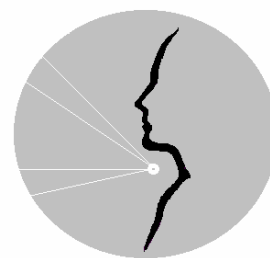


**DAHANCA.dk**

Danish Head and Neck Cancer Group



## **DAHANCA 21**

Behandling af mandibulær osteoradionekrose med hyperbar oxygen vs. pentoxifyllin. Et klinisk randomiseret studie.

("Lægmandstitel": Behandling af stråleskader i underkæben med trykkammerbehandling vs. pentoxifyllin.

Protokol version 1.0 udarbejdet af

Lone Forner

Erik C. Jansen

Søren Hillerup

Ole Hyldegaard Larsen

Lena Specht

Christian Buchwald

Rannvá Matras

E-mail: and@odont.ku.dk

27. november 2006

## 1. Undersøgelsens formål

Undersøgelsens formål er at vurdere effekten af hyperbar oxygen (HBO) hhv. pentoxifyllin i behandlingen af mandibulær osteoradionekrose, og dermed forbedre mulighederne for oral rehabilitering samt forbedre livskvaliteten hos patienter, som har modtaget strålebehandling for planocellulært karcinom i mundhulen.

## 2. Baggrund og introduktion

I Danmark registreres årligt ca. 300 tilfælde af cavum oris cancer, hvoraf langt hovedparten er planocellulære karcinomer<sup>1</sup>. De etablerede behandlingsmetoder er kirurgi og strålebehandling. Afhængigt af faktorer som total stråledosis, fraktionsstørrelse, lokalisation og anvendelse af brachyterapi forekommer osteoradionekrose hos 5-15% af bestrålede patienter.<sup>2,3</sup>

Osteoradionekrose defineres af National Cancer Institute (NCI) som stråleinduceret celledød i dele af knoglen (knoglemarv og/eller mineraliseret væv) som følge af nedsat blodforsyning til knoglevæv. Osteoradionekrose opstår hyppigt i tilslutning til et kirurgisk indgreb eller andet vævstraume, men kan også opstå spontant flere år efter strålebehandlingen. Oral rehabilitering er vanskelig hos disse patienter, da de har svært ved at bære proteser pga. smerter og manglende retentionsmuligheder sfa. hyposalivation. Endvidere er prognosen for dentale implantater nedsat i bestrålet kæbeknogle.<sup>4</sup> Der er således tale om en patientgruppe med et stort behov for symptomlindring, især med henblik på at sikre ernæring efter cancerbehandling.

HBO tilbydes, ofte i kombination med kirurgisk behandling, som standardbehandling til patienter med osteoradionekrose. Behandlingen består hyppigst af en serie på 30 behandlinger à 90 minutter, hvorunder der tilføres 100% ilt under et tryk på 2,5 ATA svarende til 15 meters dybde. Tryksætningen medfører at iltensionen forhøjes i vævene. Et enkelt studie har vist, at HBO øger iltensionen i bestrålet gingiva fra en baselineværdi på 50% af normalværdien for ubestrålet gingiva til en værdi på 86% af normalværdien efter behandling.<sup>5</sup> HBO stimulerer desuden proliferation af monocytter og fibroblaster samt collagensyntese i bestrålede væv.<sup>6,7</sup> Endvidere opstår øget kartæthed som følge af stimulering af angiogenese.<sup>8</sup>

På nuværende tidspunkt eksisterer der ikke tilstrækkelig evidens for en klinisk effekt af HBO behandling på osteoradionekrose. Der findes primært kasuistiske beskrivelser og case-kontrolstudier med få deltagere samt ganske få kliniske randomiserede studier<sup>9,10,11</sup>, hvoraf to viser effekt af behandlingen. Det ene af disse to studier inkluderer kun 6 patienter i hhv. kontrol- og testgruppe, hvilket ikke er forbundet med tilstrækkelig styrke.<sup>9</sup> Det andet studie viser, at der er en profylaktisk effekt af HBO behandling, og beskæftiger sig således ikke med en egentlig behandlingseffekt.<sup>10</sup> Forfatterne til det tredje studie konkluderer, at der ingen effekt er af HBO

