

Behandling af dentale infektiose tilstande før bestråling for hoved-hals-cancer

Litteraturgennemgang og re-kommandationer

Jens Jørgen Thorn

.....

Patienter med hoved-hals-cancer henvises til landets tand-, mund- og kæbekirurgiske klinikker for sanering af infektiose tilstande i tænder og kæber før kurativt intenderet strålebehandling. Behandlingerne er hidtil gennemført med udgangspunkt i specialtandlægenes individuelle kliniske erfaringer og formodninger. Desuden kan en stor del af de alvorlige tilfælde af osteoradionekrose der er set de senere år, relateres til infektiose tilstande i og omkring tænder. Denne litteraturgennemgang har været benyttet i udfærdigelsen af konsensus omkring fremtidige retningslinier for denne behandling.

Komplikationer efter bestråling for hoved-hals-cancer i form af hyposalivation og øget cariesrisiko er velkendte og i de fleste tilfælde uafvendelige følger af behandlingen. De mindre hyppige er ødem, trismus, nedsat smagsevne og den i mange tilfælde alvorligere følge: osteoradionekrose (ORN) i kæbeknoglerne.

Den optræder hyppigst hos betandede patienter og er i de fleste tilfælde en direkte følge af tandsygdomme eller deres behandling. Derfor skal patienter med hoved-hals-cancer ses til undersøgelse og behandling af infektiose foci før strålebehandling. Der foreligger imidlertid ingen veldokumenterede retningslinier for hvilke tænder der skal ekstraheres, hvordan de skal ekstraheres, og hvor lang tid der skal gå før strålebehandling iværksættes?

Det følgende er en kort gennemgang af senfølger af strålebehandlingen, overvejelser i relation til strålefelt, dosis og lokalisation og art af foci samt en gennemgang af de undersøgelser der har belyst aspekter af nærværende problemstilling. Der afsluttes med et forslag til danske rekommandationer.

Litteraturgennemgang

Histologiske forandringer

Stråleterapi er rettet mod cancerceller, men alle normale celler tager skade ved denne behandling. En af de mest følsomme celletyper er endotelcellen. Virkningen viser sig tydeligst i kapillærnettet. Histologisk ses degeneration og nekrose af endotelet i små og mellemstore kapillærer (1). Det medfører trombedannelse, øget permeabilitet og en nedsat ilttension i de omkringliggende væv. Dette medvirker til en generelt nedsat cellemetabolisme, som formentlig også kan forårsages direkte af bestrålingen. Cellerne undergår enten umiddelbar død, tab af mitotisk aktivitet eller nedsat mitotisk aktivitet. Det totale antal celler aftager derfor gradvist med tiden (2). Ved et traume initieres proliferation af celler, og det manglende mitotiske potentiale kan derfor medføre øget celledød og nekrose efter traumet (3). Øget fibrosering er et andet markant histologisk fænomen (4). Det bestrålede væv er således karakteriseret ved tiltagende fibrose og aftagende kapillærtæthed (2,5).

Spytkirtelforandringer

En anden meget strålefølsom celle er spytkirtelcellen, specielt i de serøse acini (6,7). Allerede efter en uges påbegyndt strålebehandling med involvering af samtlige spytkirtler indtræder subjektivt mærkbar hyposalivation (8,9). Efter fuld terapeutisk stråledosis for karcinom i hoved-hals-regionen ses reduktion op mod 95% (10,11). Såfremt samtlige spytkirtler er involveret i strålefeltet, er reduktionen permanent (12,13). I

tilfælde af regeneration af salivsekretionen inden for det første år er dette som oftest en følge af hypertrofi af glandelvæv uden for strålefeltet (14). Det bestrålede kirtelvæv er karakteriseret ved permanent atrofi af acini, tiltagende fibrose og aftagende kapillærtæthed (15). Hyposalivationen er en af de værste subjektive følger af strålbekstrålingen (16). Hyposalivationens virkning på tygge- og talefunktion, smagssans og appetit, cariesaktivitet og intraoral infektionsrisiko er velkendt.

