



Behandling og forebyggelse af osteoradionekrose i mandiblen

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

12. december 2018 (DAHANCA)

Administrativ godkendelse

dd. måned 20XX (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. januar 2020

INDEKSERING

Osteoradionekrose, hoved-halscancer,
trykkammerbehandling, hyperbar oxygen

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
2. Introduktion	3
3. Grundlag	4
4. Referencer	20
5. Metode	20
6. Monitoreringsplan.....	21
7. Bilag	23

(Opdater indholdsfortegnelsen når dokumentet er færdigt: markér indholdsfortegnelsen, højreklik, vælg: 'opdater felt', vælg: 'opdater kun sidetal').

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem den Danske Hoved-Hals Cancer Gruppe (DAHANCA) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af DAHANCA. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Quick guiden er målrettet den travle læser, og er det sidste, som udfyldes. Start med at udarbejde kapitel 3, Grundlag og kopier de færdige anbefalinger til kapitel 1, Quickguide.

1. Ved resektion af osteoradionekrose med større nekrotisk område af mandiblen anbefales supplerende anvendelse af HBO (A)
2. Ved rekonstruktion med fri lap anbefales ikke supplerende anvendelse af HBO (B)
3. Infektiøse foci bør saneres før strålebehandling (D)
4. Ved indsættelse af implantater anbefales ikke brug af HBO (A)
5. I forbindelse med tandekstraktioner eller mindre dentoalveolære indgreb anbefales ikke brug af HBO (A)
6. Det anbefales at arbejde videre med muligheden for anvendelse af medicinsk behandling af osteoradionekrose (tocopherol, pentoxifyllin og clodronat (X)
7. Ved HBO behandling anbefales det at patienter ikke ryger (D)
8. Det er god praksis at vurdere patienter med osteoradionekrose for recidiv inden HBO eller større kirurgiske indgreb påbegyndes (D)
9. Det anbefales, at alle patienter, der skal modtage strålebehandling mod spytkirtler/mucosa/mandibel til en dosis over 30 Gy henvises til præ-irradiationrisk tand-mund-kæbeundersøgelse pga. risiko for udvikling af henholdsvis xerostomi eller ORN (D)

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler behandling af patienter med osteoradionekrose i mandiblen efter strålebehandling for hoved-halscancer. Osteoradionekrose er en sjælden komplikation, som opstår enten spontant eller ifm. kompromitteret knogleheling efter tandekstraktion/andre kirurgiske indgreb. Forekomsten er faldende efter indførelse af intensitetsmoduleret stråleterapi som følge af den mere præcise levering af stråledosis.^{1,2} Et helt nyt, dansk studie finder en incidens på 4,6%³. Internationale studier tyder på, at risikoen for ORN er omkring 7%^{4,5,6}, og højere ifm. supplerende indgreb på kæben.^{7,8}

Osteoradionekrose er karakteriseret ved stråleinduceret knogleeksponering gennem mucosa og/eller radiolucente område i mandiblen, som på røntgenoptagelser får knogle til at se mølædt eller hullet ud. Knoglevævet kan være afficeret i mindre eller større grad, fra knappenålsstore knogleeksponeringer til patologisk kæbefraktur. Hyppigt ledsages tilstanden af infektion, som kan medføre trismus, smerter og ekstraorale fistuleringer. Behandlingen er ved små læsioner observation og konservativ behandling i form af renhold med klorhexidin. I tilfælde af større områder med nekrotisk knogle fjernes det nekrotiske knoglevæv kirurgisk. Ved store knogleeksponeringer kan det være nødvendigt at foretage en kontinuitetsresektion og eventuelt en rekonstruktion med et avaskulært knogletransplantat eller en fri lap med tilhørende blodforsyning. Konsekvenserne af denne omfattende behandling er ofte af invaliderende social og funktionel betydning for patienten⁹, og ikke mindst af samfundsøkonomiske betydning¹⁰. Gennem de seneste 50-60 år har hyperbar iltbehandling (HBO) været anvendt som supplerende behandling til resektion af det nekrotiske knoglevæv, dog med varierende opfattelse af indikation og effekt på landsplan i Danmark¹¹. De gennemførte studier af effekten har været sparsomme og af varierende kvalitet, og der er således ikke et solidt evidensbaseret grundlag for behandling med HBO¹². I regi af DAHANCA er der iværksat et randomiseret studie, som har til formål at afklare, hvorvidt der er en klinisk effekt af HBO som supplement til resektion af osteoradionekrotisk mandibel¹³.

Risikofaktorer for udvikling af ORN er beskrevet i bilag 1.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret behandling og forebyggelse af osteoradionekrose og et ensartet behandlingstilbud på tværs af Danmark. Anvendelse af og henvisning til HBO i Danmark er præget af lokale hospitalskulturer og opfattelser af, hvorvidt behandlingen har en effekt¹¹. Det specifikke formål med retningslinjen er derfor at beskrive det eksisterende grundlag for at anvende behandlingen samt angive en retningslinie for en anbefalelsesværdig praksis, baseret på et evidensbaseret grundlag.

Patientgruppe

Målgruppen for retningslinjen er patienter med osteoradionekrose (DK10.2E) i mandiblen. Tilstanden er karakteriseret ved eksponeret, nekrotisk mandibelknogle i et tidligere bestrålet område, primært ved bestråling over 60 Gy¹⁴. Tilstanden ses hovedsagelig hos mandlige patienter over 50 år, svarende til den dominerende patientkohorte, ofte med andre comorbiditeter. Risikoen for osteoradionekrose hos tidligere hovedhalsbestrålede er livslang, men ses hyppigst indenfor de første par år efter endt stråleterapi^{15,16}.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Målgruppen for brug af retningslinjen er læger og specialtandlæger i kæbekirurgi, der behandler patienter med osteoradionekrose og potentiel risiko for udvikling af osteoradionekrose.

3. Grundlag

Når alle anbefalinger i dette kapitel er formuleret kopieres de over i Quickguiden – kapitel 1

- 1. Ved resektion af osteoradionekrose med større nekrotisk område af mandiblen anbefales supplerende anvendelse af HBO (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en del litteratur på området, og derfor er kun litteraturen siden 2000 inkluderet, dog med undtagelse af RCT'er. Der findes et enkelt RCT fra 1979, men publikationen præsenterer kun præliminære resultater på 12 patienter, og der findes ikke en opfølgende publikation¹⁷. Denne er derfor ikke medtaget i denne anbefaling. Der foreligger således kun to randomiserede studier^{18,19}, hvoraf det ene er gennemført af flere i forfattergruppen til nærværende retningslinje. Dette studie er netop afsluttet og endnu ikke publiceret.

Udover disse to findes 16 retrospektive kohortestudier^{20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35} og fire systematiske reviews^{12,36,37,38}, hvoraf det ene er et Cochrane review. Der fremkom ved litteratursøgningen ikke studier omhandlende avaskulære transplantater.

De to randomiserede studier er kommet frem til forskellige resultater. Det første, fra 2005, er et fransk multicenterstudie, som har inkluderet 68 patienter, som er randomiseret til HBO eller placebo. Dette er det eneste studie med en egentlig sammenligningsintervention i form af placebo. Der fandtes en statistisk signifikant højere helingsfrekvens i placebo gruppen, 32%, hvor kun 19% i HBO-gruppen heler. Studiet blev på publikationstidspunktet udgangspunkt for det andet randomiserede studie pga. at der blev rettet en stærk kritik af studiedesignet. Et væsentligt problem er at der ikke er anvendt stratifikation, og det er derfor uvist, om forskellen kan skyldes en skæv fordeling af patienter i grupperne. Et andet væsentligt problem er, at HBO behandlingen er givet to gange dagligt, hvormed den samlede behandlingsperiode er halveret. Denne praksis er ikke almindelig ved HBO behandling, og det kan derfor diskuteres, om studiet undersøger den relevante videnskabelige hypotese. Endelig er der udtrykt kritik af at placebobehandlingen er udført således at den indebærer risiko for udvikling af dekompressionssyge (dykkersyge). Sidstnævnte er dog mindre relevant for vurderingen af, hvorvidt studiets konklusion er valid¹⁸.