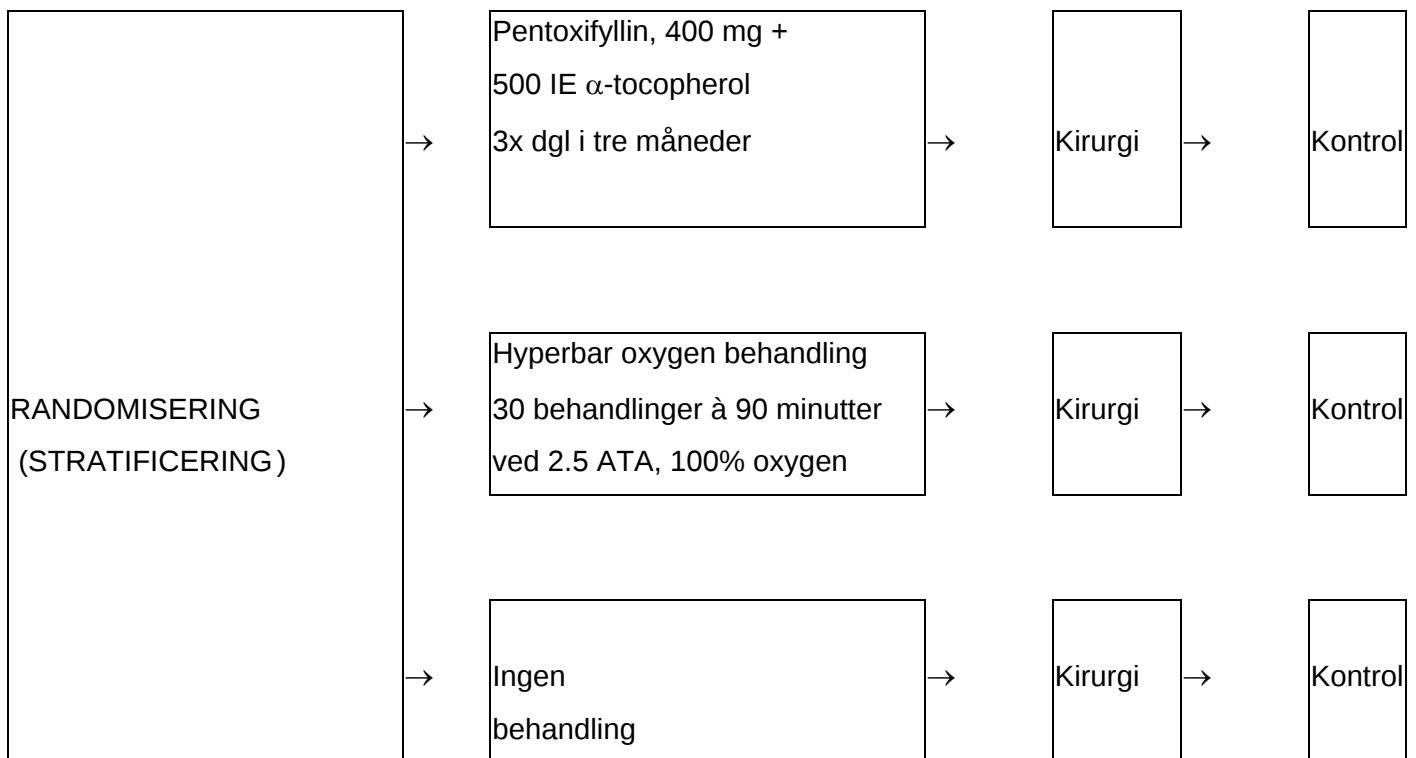
behandling. I dette studie blev protokollen lukket før inklusion af det planlagte antal deltagere (68 mod 222), hvorfor styrken muligvis ikke er tilstrækkelig.<sup>11</sup> Indholdet af studieprotokollen kritiseres for at mangle overensstemmelse med den almindeligvis benyttede HBO-protokol og for at mangle beskrivelse af de samtidigt udførte kirurgiske indgreb. Desuden fremfører kritikere af studiet, at der ses en urealistisk høj ophelingsrate i kontrolgruppen, med deraf følgende risiko for at drage forkerte konklusioner.<sup>12</sup> Et Cochrane review fastslår endvidere, at der ikke foreligger tilstrækkelige mængder data til at kunne gennemføre en meta-analyse.<sup>13</sup> Der behøves derfor flere undersøgelser før en effekt eller mangel herpå kan dokumenteres.

