月期間則繼續減少 1.04 kg，治療期間採反應性管灌者 (reactive tube feeding) 為 22.8%；且營養影響症狀及口腔黏膜炎的嚴重程度愈高則 RT 期間體重減輕更多 (Lee et al., 2019)。與該研究相比較，我們的研究受試者為晚期頭頸癌患者，CCRT 前受試者皆為經口進食，從 CCRT 前到 CCRT 結束介入組及對照組體重減輕分別為  $5.3 \pm 4.0$  kg、 $5.0 \pm 3.2$  kg，與上述研究體重減輕的結果具有一致性，且治療期間採反應性管灌者，介入組和對照組受試者分別有 5 名 (19%) 和 6 名 (25%)，比例上雖與上述研究相似，但是總採用管灌的人數我們的研究個案相對比較少。而在 RT 結束時，潰瘍性口腔黏膜炎的發生率上，我們研究的對照組 (95.8%) 與上述研究 (96%) 一致，而蔬果汁介入組則為 65.3%，加強了蔬果汁具有減緩 OM 效用之可信度。



比較患者體重減輕的百分比，根據 Trotti 等人 (2003) 系統性回顧的文章指出，頭頸癌病人體重減輕大多在 6-12% 之間。Neoh 等人 (2020) 在治療結束時 (68%)，HNC 中嚴重體重減輕 (>5%) 的發生率很高。Zhao 等人 (2015) 進行的另一系統性回顧研究 (22篇觀察性的研究，納入6159個個案) 提出了：癌症晚期、治療前 BMI 較高及採用 CCRT 治療方式等 3 個具證據力的指標，可預測體重流失 (Zhao et al., 2015)。頭頸癌晚期的患者經常接受外科手術、放射線和化學療法合併治療方式，增加 OM 的發生率、口乾和吞嚥困難等問題，繼而引起嚴重的體重減輕 (Qiu C., et al. 2011; Shen LJ., et al. 2013)。頭頸癌病人治療前 BMI 較高是治療期間體重減輕的重要預測因素，許多研究發現，體重過重或肥胖的病人，其體重減輕情形明顯大於正常體重者 (Ottosson S., et al. 2013; Qiu C., et al. 2011; Silander E., et al. 2013)。可能是對於 BMI 較低的患者，通常開始治療時較容易接受管灌餵食，所以，反而可降低體重減輕的情形 (Ottosson S et al., 2013)。反觀我們的研究，我們的受試者 RT 療程期間體重減輕分別為 7.1、7.2%，與大部份的研究具一致性。

除了體重流失外，更需關注的是肌肉減少的問題，Silver 等人 (2007) 針對 18位晚期頭頸癌病人的研究發現，頭頸癌的病人 CCRT 後1個月其瘦體組織 (lean body mass, LBM) (即肌肉量) 減少  $6.8 \pm 4.0$  kg ( $p < .0001$ )，且此肌肉流失量佔總減輕體重的 71.7%，即使這些個案每日蛋白質攝取量達 1.2 g/kg，且熱量及氮的比值 (calorie to nitrogen ratio) 並無顯著的改變，LBM 的減少顯著來自全身的各部位肌肉的減少，如：手臂、腿和軀幹等 (Silver et al., 2007)。另外，該研究亦指出在 CRT 結束時，個案血液中發炎指標 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  的濃




度並無統計上顯著的改變。此研究表示，在短短的 11 週中，病人體重減輕 6.8 公斤，且其中 71.7% 是 LBM 的流失，且若使用體重或 BMI 作為頭頸癌病人的營養指標，並無法顯示身體組成改變的情形 (Silver et al., 2007)。

比較我們的研究，我們觀察到很有趣的現象，從蔬果汁介入組個案的身體組成分析中 (附錄十)，體脂肪的減少 3.2 kg (13.4%) 是最多的 (圖十三)，肌肉量 (muscle mass) 減少 2.8 kg (5.5%)，骨骼肌減少 1.9 kg (6.3%)，且身體各部位的骨骼肌皆有減少。計算流失的總體重中肌肉量、脂肪的佔比為 46.8、53.2%，肌肉流失佔比低於上述研究的結果 (71.7%)。然此結果是否與受試者飲用富含植化素的蔬果汁有關，其可能的相關機轉，皆需要未來進行更多的臨床研究來確認其效用。再者，我們也發現，在基線及 CCRT 結束時，受試者即使 BMI 在理想體重範圍，然已經有 37.5、44.4% 的個案其 ASMI 低於亞洲肌少症共識會 (AWGS) 對於肌肉質量的建議標準，這些個案是需要注意及持續的追蹤。

綜合以上可知，對於晚期頭頸癌、接受 CCRT 治療的病人，應密切監測體重變化，即使病人是屬於體重過重或肥胖，仍應避免體重快速下降。由於患者會出現 LBM、FFM 和骨骼肌的顯著減少，因此，建議將身體組成分析納入頭頸癌病人治療的常規照護的一部分，且應在整個治療前、中、後不同時期定期的進行檢測，以提供醫療營養照護計畫重要的參考指標。

## 5.6 新鮮蔬果汁是一種安全且經濟的照護策略

頭頸癌治療導致之副作用，常需醫療介入處置，尤其是 OM 問題的照護，



包括疼痛治療、鼻胃管或胃造口管的放置或靜脈營養等，及因感染而導致的非計劃住院都會增加醫療費用。Elting 等人 (2007) 調查結果表示，與沒有 OM 的患者相比，CCRT 誘導的 1-2 級和 3-4 級 OM 分別需要增加 2,200-2,400 美元和 4,600-4,900 美元的醫療照護成本 (Elting et al., 2007)。Nonzee 等人 (2008) 則指出，CCRT 誘導的 OM 其所需醫療費用，約每名頭頸癌接受治療的患者 17,000 美元 (Nonzee et al., 2008)。在我們的研究中，準備 8 週蔬果汁的食材總費用約為 47 美元，若指導照顧家屬在家自行依食品衛生安全的流程製作，則可減少醫療及專業人力成本的支出，相對來說是一經濟的照護策略。

## 第六章 結論、限制與建議



### 6.1 結論

綜合本研究的結果，我們歸納了下列幾點結論：

#### 6.1.1 多種蔬菜、水果攪打的新鮮蔬果汁，富含總多酚和類胡蘿蔔素

經營養師專業設計，使用臺灣果菜市場四季易取得且具養生概念之 12 種蔬菜、水果，依標準作業流程攪打的新鮮蔬果汁，每 100 mL 總多酚含量為  $65 \pm 2$  mg 沒食子酸當量 (GAE)，主要的類胡蘿蔔素為 $\beta$ -胡蘿蔔素 ( $10.3 \pm 0.3$  mg)、茄紅素 ( $29.3 \pm 0.3$  mg) 及玉米黃質 ( $3.7 \pm 0.1$  mg)。介入組受試者每天提供 600 mL 的新鮮蔬果汁，可提供 2 份的蔬菜及 2 份的水果的份量，介入組於 CCRT 期間平均飲用量為 357~589 mL/day，在不影響患者總熱量攝取之下，可有效增加蔬果及植化素的攝取量。

#### 6.1.2 蔬果汁可減緩口腔黏膜炎嚴重度及降低潰瘍性口腔黏膜炎風險

本研究在 CCRT 的第 3 週及第 6 週，介入組的口腔黏膜炎嚴重程度顯著皆較對照組為輕；在 CCRT 第 6 週時，潰瘍性口腔黏膜炎 (WHO 2-4 級) 的發生率介入組亦較低。在多元邏輯斯迴歸分析中，我們觀察到介入組其潰瘍性口腔黏膜炎 (WHO 2-4 級) 的發生風險顯著低於對照組。在口腔疼痛及口乾等營養影響症狀方面，在 CCRT 第 6 週時介入組的症狀強度顯著低於對照組，可佐證兩組口腔黏膜炎嚴重程度的差異。故整體而言，蔬果汁的介入可有效減緩口腔黏膜炎嚴重度及發生的風險。



### 6.1.3 口服營養補充品是頭頸癌患者治療期間重要的營養素來源

兩組受試者在CCRT第6週時，三大營養素攝取量除了 VFJ 組受試者的蛋白質攝取量維持不變外，其他皆呈現顯著的下降。然蔬果汁在維持個案蛋白質攝取量之間的關係，需要更進一步的研究。CCRT 第 6 週時，兩組受試者經口服營養補充品來源的熱量及蛋白質分別佔總熱量及總蛋白質的六成及七成以上，而其中使用均衡營養補充配方的佔比皆高達九成以上。而麩醯胺酸配方的使用比率，兩組在基線及 CCRT 第 6 週皆沒有顯著的差異。在治療開始前，營養師執行個別飲食衛教時，即指導受試者治療過程可能發生影響攝食的毒性副作用及相關飲食因應策略，並教導受試者口服營養補充品的正確使用方式，非常的重要。

### 6.1.4 頭頸癌患者同步化放療造成體重減輕及身體組成的顯著改變

兩組受試者CCRT療程結束時，體重減輕平均約 5 kg，體重流失百分比平均約 7%，兩組間體重下降幅度相同；然而 CCRT 期間體重減輕  $\geq 5\%$  以上者，介入組及對照組分別為 46.2% 及 62.5%，對照組發生非預期體重減輕的比率似乎較介入組為高，雖統計上未呈現顯著差異。另外，針對介入組進一步的身體組成分析檢測結果發現，CCRT 療程結束時，受試者的體脂肪重、除脂體重、肌肉重及骨骼肌重等皆明顯的下降，且體脂肪重下降的比率為最高。而在減輕的體重中，體脂肪重及除脂體重約各佔一半。再者，在基線及CCRT療程結束時，BMI 介於理想範圍的受試者中，亦分別有高達四成及六成以上的患者其骨骼肌質量指數低於亞洲肌少症的標準。由此可知，應將身體組成分



析檢測納入頭頸癌患者照護的常規監測項目，並積極擬訂營養照護策略，以降低日後發生失能的風險。

### 6.1.5 新鮮製作的蔬果汁是一種健康、安全、經濟和有效的飲食策略

本研究之蔬果汁使用生鮮蔬果製作，受試者之順從度佳，且並無發生感染、發燒等相關之不良反應。雖然食材使用多項傳統中醫寒/涼屬性之蔬果，但對於接受化放療致體內引發發炎反應之病人，可能有抗發炎及解毒的作用，再者，VFJ 組受試者治療期間飲用蔬果汁，亦無反應因飲用蔬果汁發生腹瀉情形。另外，相較於治療引起口腔黏膜炎所延生的醫療照護成本，估算蔬果汁食材成本 9 週僅需約1800元，且製作方法簡單，可指導病人家屬在家自行製備飲用，在減緩口腔黏膜炎嚴重度上，是一經濟和有效的飲食策略。

## 6.2 研究限制

### 6.2.1 研究對象

本研究不是採隨機分組方式，主要原因為收案時，大多數病人表達希望加入蔬果汁介入組，造成隨機分派的困難，所以，改以準實驗設計，先收案介入組，再收案對照組。再者，本研究收案之受試者中僅有一位是早期 HNC 病人 (stage II)，為減少研究個案基本特徵之異質性，故排除此早期個案，僅納入局部晚期 (stage III-IVB) 頭頸癌病人進行統計分析。另外，因本研究期觀察蔬果汁介入對口腔黏膜炎之影響，收案時以口腔黏膜狀態正常者為主要對象，故受試者中僅二位是口腔癌之個案，與臺灣頭頸癌患者中口腔癌之佔



比最高有所不同，建議未來可擴展研究之取樣數及範圍，以進一步瞭解蔬果汁於不同期別及癌症部位之成效。

### 6.2.2 研究方法

介入組受試者 CCRT 期間，每日至醫院接受放射線治療時，會向腫瘤專科護理師領取 2 杯蔬果汁，雖然營養師每週打電話詢問確認其飲用量，然未測量受試者血液中多酚或類胡蘿蔔素的濃度，以確定蔬果汁的實際飲用量或生物利用率。另外，我們未進行介入組個案對蔬果汁飲用的滿意度及治療之味覺改變是否影響其飲用量的調查，未來可做為蔬果汁設計之參考。

在氧化壓力及發炎反應方面，除了 hs-CRP 外，未檢測受試者血清或唾液中的抗氧化酶活性、氧化壓力指標及促發炎反應相關細胞激素，以確定蔬果汁減輕口腔黏膜炎的可能機轉。再者，治療期間病人因口腔黏膜炎引起的疼痛，未蒐集止痛藥物之醫囑開立情形，以評估蔬果汁是否可透過減輕口腔黏膜炎的嚴重程度，對止痛藥物之使用情形產生影響。另外，本研究為跨院執行，身體組成分析在北市聯醫仁愛院區進行檢測，對照組因未飲用蔬果汁，缺乏動機至仁愛院區完成檢測，僅介入組 21 位受試者完成檢測，故只能進行單組治療前、後測量的差異比較，建議上述幾點未來仍需進一步研究。

### 6.2.3 追蹤期

本研究受經費限制，蔬果汁僅提供至 CCRT 治療結束即停止供應，然而口腔黏膜炎通常於治療結束後 1-4 週才慢慢恢復正常，建議未來研究可進一

步延長蔬果汁的介入時間，以驗證蔬果汁對 CCRT 完成後口腔黏膜炎恢復狀態及身體組成變化的長期影響。



## 6.3 建議

### 6.3.1 多種類食材的蔬果汁及衛生安全操作可提供健康最大的利益

本研究之蔬果汁依營養師設計的標準食譜製作，以確認研究之效益，然建議個案可依自己的喜好及適應性進行多元化食材的選擇及調整，或設計數種蔬果汁食譜循環使用。雖然市面上有很多天然攪打的蔬果汁，但需確認其使用新鮮洗淨的蔬果，且特別注意其製備流程的衛生操作及保存方式，以預防病人化放療期間因免疫力下降，發生食源性感染的風險。

### 6.3.2 頭頸癌患者需營養師早期介入及定期追蹤

因為腫瘤生長部位及化放療的損傷，比其他部位癌症更容易影響食物的攝取，且治療前需接受口腔檢查與牙齒治療甚或拔牙，影響咀嚼能力，導致營養不良。所以，營養師指導個案及家屬調整飲食質地，以獲取適當的營養非常重要，而蔬果汁相較於固體的蔬果更容易進食，是增加植化素攝取的有效方式。

### 6.3.3 市售口服營養補充配方需經營養師專業評估建議

頭頸癌患者化放療期間應以攝取高熱量、高蛋白為主要的營養目標，以修復被破壞的組織，當個案因治療副作用逐漸減少飲食攝取量時，口服營養補充品則是重要的營養替代來源，市售口服營養補充品種類繁多，營養素含量各

有差異不同，需經營養師專業評估，依個案飲食攝取狀況提出建議。蔬果汁的熱量及蛋白質含量相對較低，在飲用時若排擠到其他主要熱量及蛋白質來源食物的攝取，則需適時的調整，避免加個案重營養不良問題。



#### 6.3.4 建議將身體組成分析檢測納入頭頸癌病人的照護常規監測項目

頭頸癌病人**通常**確診時大多已為晚期，體內的代謝異常已存在一段時間，許多個案治療前即已發生骨骼肌質量不足問題，尤其是治療後更為嚴重，而身體質量指數並無法真正反應個案的身體組成改變之情形。建議將身體組成分析檢測納入頭頸癌病人的照護常規監測項目，並將預防肌少症納入個案的團隊照護計畫中，以降低個案未來發生失能的風險。

表五、研究個案的基本特徵

Table 5. Demographic and clinical characteristics of the study patients at baseline

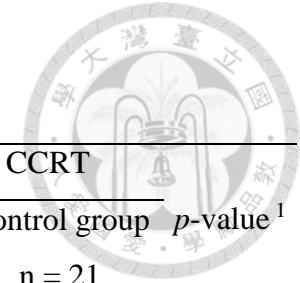
Characteristics	VFJ group n = 25	Control group n = 24	p-value
Age (years)	47.6 ± 9.5	51.2±7.5	0.147
Age distribution, n (%)			0.604
< 40	5 (20.0)	3 (12.5)	
40-60	18 (72.0)	17 (70.8)	
> 60	2 (8.0)	4 (16.7)	
Sex, n (%)			> 0.999
Male	21 (84.0)	21 (87.5)	
Female	4 (16.0)	3 (12.5)	
Body weight (kg)	70.9 ± 14.3	68.1 ± 11.9	0.454
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 ± 4.5	24.6 ± 3.3	0.341
Education, n (%)			0.702
High school or lower	20 (80.0)	21 (87.5)	
Collage or higher	5 (20.0)	3 (12.5)	
Cigarette smoking status, n (%)	14 (56.0)	18 (75.0)	0.162
Alcohol consumption, n (%)	10 (40.0)	10 (41.7)	0.906
Betel nut chewing, n (%)	10 (40.0)	10 (41.7)	0.906
Cormobidities, n (%)			> 0.999
2 conditions	2 (8.0)	2 (8.3)	
1 condition	5 (20.0)	5 (20.8)	
none	1 ( 72.0)	17 (70.8)	
Primary tumor locaton, n (%)			0.573
Oral cavity	1 (4.0)	1 (4.2)	
Pharyngeal	21 (84.0)	20 (83.3)	
Laryngeal	0 (0)	2 (8.3)	
Others*	3 (12.0)	1 (4.2)	
Cancer stage, n (%)			0.131
Stage III	1 (4.0)	6 (25.0)	
Stage IVA	15 (60.0)	12 (50.0)	
Stage IVB	9 (36.0)	6 (25.0)	
Radiotherapy type, n (%)			> 0.999
VMAT	20 (80.0)	21(87.5)	
IMRT	1(4.0)	0(0)	
Tomotherapy	4(16.0)	3(12.5)	

表五、研究個案的基本特徵(續)

Table 5. Demographic and clinical characteristics of the study patients at baseline (continued)

Characteristics	VFJ group n = 25	Control group n = 24	<i>p</i> -value
Total radiation dose, n (%)			0.509
60 Gy	2 (8.0)	0 (0)	
66 Gy	2 (8.0)	1 (4.2)	
70 Gy	21 (84.0)	23 (95.8)	
Neoadjuvant chemotherapy, n (%)	23 (92.0)	18 (75.0)	0.138

Data are presented as mean  $\pm$  SD or n (%). A t-test or chi-squared test (Fisher's exact test was used when  $n < 5$ ) was used to test the differences between VFJ and control groups at baseline.  $p < 0.05$  was considered statistically significant. \*The primary tumor location category "Others" included parotid cancer ( $n = 2$ ) and sinonasal cancer ( $n = 1$ ) in the VFJ group and maxillary sinus cancer ( $n = 1$ ) in the control group. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice; VMAT, volumetric modulated arc therapy; IMRT, intensity modulation radiation therapy; Gy, gray.



表六、介入組及對照組 CCRT 治療期間及治療後血液生化數值差異

Table 6. Effects of vegetable and fruit juice supplementation on laboratory values between VFJ and control groups

Variables	Baseline			Week 6 of CCRT			1-month after CCRT		
	VFJ group n = 25	Control group n = 24	<i>p</i> -value <sup>1</sup>	VFJ group n = 25	Control group n = 24	<i>p</i> -value <sup>1</sup>	VFJ group n = 24	Control group n = 21	<i>p</i> -value <sup>1</sup>
WBC (/mm <sup>3</sup> )	5882 ± 2284	5236 ± 2485	0.348	4804 ± 1759**	4253 ± 1326*	0.254	5381 ± 3710	4316 ± 1299	0.280
TLC (/mm <sup>3</sup> )	1459 ± 529	1580 ± 862	0.554	474 ± 263***	495 ± 308***	0.803	899 ± 489**	776 ± 360***	0.400
Alb (g/dL)	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.4	0.879	4.2 ± 0.3	4.1 ± 0.3	0.374	4.2 ± 0.3	4.1 ± 0.3	0.790
CHOL (mg/dL)	221 ± 51	209 ± 44	0.437	203 ± 55	200 ± 37	0.881	205 ± 43	195 ± 42	0.421
BUN (mg/dL)	20.9 ± 8.3	18.8 ± 5.6	0.315	21.9 ± 9.2	20.9 ± 7.5	0.659	17.7 ± 6.4	18.3 ± 7.1	0.873
CREA(mg/dL)	1.07 ± 0.21	1.12 ± 0.20	0.380	1.14 ± 0.29	1.09 ± 0.21	0.498	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.317
hs-CRP (mg/dL)	0.61 ± 1.22	0.34 ± 0.84	0.224	2.05 ± 3.54*	1.55 ± 2.56**	0.857	1.00 ± 2.25	0.52 ± 1.20	0.492

Data are means ± SD. <sup>1</sup>A t-test or Mann-Whitney U test was used to examine the differences of laboratory values between VFJ and control groups at baseline, week 6 of CCRT, and 1-month after CCRT. \*A paired t-test or Wilcoxon signed-rank test for paired comparisons of the laboratory values at week 6 of CCRT and 1-month after CCRT vs baseline. *p* < 0.05; \**p* < 0.05; \*\**p* < 0.01; \*\*\**p* < 0.001 were considered statistically significant. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; WBC, white blood cell; TLC, total lymphocyte count; Alb, albumin; CHOL, total cholesterol; BUN, blood urea nitrogen; CREA, creatinine; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; VFJ, vegetable and fruit juice.