Slimhinde- og tandforandringer

Ved strålebehandlingen undergår den orale mucosa dramatiske forandringer i form af udvikling af mucositis. To til fire uger inde i behandlingen optræder de første kliniske tegn, ofte i form af hvide forandringer, der overgår til erytem for at ende som fibrinbeklædte ulcerationer. De værste forandringer ses mod afslutningen af behandlingen. Ca. tre uger efter behandlingens ophør er helingen afsluttet i de fleste tilfælde (17-19). De postirradiative forandringer af mundslimhinden er karakteriseret ved atrofi og mindre keratinisering. Submucosa er mindre vaskulariseret og tiltagende fibrotisk. Bleg mucosa og teleangiektasier er et typisk klinisk tegn på strålepåvirkning (20).

Indtil for nylig har man ikke fundet evidens for en direkte effekt af bestråling på de hårde tandvæv hos mennesker (21,22). Fra dansk side har man nu endelig påvist udtalt dentin-demineralisering relateret til forekomst af spalter mellem emalje og dentin der kan forklare de åbenbare kliniske forandringer (23). Hypotesen er således at der sker en forøgelse af forskellen i elasticitet imellem emalje og dentin, der via tyggetryk bevirker en spaltedannelse imellem dentinen og emaljekappen. Pulpa undergår de samme forandringer som beskrevet for de øvrige blødtvæv i form af nedsat vaskularisering og fibrose (5). Tilsvarende forandringer er beskrevet for parodontiet (24-26), hvor en udvidelse af parodontalspalten og tab af lamina dura er typiske initiale radiologiske forandringer (27), (Fig. 1-3). Det er for nyligt vist at der hos den enkelte patient gradvist finder et større parodontalt fæstetab sted omkring tænder i strålefeltet end ved tænder uden for (28).

Muskelpåvirkning

Trismus er et ofte observeret klinisk fænomen, og det første prospektive studie er netop publiceret (29). Det fremgår heraf at graden af trismus er ligefrem proportional med størrelsen af stråledosis til kæbeledsregionen og især til de pterygoide muskler, målt 6-12 mdr. efter strålebehandlingen. Et andet mere sjældent forekommende fænomen er ødem i og omkring strålefeltet, der oftest optræder i tiden umiddelbart efter strålebehandlingen (20).

Knogleforandringer

Forandringer i knogle er velbeskrevne. De tidligste forandringer indtræder i kapillærnettet. Karrene bliver færre og oblitererer. Knoglemarven bliver gradvist mere acellulær og avaskulær, og fibrose og fedtdegeneration bliver fremtrædende. De Haverske kanaler bliver acellulære, og både osteoblast- og osteoklastvirksomheden er anomal. Periost og endost udviser markant fibrose (5,30,31). Forskellige grader af obliteration af a. alveolaris inferior er ligeledes beskrevet (24,32,33). Patogenesen for ORN er beskrevet som udvikling af en iskæmisk nekrose som følge af kapillærhenfald og trombosering af de større kar (2,32,34), samt manglende kompensatorisk vaskularisering pga. fibrosering af periost (31). I modstrid hermed har andre beskrevet en øgning af det periostale kapillærnet efter bestråling (32) og tegn på neovaskularisering efter en initial reduktion af blodforsyningen (30,35). Studier af revaskularisering efter blokering af a. alveolaris inferior på hunde viste at de bukkale områder ud for præmolarer og molarer samt retromolært revaskulariseredes sidst (36).

Osteoradionekrose

Osteoradionekrose (ORN) er en ikke-helende, aseptisk læsion af knogle karakteriseret ved at knoglevolumen og -tæthed ikke kan opretholdes da vævet er hypocellulært, hypovaskulært og hypoxisk, hvorfor det ikke kan imødekomme de metaboliske krav (34). I klinikken er der oftest tale om denuderet, avital knogle, der ikke heler uden intervention (2). I opgørelser over ORN anvendes persisterende denudering af knogle efter tre (37,38) eller seks mdr. (26) som definition på ORN.

På baggrund af et omfattende litteraturstudie fandt *Clayman* (39) en global incidens af ORN på 11,8% før 1968 og på 5,4% herefter. Incidensen i Danmark kendes ikke. Der er enighed om at forekomst af ORN er afhængig af stråledosis, således at stigende dosis betyder stigende risiko for ORN (37,40-42). Den biologiske effekt er ligeledes afhængig af fraktionering og af det tidsrum hvori den samlede dosis gives (43).

