

## Addendum ZIN standpunt hyperbare zuurstoftherapie bij late radiotherapieschade *Late weke delen schade t.g.v. radiotherapie.*

### *Voorwoord*

In 2019 heeft het ZIN haar standpunt "hyperbare zuurstoftherapie (HBOT) bij (osteo)radionecrose" gepubliceerd<sup>1</sup>. Dit protocol geeft aan wanneer HBOT voor late bestralingsschade vergoede zorg is. Het bleek dat vooral de definitie en positie bepaling van HBOT bij weke delen schade in het borstgebied of extremiteiten en in mindere mate voor het hoofdhals gebied tot discussie leidde. In 2021 is in samenwerking tussen de NVvHG en ZIN een addendum geschreven. Aangezien dit addendum vooral de onderliggende pathofysiologie en minder de klinische praktijk beschreef, bleek dit niet goed bruikbaar voor zorgverzekeraars om te kunnen verduidelijken welke patiënten nu wel, of geen recht hebben op vergoeding. Tijdens hernieuwd overleg tussen ZIN, ZN, NVvHg en nu ook de NVRO is besloten om een nieuw addendum te maken. Dit addendum zal zich alleen richten op het gebruik van HBOT voor bestralingsschade in het borstgebied omdat daar met name de discussie over is. Aangezien er ook vragen vanuit de verzekeraars zijn over specifiek weke delen radiotherapieschade en HBOT in het hoofdhals gebied en/of de extremiteiten zal hier ook kort op in gegaan worden. In het laatste overleg begin mei 2023 hebben alle partijen vastgesteld dat de overige indicaties, zoals genoemd in het protocol van 2019, als voldoende onderbouwd en uitgewerkt zijn.

### *Achtergrond*

Langetermijn bestralingsschade / late bestralingsschade / weefselschade na radiotherapie/ Late radiation tissue injury (afgekort: LRTI) zijn containerbegrippen waar o.a. (osteo)radionecrose, radiatie-inflammatie en bestralings fibrose (radiation induced fibrosis (RIF) etc. ook onder vallen.

Bijwerkingen in gezonde omliggende organen na radiotherapie treden vrijwel altijd op. Bij veruit de meeste patiënten herstellen de acute bijwerkingen geheel of tot een niveau met weinig of geen beperkingen in het dagelijks leven van een patiënt. In de maanden tot jaren na de radiotherapie kunnen zogenaamde late bijwerkingen (oftewel schade) optreden. In het algemeen spreekt men van late termijn schade als deze later optreedt dan (of aanwezig blijft na) 3 maanden na einde van de bestraling.<sup>2</sup>

Bij het ontstaan van late bestralingsschade spelen veel factoren een rol. De belangrijkste zijn radiotherapeutische factoren (totale bestralingsdosis, fractionering, volume bestraald weefsel etc.). Echter er is geen lineair verband tussen dosis/volume/fractionering enerzijds en bijwerkingen anderzijds. Dit komt doordat ook vele andere factoren hierbij van belang zijn. Denk daarbij aan patiëntgebonden factoren (genetisch, leeftijd, diabetes mellitus, roken, vaatproblematiek, auto-immuunziekten etc.), andere oncologische therapieën (chemotherapie en andere oncologische medicatie, chirurgie (voorafgaand aan de radiotherapie) en complicaties hiervan (bloeding, infectie, seroom), traumata na radiotherapie (bij een ongeval of infecties, maar ook iatrogeen zoals bij chirurgische ingrepen, of biopten in bestraald gebied)

Bij veruit de meeste patiënten zijn deze bijwerkingen mild, self limiting en verdwijnen of stabiliseren na verloop van tijd. Bij een kleinere groep zijn deze bijwerkingen ernstiger en/of nemen deze bijwerkingen toe. Welke klachten een patiënt ondervindt zijn per definitie afhankelijk van welke organen bestraald zijn.

Een scala van pathofysiologische processen ligt hier aan ten grondslag. De belangrijkste zijn atrofie met verlies van stamcellen, hypovasculariteit / vaatmalformaties en chronische inflammatie (met reactief oedeem), welke kunnen leiden tot fibrose en/of necrose.

