

# L'OSTÉORADIONÉCROSE MANDIBULAIRE (1<sup>ÈRE</sup> PARTIE): PHYSIOPATHOLOGIE, ÉPIDÉMIOLOGIE, DIAGNOSTIC ET PRÉVENTION

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 aéro-digestives 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. Cette première partie se focalise sur les aspects physiopathologiques, épidémiologiques, préventifs et diagnostiques. Les différents modes de prise en charge thérapeutique seront abordés dans une seconde partie.

Décrite pour la première fois en 1922 par Claudius Régaud (1) comme «un trouble vasculaire consécutif à une irradiation de tissus osseux», l'ostéoradionécrose (ORN) mandibulaire reste un sujet de discordance physiopathologique et thérapeutique. Avec un taux d'incidence actuel d'environ 10%, grâce à l'avènement de l'IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*) et la standardisation des mesures prophylactiques (2-5), cette affection iatrogène, caractérisée par une dévitalisation de l'os irradié, constitue un réel problème de santé publique.

## LES DÉFINITIONS DE L'OSTÉORADIONÉCROSE

Il existe autant de définitions et de classifications de l'ORN mandibulaire que d'auteurs ayant écrit sur le sujet. Chacune fait varier les paramètres de taille d'exposition osseuse ou de délai de la symptomatologie:

- zone d'exposition osseuse de plus de 1cm dans un champ d'irradiation sans amélioration clinique prouvée pendant 6 mois (6);
- ulcération ou nécrose de la muqueuse avec dénudation osseuse de plus de 3 mois (7);
- nécrose de tissus mous et osseux évoluant depuis plus de 6 mois, en excluant les dégradations parodontales radio-induites (8).

En 1997, Wong en a proposé une définition «négative» en 4 points (9):

- l'exposition osseuse sur un terrain irradié n'est pas systématiquement une nécrose ischémique, mais peut être le résultat d'une nécrose tumorale (récidive locale, seconde localisation ou métastase);
- la notion de délai d'apparition n'a pas de sens dans la genèse de l'ORN;

**Tableau 1: Classification étiologique de Wong (Wong et al., 1997).**

1. Exposition osseuse résultant d'une nécrose du site tumoral au cours de la radiothérapie ou au maximum une semaine après sa fin, par perte de tissus de couverture
2. Exposition osseuse consécutive à une récurrence tumorale
3. Exposition osseuse suite à un traumatisme chirurgical ou dentaire
4. Apparition <i>de novo</i>

- l'association d'une cellulite, d'une fistule ou d'une fracture pathologique n'est pas une condition *sine qua non* pour caractériser l'atteinte;
- l'ORN se caractérise par une variabilité interindividuelle justifiant une prise en charge personnalisée.

Par conséquent, il définira l'ORN comme «un retard de cicatrisation d'une nécrose osseuse ischémique radio-induite, associé à une atteinte muqueuse d'extension variable, en l'absence de localisation tumorale primitive, récidive ou métastase locale, associée ou non à :

- une surinfection (fistule ou cellulite),
- une fracture pathologique à un stade avancé.»

Ceci lui permet de proposer la classification reprise dans le **tableau 1**.

En 2000, Store (10) (**Tableau 2**) insiste sur la nécessité d'un diagnostic précoce et définit l'atteinte ostéoradionécrotique comme la présence de «signes radiologiques de nécrose osseuse au sein d'un champ d'irradiation, dans lequel une récurrence tumorale a été exclue». Il propose de compléter la définition de Wong en introduisant dans sa classification radiologique un stade 0, correspondant à une ulcération muqueuse sans atteinte osseuse radiologique. Il considère cette étape comme un stade «latent» d'ORN, car tous les patients de sa série, classés stade 0, ont développé une ORN osseuse radiologique *a posteriori*.