Tidligere medførte perirradiativ påvirkning af almentilstanden ofte at man holdt pauser i behandlingen. Denne praksis er forladt de senere år i henhold til DAHANCA-projekterne 5, 6 og 7, hvor behandlingstiden er afkortet ved at øge det ugentlige antal behandlinger fra fem til seks, hvilket har medført en overlevelsesgevinst på 12-13% i femårsoverlevelse (44). I et dansk materiale på 80 patienter med ORN havde 93% modtaget doser imellem 64 og 68 Gy (45). Laveste dosis var 45 Gy. Endvidere optrådte ORN altid inden for det givne strålefelt.

ORN har en overvældende prædilektion for mandiblen i

forhold til maksillen (37,45). I et studie af 41 patienter med ORN fandtes to tredjedele at være lokaliseret til mandiblens anteriore del (46), hvorimod *Beumer et al.* (37) fandt molarområdet som prædilektionssted i mandiblen hos 70 patienter med ORN. I det danske materiale var molarområdet udgangspunkt for ORN i mandiblen hos 82% af patienterne (45) (Fig. 2).

To tredjedele af alle tilfælde af ORN har et traume som udgangspunkt, resten opstår spontant eller uden påviselig årsag (2,45). I et enkelt arbejde er 46% spontant opståede tilfælde beskrevet (38). De fleste tilfælde opstår inden for de første år efter strålebehandling; dette gælder specielt for alle de spontant opståede (2,45). De traumatisk betingede tilfælde derimod kan opstå i resten af patientens liv (2,45,47). Det er vist at patienter med tandløse kæber, specielt patienter der ikke har fået fjernet resttandsættet præirradiativt, har mindre sandsynlighed for at udvikle ORN, om end muligheden ikke er udelukket (41,48,49). I ét materiale har man fundet at patienter med tænder har dobbelt så stor en risiko for at udvikle ORN som tandløse (40,50). Desuden er dental patologi associeret til ORN (51). Tænder udgør således et risikomoment, og det hyppigste traume associeret til ORN er en tandudtrækning (2,37,40,41,43,45,51). Andre traumerelaterede årsager er tandrensning, bioptering, supplerende cancerkirurgi og tryk fra proteser (2,37,43,45). Et eksempel på traumeudløst ORN og udbredte parodontale destruktions er vist i Fig. 1.

Det er vist at 89-97% af betandede patienter har brug for tandlægebehandling præirradiativt (52,53). Spørgsmålet om kirurgisk intervention har imidlertid været kontroversielt, og aspekter heraf er det stadigvæk. I et tidligere studie fandt man en høj forekomst af ORN sv.t. til ekstraktioner foretaget præirradiativt (20). På denne baggrund blev det anbefalet at man ikke gennemførte ekstraktioner præirradiativt. Dette blev siden forkastet, bl.a. af *Murray et al.* efter to studier fra samme periode, om end fire (16%) af deres 25 patienter fik ORN efter præirradiative ekstraktioner (40,50). I senere studier fandt *Beumer et al.* 8-10% ORN efter præirradiative ekstraktioner (54,55). Prævalensen er faldet yderligere siden, fx i et arbejde af *Epstein et al.* således til 3,4% (38).

En statistik over samtlige arbejder siden 1968 viser en hyppighed af ORN på 4,4% efter ekstraktioner udført før strålebehandling og 5,4% efter postirradiative ekstraktioner (39). Der til kommer ORN opstået i relation til andre indgreb eller tilstande. På trods af ovenstående lille forskel i prævalens er der enighed om betimeligheden af præirradiative ekstraktioner. Der er imidlertid stadig debat om hvilke dentale patologiske tilstande der betinger ekstraktion, og hvornår disse skal udføres i forhold til strålebehandlingens begyndelse?

Årsager til osteoradionekrose

Den hyppigste dentalt associerede årsag til ORN er manglende heling efter ekstraktion postirradiativt (39). Ekstraktion



Fig. 1. Eksempel nr. 1 på tilfælde af osteoradionekrose. A: Eksponering af marginal knogle omkring 7÷ efter brug af flaskerenser under bro 7,6,5÷. B: Tab af lamina dura og radiologisk udvidelse af parodontalspalterne på ÷2,3,4. Ingen klinisk patologiske pøcher. Alle tænder havde vital pulpa. C: Klinisk og radiologisk fæstetab med furkaturinvolvering omkring ÷6,7.

