

OSTEORADIONECCROSE VAN DE MANDIBULA (DEEL 1): FYSIOPATHOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSE EN PREVENTIE

Jérémie Bettoni¹, Matthieu Olivetto¹, Jébrane Bouaoud², Jérôme Duisit³, Sylvie Testelin¹,
Bernard Devauchelle^{1,2}, Benoît Lengelé³

1. Afdeling maxillofaciale chirurgie, CHU Amiens-Picardie, Frankrijk

2. Afdeling maxillofaciale chirurgie en stomatologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Parijs, Frankrijk

3. Afdeling plastische en reconstructieve chirurgie, Clin. Univ. St-Luc, Brussel

Osteoradionecrose van de mandibula is een ernstige complicatie van bestraling van de hals en het gezicht. De jaarlijkse incidentie bedraagt 10%. Osteoradionecrose wordt door patiënten met kanker van de bovenste lucht- en spijsverteringswegen die genezen of in remissie zijn vaak als een dubbele straf ervaren. Osteoradionecrose is een reëel probleem voor de volksgezondheid. Vaak wordt een verkeerde diagnose gesteld of wordt de diagnose te laat gesteld, wat een doeltreffende behandeling in de weg staat en kan uitmonden in een echte therapeutische impasse. Dit literatuuroverzicht vat onze kennis over de pathofysiologie, de epidemiologie, de diagnostiek en de behandeling samen om artsen de middelen aan te reiken die ze nodig hebben om beginnende of gevorderde osteoradionecrose tijdig te diagnosticeren en te behandelen. De doelstellingen bij de behandeling van osteoradionecrose zijn genezing en een goed functioneel resultaat op maat van de patiënt. Het eerste deel gaat over de pathofysiologische, epidemiologische, preventieve en diagnostische aspecten. De behandeling wordt besproken in een tweede deel.

Osteoradionecrose van de mandibula werd voor het eerst beschreven in 1922, door Claudius Régaud, (1) als een “vaatstoornis als gevolg van bestraling van botweefsel”. Er is nog altijd discussie over de pathofysiologie en de behandeling van osteoradionecrose van de mandibula. De jaarlijkse incidentie bedraagt ongeveer 10% ondanks de ontwikkeling van IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*) en een gestandaardiseerde profylactische aanpak (2-5). Osteoradionecrose van de mandibula, door devitalisering van bestraald bot, is dan ook een echt probleem voor de volksgezondheid.

DEFINITIE VAN OSTEORADIONECCROSE

Er bestaan evenveel definities en classificaties van osteoradionecrose van de mandibula als er auteurs zijn die erover hebben geschreven. Iedereen hanteert zowat zijn eigen

parameters wat de oppervlakte van blootliggend bot en de tijd tot optreden van de symptomen betreft:

- blootliggend bot over een oppervlakte van meer dan 1cm in een bestralingsveld zonder bewezen klinische verbetering gedurende 6 maanden (6);
- ulceratie of necrose van het slijmvlies waardoor het bot bloot komt te liggen gedurende meer dan 3 maanden (7);
- necrose van weke weefsels en bot sinds meer dan 6 maanden na uitsluiting van aantasting van het parodontium door radiotherapie (8).

In 1997 heeft Wong een definitie bestaande uit vier ‘negatieve’ punten voorgesteld (9):

- blootliggend bot in een bestraald terrein is niet altijd ischemische necrose, maar kan te wijten zijn aan necrose van de tumor (lokaal recidief, tweede locatie of metastase);

Tabel 1: Etiologische classificatie van Wong (Wong et al., 1997).

1. Blootliggend bot als gevolg van necrose op de plaats van de tumor tijdens of hoogstens een week na het einde van de radiotherapie door verlies van het bedekkende weefsel
2. Blootliggend bot als gevolg van een tumorrecidief
3. Blootliggend bot als gevolg van een chirurgisch of tandheelkundig trauma
4. *De novo* ontstaan

- een tijdsinterval is betekenisloos bij de pathogenese van osteoradionecrose van de mandibula;
- er hoeft geen sprake te zijn van cellulitis, fistel of pathologische fractuur;
- osteoradionecrose varieert sterk van de ene patiënt tot de andere en vergt dan ook een aanpak op maat.

Hij definieert osteoradionecrose daarom als “een tragere heling van door bestraling veroorzaakte ischemische botnecrose samen met een wisselende aantasting van het slijmvlies zonder aanwezigheid van primaire tumor, recidief of lokale metastase en al dan niet samen met:

- een superinfectie (fistel of cellulitis);
- een pathologische fractuur in een gevorderd stadium.”

Op grond daarvan stelt hij de volgende classificatie voor: **tabel 1.**

In 2000 benadrukte Store (10) (**Tabel 2**) het belang van een vroege diagnose en definieerde hij osteoradionecrose als “radiologische tekenen van botnecrose in een stralingsveld waarin een tumorrecidief werd uitgesloten”. Hij stelde voor de definitie van Wong aan te vullen met een stadium 0 in zijn radiologische classificatie, zijnde een slijmvliesulceratie zonder radiologische botletsels. Hij beschouwt die fase als een ‘latent’ stadium van osteoradionecrose, aangezien alle patiënten in een stadium 0 in zijn reeks daarna radiologische osteoradionecrose hebben ontwikkeld.