## LES HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES

### LA THÉORIE «RADIATION, TRAUMA, INFECTION» DE MEYER (11)

Alors que les premiers modèles expérimentaux d'ORN mettaient en évidence des perturbations histologiques (épaississement des parois artérielles, perte d'ostéocytes/ostéoblastes et comblement des cavités osseuses par des cellules inflammatoires), Meyer objective une colonisation bactérienne au sein de l'os irradié. Il suggère les éléments suivants :

- la radiation initie des lésions vasculaires (artérites) et cellulaires (nécrose ostéocytaire, ostéoblastique et ostéoclastique) irréversibles;
- dont un traumatisme (le plus souvent dentaire) muqueux facilite une contamination bactérienne

**Tableau 2: Classification radio-clinique de Store (Store et al., 2000).**

- Stade 0: ulcération muqueuse seule
- Stade I: lyse osseuse radiologique sans atteinte muqueuse
- Stade II: lyse osseuse radiologique associée à une dénudation de la muqueuse buccale
- Stade III: exposition intrabuccale d'os cliniquement nécrotique et lyse radiologique, accompagnée d'une fistule cutanée et d'une infection

- osseuse par des germes de la flore buccale;
- favorable à une chronicisation infectieuse.

Ainsi Meyer, considérant l'ORN comme une «ostéomyélite radio-induite évolutive sur un terrain fragilisé», propose l'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre et de durée prolongée.

### LA THÉORIE DES «3H» (HYPOCELLULARITÉ, HYPOVASCULARISATION, HYPOXIE) DE MARX (6)

La théorie de cause à effet «radiation, trauma, infection» de Meyer semble ignorer les ORN *de novo* qui se présentent sans traumatisme ni infection. En 1983, Marx analyse 26 cas consécutifs d'ORN à partir desquels il réalise une étude microbiologique. Sur 12 d'entre eux, qu'il compare à des échantillons d'ostéomyélites mandibulaires, maxillaires et d'os longs, il met en évidence que les spécimens d'ORN ne présentent qu'une infection superficielle, sans aucun micro-organisme intra-osseux cultivé ou observé.

Marx conclut que l'infection peut jouer un rôle dans la chronicité de l'affection, mais qu'en soi, elle ne peut constituer la pierre angulaire dans la genèse de l'ORN. Il statue que les lésions histologiques observées sont secondaires aux effets indirects des radicaux libres sur les séquences nucléotidiques (ADN, ARN et enzymes) altérant le fonctionnement cellulaire. Marx suggère, par ces travaux, une physiopathologie de l'ORN basée sur le schéma suivant (**Figure 1**):

- irradiation;
- formation de tissu hypoxique-hypocellulaire-hypovasculaire;
- égradation tissulaire prédisposant à une plaie chronique non cicatrisante.

Les tissus fragilisés par l'irradiation n'ont plus le potentiel de régénération du tissu sain. Par conséquent, la moindre perturbation traumatique bouleverse le cycle classique du renouvellement tissulaire. La dégradation tissulaire dépasse le renouvellement, initiant la dévitalisation et la nécrose osseuses.

### THÉORIE VASCULAIRE DE BRAS (1990) (12)

L'ORN mandibulaire représente plus de 95% des ORN du massif facial (13). De plus, elle se développe

Figure 1: Hypothèse physiopathologique de l'ORN selon Marx (Marx et al., 1983).

