

# L'OSTÉORADIONÉCROSE MANDIBULAIRE (2<sup>E</sup> PARTIE): PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Jérémie Bettoni<sup>1</sup>, Matthieu Olivetto<sup>1</sup>, Jébrane Bouaoud<sup>2</sup>, Jérôme Duisit<sup>3</sup>, Sylvie Testelin<sup>1</sup>, Bernard Devauchelle<sup>1,2</sup>, Benoît Lengelé<sup>3</sup>

1. Département de Chirurgie maxillo-faciale, CHU Amiens-Picardie, France

2. Département de Chirurgie maxillo-faciale et de stomatologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

3. Département de Chirurgie plastique et reconstructrice, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles

L'ostéoradionécrose (ORN) mandibulaire est une complication sévère de l'irradiation cervico-faciale. Avec un taux d'incidence actuel de 10% et souvent vécue comme une double peine par des patients guéris ou en remission de leur néoplasie des voies aérodigestives supérieures, l'ORN constitue un véritable problème de santé publique. L'errance et le retard diagnostiques qui la caractérisent sont péjoratifs pour envisager une prise en charge efficace et peuvent aboutir à de réelles impasses thérapeutiques. L'objectif de cette revue de la littérature est de faire la synthèse des connaissances physiopathologiques, épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques afin de fournir aux praticiens les outils nécessaires pour optimiser le diagnostic précoce et la prise en charge des patients souffrant d'ORN débutante ou avancée. Car, outre la guérison, le traitement des ORN mandibulaires doit être également être fonctionnel et unique. Dans cette seconde partie, nous abordons les différents modes de prise en charge thérapeutique de l'ORN.

## L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE DE PRISE EN CHARGE DES ORN MANDIBULAIRES

La prise en charge thérapeutique des ORN ne répond à aucun consensus. Certains auteurs tentent de proposer des algorithmes thérapeutiques opposant une prise en charge médicale dite «conservatrice» à une prise en charge chirurgicale dite «non conservatrice» (38). Mais ces propositions ne tiennent aucun compte de l'aspect évolutif de l'ORN ou de la morbidité d'une chirurgie à un stade évolué (39).

### LES TRAITEMENTS MÉDICAUX

#### *Le traitement antibiotique*

Basé sur les conclusions de Meyer (11), il consiste en l'introduction d'une antibiothérapie au long cours à diffusion intra-osseuse de type amoxicilline + acide clavulanique (ou clindamycine en cas d'allergie à la pénicilline). Alors que certaines études rapportent des taux de guérison pour

des ORN de stade I entre 30 et 46% (7, 28), pour certains auteurs comme Madrid (40), «l'utilisation de l'antibiothérapie au long cours n'a jamais permis de guérir une ORN mandibulaire». Ainsi, elle est actuellement remplacée dans la stratégie conservatrice par le protocole PENTOCLO. Mais elle garde un intérêt prophylactique en cas d'avulsion dentaire en terrain irradié ou d'infection secondaire (41).

#### *L'oxygénothérapie hyperbare*

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) a été proposée pour la première fois en 1973 comme traitement adjuvant des nécroses radio-induites (42). En effet, l'augmentation de la teneur tissulaire en oxygène favorise à la fois la synthèse du collagène par les fibroblastes et l'angiogenèse des tissus hypovascularisés. De plus, son effet bactéricide et bactériostatique sur les germes aéro-anaérobies explique l'intérêt de certains auteurs dans son utilisation pré- et post-opératoire (43).

Mais depuis environ 10 ans, son efficacité exclusive ou adjuvante à la chirurgie est remise en cause. Dans des études publiées en 2004 et 2014, aucun apport de l'OHB, associée ou non aux traitements conservateurs (antibiothérapie probabiliste ou chirurgie conservatrice), n'a été retrouvé en termes de guérison (44) ou de prévention des complications post-opératoires (45), et ce quel que soit le stade de prise en charge des ORN mandibulaires. Cependant, en raison de biais méthodologiques (population, définition de l'ORN ou protocole d'OHB atypique) compliquant l'interprétation des résultats, plusieurs essais réévaluent actuellement sa place dans la stratégie thérapeutique de l'ORN mandibulaire.

