

OSTEORADIONECCROSE VAN DE MANDIBULA (2E DEEL): BEHANDELING

J  r  mie Bettoni¹, Matthieu Olivetto¹, J  brane Bouaoud², Jérôme Duisit³, Sylvie Testelin¹,
Bernard Devauchelle^{1,2}, Benoît Leng  l  ³

1. Afdeling Mond-, kaak- en aangezichtschirurgie, CHU Amiens-Picardie, Frankrijk

2. Afdeling Mond-, kaak- en aangezichtschirurgie, Hôpital de la Piti  -Salp  tr  re, 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.

In dit tweede deel bespreken we de verschillende mogelijke behandelingen van osteoradionecrose van de mandibula.

THERAPEUTISCH ARSENAAL BIJ OSTEORADIONECCROSE VAN DE MANDIBULA

Over de behandeling van osteoradionecrose bestaat geen enkele consensus. Sommige auteurs hebben therapeutische algoritmen opgesteld waarin het onderscheid gemaakt wordt tussen een medische, zgn. ‘conservatieve’ aanpak en een chirurgische, ‘niet-conservatieve’ aanpak (38). Die algoritmen houden echter geen rekening met het evolutieve aspect van osteoradionecrose of met de morbiditeit waar chirurgie in een laat stadium mee gepaard gaat (39).

MEDISCHE BEHANDELINGEN

Behandeling met antibiotica

Deze behandeling is gebaseerd op de conclusies van Meyer (11) en bestaat uit langdurige antibioticatherapie die tot in het bot doordringt van het type amoxicilline + clavulaanzuur (of clindamycine in geval van penicillineallergie). Terwijl het genezingspercentage van osteoradionecrose

in stadium I volgens sommige studies tussen 30 en 46% ligt (7, 28), stellen andere auteurs, zoals Madrid (40), dat “een langdurige antibioticatherapie nog nooit osteoradionecrose van de mandibula genezen heeft”. Daarom is die ondertussen vervangen door een conservatieve strategie volgens het PENTOCLO-protocol. Antibioticatherapie blijft echter profylactisch nut hebben bij tandextractie in een bestraalde zone of bij secundaire infectie (41).

Hyperbare zuurstoftherapie

Hyperbare zuurstoftherapie werd voor het eerst als adjuvante behandeling voor door bestraling geïnduceerde necrose gebruikt in 1973 (42). Een verhoging van het zuurstofgehalte in de weefsels bevordert immers zowel de collageenaanmaak door de fibroblasten als de angiogenese in hypogevasculariseerd weefsel. Bovendien verklaart de bactericide en bacteriostatische werking op aerobe en anaerobe bacteriën de interesse van sommige auteurs in het pre- en postoperatieve gebruik (43).

Sinds ongeveer tien jaar rijzen er echter vragen bij de werkzaamheid van hyperbare zuurstoftherapie op zich of in combinatie met chirurgie. In studies die in 2004 en 2014 gepubliceerd zijn, bleek hyperbare zuurstoftherapie, al dan niet in combinatie met conservatieve behandelingen (probabilistische antibioticatherapie of conservatieve chirurgie), geen enkel aandeel te hebben in de genezing (44) of de preventie van postoperatieve complicaties (45), ongeacht het stadium waarin osteoradionecrose van de mandibula behandeld werd. Aangezien de resultaten van die studies echter moeilijk te interpreteren zijn als gevolg van methodologische vertekening (populatie, definitie van osteoradionecrose of atypisch protocol van hyperbare zuurstoftherapie), wordt het mogelijke nut van hyperbare zuurstoftherapie in de behandelingsstrategie van osteoradionecrose van de mandibula momenteel opnieuw geëvalueerd in meerdere studies.

Hoewel hyperbare zuurstoftherapie vaak niet beschikbaar is, tal van contra-indicaties heeft (41, 46) en duur is (47), blijft het hoe dan ook aanbevolen als preventieve behandeling bij tandextractie in een bestraald gebied of als adjuvans bij een chirurgische behandeling bij gevorderde osteoradionecrotische letsels (48).