表七、單變量分析評估 CCRT 第 6 週時非潰瘍性和潰瘍性口腔黏膜炎兩組個案的社會人口學、臨床因素的相關性

Table 7. Univariate analysis to assess associations of socio-demographic, clinical, and treatment factors of 49 patients with HNC between non-ulcerative and ulcerative oral mucositis groups at week 6 of CCRT

Variables	Oral mucositis by the WHO score		<i>p</i> -value
	Grade 0–1	Grade 2–4	
	(Non-ulcerative)	(Ulcerative)	
Age (years)	47.0 ± 11.4	49.9 ± 7.9	0.347
BW loss (%)	-3.8 ± 3.6	-6.0 ± 4.0	0.117
Sex, n (%)			0.620
Male	8 (19.0)	34 (81.0)	
Female	2 (28.6)	5 (1.4)	
Smoking history, n (%)			0.285
Yes	5 (15.6)	27 (84.4)	
No	5 (29.4)	12 (70.6)	
Drinking history, n (%)			0.496
Yes	3 (15.0)	17 (85.0)	
No	7 (24.1)	22 (75.9)	
Betel nut use history, n (%)			0.496
Yes	3 (15.0)	17 (85.6)	
No	7 (24.1)	22 (75.9)	
Comorbidities, n (%)			0.330
2 conditions	2 (50.0)	2 (50.0)	
1 condition	2 (20.0)	8 (80.0)	
None	6 (17.1)	30 (82.9)	
Primary tumor location, n (%)			0.336
Oral cavity	0	2 (100.0)	
Pharyngeal	8 (19.5)	33 (80.5)	
Laryngeal	0	2 (100.0)	
Others	2 (50.0)	2 (50.0)	
Cancer stage, n (%)			0.885
III	1 (14.3)	6 (85.7)	
IVA	5 (18.5)	22 (81.5)	
IVB	4 (26.7)	11 (73.3)	

表七、單變量分析評估 CCRT 第 6 週時非潰瘍性和潰瘍性口腔黏膜炎兩組個案的社會人口學、臨床特性的相關性(續)

Table 7. Univariate analysis to assess associations of socio-demographic, clinical, and treatment factors of 50 patients with HNC between non-ulcerative and ulcerative oral mucositis groups at week 6 of CCRT (continued)

Variables	Oral mucositis by the WHO score		<i>p</i> -value
	Grade 0–1 (Non-ulcerative)	Grade 2–4 (Ulcerative)	
Total radiation dose, n (%)			0.698
60 Gy	0	2 (100.0)	
66 Gy	1 (33.3)	2 (66.7)	
70 Gy	9 (20.5)	35 (79.5)	
Neoadjuvant chemotherapy, n (%)			0.659
Yes	8 (19.5)	33 (80.5)	
No	2 (25.0)	6 (75.0)	
Hs-CRP (week 6), n (%)			0.279
≤ 0.3 mg/dL	6 (30.0)	14 (70.0)	
> 0.3 mg/dL	4 (13.8)	25 (86.2)	
Group, n (%)			0.011
VFJ	9 (36.0)	16 (64.0)	
Control	1 (4.2)	23 (95.8)	

Data are presented as mean ± SD or n (%). A t-test or chi-squared test (Fisher's exact test was used when  $n < 5$ ) was used to test differences between oral mucositis grade 0–1 and grade 2–4 subjects.  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; BW, body weight; Gy, gray; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; HNC, head and neck cancer; VFJ, vegetable and fruit juice; WHO, World Health Organization.

表八、多變量邏輯斯迴歸分析檢測與潰瘍性口腔黏膜炎（WHO 2-4 級）相關的獨立風險因素

Table 8. Multivariate logistic regression analysis was used to detect the independent factors associated with ulcerative oral mucositis (WHO grade 2–4)

Variables	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> -value
Group (vs. control)	0.066	0.007–0.644	0.019
Sex (vs. Male)	0.760	0.086–6.691	0.805
Primary tumor location (vs. Oral)	0.402	0.069–2.352	0.312
Total radiation dose (vs. 60 Gy)	0.159	0.002–10.358	0.388
hs-CRP (vs. $\leq 0.3$ mg/dL)	2.151	0.402–11.524	0.371

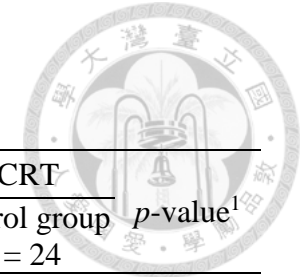
$p < 0.05$  was considered statistically significant. Abbreviations: WHO, World Health Organization; CI, confidence interval; Gy, gray; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; BMI, body mass index.

表九、CCRT 第 3 週及第 6 週臨床特性、hs-CRP 與口腔黏膜炎分級分數變化之相關性

Table 9. Independent associations between clinical characters/hs-CRP and mucositis using multiple linear regression

Variables	△Mucotitis score (CCRT week 3-baseline)		△Mucotitis score (CCRT week 6-baseline)	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
Gender	-0.038 (0.277)	0.769	0.072 (0.435)	0.610
Cancer Stage	-0.034 (0.291)	0.799	0.095 (0.457)	0.521
Treatment groups VFJ vs Control	-0.420 (0.201)	0.003	-0.332 (0.315)	0.026
△ hs-CRP	0.394 (0.041)	0.003	0.250 (0.049)	0.078

Data are means ± SD. P < 0.05 is considered significant different. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy. hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; VFJ, vegetable and fruit juice.



表十、比較兩組受試者營養素攝取量之差異

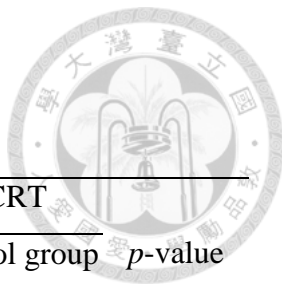
Table 10. Comparison of nutrients intake between VFJ and control groups

Variables	Baseline			Week 6 of CCRT			1-month after CCRT		
	VFJ group n = 25	Control group n = 24	<i>p</i> -value <sup>1</sup>	VFJ group n = 25	Control group n = 24	<i>p</i> -value <sup>1</sup>	VFJ group n = 25	Control group n = 24	<i>p</i> -value <sup>1</sup>
<b>Dietary (Oral food)</b>									
Protein (g)	67 ± 12	67 ± 24	0.529	22 ± 24 <sup>***</sup>	18 ± 21 <sup>***</sup>	0.458	54 ± 20 <sup>**</sup>	52 ± 23 <sup>*</sup>	0.976
Fat (g)	70 ± 13	72 ± 24	0.410	21 ± 25 <sup>***</sup>	18 ± 22 <sup>***</sup>	0.686	52 ± 20 <sup>**</sup>	53 ± 25 <sup>**</sup>	0.818
Carbohydrate (g)	207 ± 35	195 ± 69	0.631	56 ± 59 <sup>***</sup>	59 ± 65 <sup>***</sup>	0.911	165 ± 53 <sup>***</sup>	159 ± 67 <sup>*</sup>	0.912
Energy (kcal)	1721 ± 250	1698 ± 564	0.834	500 ± 543 <sup>***</sup>	472 ± 510 <sup>***</sup>	0.573	1345 ± 447 <sup>***</sup>	1315 ± 568 <sup>*</sup>	0.795
<b>Sppliment (ONS)</b>									
Protein (g)	8 ± 13	15 ± 22	0.201	56 ± 29 <sup>***</sup>	48 ± 28 <sup>**</sup>	0.339	22 ± 27 <sup>**</sup>	18 ± 26	0.498
Fat (g)	2 ± 4	4 ± 14	0.611	31 ± 21 <sup>***</sup>	30 ± 25 <sup>***</sup>	0.870	16 ± 21 <sup>**</sup>	12 ± 20	0.479
Carbohydrate (g)	10 ± 21	26 ± 62	0.473	131 ± 72 <sup>***</sup>	119 ± 90 <sup>***</sup>	0.612	50 ± 60 <sup>**</sup>	49 ± 74	0.712
Energy (kcal)	91 ± 160	203 ± 433	0.216	1024 ± 552 <sup>***</sup>	936 ± 673 <sup>***</sup>	0.615	429 ± 523 <sup>**</sup>	374 ± 565	0.553
<b>Total intake</b>									
Protein (g)	74 ± 14	82 ± 16	0.060	78 ± 26	66 ± 25 <sup>*</sup>	0.098	76 ± 17	70 ± 16 <sup>**</sup>	0.207
Fat (g)	72 ± 12	77 ± 19	0.309	52 ± 19 <sup>***</sup>	48 ± 21 <sup>***</sup>	0.551	68 ± 12	64 ± 14 <sup>**</sup>	0.337
Carbohydrate (g)	217 ± 39	221 ± 52	0.778	187 ± 52 <sup>*</sup>	177 ± 72 <sup>*</sup>	0.603	215 ± 35	208 ± 43	0.529
Energy (kcal)	1812 ± 235	1900 ± 357	0.310	1525 ± 411 <sup>**</sup>	1407 ± 518 <sup>**</sup>	0.381	1774 ± 260	1689 ± 299 <sup>**</sup>	0.293
Veg/Fruit (serving)	3.9 ± 1.9	3.6 ± 2.1	0.558	0.8 ± 1.1 <sup>***</sup>	1.2 ± 1.4 <sup>***</sup>	0.624	3.3 ± 2.0 <sup>*</sup>	2.6 ± 1.6 <sup>*</sup>	0.328

Data are mean ± SD. <sup>1</sup>A t test or Mann-Whitney U test was used to examine the differences of nutrient intake between VFJ and control subjects at baseline, week 6 of CCRT, and 1-month post-CCRT. \*A paired t-test or Wilcoxon signed-rank test for paired comparisons of the nutrients intake at week 6 of CCRT and 1-month after CCRT vs baseline. *p* < 0.05; \* *p* < 0.05; \*\* *p* < 0.01; \*\*\* *p* < 0.001 were considered significant different. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; ONS, oral nutrition supplement; VFJ, vegetable and fruit juice; Veg, vegetable.

表十一、介入組和對照組使用口服營養補充配方種類的比較

Table 11. Comparison of the kinds of oral nutritional supplement consumed between VFJ and control groups



Variables	Baseline			Week 6 of CCRT			1-month after CCRT		
	VFJ group n = 25	Control group n = 24	<i>p</i> -value	VFJ group n = 25	Control group n = 24	<i>p</i> -value	VFJ group n = 25	Control group n = 24	<i>p</i> -value
ONS formulas, n (%)			0.312			0.116			> 0.999
0 (no used)	16 (64.0)	11 (45.8)		2 (8.0)	0 (0)		10 (40.0)	10 (41.7)	
1-2 kinds	9 (36.0)	12 (50.0)		16 (64.0)	21 (87.5)		13 (52.0)	12 (50.0)	
3-5 kinds	0 (0)	1 (4.2)		7 (28.0)	3 (12.5)		2 (8.0)	2 (8.3)	
Glutamine, n (%)	4 (16.0)	6 (25.0)	0.496	7 (28.0)	7 (29.2)	0.928	3 (12.0)	2 (8.3)	> 0.999

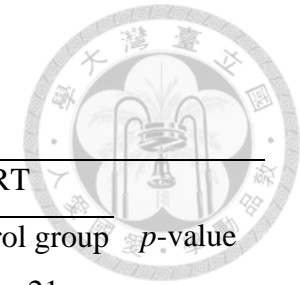
A chi-squared test (Fisher's exact test was used when  $n < 5$ ) was used to test differences of the kinds of ONS between VFJ and control subjects at baseline, week 6 of CCRT, and 1 month after CCRT.  $p < 0.05$  is considered significantly different. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; ONS, oral nutrient supplement; VFJ, vegetable and fruit juice.

表十二、介入組及對照組在 CCRT 治療期間及治療後 Hs-mGPS 分佈之差異

Table 12. Hs-mGPS distribution between VFJ group and control group during and post-CCRT

Variables	Baseline		<i>p</i> -value	Week 6 of CCRT		<i>p</i> -value	1-month after CCRT		<i>p</i> -value
	VFJ group n = 25	Control group n = 24		VFJ group n = 25	Control group n = 24		VFJ group n = 24	Control group n = 21	
Hs-mGPS, n (%)			0.588			0.644			0.744
0	17 (68.0)	18 (75.0)		11 (44.0)	9 (37.5)		16 (66.7)	14 (66.7)	
1	8 (32.0)	6 (25.0)		14 (56.0)	15 (62.5)		8 (33.3)	6 (28.6)	
2	0	0		0	0		0	1 (4.8)	

A chi-squared test was used to test differences of Hs-mGPS distribution between VFJ and control subjects at baseline, week 6 of CCRT, and 1-month after CCRT.  $p < 0.05$  is considered significantly different. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice; Hs-mGPS, high-sensitivity modified Glasgow prognostic score.

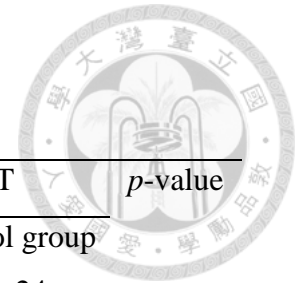


表十三、介入組及對照組在 CCRT 期間 BMI 分佈之差異

Table 13. BMI distribution between VFJ group and control group at baseline and week 6 of CCRT

Variables	Baseline		<i>p</i> -value	Week 6 of CCRT		<i>p</i> -value	Week 7 of CCRT		<i>p</i> -value
	VFJ group n = 25	Control group n = 24		VFJ group n = 25	Control group n = 24		VFJ group n = 25	Control group n = 24	
BMI, n (%)			0.684			0.367			0.517
< 18.5 kg/m <sup>2</sup>	1 (4.0)	1 (4.2)		2 (8.0)	2 (8.3)		2 (8.0)	2 (8.3)	
18.5~24.0 kg/m <sup>2</sup>	8 (32.0)	11 (45.8)		10 (40.0)	14 (58.3)		13 (52.0)	16 (66.7)	
> 24.0 kg/m <sup>2</sup>	16 (64.0)	12 (50.0)		13 (52.0)	8 (33.3)		10 (40.0)	6 (25.0)	

A chi-squared test (Fisher's exact test was used when  $n < 5$ ) was used to test differences of BMI distribution between VFJ and control subjects at baseline, week 6 and week 7 of CCRT.  $p < 0.05$  is considered significantly different. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice; BMI, body mass index.

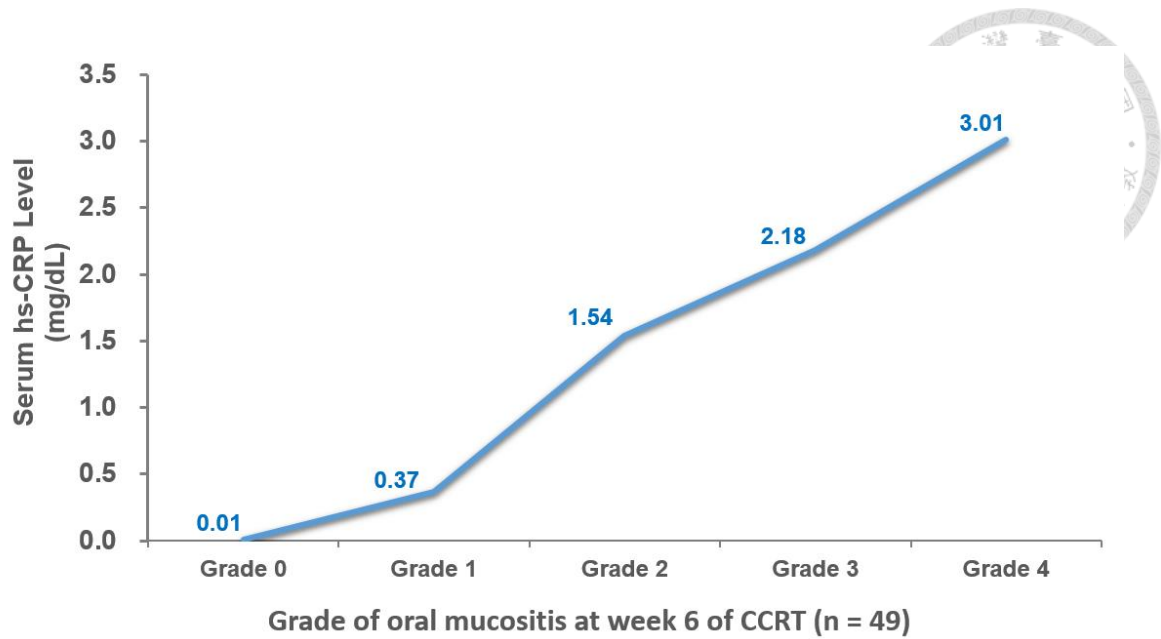


表十四、介入組及對照組 CCRT 第 6、7 週體重流失  $\geq 5\%$  之比較

Table 14. Comparison of weight loss  $\geq 5\%$  in the VFJ and control groups at week 6 and week 7 of CCRT

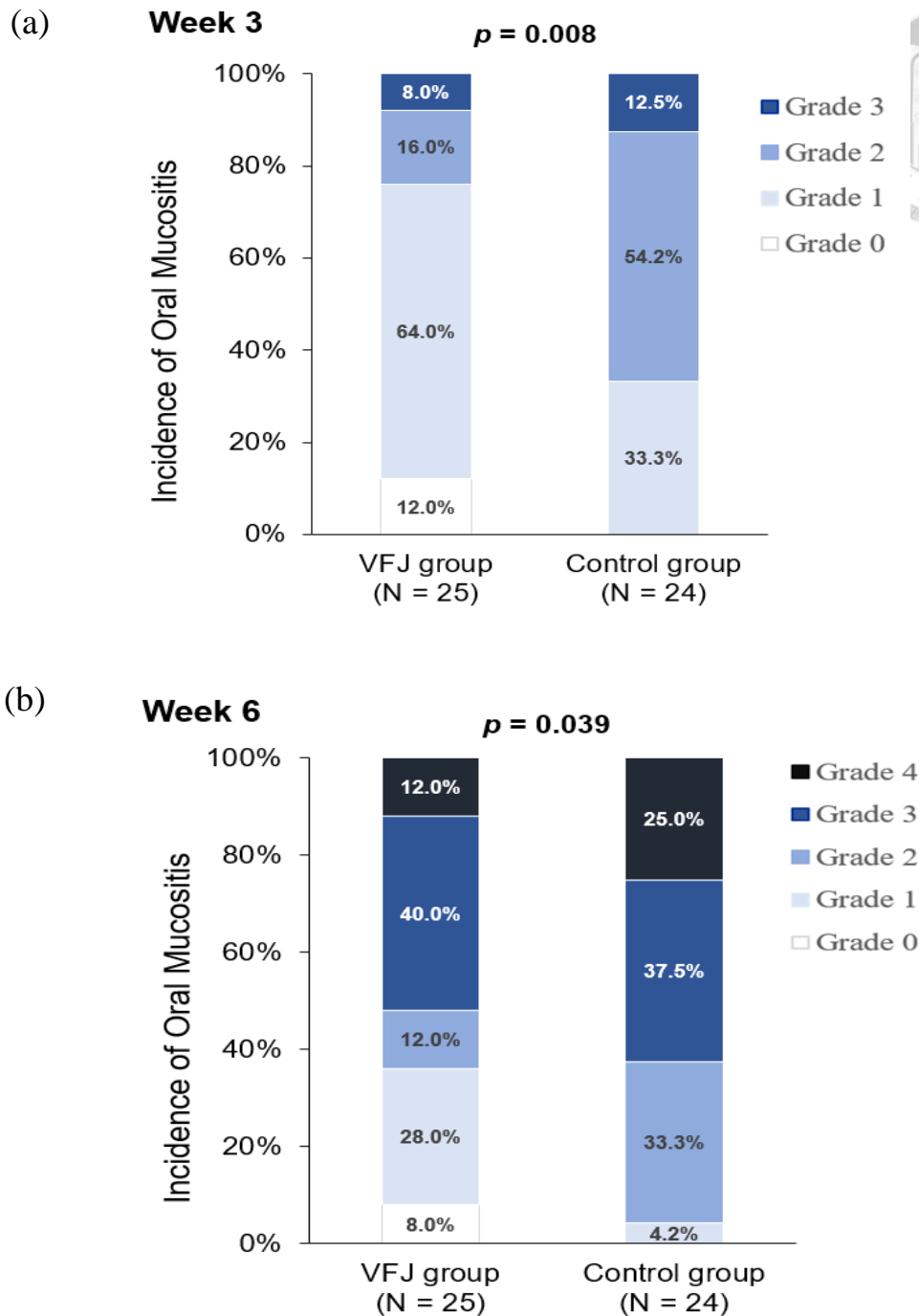
BW loss, n (%)	VFJ group (n = 25)	Control group (n = 24)	p-value
Week 6 of CCRT			0.308
< 5%	13 (52.0)	9 (37.5)	
$\geq 5\%$	12 (48.0)	15 (62.5)	
Week 7 of CCRT			0.426
< 5%	10 (40.0)	7 (29.2)	
$\geq 5\%$	15 (60.0)	17 (70.8)	

A chi-squared test (Fisher's exact test was used when  $n < 5$ ) was used to test differences of BW loss  $\geq 5\%$  between VFJ and control subjects at week 6 and week 7 of CCRT.  $p < 0.05$  is considered significantly different. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice; BW, body weight.