Quoi qu'il en soit, malgré une accessibilité difficile, des contre-indications nombreuses (41, 46) et un coût important (47), l'OHB reste recommandée en prévention en cas d'avulsion dentaire en territoire irradié ou en adjuvant du traitement chirurgical en cas de lésions ostéoradionécrotiques avancées (48).

#### *PENTOCLO*

En 2004, Delanian (14) a proposé une définition histopathologique de l'ORN, la caractérisant comme un «aboutissement de processus pathologiques progressifs de destruction cellulaire et matricielle osseuse mal compensée par une ostéogenèse défectueuse, au profit d'un tissu cicatriciel de fibrose radio-induite». La théorie «radiation, trauma, infection» de Meyer (11) préconisait un traitement par antibiotique à diffusion intra-osseuse au long cours. Delanian complète cette réflexion en développant un protocole faisant succéder une phase de stérilisation microbienne et une phase antioxydante et antifibrotique appelée PENTOCLO, pour PENTOXifylline-TOcophérol-CLOdronate.

Le schéma classique se répartit en 2 phases:

- une première phase de 4 à 6 semaines dite «désinfiltrante» associant antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique 2g/j + ciprofloxacine 1g/j), antifongique (fluconazole 50mg/j), corticoïde (prednisone 20mg/j) et agent protecteur gastrique (oméprazole 20mg/j);
- une seconde phase antioxydante et antifibrosante jusqu'à cicatrisation: pentoxifylline 800mg/j, tocophérol 1g/j, clodronate 1.600mg 5j/7 et prednisone 20mg/j.

Deux études publiées en 2011 et 2014 (49, 50) rapportaient des taux d'efficacité de 70% et 100% à 6 mois et 2 ans. Mais depuis peu, plusieurs revues de la littérature (51, 52) tendent à moduler ces résultats et évaluent l'efficacité du PENTOCLO à environ 60% en ce qui concerne les retards de cicatrisation en terrain irradié.

## LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

### *Séquestrectomie, curetage, mandibulectomie non interruptrice*

Certains auteurs (13, 53, 54) objectivent un taux de guérison entre 40% et 60% grâce au débridement des tissus osseux nécrotiques par curetage, séquestrectomie ou mandibulectomie non interruptrice jusqu'à l'obtention d'un tissu sain vascularisé. Par ailleurs, l'indication d'une résection non interruptrice sans reconstruction misant sur un bourgeonnement de l'os sain ou nécessitant une plastie, voire une reconstruction par un lambeau local de couverture, est une décision thérapeutique délicate. En effet, l'agression d'un tissu irradié osseux muqueux ou cutané est par définition potentiellement déclencheuse d'ORN. Ainsi, lorsque Reuther (53) rapporte 31% de poursuites évolutives d'ORN, on est en droit de s'interroger sur la proportion de poursuite évolutive ou d'ORN déclenchée par l'acte chirurgical lui-même. De plus, le risque de curetage ou de fraisage itératif peut être à l'origine d'une hauteur mandibulaire critique avec un risque fracturaire élevé.

### *Mandibulectomie interruptrice*

Lorsque l'atteinte osseuse franchit le canal alvéolaire inférieur et/ou le bord basilaire, une mandibulectomie interruptrice est inévitable pour permettre la résection complète du fragment nécrosé. Bien qu'une résection première sans réédification de l'infrastructure osseuse soit envisageable, le retentissement fonctionnel et esthétique de cette attitude l'amène à être abandonnée au profit d'une reconstruction immédiate par lambeau pédiculé ou micro-anastomosé.

### *Principes de reconstruction*

Le choix de la reconstruction est primordial, car tout échec aggrave potentiellement la situation initiale et complique les gestes futurs. Le procédé de reconstruction sera directement dépendant:

- des comorbidités du patient:
  - antécédents médico-chirurgicaux, notamment de chirurgie cervico-faciale;
  - terrain vasculaire;
  - dénutrition;
- de la sévérité de l'atteinte autant sur le plan osseux que muqueux;
- de la hauteur mandibulaire après exérèse.

