



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

LUIS AUGUSTO DE ALMEIDA SILVA

**A INCIDÊNCIA DE OSTEORRADIONECROSE EM PACIENTES
COM CÂNCER DE CAVIDADE ORAL TRATADOS POR
RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE MODULADA (IMRT): uma
revisão sistemática e meta-análise**

2023

LUIS AUGUSTO DE ALMEIDA SILVA

**A INCIDÊNCIA DE OSTEORRADIONECROSE EM PACIENTES COM CÂNCER
DE CAVIDADE ORAL TRATADOS POR RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE
MODULADA (IMRT): uma revisão sistemática e meta-análise**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Patologia e diagnóstico bucal. Linha de pesquisa: Efeitos de métodos, substâncias indutoras e medicamentos sobre a reparação tecidual.

Orientadora: Profa. Dra. Michelle Bianchi de Moraes

São José dos Campos

2023

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2023]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Silva, Luis Augusto de Almeida

A incidência de osteorradionecrose em pacientes com câncer de cavidade oral tratados por radioterapia de intensidade modulada (IMRT): uma revisão sistemática e meta-análise / Luis Augusto de Almeida Silva. - São José dos Campos : [s.n.], 2023.

83 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2023.

Orientadora: Michelle Bianchi de Moraes.

1. Osteorradionecrose. 2. Radioterapia de intensidade modulada. 3. Câncer de cavidade oral. 4. Incidência. 5. Epidemiologia. I. Moraes, Michelle Bianchi de, orient. II. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. IV. Universidade Estadual Paulista (Unesp). V. Título.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Michelle Bianchi de Moraes (Orientadora)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. Fábio Luiz Coracin

Hospital de Amor

Departamento de Odontologia

Barretos - SP

Profa. Dra. Luana Marotta Reis de Vasconcellos

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 07 de fevereiro de 2023.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho e mais essa etapa **à minha mãe (Maria), ao meu pai (Fernando) e ao meu irmão (Leonardo)**, detentores do meu mais puro e profundo amor. Obrigado pelo apoio e por me condicionarem a acreditar que, mesmo com todas as dificuldades impostas pela vida, meus sonhos são possíveis. Este é mais um que se torna realidade graças a vocês.

AGRADECIMENTOS

Minha família e toda sua história pode ser resumida em amor. Recebi não apenas isso, mas também o melhor que tinham de si para me tornar o que consideravam ideal. **Aos meus pais, Fernando e Maria, ao meu irmão e grande amigo, Leonardo, às minhas tias Marineuza e Estelícia**, que, juntamente à minha mãe, me criaram como filho, minha eterna gratidão. Eu nada seria sem vocês em minha vida.

Pela confiança depositada na minha proposta de projeto e por estar sempre à disposição quando foi preciso, **agradeço à Professora Dr.^a Michelle Bianchi de Moraes**, orientadora do meu trabalho. Obrigado por me manter motivado durante todo o processo, me dar conforto, conselhos e palavras amigas quando eu mais precisava, e por sempre me apoiar em cada desafio.

Sinto-me honrado e orgulhoso em ter como componentes na banca avaliadora pessoas que me inspiram a ser um profissional cada vez melhor e a buscar sempre meu melhor. Somos forjados, em parte, pelas pessoas que nos espelhamos. Muito obrigado pelo pronto aceite ao convite.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp, nas pessoas da diretora do Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos, Profa. Adjunta Rebeca Di Nicoló e do vice-diretor, Prof. Adjunto Cláudio Antonio Talge Carvalho, meus sinceros agradecimentos. Mesmo não sendo filho da casa, sempre fui muito bem acolhido. **Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal, na pessoa do coordenador Prof. Assoc. Alexandre Luiz Souto Borges**, obrigado pelo suporte a nós pós-graduandos.

Pela bolsa de mestrado concedida no período de agosto/2021 a fevereiro/2023, **agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**.

Tive outros ganhos no mestrado também. Durante minha trajetória acadêmica até aqui, cultivei preciosas pessoas, das quais me orgulho em denominá-las de amigos. **Ana Beatriz Simeão, Clinton, Danillo, Felipe, Guto, Jaqueline, Jéssica, Juliana, Leonardo, Sérgio e Thays**, o apoio que me concederam foi além dos âmbitos acadêmicos, deram-me a mão em momentos que pensei estar só, deram-me ombro quando precisei desabafar, acolheram-me como amigo em suas vidas. Estarão cravados para sempre em minha história. Obrigado por tudo e por tanto.

Aos amigos de longa data, Lucas e Larissa, (duas das pessoas com os maiores corações que já conheci), muito obrigado pelo enorme carinho e amizade que cultivam por mim. Desde o início da pós, vocês estenderam-me as mãos nas mais diversas situações. Partilho com vocês esta conquista.

Existem outros amigos em que a teoria da relatividade de Albert Einstein torna-se lei e que os conceitos de passado, presente e futuro são realmente apenas ilusões. **Ana Beatriz Ferrari**, ou simplesmente e preferencialmente, Bia (ela não gosta do “Ana”), você mostrou e tem me mostrado o genuíno significado de amizade. Não importa quanto tempo faça ou quanto tempo passe, você se faz presente. O curso até aqui teve você, seja diretamente, durante a graduação, ou indiretamente aqui na pós. Muito obrigado pela amizade tão valiosa.

Outras muitas pessoas também participaram do processo até aqui, e eu não poderia deixar de agradecê-las. **André, Camila, Sandra, Nabor, Wanda, Nilda, Nenê, Lucas, em especial Amanda e Giovana**, vocês me abraçaram e emanaram energias positivas inúmeras vezes durante o processo. Obrigado pelo carinho enorme que sempre tiveram comigo. Vocês fizeram parte desta conquista.

A construção do profissional que sou muito devo a todos do Centro Clínico Odontológico de Ubatuba, com quem trabalhei antes de ingressar ao mestrado, especialmente **à Patrícia Müller**, que sempre acolheu-me nas muitas ocasiões que exteriorizei anseios e incertezas, e aos doutores **Ademar e Maurício Moromizato**, que desde a minha primeira visita à clínica, ainda na graduação, cederam o espaço e

me guiaram pelos primeiros passos na profissão de maneira além que simplesmente colegas de trabalho e profissão. Obrigado, meus amigos.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma me auxiliaram para que este grande objetivo fosse atingido.

"Se eu vi mais longe, foi por estar sobre o ombro de gigantes".

Isaac Newton

RESUMO

Silva LAA. A incidência de osteorradionecrose em pacientes com câncer de cavidade oral tratados por radioterapia de intensidade modulada (IMRT): uma revisão sistemática e meta-análise. [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2023.