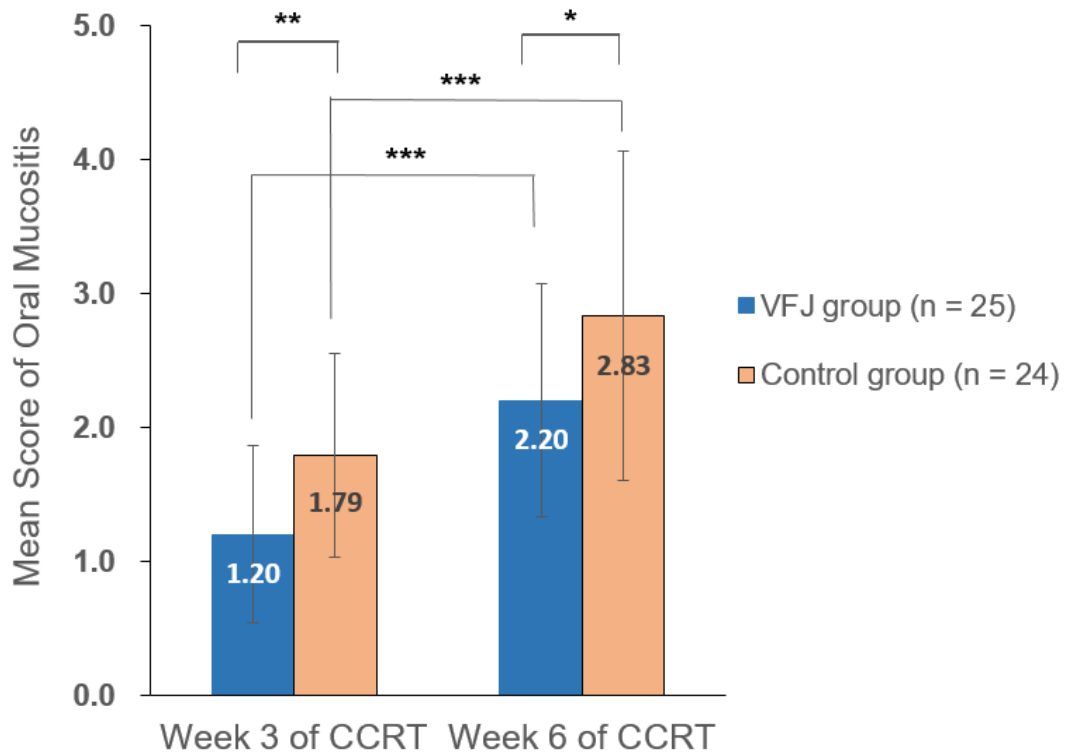


圖四、CCRT 第 6 週口腔黏膜炎級別對應血液中 hs-CRP 的濃度

Figure 4. The grade of oral mucositis corresponds to serum hs-CRP level at week 6 of CCRT. The severity of oral mucositis was measured by the WHO scoring system. Data are presented as means  $\pm$  SD. Abbreviations: hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; WHO, World Health Organization.

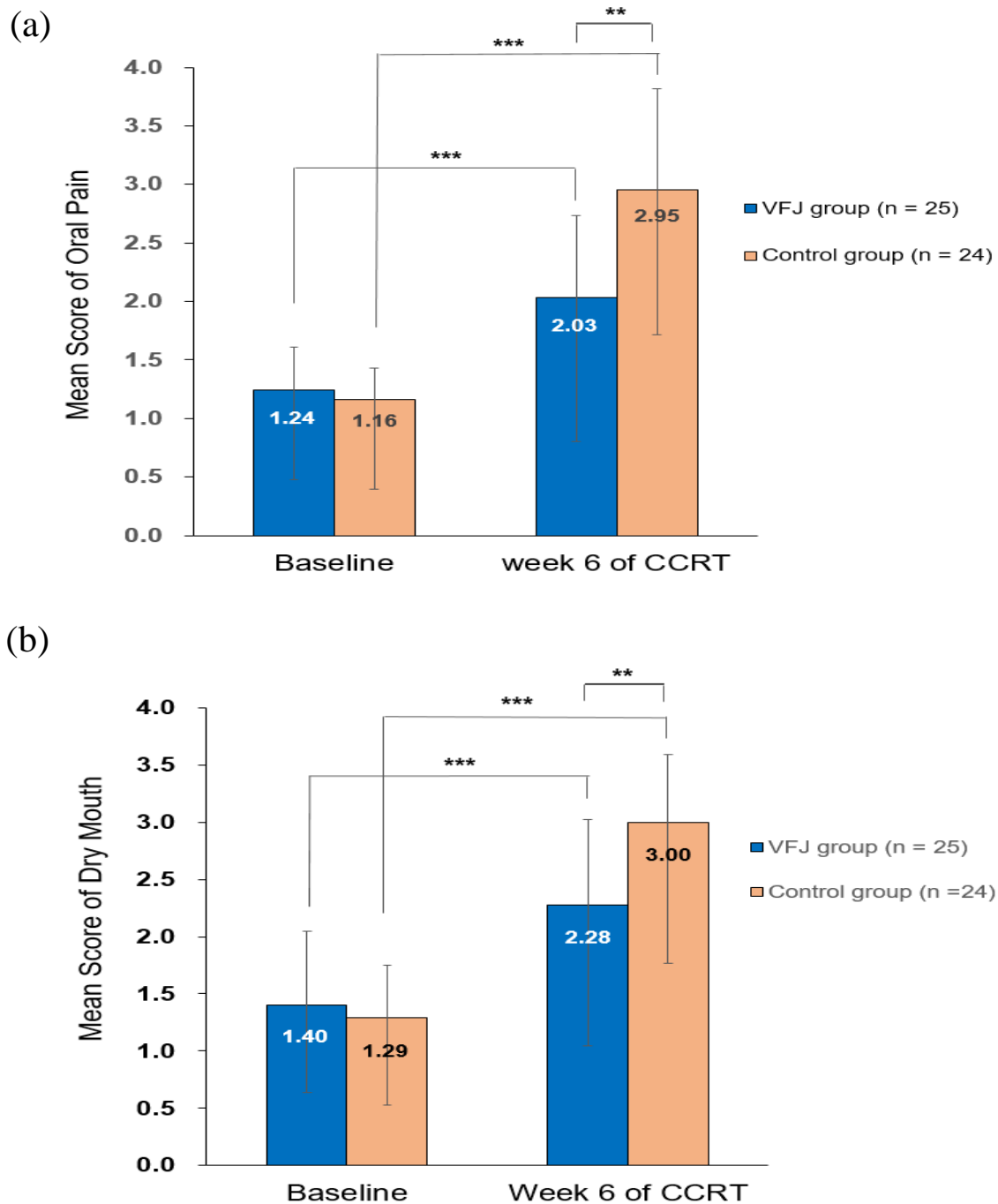


圖五、比較 CCRT 第 3 週 (a) 和第 6 週 (b) 口腔黏膜炎不同級別發生率差異  
Figure 5. The incidence of oral mucositis in the VFJ and control groups at week 3 (a) and week 6 of CCRT (b). The severity of oral mucositis was measured by the WHO scoring system. Data are presented as percentage of subjects. Chi-squared test (Fisher's exact test was used when  $n < 5$ ) was used to test the differences between the VFJ and control groups.  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice, WHO, World Health Organization.



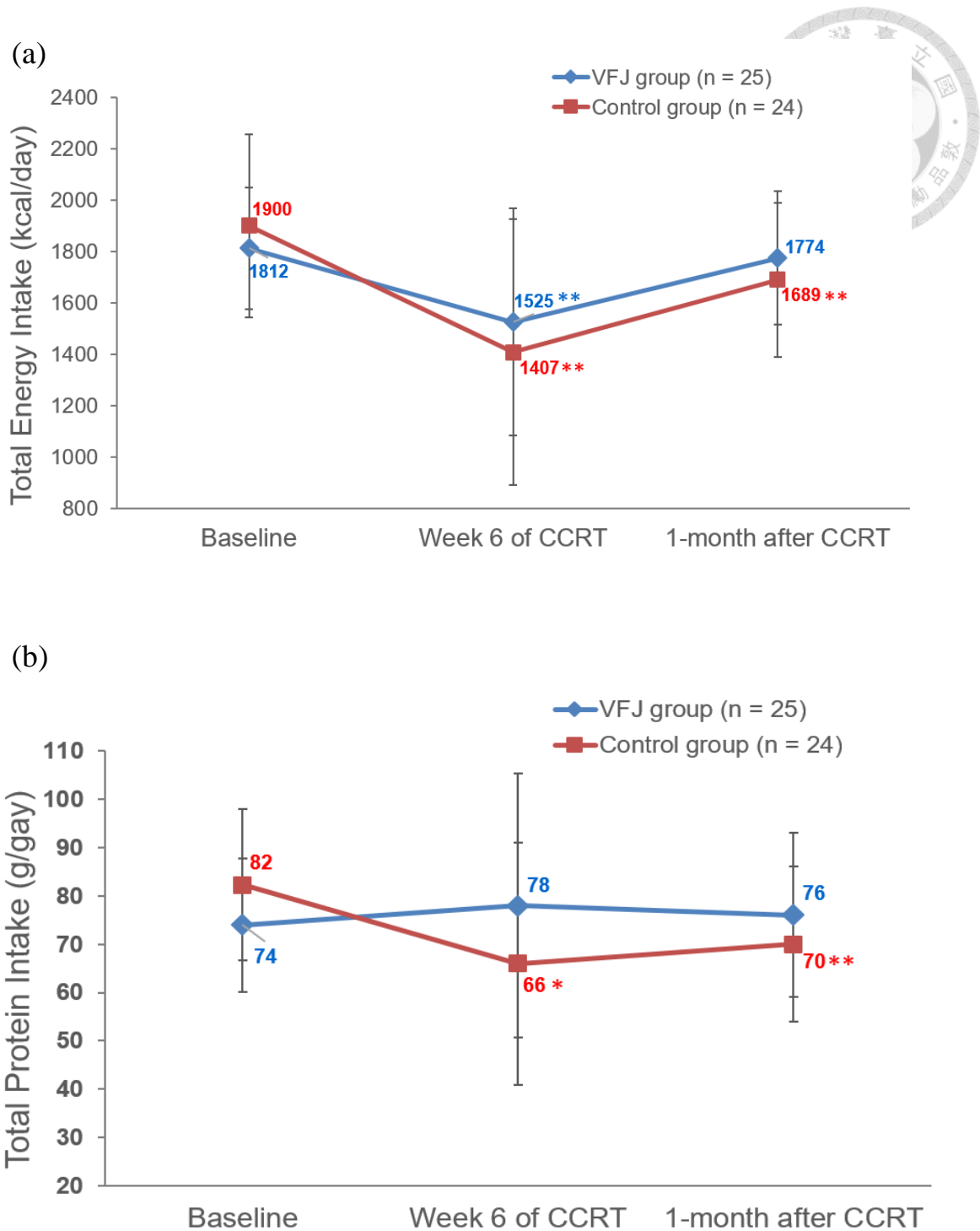
圖六、CCRT 第 3 週、第 6 週口腔黏膜炎嚴重程度比較

Figure 6. Comparison of WHO oral mucositis grading scores during the week 3 and week 6 of CCRT among two groups of patients. Data are means  $\pm$  SD. The Mann-Whitney U test was used to test differences of mucositis grading score between the two groups at week 3 and week 6 of CCRT. The Wilcoxon signed-rank test was used to examine the differences of mucositis grading score between week 3 and week 6 of CCRT within each group.  $p < 0.05$ , \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  were considered significant different. Oral mucositis were evaluated at baseline, both groups showed normal using WHO mucositis grading score. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy. WHO, World Health Organization.



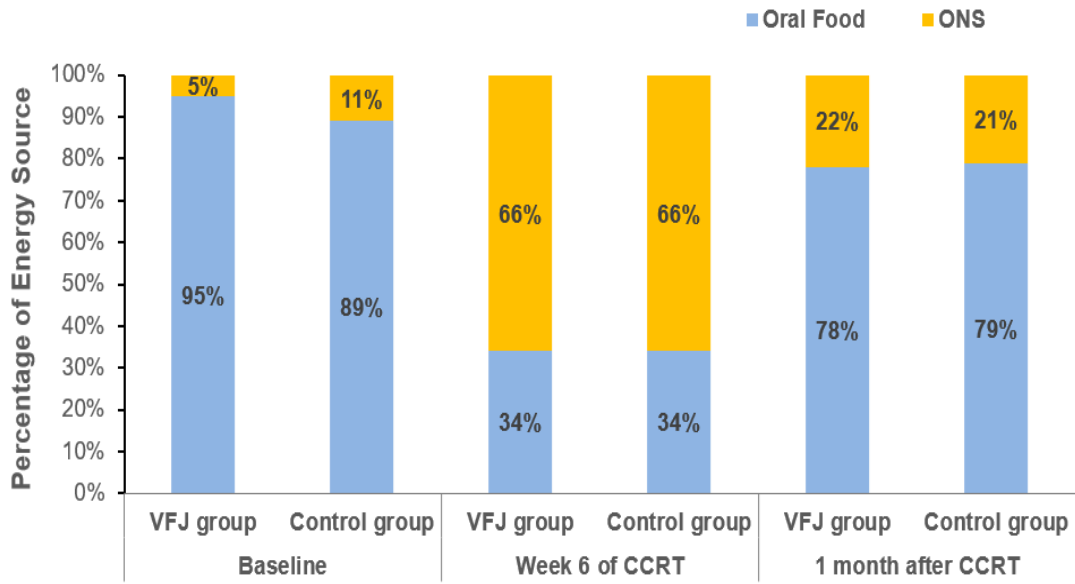
圖七、基線和 CCRT 第 6 週口腔疼痛 (a) 和口乾 (b) 的嚴重程度比較

Figure 7. The mean scores of oral pain (a), and dry mouth (b) at baseline and week 6 of CCRT. Oral pain, and dry mouth were assessed based on the four-point Likert-type categorical scales. Data were presented as mean  $\pm$  SD. The Wilcoxon signed-rank test was used to test differences within groups, whereas the Mann–Whitney U test was used to determine differences between the VFJ and control groups.  $p < 0.05$ , \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  were considered statistically significant. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice.

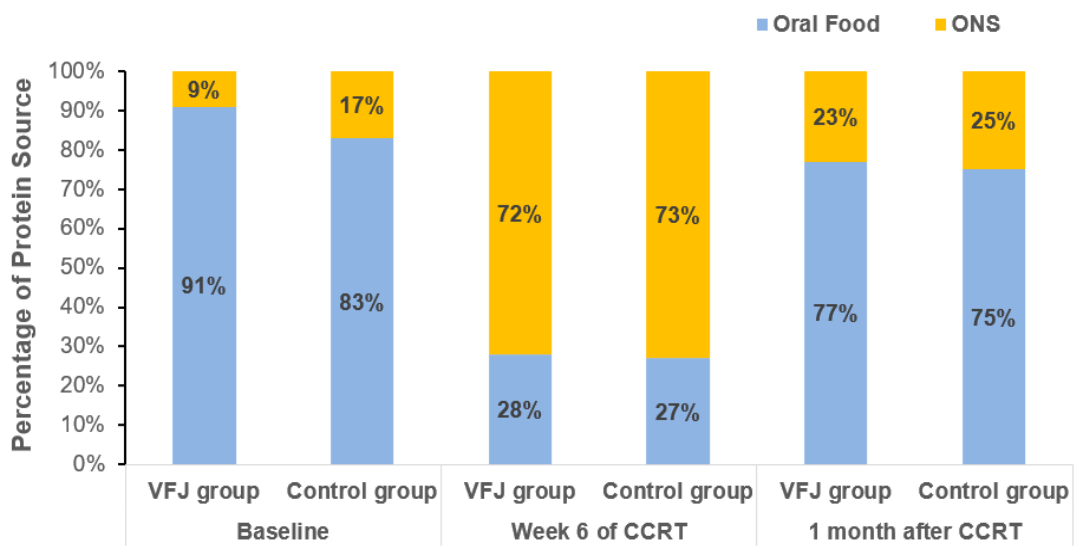


圖八、比較兩組受試者每日總熱量 (a) 及總蛋白質 (b) 攝取量差異  
 Figure 8. Total energy intake (a) and total protein intake (b) of VFJ (n = 25) and control (n = 24) groups. Data are expressed as mean  $\pm$  SD. The paired t-test was used to test differences within groups (all compared with baseline), while the independent t-test was used to determine differences between the VFJ and control groups.  $p < 0.05$ ; \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  were considered statistically significant. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice.

