

NUSPOJAVE RADIOTERAPIJE U USNOJ ŠUPLJINI: DIJAGNOSTIKA, PREVENCIJA I TERAPIJSKE SMJERNICE

SIDE EFFECTS OF RADIOTHERAPY IN ORAL CAVITY: DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT GUIDELINES

SAŠA BADŽEK, ILIJAN TOMAŠ, IVAN KRAJINA, KATARINA PUĆO,
VESNA LESKO KELOVIĆ, ZDENKO KRAJINA, STJEPKO PLEŠTINA*

Deskriptori: Radijacijske ozljede – dijagnostika, liječenje, prevencija; Tumori glave i vrata – radioterapija; Osteoradionekroza – dijagnostika, liječenje, prevencija; Kserostomija – dijagnostika, liječenje, prevencija; Bolesti usta – dijagnostika, liječenje, prevencija; Zubni karijes – dijagnostika, liječenje, prevencija; Oralna higijena

Sažetak. Kako bi se komplikacije radioterapije izbjegle, ili kako bi se bar smanjila njihova učestalost, nužna je odgovarajuća priprema usne šupljine za radioterapiju. Posljednje terapijske smjernice govore o uporabi hiperbarične komore i dugovalnog ultrazvuka za stimulaciju rasta osteoblasta u prevenciji osteoradionekroze te kirurškom prijenosu submandibularnih žlijezda u submentalno područje s 99%-tnom uspješnošću prevencije kserostomije, pored tradicionalne terapije. Preventivne mjere su, naravno, najbolji izbor, s obzirom na to da se smanjuje potreba za kasnijim liječenjem komplikacija i trebale bi privući posebnu pažnju i liječnika i bolesnika. Budući da je potreban širok spektar preventivnih i kurativnih mjera, pojavljuje se potreba za sastavljanjem posebnih timova za skrb o bolesnicima nakon radioterapije, a koji bi trebali uključivati radioterapeuta, maksilofacijalnog kirurga uz suradnju stomatologa specijalista oralne medicine.

Descriptors: Radiation injuries – diagnosis, therapy, prevention and control; Head and neck neoplasms – radiotherapy; Osteoradionecrosis – diagnosis, therapy, prevention and control; Xerostomia – diagnosis, therapy, prevention and control; Mouth diseases – diagnosis, therapy, prevention and control; Dental caries – diagnosis, therapy, prevention and control; Oral hygiene

Summary. To avoid, or at least to reduce complications in patients who require head and neck radiotherapy, adequate oral cavity treatment is necessary before the therapy. Recent management guidelines speak of possibilities of preventing osteoradionecrosis with hyperbaric oxygen, using long-wave ultrasound in stimulating osteoblasts growth, and surgical transfer of submandibular salivary glands to submental area with 99% effectiveness in preventing xerostomia, besides traditional therapy. Preventive measures are naturally the best choice, since late complications treatment is not needed as often, and should draw special attention of physicians and patients. Since wide a spectrum of preventive and curative measures is required, the need exists for standard teams to look after the patients during and after radiotherapy, and which should include, besides radiotherapist, oral or maxillofacial surgeon in cooperation with oral medicine specialist.

Liječ Vjesn 2009;131:324–327

Uobičajena terapija malignih tumora čeljusti kombinacija je kirurškog i radioterapijskog pristupa (u obliku prijeoperativne i/ili postoperativne iradijacije).^{1,2} Najčešće nuspojave koje nastaju radioterapijom područja glave i vrata su (tablica 1) smanjenje volumena sline (kserostomija),³ razne bakterijske i gljivične infekcije, mukozitis (slika 1), dentalne komplikacije – karijes uzrokovan zračenjem,⁴ oštećenje okusa, smanjenje prokrvljenosti tkiva, fibroza i atrofija tkiva, trizmus, pojava osteoradionekroze te patološke frakture.³ Učinak zračenja često varira kod pojedinih bolesnika i ovisi o području, dozi, broju frakcija i vremenu zračenja.