Det andet randomiserede studie, DAHANCA-21, er et europæisk multicenterstudie med deltagelse af centre i Danmark (primære center København), Holland, Storbritannien og Sverige. 97 patienter indgik i undersøgelsen. I alt 60 patienter gennemførte deltagelsen. Her er anvendt stratifikation ifht. geografi og Common Toxicity Criteria v 3.0 (National Cancer Institute). Der er i dette studie ikke anvendt placebo af økonomiske og etiske årsager (forfattergruppen har vurderet at det er etisk uforsvarligt at indkalde mennesker med stærkt nedsat fysisk funktion til 40 placebo behandlinger, samt at anvende offentlige ressourcer herpå). Studiet blev afsluttet 1. august 2018 og den statistiske analyse er igangværende. Der fandtes en helingsfrekvens på 20/26 (76.9%) i HBO gruppen, og tilsvarende 18/34 (52.9%) i ikke-HBO gruppen. Forskellen var ikke statistisk signifikant. Der fandtes en signifikant lavere smertescore efter 1 år, men heller ikke her var der statistisk signifikant forskel mellem HBO- og ikke-HBO gruppen¹⁹.

De 16 kohortestudier er af varierende kvalitet, både med hensyn til studiedesignets detaljeringsgrad og antallet af observationer. I nogle af undersøgelseerne er alle deltagerne HBO-behandlet, mens dette kan være både og i andre undersøgelser. Samlet viser studierne at der er en stærkt varierende helingsfrekvens efter såvel HBO behandling som behandlinger uden HBO. Studiernes kvalitet er generelt mangelfuld, og det er derfor ikke muligt at anslå en præcis helingsfrekvens. En del af kohortestudierne beskæftiger sig med begreber som "delvis" eller "markant" heling. Begrebet er problematisk at forholde sig til, idet osteoradionekrose er en sygdom med til tider stærkt varierende progression, og en forbedring kan snart efterfølges af en ny fase med progressiv knogledestruktion. Det er derfor forfattergruppens vurdering at heling primært bør opgøres i komplet heling, dvs. at der ikke længere ses osteoradionekrotiske læsioner i kæben. Dette vil manifestere sig ved komplet slimhindedække, dvs. ingen blottet knogle, og normale strukturer ved optagelse af kæberøntgen.

Evidenstabellen ses i bilag 2.

Det anbefales endvidere at anvende klassifikationerne Common Toxicity Criteria v. 4.0 og Notanis klassifikation af ORN til kliniske såvel som forskningsmæssige registreringer, da disse klassifikationer vurderes som mest egnede til systematiske registreringer. Se bilag 3 for redegørelse vedr. disse klassifikationer og den deraf afledte anbefaling vedr. behandlingsstrategi for behandling af ORN.

På baggrund af primært Forner et al¹⁹ (1b), samt den øvrige litteratur i form af Cochrane reviews/systematiske reviews^{36,37}, ~~Fejl! Bogmærke er ikke defineret.~~³⁸ (2a) og kohorteundersøgelser^{20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35} (2c) bliver styrken af anbefalingen om HBO behandling af osteoradionekrose med resektion og avaskulære transplantater af styrke A.

Patientværdier og –præferencer

Det vurderes at behandlingen med HBO er præferencefølsomt, da behandlingen er langvarig med 30-40 behandlinger. Mange er derfor nødt til at bo på patienthotel i behandlingsperioden, eller udholde lang transporttid dagligt. Mange af patienterne har ikke de fysiske eller mentale ressourcer hertil, og kan derfor enten ikke gennemføre behandlingen, eller fravælger det af samme årsag. Enkelte patienter kan føle ubehag ved behandlingen, som kan opleves klaustrofobisk i det lukkede rum, evt. med hætte over hovedet. Endelig kan fravær fra arbejde være en hindring for gennemførelse af behandlingen. Ofte vælges behandlingen af patienter med gode ressourcer.

Patientværdier og præferencer er undersøgt og beskrevet i en tidligere MTV rapport^{39,40}. Her fremgår det af en spørgeskemaundersøgelse udført af forfatteren til nærværende retningslinje, at også behandlerværdier og –præferencer er en vigtig faktor i valget af tilbud om HBO behandling.

Rationale

Litteraturen indikerer at der er en vis grad af evidens for anvendelsen af HBO i behandlingen af ORN, om end evidensen ikke er stærk, idet det ikke med afsæt i flere randomiserede studier kan dokumenteres, at der er en statistisk signifikant bedre helingsfrekvens blandt HBO-behandlede. Ved anbefalingen vægtes også det forhold, at der endnu ikke findes veldokumenterede alternativer til HBO. Ligeledes skal det medtages at sygdommen hos de værst afficerede patienter kan være vanskelig at behandle kirurgisk alene, hvorfor det kan være nødvendigt at overveje supplerende HBO.

Bemærkninger og overvejelser

Et væsentligt punkt ved efterlevelse af anbefalingen er den sparsomme evidens og det sparsomme antal observationer, studierne ofte er funderet på. Det ville være en stor fordel, hvis der fremadrettet kunne indberettes systematisk indsamlede data til en international eller f.eks. europæisk database. Dette er forsøgt initieret fra Tand-mund-kæbekirurgisk Klinik på Rigshospitalet, men vurderes ikke at være realistisk.

2. Ved rekonstruktion med fri lap anbefales ikke supplerende anvendelse af HBO (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ikke meget litteratur vedrørende effekten af HBO på succesraten ifm. rekonstruktion med frie transplantater. Der findes fire retrospektive kohortestudier^{41,42,43,44}, som inkluderer HBO behandling i opgørelserne. Der fokuseres dog ikke primært på selve HBO effekten, og det er derfor usikkert, hvad der kan konkluderes af disse studier. Overordnet kan det dog konkluderes at succesraten for frie transplantater er høj, også uden behandling med HBO, hvilket understøtter antagelsen om at tilførslen af ny karforsyning med det frie transplantat er tilstrækkelig for helingen i området. En enkelt af studierne, Ang et al. beskriver dog en væsentlig lavere forekomst af komplikationer hos de 10 HBO-behandlede deltagere end hos de 11, som ikke har modtaget HBO⁴³.

Studiernes kvalitet er generelt ikke høj, og HBO behandlingen er beskrevet uden detaljer.

Evidenstabellen ses i bilag 4.

På baggrund af kohortestudierne af Nolan⁴¹, Sawhney⁴², Ang⁴³ og Gal⁴⁴ (2c), bliver styrken af anbefalingen om at undlade HBO behandling ved rekonstruktion af osteoradionekrose patienter med frie lapper af styrke B.

Patientværdier og –præferencer

Det vurderes at behandlingen med HBO er præferencefølsomt, da behandlingen er langvarig med 30-40 behandlinger. Mange er derfor nødt til at bo på patienthotel i behandlingsperioden, eller udholde lang transporttid dagligt. Mange af patienterne har ikke de fysiske eller mentale ressourcer hertil, og kan derfor enten ikke gennemføre behandlingen, eller fravælger det af samme årsag. Enkelte patienter kan føle ubehag ved behandlingen, som kan opleves klaustrofobisk i det lukkede rum, evt. med hætte over hovedet. Endelig kan fravær fra arbejde være en hindring for gennemførelse af behandlingen. Ofte vælges behandlingen af patienter med gode ressourcer.

Patientværdier og præferencer er undersøgt og beskrevet i en tidligere MTV rapport^{39,40}. Her fremgår det af en spørgeskemaundersøgelse udført af forfatteren til nærværende retningslinje, at også behandlerværdier og –præferencer er en vigtig faktor i valget af tilbud om HBO behandling.