HBO behandling er tidskrævende, og for en patientgruppe, der ideelt burde bruge deres tid på rekonvalescens efter et ofte langvarigt og psykisk belastende sygdomsforløb, vil en mindre tidskrævende behandlingsform være attraktiv. Pentoxifyllin er muligvis et sådant alternativ, og kan med fordel inkluderes som tredje arm i et klinisk randomiseret studie af HBO og osteoradionekrose. Pentoxifyllin er et metylxantinderivat, som siden 1980'erne er blevet anvendt på indikationen claudicatio intermittens. Anvendelse nedsætter blodets viskositet og øger vævenes ilttension. En undersøgelse gennemført på 30 patienter har vist at anvendelsen af pentoxifyllin accelererer helingen af strålerelaterede blødtvævsskader.<sup>14</sup> Et andet studie af 18 patienter anvender pentoxifyllin i kombination med tocopherol og finder at ophelingen af osteoradionekrose fremmes af behandlingen.<sup>15</sup> Manglen på randomiserede undersøgelser med klare inklusionskriterier og veldefinerede endepunkter bevirker at evidensgraden for en sammenhæng er lav. Tilvejebringelse af et bedre evidensgrundlag er attraktivt, og såfremt en effekt findes for pentoxifyllin, vil dette sandsynligvis medføre væsentlige ændringer i eksisterende behandlingsregimer.

### **3. Undersøgelsens design**

Projektet gennemføres som multicenterundersøgelse. Følgende centre har givet tilsagn om deltagelse under forudsætning af at enighed om protokollens indhold kan opnås: 1) København (primærcenter) v/ projektleder Lone Forner og overlæge Erik C. Jansen, 2) Århus v/ afdelingslæge Finn Jacobsen 3) Helsingborg v/ overlæge Christer Hammarlund, 4) Gøteborg v/ overlæge Per Arnell og 5) Stockholm v/ overlæge Folke Lind. Protokoloplægget er på ansøgningstidspunktet til gennemlæsning i de udenlandske centre. Det er oplagt, at deltagelsen forudsætter enighed om protokollens indhold mellem samtlige centres nøglepersoner. Af samme årsag var det ikke muligt før ansøgningsfristen at fremkomme med et fuldstændigt oplæg. Der arbejdes fortsat hermed, og der er indkaldt til et møde mellem centrene i januar 2007.

### 3.1. Plan over undersøgelse



### 3.2. Registrering/inklusion

Alle patienter, der opfylder kriterierne for egnethed (ad pkt. 5.1.), vil blive bedt om at give informeret samtykke, af den protokolansvarlige på afdelingen. Ønsker patienten ikke at deltage i det randomiserede forsøg, gives standardbehandlingen (HBO).

Mundtlig og skriftlig information om undersøgelsen og mulig randomisering vil blive givet i forbindelse med indledende forundersøgelse. Randomisering vil finde sted ca. en uge før påbegyndelsen af standardbehandlingen eller forsøgsdeltagelsen, hvilket normalt vil give patienten flere dages betænkningstid med muligheden for at medbringe en bisidder.

## 4. Undersøgelsens formål

### 4.1. Formål

Undersøgelsens formål er at vurdere behandlingseffekten af hhv. HBO og pentoxifyllin på mandibulær osteoradionekrose.