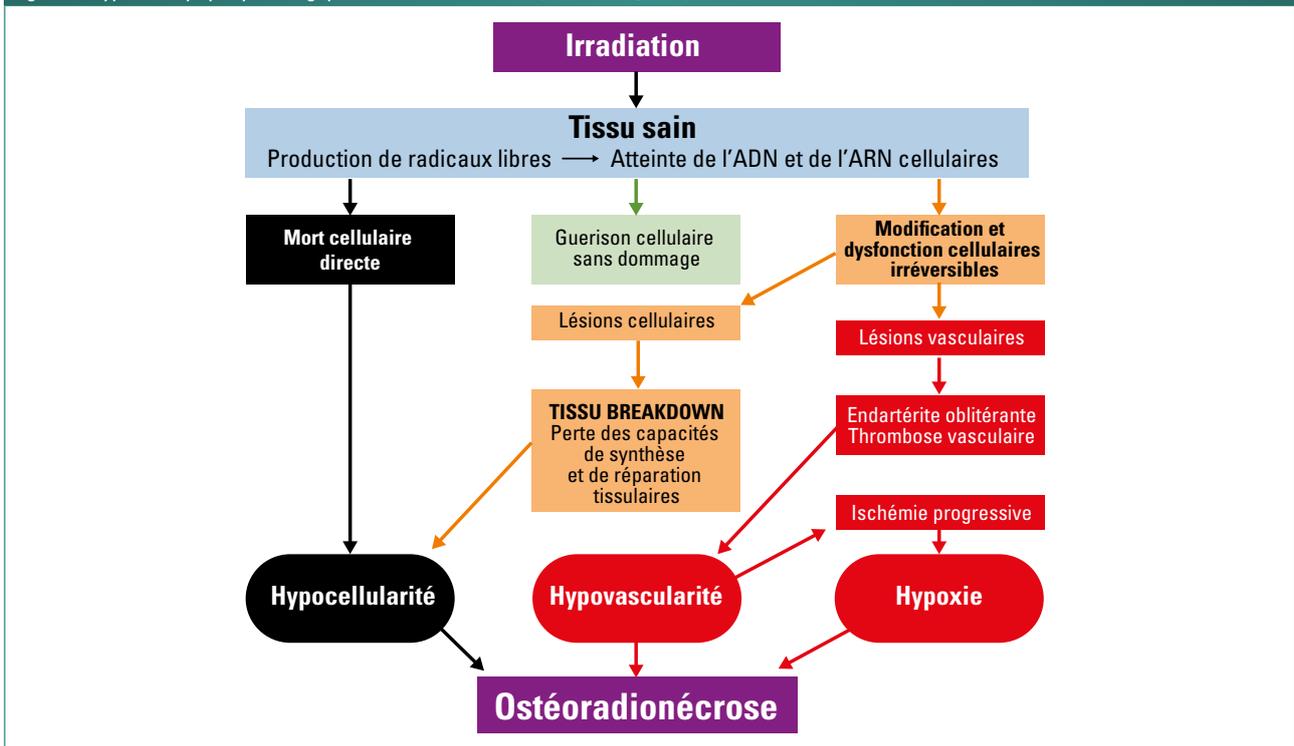
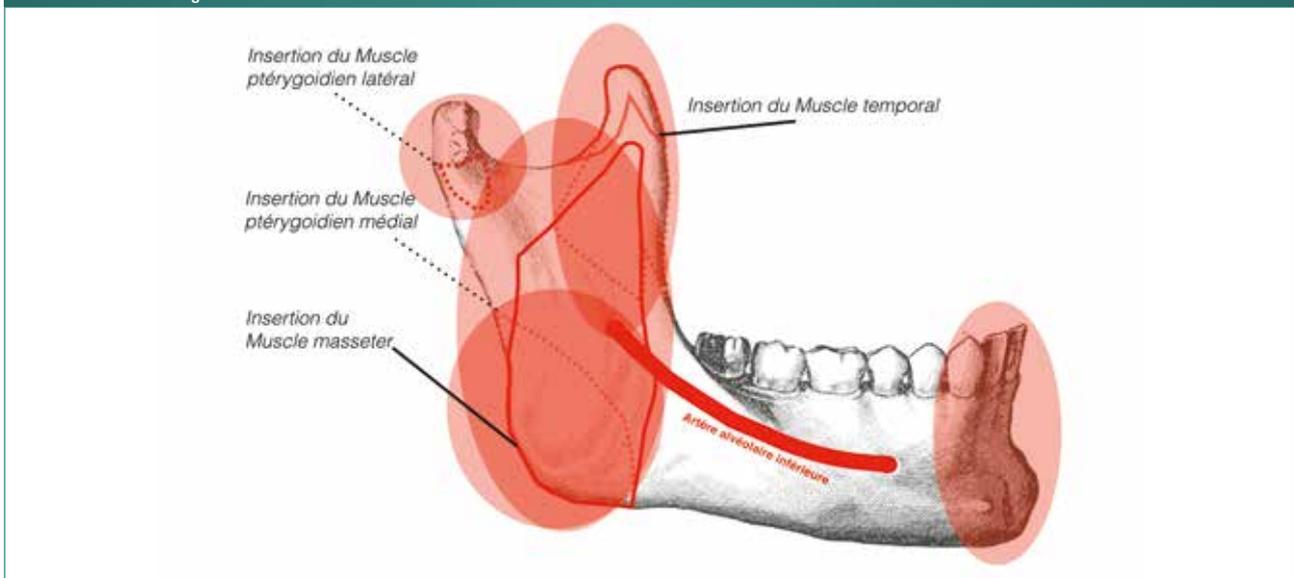


Figure 2: Schéma de la vascularisation de la mandibule. Alors que les régions condylienne, coronoidienne, du ramus et symphysaire sont principalement du ressort d'une vascularisation périostée par l'intermédiaire des muscles adjacents, la région comprise entre l'épine de Spix et l'émergence du trou mentonnier bénéficie principalement d'une vascularisation endostée par l'intermédiaire de l'artère alvéolaire inférieure. Ainsi, en l'absence de complaisance périostée, une oblitération de l'artère alvéolaire inférieure entraîne une hypovascularisation de la branche horizontale et de l'angle mandibulaire.