Os valores de incidência de osteorradionecrose dos maxilares reportados ao longo das últimas décadas variaram. Nos estudos que reportam baixos valores de incidência de osteorradionecrose através do uso de técnicas de radioterapia, que começaram a entregar altas dose de radiação ao volume tumoral alvo poupando tecidos circunjacentes sadios, os cânceres de cavidade oral frequentemente estão atrelados a maior parte dos casos, tornando a realidade dos resultados de incidência contraditórios, uma vez que a presença de coortes mistas, com cânceres em diferentes localizações de cabeça e pescoço, dão poucos ou nenhum dado específico para os pacientes com câncer de cavidade oral. Com o objetivo de avaliar a incidência de osteorradionecrose em pacientes com câncer de cavidade oral tratados com a radioterapia de intensidade modulada e os fatores de risco que influenciam no desenvolvimento e subsequentemente, a incidência cumulativa de osteorradionecrose, foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise da literatura registrada na plataforma preferenciais para revisão sistemática e metanálise sob o registro de protocolo CRD42021295524. Inicialmente foram elaboradas estratégias de buscas para seis bases de dados, que resultaram em 884 artigos, posteriormente transportados para o aplicativo online Rayyan® para a primeira seleção. Após a exclusão de 200 duplicatas, 689 registros foram avaliados por título e resumo, sendo eleitos para análise completa do texto, 87. Por fim, 11 estudos foram incluídos para a síntese qualitativa e desses, 6 foram incluídos também para a síntese quantitativa. Em 1.434 pacientes com câncer de cavidade oral tratados por radioterapia de intensidade modulada, 150 desenvolveram osteorradionecrose. A incidências brutas individuais dos estudos variaram de 0 a 20,7%, com tempo médio entre o fim da radioterapia e o diagnóstico de osteorradionecrose de $31,7 \pm 9,7$ meses em um acompanhamento médio de $46,2 \pm 13,1$ meses. Os fatores mais correlacionados ao desenvolvimento da osteorradionecrose foram cirurgia pré-radioterapia (12%), tumores localizados em assoalho bucal ou língua (4%), carcinoma de células escamosas (42%) e mandíbula (80%). A meta-análise dos 6 estudos revelou a incidência acumulada de 8% ($I^2 = 0\%$, $t_2 = 0$, $p = 0,84$). Oito dos 11 artigos incluídos tiveram o risco de viés avaliados como moderado e três como baixo. Podemos concluir que a radioterapia de intensidade modulada foi efetiva na preservação dos ossos da mandíbula e maxila que resultou em um baixo índice de incidência de osteorradionecrose em um sítio de alto risco como a cavidade oral.

Palavras-chave: osteorradionecrose; radioterapia de intensidade modulada; câncer de cavidade oral; incidência; epidemiologia.

ABSTRACT

Silva LAA. *The incidence of osteoradionecrosis in oral cavity cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy (IMRT): a systematic review and meta-analysis. [dissertation].* São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2023.

The reported incidence values of jaw osteoradionecrosis have varied over the past decades. In studies reporting low incidence rates of osteoradionecrosis through the use of radiotherapy techniques that started delivering high radiation doses to the target tumor volume while sparing surrounding healthy tissues, oral cavity cancers are often associated with the majority of cases. This has led to contradictory incidence results, as the presence of mixed cohorts, with cancers in different head and neck locations, provides limited to no specific data for patients with oral cavity cancer. In order to assess the incidence of osteoradionecrosis in oral cavity cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy and the risk factors influencing its development and subsequent cumulative incidence, a systematic review with meta-analysis of the literature registered in the preferred platform for systematic review and meta-analysis under protocol registration CRD42021295524 was conducted. Initially, search strategies were developed for six databases, resulting in 884 articles, which were subsequently imported into the online Rayyan® application for the initial selection. After excluding 200 duplicates, 689 records were evaluated by title and abstract, with 87 selected for full-text analysis. Finally, 11 studies were included for qualitative synthesis, and of those, 6 were also included for quantitative synthesis. Among 1,434 oral cavity cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy, 150 developed osteoradionecrosis. Individual raw incidence rates in the studies ranged from 0 to 20.7%, with a mean time between the end of radiotherapy and osteoradionecrosis diagnosis of 31.7 ± 9.7 months in an average follow-up of 46.2 ± 13.1 months. The factors most correlated with osteoradionecrosis development were pre-radiotherapy surgery (12%), tumors located in the floor of the mouth or tongue (4%), squamous cell carcinoma (42%), and mandibular involvement (80%). Meta-analysis of the 6 studies revealed a cumulative incidence of 8% ($I^2 = 0\%$, $t_2 = 0$, $p = 0.84$). Eight of the 11 included articles had their bias risk assessed as moderate, and three as low. In conclusion, intensity-modulated radiotherapy was effective in preserving the jaw and maxilla bones, resulting in a low incidence of osteoradionecrosis in a high-risk site like the oral cavity.

Keywords: osteoradionecrosis; intensity-modulated radiotherapy; oral cavity cancer; incidence; epidemiology.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Incidências brutas individuais de ORN nos pacientes com CCO tratados por IMRT.....	31
Tabela 2 - Tempo médio de acompanhamento dos casos de CCO e de desenvolvimento de ORN.....	32
Tabela 3 - Causas e local dos casos de ORN	33
Tabela 4 - Fatores de risco para ORN relacionados ao tumor	34
Tabela 5 - Fatores de risco para ORN relacionados ao tratamento: modalidade de tratamento associada com IMRT	35
Tabela 6 - Fatores de risco para ORN relacionados ao tratamento: dose de radiação empregada	35
Tabela 7 - Fatores de risco para ORN relacionados ao paciente	36
Tabela 8 - Avaliação de qualidade e viés em estudos de coorte conforme a NOS ..	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D-RT	Radioterapia Bidimensional
3D-RTC	Radioterapia Conformacional Tridimensional
CAC	Carcinoma Adenoide Cístico
CCO	Câncer(es) de Cavidade Oral
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
Cm ³	Centímetros cúbicos
CP	Cabeça e Pescoço
DNA	Referente ao inglês <i>Desoxyribonuclei acid</i> , traduzido como Ácido desoxirribonucleico
Gy	Gray(s)
ICT	Instituto de Ciência e Tecnologia
IMRT	Referente ao inglês <i>Intensity Modulated Radiotherapy</i> , traduzido como Radioterapia de Intensidade Modulada
NOS	Referente ao inglês, <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> , traduzido como Escala Newcastle-Ottawa
OMM	Ossos da Maxila e Mandíbula
ORN	Osteorradioneecrose
PRISMA	Referente ao inglês, <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i> , traduzido como Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Metanálises;
PROSPERO	Referente ao inglês <i>International Prospective Register of Reviews</i> , traduzido como, Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas;
RT	Radioterapia
TNM	Acrônimo para “Tumor, Linfonodo e Metástase”
Unesp	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 O início da radioterapia.....	15
2.2 Mecanismo de ação da radioterapia	16
2.3 A evolução das técnicas radioterápicas e da entrega de radiação.....	17
2.4 Complicações orais da radioterapia	18
2.5 Osteorradionecrose.....	19
3 PROPOSIÇÃO	21
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	22
4.1 Critérios de elegibilidade	22
4.2 Fonte dos dados e estratégias de busca.....	23
4.3 Seleção dos estudos e extração dos dados	24
4.4 Análise e síntese dos dados.....	26
4.5 Avaliação de qualidade metodológica e risco de viés	27
5 RESULTADOS.....	29
5.1 Seleção dos Estudos.....	29
5.2 Características dos estudos incluídos	31
5.3 Meta-análise da incidência agregada.....	36
5.4 Avaliação de qualidade metodológica e risco de viés	37
6 DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS.....	46
APÊNDICES.....	58
ANEXOS	74