### 4.2. Endpoints

#### **4.2.1. Primært endpoint**

Det primære endpoint er ophelingen af osteoradionekrose defineret ud fra NCI Common Toxicity Criteria of Adverse Events (CTCAE) v 3.0.<sup>16</sup> Opheling defineres som ingen tilstedeværende tegn på osteoradionekrose iflg. CTCAE kriterierne eller som grad 1 på nedenstående skala.

Osteonekrose (avaskulær nekrose), inddelt efter NCI Common Toxicity Criteria:

- Grad 1: Asymptomatisk, kan udelukkende ses røntgenologisk.
- Grad 2: Symptomatisk og funktionshæmmende, men ikke hæmmende for gennemførelse af dagligdags aktiviteter (Activities of Daily Living<sup>17,18,19,20</sup>). Minimal sekvestrektomi indiceret.
- Grad 3: Symptomatisk, hæmmer gennemførelse af dagligdags aktiviteter (Activities of Daily Living<sup>17</sup>). Interventionskrævende
- Grad 4: Invaliderende. Interventionskrævende
- Grad 5: Død

Projektgruppen arbejder aktuelt på at præcisere de spørgeskemaer og kliniske kriterier, der ligger til grund for graderingen.

#### **4.2.2. Sekundære endpoints**

- Livskvalitet (EORTC skemaer QLQ-C30, QLQ-H&N35)
- Body Mass Index
- Smerteintensitet (VAS)

Der arbejdes aktuelt i projektgruppen på at identificere en objektiv målemetode, heriblandt imaging teknikker og perfusionsmåling til vurdering af læsionens omfang. Endvidere arbejdes med muligheden for at anvende supplerende parakliniske undersøgelser.

### **5. Før behandling**

#### **5.1. Inklusionskriterier**

1. Osteoradionekrose grad 3 eller 4 på NCI's skal for Common Toxicity Criteria of Adverse Events (CTCAE) v 3.0., dvs. symptomatisk, funktionshæmmende osteoradionekrose med behandlingsindikation.
2. Lokalisation: Mandibula
3. Tidligere histologisk påvist planocellulært carcinom i cavum oris

4. Stråleterapi > 60 Gy for cancer i regionen. ORN læsionen skal befinde sig i strålefeltet
5. Mere end 6 måneder efter stråleterapi<sup>3</sup>
6. Ingen tilstedeværelse af maligne sygdomme, som kunne påvirke behandlingen, evalueringen og udfaldet af den nuværende sygdom og behandling
7. Ingen tilstedeværende kontraindikationer for indtagelse af pentoxifyllin (cerebrale blødninger, nethindeblødninger)
8. Opfyldelse af kriterier for gennemførelse af HBO behandling: Evne til trykudligning i mellemøret, ingen tilstedeværelse af klaustrofobi
9. Ingen tilstedeværende psykologiske, familiære, sociologiske eller geografiske forhold, som potentielt kunne hindre overholdelse af plan for undersøgelsesprotokollen og opfølgning. Sådanne forhold skal diskuteres med patienten før registrering
10. Alder > 18 år
11. Informeret samtykke i henhold til lokal og national lovgivning

### **5.2. Klinisk evaluering og parakliniske undersøgelser før behandlingsstart**

Besøget ved baseline omfatter evaluering af patienter med henblik på deres egnethed til deltagelse i undersøgelsen og randomiseringen samt gennemførelse af baseline vurderinger for egnede patienter. Desuden foretages en forundersøgelse omfattende

- Grundig anamnese mhp. afdækning af mundhygiejnevane, tobaksforbrug, kostvaner, lægemiddelforbrug, systemiske sygdomme og sundhedsrelaterede livsstilsfaktorer
- Generel oral status
- Udfyldelse af EORTC skemaer QLQ-C30, QLQ-H&N35
- Måling af højde og vægt
- Udfyldelse af VAS skala
- Oplysninger om strålebehandlingen (fraktionsstørrelse, varighed) indhentes via journal

Følgende udredning er obligatorisk:

1. Egnethed defineret ved "Inklusionskriterier – patientudvælgelse", jf. afsnit 5.1.
2. Medicinsk anamnese mhp. gennemførelse af HBO behandling
3. Klinisk objektiv undersøgelse af cavum oris ved tandlæge
4. Det skal bekræftes, at patienten ikke har en aktuel cancerdiagnose vurderet ved onkologisk fælleskonference

### **5.3 Inkludering, randomisering og stratificering.**

For alle potentielt egnede patienter udfyldes en *inclusion form* som samtidig er en checkliste for inklusionskriterierne. Alle felterne skal udfyldes og formen sendes med fax til sekretariatet.