PENTOCLO

In 2004 heeft Delanian (14) een histopathologische definitie van osteoradionecrose opgesteld, waarin hij het beschrijft als het “eindpunt van geleidelijke pathologische processen die de cellen en de botmatrix afbreken en die onvoldoende gecompenseerd worden als gevolg van een gestoorde osteogenese, wat leidt tot een fibrotisch littekenweefsel door bestraling”. In de ‘bestraling-trauma-infectie’-theorie van Meyer (11) werd een langdurige behandeling aanbevolen met een antibioticum dat doordringt tot in het bot. Delanian vulde die denkoefening aan met de ontwikkeling van een protocol waarin een fase van microbiële sterilisatie gevolgd werd door een antioxiderende en een antifibrotische fase en dat PENTOCLO werd genoemd, wat staat voor PENTOxifylline-TOcoferol-CLOdronaat.

Het klassieke schema bestaat uit twee fasen:

- een eerste zgn. ‘desinfiltratiefase’ van 4 tot 6 weken waarin een antibioticum (amoxicilline-clavulaanzuur 2g/d + ciprofloxacine 1g/d), antimycoticum (fluconazol 50mg/d), corticosteroïde (prednison 20mg/d) en een maagbeschermer (omeprazol 20mg/d) gecombineerd worden;
- een tweede antioxiderende en antifibrotische fase tot heling: pentoxifylline 800mg/d, tocoferol 1g/d, clodronaat 1.600mg 5d/7 en prednison 20mg/d.

In twee studies (49, 50) die in 2011 en 2014 gepubliceerd werden, bedroeg de werkzaamheid respectievelijk 70% en 100% na 6 maanden en 2 jaar. Onlangs werden die resultaten

echter in meerdere literatuuroverzichten (51, 52) genuanceerd en de werkzaamheid van PENTOCLO op vertraagde wondheling na bestraling lijkt nu ongeveer 60% te bedragen.

CHIRURGISCHE BEHANDELINGEN

Sekwestrectomie, curettage, niet-interruptieve mandibulectomie

Volgens bepaalde auteurs (13, 53, 54) geneest 40% tot 60% van de patiënten na uitruiming van het necrotische botweefsel met een curettage, een sekwestrectomie of niet-interruptieve mandibulectomie tot op gezond gevasculariseerd weefsel. Het is trouwens niet eenvoudig om de juiste indicatie te bepalen voor een niet-interruptieve resectie zonder reconstructie die gericht is op een kern van gezond bot of die een plastiek of een reconstructie met een plaatselijke bedekkende flap vereist. Een beschadiging van de mucosa of de huid als gevolg van bestraling kan immers per definitie osteoradionecrose veroorzaken. Aangezien osteoradionecrose volgens Reuther (53) in 31% van de gevallen verder evolueert, moeten we ons afvragen welk percentage van de gevallen van evolutieve osteoradionecrose door de ingreep zelf wordt veroorzaakt. Bovendien bestaat het risico dat er meermaals gecuretteerd of uitgefreesd moet worden, waardoor de hoogte van de mandibula dermate kan afnemen dat het risico op fractuur hoog wordt.

Interruptieve mandibulectomie

Als het bot aangetast is tot in het onderste alveolaire kanaal en/of de basale rand, is een interruptieve mandibulectomie onvermijdelijk om het volledige genecroseerde fragment te kunnen verwijderen. Hoewel een eerste resectie zonder herstel van de botstructuur mogelijk is, heeft die aanpak dermate functionele en esthetische gevolgen dat die niet meer gebruikt wordt en er nu meteen een reconstructie uitgevoerd wordt met een gesteelde flap of microanastomose.

Principes van de reconstructie

De keuze voor de wijze van reconstructie is cruciaal, want elke mislukking kan de beginsituatie verergeren en toekomstige ingrepen bemoeilijken. De wijze van reconstructie is rechtstreeks afhankelijk van:

- de comorbiditeit van de patiënt:
 - medisch-chirurgische antecedenten, in het bijzonder hoofd-halschirurgie;
 - vascularisatie;
 - ondervoeding;
- de ernst van de aantasting van het bot en de mucosa;
- de hoogte van de mandibula na excisie.