HYPOTHESEN OVER DE PATHOFYSIOLOGIE

DE ‘BESTRALING-TRAUMA-INFECTIE’-THEORIE VAN MEYER (11)

In de eerste experimentele modellen van osteoradionecrose werden afwijkingen vastgesteld bij pathologisch-anatomisch onderzoek (verdikking van de arteriële wand, verlies van osteocyten/osteoblasten en opvulling van holtes in het bot met ontstekingscellen). Meyer vond een bacteriële kolonisatie in het bestraalde bot. Hij stelde het volgende schema voor:

- de stralingsdosis veroorzaakt irreversibele letsels van de bloedvaten (arteriitis) en de cellen (necrose van osteocyten, osteoblasten en osteoclasten);
- een slijmvlies trauma (meestal bij tandheelkunde) faciliteert bacteriële contaminatie van het bot door kiemen van de mondholt;
- de infectie wordt gemakkelijk chronisch.

Tabel 2: Radiologisch-klinische classificatie van Store (Store et al., 2000).

- Stadium 0: alleen een slijmvliesulceratie
- Stadium I: radiologische osteolyse zonder aantasting van slijmvlies
- Stadium II: radiologische osteolyse met denudatie van mondslijmvlies
- Stadium III: blootliggen in de mond van klinisch necrotisch bot en radiologische osteolyse samen met een huidfistel en een infectie

Meyer beschouwt osteoradionecrose als een “door radiotherapie veroorzaakte evolutieve osteomyelitis op een gefragiliseerd terrein” en stelt daarom langdurige toediening van breed spectrum antibiotica voor.

DE 3H-THEORIE (HYPOCELLULARITEIT, HYPOVASCULARISATIE, HYPOXIE) VAN MARX (6)

De ‘bestraling-trauma-infectie’-theorie van Meyer impliceert een oorzakelijk verband, maar biedt geen verklaring voor de novogevallen van osteoradionecrose die ontstaan zonder trauma of infectie. In 1983 heeft Marx 26 consecutive gevallen van osteoradionecrose geanalyseerd en er een microbiologisch onderzoek van uitgevoerd. Bij vergelijking van 12 gevallen met stalen van osteomyelitis van de mandibula, de maxilla en de lange beenderen heeft hij vastgesteld dat de gevallen van osteoradionecrose enkel een oppervlakkige infectie vertoonden zonder dat bij cultuur of observatie een micro-organisme in het bot kon worden aangetoond.

Marx concludeerde dat een infectie wel een chronische evolutie in de hand kan werken, maar niet de hoeksteen kan zijn bij de pathogenese van osteoradionecrose. Hij zei dat de waargenomen histologische afwijkingen te wijten zijn aan de indirecte effecten van vrije radicalen op de nucleotidensequenties (DNA, RNA en enzymen), wat een negatieve invloed heeft op de werking van de cellen. Op grond van die studies stelde Marx de volgende pathofysiologie voor (**Figuur 1**):

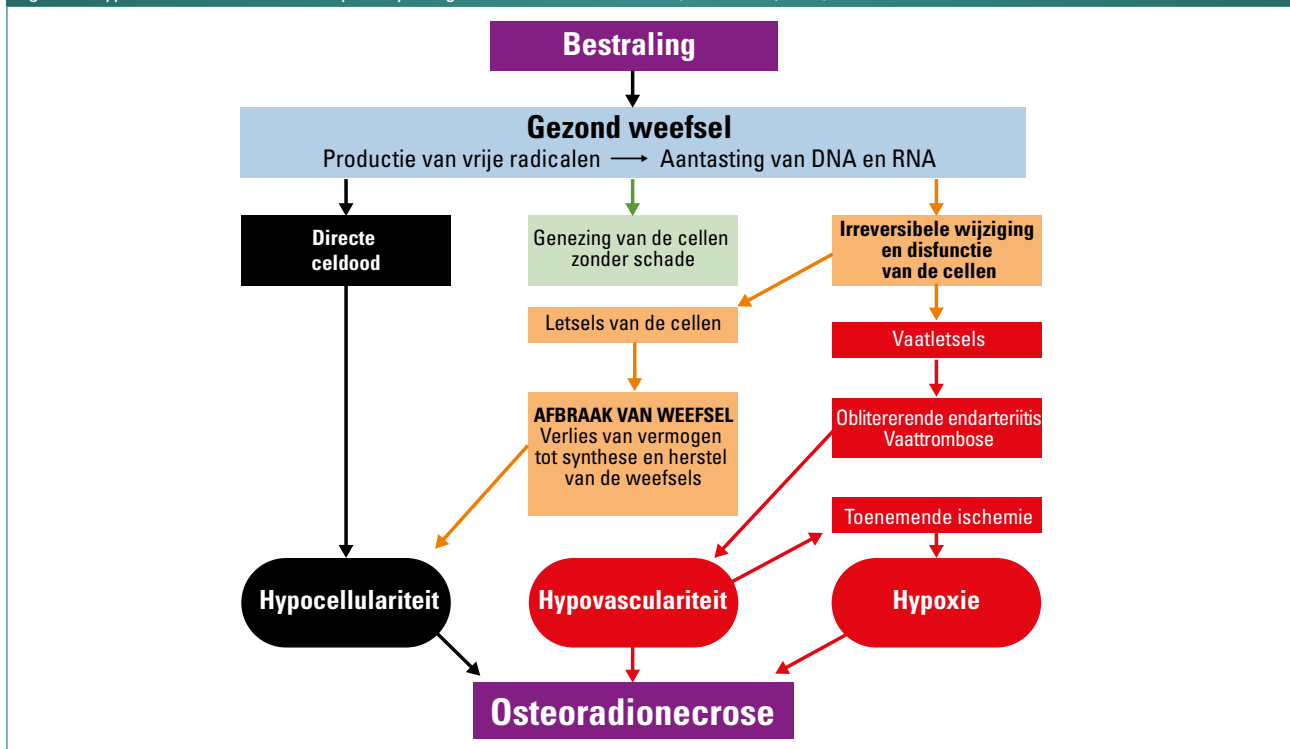
- bestraling;
- vorming van hypoxisch, hypocellulair en minder bevoeid weefsel;
- tasten van de weefsels leidend tot een chronische, niet-helende wonde.