Såfremt patienten opfylder kriterierne for randomisering vil dette blive angivet på formen, som derefter returneres på fax med randomiseringsnummer og behandling.

Inkluderede patienter vil blive stratificeret efter center.

## **6. Behandling**

Alle patienter følges regelmæssigt under behandling, og udviklingen registreres. Undersøgelsen gennemføres blindet for investigator. Grundet at HBO behandlingen er tidskrævende, er det ikke muligt at gennemføre undersøgelsen blindet for forsøgspatienterne, da det skønnes uetisk at randomisere deltagere til placebobehandling af seks ugers varighed med daglig deltagelse.

### **6.1. Hyperbar oxygen behandling**

Patienten vil blive tryksat efter en profil, der anvendes i den daglige klinik. På fem minutter tryksættes patienten til 15 meter (2,5 ATA), derefter opholder vedkommende sig på 15 meter i 90 minutter, hvorefter der dekomprimeres til overfladen 0 meter (1 ATA) på 5 minutter. Under opholdet på 2,5 ATA indånder patienten 100% ilt via en hætte (Amron Systems, California, USA) eller maske Divex Hyperlite II (Divex Industries, Aberdeen, Scotland). Hver patient modtager 30 behandlinger fordelt på seks uger.

### **6.2. Pentoxifyllin behandling**

Der administreres to gange dagligt i tre måneder 400 mg pentoxifyllin i kombination med 500 IE  $\alpha$ -tocopherol (E-vitamin)<sup>15</sup>.

### **6.3. Ingen behandling**

Deltagere, som randomiseres til ingen behandling, deltager i en ugentlig gruppe-seance med vejledning af diætist.

### **6.4. Ophør med behandling/deltagelse**

Protokol behandling vil blive afbrudt i tilfælde af

1. Patienten ikke ønsker at fortsætte
2. Der opstår ny indikation for kirurgi
3. Udvikling af intolerance hos deltagere, som behandles med pentoxifyllin
4. Andre utilsigtede hændelser, som skønnes at hindre deltagelsen i forsøget.

## **7. Efter behandling – kontrol undersøgelse**

Investigatorer fra centrene kalibreres ved undersøgelsens begyndelse, halvvejs i undersøgelsen og ved undersøgelsens afslutning.

### **7.1. En uge efter kirurgi**

Første kontrol skal finde sted 1 uge efter kirurgi med henblik på at vurdere den umiddelbare opheling. Dette gøres primært af hensyn til patientens velbefindende, og fordi der skal fjernes suturer. Undersøgelsen foretages ikke nødvendigvis af investigator, men af en til afdelingen tilknyttet tandlæge.

### **7.2. En måned efter kirurgi**

Anden kontrol skal finde sted 1 måned (+/- 5 dage) efter kirurgi. Dette sker med henblik på kontrol af ophelingen og vurdering af egnethed til fortsat deltagelse i protokol behandlingen (f.eks. afklaring af, om der er opstået behov for yderligere behandling). Undersøgelsen foretages ikke nødvendigvis af investigator, men af en til afdelingen tilknyttet tandlæge.

### **7.3. Tre måneder efter kirurgi**

Tredje kontrol skal finde sted 3 måneder (+/- 1 uge) efter kirurgi. Dette sker med henblik på kontrol af ophelingen og vurdering af egnethed til fortsat deltagelse i protokol behandlingen (f.eks. afklaring af, om der er opstået behov for yderligere behandling). Undersøgelsen foretages ikke nødvendigvis af investigator, men af en til afdelingen tilknyttet tandlæge.