Les lambeaux de couverture: lorsque la hauteur mandibulaire résiduelle est assez importante pour minimiser les risques fracturaires, la reconstruction peut faire appel à des «lambeaux de couverture» avec ou sans composante périostée. L'objectif premier est de restituer une étanchéité buccale indispensable à l'oralité. Il peut être envisagé de réaliser des lambeaux pédiculés:

- locaux, comme le lambeau naso-génien ou le FAMM (*facial artery musculomucosal flap*), qui présentent comme désavantage d'être tous deux situés dans le champ d'irradiation;
- locorégionaux, comme le lambeau de *fascia temporalis*, prélevé aux dépens du pédicule temporal superficiel, qui sont souvent situés hors du champ d'irradiation mais dont l'utilisation en couverture mandibulaire est difficile;
- à distance, comme les lambeaux pédiculés de grand pectoral, de grand dorsal ou delto-pectoral réservés aux larges pertes de substance;
- mais lorsqu'ils sont possibles, les lambeaux libres micro-anastomosés offrent l'avantage d'une reconstruction indépendante de zone receveuse et dont le positionnement spatial est sans limite. On citera les lambeaux antibrachial, brachial externe et antéro-latéral de cuisse.

Cependant, il est envisageable de réaliser des lambeaux libres possédant une composante périostée (55) et permettant d'apporter, tout en assurant une étanchéité avec la cavité buccale, une vascularisation et une matrice ostéoformatrice (56) riche en fibroblastes.

Les lambeaux osseux ou composites: les lambeaux libres constituent la référence des pertes de substances osseuses mandibulaires. L'apport de transplants osseux vivants non irradiés facilite leur intégration dans un milieu hypovascularisé tout en apportant une revascularisation locale. Par opposition, les greffons osseux non vascularisés, fréquemment utilisés autrefois, donnent, quel qu'en soit le volume, des résultats décevants. L'environnement hypovascularisé de l'ORN empêche leur colonisation par des cellules vivantes et, de ce fait, leur intégration (57). Le chirurgien reconstructeur dispose de plusieurs sites donneurs potentiels: crête iliaque, fibula, scapula, arc costal postérieur, second métatarsien et radius. Les plus utilisés actuellement en reconstruction mandibulaire sont les lambeaux libres de:

- fibula;
- crête iliaque;
- scapula.

#### STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE DES ORN MANDIBULAIRES

Actuellement, la littérature s'accorde pour une attitude conservatrice primaire reléguant la chirurgie radicale ou de revascularisation aux cas de fracture pathologique ou d'aggravation sous traitement (38, 41). Néanmoins, les remises en cause de l'efficacité de l'antibiothérapie prolongée (40) et de l'OHB (44) réduisent l'arsenal thérapeutique entre des attitudes dites:

- soit «conservatrices» médico-chirurgicales de type PENTOCLO-chirurgie conservatrice;

Tableau 4: Les critères de gravité selon d'Hauthuille (d'Hauthuille et al., 2007) avec en rouge les critères communs aux facteurs de risque d'ORN mandibulaire.

#### Apparition spontanée

#### Dépendants de l'irradiation

- Importance de l'irradiation
- Proximité osseuse de la tumeur irradiée
- Atteinte osseuse bilatérale

#### Chimiothérapie associée

#### Dépendants de la vascularisation

- Atteinte symphysaire
- Absence de séquestre osseux
- Ligature de l'artère faciale

#### Persistance de l'intoxication tabagique

#### Dépendant de l'infection

- Association à une actinomycose

#### Dépendants du patient

- Persistance de l'intoxication tabagique
- Absence d'observance du traitement médical

Tableau 5: Les facteurs de risque d'ORN mandibulaire.

