

ABSTRACT

Er der evidens for trykkammerbehandling ved osteoradionekrose

Introduktion – Osteoradionekrose i mandiblen er en sjælden, men alvorlig komplikation hos strålebehandlede mundhulecancerpatienter. Håndtering kræver multidisciplinær intervention, og behandlingen er såvel medicinsk som kirurgisk og evt. hyperbar oxygen som supplerende behandling.

Formål – Denne fokusartikel søger at belyse den nuværende evidens for anvendelse af hyperbar oxygen til forebyggelse og behandling af osteoradionekrose i mandiblen.

Materiale og metoder – Litteraturgennemgang med fokus på evidens for behandlingen i engelsk- og dansksproget litteratur fra Cochrane, Embase og PubMed databaserne.

Resultater – Litteraturen udgøres hovedsageligt af casekontrolstudier og kasuistikker. Det dobbeltblindede randomiserede studie fra 2004 kunne ikke vise en positiv effekt af behandlingen.

Konklusion – Skal man forsvare at opretholde hyperbar oxygen som en del af et fast behandlingsregime ved osteoradionekroser i mandiblen, må det afklares, hvorvidt der er evidens herfor på baggrund af randomiserede, prospektive studier.

Henvendelse til forfatter:

Anne Kristine Larsen, e-mail: Anne.Kristine.Larsen@rsyd.dk

Sparsom evidens for hyperbar oxygen til osteoradionekrose i mandiblen

Anne Kristine Larsen, læge, Plastikkirurgisk afdeling, Odense Universitetshospital

Gitte Bjørn Hvilsum, læge, ph.d., Øre-næse-hals-kirurgisk afdeling, Odense Universitetshospital

Jens Ahm Sørensen, professor, Plastikkirurgisk afdeling, Odense Universitetshospital

Torben Henrik Thygesen, klinisk lektor, Kæbekirurgisk afdeling, Odense Universitetshospital

Osteoradionekrose i mandiblen (ORN) er en sjælden, men alvorlig komplikation, der ses hos patienter, som har modtaget strålebehandling for hoved-hals-cancer. Tilstanden kan være socialt invaliderende, kosmetisk skæmmende og yderst smertefuld.

I Danmark registreredes omkring 1.500 tilfælde af hoved-halskræft om året i Dansk Hoved og Hals Kræft Gruppe, DA-HANCA. I 286 af tilfældene er cancer lokaliseret til cavum oris, hvoraf omkring halvdelen fik strålebehandling, enten som monoterapi eller i kombination med kirurgi (1).

Håndtering af ORN kræver multidisciplinær intervention typisk mellem tandlæge, onkolog, øre-, næse- og halskirurg, kæbe- og plastikkirurg. Behandlingen er såvel medicinsk som kirurgisk. Til trods for at hyperbar oxygenbehandling (HBO) har været anvendt gennem 40 år, er evidensen fortsat sparsom (2-6).

HBO-behandling gives som forebyggende terapi inden planlagt tandekstraktion eller anden kirurgi i strålefeltet eller som led i behandling af ORN. I et prospektivt, randomiseret studie fra 1985 (7) konkluderes positiv effektivitet af HBO som forebyggende behandling og i den amerikanske rapport, Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report, fra 2003 anbefales det fortsat i forebyggende øjemed (8).

I Danmark varetages HBO-behandling på Rigshospitalet, Aarhus Universitetshospital og Odense Universitetshospital. På Fig. 1D og E ses det ene HBO-kammer på Odense Universitetshospital (Fig. 1).

EMNEORD
mandible;
hyperbaric
oxygen therapy

I henhold til Sundhedsstyrelsens Specialevejledning for tand-, mund- og kæbekirurgi behandles ca. 73 patienter årligt for osteomyelitis og ORN i Danmark, hvor

Kirurgisk behandling af patologisk fraktur



Fig. 1. A. Røntgenbillede af mandibula med patologisk fraktur. Forekomst af patologisk fraktur af mandibula efter højdosis strålebehandling og efterfølgende udvikling af osteoradionekrose. **B.** Peroperativ illustration af patologisk fraktur pga. osteoradionekrose i forbindelse med reponering og osteosyntese af patologisk fraktur. **C.** Postoperativt kontrolrøntgenbillede med velplaceret osteosyntese.

Fig. 1. A. X-ray showing a pathological fracture of the mandible because of osteoradionecrosis. B. Peroperative view showing osteosynthesis of the fracture. C. Postoperative x-ray showing the osteosynthesis in place.