Rationale

Der er et vist rationale for at den separate tilførsel af karforsyning ved et frit transplantat er tilstrækkeligt for den efterfølgende heling. Da litteraturen ikke frembyder evidens for at der skulle være en effekt af HBO i denne forbindelse, vægtes dette i anbefalingen.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen

3. Infektiøse foci bør saneres før strålebehandling (D)

Litteratur og evidensgennemgang

I litteraturen fremhæves en række odontologiske grundlidelser som prædisponerende i forbindelse med fokussaneringen forud for strålebehandling med dosis formentlig over 30 Gray. Disse tilstande omfatter kroniske og akutte periapikale parodontologiske forandringer, marginale parodontopatii, impakterede, semiretinerede visdomstænder med perikoronar patologi og samtidig kommunikation til mundhulen, relikte rødder med omgivende patologi samt benigne patologiske forandringer i kæben. I forlængelse af disse patologiske odontopatii, er det ydermere velkendt at underkæbemolarregionen er særligt udsat i forhold til sekundær udvikling af osteoradionekrose, og at maxillære osteoradionekroser er ekstremt sjældne.

Ved søgning efter den eksisterende litteratur har det ikke været muligt at finde relevante publikationer ved andre søgeord end pre-radiation dental screening, hvorved der fremkommer fem hits. Ved gennemgangen af disse fem, er tre af publikationerne relevante. De tre publikationer er alle skrevet af en hollandsk gruppe med Schuurhuis som førsteforfatter.^{45,46,47} De to af publikationerne er retrospektive studier vedr. effekten af fokussanering, som viser at patienter med svær parodontal sygdom har en større risiko for at udvikle osteoradionekrose. Den sidste er et systematisk review, hvor den hollandske gruppe desværre ikke angiver søgeordene. Det er derfor valgt, i nærværende retningslinie, at anvende dette review som baggrund for anbefalingerne vedr. fokussanering. Reviewet inkluderer 20 studier, hvoraf tre studier er prospektive og 17 studier er retrospektive kohortestudier. Forfatterne har gennemgået referencerne til de udvalgte publikationer for at identificere yderligere egnede studier, hvilket dog ikke fandtes. Antallet af patienter i studierne varierer fra 28 til 1140 patienter. De fleste publikationer manglede oplysninger om hvordan den kliniske screening var udført, hyppigst forekommende var radiologisk undersøgelse (n=14) og parodontal pocheregistrering (n=19). Ligeledes varierede beskrivelsen af de orale foci betydeligt. Der blev således fundet syv definitioner af marginal parodontitis, fire for caries dentalis, to for endodontisk patologi og fem for radiologiske fund. Fire studier angav tydeligt definitionen af dentalt fokus, mens de resterende publikationer manglende tilstrækkelige detaljer. Endvidere fandtes en bred variation over, hvorledes fokus blev elimineret, lige fra tandekstraktion/operativ fjernelse af tænder, parodontalbehandling, restaurering af tænder til endodontisk behandling. ORN blev rapporteret i 17 studier, også her var beskrivelsen meget varierende, og i 11 studier blev ingen klar definition af ORN beskrevet. Forfatterne til reviewet konkluderer at der findes lav evidens for en anbefaling af fokussanering, og anbefaler at der iværksættes flere prospektive kohortestudier af god kvalitet. Dette følges netop nu i et prospektivt multicenterstudie af Lalla RV et al.

I litteraturen diskuteres det også, hvorvidt antibiotikadække har en betydning for udvikling af osteoradionekrose ved fjernelse af tænder. I et enkelt prospektivt studie fra 2016 af Al-Bazie et al, fandt forfatterne, at anvendelsen af antibiotika før og efter tandekstraktion som led i fokussanering forud for stråling af hoved-halscancer, var effektivt i forebyggelsen af stråle/ekstraktionsrelateret ORN.

På baggrund af de foreliggende tre studier af Schuurhuis et al., bliver styrken af anbefalingen om at sanere infektiøse foci før tandbehandling af styrke D.

Patientværdier og –præferencer

På trods af at patienterne på dette tidspunkt i behandlingsforløbet står midt i et tidsmæssigt omfattende program, er det forfatterens erfaring at langt størstedelen af alle patienter modtager dette tilbud og forstår relevansen heraf. Ved vurdering af enkeltstående tandekstraktioner bør tages i betragtning at der er et dilemma ifht. at der bør indregnes sufficient helingstid, og at det samtidig er vigtigt at strålebehandlingen ikke forsinkes mere end strengt nødvendigt.

Rationale

Rationalet for denne anbefaling er ikke baseret på praktiske forhold, men udelukkende på at forebygge de eventuelle omfattende konsekvenser, der kan opstå senere, såfremt dette tilbud ikke gives. Dermed er anbefalingen til gavn for patienterne, men også sundhedsøkonomisk er der sandsynligvis en gavnlig effekt af dette. Dette er dog ikke dokumenteret.

Bemærkninger og overvejelser

Et særligt opmærksomhedspunkt er manglen på evidens for forebyggelse af ORN ifm. fokussanering. Da der er en vis logik i den nuværende praksis, begrundet i at tandekstraktion er en risikofaktor for ORN, vil det være overvejende sandsynligt at eliminering af dentale foci vil forebygge ORN. Det er dermed etisk problematisk at gennemføre randomiserede studier, og følgende deraf svært at tilvejebringe god evidens på området. Det anbefales at fremtidige kohortestudier klart beskriver screeningsproceduren forud for fokuselimineringen, og efterfølgende anvender alment accepterede sygdomsklassifikationer ved registrering af de sequelae, særligt ORN, der indgår som primære endepunkter.

ORN forekommer næsten udelukkende i mandiblen.¹⁵ Da risiko for ORN efter stråleterapi i hoved-halsregionen er relateret til tandekstraktion og/eller mandibelkirurgi bør man være konservativ ved tandekstraktion, og det bør overvejes, om fjernelse af tænder i maksil overhovedet er indiceret.

Såfremt der findes indikation for tandsanering forud for stråleterapi, bør denne foregå umiddelbart efter at stråleindikationen er stillet, idet gummernes slimhinder skal være helet og dække tandalveolerne, hvilket typisk varer 10-14 dage.

Der arbejdes aktuelt på en specifik klinisk retningslinje vedr. fokussanering.

4. Ved indsættelse af implantater anbefales ikke brug af HBO (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Som baggrund for anbefalingen ligger primært et nyligt gennemført, endnu ikke publiceret, RCT af Shaw, som er af god kvalitet.⁴⁸ Der findes endnu et RCT fra 2007⁴⁹. Herudover findes fire retrospektive opgørelser fra hhv. 2005^{50,51}, 2016⁵² og 2018⁵³. Endvidere foreligger seks systematiske reviews^{12,54,55,56,57,58}, heraf to Cochrane reviews^{12,56}.

Det nyligt gennemførte, men endnu upublicerede randomiserede studie fra Shaw et al vurderes til at være evidensniveau 1b. Studiet omhandler profylaktisk anvendelse af HBO før hhv. tandekstraktion eller indsættelse af implantater i mandiblen. Studiet omfattede i alt 100 deltagere. Studiet fandt at antallet af mistede implantater i HBO-gruppen (19%) var lidt højere end i ikke-HBO gruppen (17%), og at der ikke var signifikant forskel på disse grupper⁴⁸. Det andet RCT er et hollandsk studie fra 2007 som har den begrænsning at der kun blev inkluderet 26 patienter. Disse randomiseres ligeligt til HBO/ikke-HBO og antallet af mistede implantater er ligeledes i dette studie højere i HBO gruppen (14.8%) end i ikke-HBO gruppen (6.1%)⁴⁹. Resultaterne fra tre (Curi, Wu og Shaw)^{53,52,50}, af de fire kohortestudier viser ligeledes at der ikke var nogen signifikant forskel på implantatoverlevelse efter HBO behandling sammenlignet med ingen HBO-behandling. Det fjerde studie af Granström viste en stor forskel på de to grupper, idet kun 8.5% af implantater i HBO-gruppen mistedes, mens dette var tilfældet for 40.2% i ikke-HBO gruppen⁵¹.