Smanjenje volumena sline javlja se u bolesnika koji prime nižu dozu zračenja i kod kojih je zahvaćen manji broj žlijezda slinovnica, dok se izrazita kserostomija javlja kod pacijenata koji prime visoke doze zračenja na sve glavne žlijezde slinovnice. Kserostomija je osjećaj suhoće usne šupljine, i javlja se u više od tri četvrtine pacijenata u kojih se provodi radioterapija glave i vrata.⁵ Kao posljedica kserostomije nastaje karijes na zubnom vratu, gljivične infekcije i disfagija. Naime, redukcija sline smanjuje prirodnu zaštitu usne šupljine i reducira pH-puferski kapacitet te

usporava rekristalizaciju kristala hidroksiapatita i precipitaciju mineralnih iona, odnosno remineralizaciju zubne cakline. Takvi pacijenti imaju predispoziciju za razvoj tzv. radijacijskog karijesa. Kisela sredina, zbog pomanjkanja slin, pogoduje razvoju mikroorganizama roda *Streptococcus* (najčešće *S. mutans* i *S. sanguis*), *Lactobacillus* i *Candida*.

Mukozitis se može pojaviti u drugom tjednu nakon početka zračenja klasičnim frakcioniranjem (2 Gy na dan, pet puta na tjedan). Postupno se može pojačavati i trajati do dva ili tri tjedna nakon završetka terapije. Oštećena sluznica je edematozna kao rezultat hiperemije, zatim postaje ogoljena, ulcerirana i pokrivena fibrinskim eksudatom. Nelagoda i osjećaj žarenja, kao i ostali simptomi pojačavaju se krutom hranom.

* **Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (Saša Badžek, dr. med.; Katarina Pućo, dr. med.; doc. dr. sc. Vesna Lesko Kelović, dr. med.; prof. dr. sc. Zdenko Krajina, dr. med.; prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.), **Odjel za opću kliničku onkologiju, KB Osijek** (Ilijan Tomaš, dr. med.), **Privatna ordinacija** (Ivan Krajina, dr. stom.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Badžek, Klinika za onkologiju KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: sbadzek@kbc-zagreb.hr

Primljeno 18. travnja 2008., prihvaćeno 17. ožujka 2009.

Tablica 1. Nuspojave radioterapije u usnoj šupljini
Table 1. Side effects of radiotherapy in oral cavity

Akutte/Acute	Kronične/Chronic
Mukozitis/Mucositis	Kserostomija/Xerostomia
Bakterijske i gljivične infekcije /Bacterial and fungal infections	Karijes/Caries
Kserostomija/Xerostomia	Nekroza mekih tkiva /Soft tissue necrosis
Oštećenje okusa /Taste impairment	Osteoradionekroza /Osteoradionecrosis
	Oštećenje okusa/Taste impairment
	Trizmus/Trismus
	Bakterijske i gljivične infekcije /Bacterial and fungal infections

Dva tjedna nakon početka radioterapije može se pojaviti i slabljenje okusa. Popravak okusa ovisi o dozi zračenja koje je primilo područje u kojem se nalaze receptori za okus, a zahvaćena su sva četiri okusa. Doza viša od 60 Gy može rezultirati trajnim gubitkom okusa. Osjet okusa se djelomično popravlja dvadeset do šezdeset dana nakon završetka radioterapije, a potpuni oporavak može se očekivati dva do četiri mjeseca nakon završetka zračenja.

Smanjenje prokrvljenosti, fibroza i hipoksija ozračenog tkiva također su posljedice radioterapije i mogu voditi smanjenju potencijala zalječenja u tom području. Ovi su procesi veoma važni uzevši u obzir mogućnost osteoradionekroze. Osteoradionekroza je poseban oblik osteomijelitisa (aseptična nekroza) koji se razvija osobito u pacijenata u kojih je iradijacija provedena nakon resekcije kosti.^{2,6,7} Više je članaka objavljeno o učinku ionizirajućeg zračenja na ekspresiju citokina u osteoblastima te posljedičnom usporenju obnavljanja kosti. Usporenje rasta stanica posljedica je sniženja koncentracije čimbenika rasta tumora [*tumor growth factor beta 1* (TGF- β 1)] i čimbenika rasta vaskularnog endotela [*vascular endothelial growth factor* (VEGF)].^{8,9} Javlja se u dva do tri posto pacijenata i može biti uzrokovana traumom ili infekcijom u zračevoj kosti, uključujući uznapredovali parodontitis. Učestalost i opseg osteoradionekroze ovisi o dozi zračenja (pojavljuju se u pravilu kod doza zračenja viših od 60 Gy), polju zračenja, lokalizaciji i stadiju tumora te lošem dentalnom statusu. Klinički, prezentira se najčešće odebjanjem mekih tkiva i otvrdnućem priležeće muskulature, što može izazvati sumnju na recidiv tumora.¹⁰ S obzirom na to da je u velikom broju slučajeva asimptomatska, a kako bi se detektirala u što ranijem stadiju, treba obratiti posebnu pažnju na degenerativne promjene sluznice prilikom kliničkog pregleda nakon ozračivanja.¹¹

Kod djece zbog zračenja može doći do nekompletne kalcifikacije, poremećaja u razvoju zubi, asimetričnog rasta lica i zarašćivanja šavova između kostiju. U koštanom dijelu parodonta dolazi do smanjenja osteoblastične i osteoklastične aktivnosti i reduciranja koštane srži.