De weefsels die door de bestraling beschadigd zijn, zijn niet meer in staat om gezond weefsel te regenereren. Het minste trauma zal dan de klassieke cyclus van weefselvernieuwing in de war helpen. Er wordt meer weefsel afgebroken dan er wordt gevormd, wat leidt tot devitalisering en botnecrose.

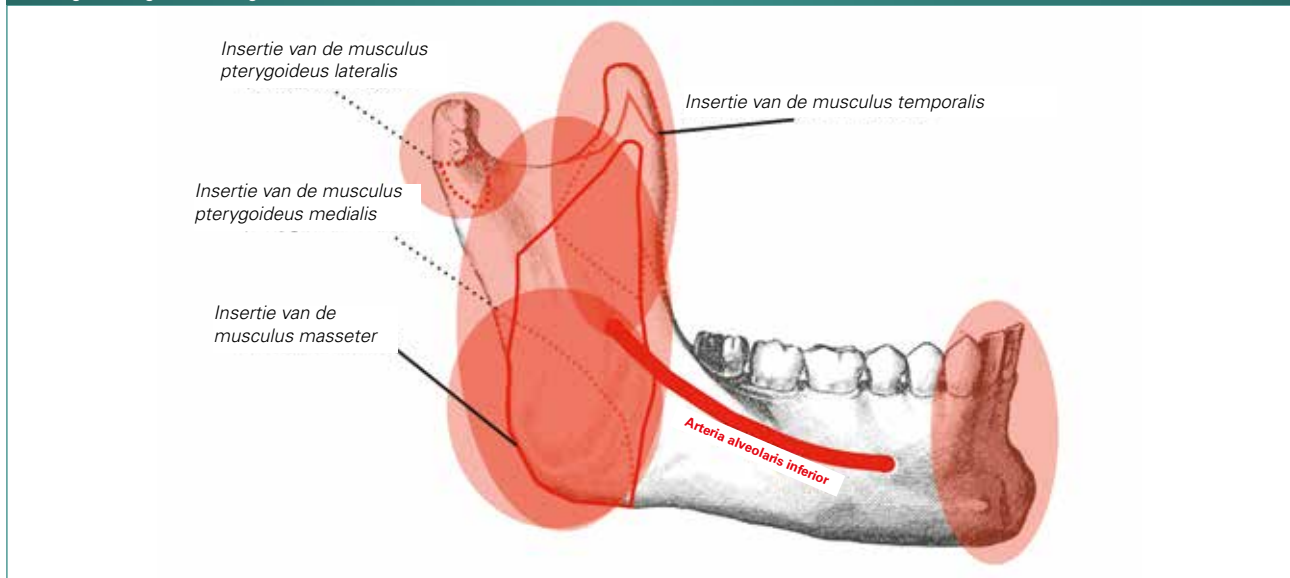
VASCULAIRE THEORIE VAN BRAS (1990) (12)

Osteoradionecrose van de mandibula is goed voor meer dan 95% van de gevallen van osteoradionecrose van de

Figuur 1: Hypothese van Marx over de pathofysiologie van osteoradionecrose (Marx et al., 1983).