Fig. 1. Example No. 1 of case of osteoradionecrosis. A: Exposure of marginal alveolar bone around 7- following vigorous cleaning beneath bridge 7,6,5-. B: Loss of lamina dura and widening of periodontal ligaments of -2,3,4. No clinical pathologic pockets. All teeth had vital pulps. C: Clinical and radiographic periodontal breakdown around -6,7 with involvement of furcations.

kan være nødvendiggjort enten af destruktion af de hårde tandvæv og evt. tilhørende periapikale infektioner eller af parodontal destruktion. Sidstnævnte influerer på to måder. Enten som årsag til ekstraktion eller som direkte årsag til ORN der udvikles i relation til den parodontale destruktion. Det parodontale væv er som andre væv påvirkeligt for strålebehandling (24,56-58). Parodontier i strålefeltet udviser nedsat celleantal og nedsat vaskularisering, samtidig ændres fibreorientering, og histologisk ses en fibrøs fortykkelse (24), som formentlig forklarer den radiologisk observerbare udvidelse af parodontalspalten (27). Lamina dura forsvinder gradvist uden at et fæstetab klinisk kan konstateres (Fig. 1B). På et tidspunkt kan de marginale væv bryde sammen, og en regulær ORN er under dannelse (56,59,60) (Fig. 1C). Dårlig mundhygiejne aggraverer denne situation (28). Fæstetab bukkalt på tænder i strålefeltet menes at udgøre en speciel risiko for udvikling af ORN (59).

Epstein et al. (28) fulgte over seks år 10 patienter der havde fået strålebehandlet unilaterale felter involverende tandsættet. Ved en sammenligning med den ubestrålede side blev det herved endegyldigt vist at strålebehandling medfører øget fæstetab af tænder i strålefeltet (28). Det værste fæstetab fandt sted hos de patienter der havde den dårligste mundhygiejne. I et studie af 70 patienter med ORN fandt *Beumer et al.* (37) at den vigtigste dentale faktor for udvikling af ORN var tilstedeværelsen af parodontalt fæstetab omkring tænder i strålefeltet. Når facial knogleeksponering opstår i forbindelse med parodontal destruktion, vil denne hurtigt brede sig over den bukkale mukogingivale grænse med deraf følgende alvorlige konsekvenser (37). ORN med udgangspunkt under lingual fastbunden gingiva har en anderledes favorabel prognose. I samme materiale fandtes dårlig mundhygiejne at være en signifikant aggraverende faktor.

På denne baggrund, og eftersom et parodontalt kompromitteret tandsæt kræver særdeles omhyggelig pleje, foreslår *Beumer et al.* (37) alle molarer i strålefeltet med furkaturinvolvering ekstraheret, selv om fæstetabet ikke overstiger 3 mm. Denne praksis har reduceret forekomsten af ORN til et minimum (*Beumer* – personlig meddelelse, 1999).

Den næsthøypigste dentalt associerede årsag til ORN er manglende heling efter ekstraktion præirradiativt (39). Som forventet er en del af de tilfælde af ORN der er diagnosticeret inden for det første år efter strålebehandling, associeret til præirradiative ekstraktioner (37,40,41). I denne forbindelse har det været til diskussion, dels hvilke tænder der skal ekstraheres, herunder den anvendte teknik, dels den tid der er nødvendig til heling inden strålebehandlingen påbegyndes.

Tidligere forslag har været at ingen eller at alle tænder i

strålefeltet skulle ekstraheres (62,63). I dag er der konsensus om selekterede ekstraktioner i strålefeltet inden strålebehandling (2,37,38,40). Der er desuden enighed om at ekstraktionerne skal udføres så kompetent og og dermed så skånsomt som muligt (39).

Brugen af antibiotika i denne situation (63,64), såvel som den kirurgiske teknik, er ikke afklaret. Der er enighed om at knoglen ikke må være blottet på tidspunktet for strålebehandling (65,66). Hos *Epstein et al.* (43) opnås det ved såkaldt atraumatisk teknik med primær lukning med et minimum af træk i blødtvævene under anvendelse af profylaktisk antibiotika, og hos *Beumer et al.* (37) anvendes radikal alveolektomi med forsigtig elevering af bløddelslapper og primær suturing. Primær lukning er nemmere efter fjernelse af tænder i segmenter end af enkelte tænder. Antibiotika bruges i selekterede tilfælde (20). Ved denne teknik angives 7-10 dage før strålebehandling at være suffcient til heling.