(a)

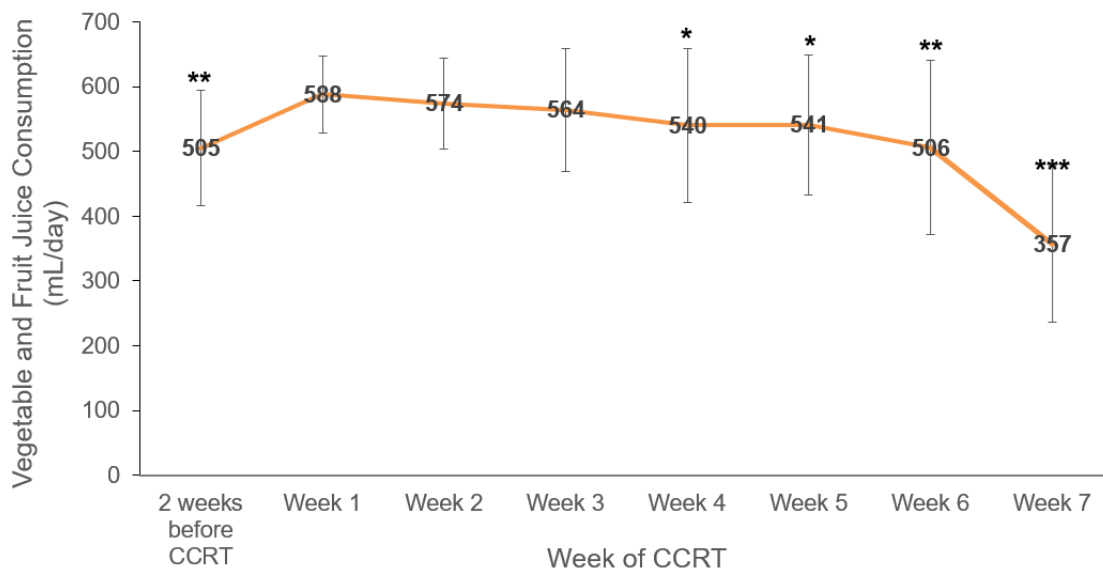


(b)



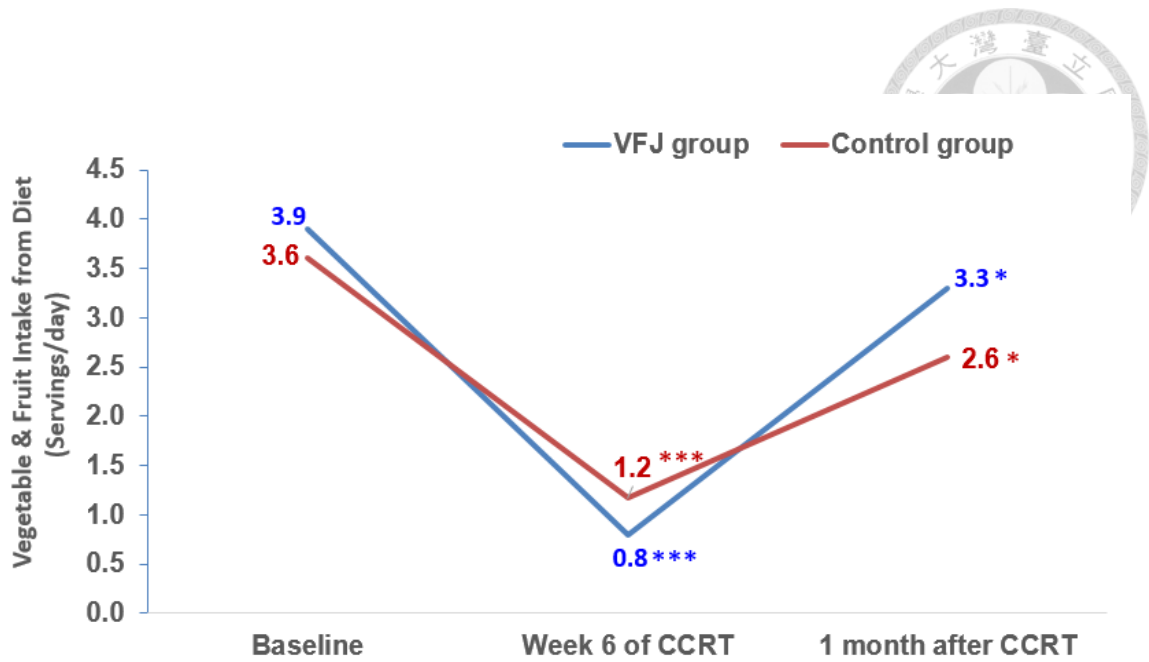
圖九、比較兩組受試者每日總熱量 (a) 及總蛋白質 (b) 由經口飲食及口服營養補充配方不同攝取來源佔比差異

Figure 9. Comparison of percentage of total energy intake (a) and total protein intake (b) from oral food and ONS source among the VFJ (n = 25) and control (n = 24) groups. Data are presented as percentage of subjects . Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice; ONS, oral nutrition supplement.



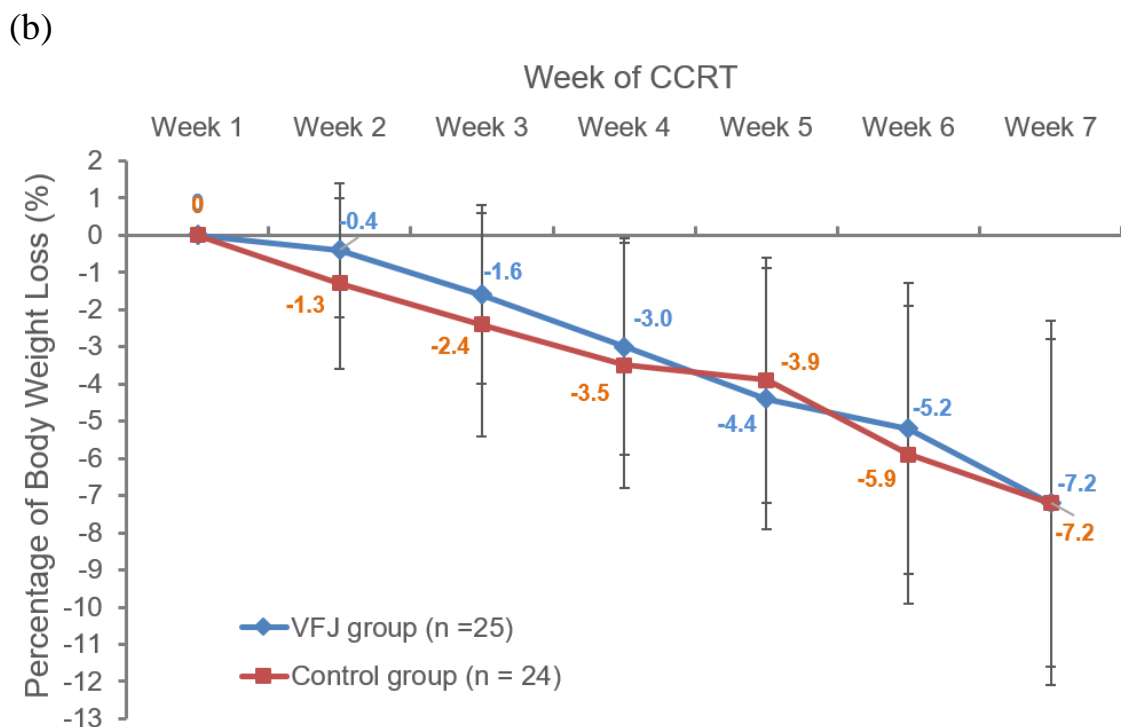
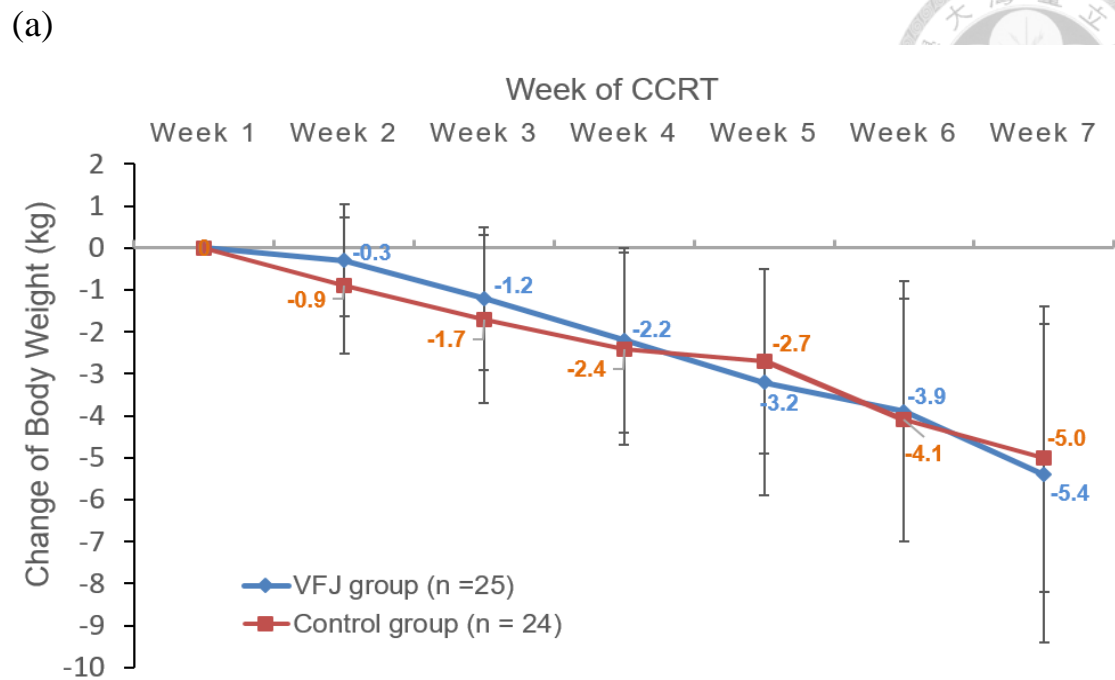
圖十、介入組每日蔬果汁的平均飲用量

Figure 10. Vegetable and fruit juice consumption from 2 weeks before CCRT to end of CCRT (week 6-7 of CCRT) in VFJ group (n = 25). Vegetable and fruit juice consumption in VFJ group showing that significantly increased from 2 weeks before CCRT to week 1 of CCRT and decreased from week 4 of CCRT estimated by the Wilcoxon signed-rank test (all compared with week1). Week 6 (n = 24) 1 patient stopped drinking; Week 7 (n = 18) 7 patients stopped drinking. Data are expressed as mean  $\pm$  SD.  $p < 0.05$ ; \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  were considered statistically significant. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy.



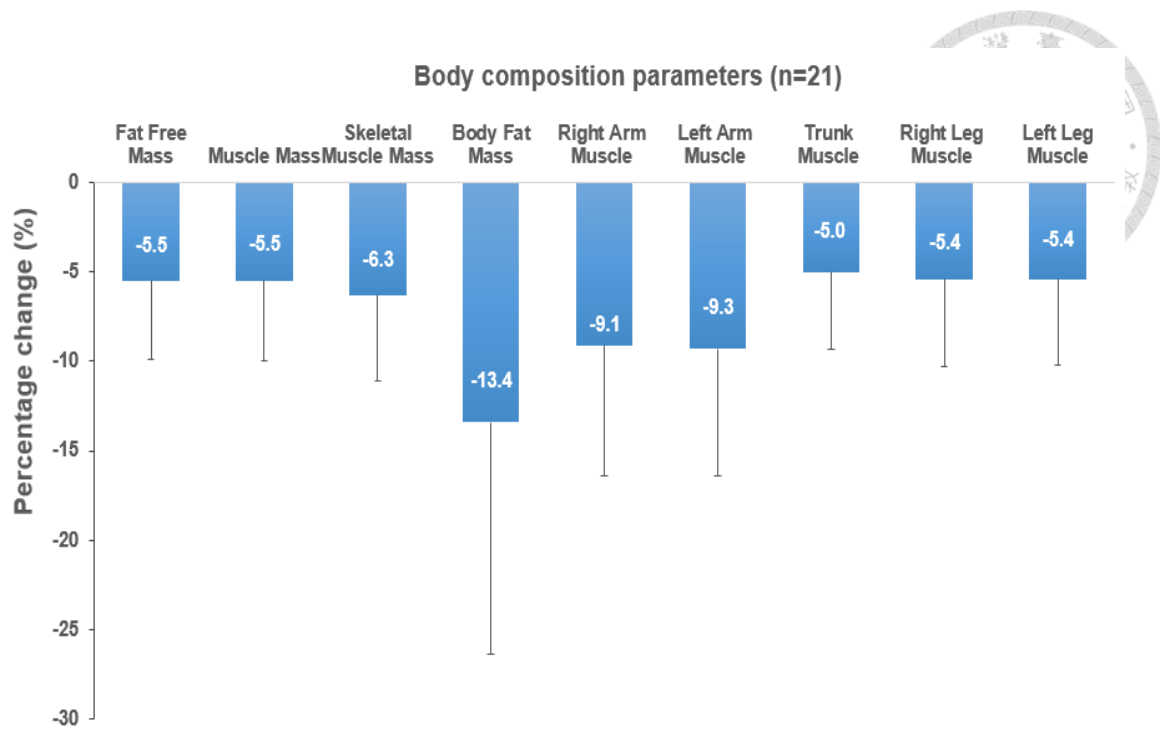
圖十一、比較兩組受試者每日飲食中攝取的蔬果份量差異

Figure 11. Serving of vegetable and fruit intake from diet of VFJ (n = 25) and control (n = 24) groups. Data are expressed as mean  $\pm$  SD. The Mann–Whitney U test was used to determine differences between the VFJ and control groups, \*Wilcoxon signed-rank test was used to test differences within groups (all compared with baseline).  $p < 0.05$ ; \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  were considered statistically significant.



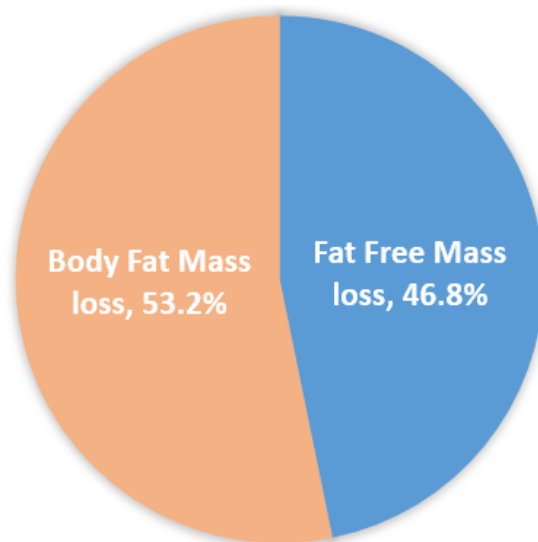
圖十二、比較介入組及對照組個案 CCRT 治療期間相較於基線每週體重減輕重量 (a) 及百分比 (b) 的差異

Figure 12. Comparison of weekly body weight loss mass (a) and percentage from baseline through end of CCRT in VFJ and control groups. Data are expressed as mean  $\pm$  SD. The t-test was used to determine differences between the VFJ and control groups. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.



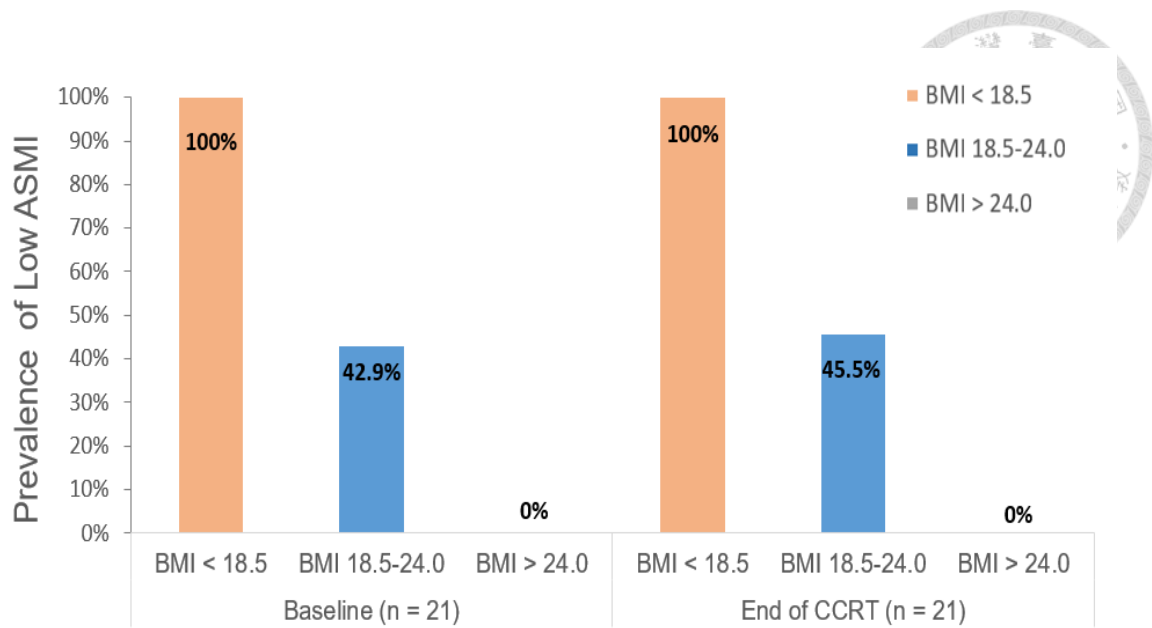
圖十三、介入組 CCRT 期間身體組成分析各項目之改變量百分比

Figure 13. The percentage change in the body composition parameters throughout CCRT in VFJ group (n = 21). Data are expressed as mean  $\pm$  SD. Calculate formula: (End of CCRT – baseline)/baseline\*100%



圖十四、介入組 CCRT 期間減輕的總體重中體脂肪重量及除脂體重的佔比百分率

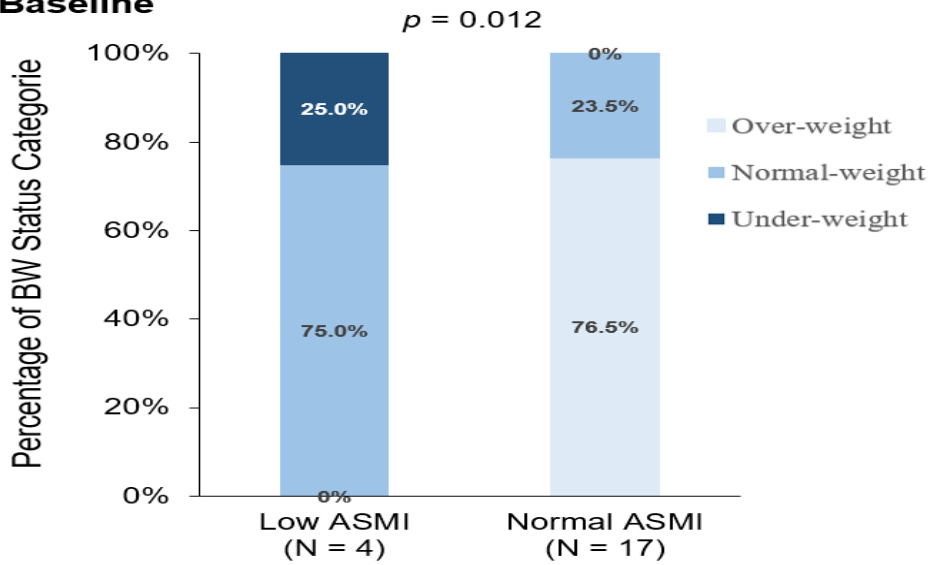
Figure 14. Percent of total body weight loss as fat and fat free mass throughout CCRT in VFJ group (n = 21).



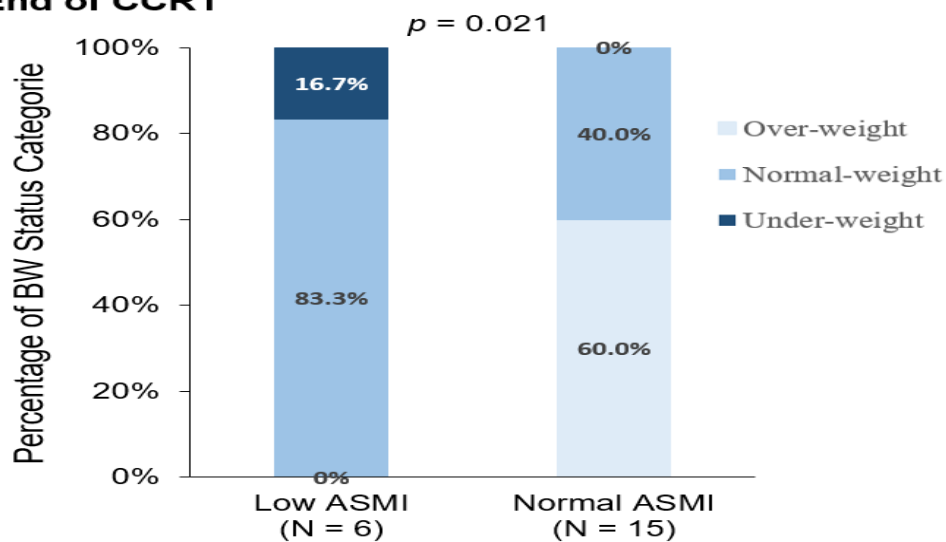
圖十五、介入組在基線及 CCRT 結束時，低四肢骨骼肌質量指數之發生率佔比

Figure 15. The prevalence of low ASMI (Male < 7.0; Female < 5.7) among body weight status categories at baseline (n = 21) and end of CCRT in VFJ group (n = 21). Data are presented as percentage of subjects. ASMI (Male < 7.0; Female < 5.7) was assessed based on the AWGS (2019) a Working Group for Sarcopenia. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; ASMI, appendicular skeletal muscle mass index; AWGS, Asian Working Group for Sarcopenia.