Figuur 2: Schema van vascularisatie van de onderkaak. De processus condylaris, de processus coronoideus, de ramus mandibulae en de symfyse worden hoofdzakelijk bevoeid via het periost vanuit de nabijgelegen spieren, maar de zone tussen de lingula mandibulae en het foramen mentale wordt hoofdzakelijk via het endost bevoeid vanuit de arteria alveolaris inferior. Een occlusie van de arteria alveolaris inferior zal dan ook resulteren in een gebrekkige bevoeding van het horizontale been en de kaakhoek.



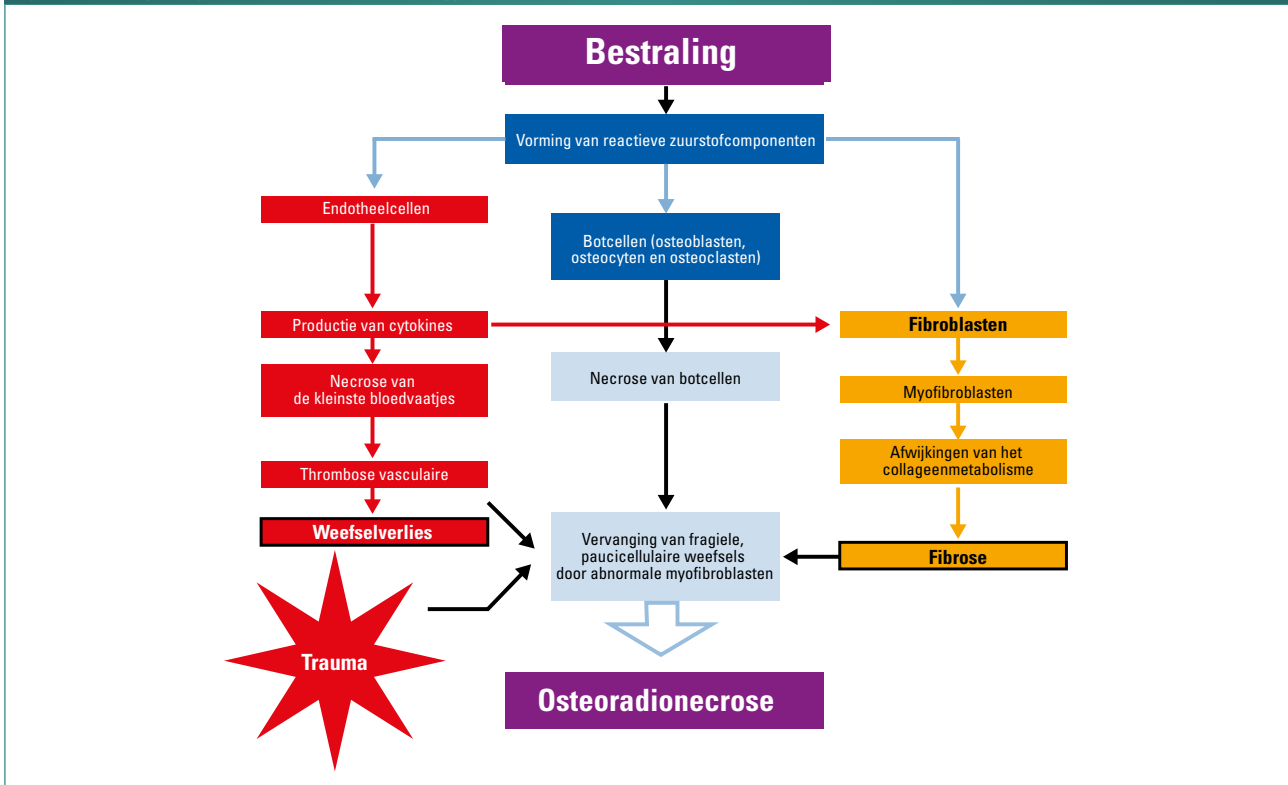
gelaatsbeenderen (13) en treedt vooral op in de hoek en het horizontale been. Bras heeft gezonde stukken onderkaak vergeleken met bestraalde stukken met of zonder tekenen van osteoradionecrose. Volgens hem leidt fibrose of een partiële of totale trombose van de arteria alveolaris inferior tot weefselhypoxie. De regio van de symfyse kan nog worden bevoeid vanuit het periost via de arteria facialis, maar de hoek en het horizontale been kunnen niet op een andere manier worden bevoeid (**Figuur 2**).

DE THEORIE VAN DELANIAN: 'DOOR RADIOTHERAPIE VEROORZAakte FIBROSE' (2004) (14)

Terwijl de theorie van Bras een verklaring kan vormen voor de verminderde bloedtoevoer en hypoxie, kan de theorie van door radiotherapie veroorzaakte fibrose de hypocellulariteit verklaren. De theorie beschrijft drie fasen:

- de initiële prefibrotische fase;
- de georganiseerde constitutieve fase;
- de late fase van fibrose en atrofie.

Figuur 3: Pathofysiologie van osteoradionecrose (hypothese van Delanian) (Delanian et al., 2004).