Trykkammer



Fig. 1. D og E. HBO-kammer (trykkammer) på Odense Universitetshospital.

Fig. 1. D and E. The Hyperbaric oxygen chamber at The University Hospital of Odense, Denmark.

HBO anvendes som supplerende behandling eller profylaktisk forud for knoglerekonstruktion. For nuværende findes ikke nogen national protokol herfor (9). I Sundhedsstyrelsens Specialvejledning for tand-, mund- og kæbekirurgi fra 2010 (9) anbefales det, at patienter med vanskelige tilfælde af ORN i kæberne bør modtage HBO forud for kirurgisk behandling. I 2012 udgav Sundhedsstyrelsen en medicinsk teknologivurdering om HBO for patienter med stråleskader efter hoved-hals-cancer (10). Rapporten kunne ikke klarlægge entydige rekommandationer for håndtering og behandling af ORNM, idet der ikke eksisterer tilstrækkelige datamængder til at danne grundlag for et vist evidensniveau. I 2013 udkom en artikel om HBO som monoterapi til tidligt stadium af ORNM, hvilket var vores udgangspunkt for endnu en litteraturgennemgang. Med denne fokusartikel ønskes at belyse evidens for anvendelse af HBO til ORNM.

Ætiologi

Patienters følsomhed overfor strålebehandling er individuel. Strålebehandling kan medføre vaskulære forandringer for-

enelige med endarteritis førende til knoglenekrose. Kendte risikofaktorer til ORNM er dårlig tand- og ernæringstilstand, alkohol- og tobaksforbrug samt stråledosis, tumorstadie og -lokalisering (2,11).

ORNM kan opstå spontant efter strålebehandling eller sekundært til et traume, fx tandekstraktion. Størstedelen af de spontane (70-94 %) opstår inden for de første år (5,13,14) og ses hyppigst ved stråledoser over 60 Gy. Senere forekommer hyppigere traumbetinget eller relateret til forsinket sårheling. Den mindste slimhindelæsion kan være begyndelsen på et kompliceret forløb med ORNM (3,5,12-14).

Den kliniske præsentation varierer fra helt asymptomatisk knogleeksposering til patologisk mandibelfraktur (6). Af symptomer ses: smerter, foeter ex ore, dysgeusi, dysæstesi, dysphagi, dysartri, trismus, orokutan fisteldannelse og ulceration (2,5,11,15). CT-scanning bruges vejledende til at differentiere recidiv af hoved-hals-cancer og ORNM, men den endelige diagnose bekræftes ved repræsentativ biopsi (2).



Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation..	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	up.Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter enssensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet").	Absolut effekt ("Alt eller intet").	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter enssensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter enssensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på økonomisk teori.

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001) http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels

Fig. 2. Oversigt over evidensniveauer – Sundhedsstyrelsen.

Fig. 2.. Overview of levels of evidence – Danish health Authority.



Behandling af osteoradionekrose i mandiblen

Der findes på verdensplan ikke konsensus omkring behandlingsstrategien for ORNM. Behandlingen omfatter optimering af ernæringstilstand og mundhygiejne, rygestop og reduktion eller elimination af alkoholindtag, kombineret med systemisk antibiotisk behandling og evt. lokal resektion af nekrotisk knogle og bløddele. Sommetider suppleres behandlingen med HBO (2,3,6).

Ved mild form for ORNM består behandlingen oftest af konservative tiltag. Ved omfattende nekrose, hvor underkæbens kontinuitet er brudt, kan der være behov for rekonstruktion, oftest med vaskulariseret knogle og bløddele (Fig. 1) (2,6,10,16). En oversigtsartikel fra 2015 fremhæver nyere terapeutiske midler, såsom *anti-radiation fibrosis drugs* (*pentoxifylline, tocopherol and clodronate*), og man søger at klarlægge lægemidlernes berettigelse ved behandling af ORNM (6).

Evidensniveauer

Videnskabelige studier kan inddeles i evidensniveau 1-5. Det højeste evidensniveau, 1, udgøres af systematisk review eller meta-analyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg. Det laveste evidensniveau, 5, omfatter ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregel (Fig. 2). Litteratursøgning til nærværende studie viste hovedsagelig at omfatte kohortestudier, casekontrolundersøgelser og kasuistikker, evidensniveau 2-4. Ved litteratursøgning i Cochrane, Embase og PubMed databaserne fandtes tre evidensniveau 1-studier: Tobey et al., Marx et al. og Annane et al. om effekten af HBO på ORNM.