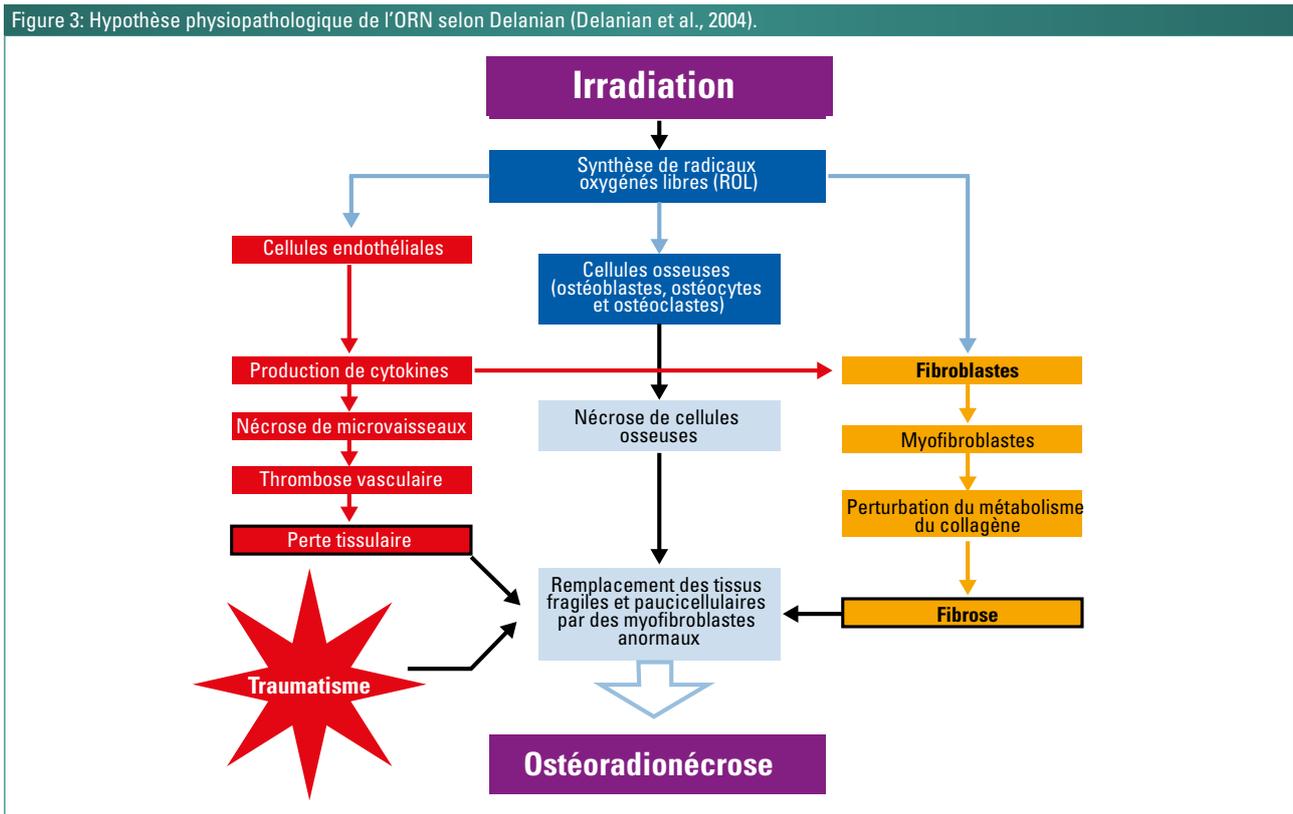
préférentiellement au niveau de l'angle et de la branche horizontale. Bras compare histologiquement des fragments mandibulaires sains et irradiés avec ou sans signe d'ORN et propose qu'une fibrose ou une thrombose partielle ou totale de l'artère alvéolaire inférieure entretient une hypoxie tissulaire constante impossible à suppléer dans la région angulo-horizontale, contrairement à la région symphysaire bénéficiant d'une vascularisation périostée par l'intermédiaire de l'artère faciale (**Figure 2**).