Dijagnostika

U svrhu izbjegavanja nuspojave zračenja, potrebno je provesti kompletan stomatološki pregled pacijenta te adekvatnu terapiju. Rastuća životna dob populacije i trend ljudi da održavaju vlastite zube te činjenica da većina bolesnika koji su alkoholičari i pušači slabo održava higijenu usne šupljine s jedne strane, i sve veći broj oboljelih od raka koji zahtijevaju radioterapiju uza sve nuspojave s druge, upućuju na to da stomatolozi trebaju biti sastavni dio tima za njegu i



Slika 1. Oralni mukozitis nastao u tijeku radioterapije, bolne ulceracije djelomično prekrivene fibrinom (preuzeto iz Sciubba JJ, Goldenberg D, *Lancet Oncol* 2006;7:175–83)

Figure 1. Oral mucositis developed during radiotherapy, painful ulcerations partially covered with fibrin (from Sciubba JJ, Goldenberg D, *Lancet Oncol* 2006;7:175–83)

zdravlje te uklanjanje komplikacija kod pacijenata koji boluju od raka. Ciljevi takvog pregleda su identificiranje čimbenika rizika za nastajanje komplikacija (osobito onih koji mogu omesti zračenje, kao što je razvoj infekcije), izvesti nuždan tretman i prevenciju kako bi se smanjila mogućnost oralnih komplikacija za vrijeme i poslije zračenja te inicirati opširan program preventivne njege. Da bi efekt zaštite bio maksimalan, potrebno je adekvatno vrijeme za opskrbu i liječenje zuba i za zacjeljivanje rana nakon vađenja zubi ili drugih kirurških zahvata.

Za to je potreban stomatološki pregled odmah nakon dijagnosticiranja karcinoma ili barem tri tjedna prije početka zračenja. Pri pregledu valja utvrditi postoji li karijes, iritiranje oralne sluznice zbog postojanja nezbrinutih zuba (npr. oštih ili grubih ispuna), postojanja supragingivalnog i subgingivalnog kamenca i sl. Važno je informirati pacijenta o pravilnom provođenju higijene usne šupljine za vrijeme i nakon provođenja radioterapije (mekana zubna četkica, zubni konac, pasta koja sadržava fluor, pomagala za ispiranje i dr.). Plan liječenja sastavlja se nakon detaljnog pregleda. U principu, osnovni su ciljevi održavanje što je više moguće zubi, prevencija potrebe vađenja zubi nakon radioterapije i prevencija akutnih komplikacija koje mogu nastati za vrijeme zračenja. Nekoliko je važnih čimbenika za donošenje odluke o vađenju ili očuvanju zubi prije primjene terapije. Oni uključuju pacijentovu motivaciju i sposobnost da se drži preventivnog režima. Pomanjkanje motivacije kod pacijenta vodi odluci za vađenje zubi. Također su od velike važnosti tip radijacijskog izlaganja, polje i doza. Kirurško se vađenje zubi obavlja u slučaju uznapredovalog karijesa s problematičnim parodontološkim statusom, proširene periapikalne lezije, u slučaju osrednje do uznapredovale parodontne bolesti (ako postoji značajnija klimavost zuba), zaostalih vrhova korijena koji nisu potpuno pokriveni alveolarnom kosti te, naravno, zubi koji su najbliži tumoru.

Adekvatno vrijeme za cijeljenje rane prije radioterapije je bitno s obzirom na to da je u svezi s razvojem osteoradionekroze. Vrijeme zarastanja od tri tjedna smatra se općenito dobrim i sigurnim. Fiksni ili mobilni nadomjesci ne smiju iritirati okolnu sluznicu te treba ukloniti kamenac i svaku mogućnost zadržavanja hrane.