Uiteindelijk zal die kettingreactie uitmonden in een onevenwichtigheid tussen de synthese en de afbraak van het bestraalde botweefsel. De daling van het aantal fibroblasten en de geringere hernieuwing van de cellen resulteren in een histologisch beeld van paucicellulair fibrotisch weefsel en een klinisch beeld van celatrofie en radionecrose. De cellen kunnen niet meer reageren op stress en agressie, wat op termijn leidt tot atrofie en fibrose.

Op grond van die conclusies stelde Delanian in 2004 een behandeling voor die inwerkt op de initiële prefibrotische fase, PENTOCLO genoemd (pentoxifylline, tocoferol en clodronaat).

DIAGNOSTISCHE TEKENEN

Na radiotherapie van de hals of het gezicht moet altijd worden gezocht naar osteoradionecrose, een recidief of een tweede locatie van de tumor.

KLINISCHE DIAGNOSE

Pijn is over het algemeen het eerste klinische teken van osteoradionecrose. De pathognomonische klinische presentatie is evenwel blootliggen van bot in de mond (**Figuur 4a**). Bij verergering van de aandoening kunnen complicaties optreden zoals trismus, een plaatselijke superinfectie (cellulitis of fistel) die evolueert naar bot dat door de huid komt (**Figuur 4b**), vorming van een communicatie tussen de mondholte en de huid van de hals en een

pathologische fractuur. Er bestaan meerdere classificaties. De classificatie van Epstein (7) klasseert de patiënten volgens het agressieve karakter van de klinische presentatie (**Tabel 3**). De diagnose van osteoradionecrose van de mandibula wordt vooral klinisch gesteld. Met beeldvormingsonderzoek kan de diagnose worden bevestigd en de ernst van de botaantasting worden geëvalueerd.

AANVULLENDE ONDERZOEKEN

Orthopantomogram

Met een orthopantomogram kan de diagnose van osteoradionecrose worden bevestigd, zelfs in een vroeg stadium als er weinig symptomen zijn. Het horizontale been en de kaakhoek (belangrijkste plaatsen van osteoradionecrose) kunnen zeer goed worden geëvalueerd, maar de symfyse is soms moeilijker te evalueren als gevolg van aliasing en superpositie van de tandwortels. De eerste radiologische tekenen (**Figuur 5**) zijn over het algemeen een hogere botdichtheid, een verdikking van het periost en soms zones van minder dicht botweefsel. Daarna breiden die laatste

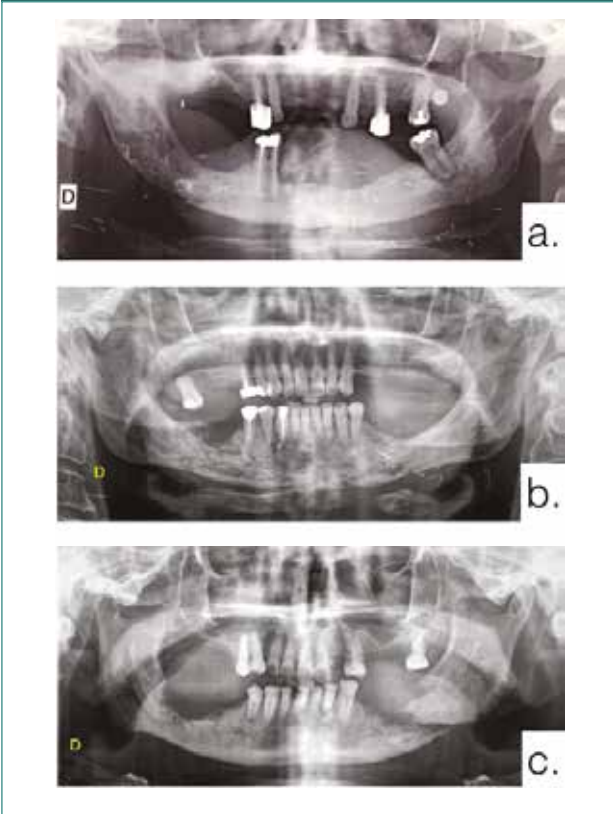
Tabel 3: Klinische classificatie van Epstein (Epstein et al., 1987).

I.	Genezen of gestabiliseerde osteoradionecrose: asymptomatisch
II.	Chronische osteoradionecrose (> 3 maanden) zonder verergering: weinig symptomen of onder controle met medicatie
III.	Actieve, toenemende osteoradionecrose: verergering van de symptomen - stadium a: zonder fractuur - stadium b: met pathologische fractuur

Figuur 4: Blootliggend bot in de mond (a) en doorheen de huid (b).



Figuur 5: Evaluatie van de letsels van osteoradionecrose op een orthopantomogram: (a) verdichting van botweefsel ter hoogte van tand 38 bij beginnende osteoradionecrose; (b) vlokke osteolyse van de symfyse en het rechter horizontale been; (c) bicorticale osteolyse en pathologische fractuur van het linker horizontale been.



zones zich uit, wat een vlokke beeld geeft. Het orthopantomogram kan de botaantasting echter onderschatten. De eerste radiologische tekenen verschijnen immers pas als er osteolyse is over 30-50% van de dikte van het bot.