#### LA THÉORIE DE LA «FIBROSE RADIO-INDUITE» DE DELANIAN (2004) (14)

Alors que Bras explique la composante hypovascularité-hypoxique, la théorie de la «fibrose radio-induite» (**Figure 3**) tente d'en expliquer l'hypocellularité. Trois phases distinctes sont décrites :

- la phase initiale pré-fibrotique;
- la phase constitutive organisée;
- la phase fibro-atrophique tardive.

Figure 3: Hypothèse physiopathologique de l'ORN selon Delanian (Delanian et al., 2004).



À terme, cette cascade radiobiologique aboutit à un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation du tissu osseux irradié. La raréfaction des cellules fibroblastiques associée à la diminution du renouvellement cellulaire conduit à l'état histologique de tissu fibrotique pauci-cellulaire ou à l'état clinique d'atrophie cellulaire et de radionécrose. Les cellules ont perdu leur capacité à réagir au stress et aux agressions, aboutissant à une phase tardive fibro-atrophique.

Partant de ces conclusions, Delanian propose, en 2004, un traitement visant à agir sur la phase initiale pré-fibrotique nommé PENTOCLO, pour pentoxifylline/tocophérol/clodronate.

### LES SIGNES DIAGNOSTIQUES

Chez tout patient ayant bénéficié d'une radiothérapie cervico-faciale, l'ORN doit être recherchée au même titre qu'une récurrence ou une seconde localisation tumorale.

### DIAGNOSTIC CLINIQUE

La douleur est généralement le premier signe clinique de l'ORN. Mais la présentation clinique pathognomonique reste l'exposition osseuse endobuccale (Figure 4a). L'aggravation de l'affection se traduit par un trismus, une surinfection locale (cellulite ou fistule) évoluant vers une exposition cutanée (Figure 4b), un orostome, voire une fracture pathologique. Parmi les nombreuses classifications proposées, celle d'Epstein (7) permet de classer les

patients selon l'agressivité de leur présentation clinique (Tableau 3). Le diagnostic d'ORN mandibulaire est avant tout clinique. Les examens complémentaires d'imagerie permettent de confirmer le diagnostic et d'évaluer l'importance de l'atteinte osseuse.

### EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

#### L'orthopantomogramme

L'orthopantomogramme permet d'asseoir le diagnostic d'ORN même à un stade précoce paucisymptomatique. Il bénéficie d'une résolution dentaire optimale dans les régions de la branche horizontale et de l'angle mandibulaire (principales localisations de l'ORN). L'analyse de la région symphysaire est parfois rendue difficile par les artefacts de repliement et de superposition rachidienne. Les signes radiologiques les plus précoces (Figure 5) sont généralement une augmentation de la radiodensité osseuse associée à un épaississement du périoste, parfois conjointement associés à des zones d'hypodensité osseuse. Puis l'hypodensité s'étend et prend un aspect «floconneux».

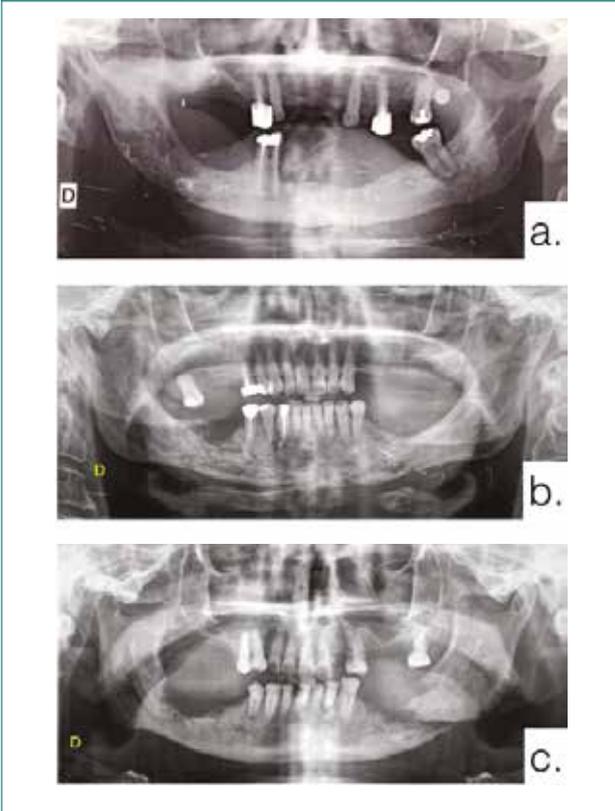
Tableau 3: Classification clinique d'Epstein (Epstein et al., 1987).