De bedekkende flappen: als de hoogte van de resterende mandibula volstaat om het fractuurrisico te beperken, kan de reconstructie gebeuren met ‘bedekkende flappen’ met of zonder periostcomponent. Het hoofddoel is om de sluiting

van de mond te herstellen, zodat de patiënt weer kan praten. Er kan gekozen worden voor de volgende gesteelde flappen:

- plaatselijk, zoals de neus-wangflap of FAMM (*facial artery musculomucosal flap*), die allebei als nadeel hebben dat ze zich in de bestraalde zone bevinden;
- locoregionaal, zoals de fascia-temporalisflap, die verwijderd wordt met de arteria temporalis superficialis als steel en die zich vaak buiten de bestraalde zone bevindt, maar waarmee het moeilijk is om de mandibula te bedekken;
- op afstand, zoals de gesteelde flappen van de pectoralis major, de dorsalis major of de deltopectorale flap, die voorbehouden worden voor grote volumeverliezen;
- als ze mogelijk zijn, hebben flappen met microanastomosen het voordeel dat de reconstructie onafhankelijk van de ontvangende zone kan gebeuren en dat ze op elke manier georiënteerd kunnen worden. Hiertoe behoren flappen van de antebrachialis, brachialis externa en de anterolaterale zijde van de dij.

Het is echter mogelijk om vrije flappen te prepareren met een periostcomponent (55) en waarmee niet alleen de mondholte wordt gesloten, maar ook in vascularisatie en een fibroblastenrijke, botvormende matrix wordt voorzien (56).

Botflappen of samengestelde flappen: vrije flappen vormen de referentie bij verlies van mandibulair bot. Transplantaten van levend, niet-bestraald bot integreren zich beter in een hypogevasculariseerd milieu en zorgen tevens voor een plaatselijke revascularisatie. Met de transplantaten van niet-gevasculariseerd bot die vroeger vaak gebruikt werden, zijn de resultaten daarentegen teleurstellend, ongeacht hun volume. Door de hypovascularisatie als gevolg van osteoradionecrose worden ze niet gekoloniseerd door levende cellen, en dus ook niet geïntegreerd (57). De chirurg die de reconstructie uitvoert, beschikt over meerdere mogelijke donorsites: crista iliaca, fibula, scapula, achterzijde van de arcus costalis, tweede metatarsaal en radius. Degene die momenteel het vaakst worden gebruikt voor de reconstructie van de mandibula zijn vrije flappen van de:

- fibula;
- crista iliaca;
- scapula.

AANPAK VAN OSTEORADIONECROSE VAN DE MANDIBULA

In de literatuur bestaat momenteel consensus om eerst een conservatieve houding aan te nemen en pas een radicale chirurgische ingreep of revascularisatie uit te voeren in het geval van een pathologische fractuur of verergering onder de behandeling (38, 41). Aangezien er nu twijfel bestaat over de werkzaamheid van een langdurige

Tabel 4: Criteria voor ernst volgens d'Hauthuille (d'Hauthuille et al., 2007) met in het rood de criteria die gemeenschappelijk zijn met de risicofactoren voor osteoradionecrose van de mandibula.

Spontaan optreden

Afhankelijk van de bestraling

- Zwaarte van de bestraling
- Kleine afstand tussen de bestraalde tumor en het bot
- Bilaterale botaantasting

Afhankelijk van de vascularisatie

- Aantasting van de symfyse
- Afwezigheid van botsekwesters
- Ligatuur van de arteria facialis

Aanhoudend roken

Afhankelijk van de infectie

- Combinatie met actinomycose

Afhankelijk van de patiënt

- Aanhoudend roken
- Slechte therapietrouw voor de medicamenteuze behandeling

Tabel 5: Risicofactoren voor osteoradionecrose van de mandibula.