In de groep patiënten waar de klachten progressief zijn, is er sprake van een vicieuze cirkel. Hierbij wisselen micro en macro infarcering af met lokale inflammatie als gevolg. Vervolgens treedt door reeds bestaande atrofie en vermindering/afwezigheid van stamcellen en hypovasculariteit een inefficiënt / insufficiënt herstel op met toename van fibrose, atrofie en nog meer hypovasculariteit<sup>2</sup>.

### *Diagnostiek*

De diagnose late bestralingsschade wordt gesteld op basis van een combinatie van klinische bevindingen. De belangrijkste factoren zijn hierbij de combinatie van kennis over het bestralingsplan (locatie, dosis en fractionering) anamnese en lichamelijk onderzoek.

De belangrijkste kenmerken/klachten/klinische symptomen zijn:

- pijn in mamma/ribben/botten/spieren welke zich enkel in het bestraalde gebied voordoet.
- fibrose en vaak ook verkorting, met hierdoor functie-/ bewegingsbeperking, van spieren
- atrofie en/of fibrose van huid / subcutane weefsels, met (afhankelijk van het bestraalde gebied) functiebeperking (huid rondom gewrichten), cosmetische veranderingen (deformatie mamma)
- teleangiëctasieën
- ontstekingsverschijnselen (erytheem, oedeem, warmte, pijn)
- ulcera/mucosa defecten

Al deze symptomen kunnen leiden tot een verminderde kwaliteit van leven na afloop van radiotherapie.

Zo nodig wordt dit aangevuld met /of radiologisch onderzoek (bij verdenking op bestraling geïnduceerde fracturen, of indien een lokaal tumorrecidief of andere diagnose in de DD staat). Een biopsie wordt bij voorkeur niet genomen. Dit kan klachten verergeren en zelfs leiden tot een ulcus of fistel. Daarbij is het klinische beeld vaak voldoende duidelijk om aannemelijk te maken dat klachten door late stralenschade veroorzaakt worden. Histologisch onderzoek zal daarbij geen aanvullende gegevens opleveren over de mate, noch prognose van klachten. Alleen als er klinisch een verdenking bestaat op een tumorrecidief dient een biopsie genomen te worden.

#### *Therapie*

Er dient sprake te zijn van een uitgebreide mate van stepped care voorafgaand aan een verwijzing naar een hyperbaar instituut. In de dagelijkse praktijk kan vaak volstaan worden met simpele klachtgerichte interventies zoals pijnstilling, ontstekingsremming, fysiotherapie en / of lymfedrainagetherapie.

Voor patiënten die ondanks deze meer symptoom gerichte interventies geen of te weinig verbetering bemerken, of na stoppen weer recidiveren qua klachten is een oorzaak gerichte behandeling geïndiceerd. De behandeling waar het hier om gaat en die kan worden ingezet om late bestralingsschade oorzakelijk te verminderen is hyperbare zuurstoftherapie<sup>3,4</sup>. Deze behandeling voorziet hypoxische/hypovasculaire weefsels van een betere oxygenatie. Hierdoor zal (partieel) herstel optreden van atrofie en fibrose, treedt neo-angiogenese op, zullen pijn en inflammatie (als ook reactief oedeem) afnemen en wordt verdere necrose in combinatie met fibrose voorkomen.

Historisch gezien is HBOT als eerste getest bij patiënten met een stralings geïnduceerde ulcus, fistel of fractuur.<sup>3-5</sup> Echter hierbij bestaat al zo veel weefsel schade dat ondanks verbeteringen patiënten vaak toch nog restklachten blijven ervaren. Het ligt daarom voor de hand om deze therapie in een vroeger stadium in te zetten, als de weefsels meer herstelpotentieel hebben. HBOT wordt daarom steeds vaker in een vroeger / minder ernstig stadium ingezet om klachten te verbeteren of te laten verdwijnen. Daarbij heeft HBOT vooral een plaats gekregen ter vermindering/voorkoming van ernstige complicaties als ulcera/fracturen/fistels/verlies van prothesen/implantaten.<sup>6</sup>