I. ORN résolue ou stabilisée; asymptomatique
II. ORN chronique (> 3mois), mais non évolutive; peu de symptômes, ou contrôlée médicalement
III. ORN active, évolutive; symptômes en aggravation
- stade a: sans fracture associée
- stade b: avec fracture pathologique

Figure 4: Expositions osseuses endobuccale (a) et cutanée (b).



Figure 5: Évaluation sur orthopantomogramme de lésions ostéoradionécrotiques: (a) ostéocondensation en regard de la 38 sur ORN débutante; (b) lyse floconneuse symphysaire et de la branche horizontale droite; (c) lyse bicorticale associée à une fracture pathologique de la branche horizontale gauche.



Néanmoins, l'orthopantomogramme peut sous-estimer l'atteinte osseuse, car les premiers signes radiologiques n'apparaissent que lorsque l'ostéolyse atteint 30 à 50% de l'épaisseur transversale.

#### La tomодensitométrie

La tomодensitométrie (TDM) est actuellement l'examen de référence des ORN (Figure 6). Elle permet une analyse fine des structures osseuses mais aussi des tissus mous (15).

#### L'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet, contrairement à la TDM, une analyse fine de la médullaire osseuse et des tissus mous. Mais elle reste limitée en ce qui concerne l'analyse fine de la corticale osseuse. Malgré une sensibilité de 92% et une spécificité de 97% (16), l'IRM ne semble pas apporter de renseignements supplémentaires par rapport à la TDM (10).

#### La scintigraphie au Technetium<sup>99</sup>

La scintigraphie au Technetium<sup>99</sup> dispose d'une sensibilité proche de 100% pour les ORN, mais sa faible spécificité, de l'ordre de 57% (16), ne permet pas de différencier une ORN d'une ostéite ou d'une récurrence tumorale.

#### DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

Plus qu'un diagnostic positif d'ORN, les prélèvements histologiques doivent permettre d'écarter toute récurrence ou reliquat tumoral (9). Il est donc important d'en limiter le nombre et d'éviter les biopsies multi-étagées ou itératives, au risque d'aggraver la lésion ostéoradionécrotique existante, voire d'être à l'origine de nouveaux foyers pathologiques. Pour cela, il est recommandé de réaliser des biopsies cliniquement orientées uniquement sur l'os nécrotique et sur la muqueuse ulcérée au pourtour de l'os exposé. L'ORN se caractérise par un os disposant d'une activité ostéoclastique avec amincissement de l'os compact, une fibrose médullaire et des parois de vaisseaux hyalinisés (17).

#### LES FACTEURS DE RISQUE

De nombreuses études épidémiologiques ont permis d'identifier les facteurs de risque d'ORN. Ces derniers sont généralement classés comme étant traitement-dépendants, tumeur-dépendants ou patient-dépendants.

#### LES FACTEURS DE RISQUE TRAITEMENT-DÉPENDANTS

Les différentes études identifient principalement les facteurs de risque suivants.