#### Facteurs traitement-dépendants

- La chirurgie mandibulaire
- Importance de l'irradiation
- Associations thérapeutiques: radiochimiothérapie ou radiocuriethérapie

#### Facteurs tumeur-dépendants

- Proximité osseuse
- Prise en charge à un stade avancé

#### Facteurs patient-dépendants

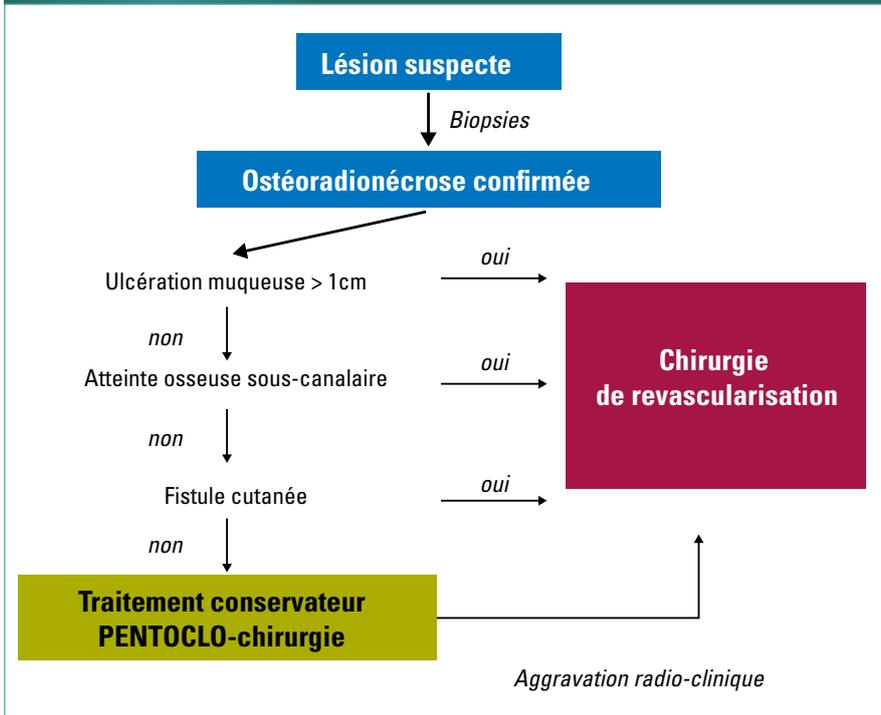
- Dénutrition
- Parodontopathie
- Intoxication alcool-tabagique
- Manque d'observance

- soit «radicales», consistant en une chirurgie d'exérèse large avec ou sans reconstruction immédiate.

Mais en raison d'un niveau de preuve insuffisant du protocole PENTOCLO-chirurgie conservatrice (51, 52), l'introduction d'un protocole conservateur ne doit pas être systématique. Elle nécessite expertise et surveillance rigoureuse pluri-tissulaire ne devant retarder en rien l'initiation d'un traitement efficace.

d'Hauthuille a proposé en 2007 (58) 11 critères de gravité devant permettre d'identifier les lésions ostéoradionécrotiques possédant un fort potentiel d'agressivité et nécessitant une chirurgie radicale immédiate (**Tableau 4**).

Figure 7: Schéma décisionnel de prise en charge des ORN mandibulaires basé sur l'efficacité thérapeutique des différentes modalités de traitement (Bettoni et al., 2019).



Tenant compte de l'évolutivité lésionnelle, nous proposons, dans le service de chirurgie maxillo-faciale du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens, une prise en charge où le protocole PENTOCLO-chirurgie conservatrice est réservé aux lésions peu évoluées (stade 1 ou 2a avec une ulcération muqueuse  $\leq 1\text{cm}$ ), ne retardant en rien l'instauration d'une chirurgie de revascularisation en cas d'inefficacité (Figure 7) (59) et dont la reconstruction est adaptée aux atteintes osseuses et cutanéomuqueuses (Figure 8) (60).