Als de klachten duidelijk beperkingen in het leven van een patiënt geven of een chirurgische ingreep in bestraald gebied gepland wordt zal eerder gekozen worden voor hyperbare zuurstoftherapie. Zijn de klachten minder ernstig / beperkend zal eerder gekozen worden voor andere minder belastende interventies. Een radiotherapeut of andere medisch specialist met kennis van deze behandelingen zal een patiënt in een shared decision making gesprek moeten begeleiden bij de keuze tussen behandelingen. De eerste uitkomsten van de HONEY trial laten zien dat ondanks patiënten op PROMS duidelijk klachten aangeven, 75% niet gemotiveerd is om een hyperbare zuurstof behandeling te ondergaan.<sup>7</sup>

#### *Bespreking klachten/bevindingen per orgaansysteem*

##### Bestralingsschade na mammabestraling (en/of axillaire/periclaviculaire/parasternale lymfeklieren)

Bij de behandeling van het mamma carcinoom wordt vaak niet alleen de borst/thoraxwand bestraald maar ook de aanliggende lymfeklierstations (axilla, periclaviculaire regio e/o parasternale lymfeklieren). Vroeger standaard een axilladissectie al dan niet gevolgd door bestraling van de overige klierstations (met duidelijk verhoogde kans op late toxiciteit). Tegenwoordig meestal radiotherapie op de lymfeklieren i.p.v. een axilladissectie (met duidelijk minder kans op toxiciteit).

Van oudsher werd HBOT alleen gebruikt voor patiënten met *ulcera en/of ribfracturen*. Vaak betreft het dan een herbestralingssetting<sup>8</sup> of primaire radiotherapie van lokaal gevorderde tumoren. Dit is een minderheid van de huidige groep mammapatiënten (FAST forward studie<sup>9</sup> 0,4% ribfracturen, geen ulcera).

Met enige regelmaat ontwikkelen patiënten een late *radiatie mastitis*. Meestal wordt dit bij patiënten gezien die al uitgebreide postoperatieve wondproblemen (infectie, bloeding, veel seroom) hadden, en/of risicofactoren voor vaatproblematiek (rokers, diabetes, obesitas). Waarbij ook juist adjuvante chemotherapie na de radiotherapie volgens het "recall principe" zo'n radiatiemastitis kan uitlokken.<sup>10</sup> Dan wordt eerst een proefbehandeling met antibiotica en/of ontstekingsremming (NSAID of corticosteroïden) gegeven en/of afgewacht tot na einde van de chemotherapie. Indien deze interventies niet helpen en het dagelijks leven verstoort, is HBOT goed in staat om de mastitis tot rust te brengen en klachten significant te verminderen. Klachten die patiënten hiervan ervaren zijn bijv. door pijn niet goed kunnen bewegen of sporten. Door oedeem geen passende BH kunnen (ver)dragen. Door pijn er niet op kunnen liggen, waardoor slapen niet/slecht lukt.

*Pijn in het bestraalde gebied* komt met grote regelmaat voor. Dit kan pijn in de mamma zelf, pijn in de spieren (vnl. m. pectoralis, m. latissimus dorsi, mm. intercostalis) als ook pijn in de ribben betreffen. Naast pijn die duidelijk gerelateerd is aan ontstekingsverschijnselen, is er vaak ook een meer hypoxische component vergelijkbaar met de pijn die claudicatio patiënten ervaren. Deze laatste component wordt vaak in combinatie met fibrose gezien, maar kan hier ook los van voor komen. Ook spierpijnen met krampen en verminderde belastbaarheid komen voor. Indien de ontstekingsverschijnselen niet op de voorgrond staan wordt eerst gestart met (ontstekingsremmende) pijnstilling al dan niet i.c.m. fysiotherapie voor verbetering van spierconditie/kracht en beweeglijkheid. Ook kan bij kleinere pijngebieden (bijv. allen het lumpectomiegebied) een behandeling via een pijnteam ingezet worden. Hebben deze interventies onvoldoende effect, recideert de pijn of is deze progressief en beïnvloedt deze duidelijk het dagelijks leven, dan geeft HBOT in 60-80% van de patiënten een significante en blijvende daling van de pijn<sup>11-15</sup>.