### Baseline



### End of CCRT



圖十六、介入組在基線 (a) 及 CCRT 結束 (b) 時，低、正常四肢骨骼肌質量指數兩組個案其體重狀態分佈佔比

Figure 16. The distribution of BW status categories among low ASMI and normal ASMI groups of VFJ subjects (n = 21) at baseline (a) and end of CCRT (b). ASMI (Male < 7.0; Female < 5.7) was assessed based on the AWGS (2019) a Working Group for Sarcopenia. Data are presented as percentage of subjects. Chi-squared test (Fisher's exact test was used when n < 5) was used to test the differences between the low ASMI and normal ASMI groups.  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice; ASMI, appendicular skeletal muscle mass index; AWGS, Asian Working Group for Sarcopenia.

## 縮寫及中英對照表

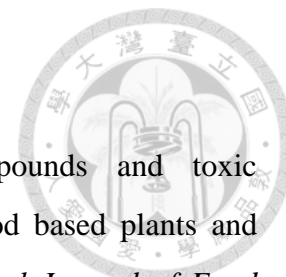


英文縮寫	英文	中文
5-FU	5-fluorouracil	氟尿嘧啶
AJCC	American Joint Committee on Cancer	美國癌症分期聯合委員會
Alb	albumin	血清白蛋白
ASMI	appendicular skeletal muscle mass index	四肢骨骼肌質量指數
APPR	acute phase protein response	急性期蛋白反應
AWGS	Asian Working Group for Sarcopenia	亞洲肌少症共識會
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis	生物電阻抗分析法
BMI	body mass index	身體質量指數
BUN	blood urea nitrogen	血清尿素氮
CCRT	concurrent chemoradiotherapy	同步化學放射治療
CHOL	total cholesterol	總膽固醇
COX	Cyclooxygenase	環氧合酶
CREA	creatinine	肌酸酐
CT	chemotherapy	化學治療
CTX	cyclophosphamide	環磷醯胺
DNA	deoxyribonucleic acid	去氧核糖核酸
d-ROM	reactive oxygen metabolite	反應性氧代謝物
DXA	Dual-energy x-ray absorptiometry	雙能 X 射線吸收測定法
EBV	Epstein-Barr virus	第四型人類皰疹病毒
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	美國東岸癌症臨床研究合作組織
GAE	gallic acid equivalent	沒食子酸當量
Gy	gray	格雷
HNC	head and neck cancer	頭頸癌
HNSCC	head and neck squamous cell carcinomas	頭頸部鱗狀上皮細胞癌
HPV	human papillomavirus	人類乳突病毒
HS-mGPS	high-sensitivity modified Glasgow	高敏感度格拉斯哥評分

	prognostic score	
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高敏感度 C-反應蛋白
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy	強度調控放射治療
IL	interleukin	白細胞介素
iNOS	inducible nitric oxide synthase	誘導型一氧化氮合成酶
LBM	lean body mass	瘦體組織
LMF	lipid-mobilising factor	脂質動員因子
MNA	Mini Nutritional Assessment	迷你營養評估量表
MTX	methotrexate	氨甲蝶呤
NF-κB	nuclear factor kappa-B	核轉錄因子
NIS	nutrition impact symptom	營養影響症狀
OM	oral mucositis	口腔黏膜炎
ONS	oral nutrition supplement	口服營養補充品
OR	Odds Ratio	勝算比
PIF	proteolysis-inducing factor	蛋白水解誘導因子
RNS	reactive nitrogen species	活性氮物質
ROS	reactive oxygen species	活性氧物質
RT	radiotherapy	放射治療
SGA	Subjective Global Assessment	主觀整體評估
SM	skeletal muscle	骨骼肌
TAF	Taiwan Accreditation Foundation	財團法人全國認證基金會
TLC	total lymphocyte count	總淋巴球計數
TNF-α	tumor necrosis factor- alpha	腫瘤壞死因子
TNM	tumor-node-metastasis	腫瘤-淋巴結-遠端轉移
UICC	International Union Against Cancer	國際抗癌聯盟
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy	弧形強度調控放射治療
VFJ	vegetable and fruit juice	蔬果汁
WBC	white blood cell	白血球
WHO	World Health Organization	世界衛生組織

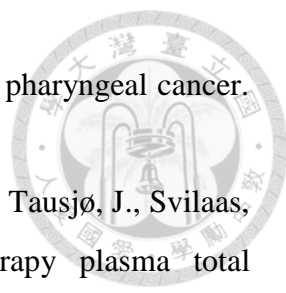


## 參考文獻

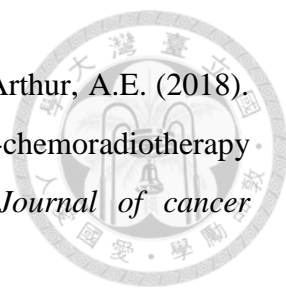


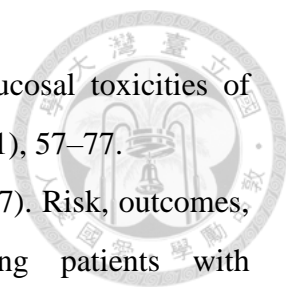
- Aberoumand, A. (2012). Screening of phytochemical compounds and toxic proteinaceous protease inhibitor in some lesser-known food based plants and their effects and potential applications in food. *International Journal of Food Science and Nutrition Engineering*, 2, 16-20.
- Adjei Boakye, E., Buchanan, P., Hinyard, L., Osazuwa-Peters, N., Schootman, M., & Piccirillo, J. F. (2018). Incidence and Risk of Second Primary Malignant Neoplasm After a First Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, 144(8), 727–737.
- Ahmad, T., Cawood, M., Iqbal, Q., Ariño, A., Batool, A., Tariq, R., Azam, M., & Akhtar, S. (2019). Phytochemicals in *Daucus carota* and Their Health Benefits-Review Article. *Foods (Basel, Switzerland)*, 8(9), 424.
- Albanes, D., Heinonen, O. P., Huttunen, J. K., Taylor, P. R., Virtamo, J., Edwards, B. K., Haapakoski, J., Rautalahti, M., Hartman, A. M., & Palmgren, J. (1995). Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *The American journal of clinical nutrition*, 62(6 Suppl), 1427S–1430S.
- Anjanappa, M., Corden, M., Green, A., Roberts, D., Hoskin, P., McWilliam, A., & Choudhury, A. (2020). Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss. *Technical innovations & patient support in radiation oncology*, 16, 50–57.
- Bonar-Alvarez, P., Perez-Sayans, M., Padin-Iruegas, E., & Garcia-Garcia, A. (2015). Radiotherapy and Chemotherapy Treatments in Head and Neck Cancer Patients-Protocol for Management Before, During and After RTP. Updates on Cancer Treatment. *BoD–Books on Demand*:165-199.
- American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition. Chicago, IL: Springer, (2017). (corrected 2018). [cited 5 Dec 2021] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28094848> (AJCC 8)
- Amin, A. R., Kucuk, O., Khuri, F. R., & Shin, D. M. (2009). Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *Journal of clinical oncology*, 27(16), 2712–2725.
- Anand, V., Kumar, V., Kumar, S., & Hedina A. (2016). Phytopharmacological

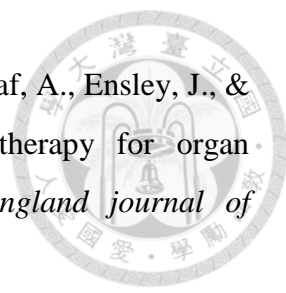
- overview of *Psidium guajava* Linn. *Pharmacognosy Journal*, 8(4), 314-320.
- Anderson, G., Ebadi, M., Vo, K., Novak, J., Govindarajan, A., & Amini, A. (2021). An Updated Review on Head and Neck Cancer Treatment with Radiation Therapy. *Cancers*, 13(19), 4912.
- Ani, P. N., & Abel, H. C. (2018). Nutrient, phytochemical, and antinutrient composition of *Citrus maxima* fruit juice and peel extract. *Food science & nutrition*, 6(3), 653–658.
- Arribas, L., Hurtós, L., Taberna, M., Peiró, I., Vilajosana, E., Lozano, A., Vazquez, S., Mesia, R., & Virgili, N. (2017). Nutritional changes in patients with locally advanced head and neck cancer during treatment. *Oral oncology*, 71, 67–74.
- Bagnyukova, T. V., Serebriiskii, I. G., Zhou, Y., Hopper-Borge, E. A., Golemis, E. A., & Astsaturov, I. (2010). Chemotherapy and signaling: How can targeted therapies supercharge cytotoxic agents?. *Cancer biology & therapy*, 10(9), 839–853.
- Baltaci, E., Ekizoglu, S., Sari, E., Karaman, E., Ulutin, T., & Buyru, N. (2015). CT120A Acts as an Oncogene in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Cancer*, 6(12), 1255–1259.
- Bansal, A., & Priyadarsini, C. (2021). Medicinal Properties of Phytochemicals and Their Production, in H. A. El-Shemy (ed.), *Natural Drugs from Plants*, IntechOpen, London. [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/77565>
- Benetou, V., Orfanos, P., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Boffetta, P., & Trichopoulou, A. (2008). Vegetables and fruits in relation to cancer risk: evidence from the Greek EPIC cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 17(2), 387–392.
- Berraondo, P., Sanmamed, M.F., Ochoa, M.C., Etxeberria, I., Aznar, M.A., Pérez-Gracia, J.L., Rodríguez-Ruiz, M.E., Ponz-Sarvisé, M., Castañón, E., & Melero, I. (2019). Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British journal of cancer*, 120(1), 6–15.
- Blot, W.J., McLaughlin, J.K., Winn, D.M., Austin, D.F., Greenberg, R.S., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Schoenberg, J.B., Stemhagen, A., & Fraumeni,

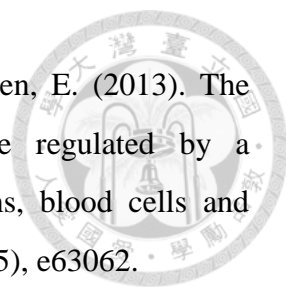
- 
- J.F., Jr (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer research*, 48(11), 3282–3287.
- Bøhn, S.K., Smeland, S., Sakhi, A.K., Thoresen, M., Russnes, K.M., Tausjø, J., Svilaas, A., Svilaas, T., & Blomhoff, R. (2006). Post-radiotherapy plasma total glutathione is associated to outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer letters*, 238(2), 240–247.
- Bonner, J.A., Harari, P.M., Giralt, J., Cohen, R.B., Jones, C.U., Sur, R.K., Raben, D., Baselga, J., Spencer, S.A., Zhu, J., Youssoufian, H., Rowinsky, E.K., & Ang, K.K. (2010). Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet. Oncology*, 11(1), 21–28.
- Bora, K.S., & Sharma, A. (2011). Phytochemical and pharmacological potential of *Medicago sativa*: a review. *Pharmaceutical biology*, 49(2), 211–220.
- Bouayed, J., & Bohn, T. (2010). Exogenous antioxidants--Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3(4), 228–237.
- Boyer, J., & Liu, R.H. (2004). Apple phytochemicals and their health benefits. *Nutrition journal*, 3, 5.
- Brunotto, M., Zarate, A.M., Bono, A., Barra, J.L., & Berra, S. (2014). Risk genes in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of last 5 years. *Oral oncology*, 50(3), 178–188.
- Capuano, G., Grosso, A., Gentile, P.C., Battista, M., Bianciardi, F., Di Palma, A., Pavese, I., Satta, F., Tosti, M., Palladino, A., Coiro, G., & Di Palma, M. (2008). Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head & neck*, 30(4), 503–508.
- Cartmel, B., Bowen, D., Ross, D., Johnson, E., & Mayne, S.T. (2005). A randomized trial of an intervention to increase fruit and vegetable intake in curatively treated patients with early-stage head and neck cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 14(12), 2848–2854.

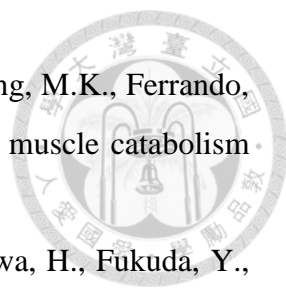
- 
- Ceballos Salobreña A, Bullón Fernández P, Gándara Rey JM, ChimenosKustner E, Blanco Carrión A, Martínez-Sahuquillo Márquez A, et al, eds. *Medicina Bucal Práctica*. Santiago de Compostela: Editorial Danú,SL; 2000. p. 121-35.
- Chaudhary, P., Sharma, A., Singh, B., & Nagpal, A.K. (2018). Bioactivities of phytochemicals present in tomato. *Journal of food science and technology*, 55(8), 2833–2849.
- Chaveli López, B., Gavaldá Esteve, C., & Sarrión Pérez, M.G. (2011). Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 3(1), e31-42.
- Chede, P.S. (2013). Phytochemical Analysis of Citrus sinensis Pulp. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 4(4); 221-223.
- Chen, Y.H., Zhou, T., Zhang, Y.J., Zou, Z.F., Wang, F., & Xu D.P. (2015). Evaluation of antioxidant and anticancer activities of guava. *International Journal of Food Nutrition and Safety*, 6(1), 1-9.
- Chen, Z., Lu, J., Srinivasan, N., Tan, B.K., & Chan, S.H. (2009). Polysaccharide-protein complex from Lycium barbarum L. is a novel stimulus of dendritic cell immunogenicity. *Journal of immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 182(6), 3503–3509.
- Chen, C., Zhang, Q., Yu, W., Chang, B., & Le, A.D. (2020). Oral Mucositis: An Update on Innate Immunity and New Interventional Targets. *Journal of dental research*, 99(10), 1122–1130.
- Chethana, Rao, P.S., Madathil, L.P., Rao, S., Shetty, P., & Patidar, M. (2015). Quantitative Analysis of Acute Phase Proteins in Post Chemo-Radiation Mucositis. *Journal of clinical and diagnostic research*, 9(10), ZC28–ZC31.
- Chhikara, N., Kushwaha, K., Sharma, P., Gat, Y., & Panghal, A. (2019). Bioactive compounds of beetroot and utilization in food processing industry: A critical review. *Food chemistry*, 272, 192–200.
- Cinausero, M., Aprile, G., Ermacora, P., Basile, D., Vitale, M.G., Fanotto, V., Parisi, G., Calveti, L., & Sonis, S.T. (2017). New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. *Frontiers in pharmacology*, 8, 354.

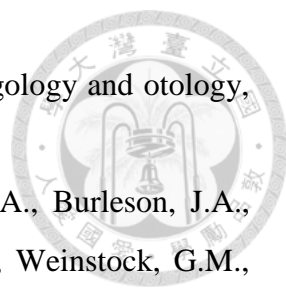
- 
- Crowder, S.L., Douglas, K.G., Yanina Pepino, M., Sarma, K.P., & Arthur, A.E. (2018). Nutrition impact symptoms and associated outcomes in post-chemoradiotherapy head and neck cancer survivors: a systematic review. *Journal of cancer survivorship : research and practice*, 12(4), 479–494.
- Das, A.J. (2011). Review on nutritional, medicinal and pharmacological properties of *Centella asiatica* ( Indian pennywort ). *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 1(4), 216-228.
- Datema, F.R., Ferrier, M.B., & Baatenburg de Jong, R.J. (2011). Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer. *Oral oncology*, 47(9), 910–914.
- de Boer-Dennert, M., de Wit, R., Schmitz, P.I., Djontono, J., v Beurden, V., Stoter, G., & Verweij, J. (1997). Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *British journal of cancer*, 76(8), 1055–1061.
- De Sanctis, V., Bossi, P., Sanguineti, G., Trippa, F., Ferrari, D., Bacigalupo, A., Ripamonti, C.I., Buglione, M., Pergolizzi, S., Langendjik, J.A., Murphy, B., Raber-Durlacher, J., Russi, E.G., & Lalla, R.V. (2016). Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Critical reviews in oncology/hematology*, 100, 147–166.
- DerMarderosian, A., & Beutler, J.A. (2014) *The Review of Natural Products*. Eighth edition: Facts & Comparisons®, part of Wolters Kluwer Health., Netherlands., Pages 291-292.
- Dörr W. (2015). Radiobiology of tissue reactions. *Annals of the ICRP*, 44(1 Suppl), 58–68.
- Duthie, G.G., Duthie, S.J., & Kyle, J.A. (2000). Plant polyphenols in cancer and heart disease: implications as nutritional antioxidants. *Nutrition research reviews*, 13(1), 79–106.
- Elad, S., Zadik, Y., & Yarom, N. (2017). Oral Complications of Nonsurgical Cancer Therapies. *Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 25(2), 133–147.
- Elad, S., Yarom, N., Zadik, Y., Kuten-Shorrer, M., & Sonis, S.T. (2022). The

- 
- broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. *CA: a cancer journal for clinicians*, 72(1), 57–77.
- Elting, L.S., Cooksley, C.D., Chambers, M.S., & Garden, A.S. (2007). Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 68(4), 1110–1120.
- Fakhfakh, J., Athmouni, K., Mallek-Fakhfakh, H., Ayedi, H., & Allouche, N. (2020). Polysaccharide from *Lycium arabicum*: Structural Features, in Vitro Antioxidant Activities and Protective Effect against Oxidative Damage in Human Erythrocytes. *Chemistry & biodiversity*, 17(12), e2000614.
- Ferrão, B., Neves, P.M., Santos, T., Capelas, M.L., Mäkitie, A., & Ravasco, P. (2020). Body composition changes in patients with head and neck cancer under active treatment: a scoping review. *Supportive care in cancer*, 28(10), 4613–4625.
- Ferreira, A.S., Macedo, C., Silva, A.M., Delerue-Matos, C., Costa, P., & Rodrigues, F. (2022). Natural Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis-A Review. *International journal of molecular sciences*, 23(8), 4385.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice, C., Abate, D., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdel-Rahman, O., Abdelalim, A., Abdoli, A., Abdollahpour, I., Abdulle, A., Abebe, N.D., Abraha, H.N., Abu-Raddad, L.J., Abualhasan, A., Adedeji, I.A., Advani, S.M., Afarideh, M., Afshari, M., Aghaali, M., ... Murray, C. (2019). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology*, 5(12), 1749–1768.
- Fitzmaurice, C., C. Allen, R.M. Barber, L. Barregard, Z.A. Bhutta, H. Brenner, , et al. 2017. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology*. 3:524-548.
- Forastiere, A.A., Goepfert, H., Maor, M., Pajak, T.F., Weber, R., Morrison, W., Glisson,

- 
- B., Trotti, A., Ridge, J.A., Chao, C., Peters, G., Lee, D.J., Leaf, A., Ensley, J., & Cooper, J. (2003). Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *The New England journal of medicine*, 349(22), 2091–2098.
- Forastiere, A.A., Zhang, Q., Weber, R.S., Maor, M.H., Goepfert, H., Pajak, T.F., Morrison, W., Glisson, B., Trotti, A., Ridge, J.A., Thorstad, W., Wagner, H., Ensley, J.F., & Cooper, J.S. (2013). Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *Journal of clinical oncology*, 31(7), 845–852.
- Galvão De Podestá, O.P., Peres, S.V., Salaroli, L.B., Cattafesta, M., De Podestá, J., von Zeidler, S., de Oliveira, J.C., Kowalski, L.P., Ikeda, M.K., Brennan, P., & Curado, M.P. (2019). Consumption of minimally processed foods as protective factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil. *PloS one*, 14(7), e0220067.
- Ganju, R. G., Morse, R., Hoover, A., TenNapel, M., & Lominska, C. E. (2019). The impact of sarcopenia on tolerance of radiation and outcome in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Radiotherapy and oncology*, 137, 117–124.
- Ghadjar, P., Hayoz, S., Zimmermann, F., Bodis, S., Kaul, D., Badakhshi, H., Bernier, J., Studer, G., Plasswilm, L., Budach, V., Aebbersold, D.M., & Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) (2015). Impact of weight loss on survival after chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: secondary results of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Radiation oncology (London, England)*, 10, 21.
- Ginsburg, I., Kohen, R., & Koren, E. (2011). Microbial and host cells acquire enhanced oxidant-scavenging abilities by binding polyphenols. *Archives of biochemistry and biophysics*, 506(1), 12–23.
- Ginsburg, I., Koren, E., Shalish, M., Kanner, J., & Kohen, R. (2012). Saliva increases the availability of lipophilic polyphenols as antioxidants and enhances their retention in the oral cavity. *Archives of oral biology*, 57(10), 1327–1334.