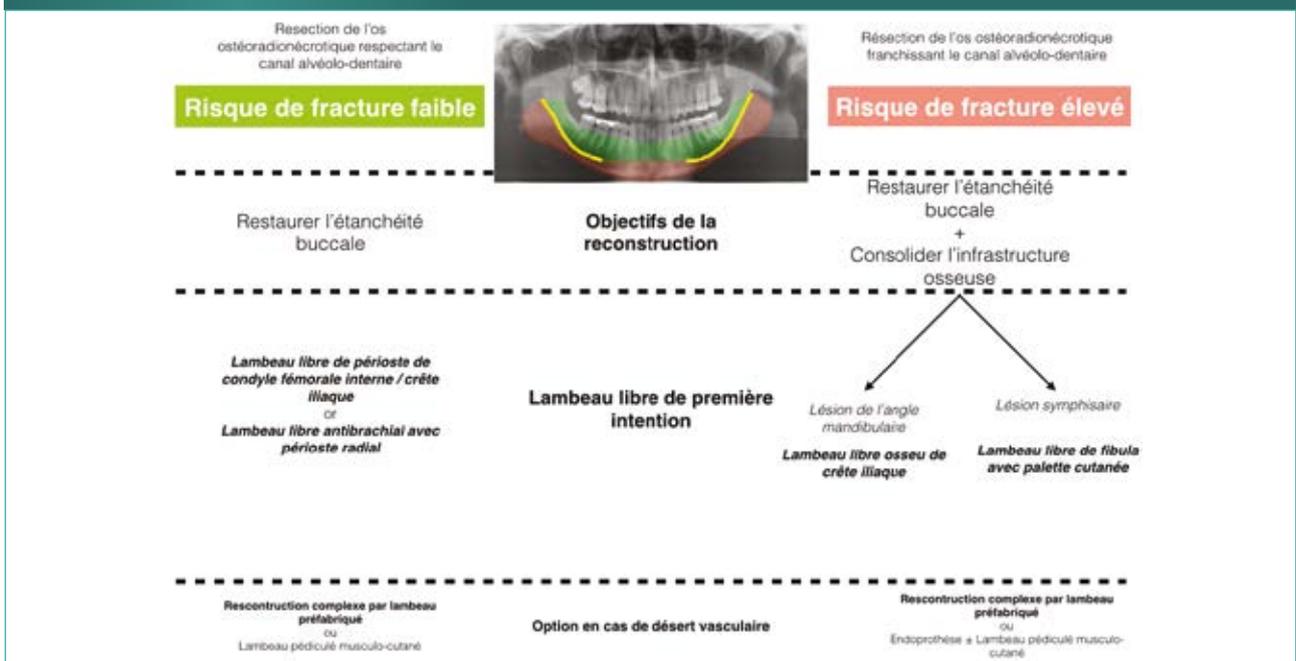
### CONCLUSION

L'ORN mandibulaire est souvent vécue comme une «double peine» par le patient qui, guéri d'une tumeur des voies aéro-digestives supérieures, doit faire face, parfois plusieurs années après, à un mal dont la

Néanmoins, la proximité entre facteurs de gravité et facteurs de risque d'ORN (Tableau 5) les rend difficilement applicables en clinique, avec le risque de caractériser toute lésion ostéoradionécrotique comme agressive et ne laissant aucune place au traitement conservateur, dont le coût (200\$/mois) et l'efficacité (6-8, 13, 49, 50, 53) restent malgré tout non négligeables.

présentation et l'évolution restent imprévisibles. L'efficacité prouvée de la chirurgie de revascularisation impose une prise de conscience de l'ensemble des membres prenant en charge des patients irradiés de la sphère cervico-faciale. En effet, la prévention, l'information et le diagnostic précoce de ces lésions constituent la pierre angulaire du traitement de l'ORN mandibulaire, permettant d'atteindre l'objectif d'une prise en charge unique, curative et fonctionnelle.

Figure 8: Algorithme décisionnel du choix de la reconstruction en fonction de l'atteinte osseuse ostéoradionécrotique (Bettoni et al., 2019).