1 INTRODUÇÃO

A radioterapia (RT) é consolidada como uma das modalidades terapêuticas no manejo dos cânceres de cabeça e pescoço (CP), promovendo, seja de forma exclusiva ou combinada com cirurgia e/ou quimioterapia, um efetivo controle local e regional da doença (Kademani et al., 2005; Jham et al., 2008; Willich, 2012; Chen et al., 2013; Kimple, Harari, 2014; Wang et al., 2017; Liao et al., 2021). Contudo, o campo de radiação não engloba apenas o volume tumoral alvo, mas estruturas adjacentes livres de malignidade, o que pode resultar em efeitos teciduais tóxicos, com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, por implicar complicações relacionadas ao tratamento das neoplasias malignas de CP (Tribius et al., 2011; Peng et al., 2012). A mais severa delas é a osteorradionecrose (ORN), uma necrose óssea radioinduzida que comumente acomete os ossos da maxila e mandíbula (OMM) (Wang et al., 2017).

A evolução da abordagem terapêutica no tratamento das malignidades fez com que a taxa de sobrevida dos pacientes aumentasse, graças ao melhor controle da doença (Studer et al., 2007; Rogers et al., 2009; Studer et al., 2012; Chieng et al., 2021). Infortunadamente, a incidência de ORN também cresceu (Boje et al., 2013; Chieng et al., 2021), já que seu risco permanece iminente e progressivo para os pacientes que recebem irradiações envolvendo os ossos ao longo de toda a vida (Marx et al., 1987). As implicações desse aumento têm profundos impactos na qualidade de vida dos pacientes e ao sistema de saúde, como consequência de não haver uma abordagem terapêutica definida e totalmente eficaz para a ORN, debilitando severamente os pacientes por não obter sucesso no controle do quadro e aumentando os custos institucionais (Park et al., 2017; Chieng et al., 2021).

O desenvolvimento da ORN está significativamente associado à técnica de RT e à dose de radiação, fato esse que pode ser elucidado pelos valores de incidência de ORN ao longo das últimas décadas (Lee et al., 2009). As técnicas iniciais de RT entregavam altas doses de radiação que iam além do volume tumoral alvo, englobando também partes dos OMM. Como consequência, os valores de incidência de ORN eram altos, acima dos 50% (Reuther et al., 2003; Gomez et al., 2011; Tsai et al., 2013; Chen et al., 2016; Kubota et al., 2021). Pretendendo reduzir a dose aos tecidos não malignos e limitar a energia de radiação ao alvo tumoral, consideráveis

avanços tecnológicos relacionados à RT foram realizados, tal como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT, do inglês *Intensity Modulated Radiotherapy*), que proporcionou altas doses direcionadas de irradiação ao alvo tumoral, e ainda assim, protegia os tecidos circunjacentes saudáveis (Vergeer et al., 2009; Setton et al., 2012; Lohia et al., 2014). Apesar de alguns estudos demonstrarem redução na incidência da necrose óssea (Caparrotti et al., 2017; Moon et al., 2017; Strojjan et al., 2017), outros não observam redução significativa quando comparada a tecnologias anteriores (Maesschalck et al., 2016; Kubota et al., 2021; Liao et al., 2021).

O conflito presente nesses estudos pode ser explicado pela multifatoriedade envolvida na ocorrência da ORN, da qual, a localização do tumor é um dos fatores mais relevantes (Maesschalck et al., 2016; Kubota et al., 2021; Liao et al., 2021). Dentre as neoplasias malignas de CP, os cânceres de cavidade oral (CCO) são os mais prevalentes, além do sítio com maior risco para desenvolvimento de ORN devido à proximidade aos OMM, visto que parte da energia de irradiação direcionada aos CCO, geralmente são incorporadas por esses ossos, culminando em maior campo de envolvimento e maior dose associada do que qualquer outra localização na região de CP, ainda que com o uso da IMRT (Kuhnt et al., 2016; Liao et al., 2021).

Mesmo nos poucos estudos que reportam baixos valores de incidência de ORN através do uso dessa técnica, os CCO frequentemente estão atrelados a maior parte dos casos, tornando a realidade dos resultados de incidência contraditórios, uma vez que a presença de coortes mistas, com cânceres em diferentes localizações de CP, dão poucos ou nenhum dado específico para os pacientes com CCO (Owosho et al., 2017; Wang et al., 2017; Kubota et al., 2021).

Fica evidente que mesmo com todo o avanço gerado pela IMRT, o real benefício na redução da incidência e do risco da ORN em pacientes CCO sob essa modalidade radioterápica ainda precisa ser esclarecido, o que permitirá elucidar e minimizar os potenciais fatores de risco associados, ajudando a prevenir a ORN e melhorar o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes com CCO. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi definir a incidência de desenvolvimento de ORN dos maxilares após o tratamento com IMRT para CCO e avaliar os fatores de risco correlacionados, através da realização de uma revisão sistemática da literatura.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O início da radioterapia

Há mais de 100 anos, o professor de física alemão, Wilhelm Conrad Röntgen, apresentou o que mais tarde seria um dos momentos mais importantes da história da ciência: a palestra intitulada “*Concerning a New Kind of Ray*” (Em relação a um novo tipo de raio), revelando a descoberta de um novo tipo de raio, que ele denominou de “Raios-X”. As mais diversas áreas do conhecimento foram revolucionadas por essa descoberta, dentre elas a medicina, com a utilização desse recurso para a visualização de estruturas anatômicas a partir de imagens e para o tratamento de cânceres (American Cancer Society, 2014). A utilização dos raios x para a terapêutica oncológica iniciou-se pouco tempo após o anúncio de sua descoberta, quando, a pedido do médico Reuben Ludlam, a companhia Emil Herman Grubbé desenvolveu um tubo a vácuo para a aplicação dos raios em sessão única, por cerca de uma hora, em uma paciente portadora de câncer de mama (Grubbé, 1933).

O entusiasmo da nova descoberta promoveu diversos estudos voltados à área, principalmente em relação aos fenômenos da radioatividade e às fontes naturais de radiação, culminando em 1898 na descoberta do elemento Rádium pelo célebre casal Maria Sklodowska-Curie e Pierre Curie (Becquerel, Curie, 1901). Com as novas duas fontes de radiação recém descobertas, o número de pesquisas com o tema no campo da medicina cresceu exponencialmente (Lawrence, Livingston, 1932).