### **7.4. Et år efter kirurgi**

Fjerde og sidste kontrol skal finde sted et år (+/- 14 dage) efter kirurgi med henblik på vurdering af primære og sekundære endpoints. Skemaet A og livskvalitetsskemaerne EORTC QLQ-C30, QLQ H&N35 samt VAS skala udfyldes. Deltageren vejes. Undersøgelsen foretages blindet af investigator.

### **7.5. Ved progression af sygdomsforløb**

Ved progression af sygdomsforløb vil patienter blive behandlet i henhold til lokale retningslinier. Forsøgsdeltagere kan når som helst henvende sig ved behov for vurdering af sygdomsforløbet.

## **8. Statistiske overvejelser**

### **8.1. Statistisk design**

### 8.1.1. Patientantal

Til brug for styrkeberegning anvendes følgende formel:  $n = (2(p_{\text{mean}}(1 - p_{\text{mean}})) / (p_2 - p_1)^2) * f(\alpha, \beta)$

| Variabel           | Betydning                                                              | I dette studie             |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| $p_1$              | hyppighed i testgruppe                                                 | 0.35                       |
| $p_2$              | hyppighed i kontrolgruppe                                              | 0.1                        |
| $p_{\text{mean}}$  | $(p_1 + p_2) / 2$                                                      | $(0.35 + 0.1) / 2 = 0.225$ |
| $f(\alpha, \beta)$ | faktor fra styrketabel, hvor styrken er 90% og signifikansniveauet 5%. | 10.51                      |
| n                  | antal i hver gruppe                                                    |                            |

Det antages, at ophelingen i kontrolgruppen er 10%<sup>6,21</sup>, og under antagelse af at en klinisk relevant forskel vil være 25%, dvs. en ophelingsrate i testgrupperne på 35%. Under disse forudsætninger ser udregningen af n således ud:

$$n = (2 * (0.225 * 0.775) / (0.35 - 0.1)^2) * 10.51 = 59$$

Ved inklusion af deltagere i tre grupper medtages derfor i alt **176** personer.

### 8.1.2. Randomisering og stratificering

Patienter vil blive randomiseret centralt af sekretariatet. Der stratificeres efter institution og osteoradionekrose grad.

## 8.2. Analyse

### 8.2.1. Statistiske metoder

Til analyserne anvendes SAS Statistical Package version 8.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina). Recovery rates sammenlignes ved to-sidede  $\chi^2$ -tests med et 95% konfidensinterval. Cox regressionsmodeller anvendes til analyse af prognostiske kovariater.

## 9. Koordinering af centre

Rigshospitalet medvirker som koordinerende center med projektansøger Lone Forner som investigator og projektkoordinator. Før projektets påbegyndelse afholdes en fælles konference

med henblik på kalibrering af investigatorer. Projektkoordinatoren vil flere gange i projektføreløbet besøge de deltagende centre med henblik på kontrol af vedtagne procedurer. Halvvejs og ved projektets afslutning gentages kalibrering.

## **10. Biobank**

I forbindelse med undersøgelsen vil der af investigator blive indsamlet blod- og salivaprøver til en forskningsbiobank med henblik på senere videnskabelige analyser. Prøverne opbevares ved -80°C indtil analyserne kan foretages. Sådanne undersøgelser vil kun blive foretaget efter supplerende godkendelse fra den videnskabsetiske komite.

## **11. Ethiske overvejelser**

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med principperne i Helsinkideklarationen II, og vil efter gældende regler blive anmeldt til Videnskabsetisk Komite og Datatilsynet.

Forsøgsdeltagerne vil modtage såvel skriftlig som mundtlig information. Den mundtlige information sker på Tand-mund-kæbekirurgisk Klinik af den visiterende tandlæge eller specialtandlæge eller på Øre-næse-halskirurgisk Klinik af speciallæge. Personen har mulighed for at medbringe en bisidder, for betænkningstid og for at få gentaget den mundtlige information. Deltageren kan når som helst og uden konsekvenser for sit udrednings- og behandlingsforløb trække sit tilsagn om deltagelse tilbage. Deltageren vil have mulighed for senere at henvende sig og modtage information om resultatet af undersøgelsen.