Dijagnoza osteoradionekroze najjednostavnije se postavlja klasičnim radiološkim pretragama (slika 2), gdje se de-



Slika 2. Radiološka snimka osteoradioneckroze
Figure 2. X-ray of osteoradionecrosis

tekira kao aseptična degeneracija koštanog tkiva, kao posljedica gubitka osteoblasta i osteoklasta. Jedna od danas općeprihvaćenih metoda za detekciju upalnih promjena jest scintigrafija. Trofazna scintigrafija kosti može se upotrijebiti i u dijagnostici osteoradioneckroze. Scintigrafija je korisna metoda i za procjenu kolateralne cirkulacije i vaskularizacije koštanih transplantata.⁵ Neki istraživači su pokazali da je u slučaju subakutne upale kosti supkliničkog tijeka bolje primijeniti imunoscintigrafiju anti-granulocitnim Fab'-fragmentima protutijela obilježenim Tc-99m (Leuko-Scan), s obzirom na to da je metoda osjetljivija u tim slučajevima.¹² Kako je često asimptomatska, a gotovo uvijek ju je moguće radiološki identificirati, neki istraživači pokušavaju osteoradioneckrozu definirati kao radiološki dokaz nekroze kosti unutar ozračenog područja, u slučaju da je isključen recidiv tumora.¹³

Dijagnoza kserostomije postavlja se na temelju anamneze i kliničkog pregleda, a mogu se koristiti i nestimulirani i stimulirani kvantum salivacijski test, vitroadhezijski test te slikovne pretrage: sijalografija, scintigrafija, kompjuterizirana tomografija, ultrazvuk. Biopsija se uzima kako bi se utvrdilo je li gubitak parenhima trajan ili privremen.

Liječenje i prevencija

Hiposalivacija

Slina čini fiziološki medij usne šupljine i kao takva ima mnogobrojne funkcije u održavanju oralnog zdravlja. Zbog navedenoga svaki nedostatak sline treba nadoknaditi. Terapijske smjernice ovise o tome je li gubitak sline trajan ili privremen. Ako je oštećenje trajno, terapija je supstitucijska (mucilaginozna sredstva, uljevite solucije i umjetna slina), a ako je privremeno, rabe se citrati, mehanička stimulacija (žvakanje tvrde hrane), laser i pilokarpin.¹⁴ Postupak kod hiposalivacije uključuje kombinaciju dviju strategija: stimuliranje preostalog kapaciteta salivarnih žlijezda i oslobađanje od isušnosti usta. Iskustvo većine pacijenata upućuje na potrebu pijenja ili ispiranja usta vodom, čajem i otopinom soli i NaHCO₃. Dodatni se postupci propisuju prema osobnoj procjeni pacijenta. Klinička procjena se donosi pri pregledu i razgovoru s pacijentom, a temelji se na stupnju hiposalivacije, izgleda oralne mukoze (suha, atrofična s fisurama), izgledu sline (viskozitet) i nivou pljuvačnog sekreta bez i nakon stimulacije. Danas postoji i mogućnost prevencije kserostomije u pacijenata kojima se namjerava provoditi radioterapija. Moguće je kirurški preseliti submandibularnu žlijezdu u submentalno područje, pri čemu se postiže očuvanje funkcije žlijezda slinovnica u 99% slučajeva.³

Prevencija karijesa

Sama oralna higijena nije dovoljna zaštita od radijacijskog karijesa. Za njegovo sprečavanje potrebno je apliciranje fluora. Uz provođenje svih efektivnih higijenskih preventivnih mjera može se davati peroralni preparat natrij-fluorida (Fluonatriil®, Belupo) ili se fluoridacija zubne cakline može postići primjenom fluoridnog želea (Amino-fluorid®, Belupo). Kod pacijenata s mnogo metalnih ispuna ili fiksnih nadomjestaka koji su smješteni u polju zračenja mogu se napraviti nosači dvostruke debljine koji služe aplikaciji gela. Oni se moraju nositi za vrijeme izlaganja zračenju, kako bi se spriječilo oštećenje tkiva i lokalni mukozitis, osobito sluznice obraza.

Prevencija i terapija mukozitisa

Za vrijeme cijele terapije pacijenti moraju ispirati usta fiziološkom otopinom barem osam do deset puta na dan. Za prevenciju i liječenje mukozitisa rabi se kao najučinkovitije sredstvo bioadherentni oralni gel (Gelclair®, PharmaSwiss) koji umanjuje bol za 92% i olakšava gutanje u 87% bolesnika s mukozitisom (p<0,005).¹⁵ Na svjetskom tržištu su za prevenciju mukozitisa dostupne i PTA pastile (polimiksin E, tobramicin, amfotericin B) koje selektivno eliminiraju gram-negativne bakterije iz flore usne šupljine za vrijeme radioterapije, a za smanjenje boli kod razvijenog mukozitisa suspenzija sukralfata (1 g/15 mL) (Venter®, Krka). Nažalost, potonja dva preparata nisu dostupna u Republici Hrvatskoj.