Inicialmente, o emprego dessa radiação era feito por dispositivos externos ao corpo do paciente, que irradiavam raios com baixa energia de emissão e pouco poder de penetração tecidual, limitando o tratamento radioterápico apenas a neoplasias superficiais (Buschke, 1969). Com o intuito de tratar tumores profundos e aumentar a eficácia da terapia, novas fontes emissoras de raios de alta energia de emissão e penetração foram desenvolvidas (Lawrence, Livingston, 1932). Contudo, nesse período, o planejamento de dose e localização do tumor não era realizado, sendo demandadas altas doses em amplas áreas, que, ao invés de proporcionar melhores resultados terapêuticos, geravam elevados números de casos de efeitos colaterais

pós-RT. Ficava evidente que as propriedades e mecanismos de ação da RT careciam de conhecimentos mais profundos (Lederman, 1981). A partir desse fato, os estudos posteriores voltaram as atenções em compreender a interação biológica da radiação.

2.2 Mecanismo de ação da radioterapia

As células, em uma condição homeostática, têm mecanismos próprios de multiplicação e renovação, controlados e regulados por estímulos fisiológicos e pelos grupos celulares aos quais pertencem. O que ocorre com as células neoplásicas malignas é que há uma capacidade anormal e descontrolada de proliferação celular, sofrendo alterações em seus mecanismos regulatórios de multiplicação e metabolismo, resultando numa autonomia de crescimento independente dos estímulos fisiológicos. Isso leva à destruição de órgãos e tecidos e à possibilidade de migração para outras regiões do corpo. (Brasileiro-Filho, 2016; Kumar et al., 2016). O foco da RT é mitigar esse potencial exacerbado de crescimento e controlar a evolução da doença.

Para que consiga desempenhar seu papel terapêutico, a radiação pode ser entregue de maneira externa, na qual a fonte de radiação está fora do corpo do paciente, modalidade também denominada de teleterapia, ou de maneira interna, na qual o emissor de radiação (geralmente fontes naturais de radiação) é colocado no interior do tumor que deve ser tratado, modalidade também denominada como braquiterapia (Gianfaldoni et al., 2017). Independentemente da localização da fonte, a emissão atinge o ácido desoxirribonucleico (DNA) das células neoplásicas, causando danos totais ou parciais, que as tornam incapazes de se reparar, inviabilizando sua capacidade de replicação e induzindo sua morte, controlando, dessa forma, o crescimento tumoral (Marx et al., 1987; Jham et al., 2008).

Esses danos podem ocorrer por meio de diferentes mecanismos que dependem da intensidade de transferência de energia. Irradiações de alta transferência de energia (prótons, nêutrons e partículas alfas) causam danos ao DNA de modo direto, enquanto, nas irradiações de baixa transferência de energia (fótons de raios-x e elétrons), a radiação interage excitando ou ionizando as moléculas de

água, resultando na produção de radicais livres, e na ação de modo indireto (Ying, 2001; Kowalski et al., 2002; Devita Jr et al., 2021).

2.3 A evolução das técnicas radioterápicas e da entrega de radiação

Para contornar os problemas referentes aos efeitos tóxicos da RT, inicialmente foi desenvolvido um planejamento baseado na utilização de imagens bidimensionais, a chamada radioterapia bidimensional (2D-RT). Por não considerar profundidade do volume tumoral alvo e não possuir dispositivo limitador de feixes, o colimador, volumes adjacentes além do alvo tumoral eram irradiados por altas doses, o que acabava promovendo efeitos tóxicos pós tratamento (Robinson et al., 1992; ICRU, 1993; Crosby et al., 1998). Notou-se a necessidade de realizar minucioso planejamento terapêutico, levando em consideração a localização do tumor, a dose de radiação emitida e seu fracionamento (Gianfaldoni et al., 2017).

Entendendo as limitações da técnica anterior, no início dos anos 80, foi adotado ao planejamento o exame de tomografia computadorizada, disponibilizando a avaliação da profundidade do volume alvo. Com o conhecimento espacial do tumor, pode-se distribuir valores de dose mais adequados à região, consequentemente melhorando o controle dos efeitos colaterais. Emergia, a partir daí, uma nova técnica, a radioterapia conformacional tridimensional (3D-RTC) (Drzymala et al., 1991; ICRU, 1999).

A 3D-RTC beneficiou-se muito da revolução tecnológica que ascendeu na década de 90, incrementando características que resultaram no desenvolvimento de um novo tipo de RT tridimensional, a IMRT. Diferentemente da 3D-RTC, a IMRT utiliza um colimador multilâminas que permite modular a intensidade dos feixes de radiação emitidos, fornecendo doses maiores ao volume tumoral alvo e doses mais brandas aos tecidos adjacentes sadios, incrementando melhoria nos resultados do controle da malignidade e diminuindo ainda mais os efeitos colaterais pós-RT. Essa técnica difundiu-se por todo o mundo e hoje é a principal modalidade radioterápica utilizada para os mais diversos tipos de cânceres, inclusive os CCO (ICRU, 2010).

2.4 Complicações orais da radioterapia

Dentre os sítios mais frequentes de desenvolvimento de neoplasias malignas em CP, a cavidade oral é o mais comum. A cavidade oral é composta por múltiplas estruturas, tais como os lábios, os dois terços anteriores da língua, o assoalho bucal, o palato duro, as gengivas e a mucosa jugal (Lapeyre et al., 2022). Cerca de 90% das neoplasias que ocorrem na cavidade oral correspondem ao Carcinoma de Células Escamosas (CCE), o 6º tipo de câncer mais comum no mundo (Ettinger et al., 2019). O CCE em cavidade oral não possui nenhum agente etiológico único definido ou aceito como causador, mas diversos fatores etiológicos, estando eles combinados ou não. Para os lábios, o principal fator de risco é a radiação ultravioleta, enquanto para as demais subestruturas da cavidade oral, os dois mais importantes fatores são o tabaco e o álcool, que são dose dependentes, e quando associados, têm efeito sinérgico. A população de pele branca, do sexo masculino e na faixa etária dos 50 aos 70 anos de idade é a mais prevalente (Lapeyre et al., 2022; WHO, 2022).

O tratamento das malignidades nessa região consiste tradicionalmente na cirurgia em conjunto ou não à RT e/ou à quimioterapia (Ettinger et al., 2019), contudo, para decidir a modalidade terapêutica a ser utilizada, leva-se em conta características relacionadas ao paciente, como a idade, a condição de saúde geral e comorbidades, e características relacionadas ao tumor, como o tamanho e localização, apresentação clínica, característica histológica pré e pós cirurgia, estágio tumoral, e principalmente, o estadiamento TMN (sistema correspondente ao acrônimo para tumor, linfonodo e metástase, utilizado para classificar a extensão de disseminação do câncer) (Lapeyre et al., 2022; WHO, 2022). Analisadas essas características e julgado indicado, as neoplasias malignas em cavidade oral podem ser tratadas por RT, seja pela habitual associação à cirurgia, ou de modo exclusivo. Por mais que o objetivo seja atingir as células malignas, muitas vezes a entrega de radiação não é exclusiva aos tecidos neoplásicos, mas também aos tecidos normais próximos à região tumoral, resultando em sequelas tóxicas que clinicamente se evidenciam de forma aguda, durante o tratamento ou em até 90 dias posteriores, ou de maneira crônica, após o prazo de 3 meses da conclusão da terapia (Strojan et al., 2017; de Ruyscher et al., 2019). As complicações orais agudas incluem a mucosite, alterações neurosensoriais como

alterações de paladar, xerostomia, odinofagia, periodontopatias, infecções como candidíase e herpes. As crônicas incluem cáries de radiação, fibrose do tecido subcutâneo, trismo e a ORN, a mais severa dentre essas complicações (Epstein et al., 2012; Strojan et al., 2017; de Ruyscher et al., 2019).