I de to systematiske reviews, som er Cochrane reviews, er kun analysen af Schoen fundet egnet til review processen, og disse konkluderer derfor, i overensstemmelse med Schoens egne konklusioner, at der ikke er evidens for en effekt af HBO på implantatoverlevelse i bestrålet kæbeknogle^{12,56}. Tre (Ravi, Nooh, Coulthard)^{55,57,58} af de øvrige reviews kommer til samme resultat, mens reviewet af Shah⁵⁴ konkluderer at HBO behandling øger overlevelsen af implantater. Dette skyldes sandsynligvis at udvælgelsesprocessen har været mindre kritisk end ved udarbejdelsen af de øvrige reviews. Mange af de studier, Shah har udvalgt, er publiceret før 2000, og derfor ikke medtaget i nærværende retningslinje.

På baggrund af Shaw et al⁴⁸ (1b), Cochrane analyserne af Bennett et al.¹² Og Esposito et al.⁵⁶ (1a), de systematiske reviews af Nooh et al.⁵⁷, Coulthard et al.⁵⁸, Shah et al.⁵⁴ Og Ravi et al.⁵⁵ (2a), RCT studiet Schoen et al.⁴⁹ (1b) og kohorteopgørelserne af Shaw et al.⁵⁰, Curi et al.⁵³, Wu et al.⁵² Og Granström et al.⁵¹ (2c) bliver styrken af anbefalingen om at undlade HBO behandling ved indsættelse af implantater i bestrålet kæbeknogle af styrke A.

Evidenstabellen ses i bilag 5.

Patientværdier og –præferencer

Det vurderes at behandlingen med HBO er præferencefølsomt, da behandlingen er langvarig med 30-40 behandlinger. Mange er derfor nødt til at bo på patienthotel i behandlingsperioden, eller udholde lang transporttid dagligt. Mange af patienterne har ikke de fysiske eller mentale ressourcer hertil, og kan derfor enten ikke gennemføre behandlingen, eller fravælger det af samme årsag. Enkelte patienter kan føle ubehag ved behandlingen, som kan opleves klaustrofobisk i det lukkede rum, evt. med hætte over hovedet. Endelig kan

fravær fra arbejde være en hindring for gennemførelse af behandlingen. Ofte vælges behandlingen af patienter med gode ressourcer.

Patientværdier og præferencer er undersøgt og beskrevet i en tidligere MTV rapport^{39,40}.

Rationale

Hovedparten af data på området indikerer, at HBO ikke har en effekt på implantatoverlevelsen i bestrålet knogle. Det nye studie fra 2018 er stærkt medvirkende til at denne evidens er øget ifht. tidligere.⁴⁸

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger

5. I forbindelse med tandekstraktioner eller mindre dentoalveolære indgreb anbefales ikke brug af HBO (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Som baggrund for anbefalingen ligger primært et nyligt gennemført, endnu ikke publiceret, RCT af god kvalitet.⁴⁸ Der findes endnu et RCT fra 1985⁵⁹, som konkluderer at HBO har en forebyggende effekt på ORN, samt tre retrospektive opgørelser fra hhv. 1999⁶⁰, 2009⁶¹ og 2013⁶². Endvidere foreligger to systematiske reviews fra hhv. 2011⁶³ og 2016¹². Det nyeste er et Cochrane review, som dog er baseret på studier med lavere evidensniveau end det upublicerede RCT af Shaw. Der er i Cochrane reviewet kun inkluderet et enkelt egnet studie, og reviewet konkluderer at der er en forebyggende effekt af HBO på ORN, men understreger at der er behov for yderligere studier af god kvalitet¹².

Det nyligt gennemførte, men endnu upublicerede randomiserede studie fra Shaw et al.⁴⁸ vurderes til at være evidensniveau 1b. Studiet omhandler profylaktisk anvendelse af HBO før hhv. tandekstraktion eller indsættelse af implantater i mandiblen. Studiet omfattede i alt 100 deltagere. Studiet fandt at forekomsten af ORN var så lav (6%) at profylaktisk HBO ikke er indiceret. I konklusionen nævnes antallet af observationer dog som en begrænsende faktor, som der bør tages højde for ved tolkning af resultaterne. Det er dog forfattergruppens konklusion, at HBO næppe har en berettigelse ved forebyggelse af ORN. Det andet RCT er et amerikansk studie fra 1985 som inkluderer 74 patienter. I studiet foretages i alt 135 tandekstraktioner, og forekomsten af ORN efterfølgende er signifikant lavere hos de 37 HBO-behandlede patienter (5,4%) end hos de 37 ikke-HBO behandlede patienter (29,9%)⁵⁹. Resultaterne fra de tre kohortestudier, med evidensniveau 2b, er vidt forskellige, hvor det ene udelukkende beskæftiger sig med forekomsten af ORN efter HBO og tandekstraktion. Her udvikles kun ORN hos 1/26 (3,8%)⁶¹. I klar modsætning hertil er det andet studie, hvor 19/40 udvikler ORN 6 måneder efter HBO og tandekstraktion⁶². Forekomsten i dette studie er urealistisk høj, hvilket bør tages i betragtning ved vurderingen. Det tredje studie inkluderer både HBO- og ikke HBO-behandlede ORN patienter, og her ses en ORN forekomst på 1/29 (3,4%) ved anvendelse af HBO, mens de resterende ikke-HBO behandlede har en ORN forekomst på 1/7 (14,3%)⁶⁰.

Cochrane analysen fra 2016¹² er af evidensniveauet 1a. I analysen inkluderes kun et studie vedrørende effekten af HBO på knogleheling efter tandekstraktion. Cochrane analysen konkluderer at HBO nedsætter risikoen for osteoradionekrose efter tandekstraktion, men at der er behov for yderligere undersøgelser. Studiet, som Cochrane analysens konklusion er baseret på, er det amerikanske RCT fra 1985.

På baggrund af Shaw et al.⁴⁸ (1b), Cochrane analysen af Bennett et al.¹² (1a), RCT studiet af Marx et al.⁵⁹ (1b) og kohortepgørelserne af Heyboer et al.⁶², Vudiniabola et al.⁶⁰, og Kaur et al.⁶¹ (2c) bliver styrken af anbefalingen om at undlade brug af HBO i forbindelse med tandekstraktioner eller mindre dentoalveolære indgreb af styrke A.

Evidenstabellen ses i bilag 6.

Patientværdier og –præferencer

Det vurderes at behandlingen med HBO er præferencefølsomt, da behandlingen er langvarig med 30-40 behandlinger. Mange er derfor nødt til at bo på patienthotel i behandlingsperioden, eller udholde lang transporttid dagligt. Mange af patienterne har ikke de fysiske eller mentale ressourcer hertil, og kan derfor enten ikke gennemføre behandlingen, eller fravælger det af samme årsag. Enkelte patienter kan føle ubehag ved behandlingen, som kan opleves klaustrofobisk i det lukkede rum, evt. med hætte over hovedet. Endelig kan fravær fra arbejde være en hindring for gennemførelse af behandlingen. Ofte vælges behandlingen af patienter med gode ressourcer.

Patientværdier og præferencer er undersøgt og beskrevet i en tidligere MTV rapport^{39,40}.

Rationale

Data er sparsomme, og der er ikke god evidens for at HBO har eller ikke har en effekt på udviklingen af ORN efter tandekstraktion. Det virker dog plausibelt at konkludere at effekten i givet fald er begrænset, hvormed indikationen for en således omfattende ikke er oplagt. Det skal her bemærkes at tidligere studier, som viser en effekt, er mange år gamle og gennemført i en tid, hvor strålebehandlingens effekt på omgivende raske væv var anderledes end på tidspunktet for udarbejdelse af denne anbefaling. Det nye studie fra 2018 står således stærkere ved udarbejdelse af anbefalingen.⁴⁸

Det er medtaget i anbefalingen at en langvarig behandling af praktiske og socioøkonomiske årsager ikke kan anbefales på et så sparsomt evidensgrundlag. Det bør overvejes, om yderligere forskning vil føre til andre konklusioner, da forekomsten af ORN efter tandekstraktion er dokumenteret lav.