Prevencija trizmusa

Prevencija je važnija od samog liječenja. Čim radioterapija počne, pacijenti s povećanim rizikom od nastanka trizmusa trebaju svakodnevno vježbati (primjerice pravilno razvlačenje i maksimalno otvaranje čeljusti i sl.). Kod pedijatrijskih pacijenata rabe se za prevenciju dinamični otvarači koji se sastoje od opruga dizajniranih da razvlače mišiće.

Savjetovanje o prehrani

Ako je nazočna hiposalivacija, hrana mora biti u tekućem obliku ili se uzimati uz velike količine tekućine. Ako uza sve mjere gubitak tjelesne mase prijeđe jedan kilogram na tjedan, preporučuje se nadomjesna obogaćena prehrana. Kada se uoči gubitak mase za deset posto od one prije zračenja, i to tijekom trećeg ili četvrtog tjedna zračenja, to postaje indikacija za postavljanje nazogastrične sonde.

Terapija osteoradioneckroze

Preporučene terapijske smjernice za razvijenu osteoradioneckrozu su irigacija, antibiotici, hiperbarični kisik, ultrazvuk te kirurška terapija.^{13,16}

Liječenje osteoradioneckroze ovisi o ukupnom gubitku kosti. Za manje defekte preporučuje se nekirurški tretman kao prva linija terapije. Stomatolog treba očistiti područje sterilnom fiziološkom otopinom ili vodom, dati antibiotik širokog spektra i pažljivo pratiti stanje pacijenta. Ako se nakon nekoliko tjedana ne primijeti napredak ili pogorša pacijentovo stanje, preporučuje se kirurški zahvat.

Kirurški zahvati radikalne resekcije uz rekonstrukciju slobodnim režnjem daju zadovoljavajuće rezultate u estetskom i funkcionalnom smislu, a i osiguravaju dobro cijeljenje rane.¹²

Ako postoji kontraindikacija za kirurški zahvat, ili mala mogućnost cijeljenja rane nakon zahvata, pacijent se može poslati na terapiju u hiperbaričnu komoru. Hiperbarična komora inducira neovaskularizaciju i poboljšava oksigenaciju

tkiva, a samim time dovodi i do ubrzanog cijeljenja rane. Terapija hiperbaričnim kisikom dodatni je postupak u liječenju osteoradionekeze, koji može biti primijenjen i profilaktički, osobito u pacijenata koji su posebno ugroženi od razvoja osteoradionekeze, što je dokazano dinamičkim MRI-jem¹⁸⁻²⁰ (primjerice prijeoperativno,²¹ prilikom ekstrakcije zuba²⁰). Istraživanja su pokazala da terapija intermitentnim hiperbaričnim kisikom nema trajnog učinka na plućnu funkciju i može biti primijenjena i u pacijenata s reduciranim kapacitetom disanja.²³

U današnje vrijeme, terapijski ultrazvuk pokazao se kao visoko učinkovita i jeftina metoda poticanja revaskularizacije i regeneracije oštećene kosti. Ako se primijene UZ valovi veće valne duljine, postiže se jači terapijski učinak, zbog jačeg prodora u oštećeno tkivo. U skladu s tim, preporučena frekvencija je 45 kHz, uz intenzitet 30 mW/cm².¹⁴

Zaključak

U svrhu izbjegavanja nuspojave radioterapije u usnoj šupljini potrebno je provesti adekvatnu pripremu usne šupljine za radioterapiju. Pored standardnih preventivnih mjera poput primjene natrij-fluorida, bioadherentnog gela i savjetovanja o prehrani, potrebno je provesti i kompletnu stomatološku obradu, kako bi se ustanovile eventualne promjene koje bi mogle kasnije utjecati na razvoj komplikacija.

Istražuje se učinak novih metoda za prevenciju osteoradionekeze poput terapije hiperbaričnim kisikom i ultrazvučnog poticanja rasta osteoblasta. Te metode imaju ulogu poboljšati regeneraciju kosti te tako smanjiti učestalost osteoradionekeze ili poboljšati njezino liječenje.