2.5 Osteorradionecrose

A ORN possui uma série de definições propostas, mas hoje a mais amplamente aceita e utilizada é “uma necrose óssea radioinduzida, no aspecto de uma lesão em mucosa ou osso, ocorrendo espontaneamente, ou após um trauma, e que persiste sem cura por três meses ou mais, na ausência de neoplasia local persistente ou recorrente” (Marx, 1983; Marx et al., 1987; Chronopoulos et al., 2015).

O desenvolvimento dessa condição ainda não é totalmente compreendido; resulta de uma somatória de eventos. O osso em homeostase, tem seu processo regulatório exercido basicamente pelos osteócitos, osteoblastos e pela microvascularização medular. A radiação induz a produção de espécies reativas de oxigênio, que causam danos aos osteócitos e osteoblastos, levando à diminuição da população celular, ao endotélio, gerando alterações funcionais da microvascularização, e desequilibrando e superativando a função dos fibroblastos. Isso torna as lacunas medulares preenchidas por tecido fibroso, reduzindo a estrutura óssea. A hipocelularidade, a interrupção da oferta sanguínea ao osso e a fibrose, leva à morte das células por hipóxia, apoptose, isquemia e destruição da matriz óssea. Com menos sangue, menos células e um tecido fibrosado, a capacidade de cicatrização estará severamente comprometida, e qualquer injúria ao osso levará à necrose pela falta de resposta (Marx, 1983; Delanian, Lefaix, 2004). Uma vez instalada essas alterações, os processos patológicos (hipocelularidade, hipovascularização, fibrose) serão contínuos ao longo do tempo, e a necrose podendo ser desencadeada em qualquer momento, seja por algum trauma na região, ou espontaneamente (Marx et al., 1987).

Diversos fatores de risco estão envolvidos no desenvolvimento da ORN. Fatores de risco relacionados ao tumor, ao tratamento e ao paciente podem estar

atuando exclusivamente ou concomitantemente. Os fatores relacionados ao tumor abrangem sua localização, o tipo da neoplasia maligna, estadiamento, estágio tumoral, gradação histológica, proximidade aos OMM e invasão óssea pelo tumor. Os relacionados ao tratamento compreendem o tipo de tratamento empregado (cirurgia, RT e/ou quimioterapia), modalidade radioterápica, dose total irradiada, dose por fração, tempo de tratamento, esvaziamento cervical e volume ósseo irradiado. Por fim, nos fatores relacionados ao paciente, sexo, idade, condição de higiene oral, tabagismo, etilismo, comorbidades, extrações dentárias pré ou pós RT e a ausência de um ou mais elementos influenciam na susceptibilidade de desenvolvimento da ORN (Glanzmann, Grätz, 1995; Reuther et al., 2003; Monnier et al., 2011; Tsai et al., 2013; Chen et al., 2016; Studer et al., 2016; Owosho et al., 2017). Dentre todos esses fatores, alguns são modificáveis e outros não modificáveis (Moon et al., 2017).

A realização do diagnóstico dessa condição pode ser desafiadora devido à falta de consenso em relação à definição, etiopatogênese, e às características clínicas e radiográficas. Atualmente, considera-se como critérios diagnósticos para ORN ter sido submetido à radiação; exposição óssea com ou sem lesão circundante da mucosa; evidência radiográfica de destruição óssea; inexistência de tendência de recorrência do tumor (Owosho et al., 2015).

O variado espectro de manifestações clínicas exibido pela ORN tem em seus estágios iniciais, a maior parte dos casos assintomáticos, denotando mucosa intacta, ou exibindo mucosa ulcerada, com a exposição de osso desvitalizado. Conforme progride, a exposição do osso pode formar sequestros, fístulas orocutâneas com drenagem de pus, odor fétido, associados a sintomas neurológicos sensoriais, como disestesia, anestesia e dor neuropática, e a trismo, disfonia, disgeusia, disfagia. Essa infecção local pode disseminar, tornando-se uma infecção sistêmica (Epstein et al., 1987; Mücke et al., 2011, 2012).

Os exames de imagem auxiliam na detecção da ORN; dentre eles, radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintilografia óssea. Assim como os aspectos clínicos iniciais, radiograficamente não demonstra alterações detectáveis. Conforme evolui clinicamente, pode-se verificar alterações radiográficas que vão desde áreas osteolíticas mal definidas com destruição cortical e perda do trabeculado ósseo, até diminuição da densidade óssea local com a presença de sequestros ósseos centrais (Brandão et al., 2021).

3 PROPOSIÇÃO

A proposta deste estudo foi avaliar a incidência de ORN em pacientes com CCO tratados com a IMRT e os fatores de risco que influenciam no desenvolvimento nesse sítio, por meio de uma revisão sistemática da literatura.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Para realização da presente revisão sistemática, utilizou-se como guia as diretrizes do Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA) (Page et al., 2021), sendo submetida e aprovada na plataforma Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PROSPERO), com obtenção de registro de protocolo CRD42021295524 (Anexo A). Baseando-se na estratégia PECOS (Acrônimo do inglês para *population, exposure, comparability, outcome, study*), foi elaborada a pergunta de pesquisa: “Qual a incidência de ORN em pacientes com câncer oral tratados com a IMRT?”, na qual P representa pacientes com câncer oral; E representa tratamento com RT de intensidade modulada (IMRT); O representa desenvolvimento de ORN; S representa estudos de coorte. Esta revisão não teve um grupo de comparação.

4.1 Critérios de elegibilidade

Dentre os critérios para a eleição dos trabalhos, foram definidos como critérios de inclusão:

- a) pacientes com CCO;
- b) emprego da IMRT como tratamento curativo exclusivo ou adjuvante envolvendo mandíbula, maxila ou ambos;
- c) desenvolvimento de ORN ocorrendo a partir do tratamento com IMRT;
- d) acompanhamento médio igual ou superior a 24 meses;
- e) estudos de coorte.

Estudos foram excluídos ao conter um destes critérios em relação ao tipo de estudo:

- a) revisões de literatura;
- b) relatos ou série de casos;
- c) carta ao editor;
- d) comentários;
- e) resumos;

em relação à doença e/ou ao tratamento:

- a) cânceres que não sejam localizados em cavidade oral;
- b) indivíduos que tratados ou não com IMRT, tiveram outro desfecho que não a ORN;
- c) indivíduos tratados por braquiterapia;
- d) indivíduos reirradiados;
- e) indivíduos tratados paliativamente;
- f) acompanhamento médio menor que 24 meses.