Diskussion

HBO blev introduceret i 1970'erne som supplement til antibiotisk- og kirurgisk behandling af ORNM. Mainous et al. (17) præsenterede et prospektivt studie med 14 patienter. Alle patienter opnåede komplet heling, og konklusionen var, at HBO havde en gavnlig virkning som supplerende terapi. Der blev dog ikke anvendt en standardiseret behandlingsprotokol. I 1979 udkom det første randomiserede, dobbeltblindede studie (18), som dog kun inkluderede 12 patienter (Tabel 1). Man ønskede at undersøge effekten af HBO på ORN ved forskellige ilttensioner, 2,0 versus 1,2 atm. Studiet var baseret på en lille patientgruppe med manglende informationer om patientselektering. Man konkluderede effekt af HBO ved øget ilttension uden at vise kvantitative data, og så vidt vides, er disse resultater ikke senere blevet præsenteret.

Den amerikanske kæbekirurg Robert Marx præsenterede i 1983 en behandlingsprotokol, hvor HBO blev kombineret med kirurgi (19). Senere præsenterede han et prospektivt, randomiseret studie, der inkluderede tidligere strålebehandlede patienter, der skulle have foretaget tandekstraktion. Den ene gruppe (n = 37) fik HBO før og efter tandekstraktion, den anden blev behandlet med penicillin (n = 37) (7). I HBO-gruppen

KLINISK RELEVANS

Hoved-hals-kræft-patienter behandles med både kirurgi og strålebehandling, evt. i en kombination.

En sjælden, men alvorlig komplikation til strålebehandling, er udvikling af knogledød, såkaldt osteoradionekrose.

Behandling af osteoradionekrose er udfordrende, og til dato findes der ikke nogen guldstandard herfor. Gennem de seneste 40 år har behandlingen i nogle tilfælde været suppleret med trykkammerbehandling, så-

kaldt hyperbar oxygen. Ved trykkammerbehandling gives 100 % ilt under et øget tryk for at forbedre oxygenering og dermed stimulere sårheling.

Der er stor enighed blandt faglige kredse om, hvorvidt trykkammerbehandling bør være en del af standardbehandlingen af osteoradionekrose i underkæben. Den litteratur, som foreligger, er præget af lavevidensstudier, og der mangler fyldestgørende studier, som kan dokumentere dets berettigelse.

gik det signifikant bedre for patienterne, hvor 5,4 % udviklede ORN imod 29,9 % i penicillingruppen (P = 0,005) (Tabel 1). Konklusivt anbefales HBO som forebyggende behandling inden planlagt kirurgisk indgreb i den bestrålede mandibel såsom ved tandekstraktion.

I USA er HBO godkendt til forebyggelse og behandling af stråleinduceret bløddels- og knoglenekroser med henblik på at forbedre vaskularitet i det stråleskadede væv. Efterfølgende fjernes avital knogle kirurgisk, hvis der er indikation herfor (8,13,20).

I det dobbeltblindede, randomiserede studie fra 2004 af Annane et al. (21) indgik 68 patienter; 31 fik og 37 fik ikke HBO. De fandt ikke evidens for HBO, idet 19 % i HBO-gruppen opnåede heling mod 32 % i ikke-HBO-gruppen (Tabel 1). Studiet er bl.a. blevet kritiseret for, at der manglede konsensus i forhold til inklusionsdiagnosen ORNM, og hvorvidt nogle af deltagerne indgik i studiet på andre indikationer. Studiet måtte dog afbrydes af etiske grunde, da placebogruppens outcome var bedre end gruppen, der fik behandling. I en Cochrane-meta-analyse fra 2012 (13) er Annane et al.-studiet blevet kritiseret for ikke at følge standard for HBO som supplement til kirurgi (10,22). Annane et al.-studiet er det eneste dobbeltblindede, randomiserede studie, hvorfor resultaterne tillægges stor betydning – men studiets kvalitet er af en sådan karakter, som gør, at man ikke kan drage konklusioner på baggrund heraf. I et review fra 2010 konkluderede Fritz et al. (4) at der heller ikke var tilstrækkelig evidens for, at HBO reducerer incidensen af ORNM hos patienter, der har fået foretaget tandekstraktion. Peterson et al. (23) fandt heller ikke signifikant fordel ved HBO