Bemærkninger og overvejelser

Der bør være et øget fokus på at patienter informeres om vigtigheden af at gå regelmæssigt hos egen tandlæge, eksempelvis hver 3. måned. Ligeledes bør der være et øget fokus på såvel præ- og postgraduat uddannelse af tandlæger i forhold til strålebehandlede patienter, som alment praktiserende tandlæger statistisk set har meget få af. Såfremt der hos egen tandlæge planlægges behandling, som involverer knoglevæv, bør tandlægen konferere med Tand-mund-kæbekirurgisk Klinik.

6. Det anbefales at arbejde videre med muligheden for anvendelse af medicinsk behandling af osteoradionekrose (pentoxifyllin, tocopherol og clodronat (X))

Litteratur og evidensgennemgang

Baggrund for behandlingsprincipperne:

Farmakologisk baggrund: Tocopherol er vist at virke anti-fibrotisk via hæmning af TGFβ1 og procollagen genudtryk, og pentoxifyllin vasodilaterende, viskocitetsnedsættende, hæmmer TNF-α og hæmmer dermale fibroblaster.⁶⁴ De to stoffer sammen er vist i en dobbelblindet randomiseret undersøgelse at mindske fibrose sammenlignet med placebo uden de store bivirkninger.⁶⁵

Clodronat, et oralt bisfosfonat, hæmmer osteoklaster og knogleresorption og er undersøgt i et fase II studie sammen med tocopherol og pentoxifyllin til behandling af ORN.

Litteraturgennemgang:

Som baggrund for anbefalingerne ligger tre prospektive studier^{66,67,68}, fem retrospektive studier^{69,70,71,72,73} og to systematiske reviews.^{74,75}

Særligt to af de prospektive studier viser en stor effekt af pentoxifyllinbehandling af ORN, idet studierne rapporterer hhv. 100% og 89% heling^{67,68}. Det tredje studie viser en helingsfrekvens på 65%⁶⁶. De resterende fem retrospektive opgørelser viser ligeledes gode resultater, fra 56 til 84% komplet heling^{69,70,71,72,73}. De systematiske reviews konkluderer på denne baggrund at resultaterne er gode^{74,75}, men bør efterfølges af randomiserede studier med sammenligningsinterventioner inden behandlingen implementeres.

Det er generelt for studierne om pentoxifyllin, at kirurgisk behandling enten ikke er beskrevet, eller mangelfuldt beskrevet. Det må derfor antages at behandlingen i nogle tilfælde er anvendt uden kirurgisk fjernelse af nekrotisk knogle. Det bør i fremtidige studier afklares, hvorvidt behandlingen skal anvendes sideløbende med kirurgisk behandling.

Evidenstabellen ses i bilag 7.

Patientværdier og –præferencer

Baseret på klinisk erfaring og almindelig logik er det forfattergruppens opfattelse at patienter vil foretrække denne behandling frem for HBO behandling, såfremt den kliniske effekt heraf er tilsvarende. Dette skyldes primært det lange tidsforbrug og den mentale belastning ved HBO.

7. Ved HBO behandling anbefales det at patienter ikke ryger (D)

Litteratur og evidensgennemgang

En litteratursøgning identificerer ingen studier, der direkte undersøger sammenhængen mellem rygning den eventuelle begrænsning i effekten af HBO som følge af rygningen. Ved søgningen fremkommer dog få studier, der besvarer spørgsmålet indirekte. Et tyrkisk dyreeksperiment studie fra 2013 af Selçuk et al.⁷⁶ har opdelt 32 Sprague-Dawley rotter i fire grupper, som sårbehandles med hhv. HBO/ikke HBO, og som behandles/ikke behandles med nikotin i 28 dage. Der ses den bedste heling i den ikke-nikotiniserede gruppe, som modtager HBO behandling. Et humant studie fra 2000 Otto et al. Vedr. HBO behandling af diabetiske sår, viste at sårheling krævede flere HBO-behandlinger hos rygere (>10 cigaretter/dag) end hos ikke-rygere.⁷⁷ Dette underbygges af et andet studie fra 2000, der viste at den transkutane ilttension var 10% højere 46 timer efter rygning end umiddelbart efter rygning.⁷⁸

Samlet må anbefalingen vurderes at være af styrke D (ekspertmening uden eksplicit kritisk vurdering). Rygning indgår med andre patient- og sygdomsspecifikke faktorer i vurderingen af om stor kirurgi og HBO vil være til gavn for patienten og skal tilbydes.

Patientværdier og – præferencer

Det vil i visse tilfælde være muligt at opnå rygestop hos patienter, der tilbydes HBO behandling, ved at informere dem om at rygning sandsynligvis nedsætter effekten. Det er dog vores erfaring fra Rigshospitalet trykkammerenhed, at dette kræver en enddog meget stor indsats.

Rationale

Det er veldokumenteret, at rygere/tidligere rygere har en større risiko for at udvikle ORN efter stråleterapi. Det anbefales derfor, at patienter, der udvælges til HBO ophører med at ryge.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

8. Det er god praksis at vurdere patienter med osteoradionekrose for recidiv inden HBO eller større kirurgiske indgreb påbegyndes (D)

Nytilkomne forandringer i mundhulen på patienter med tidligere hoved-halscancer er per se et symptom på recidiv eller ny primær tumor, især hvis det er ledsaget af knogledestruktion. Der skal tages stilling til indikationen for biopsi og evt. billeddiagnostisk udredning. Patienter henvises til ØNH afdeling i pakkeforløb med henblik på dette.

De lokale forhold i mundhulen evalueres: Orthopantomografi kan primært bruges til evaluering af behandlingsrespons på osteoradionekrose, så diagnostik af osteoradionekrose bør hvile på 3D scanning. CT er velegnet til at beskrive knogleinvolvering og ekstraossøse forandringer. MR, især diffusionsvægtet, har formentlig en rolle i at skelne osteoradionekrose fra recidiv.⁷⁹ Ved evaluering af kæbeknoglen er der ikke ekstra værdi i at supplere med PET.⁸⁰

I en serie på 564 patienter der havde fået ossøs resektion for osteoradionekrose, fandt man cancer i 2,5% af resektaterne og herudover 1 lungecancer, 5 oropharynxcancer og 1 osteosarcom⁸¹.

For større operationer og langvarig HBO behandling, screenes patienterne for regionalt- og metastatisk tilbagefald med MR af hals og PET-CT, hvis risikoen skønnes betydelig (f.eks. stadium IV primær sygdom, <3 år efter primær behandling). Formålet er at undgå nyttesløs eller belastende intensiv behandling. Der er ingen data (se nedenfor), der tyder på at HBO kan fremskynde et recidiv, så dette er IKKE en overvejelse ved fastlæggelse af udredningens omfang.

Litteratur og evidensgennemgang

I en MTV rapport udgivet i 2013 af flere af forfatterne til nærværende retningslinje, udføres en omfattende litteratursøgning og –gennemgang af relationen mellem HBO behandling og udvikling af cancer (recidiv eller ny cancer) efterfølgende. Der er i denne gennemgang medtaget dyremodeller, hvor et betydeligt antal studier beskæftiger sig med, hvorvidt HBO påvirker væksten af transplanterede cancerceller. I rapporteren konkluderes at der ikke er grundlag for at antage at HBO behandling er forbundet med en øget forekomst af cancer efterfølgende. Konklusionerne fra litteraturen støttes af forfatterne egen kohorteundersøgelse, som omfatter 455 patienter behandlet på Rigshospitalet og Århus Universitetssygehus i perioden 1995-2010. Det konkluderes af denne kohorteundersøgelse at der ikke er en signifikant forskel på forekomsten af cancer efter behandling for ORN hhv. med og uden supplerende HBO behandling.³⁹ Denne kohorte er netop blevet opdateret med data frem til 31.12.2017. Analyserne er endnu ikke færdige. Ved udarbejdelsen af dette manus vil der blive foretaget en opdatering af relevant litteratur, som vil blive medtaget i næste opdatering af denne kliniske retningslinje.