## Références

- 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.
- 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.
- 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.
- Kuhnt 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.
- 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.
- Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:351-7.
- Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:104-10.
- 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.
- Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:16-21.
- Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol* 2000;25:378-84.
- Meyer I. Infection diseases of the jaws. *J Oral Surg* 1970;28:17-26.
- Bras J, de Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol* 1990;11:244-50.
- 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.
- Delanian S, Lefaix J-L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic via antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004;73:119-31.
- 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.
- 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.
- 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.
- Store G, Boysen M. Mandibular access osteotomies in oral cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005;67:326-30.
- Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol* 2002;25:168-71.
- Goldwaser BR, Chuang SK, Kaban LB. Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2311-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:123-36.
- Van den Broek GB, Balm AJ, van den Brekel MW, Hauptmann M, Schoonagel JH, Rasch CR. Relationship between clinical factors and the incidence of toxicity after intra-arterial chemoradiation for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2006;81:143-50.
- Glanzmann C, Grätz KW. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol* 1995;36:94-100.
- 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.
- 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.
- Teng MS, Furtran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:217-21.
- 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.
- Albina JE. Nutrition and wound healing. *J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:367-76.
- Rackett SC, Jill Rothe M, Grant-Kels JM. Diet and dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:447-61.
- Parsa F. Vitamin E: facts and fallacies. *Plast Reconstr Surg* 1988;81:300-1.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rice N, Polyzois I, Kahnawake K, et al. The management of osteoradionecrosis of the jaws — a review. *Surgeon* 2015;13(2):101-9.
- D'Hauthuille C, Testelin S, Moure C, et al. Ostéoradionécroses mandibulaires. Partie II: efficacité de la chirurgie de revascularisation. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2008;109:296-300.
- Madrid C, Abarca M, Bouferrache K. Osteoradionecrosis: An update. *Oral Oncology* 2010;46:471-4.
- Pitak-Arnop P, Sader R, Dhanuthai K, et al. Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1123-34.
- Mainous E, Boynel J, Hart G. Elimination of sequestrum and healing of osteonecrosis of the mandible after hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Surg* 1973;31:336-9.
- Mader JT, Brown GL, Gluckian JC, Wells CH, Reinartz JA. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis* 1980;142:915-22.
- Annane D, Depondt J, Aubert P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4893-900.
- Nolen D, Cannady SB, Wax MK, Scharpf J, Puscas L, Esclamado RM. Comparison of complications in free flap reconstruction for osteoradionecrosis in patients with or without hyperbaric oxygen therapy. *Head Neck* 2014;36:1701-4.
- Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis: A literature review and update. *Med Oral* 2011;16(7):e900-4.
- Kelishadi SS, St-Hilaire H, Rodriguez ED. Is simultaneous surgical management of advanced cranio-facial osteoradionecrosis cost-effective? *Plast Reconstr Surg* 2009;103:1010-7.
- Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smees R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD005005.
- Delanian S, Chatel C, Porcher R, et al. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(3):832-9.
- Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014;131:333-8.
- Martos-Fernandez M, Saez-Barba M, Lapez-Lopez J, et al. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125(5):431-9.
- Kolokythas A, Rasmussen JT, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48(2):173-80.
- Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumor patients—a report of thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:289-95.
- Beauvillain de Montreuil C, Billet J, Bonnet J, et al. Limited mandibular osteoradionecrosis. Early conservative surgical treatment. *Ann Otolaryngology Chir Cervicofacial* 1987;104(8):579-85.
- Devauchelle B, Testelin S, Bonan C, Souaid G. Réparation secondaire des buccopharyngectomie avec résection mandibulaire et radionécroses. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998;99(Suppl 1):22-37.
- Martin D, Bitonti-Grillo C, De Biscop J, et al. Mandibular reconstruction using a free vascularized osteocutaneous flap from the internal condyle of the femur. *Br J Plast Surg* 1991;44(6):397-402.
- Guédon C. Microchirurgie reconstructrice cervico-faciale. *Encyclo Méd Chir (Elsevier, Paris) Techniques chirurgicales-Tête et cou* 1997;46:555.
- D'Hauthuille C, Testelin S, Taha F, et al. Mandibular osteoradionecrosis: part I: severity factors. *Rev Stomatol Chir Maxillo* 2007;108(6):513-25.
- Bettoni J, Olivetto M, Duisit J, et al. Role of «revascularization surgery» in the management of mandibular osteoradionecrosis lesions: a report of 21 years of experience. *Clin Otolaryngol* 2019;44(3):388-92.
- Bettoni J, Olivetto M, Duisit J, et al. The value of reconstructive surgery in the management of refractory jaw osteoradionecrosis: a single-center 10-year experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48(11):1398-404.