4.2 Fonte dos dados e estratégias de busca

Para obter os estudos primários a serem utilizados nesta revisão sistemática, inicialmente foram definidas as bases de dados eletrônicas que seriam utilizadas, sendo elas: PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), EMBASE, Web of Science (WOS), Scopus e busca em base de dados na literatura cinzenta por meio da base MedRxiv, todas sem restrição de idioma ou data de publicação.

Durante os meses de fevereiro a março de 2022, foram criadas estratégias de busca utilizando os descritores indexados para cada uma das bases de dados, em conjunto com diferentes estratégias de busca concomitantemente por dois avaliadores independentes (Apêndice A).

Foi criado um “alerta de busca” com a estratégia de busca nas bases de dados PubMed, BVS, EMBASE, WOS e Scopus, atualizada mensalmente até maio de 2023.

4.3 Seleção dos estudos e extração dos dados

Os resultados gerados pelas buscas de alta sensibilidade foram extraídos e transportados para o aplicativo online Rayyan, que semiautomatiza a seleção dos artigos. No primeiro momento, foram excluídas as duplicatas para, em seguida, realizar a execução da análise e seleção. Os pares de revisores avaliaram de forma independente e cega os títulos e resumos, selecionando os estudos através do aplicativo Rayyan, de acordo com os critérios de elegibilidade relatados no item 4.1 (Critérios de elegibilidade). Dissensos foram resolvidos por um terceiro revisor.

Os potenciais estudos selecionados na primeira etapa foram lidos e analisados minuciosamente por completo pelos pares de revisores, também de modo independente e cego. Os trabalhos que preencheram os critérios de elegibilidade foram incluídos, enquanto os que não preencheram foram excluídos, com os motivos relatados (Apêndice B). A lista de referência dos artigos selecionados também foi verificada em busca de citações relevantes para serem incluídas nas sínteses.

Os dados extraídos julgados pertinentes consistiram em:

a) informações gerais básicas:

- título;
- autor;
- ano de publicação;
- revista;
- país do primeiro autor;
- país do estudo;
- cidade do estudo;
- centro de estudo;
- DOI;
- desenho da coorte;

b) dados gerais e específicos referentes à ORN:

- tamanho da amostra;
- homens e mulheres na amostra;
- número de casos de CCO na amostra do estudo;
- pacientes totais tratados com outra modalidade radioterápica e totais tratados com IMRT;
- casos totais de ORN;
- casos de ORN tratados com outra modalidade radioterápica e de tratados com IMRT;
- localização dos cânceres dos casos de ORN tratados com outra modalidade radioterápica e dos tratados com IMRT;
- fator causal;
- localização;
- tempo geral de desenvolvimento geral e específico e grau da ORN dos pacientes com CCO tratados com IMRT;
- follow-up do estudo;

c) dados dos fatores de risco para ORN relacionados ao tumor dos pacientes com CCO tratados com IMRT:

- subsítio oral;
- tipo;
- estadiamento TNM;
- estágio;
- gradação histológica;
- proximidade aos OMM e invasão óssea do câncer;

d) dados dos fatores de risco para ORN relacionados ao tratamento com IMRT dos pacientes com CCO:

- casos de ORN em que o CCO foi tratado com IMRT, cirurgia e/ou quimioterapia;

- dose total média, mediana e fracionada empregada no CCO dos pacientes com ORN;
- volume mandibular irradiado dos casos de CCO com ORN;
- tempo de tratamento do CCO dos pacientes com ORN;
- esvaziamento cervical dos pacientes com CCO com ORN;

e) dados dos fatores de risco para ORN relacionados aos pacientes com CCO tratados com IMRT:

- número de homens, mulheres, tabagistas, etilistas, extrações pré-RT, extrações pós-RT, dentados, parcialmente dentados, edêntulos;
- idade média;
- cor de pele;
- condição de saúde bucal;
- número e tipos de comorbidades dos pacientes com ORN tratados com IMRT para CCO.

Quando os detalhes relacionados aos métodos ou resultados não estavam disponíveis ou eram pouco claros, contatamos os autores do estudo para obter informações adicionais via correio eletrônico. Desacordos durante a segunda etapa de seleção e/ou na extração dos dados foram resolvidos por discussão ou, quando necessário, avaliação do terceiro revisor.

4.4 Análise e síntese dos dados

Para a síntese qualitativa, os dados dos estudos eleitos foram dispostos em uma tabela padronizada elaborada no programa Microsoft Office Excel, na qual os valores expressos em mediana foram convertidos para média, de acordo com estudo de Wan et al. (2014). Para cada pesquisa, a taxa de incidência foi apresentada conforme reportada. Quando os valores não foram expostos, utilizou-se os dados

brutos para calcular a estimativa, considerando o número de eventos ORN em relação ao total de casos CCO tratados por IMRT.

Para a síntese quantitativa, executou-se uma meta-análise usando os pacotes “meta” do *software* estatístico R Studio (versão 3.4.4; Studio Team, Boston, Massachussets, EUA), por meio da função “metaprop”, para obter estimativas combinadas de incidência entre os estudos, adotando-se intervalos de confiança de 95% (IC). Levando em consideração a variância (t^2) e possível heterogeneidade intra e inter estudos, assumiu-se modelos de efeitos aleatórios para a análise. A heterogeneidade estatística entre os estudos incluídos foi avaliada usando o teste *Cochran Q* e o teste de inconsistência I^2 (Higgins et al., 2011) para quantificar a proporção de inconsistência observada, nos quais valores superiores a 50% são considerados indicativos de alta heterogeneidade. A identificação de possíveis fontes de heterogeneidade também foi investigada por análise de sensibilidade, por meio de exclusões de estudos ao identificar influências na incidência agregada. *Forest plots* foram usados como ferramenta visual para exibir os resultados e sínteses individuais.

4.5 Avaliação de qualidade metodológica e risco de viés

Da mesma forma que nas etapas anteriores, a qualidade dos estudos incluídos foi conduzida por dois avaliadores independentes, utilizando-se para isso a Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa (NOS) (anexo B) para estudos de coorte, auxiliado de seu manual de preenchimento (anexo C). Essa escala avalia a qualidade metodológica e o risco de viés por meio de pontuações dadas aos estudos incluídos na revisão sistemática. A escala contém três categorias e nove itens, sendo divididos da seguinte forma:

- a) categoria seleção, possui quatro itens, cada um deles recebendo no máximo 1 ponto, o que totaliza um máximo de 4 pontos, sendo estes:
 - representatividade do grupo exposto;
 - seleção do grupo não exposto;

- avaliação da exposição e;
- desfecho de interesse não estava presente no início do estudo.

b) categoria comparabilidade, contém apenas o item que pode receber no máximo 2 pontos, o mesmo teto para sua categoria, sendo:

- comparação das coortes para variáveis de confusão.

c) categoria desfecho, são conferidos o máximo de 1 ponto para cada, totalizando o máximo de 3 pontos possui os itens:

- avaliação do desfecho;
- acompanhamento suficiente e;
- acompanhamento adequado.