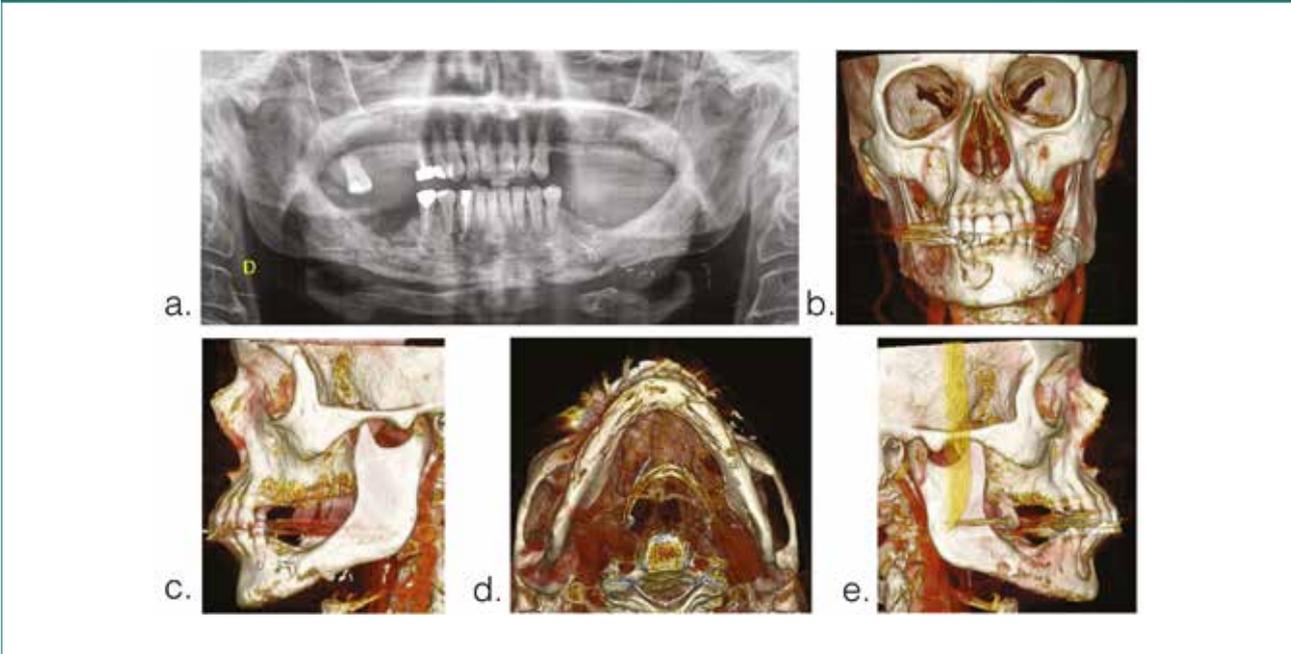
##### La chirurgie mandibulaire

Store et Boysen (18) rapportent, dans une étude rétrospective publiée en 2005, 27% de difficultés majeures de consolidation osseuse avec ORN et 39% de problèmes dentaires lors de l'usage d'une voie d'abord transmandibulaire. En effet, le dépériostage réalisé lors de cette voie d'abord chirurgicale altère la vascularisation mandibulaire et des tissus mous adjacents (13).

##### Les paramètres d'irradiation

- Dose totale > 60-66Gy (19, 20).
- Champs d'irradiation (21): plus que la dose totale, le risque d'ORN dépend de la relation dose-volume mandibulaire irradié. Ainsi Tsai (21), en 2013, conclut que le risque d'ORN est similaire que ce soit pour une irradiation supérieure ou égale à 70Gy pour 1cm<sup>3</sup> de mandibule ou pour une dose supérieure ou égale à 65Gy pour 1/3 de la mandibule ou pour une dose totomandibulaire de 50Gy.
- Fractionnement: l'hypofractionnement (utilisation d'une dose supérieure à 2Gy par séance) augmente significativement le risque d'ORN (22), contrairement au schéma hyperfractionné respectant un intervalle

Figure 6: La tomodensitométrie (b-e) permet une analyse en 3 dimensions des lésions ostéoradionécrotiques, contrairement à l'orthopantomogramme (a), artéfacté par le repliement et les superpositions osseuses.



d'au moins 6 heures entre les séances. Dans le cas contraire, l'hyperfractionnement, ne respectant pas le délai de réparation cellulaire des tissus sains, devient un facteur de risque d'ORN à part entière (23, 24).

#### Les associations thérapeutiques

- Curiothérapie/radiothérapie externe (25)
- Radiochimiothérapie concomitante (26), bien que certaines études suggèrent le contraire (27).

#### LES FACTEURS DE RISQUE TUMEUR-DÉPENDANTS

La proximité ou l'envahissement de la mandibule par la tumeur constituent les principaux facteurs de risques tumeur-dépendants. En effet, les localisations tumorales les plus sujettes à développer une ORN sont les tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx par opposition aux tumeurs laryngées et hypopharyngées (27, 28). De plus, une prise en charge tardive à un stade avancé majore le risque d'ORN (29).