Artikeloversigt

Studie	Metode	Outcome
Tobey et al. (1979) (18)	Prospektivt randomiseret, dobbelt-blindet studie. (n = 12). HBO: Henholdsvis 1,2 eller 2,0 atm i 120 min. 4 dage om ugen i 8 uger. Inklusionskriterie: Osteoradionekrose i mandiblen.	2,0 atm-patientgruppen viste bedre heling klinisk, radiologisk og symptomatisk.
Marx et al. (1985) (7)	Prospektivt randomiseret studie (n = 74). HBO: HBO-patientgruppen (n = 37) modtog 10 til 20 sessioner ved 2,0 til 2,5 atm i 90 til 120 min. en gang dagligt i 5 dage. Efter tandekstraktion: 10 sessioner. Penicillin gruppen (n = 37) fik 1 MIE penicillin intravenøst før tandekstraktion og 500 mg penicillin 4 gange dagligt i 10 dage efter tandekstraktion. Inklusionskriterie: Tidligere strålebehandlet (≥ 60 Gy) med indikation for tandekstraktion.	Uden HBO: 29,9 % udvikler ORNM. Med HBO: 5,4 % udvikler ORNM.
Annane et al. (2004) (21)	Prospektivt randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, multicenter studie (n = 12). Marx studie I patienter (n = 68). HBO: HBO-gruppen: 2,4 atm i 90 min. 5 dage om ugen i 3 uger. Ikke-HBO-gruppen: placebo i form af 9 % oxygen under samme forhold. Inklusionskriterie: Tidligere strålebehandlet, ORN samt et af følgende kriterier: Smerter, dysæstesi (nervus alveolaris inferior), knoglebløttelse, trismus eller fisteldannelse. Og et af følgende radiologiske kriterier: forøget knogletæthed, periostal fortykkelse, diffus radiolucitet, pletvise osteoporotiske eller osteosklerotiske områder.	Helingsfrekvens på 32 % hos ikke-HBO-behandlede. Helingsfrekvens på 19 % hos HBO-behandlede.

Tabel 1. Kort præsentation af tre randomiserede studier.

Table 1. Short presentation of three randomized studies.

i behandling af ORNM sammenlignet med kirurgisk intervention.

I et ikke-randomiseret prospektivt studie fra 2013 inkluderende 33 patienter med Marx stadie 1 (patienter med eksponeret mandibel, uden manifestationer som patologisk fraktur og oro-kutan fisteldannelse) undersøgte Gupta et al. (16) effekt af HBO som monoterapi til stråleinduceret ORNM. De fandt signifikant smertereduktion hos 70 %, forbedret spiseevne hos 52 %, mindre xerostomi hos 71 % og bedre tale- og gabeevne hos 62 %. Endvidere opnåede 48 % komplet sårheling, 18 % markant heling og 24 % delvis heling, mens 9 % ingen effekt havde. Forfatterne konkluderede, at HBO kan forbedre livskvaliteten, og anbefalede på baggrund af dette studie denne behandling som primær behandlingsstrategi til Marx stadie 1-patienter. Studiet bidrager med positive resultater, men ikke med det ønskværdige evidensniveau 1.

Til trods for anvendelsen af HBO- til ORNM-patienter gennem de seneste 40 år foreligger der fortsat ikke fyldestgørende evidens for dets anvendelse. Indenfor det seneste årti har der været fokus på anvendelse af mikrokirurgisk rekonstruktion, især ved de svære tilfælde af nekrose. Noget tyder på, at der er ved at ske et paradigmeskift i håndtering af ORNM, hvor de konservative behandlingsmuligheder, herunder HBO, udfases, og kirurgisk resektion evt. med mikrokirurgisk rekonstruktion bliver den primære behandling (6,22). Gal et al. (24) fandt

97 % succesrate med radikal resektion og orokutan fri mikrovaskulær lap hos 30 patienter med Marx stadie 3 (patienter med dårlige prognostiske tegn såsom patologisk fraktur, orokutane fistler eller involvering af den inferiore mandibelkant) uden anvendelse af HBO, og argumenterer imod anvendelse af HBO ved fremskreden ORNM, der vil forsinke definitiv behandling.

Konklusion

ORNM kan have omfattende negativ indvirkning på livskvalitet og være yderst socialt invaliderende, og en evidensbaseret behandlingsstrategi er ønskelig.

Til dato foreligger mange studier om HBO-behandling i form af mindre kohortestudier og oversigtsartikler. Evidensen for behandlingsstrategien er dog mangelfuld, og ingen studier finder evidens for effekt af HBO som monoterapi ved ORNM til trods for anvendelse heraf igennem 40 år. Indenfor det seneste årti har mikrovaskulær rekonstruktion optimeret den kirurgiske behandling af ORNM, især de svære tilfælde.