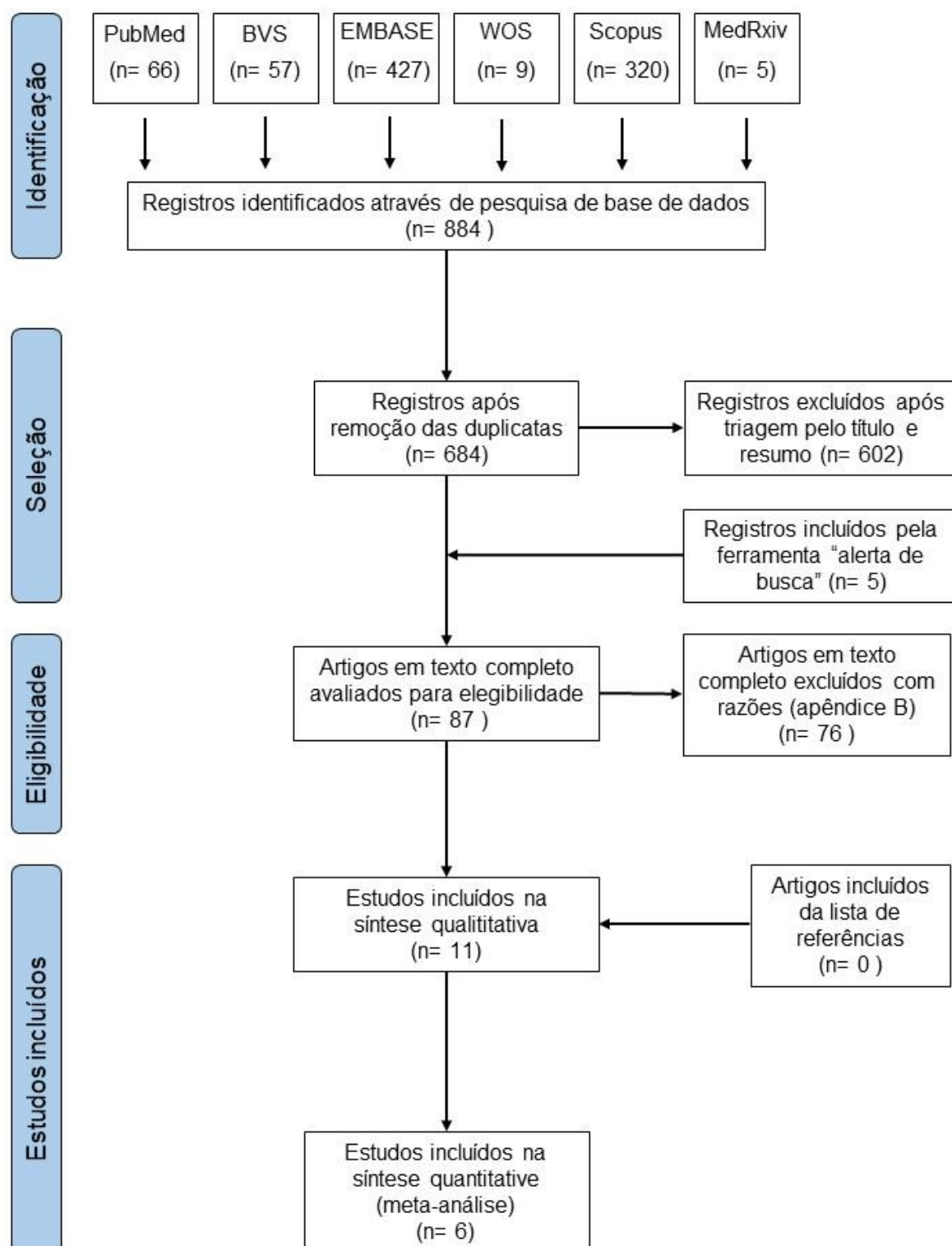
Quando trabalhos recebem de 9 (pontuação máxima) a 7 pontos, são considerados de alta qualidade e baixo risco de viés; entre 6 e 5, qualidade e risco de viés moderado; igual ou abaixo de 4, a qualidade é baixa e o risco de viés alto (Wells et al., 2009). Desconformidades foram resolvidas primeiro por discussão, e quando necessitou, por consulta a um terceiro revisor.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos Estudos

A buscas nas bases de dados resultaram em 884 artigos, que seguida da exclusão de duplicatas, situou-se em um total de 684 estudos para análise de título e resumo. Foram considerados relevantes para análise completa do texto 87 registros, sendo que desses, 11 foram incluídos para esta revisão e 76 excluídos devido às seguintes razões: apenas resumo disponível (n= 27); coorte não incluiu casos de CCO (n= 17); acompanhamento médio menor que 24 meses (n= 8); não responde a pergunta de pesquisa (n= 13); coorte incluiu pacientes que já tinham ORN (n= 4); coorte incluiu pacientes paliativos (n= 1); coorte incluiu pacientes tratados por braquiterapia (n= 1); coorte incluiu pacientes reirradiados (n= 1); duas ou mais das razões relatadas acima (n= 4) (Apêndice B). O fluxograma para a seleção de estudos adaptado das diretrizes PRISMA é exposto na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos (adaptado das diretrizes PRISMA)



Fonte: Elaborada pelo autor a partir das recomendações de Page et al. (2021).

5.2 Características dos estudos incluídos

Os artigos incluídos variaram entre os anos de 2009 a 2023, sendo todos coortes retrospectivas, distribuídos geograficamente na Bélgica (n= 1), nos Estados Unidos da América (n= 6), na Finlândia (n= 1), na Holanda (n= 1) e na Suíça (n= 2).

De uma amostra total de 3.178 pacientes, 1.439 possuíam CCO, sendo que desses, 1.434 foram tratados por meio da IMRT e 150 desenvolveram ORN. As incidências brutas individuais dos estudos variaram entre 0 a 20,7% (Tabela 1).

Tabela 1 – Incidências brutas individuais de ORN nos pacientes com CCO tratados por IMRT

Ano	País do Estudo	Autor	Amostra Total	Casos de CCO	CCO tratados por IMRT	ORN em CCO tratados por IMRT	Incidência (%)
2009	EUA	Gomez et al.	35	35	35	2	5,7%
2011	EUA	Gomez et al.	168	36	36	2	5,8%
2011	EUA	Sher et al.	42	42	42	2	4,8%
2012	Suíça	Geretschläger et al.	53	53	53	3	5,7%
2016	Suíça	Studer et al.	715	202	202	19	9,4%
2017	EUA	Owosho et al.	1023	299	299	12	4%
2017	EUA	Quinlan-Davidson et al.	289	289	289	20	6,9%
2019	Bélgica	Willaert et al.	238	9	4	0	0%
2022	Holanda	Möring et al.	227	227	227	46	20,3%
2022	Finlândia	Ranta et al.	233	92	92	19	20,7%
2023	EUA	Wu et al.	155	155	155	25	16,1%

Legenda: Abreviações - CCO, Câncer de Cavidade Oral; EUA, Estados Unidos da América; IMRT, Radioterapia de intensidade modulada; ORN, Osteorradionecrose.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O tempo médio de acompanhamento foi de 46,2±13,1 meses, com o surgimento desses casos expresso por apenas 4 estudos, ocorrendo em um de tempo médio de 31,7±9,7 meses entre o fim do emprego da radiação e o surgimento da ORN (Tabela 2).