#### *Fibrose mamma / pectoralis / schouderpijnen*

Alle bestraalde weefsels zullen in meer of minder mate fibrosing laten zien, waarbij er duidelijk een dosis effect relatie is. Of dit ook beperkende klachten geeft is erg afhankelijk van het bestraalde volume en andere bijkomende klachten. Fibrose geeft bij mamma patiënten vaak een beperkte beweeglijkheid van de arm door verkorting van de m. pectoralis als ook stugger worden van andere spieren in het schoudergebied. Vaak worden deze bewegingsbeperkingen niet alleen door fibrose maar ook door pijn (in ribben, mamma, spieren) veroorzaakt. Als er eenmaal uitgebreide fibrose bestaat zal HBOT hier weinig verbetering kunnen geven. Echter in een vroeger stadium waarbij zelf oefenen en fysiotherapie niet voldoende blijken om een stabiele situatie te bereiken kan HBOT wel van nut zijn. In ca 30% van de patiënten is er een duidelijk afname van stugheid / fibrose van de mamma.<sup>11,13,16</sup> Verder vertaalt minder fibrose (van m.n. pectoralismuculatuur) zich met enige regelmaat in een betere armfunctie<sup>11-13,15</sup>.

#### *Oedeem mamma / arm.*

Enige mate van oedeem in de borst na bestraling komt altijd voor. Dit is dan t.g.v. een (beperkte) radiatie mastitis. Normaliter verdwijnt/vermindert dit in de loop van het 1<sup>e</sup> jaar na de bestraling en beperkt dit het dagelijks leven niet<sup>9</sup>. Alleen bij een duidelijke persisterende/progressieve radiatie mastitis kan HBOT deze verminderen. Verschillende studies hebben laten zien dat oedeem in de mamma minder wordt na HBOT<sup>11-14</sup>. Indien er een okselklierdissectie (OKD) heeft plaats gevonden kan er een complexere situatie ontstaan. Klassiek armlymfoedeem na een OKD reageert niet op HBOT. Echter een lichte smeulende mastitis kan in een vicieuze cirkel leiden tot progressief oedeem van de mamma door de beperkte afvoer van lymfe na een OKD. Indien dit vervolgens klachten geeft die het dagelijks leven beïnvloeden (zie bij radiatie mastitis) kan HBOT wel degelijk een positief effect geven.<sup>16-19</sup>

#### *Bestralingsschade plexus brachialis*

De huidige literatuur laat geen positief effect van HBOT zien op sensorische / motorische uitval van de plexus brachialis t.g.v. stralenschade.<sup>20</sup>

### Bestralingsschade na hoofdhalsbestralingen

Hoofdhals tumoren zijn (zeker in vergelijking met mammatumoren) relatief zeldzaam. I.v.m. mammabestralingen wordt bij hoofdhalsbestraling vaker een hogere dosis gegeven en vaak ook gecombineerd met gelijktijdige chemotherapie. Dit geeft een scala aan milde tot forse klachten op termijn.

De meest voorkomende klachten zijn *xerostomie* (uitval verschillende speekselklieren en atrofie mucosa) en slikklachten (fibrosering slikmusculatuur). Er zijn aanwijzingen dat HBOT een positief effect heeft op deze klachten<sup>21-23</sup>. Echter het effect wordt door de meeste radiotherapeuten als te weinig gezien om patiënten voor deze indicatie alleen te verwijzen.

Ook wordt met grote regelmaat uitgebreide *fibrosering* van de nekmusculatuur gezien. Echter dit wordt vaak als niet/weinig verstorend van het dagelijks leven ervaren.

Ook *pijn* komt na opklaren van de acute bijwerkingen relatief weinig voor. Indien dit toch ontstaat zijn er vaak ook al duidelijke tekenen van een bestralingsontsteking (bijv. oedeem stembanden/arytenoiden) of *necrose* (ulcus, mucosadefecten, lysis van kaakbot) zichtbaar. Na eventueel uitsluiten van een lokaal recidief en onvoldoende effect op antibiotica/antimycotica en/of ontstekingsremming en/of simpele pijnstilling is HBOT geïndiceerd.