Patientværdier og –præferencer

Ved udsigten til at få recidiv af sin kræftsygdom vil denne vurdering for langt størstedelen af patienter være meningsfuld.

Rationale

Praktiske og organisatoriske forhold er ikke vægtet i denne anbefaling, der udelukkende er baseret på patientsikkerhed.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger eller overvejelser.

- 9. Det anbefales, at alle patienter, der skal modtage strålebehandling mod spytkirtler/mucosa/mandibel til en dosis over 30 Gy henvises til præ-irradiationisk tand-mund-kæbeundersøgelse pga. risiko for udvikling af henholdsvis xerostomi eller ORN (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Ifølge DAHANCA's årsrapport 2015 fik 886 patienter med hoved-halscancer enten primær eller postoperativ stråleterapi. Hertil kommer et antal patienter med thyroideacancer, lymfom, Mb. Hodgkin, melanom eller hudcancer samt recidivpatienter, skønsvist knap 1.000 patienter årligt, der er i risiko for at udvikle osteoradionekrose (ORN).

Som nævnt i introduktionen, viser et nyt dansk studie en incidens for ORN er 4,6%³.

Indførelse af 3D-baseret stråleterapi, inkl. intensitets-moduleret radioterapi (IMRT), har imidlertid muliggjort dosisreduceret behandling med hensyn til kritiske normalvæv, inkl. ovennævnte strukturer i og omkring mundhulen, således at stråledosis ved IMRT er lavere end tidligere. Risikoen for ORN synes formentlig reduceret ved moderne IMRT, måske også understøttet af relevant mundpleje.⁸²

Der er ikke en grænse eller tærskeldosis for stråleinducerede forandringer på tænder, kæbe eller spytkirtler. Risiko for normalvævskomplikationer stiger med stråledosis og behandlingsvolumen. DAHANCA har udfærdiget retningslinjer for klinisk acceptable dosisgrænser ved dosisplanlægning af stråleterapi for hoved-halscancer. Gennemsnitsdosis til den ikke involverede slimhinde i mundhulen bør ikke overstige 30 Gy, mens dosis til parotisglandlerne søges holdt nede på 26 Gy. På dette dosisniveau er risikoen for spytreduktion (til under 25% af baseline) 20-25% et år efter afsluttet stråleterapi. Der foreligger sparsomme data for dosis-respons relationen til udvikling af ORN, bl.a. pga. flere konkurrerende faktorer. NRG/RTOG/NCI anbefaler en maks.dosis til selve kæben på 66 Gy, mens DAHANCA's retningslinjer foreskriver en dosis under 72 Gy. Muligvis er det mere optimalt at benytte en beregnet gennemsnitsdosis til mandiblen (mean dose), som synes bedre korreleret til ORN end maks.dosis, som beskrevet i en nyere undersøgelse, hvor mandibeldosis var henholdsvis 48.1 Gy og 43.6 Gy hos patienter med versus uden ORN. Tilsvarende tal fra DK: 41,6 Gy og 37,9 Gy.

Patientværdier og –præferencer

På trods af at patienterne på dette tidspunkt i behandlingsforløbet står midt i et tidsmæssigt omfattende program, er det forfatterens erfaring at langt størstedelen af alle patienter kan tage godt imod dette tilbud og forstår relevansen heraf.

Rationale

Rationalet for denne anbefaling er ikke primært baseret på praktiske forhold, men udelukkende på at forebygge de eventuelle omfattende konsekvenser, der kan opstå senere, såfremt dette tilbud ikke gives. Dermed er anbefalingen til gavn for patienterne, men også sundhedsøkonomisk er der sandsynligvis en gavnlig effekt af dette. Dette er dog ikke dokumenteret.

Bemærkninger og overvejelser

Da risikoen for udvikling af ORN efter stråleterapi mod hoved-halsregionen afhænger af stråledosis, bør stråledosis til mandiblen holdes så lav som muligt, og opfylde anbefalingerne beskrevet i DAHANCA's nationale kliniske retningslinje: Retningslinier for strålebehandling i DAHANCA 2018 (www.dahanca.dk). Endvidere bør patienterne løbende tilbydes tandhygiejnisk instruktion, inkl. Fluorbehandling, og diætisk vejledning under igangværende stråleterapi for at sikre optimal sundhedstilstand af slimhinderne under behandlingen, samt rygestop og vurdering af svampeinduceret mukositis.

4. Referencer

Se nederst i dokumentet.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteratursøgningen er foretaget i perioden 1. juni 2017 til 1. juli 2017, se søgeprotokol, bilag 7.

Der er ved søgning ikke fundet eksisterende guidelines.

Der blev søgt efter sekundær og primær litteratur i PubMed, afgrænset på sprog (engelsk, dansk, svensk og norsk). Der blev ikke afgrænset i forhold til alder, studiedesign eller andet. Til litteratursøgningerne blev der opstillet følgende in- og eksklusionskriterier til udvælgelse af studier på baggrund af titel og abstract gennemlæsning.

Inklusionskriterier:

- Patienter med osteoradionekrose, uanset køn og alder
- Tidligere bestrålede patienter med behov for tandekstraktion eller dentoalveolær kirurgi
- Patienter med behov for fokussanering før påbegyndelse af strålebehandling.
- Studier på engelsk, dansk, svensk eller norsk.

Eksklusionskriterier

- Case reports og anekdotiske fortællinger

Litteraturgennemgang

De inkluderede studier er vurderet med udgangspunkt i vejledninger fra Sekretariatet for Kliniske Retningslinier på Kræftområdet, herunder ud fra Oxford levels of evidence 2009. Alle artikler er kritisk kvalitetsvurderet af formanden for arbejdsgruppen, som har klinisk og forskningsmæssig kompetence. I mange tilfælde er studier indenfor dette felt af begrænset kvalitet. Der er ved disse emner anlagt en konservativ vinkel på formuleringerne, som i stedet for egentlige anbefalinger munder ud i en "god praksis" anbefaling. Julie Bolvig Hansen fra Retningsliniesekretariatet har ydet vejledning ifht. litteraturvurderingen.

Formulering af anbefalinger

Hele forfattergruppen har deltaget i formulering af anbefalingerne. Forud herfor var evidensgrundlaget og udkast til anbefalinger rundsendt. De rundsendte udkast er diskuteret ved fælles møder.

Interessentinvolvering

Der har ikke været interessentinvolvering.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har været sendt i faglig høring med en svarfrist på 4 uger blandt DAHANCA-gruppens medlemmer. Retningslinjen er herefter tilrettet efter de indkomne kommentarer af overlæge, ph.d. Jørgen Johansen og tandlæge, ph.d. Lone Forner. Slutteligt er retningslinjen administrativt godkendt ved Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at der er anbefalinger, der udløser en merudgift.

Behov for yderligere forskning

Ved gennemgang af litteraturen ses et yderst sparsomt evidensgrundlag for sanering af infektiøse foci. Det er imidlertid forbundet med oplagte etiske dilemmaer at randomisere nydiagnosticerede kræftpatienter til en manglende fokussanering grundet de mulige omfattende konsekvenser det kan medføre i form af osteoradioneekrose ved en senere sanering.

Anvendelse af pentoxifyllinbehandling er forholdsvis ny, og en egentlig anbefaling af denne behandling vil kræve yderligere forskning på dette område.

Forfattere

Det primære arbejde i forbindelse med udarbejdelse af retningslinjen er foretaget af Lone Forner og Jørgen Johansen. De øvrige deltagere er anført i alfabetisk rækkefølge. Ingen af de nævnte deltagere har interessekonflikter.