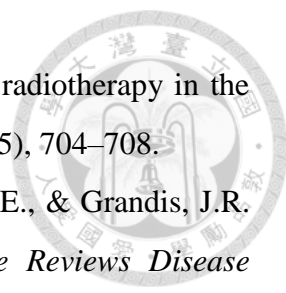
- 
- Ginsburg, I., Kohen, R., Shalish, M., Varon, D., Shai, E., & Koren, E. (2013). The oxidant-scavenging abilities in the oral cavity may be regulated by a collaboration among antioxidants in saliva, microorganisms, blood cells and polyphenols: a chemiluminescence-based study. *PloS one*, 8(5), e63062.
- Goon, S., Pepino, M.Y., Arthur, A., & Chapman-Novakofski, K. (2022). Nutrition impact symptoms in relation to head and neck cancer survivor's vegetable intake and use of seasoning. *Asian Pacific Journal of Cancer Care*, 7(1), 117-124.
- Granström, B., Holmlund, T., Laurell, G., Fransson, P., & Tiblom Ehrsson, Y. (2022). Addressing symptoms that affect patients' eating according to the Head and Neck Patient Symptom Checklist®. *Supportive care in cancer*, 30(7), 6163–6173.
- Grégoire, V., Lefebvre, J.L., Licitra, L., Felip, E., & EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group (2010). Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 21 Suppl 5, v184–v186.
- Grossberg, A.J., Chamchod, S., Fuller, C.D., Mohamed, A.S., Heukelom, J., Eichelberger, H., Kantor, M.E., Hutcheson, K.A., Gunn, G.B., Garden, A.S., Frank, S., Phan, J., Beadle, B., Skinner, H.D., Morrison, W.H., & Rosenthal, D.I. (2016). Association of Body Composition With Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA oncology*, 2(6), 782–789.
- Gruys, E., Toussaint, M.J., Niewold, T.A., & Koopmans, S.J. (2005). Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 6(11), 1045–1056.
- Guha, N., Warnakulasuriya, S., Vlaanderen, J., & Straif, K. (2014). Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. *International journal of cancer*, 135(6), 1433–1443.
- Halliwell, B., Zhao, K., & Whiteman, M. (2000). The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action?. *Free radical research*, 33(6), 819–830.

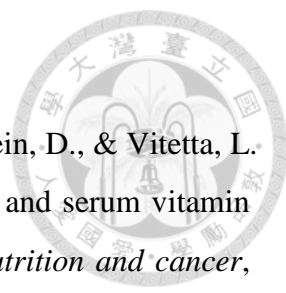
- 
- Hart, D.W., Wolf, S.E., Mlcak, R., Chinkes, D.L., Ramzy, P.I., Obeng, M.K., Ferrando, A.A., Wolfe, R.R., & Herndon, D.N. (2000). Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery*, 128(2), 312–319.
- Hanai, N., Sawabe, M., Kimura, T., Suzuki, H., Ozawa, T., Hirakawa, H., Fukuda, Y., & Hasegawa, Y. (2018). The high-sensitivity modified Glasgow prognostic score is superior to the modified Glasgow prognostic score as a prognostic predictor for head and neck cancer. *Oncotarget*, 9(97), 37008–37016.
- Hashibe, M., Brennan, P., Benhamou, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M.P., Dal Maso, L., Daudt, A.W., Fabianova, E., Fernandez, L., Wünsch-Filho, V., Franceschi, S., Hayes, R.B., Herrero, R., Koifman, S., La Vecchia, C., Lazarus, P., Levi, F., Mates, D., Matos, E., ... Boffetta, P. (2007). Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(10), 777–789.
- Hashibe, M., Brennan, P., Chuang, S.C., Boccia, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M.P., Dal Maso, L., Daudt, A.W., Fabianova, E., Fernandez, L., Wünsch-Filho, V., Franceschi, S., Hayes, R.B., Herrero, R., Kelsey, K., Koifman, S., La Vecchia, C., Lazarus, P., Levi, F., ... Boffetta, P. (2009). Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 18(2), 541–550.
- Hayes, C. S., & Williamson, H., Jr (2001). Management of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *American family physician*, 63(8), 1557–1564.
- Head and Neck Cancer Study Group (HNCSG), Monden, N., Asakage, T., Kiyota, N., Homma, A., Matsuura, K., Hanai, N., Kodaira, T., Zenda, S., Fujii, H., Tahara, M., Yokota, T., Akimoto, T., Iwae, S., Onitsuka, T., Ogawa, T., Okano, S., Takahashi, S., Shimizu, Y., Yonezawa, K., ... Hayashi, R. (2019). A review of head and neck cancer staging system in the TNM classification of malignant tumors (eighth edition). *Japanese journal of clinical oncology*, 49(7), 589–595.
- Homer, J.J., & Fardy, M.J. (2016). Surgery in head and neck cancer: United Kingdom

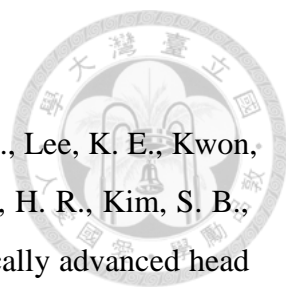
- 
- National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of laryngology and otology*, 130(S2), S68–S70.
- Hong, B.Y., Sobue, T., Choquette, L., Dupuy, A.K., Thompson, A., Burleson, J.A., Salner, A.L., Schauer, P.K., Joshi, P., Fox, E., Shin, D.G., Weinstock, G.M., Strausbaugh, L.D., Dongari-Bagtzoglou, A., Peterson, D.E., & Diaz, P.I. (2019). Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*, 7(1), 66.
- Hossain, M.F., Akhtar, S., & Anwar, M. (2015). Nutritional value and medicinal benefits of pineapple. *International Journal of Nutrition and Food Sciences*, 4(1), 84-88.
- Hsu, W.L., Yu, K.J., Chiang, C.J., Chen, T.C., & Wang, C.P. (2017). Head and Neck Cancer Incidence Trends in Taiwan, 1980~2014. *International Journal of Head and Neck Science*, 1(3), 180-189.
- Huet, R. 1982. Constituents des agrumes et leur effet pharmacodynamique: Les citroflavonoïdes (Constituents of citrus fruits with pharmacodynamics effect: citroflavonoids). *Fruits*. 37:267-271.
- Hung, L.C., Kung, P.T., Lung, C.H., Tsai, M.H., Liu, S.A., Chiu, L.T., Huang, K.H., & Tsai, W.C. (2020). Assessment of the Risk of Oral Cancer Incidence in a High-Risk Population and Establishment of A Predictive Model for Oral Cancer Incidence Using A Population-Based Cohort in Taiwan. *International journal of environmental research and public health*, 17(2), 665.
- Inamul, H. (2004). Safety of medicinal plants. *Pakistan Journal of Medical Research*, 43(4):1-8.
- Inui A. (1999). Neuropeptide Y: a key molecule in anorexia and cachexia in wasting disorders?. *Molecular medicine today*, 5(2), 79–85.
- Iocca, O., Farcomeni, A., Di Rocco, A., Di Maio, P., Golusinski, P., Pardiñas López, S., Savo, A., Pellini, R., & Spriano, G. (2018). Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of the currently available treatment options. *Oral oncology*, 80, 40–51.
- Iuchi, H., Ohori, J., Matsuzaki, H., Kiyama, S., & Yamashita, M. (2021). Utility of the

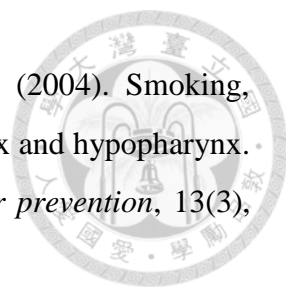
Modified and High-Sensitivity Modified Glasgow Prognostic Scores for Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *OTO open*, 5(4), 2473974X211067423.

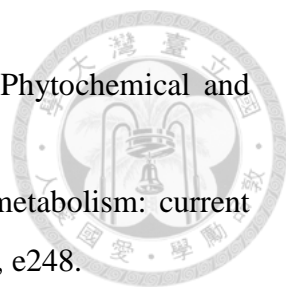
- Jackson, W., Alexander, N., Schipper, M., Fig, L., Feng, F., & Jolly, S. (2014). Characterization of changes in total body composition for patients with head and neck cancer undergoing chemoradiotherapy using dual-energy x-ray absorptiometry. *Head & neck*, 36(9), 1356–1362.
- Jager-Wittenaar, H., Dijkstra, P.U., Vissink, A., Langendijk, J.A., van der Laan, B.F., Pruijm, J., & Roodenburg, J.L. (2011). Changes in nutritional status and dietary intake during and after head and neck cancer treatment. *Head & neck*, 33(6), 863–870.
- Jager-Wittenaar, H., Dijkstra, P.U., Vissink, A., van der Laan, B.F., van Oort, R.P., & Roodenburg, J.L. (2007). Critical weight loss in head and neck cancer--prevalence and risk factors at diagnosis: an explorative study. *Supportive care in cancer*, 15(9), 1045–1050.
- Jansma, J., Vissink, A., Spijkervet, F.K., Roodenburg, J.L., Panders, A.K., Vermey, A., Szabó, B.G., & Gravenmade, E.J. (1992). Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer*, 70(8), 2171–2180.
- Javadzadeh Bolouri, A., Pakfetrat, A., Tonkaboni, A., Aledavood, S.A., Fathi Najafi, M., Delavarian, Z., Shakeri, M.T., & Mohtashami, A. (2015). Preventing and Therapeutic Effect of Propolis in Radiotherapy Induced Mucositis of Head and Neck Cancers: A Triple-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Iranian journal of cancer prevention*, 8(5), e4019.
- Jelihovschi, I., Bidescu, A.C., Tucaliuc, S.E., & Iancu, L.S. (2015). Detection of human papilloma virus in head and neck squamous cell carcinomas: a literature review. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 119(2), 502-509.
- Jeng, J.H., Chang, M.C., & Hahn, L.J. (2001). Role of areca nut in betel quid-associated chemical carcinogenesis: current awareness and future perspectives. *Oral oncology*, 37(6), 477–492.


- 
- Jham, B.C., & da Silva Freire, A.R. (2006). Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 72(5), 704–708.
- Johnson, D.E., Burtneß, B., Leemans, C.R., Lui, W.Y., Bauman, J.E., & Grandis, J.R. (2020). Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, 92.
- Johnson I.T. (2004). New approaches to the role of diet in the prevention of cancers of the alimentary tract. *Mutation research*, 551(1-2), 9–28.
- Jung, A. R., Roh, J. L., Kim, J. S., Kim, S. B., Choi, S. H., Nam, S. Y., & Kim, S. Y. (2019). Prognostic value of body composition on recurrence and survival of advanced-stage head and neck cancer. *European journal of cancer*, 116, 98–106.
- Kang, W.X., Li, W., Huang, S.G., Dang, Y., & Gao, H. (2016). Effects of nutritional intervention in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: A prospective randomized clinical trial. *Molecular and clinical oncology*, 5(3), 279–282.
- Kerawala C.J. (2010). Complications of head and neck cancer surgery - prevention and management. *Oral oncology*, 46(6), 433–435.
- Ki, Y., Kim, W., Nam, J., Kim, D., Park, D., & Kim, D. (2009). C-reactive protein levels and radiation-induced mucositis in patients with head-and-neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 75(2), 393–398.
- Kooti, W., Ali-Akbari, S., Asadi-Samani, M., Ghadery, H., & Ashtary-Larky, D. (2014). A review on medicinal plant of *Apium graveolens*. *Advanced Herbal Medicine*, 1 (1), 48-59.
- Kooti, W., & Daraei, N. (2017). A Review of the Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens* L). *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 22(4), 1029–1034.
- Kreimer, A.R., Clifford, G.M., Boyle, P., & Franceschi, S. (2005). Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 14(2), 467–475.
- Kubrak, C., Olson, K., & Baracos, V.E. (2013). The head and neck symptom checklist® : an instrument to evaluate nutrition impact symptoms effect on energy intake and

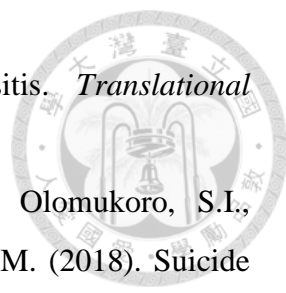
- 
- weight loss. *Supportive care in cancer*, 21(11), 3127–3136.
- Kune, G.A., Kune, S., Field, B., Watson, L.F., Cleland, H., Merenstein, D., & Vitetta, L. (1993). Oral and pharyngeal cancer, diet, smoking, alcohol, and serum vitamin A and beta-carotene levels: a case-control study in men. *Nutrition and cancer*, 20(1), 61–70.
- Lambert, J.D., Hong, J., Yang, G.Y., Liao, J., & Yang, C.S. (2005). Inhibition of carcinogenesis by polyphenols: evidence from laboratory investigations. *The American journal of clinical nutrition*, 81(1 Suppl), 284S–291S.
- Lampe J.W. (1999). Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies. *The American journal of clinical nutrition*, 70(3 Suppl), 475S–490S.
- Laramore G.E. (2009). Role of particle radiotherapy in the management of head and neck cancer. *Current opinion in oncology*, 21(3), 224–231.
- Chow L.Q.M. (2020). Head and Neck Cancer. *The New England journal of medicine*, 382(1), 60–72.
- Laviano, A., Muscaritoli, M., & Fanelli, F. (2006). Lipid Mobilising Factor in Cancer Cachexia. In: Mantovani G. et al. (eds) *In Cachexia and Wasting: A Modern Approach*. Springer, Milano. 489-493.
- Le Marchand, L., Hankin, J.H., Carter, F.S., Essling, C., Luffey, D., Franke, A.A., Wilkens, L.R., Cooney, R.V., & Kolonel, L.N. (1994). A pilot study on the use of plasma carotenoids and ascorbic acid as markers of compliance to a high fruit and vegetable dietary intervention. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 3(3), 245–251.
- Lechner, J.F., & Stoner, G.D. (2019). Red Beetroot and Betalains as Cancer Chemopreventative Agents. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(8), 1602.
- Lee, M.J., Lambert, J.D., Prabhu, S., Meng, X., Lu, H., Maliakal, P., Ho, C.T., & Yang, C.S. (2004). Delivery of tea polyphenols to the oral cavity by green tea leaves and black tea extract. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 13(1), 132–137.
- Lee, S.C., Wang, T.J., & Chu, P.Y. (2019). Predictors of weight loss during and after radiotherapy in patients with head and neck cancer: A longitudinal study.

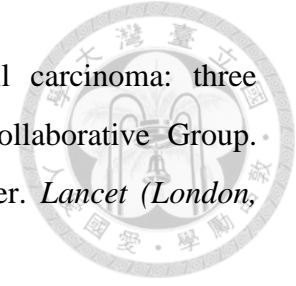
- 
- European journal of oncology nursing*, 39, 98–104.
- Lee, Y. G., Kang, E. J., Keam, B., Choi, J. H., Kim, J. S., Park, K. U., Lee, K. E., Kwon, J. H., Lee, K. W., Kim, M. K., Ahn, H. K., Shin, S. H., Kim, H. R., Kim, S. B., & Yun, H. J. (2020). Treatment strategy and outcomes in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a nationwide retrospective cohort study (KCSG HN13-01). *BMC cancer*, 20(1), 813.
- Liu, S., Zhao, Q., Zheng, Z., Liu, Z., Meng, L., Dong, L., & Jiang, X. (2021). Status of Treatment and Prophylaxis for Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer. *Frontiers in oncology*, 11, 642575.
- Liu R.H. (2003). Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *The American journal of clinical nutrition*, 78(3 Suppl), 517S–520S.
- Maasland, D.H., van den Brandt, P.A., Kremer, B., Goldbohm, R.A., & Schouten, L.J. (2015). Consumption of vegetables and fruits and risk of subtypes of head-neck cancer in the Netherlands Cohort Study. *International journal of cancer*, 136(5), E396–E409.
- Maeda, E., Akahane, M., Kiryu, S., Kato, N., Yoshikawa, T., Hayashi, N., Aoki, S., Minami, M., Uozaki, H., Fukayama, M., & Ohtomo, K. (2009). Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review. *Japanese journal of radiology*, 27(1), 4–19.
- Maria, O.M., Eliopoulos, N., & Muanza, T. (2017). Radiation-Induced Oral Mucositis. *Frontiers in oncology*, 7, 89.
- Mathew, B., Jatawa, S., & Tiwari, A. (2012). Phytochemical analysis of Citrus limonum pulp and peel. *Int J Pharm Pharm Sci*, 4(2), 369-371.
- McGuire, D.B., Altomonte, V., Peterson, D.E., Wingard, J.R., Jones, R.J., & Grochow, L.B. (1993). Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncology nursing forum*, 20(10), 1493–1502.
- Melo, E., Lima, V., Maciel, M., Caetano, A., & Leal, F. (2006). Polyphenol, ascorbic acid and total carotenoid contents in common fruits and vegetables. *Brazilian Journal of Food Technology*, 9(2), 89-94.

- 
- Menvielle, G., Luce, D., Goldberg, P., Bugel, I., & Leclerc, A. (2004). Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. *European journal of cancer prevention*, 13(3), 165–172.
- Meyer, F., Bairati, I., Jobin, E., G elinas, M., Fortin, A., Nabid, A., & T etu, B. (2007). Acute adverse effects of radiation therapy and local recurrence in relation to dietary and plasma beta carotene and alpha tocopherol in head and neck cancer patients. *Nutrition and cancer*, 59(1), 29–35.
- Middha, P., Weinstein, S. J., M annist o, S., Albanes, D., & Mondul, A. M. (2019).  $\beta$ -Carotene Supplementation and Lung Cancer Incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: The Role of Tar and Nicotine. *Nicotine & tobacco research*, 21(8), 1045–1050.
- Mills E.E. (1988). The modifying effect of beta-carotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. *British journal of cancer*, 57(4), 416–417.
- Mills, C.C., Kolb, E.A., & Sampson, V.B. (2018). Development of Chemotherapy with Cell-Cycle Inhibitors for Adult and Pediatric Cancer Therapy. *Cancer research*, 78(2), 320–325.
- Minhas, S., Sajjad, A., Chaudhry, R.M., Zahid, H., Shahid, A., & Kashif, M. (2021). Assessment and prevalence of concomitant chemo-radiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Turkish journal of medical sciences*, 51(2), 675–684.
- Mohamed, A., Twardy, B., Zordok, M. A., Ashraf, K., Alkhoder, A., Schrapp, K., Steuer, C., Chen, Z., Pakkala, S., Pillai, R., Trad Wadsworth, J., Higgins, K., Beitler, J. J., Ramalingam, S. S., Owonikoko, T. K., Khuri, F. R., Shin, D. M., Behera, M., & Saba, N. F. (2019). Concurrent chemoradiotherapy with weekly versus triweekly cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Comparative analysis. *Head & neck*, 41(5), 1490–1498.
- Mohammed, F.F., Poon, I., Zhang, L., Elliott, L., Hodson, I.D., Sagar, S.M., & Wright, J. (2012). Acute-phase response reactants as objective biomarkers of radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Head & neck*, 34(7), 985–993.