Marx & Johnson (2) anfører at der er risiko for ORN efter ekstraktion op til 21 dage før strålebehandling (2). *Epstein et al.* (43) fandt med en median tid på ni dage før strålebehandling ikke dette tidsrum kritisk for udvikling af ORN. *Beumer et al.* (37) fandt at ORN udviklet efter præirradiative ekstraktioner som oftest kan behandles med konservative metoder. I modsætning hertil nødvendiggør ORN efter postirradiative ekstraktioner eller udviklet i relation til parodontalt fæstetab oftere radikale resektioner (37). Semiretinerede visdomstænder repræsenterer pga. af risikoen for udvikling af pericoronitis et specielt problem. Dette er stort set ikke omtalt i litteraturen. Helretinerede visdomstænder anbefales efterladt pga. omfanget af det nødvendige indgreb (20).

Et patienttilfælde er vist i Fig. 2.

Rekommandationer

I daglig praksis i Danmark henvises patienten fra et af de eksisterende fem onkologiske centre til specialtandlægerne på patientens respektive sygehus mhp. en dental fokussanering inden strålebehandlingen påbegyndes. På baggrund af ét besøg skal specialtandlægen træffe en balanceret afgørelse der tjener hver patient bedst. Ved udfærdigelsen af henvisningen til dette besøg bør onkologen imidlertid have gjort sig nogle overvejelser. Hvilke tænder og hvilke spytkirtler vil blive inkluderet i strålefeltet? Er bestrålingen uni- eller bilateral? Størrelsen af dosis (kurativ dosis til karcinom er normalt 64-68 Gy, til lymfom ca. 40 Gy). Ekstern højvoltagesterapi er stort set den eneste strålebehandlingsteknik der anvendes i Danmark. Ellers ville information om typen af terapi være relevant. Endelig er tidspunktet for forventet start af stråleterapi relevant information.

Med disse informationer kan specialtandlægen på kvalifi-



Fig. 2. Eksempel nr. 2 på tilfælde af osteoradionekrose. A: Eksponeret knogle facialt og faryngealt på ramus mandibulae sin. otte mdr. efter præirradiativ fjernelse af retineret ÷8 med stor follikulær cyste. B: Udsnit af panoramarøntgenbillede visende osteoradionekrosens udstrækning til venstre processus coronoideus. C: Resektionspræparat visende nekrosens omfang.

Fig. 2. Example No. 2 of case of osteoradionecrosis. A: Exposure of facial and pharyngeal aspects of left mandibular ramus eight months after preirradiative removal of impacted ÷8 with large dentigerous cyst. B: Section of panoramic radiograph showing the osteoradionecrosis involving the coronoid process. C: Resected specimen showing the extension of the necrosis.

ceret vis gøre sig overvejelser om tandsættets tilstand, patientens Kooperation og den livskvalitet omkring oral funktion som den aktuelle patient forventer sig. For så inhomogen en patientgruppe som denne kan der ikke gives ufravigelige regler for tandlægefaglig adfærd i den pågældende situation. Alle patienter har krav på en individuel vurdering, idet mange og individuelt forskellige faglige og personlige faktorer influerer på den endelige løsning. Med skyldig hensyntagen hertil og på baggrund af de i litteraturen tilgængelige oplysninger og de fra onkologen medsendte oplysninger foreslås det at specialtandlægen:

- lader allergi, medicin-, tobaks- og alkoholforbrug og almenne lidelser indgå i sin rutineanamnese samt reflekterer over patienternes fysiske og psykiske fremtoning,
- vurderer tandsæt og kæbeknogler klinisk og radiologisk for patologi,
- vurderer mundhygiejnen som en vigtig indikator for den fremtidige formåen,
- kontrollerer patientens informationsniveau i relation til forventelige per- og specielt postirradiative intraorale komplikationer samt patientens forventninger og motivation til fremtidig intraoral pleje og funktion, og
- lægger en behandlingsplan, der gennemgås og forklares for den i mange tilfælde uforberedte patient.