Aangezien door een (vaak) pre-existente slechte mondhygiëne fors verergert door xerostomie zal met enige regelmaat een ingreep aan tanden/kaken moeten plaats vinden. Zeker als hier een hoge dosis bestraling is gegeven is de kans op radionecrose postoperatief met forse wondcomplicaties als ook tandverlies groot. HBOT, ingezet in een peri operatief schema is hier goed in staat om complicaties te voorkomen.<sup>6</sup>

### Bestralingsschade na bestraling van een tumor in de extremiteiten

Bestraling van een extremiteit betreft nagenoeg altijd de behandeling van een sarcoom. Dit zijn zeldzaam voorkomende tumoren (ca. 600 weke delensarcoom met lokalisatie extremiteit, bron NKR) patiënten. Radiotherapie wordt tegenwoordig meestal preoperatief ingezet zodat een lagere dosis op een kleiner doelgebied (t.o.v. postoperatief) gegeven kan worden. Desondanks ondervinden nog steeds veel patiënten blijvende bewegingsbeperkingen na afronden van de therapie. Dit is per definitie ook erg afhankelijk van de uitgebreidheid van chirurgie en eventuele postoperatieve complicaties. De kans op wondcomplicaties en fibrose is groter in combinatie met bestraling<sup>24</sup>

De onderliggende ontstaansmechanismen zijn gelijk aan die na bestraling van de mamma (atrofie met verlies van stamcellen, hypovasculariteit / vaatmalformaties en chronische inflammatie (met reactief oedeem), welke kunnen leiden tot fibrose en/of necrose). Sowieso wordt hiervoor chronische fysiotherapie ingezet. Indien er klachten van radiatie inflammatie ontstaan of evidente progressieve fibrose in het bestralingsgebied of radionecrose (fracturen, ulcera) kan HBOT zoals bij mammapatiënten een positief effect hebben<sup>25</sup>. Aangezien het een zeer kleine groep patiënten betreft is hier enkel zeer beperkte literatuurbewijs voor.

### *Checklist voor "goedkeuring" HBOT*

- Klachten zijn o.b.v. klinische gronden te verklaren door late bestralingsschade
- >6 maanden na einde bestraling; Uitzondering hierop zijn:
  - evidente necrose (fractuur / osteolyse) in bestraald gebied, niet genezend ulcus/fistel/mucosadefect).
  - chirurgie in bestraald gebied welke niet uitgesteld kan worden.
  - duidelijk progressieve klachten bij hoge kans op blijvende schade (bijvoorbeeld na herbestraling)Deze patiënten kunnen al eerder verwezen worden.
- klachten progressief en / of beperkend in het dagelijks leven
- simpele interventies helpen niet (voldoende) of klachten recidiveren na stoppen
- Uitzondering op bovengenoemde patiënten is de groep met voorgenomen chirurgie (al dan niet met implantaten) in bestraald gebied met duidelijke stralenstigmata (bijv. atrofie,

fibrose, teleangiëctastieën, slechte doorbloeding etc.), dan wel in hoog risicogebied (hoge dosis bestraling (zoals na een boostdosis (i.h.a. dosis hoger dan 25x2 Gy of biologisch equivalente dosis bij  $\alpha/\beta = 3$  Gy) , eerder al uitgebreidere postoperatieve complicaties). Deze patiënten hebben ook bij geen of weinig klachten, een duidelijk verhoogd risico op postoperatieve complicaties.