#### LES FACTEURS DE RISQUE PATIENT-DÉPENDANTS

Ces facteurs de risque sont à l'origine des principales règles hygiéno-diététiques à respecter par les patients irradiés:

- les parodontopathies et l'hygiène bucco-dentaire déficiente (28) sont de réelles portes d'entrée infectieuses. Le traitement conservateur est souvent impossible;
- l'avulsion dentaire en terrain irradié constitue le principal facteur déclenchant d'ORN (30);
- l'intoxication alcoolo-tabagique, par son caractère irritant et vasopresseur sur une muqueuse fragilisée, tend à favoriser la survenue d'ORN (31);
- la dénutrition: dans une étude publiée en 2007, Goldwasser et al. (20) ont identifié l'indice de masse

corporelle (IMC) comme un facteur de protection de l'ORN. Il va même plus loin en soulignant que pour chaque point d'IMC gagné, le taux d'ORN recule de 27%. L'impact de la carence protéique est bien connu des praticiens (32). Mais depuis plusieurs années, des études sur modèles animaux de retard de cicatrisation soulignent l'importance d'une supplémentation en vitamines A, C et E dans les plaies chroniques sévères ou sous corticoïdes (33-35).

#### LES MESURES PROPHYLACTIQUES

Le premier traitement de l'ORN est la prévention. En effet, l'institution de mesures prophylactiques dans les années 70 a permis de faire chuter son taux d'incidence de plus de 10% entre 1968 et 1985 (36). Elle consiste principalement à limiter toutes les agressions traumatiques, infectieuses ou iatrogènes pouvant intervenir sur un terrain irradié fragilisé.

#### LIMITATION DES FACTEURS INFECTIEUX: SOINS ET HYGIÈNE BUCCO-DENTAIRES

Les soins et avulsions dentaires post-irradiation sont les principaux facteurs déclenchants de l'ORN. De ce fait, un bilan dentaire complet est réalisé pour chaque patient devant bénéficier d'une irradiation cervico-faciale. L'ensemble des gestes sera réalisé au moins 21 jours avant la première séance de radiothérapie pour assurer une cicatrisation complète. Durant la radiothérapie, une hygiène bucco-dentaire rigoureuse est instituée et complétée par une fluoro-prophylaxie par gouttière fluorée ou dentifrice hautement fluoré. Malheureusement, moins d'1 patient sur 5 poursuit les applications fluorées à 1 an de l'irradiation (37).

Dans les suites, un suivi régulier chez un chirurgien-dentiste doit être organisé pour éviter l'instauration d'une infection chronique latente propice à l'ORN.

### LIMITATION DES FACTEURS TRAUMATIQUES

Plus que l'infection, Meyer (11) faisait du traumatisme muqueux le déclencheur de l'ORN. Bien que cette théorie soit remise en cause actuellement, tout conflit chronique facilité dans un contexte d'hyposialie doit être évité. L'exemple le plus fréquent est celui d'une prothèse non adaptée dont l'effraction de la muqueuse entraîne un retard de cicatrisation propice à l'ORN.

### LIMITATION DES FACTEURS IATROGÈNES

Toute chirurgie endobuccale chez un patient irradié doit tenir compte du risque potentiel d'ORN. Pour limiter ce risque, il est indispensable de prendre connaissance de l'histoire clinique et thérapeutique du patient (localisation tumorale, traitement chirurgical, protocole de radiothérapie). Malgré l'absence de preuve scientifique confirmée, la chirurgie en terrain irradié doit tenir compte de certaines règles de bonne pratique comme:

- le recours à une anesthésie locale sans vasoconstricteur;
- une chirurgie atraumatique avec limitation des conflits post-opératoires (régularisation de crête, alvéolectomie,...);
- une suture muqueuse hermétique sans tension;
- une couverture antibiotique à pénétrance intra-osseuse, de type amoxicilline-acide clavulanique une heure avant le geste à poursuivre jusqu'à cicatrisation;
- privilégier un décollement et un déperiochage à minima.

#### Références

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. 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.
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. Goldwaser 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. 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. 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. 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. 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. 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. 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.