Indikationer for ekstraktioner er:

- carieslæsioner der ikke kan behandles ved umiddelbar fyldningsterapi,

- periapikale infektioner, cyster og semiretinerede visdomstænder,
- pochedybder på 5 mm og derover, specielt ved kombination med dårlig mundhygiejne,
- furkaturinvolvering og pochedybder større end 3 mm, og
- løsning af tænder.

Der er tale om tænder primært i strålefeltet og primært i mandiblen. Alder, tobaks- og alkoholforbrug samt sygdomsprognoсе indgår i fastlæggelse af den endelige plan.

Indgrebet udføres snarest i form af ekstraktion, alveolektomi, aflætning af alle skarpe kanter, begrænset rouginering med elevering af så lille bukkal lap som muligt og primær suturering under peroperativ antibiotikumdække. Der foretages kontrol og suturfjernelse inden strålebehandling. Fin-des blottet knogle på dette tidspunkt, konsulteres onkologisk afdeling, og det afvejes hvorvidt behandlingen kan/skal udskydes.

I betragtning af de sandsynlige årsagssammenhænge til ORN burde en stor del af disse kunne undgås. De ovenfor skitserede forholdsregler er imidlertid kun en forbehandling til patientens videre behandling. Mundhygiejne bliver stort set umuliggjort perirradiativt og vanskeliggjort postirradiativt pga. de til strålebehandlingen kendte senfølger. Endelig bliver betydningen af mundhygiejne ofte overskygget af de øvrige bekymringer og stressmomenter en cancerpatient gennemgår. Skal en præirradiativ klinisk evaluering og fokus-saning være meningsfuld i et lidt større perspektiv, er om-

hyggelig opfølgning af de intraorale forhold en nødvendighed. Skal dette være gennemførligt, bør den indebære økonomisk kompensation til profylaktiske foranstaltninger og konserverende tandpleje hos egen tandlæge. Denne kompensation er fortsat ikke til stede for danske patienter.

Fra en stor international spørgeskemaundersøgelse har man netop konkluderet at præirradiativ dental fokussanering på et udvalg af hospitaler i Europa, USA og Australien primært finder sted på baggrund af klinisk erfaring og formodninger frem for evidensbaserede kliniske retningslinjer (67).

Ovenstående litteraturgennemgang er benyttet på årsmødet 1999 for Foreningen af Specialtandlæger i Tand-, Mund- og Kæbekirurgi i udfærdigelsen af de beskrevne rekommandationer som konsensus vedr. dental fokussanering forud for strålebehandling af patienter med hoved-hals-cancer. En prospektiv undersøgelse på Klinik for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Rigshospitalet, er iværksat mhp. at vurdere disse rekommandationers validitet og praktiske gennemførlighed.

English summary

Treatment of dental pathosis before irradiation in patients with head and neck cancer. A review of the literature and recommendations

Pre-irradiation decisions on dental treatment in patients with head and neck cancer are based on opinions and clinical experiences rather than on evidence-based clinical guidelines. Furthermore, many of the recent, serious cases of osteoradionecrosis seen in Denmark have developed from dental pathology or treatment hereof. This paper reviews the literature on the effects of anti-tumour irradiation on the different tissues, and reviews relevant studies on the issue of pre-irradiation dental extractions. On this basis recommendations for pre-irradiation dental extractions have been developed for use in Denmark. Extraction of teeth is indicated in the field of irradiation, primarily in the mandible, with pulpal and periapical involvement, periodontal pockets of 5 mm and deeper, and involvement of the furcation area of the molars, or if being semi-impacted. The validity and clinical applicability of these guidelines are under current investigation.

Litteratur

1. Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology. Vol. I & II. Philadelphia: WB Saunders; 1968.
2. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 379-90.
3. Michalowski A. Effects of radiation on normal tissue: hypothetical mechanisms and limitations of in situ assays of clonogenicity. *Radiat Environ Biophys* 1981; 19: 157.
4. Marx RE, Ames JR. The use of hyperbaric oxygen therapy in bony

- reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40: 412-9.
5. Gowgiel JM. Experimental radio-osteonecrosis of the jaws. *J Dent Res* 1960; 39: 176-97.
6. Stephens LC, Schultheiss TE, Price RE, Ang KK, Peters LJ. Radiation apoptosis of serous acinar cells of salivary and lacrimal glands. *Cancer* 1991; 67: 1539-43.
7. Franzen L, Funegard U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck, a consecutive study of salivary flow and patient comfort. *Eur J Cancer* 1992; 28: 457-62.
8. Shannon IL, Starcke EN, Wescott WB. Effect of radiotherapy on whole saliva flow. *J Dent Res* 1977; 56: 693.
9. Simorec S, Sprem N, Voskresensky I, Racic G. Die Wirkung der Radiotherapie auf die Funktion der Ohrspeicheldrüse. *Laryng Rhinol Otol* 1987; 66: 503-6.
10. Marunick MT, Seyedsadr M, Ahmad K, Klein B. The effect of head and neck cancer treatment on whole salivary flow. *J Surg Oncol* 1991; 48: 81-6.
11. Kaplan P. Mantle irradiation of the major salivary glands. *J Prosthet Dent* 1981; 54: 681-6.
12. Mira JG, Wescott WB, Starcke EN, Shannon IL. Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 535-41.
13. Makkonen TA, Nordman E. Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy. *Acta Oncol* 1987; 26: 307-12.
14. Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: Flow rates and sialochemistry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 25: 41-7.
15. Anderson MW, Izutsu KT, Rice JC. Parotid gland pathophysiology after mixed gamma and neutron irradiation of cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 52: 495-500.
16. Bundgaard T, Tandrup O, Elbrønd O. A functional evaluation of patients treated for oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22: 28-34.
17. Robinson JE. Characteristics of irradiated soft and hard tissues. *J Prosthet Dent* 1976; 35: 549-52.
18. Dreizen S, Daly TE, Drane JB, Brown LR. Oral complications of cancer radiotherapy. *Postgrad Med* 1977; 61: 85-92.
19. Beumer J, Brady FA. Dental management of the irradiated patient. *Int J Oral Surg* 1978; 7: 208-20.
20. Beumer J, Curtis TA, Marunick MT, editors. Maxillofacial rehabilitation. Prosthodontic and surgical considerations. St. Louis: Ishiyaku EuroAmerica, Inc. Publishers; 1996. p. 43-111.
21. Walker R. Direct effect of radiation on the solubility of human teeth in vitro. *J Dent Res* 1975; 54: 901.
22. Jansma J, Buskes JA, Vissink A, Mehta DM, 's-Gravenmade EJ. The effect of X-ray irradiation on the demineralization of bovine dental enamel. *Caries Res* 1988; 22: 199-203.
23. Jensen SB, Dynesen AW. Histopatologiske undersøgelser af tænder fra strålebehandlede patienter. *Tandlægebladet* 1998; 102: 408-14.
24. Rohrer MD, Kim Y, Fayos JV. The effect of cobalt-60 irradiation on monkey mandibles. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 48: 424-40.