1. Standpunt hyperbare zuurstoftherapie (HBOT) | Standpunt | Zorginstituut Nederland. Accessed June 9, 2023. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2019/06/11/standpunt-hyperbare-zuurstoftherapie-hbot>
2. De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1). doi:10.1038/S41572-019-0064-5
3. Borab Z, Mirmanesh MD, Gantz M, Cusano A, Pu LLQ. Systematic review of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced skin necrosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70(4):529-538. doi:10.1016/J.BJPS.2016.11.024
4. Granick MS, Larson DL, Solomon MP. Radiation-related wounds of the chest wall. *Clin Plast Surg*. 1993;20(3):559-571. doi:10.1016/s0094-1298(20)31198-6
5. Kindwall EP. Uses of hyperbaric oxygen therapy in the 1990s. *Cleve Clin J Med*. 1992;59(5):517-528. doi:10.3949/CCJM.59.5.517
6. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(4). doi:10.1002/14651858.CD005005.PUB4/EPDF/ABSTRACT
7. Batenburg MCT, van den Bongard HJGD, Kleynen CE, et al. Assessing the effect of hyperbaric oxygen therapy in breast cancer patients with late radiation toxicity (HONEY trial): a trial protocol using a trial within a cohort design. *Trials*. 2020;21(1). doi:10.1186/s13063-020-04869-z
8. Kaidar-Person O, Oldenburg S, Poortmans P. Re-irradiation and Hyperthermia in Breast Cancer. *Clin Oncol*. 2018;30(2):73-84. doi:10.1016/j.clon.2017.11.004
9. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *www.thelancet.com*. 2020;395. doi:10.1016/S0140-6736(20)30932-6
10. McKay MJ, Foster R. Radiation recall reactions: An oncologic enigma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;168. doi:10.1016/J.CRITREVONC.2021.103527
11. Meier EL, Mink van der Molen DR, Lansdorp CA, et al. Hyperbaric oxygen therapy for local late radiation toxicity in breast cancer patients: A systematic review. *Breast*. 2023;67:46-54. doi:10.1016/j.breast.2022.12.009
12. Teguh DN, Bol Raap R, Struikmans H, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-induced tissue toxicity: Prospectively patient-reported outcome measures in breast cancer patients. *Radiation Oncology*. 2016;11(1). doi:10.1186/s13014-016-0700-0
13. Spruijt NE, van den Berg R. The effect of hyperbaric oxygen treatment on late radiation tissue injury after breast cancer: A case-series of 67 patients. *Diving Hyperb Med*. 2020;50(3):206-213. doi:10.28920/dhm50.3.206-213
14. Carl UM, Feldmeier JJ, Schmitt G, Hartmann KA. Hyperbaric oxygen therapy for late sequelae in women receiving radiation after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):1029-1031. doi:10.1016/S0360-3016(00)01515-7

15. Batenburg MCT, Maarse W, van der Leij F, et al. The impact of hyperbaric oxygen therapy on late radiation toxicity and quality of life in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;189(2):425-433. doi:10.1007/s10549-021-06332-2
16. Gothard L, Stanton A, MacLaren J, et al. Non-randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema and tissue fibrosis after radiotherapy for early breast cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2004;70(3):217-224. doi:10.1016/S0167-8140(03)00235-4
17. Teas J, Cunningham JE, Cone L, et al. Can hyperbaric oxygen therapy reduce breast cancer treatment-related lymphedema? A pilot study. *J Womens Health (Larchmt).* 2004;13(9):1008-1018. doi:10.1089/JWH.2004.13.1008
18. Ammitzbøll G, Hyldegaard O, Forchhammer M, et al. Effects of an early intervention with Hyperbaric Oxygen Treatment on arm lymphedema and quality of life after breast cancer- an explorative clinical trial. *Support Care Cancer.* 2023;31(5). doi:10.1007/S00520-023-07774-8
19. Gothard L, Haviland J, Bryson P, et al. Randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema after radiotherapy for cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2010;97(1):101-107. doi:10.1016/j.radonc.2010.04.026
20. Pritchard J, Anand P, Broome J, et al. *Double-Blind Randomized Phase II Study of Hyperbaric Oxygen in Patients with Radiation-Induced Brachial Plexopathy.* www.elsevier.com/locate/radonline
21. Sherlock S, Way M, Tabah A. Hyperbaric oxygen treatment for the management of radiation-induced xerostomia. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018;62(6):841-846. doi:10.1111/1754-9485.12789
22. Fox NF, Xiao C, Sood AJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced xerostomia: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(1):22-28. doi:10.1016/j.oooo.2015.03.007
23. Teguh DN, Levendag PC, Noever I, et al. Early Hyperbaric Oxygen Therapy for Reducing Radiotherapy Side Effects: Early Results of a Randomized Trial in Oropharyngeal and Nasopharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(3):711-716. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.11.056
24. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9325):2235-2241. doi:10.1016/S0140-6736(02)09292-9
25. Generaal JD, Lansdorp CA, Boonstra O, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced tissue injury following sarcoma treatment: A retrospective analysis of a Dutch cohort. Published online 2020. doi:10.1371/journal.pone.0234419