- Lone Forner, tandlæge, ph.d., Tand-mund-kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø
- Jørgen Johansen, overlæge (onkologi), ph.d.,
- Elo Andersen
- Malene Helleberg
- Ole Hyldegaard
- Christian Jakobsen
- Kenneth Jensen
- Erik C. Jansen
- Jørgen Rostgaard
- Irene Wessel

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Det vil være af stor betydning for evidensen for disse anbefalinger, hvis effekten af HBO på osteoradionekrose (anvendt terapeutisk) monitoreres systematisk på tand-mund-kæbekirurgiske klinikker. Ligeledes vil det være betydningsfuldt såfremt konsekvenserne af fokussanering monitoreres systematisk, da denne information er svær at opnå i et optimalt studiedesign.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Detaljeret søgestrategi

Dato	Søgetermer og kombinationen af disse	Limits	Hits	Udvalgte abstrakts
3.10.18	“osteoradionecrosis” AND “hyperbaric oxygen therapy”	Ikke afgrænset periode Sprog: Dansk, engelsk, svensk, norsk Studietype: Clinical trial, review, systematisk review	249	25
3.10.18	“osteoradionecrosis” AND “pentoxifylline”	Ikke afgrænset periode Sprog: Dansk, engelsk, svensk, norsk Studietype: Clinical trial, review, systematisk review	36	10
3.10.18	pre-radiation[All Fields] AND ("dental health services"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "health"[All Fields] AND "services"[All Fields]) OR "dental health services"[All Fields] OR "dental"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR	Ikke afgrænset periode	5	3

	"early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields])	Sprog: Dansk, engelsk, svensk, norsk Studietype: Clinical trial, review, systematisk review		
3.10.18	("osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis"[All Fields]) AND ("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "dental extraction"[All Fields])		216	6
3.10.2018	("osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis"[All Fields]) AND implant[All Fields]		111	20

Referencer

¹Morton ME. Osteoradionecrosis: a study of the incidence in the North West of England. Br J Oral Maxillofac Surg 1986;24:323-24331.

²Moon DH, Moon SH, Wang K, Weissler MC, Hackman TG, Zanation AM, Thorp BD, Patel SN, Zevallos JP, Marks LB, Chera BS: Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. Oral Oncol 2017;72:98-103.

³Aarup-Kristensen SFM, Hansen CR, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after intensity modulated radiation therapy (IMRT). Abstract accepted for presentation.

⁴Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. Osteoradionecrosis in cancer patients: The evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. Support Care Cancer 2010;18:1089-1098.

⁵Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman SV, Ringash J, Bayley A, Cho J, Giuliani M, Kim J, Waldron J, Hansen A, Tong L, Xu W, O'Sullivan B, Wood R, Goldstein D, Hope A. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. Cancer 2017;123:3691-3700.

⁶Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, Tucker SL, Dong L. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 2013;85:415-422.

⁷Niewald M, Fleckenstein J, Mang K, Holtmann H, Spitzer WJ, Rube C. *Radiat Oncol* 2013;8:227.

⁸Studer G, Bredell M, Studer S, Huber G, Glanzmann C. Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era. *Strahlenther Onkol.* 2016 Jan;192(1):32-39.

⁹Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, Heavilin N, Zumsteg ZS. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med* 2017;6:2918-2931.

¹⁰Patel V, Ormondroyd L, Lyons A, McGurk M. The financial burden for the surgical management of osteoradionecrosis. *Br Dent J.* 2017;222:177-180.

¹¹Forner L, Lee A, Jansen EC. Survey of referral patterns and attitudes toward hyperbaric oxygen treatment among Danish oncologists, ear, nose and throat surgeons and oral and maxillofacial surgeons. *Diving Hyperb Med.* 2014 Sep;44(3):163-166.

¹²Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 28;4:CD005005.

¹³ www.dahanca.dk

¹⁴Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25: 378-384.

¹⁵Matras R, Forner L, Andersen E, Specht L, Hillerup S. Osteoradionecrosis: Patient characteristics and treatment outcome in a cohort from Copenhagen University Hospital 1995-2005. *J Cranio Maxillofac Surg* 2013; 2: 105-113.

¹⁶Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, Jöhrens K, Thieme N, Doll C, Nahles S, Hartwig ST, Stromberger C. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer.

¹⁷Tobey RE, Kelly JF. Osteoradionecrosis of the jaws. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1979;12:183-186.

-
- ¹⁸Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Géhanno P, Gajdos P, Chevret S. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol* 2004;22:4893-4900.
- ¹⁹Forner et al. Hyperbaric oxygen treatment of mandibular osteoradionecrosis. A randomized clinical trial. (unpublished data)
- ²⁰Dieleman FJ, Phan TTT, van den Hoogen FJA, Kaanders JHAM, Merks MAW. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46:428-433.
- ²¹Niezgoda JA, Serena TE, Carter MJ. Outcomes of Radiation Injuries Using Hyperbaric Oxygen Therapy: An Observational Cohort Study. *Adv Skin Wound Care* 2016;29:12-19.
- ²²Tahir AR, Westhuyzen J, Dass J, Collins MK, Webb R, Hewitt S, Fon P, McKay M. Hyperbaric oxygen therapy for chronic radiation-induced tissue injuries: Australasia's largest study. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11:68-77.
- ²³Skeik N, Porten BR, Isaacson E, Seong J, Klosterman DL, Garberich RF, Alexander JQ, Rizvi A, Manunga JM Jr, Cragg A, Graber J, Alden P, Sullivan T. Hyperbaric oxygen treatment outcome for different indications from a single center. *Ann Vasc Surg* 2015;29:206-214.
- ²⁴D'Souza J, Goru J, Goru S, Brown J, Vaughan ED, Rogers SN. The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:783-787.
- ²⁵Chen JA, Wang CC, Wong YK, Wang CP, Jiang RS, Lin JC, Chen CC, Liu SA. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer--associated factors and treatment outcomes. *Head Neck* 2016;38:762-768.
- ²⁶Gupta P, Sahni T, Jadhav GK, Manocha S, Aggarwal S, Verma S. 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;65:140-143.
- ²⁷Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, Feldmeier J. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer* 2012;118:3860-3868.
- ²⁸Oh HK, Chambers MS, Martin JW, Lim HJ, Park HJ. Osteoradionecrosis of the mandible. Treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1378-1386.
- ²⁹Freiberger JJ, Yoo DS, De Lisle Dear G, McGraw TA, Blakey GH, Padilla Burgos R, Kraft K, Nelson JW, Moon RE, Piantadosi CA. Multimodality surgical and hyperbaric management of mandibular osteoradionecrosis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009;75:717-724.

- ³⁰Bui QC, Lieber M, Rodney Withers H, Corson K, van Rijnsoever M, Elsalem H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced side effects. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004;60:871-878.
- ³¹Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients – a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:289-295.
- ³²Notani KI, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, Nakamura M. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck* 2003;25:181-186.
- ³³David LA, Sándor GKB, Evans AW, Brown DH. Hyperbaric oxygen therapy and mandibular osteoradionecrosis: A retrospective study and analysis of treatment outcomes. *J Can Dent Assoc* 2001;67:384.
- ³⁴Curi MM, Dib LL, Kowalski LP. Management of refractory osteoradionecrosis of the jaw with surgery and adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;29:430-434.
- ³⁵Maier A, Gaggl A, Klemen H, Santler G, Anegg U, Fell B, Kärcher H, Smolle-Jüttner, Friehs GB. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000;38:173-176.
- ³⁶Pitak-Arnop P, Sader R, Dhanuthai K, Masaratana P, Bertolus C, Chaine A, Bertrand JC, Hemprich A. Management of osteoradionecrosis of the jaws: An analysis of evidence. *EJSO* 2008;34:1123-1134.
- ³⁷Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. Osteoradionecrosis in cancer patients: The evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 2010;18:1089-1098.
- ³⁸Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J.. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Arch Surg* 2003;138:272-279.
- ³⁹Forner L, Lee A, Kruse M, Jansen EC, Sørensen J. Trykkammerbehandling for patienter med stråleskader efter hoved-halskræft – en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, 2012. Medicinsk Teknologivurdering – puljeprosjekter 2012; 12(3).
- ⁴⁰Lee A, Forner L, Jansen EC. Patient's perspective on hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30: 188-193.
- ⁴¹Nolen D, Cannady SB, Wax MK, Scharpf J, Puscas L, Esclamado RM, Fritz M, Freiburger J, Lee WT. Comparison of complications in free flap reconstruction for osteoradionecrosis in patients with or without hyperbaric oxygen therapy. *Head Neck* 2014; 36: 1701-1704.
- ⁴²Sawhney R, Ducic Y. Management of pathologic fractures of the mandible secondary to osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148: 54-58.