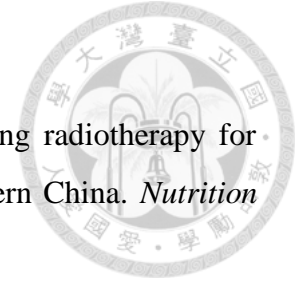
- 
- Mukherjee, P.K., Nema, N.K., Maity, N., & Sarkar, B.K. (2013). Phytochemical and therapeutic potential of cucumber. *Fitoterapia*, 84, 227–236.
- Muñoz-Pinedo, C., El Mjiyad, N., & Ricci, J. E. (2012). Cancer metabolism: current perspectives and future directions. *Cell death & disease*, 3(1), e248.
- Muscaritoli, M., Anker, S.D., Argilés, J., Aversa, Z., Bauer, J.M., Biolo, G., Boirie, Y., Bosaeus, I., Cederholm, T., Costelli, P., Fearon, K.C., Laviano, A., Maggio, M., Rossi Fanelli, F., Schneider, S.M., Schols, A., & Sieber, C.C. (2010). Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 29(2), 154–159.
- Muzumder, S., Srikantia, N., Udayashankar, A.H., Kainthaje, P.B., & John Sebastian, M.G. (2019). Burden of acute toxicities in head-and-neck radiation therapy: A single-institutional experience. *South Asian journal of cancer*, 8(2), 120–123.
- Nagao, T., Ikeda, N., Warnakulasuriya, S., Fukano, H., Yuasa, H., Yano, M., Miyazaki, H., & Ito, Y. (2000). Serum antioxidant micronutrients and the risk of oral leukoplakia among Japanese. *Oral oncology*, 36(5), 466–470.
- Nair, U., Bartsch, H., & Nair, J. (2004). Alert for an epidemic of oral cancer due to use of the betel quid substitutes gutkha and pan masala: a review of agents and causative mechanisms. *Mutagenesis*, 19(4), 251–262.
- Naseer, S., Hussain, S., Naem, N., Pervaiz, M., & Rahman, M. (2018). The phytochemistry and medicinal value of *Psidium guajava* (guava). *Clinical Phytoscience*, 4, 32.
- National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program Common toxicity criteria, V2.0 (1999) August. [cited 5 Dec 2021] Available at: [http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc\\_archive.html](http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_archive.html). Accessed October 24, 2006
- Navari, R.M., & Aapro, M. (2016). Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *The New England journal of medicine*, 374(14), 1356–1367.
- Neoh, M.K., Abu Zaid, Z., Mat Daud, Z.A., Md Yusop, N.B., Ibrahim, Z., Abdul Rahman, Z., & Jamhuri, N. (2020). Changes in Nutrition Impact Symptoms,

- 
- Nutritional and Functional Status during Head and Neck Cancer Treatment. *Nutrients*, 12(5), 1225.
- Nishikawa, H., Goto, M., Fukunishi, S., Asai, A., Nishiguchi, S., & Higuchi, K. (2021). Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 8491.
- Nonzee, N.J., Dandade, N.A., Patel, U., Markossian, T., Agulnik, M., Argiris, A., Patel, J.D., Kern, R.C., Munshi, H.G., Calhoun, E.A., & Bennett, C.L. (2008). Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis : results from a Northwestern University Costs of Cancer Program pilot study with head and neck and nonsmall cell lung cancer patients who received care at a county hospital, a Veterans Administration hospital, or a comprehensive cancer care center. *Cancer*, 113(6), 1446–1452.
- Neoh, M. K., Abu Zaid, Z., Mat Daud, Z. A., Md Yusop, N. B., Ibrahim, Z., Abdul Rahman, Z., & Jamhuri, N. (2020). Changes in Nutrition Impact Symptoms, Nutritional and Functional Status during Head and Neck Cancer Treatment. *Nutrients*, 12(5), 1225.
- Nikawa, T., Ulla, A., & Sakakibara, I. (2021). Polyphenols and Their Effects on Muscle Atrophy and Muscle Health. *Molecules*, 26(16), 4887.
- Nourissat, A., Bairati, I., Samson, E., Fortin, A., Gélinas, M., Nabid, A., Brochet, F., Têtu, B., & Meyer, F. (2010). Predictors of weight loss during radiotherapy in patients with stage I or II head and neck cancer. *Cancer*, 116(9), 2275–2283.
- Nurgali, K., Jagoe, R.T., & Abalo, R. (2018). Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae?. *Frontiers in pharmacology*, 9, 245.
- Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Glass, A., Keogh, J. P., Meyskens, F. L., Jr, Valanis, B., Williams, J. H., Jr, Barnhart, S., Cherniack, M. G., Brodtkin, C. A., & Hammar, S. (1996). Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(21), 1550–1559.
- Oronsky, B., Goyal, S., Kim, M.M., Cabrales, P., Lybeck, M., Caroen, S., Oronsky, N., Burbano, E., Carter, C., & Oronsky, A. (2018). A Review of Clinical

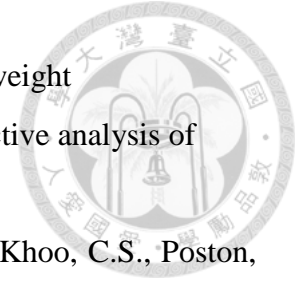
- 
- Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis. *Translational oncology*, 11(3), 771–778.
- Osazuwa-Peters, N., Simpson, M.C., Zhao, L., Boakye, E.A., Olomukoro, S.I., Deshields, T., Loux, T.M., Varvares, M.A., & Schootman, M. (2018). Suicide risk among cancer survivors: Head and neck versus other cancers. *Cancer*, 124(20), 4072–4079.
- Ottosson, S., Zackrisson, B., Kjellén, E., Nilsson, P., & Laurell, G. (2013). Weight loss in patients with head and neck cancer during and after conventional and accelerated radiotherapy. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 52(4), 711–718.
- Patterson, R.H., Fischman, V.G., Wasserman, I., Siu, J., Shrim, M.G., Fagan, J.J., Koch, W., & Alkire, B.C. (2020). Global Burden of Head and Neck Cancer: Economic Consequences, Health, and the Role of Surgery. *Otolaryngology-head and neck surgery*, 162(3), 296–303.
- Peterson, D.E., Boers-Doets, C.B., Bensadoun, R.J., Herrstedt, J., & ESMO Guidelines Committee (2015). Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of oncology*, 26 Suppl 5, v139–v151.
- Pfister, D.G., Spencer, S., Adelstein, D., Adkins, D., Anzai, Y., Brizel, D.M., Bruce, J.Y., Busse, P.M., Caudell, J.J., Cmelak, A.J., Colevas, A.D., Eisele, D.W., Fenton, M., Foote, R.L., Galloway, T., Gillison, M.L., Haddad, R.I., Hicks, W.L., Hitchcock, Y.J., Jimeno, A., ... Darlow, S.D. (2020). Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 18(7), 873–898.
- Pierce, J.P., Natarajan, L., Sun, S., Al-Delaimy, W., Flatt, S.W., Kealey, S., Rock, C.L., Thomson, C.A., Newman, V.A., Ritenbaugh, C., Gold, E.B., Caan, B.J., & Women's Healthy Eating and Living Study Group (2006). Increases in plasma carotenoid concentrations in response to a major dietary change in the women's healthy eating and living study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 15(10), 1886–1892.
- Pignon, J.P., Bourhis, J., Domenge, C., & Designé, L. (2000). Chemotherapy added to



- locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet (London, England)*, 355(9208), 949–955.
- Pignon, J.P., le Maître, A., Maillard, E., Bourhis, J., & MACH-NC Collaborative Group (2009). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and oncology*, 92(1), 4–14.
- Platek, M.E., Reid, M.E., Wilding, G.E., Jaggernauth, W., Rigual, N.R., Hicks, W.L., Jr, Popat, S.R., Warren, G.W., Sullivan, M., Thorstad, W.L., Khan, M.K., Loree, T.R., & Singh, A.K. (2011). Pretreatment nutritional status and locoregional failure of patients with head and neck cancer undergoing definitive concurrent chemoradiation therapy. *Head & neck*, 33(11), 1561–1568.
- Plevová P. (1999). Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral oncology*, 35(5), 453–470.
- Daugėlaitė, G., Užkuraitytė, K., Jagelavičienė, E., & Filipauskas, A. (2019). Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(2), 25.
- Powanda, M.C., & Moyer, E.D. (2021). A brief, highly selective history of acute phase proteins as indicators of infection, inflammation and injury. *Inflammopharmacology*, 29(3), 897–901.
- Proctor, M.J., Horgan, P.G., Talwar, D., Fletcher, C.D., Morrison, D.S., & McMillan, D.C. (2013). Optimization of the systemic inflammation-based Glasgow prognostic score: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Cancer*, 119(12), 2325–2332.
- Pulito, C., Cristaudo, A., Porta, C., Zapperi, S., Blandino, G., Morrone, A., & Strano, S. (2020). Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 39(1), 210.
- Pyo, Y.H., Jin, Y.J., & Hwang, J.Y. (2014). Comparison of the effects of blending and juicing on the phytochemicals contents and antioxidant capacity of typical korean kernel fruit juices. *Preventive nutrition and food science*, 19(2),



- 108–114.
- Qiu, C., Yang, N., Tian, G., & Liu, H. (2011). Weight loss during radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective study from northern China. *Nutrition and cancer*, 63(6), 873–879.
- Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Marques Vidal, P., & Camilo, M.E. (2005). Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head & neck*, 27(8), 659–668.
- Rettig, E.M., & D'Souza, G. (2015). Epidemiology of head and neck cancer. *Surgical oncology clinics of North America*, 24(3), 379–396.
- Riboli, E., & Norat, T. (2003). Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *The American journal of clinical nutrition*, 78(3 Suppl), 559S–569S.
- Sakhi, A.K., Bøhn, S.K., Smeland, S., Thoresen, M., Smedshaug, G.B., Tausjø, J., Svilaas, A., Karlsen, A., Russnes, K.M., Svilaas, T., & Blomhoff, R. (2010). Postradiotherapy plasma lutein, alpha-carotene, and beta-carotene are positively associated with survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nutrition and cancer*, 62(3), 322–328.
- Sakhi, A.K., Russnes, K.M., Thoresen, M., Bastani, N.E., Karlsen, A., Smeland, S., & Blomhoff, R. (2009). Pre-radiotherapy plasma carotenoids and markers of oxidative stress are associated with survival in head and neck squamous cell carcinoma patients: a prospective study. *BMC cancer*, 9, 458.
- Schmidt, K.N., Olson, K., Kubrak, C., Parliament, M., & Ghosh, S. (2013). Validation of the Head and Neck Patient Symptom Checklist as a nutrition impact symptom assessment tool for head and neck cancer patients. *Supportive care in cancer*, 21(1), 27–34.
- Schwartz, M., Neiers, F., Feron, G., & Canon, F. (2021). The Relationship Between Salivary Redox, Diet, and Food Flavor Perception. *Frontiers in nutrition*, 7, 612735.
- Shah, J.P., & Montero, P.H. (2018). New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(4), 397–404.
- Shen, L.J., Chen, C., Li, B.F., Gao, J., & Xia, Y.F. (2013). High weight loss during

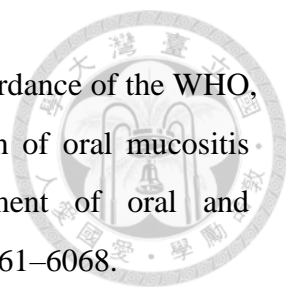


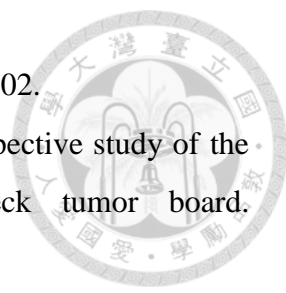
- radiation treatment changes the prognosis in under-/normal weight nasopharyngeal carcinoma patients for the worse: a retrospective analysis of 2433 cases. *PloS one*, 8(7), e68660.
- Shenoy, S.F., Kazaks, A.G., Holt, R.R., Chen, H.J., Winters, B.L., Khoo, C.S., Poston, W.S., Haddock, C.K., Reeves, R.S., Foreyt, J.P., Gershwin, M.E., & Keen, C.L. (2010). The use of a commercial vegetable juice as a practical means to increase vegetable intake: a randomized controlled trial. *Nutrition journal*, 9, 38.
- Shetty, S.S., Maruthi, M., Dhara, V., de Arruda, J., Abreu, L.G., Mesquita, R.A., Teixeira, A.L., Silva, T.A., & Merchant, Y. (2022). Oral mucositis: Current knowledge and future directions. *Disease-a-month : DM*, 68(5), 101300.
- Siebert K.J., Maekawa A.A., & Lynn P.Y. (2011). The effects of green tea drinking on salivary polyphenol concentration and perception of acid astringency. *Food Quality and Preference*, 22(1), 157-164.
- Silander, E., Nyman, J., & Hammerlid, E. (2013). An exploration of factors predicting malnutrition in patients with advanced head and neck cancer. *The Laryngoscope*, 123(10), 2428–2434.
- Silver, H.J., Dietrich, M.S., & Murphy, B.A. (2007). Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head & neck*, 29(10), 893–900.
- Singh, A.K., Pandey, P., Tewari, M., Pandey, H.P., Gambhir, I.S., & Shukla, H.S. (2016). Free radicals hasten head and neck cancer risk: A study of total oxidant, total antioxidant, DNA damage, and histological grade. *Journal of postgraduate medicine*, 62(2), 96–101.
- Soeters, P.B., Reijven, P.L., van Bokhorst-de van der Schueren, M.A., Schols, J.M., Halfens, R.J., Meijers, J.M., & van Gemert, W.G. (2008). A rational approach to nutritional assessment. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 27(5), 706–716.
- Søltoft, M., Bysted, A., Madsen, K.H., Mark, A.B., Bügel, S.G., Nielsen, J., & Knuthsen, P. (2011). Effects of organic and conventional growth systems on the content of carotenoids in carrot roots, and on intake and plasma status of



- carotenoids in humans. *Journal of the science of food and agriculture*, 91(4), 767–775.
- Sonis S.T. (2007). Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *The journal of supportive oncology*, 5(9 Suppl 4), 3–11.
- Sonis S.T. (2009). Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral oncology*, 45(12), 1015–1020.
- Sproston, N.R., & Ashworth, J.J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754.
- Sroussi, H. Y., Epstein, J. B., Bensadoun, R. J., Saunders, D. P., Lalla, R. V., Migliorati, C. A., Heavilin, N., & Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer medicine*, 6(12), 2918–2931.
- Sun, C.C., Bodurka, D.C., Weaver, C.B., Rasu, R., Wolf, J.K., Bevers, M.W., Smith, J. A., Wharton, J.T., & Rubenstein, E.B. (2005). Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Supportive care in cancer*, 13(4), 219–227.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249.
- Talwar, B., Donnelly, R., Skelly, R., & Donaldson, M. (2016). Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of laryngology and otology*, 130(S2), S32–S40.
- Tapiero, H., Townsend, D.M., & Tew, K.D. (2004). The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 58(2), 100–110.
- Thomas, S. J., & MacLennan, R. (1992). Slaked lime and betel nut cancer in Papua New Guinea. *Lancet (London, England)*, 340(8819), 577–578.
- Tisdale, M.J. (2006). Proteolysis-Inducing Factor in Cancer Cachexia. In: Mantovani G. et al. (eds) *In Cachexia and Wasting: A Modern Approach*. Springer, Milano.

- 483-488.
- Tolentino, E., Centurion, B.S., Ferreira, L.H., Souza, A.P., Damante, J.H., & Rubira-Bullen, I.R. (2011). Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *Journal of applied oral science : revista FOB*, 19(5), 448–454.
- Tong, H., Isenring, E., & Yates, P. (2009). The prevalence of nutrition impact symptoms and their relationship to quality of life and clinical outcomes in medical oncology patients. *Supportive care in cancer*, 17(1), 83–90.
- Tsoli, M., Swarbrick, M.M., & Robertson, G.R. (2016). Lipolytic and thermogenic depletion of adipose tissue in cancer cachexia. *Seminars in cell & developmental biology*, 54, 68–81.
- Trotti, A., Bellm, L.A., Epstein, J.B., Frame, D., Fuchs, H.J., Gwede, C.K., Komaroff, E., Nalysnyk, L., & Zilberberg, M.D. (2003). Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and oncology*, 66(3), 253–262.
- Tsai, Y.T., Fang, K.H., Hsu, C.M., Lai, C.H., Chang, S.W., Huang, E.I., Tsai, M.S., Chang, G.H., & Luan, C.W. (2022). Prognostic Role of High-Sensitivity Modified Glasgow Prognostic Score for Patients With Operated Oral Cavity Cancer: A Retrospective Study. *Frontiers in oncology*, 12, 825967.
- van Bokhorst-de van der Schueren, M.A., van Leeuwen, P.A., Sauerwein, H.P., Kuik, D.J., Snow, G.B., & Quak, J.J. (1997). Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head & neck*, 19(5), 419–425.
- Van Cutsem, E., & Arends, J. (2005). The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European journal of oncology nursing*, 9 Suppl 2, S51–S63.
- van den Berg, M.G., Rasmussen-Conrad, E.L., Gwasara, G.M., Krabbe, P.F., Naber, A.H., & Merckx, M.A. (2006). A prospective study on weight loss and energy intake in patients with head and neck cancer, during diagnosis, treatment and revalidation. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 25(5), 765–772.

- 
- Villa, A., Vollemans, M., De Moraes, A., & Sonis, S. (2021). Concordance of the WHO, RTOG, and CTCAE v4.0 grading scales for the evaluation of oral mucositis associated with chemoradiation therapy for the treatment of oral and oropharyngeal cancers. *Supportive care in cancer*, 29(10), 6061–6068.
- Vineis, P., Alavanja, M., Buffler, P., Fontham, E., Franceschi, S., Gao, Y.T., Gupta, P.C., Hackshaw, A., Matos, E., Samet, J., Sitas, F., Smith, J., Stayner, L., Straif, K., Thun, M.J., Wichmann, H.E., Wu, A.H., Zaridze, D., Peto, R., & Doll, R. (2004). Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(2), 99–106.
- Wang, C., Wang, P., Ouyang, H., Wang, J., Sun, L., Li, Y., Liu, D., Jiang, Z., Wang, B., & Pan, Z. (2018). Efficacy of Traditional Chinese Medicine in Treatment and Prophylaxis of Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Receiving Radiotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Integrative cancer therapies*, 17(2), 444–450.
- Walle, T., Browning, A.M., Steed, L.L., Reed, S.G., & Walle, U.K. (2005). Flavonoid glucosides are hydrolyzed and thus activated in the oral cavity in humans. *The Journal of nutrition*, 135(1), 48–52.
- Warburg, O., Wind, F., & Negelein, E. (1927). The metabolism of tumors in the body. *The Journal of general physiology*, 8(6), 519–530.
- Wardill, H.R., Sonis, S.T., Blijlevens, N., Van Sebille, Y., Ciorba, M.A., Loeffen, E., Cheng, K., Bossi, P., Porcello, L., Castillo, D.A., Elad, S., Bowen, J.M., & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2020). Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: a systematic review of current evidence and call to action. *Supportive care in cancer*, 28(11), 5059–5073.
- Weimar, E., Huang, S. H., Lu, L., O'Sullivan, B., Perez-Ordóñez, B., Weinreb, I., Hope, A., Tong, L., Goldstein, D., Irish, J., de Almeida, J.R., Bratman, S., Xu, W., & Yu, E. (2018). Radiologic-Pathologic Correlation of Tumor Thickness and Its Prognostic Importance in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Implications for the Eighth Edition Tumor, Node, Metastasis Classification.