CT-scan

Een CT-scan is momenteel het referentieonderzoek bij osteoradionecrose (**Figuur 6**). Op de beelden van een CT-scan kunnen de botstructuren en de weke delen goed worden geanalyseerd (15).

Beeldvorming door magnetische kernspinresonantie

Met een MRI kan je het beenmerg en de weke delen goed analyseren, wat niet mogelijk is met een CT-scan. Een MRI is echter minder goed voor een fijne analyse van het corticale bot. Ondanks een sensitiviteit van 92% en een specificiteit van 97% (16) geeft een MRI geen extra informatie in vergelijking met een CT-scan (10).

Technetium⁹⁹-scintigrafie

Een technetium⁹⁹-scintigrafie heeft een sensitiviteit van bijna 100% bij het opsporen van osteoradionecrose, maar de specificiteit bedraagt maar 57% (16). Met een scintigrafie kan je osteoradionecrose niet onderscheiden van osteïtis of een tumorrecidief.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE

Voor een positieve diagnose van osteoradionecrose moeten een recidief of tumorresten worden uitgesloten (9). Het is belangrijk het aantal biopsies te beperken en geen herhaalde biopsies of biopsies op meerdere niveaus uit te voeren. Dat zou bestaande letsels van osteoradionecrose kunnen verergeren en er zouden dan zelfs nieuwe pathologische haarden kunnen ontstaan. Daarom wordt aanbevolen enkel necrotisch bot en geïncoreerd slijmvlies met blootliggend bot te biopteren. Osteoradionecrose wordt gekenmerkt door bot met osteoclastenactiviteit, een verdunning van het compacte bot, beenmergfibrose en gehyaliniseerde vaatwanden (17).

RISICOFACTOREN

Meerdere epidemiologische onderzoeken hebben de risicofactoren voor osteoradionecrose aan het licht gebracht. Die worden gewoonlijk in drie groepen ingedeeld: risicofactoren die te maken hebben met de behandeling, risicofactoren die te maken hebben met de tumor, en risicofactoren die te maken hebben met de patiënt.

RISICOFACTOREN DIE TE MAKEN HEBBEN MET DE BEHANDELING

In de verschillende studies werden de volgende risicofactoren teruggevonden.

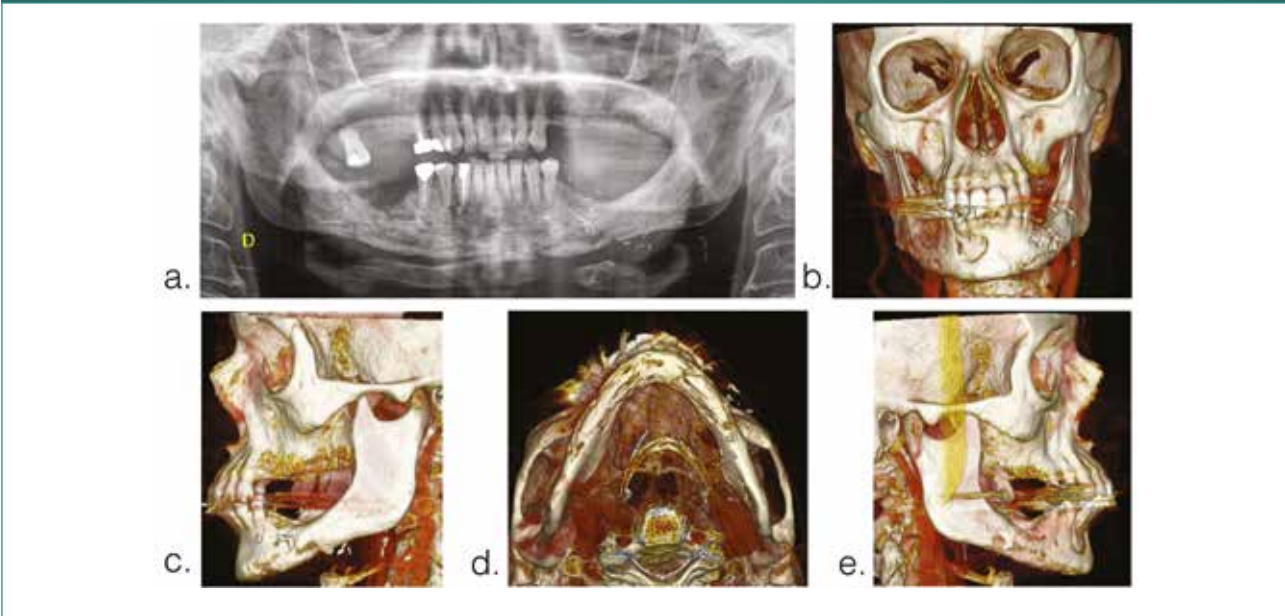
Mandibulachirurgie

In een retrospectieve studie van Store en Boysen (18) die in 2005 werd gepubliceerd, vertoonde 27% van de patiënten ernstige problemen bij de heling van het bot met osteoradionecrose en vertoonde 39% tandproblemen als was geopteerd voor een transmandibulaire toegang. Doordat het periost dan wordt verwijderd, vermindert de bevoeiing van de mandibula en de omgevende weke delen (13).