-
- ⁴³ Ang E, Black C, Irish J, Brown DH, Gullane P, O'Sullivan B, Neligan PC. Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton. *Br J Plast Surg* 2003; 56: 92-99.
- ⁴⁴ Gal TJ, Yueh B, Futran ND. Influence of prior hyperbaric oxygen therapy in complications following microvascular reconstruction for advanced osteoradionecrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 72-76.
- ⁴⁵ Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJH, Reintsema H, Langendijk JA, Vissink A, Spijkervet FKL. Patients with advanced periodontal disease before intensity-modulated radiation therapy are prone to develop bone healing problems: a 2-year prospective follow-up study. *Support Care Cancer* 2018;26:1133-1142.
- ⁴⁶ Schuurhuis JM, Stokman MA, Roodenburg JL, Reintsema H, Langendijk JA, Vissink A, Spijkervet FK. Efficacy of routine pre-radiation dental screening and dental follow-up in head and neck oncology patients on intermediate and late radiation effects. A retrospective evaluation. *Radiother Oncol* 2011;101:403-409.
- ⁴⁷ Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJ, Dijkstra PU, Vissink A, Spijkervet FK. Evidence supporting pre-radiation elimination of oral foci of infection in head and neck cancer patients to prevent oral sequelae. A systematic review. *Oral Oncol* 2015;51:212-220.
- ⁴⁸ Shaw R, Butterworth CJ, Silcocks P, Tesfaye B, Bickerstaff M, Jackson R, Kanatas A, Nixon P, McCaul JA, Praveen P, Lowe T, Blanco-Guzman M, Forner L, Brennan P, Fardy M, Parkin R, Smerdon G, Stephenson R, Cope T, Glover M. A randomized controlled trial of hyperbaric oxygen to prevent osteoradionecrosis of the irradiated mandible after dentoalveolar surgery (manuscript under review).
- ⁴⁹ Schoen PJ, Raghoobar GM, Bouma J, Reintsema H, Vissink A, Sterk W, Roodenburg JL. Rehabilitation of oral function in head and neck cancer patients after radiotherapy with implant-retained dentures: effects of hyperbaric oxygen therapy. *Oral Oncol* 2007;43:379-388.
- ⁵⁰ Shaw RJ, Sutton AF, Cawood JI, Howell RA, Lowe D, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED. Oral rehabilitation after treatment for head and neck malignancy. *Head Neck* 2005;27:459-470.
- ⁵¹ Granström G. Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:579-585.
- ⁵² Wu Y, Huang W, Zhang Z, Zhang Z, Zou D. Long-term success of dental implant-supported dentures in postirradiated patients treated for neoplasms of the maxillofacial skeleton: a retrospective study. *Clin Oral Investig* 2016;20:2457-2465.
- ⁵³ Curi MM, Condezo AFB, Ribeiro KDCB, Cardoso CL. Long-term success of dental implants in patients with head and neck cancer after radiation therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47:783-788.

-
- ⁵⁴Shah DN, Chauhan CJ, Solanki JS. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in irradiated maxillofacial dental implant patients: A systematic review with meta-analysis. *J Indian Prosthodont Soc* 2017;17:109-119.
- ⁵⁵Ravi P, Vaishnavi D, Gnanam A, Krishnakumar Raja VB. The role of hyperbaric oxygen therapy in the prevention and management of radiation-induced complications of the head and neck - a systematic review of literature. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2017;118:359-362.
- ⁵⁶Esposito M, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 0;(9):CD003603. doi:10.1002/14651858.CD003603.pub3. Review. PubMed PMID: 24085641.
- ⁵⁷Nooh N. Dental implant survival in irradiated oral cancer patients: a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013;28:1233-1242.
- ⁵⁸Coulthard P, Esposito M, Worthington HV, Jokstad A. Therapeutic use of hyperbaric oxygen for irradiated dental implant patients: a systematic review. *J Dent Educ* 2003;67:64-68.
- ⁵⁹Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc* 1985;111:49-54.
- ⁶⁰Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J* 1999;44:243-247.
- ⁶¹Kaur J, Hay KD, Macdonald H, Rich AM. Retrospective audit of the use of the Marx Protocol for prophylactic hyperbaric oxygen therapy in managing patients requiring dental extractions following radiotherapy to the head and neck. *N Z Dent J* 2009;105:47-50.
- ⁶²Heyboer M 3rd, Wojcik SM, McCabe JB, Faruqi MS, Kassem JN, Morgan M, Schopfer G. Hyperbaric oxygen and dental extractions in irradiated patients: short- and long-term outcomes. *Undersea Hyperb Med* 2013;40:283-288.
- ⁶³Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40:229-243.
- ⁶⁴Costa DA, Costa TP, Netto EC, Joaquim N, Ventura I, Pratas AC, Winckler P, Silva IP, Pinho AC, Sargento IG, Guerreiro FG, Moreira AR. New perspectives on the conservative management of osteoradionecrosis of the mandible: A literature review. *Head Neck* 2016;38:1708-1716.
- ⁶⁵Delanian S, Lefaix JL. Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate. *Br J Radiol* 2002;75:467-469.

-
- ⁶⁶Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis – a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;2:392-395.
- ⁶⁷Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. 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;80:832-839.
- ⁶⁸Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: A phase II trial. *Head Neck* 2005;27:114-123.
- ⁶⁹Patel V, Gadiwalla Y, Sassooson I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54:342-345.
- ⁷⁰Hayashi M, Pellecer M, Chung E, Sung E. The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. *Spec Care Dentist* 2015;35:268-271.
- ⁷¹Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: Preliminary results. *Eur Ann Otolaryngol Head Neck Dis* 2014;131:333-338.
- ⁷²D'Souza J, Lowe D, Rogers SN. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: Experience from a regional head and neck unit. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:356-362.
- ⁷³McLeod NM, Pratt CA, Mellor TK, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50:41-44.
- ⁷⁴Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-Del-Castillo JM, Bescós-Atín C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:431-439.
- ⁷⁵Kolokhytas 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* 2018 (e-pub ahead of print).
- ⁷⁶Selçuk CT, Ozalp B, Durgun M, Tekin A, Akkoç MF, Alabalik U, Ilgezdi S. The effect of hyperbaric oxygen treatment on the healing of burn wounds in nicotinized and nonnicotinized rats. *J Burn Care Res.* 2013;34(4):e237-43
- ⁷⁷Otto GH, Buyukcakil C, Fife CE. Effects of smoking on cost and duration of hyperbaric oxygen therapy for diabetic patients with non-healing wounds. *Undersea Hyperb Med* 2000; 27:83-89.

⁷⁸Strauss MB, Winant DM, Strauss AG, Hart GB. Cigarette smoking and transcutaneous oxygen tensions: A case report. *Undersea Hyperb Med* 2000; 27:43-46.

⁷⁹Deshpande SS, Thakur MH, Dholam K, Mahajan A, Arya S, Juvekar S. Osteoradionecrosis of the mandible: Through a radiologist's eyes. *Clin Radiol* 2015; 70: 197-205.

⁸⁰Alhilahi L, Reynolds AR, Fakhra S. Osteoradionecrosis after radiation therapy for head and neck cancer: differentiation from recurrent disease with CT and PET/CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1405-1411.

⁸¹Marwan H, Green JM 3rd, Tursun R, Marx RE. Recurrent malignancy in osteoradionecrosis specimen. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74: 2312-2316.

⁸² Vissink A, Burlage FG, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 213-225.