Patienterne vil blive særskilt informeret om at der vil blive opbevaret biologisk materiale i biobank, og der vil særskilt blive bedt om samtykke til dette. Et sådant samtykke er ikke en nødvendig forudsætning for at deltage i den primære undersøgelse. Undersøgelser på indsamlede prøver vil kun blive foretaget efter supplerende godkendelse fra den videnskabsetiske komite. Der vil på intet tidspunkt blive offentliggjort oplysninger som kan personidentificeres.

## **12. Referencer**

- 
- <sup>1</sup> Bilde A, Von Buchwald C, Johansen J, Bastholt L, Sørensen JA, Marker P, Kroghdahl A, Hansen HS, Specht L, Kirkegaard J, Andersen E, Bentzen J, Hjort-Sørensen C, Andersen LJ, Nielsen BA, Bundgaard T, Overgaard M, Grau C, Danish Society for Head and Neck Oncology.
  - <sup>2</sup> Clayman, L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: Part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen therapy. J Oral Maxillofac Surg. 1997;55:275-281.
  - <sup>3</sup> Balogh JM, Sutherland SE. Osteoradionecrosis of the mandible: A review. J

- 
- Otolaryngol 1989;18:245-250.
4. Granström G, Tjellstrøm A, Brånemark PI, Fornander J. Bone-anchored reconstruction of the irradiated head and neck cancer patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108:334-343.
5. Thorn JJ, Kallehave F, Westergaard P, Hansen EH, Gottrup F. The effect of hyperbaric oxygen on irradiated oral tissues: transmucosal oxygen tension measurements. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1103-1107.
6. Marx RE, Ames JR. The use of hyperbaric oxygen as an adjunct in the treatment of osteoradionecrosis of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1982;40:412-418.
7. Kulonen E, Silver IA. Local and systemic factors which affect the proliferation of fibroblasts, In Kulonen E (ed) *Biology of the fibroblast*, London, England, Academic Press, 1973, pp 521-523.
8. Marx RE, Ehler IA, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg* 1990;160:519-524.
9. Tobey RE, Kelly JF. Osteoradionecrosis of the jaws. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1979; 12:183-186.
10. Marx 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.
11. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Gehanno 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.
12. Feldmeier JJ. In response to the negative randomized controlled hyperbaric trial by Annane et al in the treatment of mandibular ORN. *UHM* 2005; 32: 141-143.
13. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric Oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005005. DOI: 10.1002/14651858. CD005005.pub2.
14. Futran ND; Trotti A, Gwede C. Pentoxifylline in the treatment of radiation-related soft tissue injury: preliminary observations. *Laryngoscope* 1997;107:391-395.
15. Delanian 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.
16. [www.ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf](http://www.ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf)
17. Physical, mental, or social ability to carry on the normal activities of life. CSP2000: Computer Retrieval of Information on Scientific Projects (CRISP). Bethesda, MD: National Institutes of Health, Division of Research Grants, Research Documentation Section, 2000.
18. Personal activities to maintain oneself. HHC96: Saba, Virginia. Home Health Care Classification of Nursing Diagnoses and Interventions. Washington, DC, National Library of Medicine, 1996.
19. The performance of the basic activities of self care, such as dressing, ambulation, eating, etc. MSH2000 Medical Subject Headings (MeSH). Bethesda, MD, National Library of Medicine, 2000.
20. Activities of Daily Living (ADLs) Alteration Change or modification of ability to maintain oneself. HHC96: Saba, Virginia. Home Health Care Classification of Nursing Diagnoses and Interventions. Washington, DC, National Library of Medicine, 1996.
21. Mansfield MJ, Sanders DW, Heimback RD, Marx RE. Hyperbaric oxygen as an adjunct in the treatment of osteoradionecrosis of the mandible. *J Oral Surg* 1981; 39: 585-589.