Litteraturen præges af studier, hvor behandlingsprotokoller og succeskriterier varierer betragteligt. Inklusionskriterierne er uklare, og designet er svagt. Skal man forsvare at opretholde HBO-behandling som en del af et fast behandlingsregime ved ORNM, må det afklares, hvorvidt der er evidens herfor på baggrund af randomiserede, prospektive studier.

Forkortelser

ORN = osteoradionekrose

ORNM = osteoradionekrose i mandiblen

HBO = hyperbar oxygenbehandling

ABSTRACT (ENGLISH)**Sparse evidence of hyperbaric oxygen for osteoradionecrosis of the mandible**

Introduction – Osteoradionecrosis of the mandible is a rare but serious complication in irradiated oral cavity cancer patients. Handling requires multidisciplinary intervention and treatment is both medical and surgical and in some cases with hyperbaric oxygen as adjunctive treatment.

Purpose – This focus article seeks to highlight the current evidence for the use of hyperbaric oxygen in preventing and treating osteoradionecrosis of the mandible.

Material and methods – Literature review focused on English and Danish language literature from Cochrane, Embase and PubMed databases.

Results – The literature consists mainly of case-control studies and case reports. The double-blinded randomized study from 2004 could not show a positive effect of the treatment.

Conclusion – Should we defend maintaining hyperbaric oxygen as part of a standard treatment regimen? Further studies are needed to clarify the evidence.

Litteratur

- www.DAHANCA.dk Danish Head and Neck Cancer Group. Årsrapport 2014.
- O'Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 2011;23:455-64.
- Gevorgyan A, Wong K, Poon I et al. Osteoradionecrosis of the mandible: a case series at a single institution. J Otolaryngol – Head and Neck Surgery 2013;42-6.
- Fritz GW, Gunsolley JC, Abubaker O et al. Efficacy of pre- and post-irradiation hyperbaric oxygen therapy in the prevention of post-extraction osteoradionecrosis: a systematic review. J Oral Maxillofac Surg 2010;68:2653-60.
- Dhanda J, Hall TJ, Wilkins A et al. Patterns of treatment of osteoradionecrosis with hyperbaric oxygen treatment in the United Kingdom. Br J Oral Maxillofac Surg 2009;47:210-3.
- Rice N, Polyzois I, Ekanayake K et al. The management of osteoradionecrosis of the jaws – a review. Surgeon 2015;13:101-9.
- Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. J Amer Dent Assoc 1985;111:49-54.
- Feldmeier JJ (ed.). Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report. Medical Soc 2003;??:87-100.
- SUNDHEDSSTYRELSEN. Specialevejledning for tand-, mund- og kæbekirurgi. 2010.
- SUNDHEDSSTYRELSEN. Trykkammerbehandling for patienter med stråleskader efter hoved-hals-kræft – en medicinsk teknologivurdering. Medicinsk teknologivurdering – puljeprosjekter 2012;12(3).
- Rathy R, Sunil S, Nivia M. Osteoradionecrosis of mandible: Case report and review of literature. Contemp Clin Dent 2013;4:251-3.
- Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE et al. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. Cancer 2012;118:3860-8.
- Feldmeier JJ. Hyperbaric oxygen therapy and delayed radiation injuries (soft tissue and bony necrosis): 2012 update. UHM 2012;39:1121-39.
- D'Souza J, Goru J, Goru S et al. The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. Int J Oral Maxillofac Surg 2007;36:783-7.
- Curi MM, Dib 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.
- Gupta P, Sahni T, Jadhav GK et al. A retrospective study of outcomes in subjects of head and neck cancer treated with hyperbaric oxygen therapy for radiation induced osteoradionecrosis of mandible at a tertiary care centre: an Indian experience. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;65:140-3.
- Mainous EG, Hart GB. Osteoradionecrosis of the mandible. Treatment with hyperbaric oxygen. Arch Otolaryngol 1975;101:173-7.
- Tobey RE, Kelly JF. Osteoradionecrosis of the jaws. Otolaryngol Clin North Amer 1979;12:183-6.
- Marx RE. A new concept in the treatment of psteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg 1983;41:351-7.
- Freiberger JJ, Yoo DS, de Lisle Dear G et al. Multimodality surgical and hyperbaric management of mandibular osteoradionecrosis. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2009;75:717-24.
- 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;22:4893-900.
- Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K et al. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. Oral Oncology 2010;46:795-801.
- Peterson DE, Doerr W, Hovan A et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies and future studies. Support Care Center 2010;18:1089-98.
- Gal TJ, Yeuh B, Futran ND. Influence of prior hyperbaric oxygen therapy in complications following microvascular reconstruction for advanced osteoradionecrosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:72-6.