U prevenciji kserostomije u posljednje se vrijeme upotrebljava kirurški prijenos submandibularne žlijezde u submentalno područje kako bi bila zaštićena od utjecaja zračenja. Ovim se postupkom kserostomija može izbjeći u 99% slučajeva.

Iz navedenoga se može zaključiti da je nužno staviti naglasak na preventivne mjere i to dobro pojasniti bolesniku, s obzirom na to da se njihovom adekvatnom primjenom mogu izbjeći kasne komplikacije u potpunosti, jednako kao i njihovo mukotrno liječenje.

Kako bi se osigurala maksimalna zaštita ovih bolesnika, potrebno je formiranje posebnih timova liječnika radioterapeuta, maksilofacijalnog ili oralnog kirurga i stomatologa specijalista oralne medicine.

LITERATURA

1. Storey MR, Garden AS, Morrison WH, Eicher SA, Schechter NR, Ang KK. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the submandibular gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(4):952-8.
2. Nemeth Z, Somogyi A, Takacsy-Nagy Z, Barabas J, Nemeth G, Szabo G. Possibilities of preventing osteoradionecrosis during complex therapy of tumors of the oral cavity. *Pathol Oncol Res* 2000;6(1):53-8.
3. Mitchell MJ, Logan PM. Radiation-induced changes in bone. *Radiographics* 1998;18(5):1125-36; quiz 1242-3.
4. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. *Aust Dent J* 2001;46(2):88-94.
5. Harada H, Takinami S, Makino S i sur. Three-phase bone scintigraphy and viability of vascularized bone grafts for mandibular reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;29(4):280-4.
6. Store G, Evensen J, Larheim TA. Osteoradionecrosis of the mandible. Comparison of the effects of external beam irradiation and brachytherapy. *Dentomaxillofac Radiol* 2001;30(2):114-9.
7. Vanderpuye V, Goldson A. Osteoradionecrosis of the mandible. *J Natl Med Assoc* 2000;92(12):579-84.
8. Dudziak ME, Saadeh PB, Mehrara BJ i sur. The effects of ionizing radiation on osteoblast-like cells in vitro. *Plast Reconstr Surg* 2000;106(5):1049-61.
9. Gal TJ, Munoz-Antonia T, Muro-Cacho CA, Klotch DW. Radiation effects on osteoblasts in vitro: a potential role in osteoradionecrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(9):1124-8.
10. Chong J, Hinckley LK, Ginsberg LE. Masticator space abnormalities associated with mandibular osteoradionecrosis: MR and CT findings in five patients. *Am J Neuroradiol* 2000;21(1):175-8.
11. 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* 2000;58(10):1088-93.
12. Kampen WU, Brenner W, Terheyden H, Bohuslavizki KH, Henze E. Decisive diagnosis of infected mandibular osteoradionecrosis with a Tc-99m-labelled anti-granulocyte Fab'-fragment. *Nuklearmedizin* 1999;38(7):309-11.
13. Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol* 2000;25(5):378-84.
14. Reher P, Doan N, Bradnock B, Meghji S, Harris M. Therapeutic ultrasound for osteoradionecrosis: an in vitro comparison between 1MHz and 45kHz machines. *Eur J Cancer* 1998;34(12):1962-8.
15. Innocenti M, Mostacelli G, Lopez S. Efficacy of gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: preliminary findings from an open pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Nov;24(5):456-7.
16. Barker BF, Barker GJ. Oral management of the patient with cancer in the head and neck region. *J Calif Dent Assoc* 2001;58(10):1088-93.
17. Chang DW, Oh HK, Robb GL, Miller MJ. Management of advanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction. *Head Neck* 2001;23(10):830-5.
18. Vuldiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the therapeutic management of osteoradionecrosis of the facial bones. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;29(6):435-8.
19. D'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 Sep* 2007;36(9):783-7.
20. Store G, Smith HJ, Larheim TA. Dynamic MR imaging of mandibular osteoradionecrosis. *Acta Radiol* 2000;41(1):31-7.
21. Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J* 1999;44(4):243-7.
22. David LA, Sandor GK, Evans AW, Brown DH. Hyperbaric oxygen therapy and mandibular osteoradionecrosis: a retrospective study and analysis of treatment outcomes. *J Can Dent Assoc* 2001;67(7):384.
23. Pott F, Westergaard P, Mortensen J, Jansen EC. Hyperbaric oxygen treatment and pulmonary function. *Undersea Hyperb Med* 1999;26(4):225-8.