Bestralingsparameters

- Totale dosis > 60-66Gy (19, 20).
- Bestralingsveld (21): meer nog dan van de totale dosis hangt het risico op osteoradionecrose af van de dosis in verhouding tot het bestraalde volume van de onderkaak. Tsai (21) concludeerde in 2013 dat het risico op osteoradionecrose vergelijkbaar is bij toediening van een dosis van 70Gy of meer per 1cm³ mandibula, een dosis van 65Gy of meer op 1/3 van de mandibula en een dosis van 50Gy op de hele onderkaak.

Figuur 6: Met een CT-scan (b-e) kunnen de letsels van osteoradionecrose worden geanalyseerd in drie dimensies, in tegenstelling tot een orthopantomogram (a) waarbij aliasing en superpositie van bot optreedt.



- Fractionering: het risico op osteoradionecrose stijgt significant als de totale stralingsdosis in slechts enkele sessies wordt toegediend (meer dan 2Gy per sessie) in vergelijking met verdeling van de dosis over een groot aantal sessies met een interval van minstens 6 uur. Maar als dat interval niet wordt gerespecteerd, stijgt het risico op osteoradionecrose sterk (23, 24).

Combinatietherapie

- Curietherapie/externe radiotherapie (25)
- Concomitante radio-chemotherapie (26) hoewel sommige studies het tegendeel beweren (27).

RISICOFACTOREN DIE TE MAKEN HEBBEN MET DE TUMOR

De nabijheid van of invasie van de mandibula door de tumor zijn de belangrijkste tumorgebonden risicofactoren. Het risico op osteoradionecrose is groter bij een tumor in de mondholte of de orofarynx dan bij een tumor van de larynx of de hypofarynx (27, 28). Het risico op osteoradionecrose is ook groter als de behandeling in een gevorderd stadium wordt gestart (29).

RISICOFACTOREN DIE TE MAKEN HEBBEN MET DE PATIËNT

Deze risicofactoren zijn de reden waarom patiënten die radiotherapie krijgen bepaalde niet-farmacologische maatregelen moeten nemen:

- parodontopathie en gebrekkige tand- en mondhygiëne (28) zijn echte ingangspoorten voor microben. Een conservatieve behandeling is dan vaak onmogelijk;
- tandextractie in een bestraald terrein is de belangrijkste factor die osteoradionecrose kan uitlokken (30);

- veel alcohol drinken en roken: irriteert het slijmvlies en veroorzaakt vasoconstrictie in een slijmvlies dat al beschadigd is, wat het optreden van osteoradionecrose in de hand kan werken (31);
- ondervoeding: in een studie die in 2007 werd gepubliceerd, hebben Goldwaser et al. (20) een correlatie vastgesteld tussen de *body mass index* (BMI) en het risico op osteoradionecrose. Bij elke stijging van de BMI met één punt daalde de incidentie van osteoradionecrose zelfs met 27%. Dat eiwittekort negatieve invloed heeft, is algemeen bekend (32). Al geruime tijd is door studies uitgevoerd op diermodellen naar tragere heling ook aangetoond dat suppletie van vitamine A, C en E belangrijk is bij ernstige chronische wonden of bij behandeling met corticosteroïden (33-35).

PROFYLACTISCHE MAATREGELEN

De eerste behandeling bij osteoradionecrose is preventie. Dankzij het opstarten van profylactische maatregelen sinds de jaren zeventig is de incidentie van osteoradionecrose tussen 1968 en 1985 met meer dan 10% gedaald (36). De preventie bestaat vooral in vermijden van een trauma, een infectie of een iatrogene agressie van het terrein dat beschadigd is door bestraling.

INFECTIEUZE FACTOREN TEGENGAAN: MOND- EN TANDZORG EN -HYGIËNE

Tandheelkunde en tandextractie na radiotherapie zijn de belangrijkste factoren die osteoradionecrose kunnen uitlokken.

Voor radiotherapie van de hals en het gezicht wordt daarom altijd een volledig tandonderzoek uitgevoerd. De

tanden dienen minstens 21 dagen voor de eerste radiotherapiesessie te worden verzorgd zodat ze volledig geheeld zijn. Tijdens de radiotherapie is een grondige mond- en tandhygiëne noodzakelijk, die wordt aangevuld met een profylactische toediening van fluor (fluorgootje of tandpasta met veel fluor). Helaas doet minder dan 20% van de patiënten dat laatste nog 1 jaar na de bestraling (37). Regelmatige follow-up door een tandarts is wenselijk om optreden van een latente chronische infectie te voorkomen. Dat zou immers osteoradionecrose in de hand kunnen werken.