Factoren die afhankelijk zijn van de behandeling

- Chirurgie van de mandibula
- Zwaarte van de bestraling
- Combinatiebehandelingen: radio-chemotherapie of radiobrachytherapie

Factoren die afhankelijk zijn van de tumor

- Kleine afstand tot het bot
- Behandeling in een gevorderd stadium

Factoren die afhankelijk zijn van de patiënt

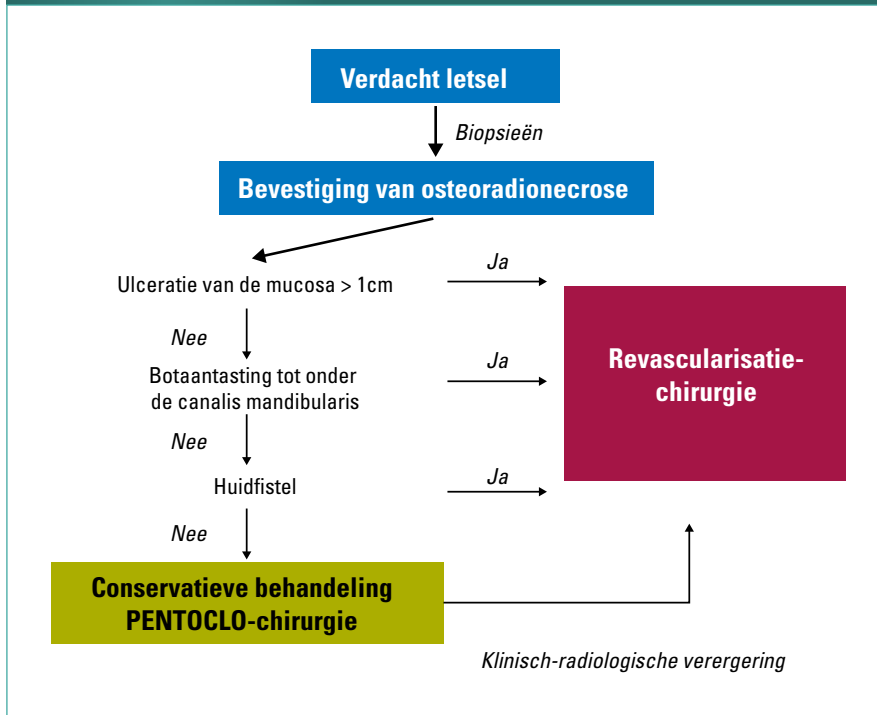
- Ondervoeding
- Parodontale aandoeningen
- Verslaving aan alcohol/tabak
- Slechte therapietrouw

antibioticatherapie (40) en van hyperbare zuurstoftherapie (44), beperkt de therapeutische keuze zich tot:

- een zgn. 'conservatieve' medisch-chirurgische aanpak van het type PENTOCLO-conservatieve chirurgie; of
- een zgn. 'radicale' aanpak met brede chirurgische excisie, met of zonder onmiddellijke reconstructie.

Aangezien het bewijsniveau van het protocol PENTOCLO-conservatieve chirurgie echter onvoldoende is (51, 52), mag niet systematisch voor een conservatief protocol gekozen worden. Het vereist expertise en een strikte controle van de verschillende weefsels die het opstarten van een werkzame behandeling op geen enkele manier mag vertragen. In 2007 heeft d'Hauthuille (58) elf criteria van ernst opgesteld om te kunnen bepalen welke osteoradionecrotische

Figuur 7: Beslissingsschema voor de behandeling van osteoradionecrose van de mandibula op basis van de werkzaamheid van de verschillende behandelingen (Bettoni et al., 2019).



niet-verwaarloosbare kostprijs (200\$/maand) en werkzaamheid heeft (6-8, 13, 49, 50, 53).