25. Guglielmotti MB, Ubios AM, Cabrini RL. Alveolar wound healing after X-radiation: A histologic, radiographic, and histometric study. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 972-6.
26. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41: 351-7.
27. Fujita M, Tanimoto K, Wada T. Early radiographic changes in radiation bone injury. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 641-4.
28. Epstein JB, Lunn R, Le N, Stevenson-Moore P. Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 673-7.
29. Goldstein M, Maxymiw WG, Cummings BJ, Wood RE. The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility. A prospective study of 58 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 365-73.
30. King A, Weber DA, Casarett GW, Burgener FA, Corriveau O. A study of irradiated bone. Part II. Changes in Tc-99m pyrophosphate bone imaging. *J Nucl Med* 1980; 21: 22-30.
31. Takahashi S, Sugimoto M, Kotoura Y, Sasai K, Oka M, Yamamuro T. Long-term changes in the Haversian systems following high-dose irradiation. An ultrastructural and quantitative histomorphological study. *J Bone Joint Surg* 1994; 76A: 722-38.
32. Bras J, de Jonge HKT, van Merkensteijn JPR. Osteoradionecrosis of the mandible: Pathogenesis. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 244-50.
33. McGregor AD, MacDonald DG. Post-irradiation changes in the blood vessels of the adult human mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995; 33: 15-8.
34. Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1984; 48: 283-9.
35. Støre G, Granström G. Osteoradionecrosis of the mandible: A microradiographic study of cortical bone. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1999; 33: 307-14.
36. Hellem S, Østrup LT. Normal and retrograde blood supply to the body of the mandible in the dog. II. *Int J Oral Surg* 1981; 10: 31-42.
37. Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Osteoradionecrosis: Predisposing factors and outcomes of therapy. *Head Neck Surg* 1984; 6: 819-27.
38. Epstein JB, Wong FLW, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: Clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45: 104-10.
39. Clayman L. Management of dental extractions in irradiated jaws: A protocol without hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 275-81.
40. Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible: A 10 year study. Part II. Dent factors; onset, duration and management of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 549-53.
41. Morrish RB, Chan E, Silverman S, Meyer J, Fu KK, Greenspan D. Osteoradionecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer* 1981; 47: 1980-3.
42. Withers HR, Peters L, Taylor JMG, Owen JB, Morrison WM, Schultheiss TE, et al. 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.
43. Epstein JB, Rea G, Wong FLW, Spinelli J, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: Study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg* 1987; 10: 48-54.
44. Hansen HS, Overgaard J, M, Jørgensen K. DAHANCA – 20 years cooperation. *Ugeskr Læger* 1998; 160: 821-6.
45. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws. Clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg* (in press).
46. Mounsey RA, Brown DH, O'Dweyer TP, Gullane PJ, Koch GH. Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope* 1993; 103: 605-8.
47. Curi MM, Lauria L. Osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 540-4.
48. Beumer J, Curtis TA, Morrish RB. Radiation complications in edentulous patients. *J Prosthet Dent* 1976; 36: 193-203.
49. Toljanic JA, Saunders VW. Radiation therapy and management of the irradiated patient. *J Prosthet Dent*. 1984; 52: 852-8.
50. 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.
51. van Merkesteyn JPR, Bakker DJ, Borgmeijer-Hoelen AMMJ. 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.
52. Lockhart PB, Clark J. Pretherapy dental status of patients with malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 236-41.
53. Lizi EC. A case for a dental surgeon at regional radiotherapy centres. *Br Dent J* 1992; 173: 24-6.
54. Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Pre-radiation dental extractions and the incidence of bone necrosis. *Head Neck Surg* 1983; 5: 514-21.
55. Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Postradiation dental extractions: A review of the literature and a report of 72 episodes. *Head Neck Surg* 1983; 6: 581-6.
56. Wright WE. Periodontium destruction associated with oncology therapy. Five case reports. *J Periodontol* 1987; 58: 559-63.
57. Medak H, Burnett GW. The effect of x-ray irradiation on the oral tissues of the Macacus rhesus monkey. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1954; 7: 778-86.
58. Chambers F, Ogden H, Coggs G, Crane J. Mandibular osteomyelitis in dogs following irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1958; 11: 843-59.
59. Galler C, Epstein JB, Guze KA, Buckles D, Stevenson-Moore P. The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: Report of 3 cases. *J Periodontol*. 1992; 63: 310-6.
60. Yosof ZW, Bakri MM. Severe progressive periodontal destruction due to radiation tissue injury. *J Periodontol* 1993; 64: 1253-8.
61. Wildermuth O, Cantril ST. Radiation necrosis of the mandible. *Radiology* 1953; 61: 771.
62. Gehrig JD. Should teeth be removed prior to radiation therapy? *Dent Clin North Am* 1969; 13: 929-38.
63. Kumar HS, Bihani V, Kumar V. Osteoradionecrosis of mandible in patients treated with definitive radiotherapy for carcinomas of oral cavity and oro-pharynx: A retrospective study. *Indian J Dent Res* 1992; 3: 47-50.

64. Marciani RD, Ownby HE. Osteoradionecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 218-23.
65. Hayward JR, Kerr DA, Jesse RH, Castigliano SG, Lampe I, Ingle JI. The management of teeth related to treatment of oral cancer. *Cancer* 1969; 19: 98-106.
66. Starcke EN, Shannon IL. How critical is the interval between extractions and irradiation in patients with head and neck malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43: 333-7.
67. Bruins HH, Jolly DE, Koole R. Preradiation dental extraction decisions in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 406-12.

Forfatter

Jens Jørgen Thorn, afdelingstandlæge, lic.odont.

Klinik for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Rigshospitalet, København