TRAUMATISCHE FACTOREN VERMIJDEN

Volgens Meyer (11) zijn traumata van het slijmvlies een belangrijkere uitlokkende factor dan een infectie. Die theorie wordt weliswaar op de helling gezet, maar toch verdient het aanbeveling een chronisch conflict te vermijden, zeker als de speekselsecretie verminderd is. Het frequentste voorbeeld is dat van een niet goed zittende prothese, die het slijmvlies kan beschadigen met een tragere heling en osteoradionecrose als gevolg.

IATROGENE FACTOREN TEGENGAAN

Mondchirurgie bij een bestraalde patiënt houdt altijd een risico op osteoradionecrose in. Om dat risico te verkleinen, moet men de klinische en therapeutische voorgeschiedenis van de patiënt in kaart brengen (ligging van de tumor, chirurgische behandeling, radiotherapieprotocol). Hoewel dit niet wetenschappelijk bewezen is, is het bij chirurgie op een bestraald terrein toch wenselijk de volgende aanbevelingen na te leven:

- lokale anesthesie zonder vasoconstrictor;
- atraumatische chirurgie en postoperatieve conflicten vermijden (zorgen voor een regelmatige alveolaire kam, alveolectomie enz.);
- hermetische hechting van het slijmvlies zonder spanning;
- dekking met antibiotica die in het bot dringen, bv. amoxicilline-clavulaanzuur een uur voor de ingreep en verder tot heling;
- de resectie van periost tot een minimum beperken.

Referenties

1. Régaud C. Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-à-vis des radiations X et Y, et sur le mécanisme de l'ostéoradionécrose. Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales 1922;1:1604.
2. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of the both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:396-402.
3. Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1333-8.
4. Kuhn T, Stang A, Wienke A, et al. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiat Oncol* 2016;11:101.
5. Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, et al. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol* 2017;64:44-51.
6. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:351-7.
7. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:104-10.
8. Van Merkesteyn JP, Bakker DJ, Borgmeijer-Hoelen AM. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible. Experience in 29 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80:12-6.
9. Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:16-21.
10. Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol* 2000;25:378-84.
11. Meyer I. Infection diseases of the jaws. *J Oral Surg* 1970;28:17-26.
12. Bras J, de Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol* 1990;11:244-50.
13. Curi MM, Did LL. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:540-4.
14. Delanian S, Lefaix J-L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic via antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004;73:119-31.
15. Hermans R, Fossion E, Ioannides C, Van den BW, Ghekiere J, Baert AL. CT findings in osteoradionecrosis of the mandible. *Skeletal Radiol* 1996;25:31-6.
16. Bachmann G, Rössler R, Klett R, Rau WS, Bauer R. The role of magnetic resonance imaging and scintigraphy in the diagnosis of pathologic changes of the mandible after radiation therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25:189-95.
17. Raoul G, Maes JM, Pasquier D, Nicola J, Ferri J. Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire) *Encyclo Med Chir de médecine buccale* (Elsevier, Paris) 2016.
18. Store G, Boysen M. Mandibular access osteotomies in oral cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005;67:326-30.
19. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol* 2002;25:168-71.
20. Goldwasser BR, Chuang SK, Kaban LB. Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2311-6.
21. Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:415-20.
22. Withers HR, Peters LP, Taylor JM. Late normal tissue sequelae from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:563-8.
23. Niewald M, Barbie O, Schnabel K, et al. Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. *Br J Radiol* 1996;69:847-51.
24. Olmi P, Cellai E, Chiavacci A, Fallai C. Accelerated fractionation in advanced head and neck cancer: results and analysis of late sequelae. *Radiother Oncol* 1990;17:199-207.
25. Dische S et al. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:123-36.
26. Van den Broek GB et al. Relationship between clinical factors and the incidence of toxicity after intra-arterial chemoradiation for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2006;81:143-50.
27. Glanzmann C, Grätz KW. Radionecrosis of the mandible: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol* 1995;36:94-100.
28. Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part I. Factors influencing the onset of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:543-8.
29. Cheng SJ, Lee JJ, Ting LL. A clinical staging system and treatment guidelines for maxillary osteoradionecrosis in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:90-7.
30. Teng MS, Furtran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:217-21.
31. Kluth EV, Jain PR, Stuchell RN et Frich JC. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent* 1988;59:194-201.
32. Albina JE. Nutrition and wound healing. *J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:367-76.
33. Rackett SC, Jill Rothe M, Grant-Kels JM. Diet and dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:447-61.
34. Parsa F. Vitamin E: facts and fallacies. *Plast Reconstr Surg* 1988;81:300-1.
35. Jenkins M, Alexander JW, MacMillan BG, Waymack JP, Kopcha R. Failure of topical steroids and vitamin E to reduce postoperative scar formation following reconstructive surgery. *J Burn Care Rehabil* 1986;7:309-14.
36. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:54-69.
37. Thariat J, Ramus L, Darcourt V, et al. Compliance with fluoride custom trays in irradiated head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20(8):1811-4.