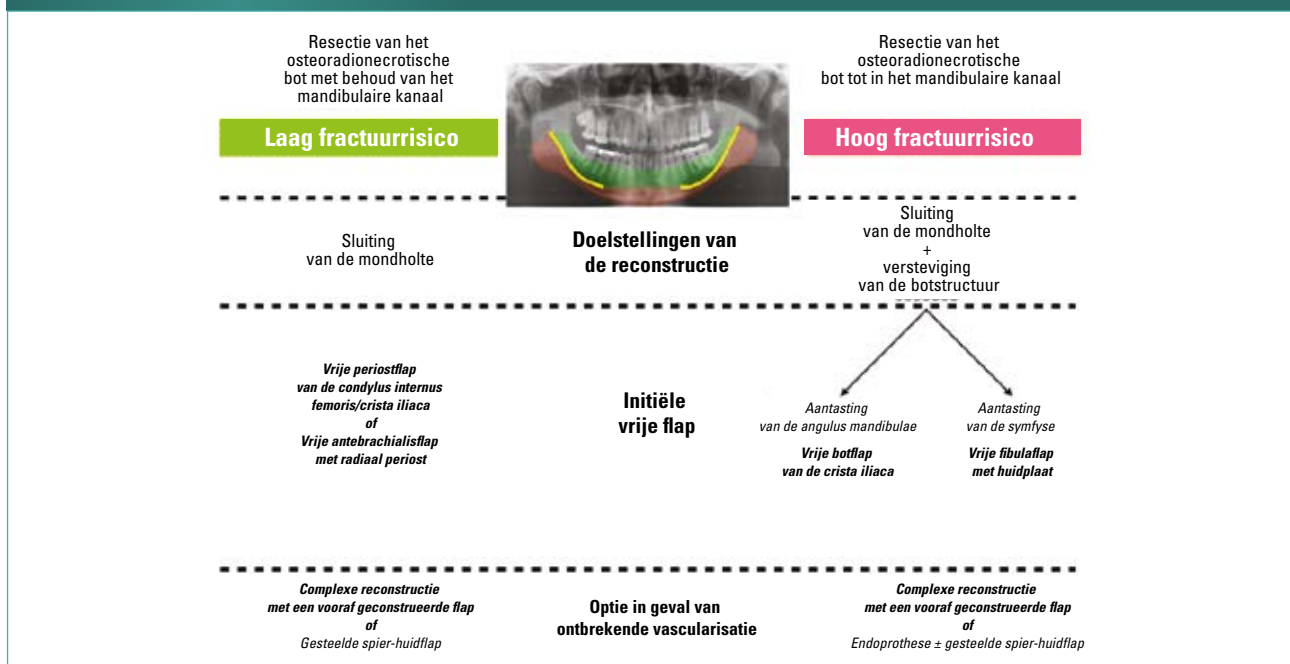
Rekening houdend met de evolutie van het letsel, kiezen we in de dienst Mond-, kaak- en aangezichtschirurgie van het *Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens* voor een aanpak waarbij het protocol PENTOCLO-conservatieve chirurgie wordt voorbehouden voor weinig evolutieve letsels (stadium 1 of 2a met een ulceratie van de mucosa van ≤ 1 cm), maar gaan we als die behandeling faalt meteen over tot chirurgische revascularisatie (Figuur 7) (59), met een reconstructie die afhankelijk is van de aantasting van het bot, de huid en de mucosa (Figuur 8) (60).

CONCLUSIE

Osteoradionecrose van de mandibula wordt door patiënten die genezen zijn van kanker van het hoofd-halsgebied vaak als een 'dubbele straf' ervaren omdat ze, soms jaren nadien, te maken krijgen met een aandoening waarvan de ernst en het verloop onvoorspelbaar blijven. Het bewijs van de werkzaamheid van revascularisatiechirurgie vereist een bewustwording van iedereen die patiënten behandelt die bestraald worden in het hoofd-halsgebied. Preventie, educatie en een vroege diagnose van die

letsels een hoog risico op agressiviteit vertonen en onmiddellijk radicale chirurgie vereisten (Tabel 4). Aangezien er weinig verschil bestaat tussen de criteria voor ernst en de risicofactoren voor osteoradionecrose (Tabel 5) zijn die in de praktijk echter moeilijk toe te passen. Het risico bestaat immers dat elk osteoradionecrotisch letsel als agressief wordt beoordeeld en dat er nooit meer een conservatieve behandeling wordt gegeven, die al bij al een

Figuur 8: Beslissingsalgoritme voor de keuze van reconstructie volgens de osteoradionecrotische botaantasting (Bettoni et al., 2019).



letsels vormen immers de hoeksteen van de behandeling van osteoradionecrose van de mandibula. Alleen dan is het mogelijk een curatieve behandeling op maat van de patiënt te geven die gericht is op functioneel herstel.

References

- 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 fibroblastic 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.
- Goldwasser 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, Schornagel 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-Arnnop 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.
- Annan 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, Smee 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.