- 
- AJNR. American journal of neuroradiology, 39(10), 1896–1902.
- Wheless, S.A., McKinney, K.A., & Zanation, A.M. (2010). A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board. *Otolaryngology-head and neck surgery*, 143(5), 650–654.
- White, J.V., Guenter, P., Jensen, G., Malone, A., Schofield, M. (2012). Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112, 730-738.
- Wiseman, M. (2008). The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 67(3), 253–256.
- Wolfe, K., Wu, X., & Liu, R.H. (2003). Antioxidant activity of apple peels. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(3), 609–614.
- Wootton-Beard, P., & Ryan, L. (2011). A beetroot juice shot is a significant and convenient source of bioaccessible antioxidants. *Journal of Functional Foods*, 3, 329-334.
- Yildiz, L., Başkan, K.S., Tütem, E., & Apak, R. (2008). Combined HPLC-CUPRAC (cupric ion reducing antioxidant capacity) assay of parsley, celery leaves, and nettle. *Talanta*, 77(1), 304–313.
- Zhang, L.W., Li, J., Cong, X., Hu, X.S., Li, D., Wu, L.L., Hua, H., Yu, G.Y., & Kerr, A.R. (2018). Incidence and mortality trends in oral and oropharyngeal cancers in China, 2005-2013. *Cancer epidemiology*, 57, 120–126.
- Zhang, M., Chen, H., Huang, J., Li, Z., Zhu, C., & Zhang, S. (2005). Effect of lycium barbarum polysaccharide on human hepatoma QGY7703 cells: inhibition of proliferation and induction of apoptosis. *Life sciences*, 76(18), 2115–2124.
- Zhao, J.Z., Zheng, H., Li, L.Y., Zhang, L.Y., Zhao, Y., & Jiang, N. (2015). Predictors for Weight Loss in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy: A Systematic Review. *Cancer nursing*, 38(6), E37–E45.
- 行政院衛生署 (1998)。台灣常見食品營養圖鑑。臺北市：行政院衛生署。

張惠萍 (2008)。醫院自製天然養生灌食配方的營養成份探討 (未出版之碩士論文)。臺北醫學大學保健營養學系，臺北市。

衛生福利部統計處/死因統計。2020 年死因統計年報。檢自：

<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-5069-62791-113.html>



## 附錄

附錄一、TNM 癌症分期系統頭頸癌分期標準（第八版）

### Appendix 1. The eighth edition TNM stage classification for head and neck cancer

#### 原發部位腫瘤(T)

TX	無法評估原發腫瘤狀況
T0	無檢查到任何腫瘤
Tis	原位腫瘤產生
T1-T4	依照數字大小敘述腫瘤大小與程度
T1	腫瘤 $\leq 2$ cm 且腫瘤侵犯深度 $\leq 5$ cm
T2	腫瘤 $\leq 2$ cm 且腫瘤侵犯深度 $> 5$ cm 或 $2$ cm $<$ 腫瘤 $\leq 4$ cm 且腫瘤侵犯深度 $\leq 10$ cm
T3	$2$ cm $<$ 腫瘤 $\leq 4$ cm 且腫瘤侵犯深度 $> 10$ cm 或腫瘤 $> 4$ cm 且腫瘤侵犯深度 $\leq 10$ cm
T4a	腫瘤 $> 4$ cm 且腫瘤侵犯深度 $> 10$ cm

#### 頸部淋巴結(N)

NX	無法評估是否轉移頸部淋巴結
N0	無頸部淋巴結轉移
N1	同側單個淋巴結轉移，直徑 $\leq 3$ cm，無淋巴結膜外侵犯
N2a	同側單個淋巴結轉移，直徑 $\leq 3$ cm 且有淋巴結膜外侵犯或 $3$ cm $<$ 直徑 $\leq 6$ cm 且無淋巴結膜外侵犯
N2b	同側多處淋巴結轉移，直徑 $\leq 6$ cm，無淋巴結膜外侵犯
N2c	雙側或對側淋巴結轉移，直徑 $\leq 6$ cm，無淋巴結膜外侵犯
N3a	淋巴結轉移且直徑 $> 6$ cm，無淋巴結膜外侵犯
N3b	淋巴結轉移且直徑 $> 3$ cm 且有淋巴結膜外侵犯或多個同側或任何對側或雙側淋巴結轉移且有淋巴結膜外侵犯

#### 遠端轉移(M)

M0	沒有遠端轉移
M1	有遠端轉移

Appendix 2. Clinical Trial/Research Approval



國立台灣大學醫學院附設醫院B研究倫理委員會

Research Ethics Committee B
National Taiwan University Hospital
7, Chung-Shan South Road, Taipei, Taiwan 100, R.O.C
Phone: 2312-3456 Fax: 23951950

臨床試驗/研究許可書

許可日期：2013年10月7日

倫委會案號：201307076RINB

計畫名稱：探討醫院自製蔬果汁的營養介入改善頭頸癌病人接受化放療前後免疫及營養狀態之影響。

部門/計畫主持人：腫瘤醫學部 王駿璋醫師

計畫文件版本日期：【計畫書：民國102年08月26日(第二版)、同意書：2013年08月26日、EORTC QLQ-C30(version 3)台灣中文版、問卷(營養評估表、24小時飲食攝取回憶紀錄單、個案體重紀錄表、口腔黏膜改變量表、蔬果汁紀錄)：2013年07月01日(第一版)、招募文宣：102年08月26日(版本二)】

上述計畫業經2013年9月13日本院B研究倫理委員會第46次會議審查同意，符合研究倫理規範。本委員會的運作符合優良臨床試驗準則及政府相關法律規章。

本臨床試驗/研究許可書之有效期限為1年(自2013年10月7日至2014年10月6日止)，計畫主持人須依國內相關法令及本院規定通報嚴重不良反應事件及非預期問題，並應於到期日至少6週前提出持續審查申請表，本案需經持續審查，方可繼續執行。

主任委員

何弘能

Clinical Trial/Research Approval
National Taiwan University Hospital

Date of approval: Oct 7, 2013

NTUH-REC No. : 201307076RINB

Title of protocol : Regimen juice before and during radiochemotherapy: improvement of inflammatory parameters and nutritional status in head and neck cancer patients.

Department/ Principal Investigator : Department of Oncology / Dr. Chun-Wei Wang

Version date of documents : 【 Protocol: 2013/08/26 Version 2 ; ICF: 2013/08/26; EORTC QLQ-C30(version 3); Questionnaires(營養評估表、24小時飲食攝取回憶紀錄單、個案體重紀錄表、口腔黏膜改變量表、蔬果汁紀錄): 2013/07/01 Version 1; Recruitment poster: 2013/08/26 Version 2】

The protocol has been approved by the 46th meeting of Research Ethics Committee B of the National Taiwan University Hospital on Sep 13, 2013. The committee is organized under, and operates in accordance with, the Good Clinical Practice guidelines and governmental laws and regulations.

The duration of this approval is one year (from Oct 7, 2013 to Oct 6, 2014). The investigator is required to report Serious Adverse Events and Unanticipated Problems in accordance with the governmental laws and regulations and NTUH requirements and apply for a continuing review not less than six weeks prior to the approval expiration date.

Hong-Nerng Ho, M.D.
Chairman
Research Ethics Committee B

Handwritten signature of Hong-Nerng Ho

醫學院
完驗縫之章



癌症營養照護人力培訓計畫  
住院營養照護病歷紀錄表(初訪)

病歷號碼：  
姓名：  
病床號：  
性別/年齡：

■ 營養評估

1. 入院診斷：\_\_\_\_\_ 入院日期：102年\_\_月\_\_日
2. 疾病史/家族病史：\_\_\_\_\_
3. 醫療處置/輔助療法：\_\_\_\_\_
4. 藥物/中草藥：\_\_\_\_\_
5. 社經背景/生活/飲食史：\_\_\_\_\_
6. 活動能力：臥床 可走動 \_\_\_\_\_ ECOG：\_\_\_\_\_
7. 生理問題/表徵：咀嚼 吞嚥 食慾 味覺改變 噁心 嘔吐  
口腔炎 胃排空 腸蠕動音 腹脹 便秘 腹瀉 水腫 發燒 \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
8. 身高：\_\_cm；癌症診斷前之經常體重：\_\_kg 目前體重：\_\_kg BMI：\_\_\_\_\_  
IBW=\_\_kg 體重變化：無 減少\_\_公斤/\_\_\_月(期間)，相當於診斷前經常體重的\_\_%  
BIA 檢測：體脂肪率\_\_% 除脂體重\_\_kg = \_\_%體重 \_\_\_\_\_
9. 檢驗/檢查：  

項 目																			
日期/數值																			
日期/數值																			
- 相關檢查：\_\_\_\_\_
10. 飲食醫囑：\_\_\_\_\_ NPO
11. 目前營養給予途徑及方法：  
經口-醫院伙食為主，攝食約\_\_% 伙食自備(家人製備 外購)  
飲食內容：\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
管灌- NG ND 造口 PEG 灌食方式-批式重力連續(速度\_\_cc/hr)  
配方：天然食物攪打配方(\_\_\_\_\_)  
商業配方\_\_餐(品名/量：\_\_\_\_\_)
- 靜脈營養-TPN PPN 製劑/量：\_\_\_\_\_  
其他補充食物/保健營養品：\_\_\_\_\_
12. 總營養攝入量：熱量\_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_大卡/天 蛋白質\_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_公克/天  
\_\_\_\_\_
13. 評估需求量：熱量的\_\_\_\_\_大卡/天(計算公式/依據：\_\_\_\_\_)  
蛋白質的\_\_\_\_\_公克/天(計算公式/依據：\_\_\_\_\_)  
\_\_\_\_\_ (計算公式/依據：\_\_\_\_\_)
14. 營養知識：佳 態度：可 遵從度：佳



癌症營養照護人力培訓計畫  
住院營養照護病歷紀錄表(初訪)

病歷號碼：  
姓名：  
病床號：  
性別/年齡：

■ 營養診斷：

P(問題)		
E(原因)		
S(結果)		

■ 營養介入：

營養處方建議：\_\_\_\_\_

醫護團隊溝通：

建議更改營養醫囑：\_\_\_\_\_

告知營養診斷及說明營養介入重點：\_\_\_\_\_

協助處理/觀察營養介入後病患之-體重量秤飲食攝入量灌食耐受性 I/O 記錄攝食行為改變 其他：\_\_\_\_\_

食物及營養素給予/建議：正餐/點心：\_\_\_\_\_

管灌：增加/減少灌食量\_\_\_\_\_ 配方\_\_\_\_\_

目前速度：\_\_\_\_\_cc/hr(目標\_\_\_\_\_cc/hr) 濃度：\_\_\_\_\_大卡/cc

靜脈營養：增加/減少輸注量\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_

營養補充食品/配方\_\_\_\_\_

營養教育及諮商：

基礎營養教育：\_\_\_\_\_飲食原則\_\_\_\_\_

進階營養教育：\_\_\_\_\_飲食技巧教導\_\_\_\_\_

生活型態/飲食行為改變教導\_\_\_\_\_ 學習自我照顧能力\_\_\_\_\_

其他\_\_\_\_\_

轉介：營養諮詢門診追蹤 \_\_\_\_\_

目標設定：維持/增加體重\_\_\_\_\_公斤/\_\_\_\_月內 增加活動量，以維持/增加肌肉量

增加\_\_\_\_\_攝取量 減少\_\_\_\_\_攝取量

改善GI耐受性-減少胃殘留量 腹脹 便秘 腹瀉 \_\_\_\_\_

改善營養相關生理問題-進食/吞嚥疼痛 噁心/嘔吐 \_\_\_\_\_

增加認知 生活型態/飲食行為改變 \_\_\_\_\_

■ 監測項目：

體重 活動量 除脂體重 熱量 蛋白質 \_\_\_\_\_攝入量 GI 耐受性

營養相關生理問題 認知能力 生活型態/飲食行為改變 血液生化：\_\_\_\_\_

其他：\_\_\_\_\_ 預計再次追蹤：\_\_\_\_天後 \_\_\_\_週後 \_\_\_\_\_

訪視時間：102年\_\_\_\_月\_\_\_\_日 營養師簽章：\_\_\_\_\_

附錄五、24 小時飲食攝取回憶紀錄單(正面)

Appendix 5. 24-hour dietary recall (1)



24 小時飲食攝取回憶紀錄單

訪談日期：\_\_年\_\_月\_\_日 個案姓名：\_\_\_\_\_ 營養師：\_\_\_\_\_

時間 點：分	食物內容 (所有食物及飲用液體)	主要烹調法 (生食則免)	進食量 (精選單位)		食物類別/份數
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		脂奶類__份 主食類__份
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		肉類__份 豆製品__份
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		蔬菜類__份 植物油__份
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		水果__份
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		小計營養攝取量：
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		醣類：_____克
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		蛋白質：_____克
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		脂肪：_____克
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		熱量：_____大卡
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		
：		燙、燉、炒、 燒、煎、炸	碗、杯、 盤、湯匙		

附錄六、24 小時飲食攝取回憶紀錄單(背面)

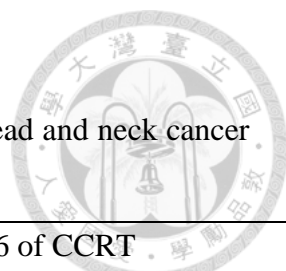


Appendix 6. 24-hour dietary recall (2)

目前是否有服用營養品或保健食品： <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是(請列出品名項目：如綜合維生素、礦物質.....)				
營養品或保健食品品名	服用量	食用頻率	已持續服用	小計營養攝取量：
			年 月	醣類：_____克
			年 月	蛋白質：_____克
			年 月	脂肪：_____克
			年 月	熱量：_____大
			年 月	卡
			年 月	
			年 月	
			年 月	
			年 月	
			年 月	
			年 月	
			年 月	
			年 月	
			年 月	
			年 月	
			年 月	
			年 月	
總計營養攝取量— 醣類：_____克 蛋白質：_____克 脂肪：_____克 熱量：_____大卡				

附錄七、基線及 CCRT 第 6 週營養影響症狀發生率差異

Appendix 7. The prevalence of nutrition impact symptoms among head and neck cancer patients at baseline and week 6 of CCRT

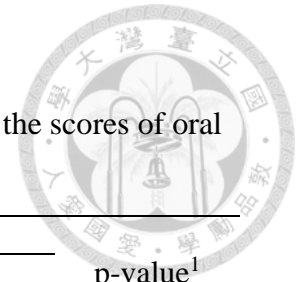


NIS	Baseline			Week 6 of CCRT		
	VFJ group n = 25	Control group n = 24	<i>p</i> -value	VFJ group n = 25	Control group n = 24	<i>p</i> -value
Dry mouth, n (%)	8 (32.0)	7 (29.2)	0.830	22 (88.0)	24 (100)	0.235
Oral pain, n (%)	12 (48.0)	8 (33.3)	0.296	21 (84.0)	24 (100)	0.110

A chi-squared test (Fisher's exact test was used when  $n < 5$ ) was used to test differences of NIS distribution between the VFJ and control groups at baseline and week 6 of CCRT.  $p < 0.05$  was considered significantly different. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice; NIS, nutrition impact symptom.

附錄八、基線及 CCRT 第 6 週口腔疼痛及口乾症狀分數變化

Appendix 8. Effects of vegetable and fruit juice supplementation on the scores of oral pain and dry mouth at baseline and week 6 of CCRT



Week of CCRT	Score		p-value <sup>1</sup>
	VFJ group (n = 25)	Control group (n = 24)	
<b>Oral pain</b>			
Baseline	1.24 ± 0.37	1.16 ± 0.27	0.342
Week 6	2.03 ± 0.70	2.95 ± 0.87	0.001
p-value <sup>2</sup>	< 0.001	< 0.001	
<b>Dry mouth</b>			
Baseline	1.40 ± 0.65	1.29 ± 0.46	0.700
Week 6	2.28 ± 0.74	3.00 ± 0.59	0.001
p-value <sup>2</sup>	< 0.001	< 0.001	

Data were presented as mean ± SD. <sup>1</sup>The Mann-Whitney U test was used to test differences of scores between the two groups at baseline and week 6 of CCRT. <sup>2</sup>The Wilcoxon signed-rank test was used to examine the differences of scores between baseline and week 6 of CCRT within each group. *p* < 0.05 is considered significant different. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice.

Oral pain and dry mouth were assessed based on the four-point Likert-type categorical scales.

附錄九、介入組及對照組個案 CCRT 治療期間每週體重改變情形

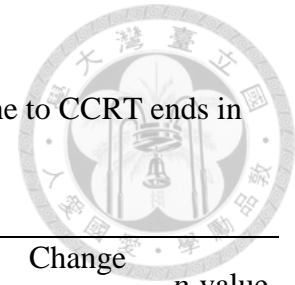
Appendix 9. Body weight change between the VFJ and control groups during CCRT

Groups	BW (kg)	<i>p</i> -value <sup>1</sup>	BW change from baseline	
			kg	%
<b>Baseline</b>				
Control (n = 24)	68.1 ± 11.9			
VFJ group (n = 25)	70.9 ± 14.3			
<i>p</i> -value <sup>2</sup>	0.454			
<b>Week 2</b>				
Control (n = 24)	67.2 ± 11.7	0.013	-0.9 ± 1.6	-1.3 ± 2.3
VFJ group (n = 25)	70.6 ± 14.0	0.270	-0.3 ± 1.4	-0.4 ± 1.8
<i>p</i> -value <sup>2</sup>	0.359		0.177	0.127
<b>Week 3</b>				
Control (n = 24)	66.4 ± 11.7	< 0.001	-1.7 ± 2.0	-2.4 ± 3.0
VFJ group (n = 25)	69.7 ± 13.8	0.002	-1.2 ± 1.7	-1.6 ± 2.5
<i>p</i> -value <sup>2</sup>	0.370		0.311	0.283
<b>Week 4</b>				
Control (n = 24)	65.7 ± 11.7	< 0.001	-2.4 ± 2.3	-3.5 ± 3.3
VFJ group (n = 25)	68.7 ± 13.5	< 0.001	-2.2 ± 2.2	-3.0 ± 2.9
<i>p</i> -value <sup>2</sup>	0.408		0.783	0.575
<b>Week 5</b>				
Control (n = 24)	65.4 ± 11.6	< 0.001	-2.7 ± 2.2	-3.9 ± 3.3
VFJ group (n = 25)	67.7 ± 13.3	< 0.001	-3.2 ± 2.8	-4.4 ± 3.6
<i>p</i> -value <sup>2</sup>	0.529		0.425	0.619
<b>Week 6</b>				
Control (n = 24)	64.0 ± 11.1	<0.001	-4.1 ± 2.9	-5.9 ± 4.0
VFJ group (n = 25)	67.0 ± 12.7	<0.001	-3.9 ± 3.2	-5.2 ± 4.0
<i>p</i> -value <sup>2</sup>	0.389		0.889	0.564
<b>Week 7</b>				
Control (n = 24)	63.1 ± 10.8	<0.001	-5.0 ± 3.2	-7.2 ± 4.4
VFJ group (n = 25)	65.5 ± 12.5	<0.001	-5.4 ± 4.0	-7.2 ± 5.0
<i>p</i> -value <sup>2</sup>	0.466		0.720	0.995

Data are expressed as mean ± SD. <sup>1</sup>A paired t-test was used to examine the differences of body weight between every week and baseline within the groups. <sup>2</sup>A t-test was used to examine the differences of body weight between VFJ and control groups at every week, and was also used to determine the changes between every week and baseline in VFJ and control groups. *p* < 0.05 is considered significant different. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice; BW, body weight.

附錄十、介入組從基線到 CCRT 結束身體組成分析的改變

Appendix 10. Changes in body composition parameters from baseline to CCRT ends in the VFJ group



Variables	VFJ group (n = 21)		Change (kg)	Change (%)	p-value
	Baseline	CCRT Ends			
Fat Free Mass (kg)	50.2 ± 8.3	47.3 ± 7.1	-2.9 ± 2.5	-5.5 ± 4.4	< 0.001
Muscle Mass (kg)	47.4 ± 7.9	44.7 ± 6.8	-2.8 ± 2.4	-5.5 ± 4.5	< 0.001
Skeletal Muscle Mass (kg)	27.8 ± 5.1	25.9 ± 4.3	-1.9 ± 1.5	-6.3 ± 4.8	< 0.001
Body Fat Mass (kg)	20.8 ± 8.4	17.5 ± 6.9	-3.2 ± 3.4	-13.4 ± 13.0	< 0.001
Percent Body Fat (%)	28.4 ± 7.3	26.4 ± 6.9	-2.0 ± 3.1	-2.0 ± 3.1	0.004
Right Arm Muscle (kg)	2.6 ± 0.6	2.3 ± 0.5	-0.3 ± 0.2	-9.1 ± 7.3	< 0.001
Left Arm Muscle (kg)	2.5 ± 0.6	2.3 ± 0.5	-0.2 ± 0.2	-9.3 ± 7.1	< 0.001
Trunk Muscle (kg)	22.6 ± 3.7	21.4 ± 3.2	-1.2 ± 1.1	-5.0 ± 4.3	< 0.001
Right Leg Muscle (kg)	7.9 ± 1.3	7.4 ± 1.2	-0.5 ± 0.4	-5.4 ± 4.9	< 0.001
Left Leg Muscle (kg)	7.9 ± 1.4	7.4 ± 1.2	-0.4 ± 0.4	-5.4 ± 4.8	< 0.001

Data are expressed as mean ± SD. A paired t-test was used to examine the differences of variables between baseline and CCRT ends within VFJ group. P < 0.05 is considered significant different. Abbreviations: CCRT, concurrent chemoradiotherapy; VFJ, vegetable and fruit juice.