Tabela 2 - Tempo médio de acompanhamento dos casos de CCO e de desenvolvimento de ORN

Ano	Autor	Tempo Médio de Acompanhamento (Meses)	Tempo Médio para Desenvolvimento da ORN (Meses)
2009	Gomez et al.	38,3±17,4m.	31,5±0,8m.
2011	Gomez et al.	41,3±16,6m.	31,5±0,8m.
2011	Sher et al.	25,2±5,5m.	NR
2012	Geretschläger et al.	30,9±9,3m.	NR
2016	Studer et al.	38±NRm.*	20±NRm.*
2017	Owosho et al.	62,4±21,1m.	43,7±27,5m.
2017	Quinlan-Davidson et al.	62,5±31,2m.	NR
2019	Willaert et al.	44,4±NRm.*	S/C
2022	Möring et al.	49.6±25.8m.	NE
2022	Ranta et al.	51,7±NRm.*	NR
2023	Wu et al.	64,2±35,8m.	NE

Legenda: * Dados não convertidos, já apresentados em média.

Abreviações - m., Meses; ORN, Osteorradionecrose; NE, Não especificado; NR, Não reportado; S/C, Sem casos de ORN.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O desenvolvimento da necrose ocorreu prevalentemente na mandíbula (80% dos casos de ORN), havendo 4 casos na maxila e 1 caso em arco zigomático. Desses, apenas 2 estudos identificaram e atribuíram causas à necrose óssea. Quando específicas, as causas foram relacionadas à cirurgia pré-RT em 12% dos casos totais de ORN, e à extração pós-RT em 1,3%. Por outro lado, 7,4% dos casos ocorreram de maneira espontânea, sem que uma causa fosse identificada (Tabela 3).

Tabela 3 - Causas e local dos casos de ORN

Ano	Autor	Total de Casos de ORN em CCO por IMRT	ORN de Causa Específica	ORN de Causa Espontânea	Local da ORN
2009	Gomez et al.	2	NR	NR	Mandíbula
2011	Gomez et al.	2	NR	NR	Mandíbula
2011	Sher et al.	2	NR	NR	NR
2012	Geretschläger et al.	3	NR	NR	NR
2016	Studer et al.	19	18/19 (12%) cirurgia pré-RT	1/19 (0,7%)	Mandíbula
2017	Owosho et al.	12	2/12 (1,3%) extração pós-RT	10/12 (6,7%)	Mandíbula
2017	Quinlan-Davidson et al.	20	NR	NR	NR
2019	Willaert et al.	0	S/C	S/C	S/C
2022	Möring et al.	46	NE	NE	Mandíbula (41/46), Maxila (4/46), Arco zigomático (1/46)
2022	Ranta et al.	19	NR	NR	Mandíbula
2023	Wu et al.	25	NE	NE	Mandíbula

Legenda: Abreviações - CCO, Câncer de Cavidade Oral; IMRT, Radioterapia de intensidade modulada; ORN, Osteorradioneecrose; NE, Não especificado; NR, Não reportado; S/C, Sem casos de ORN.

Fonte: Elaborada pelo autor

Em 2 dos 11 artigos, a maior parte dos subsítios orais dos cânceres dos pacientes que desenvolveram ORN foi em língua e no assoalho bucal (4% dos casos totais de ORN em ambos) e uma pequena proporção em gengiva e mucosa bucal (0,7% dos casos em ambos). Dos 11 artigos incluídos, 6 demonstraram que o tipo de CCO mais frequente foi o CCE, que correspondeu a 63 dos 150 casos (42%). Em apenas um desses seis artigos houve outro tipo de CCO, 1 caso de carcinoma adenoide cístico (CAC) (1%). Nenhuma das pesquisas abordou sobre a invasão óssea pelo tumor nos casos de ORN (Tabela 4).

Tabela 4 - Fatores de risco para ORN relacionados ao tumor

Ano	Autor	Total de Casos de ORN em CCO por IMRT	Subsítio Oral do Câncer	Tipo do CCO	Invasão Óssea pelo Tumor
2009	Gomez et al.	2	NR	CCE (2/2)	NR
2011	Gomez et al.	2	Assoalho Bucal (2/2)	NE	NR
2011	Sher et al.	2	NR	CCE (2/2)	NR
2012	Geretschläger et al.	3	NE	CCE (3/3)	NR
2016	Studer et al.	19	NR		NR
2017	Owosho et al.	12	Assoalho bucal (4/12), Língua (6/12), Gengiva (1/12) Mucosa jugal (1/12)	CCE (11/12) CAC (1/12)	NR
2017	Quinlan-Davidson et al.	20	NE	CCE (20/20)	NR
2019	Willaert et al.	0	S/C	S/C	NR
2022	Möring et al.	46	NE	NE	NE
2022	Ranta et al.	19	NR	NR	NR
2023	Wu et al.	25	NE	CEC (25/25)	NR

Legenda: Abreviações - CAC, Carcinoma Adenoide Cístico; CCO, Câncer de Cavidade Oral; CCE, Carcinoma de Células Escamosas; IMRT, Radioterapia de intensidade modulada; ORN, Osteorradionecrose; NE, Não especificado; NR, Não reportado; S/C, Sem casos de ORN.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A IMRT foi principalmente utilizada como tratamento adjuvante, associada a outras modalidades de tratamento em 8 dos 11 estudos. Em sua maioria, foi combinada à cirurgia, havendo um estudo que também reportou associação de ambas modalidades à quimioterapia. A IMRT e a quimioterapia foram implementadas em conjunto como tratamento em apenas um dos 8 artigos (Tabela 5). As doses terapêuticas médias empregadas associadas ao quadro de ORN variaram entre 51,8 a 66 Gy, em frações de 2Gy por sessão de terapia. A irradiação do volume mandibular foi relatada em 2 artigos, com variação entre 2,6 e 87 cm³ (Tabela 6).

Tabela 5 - Fatores de risco para ORN relacionados ao tratamento: modalidade de tratamento associada com IMRT

Ano	Autor	Total de Casos de ORN em CCO por IMRT	Momento de Administração da RT	Cirurgia+IMRT	Químio+IMRT	Cirurgia + Químio + IMRT	Abordagem Cirúrgica Empregada
2009	Gomez et al.	2	Adjuvante (2/2)	2/2	0/2	0/2	Ressecção tumoral (2/2)
2011	Gomez et al.	2	Adjuvante (2/2)	1/2	0/2	1/2	NR
2011	Sher et al.	2	Adjuvante (1/2), Curativo (1/2)	1/2	1/2	0/2	Ressecção tumoral (1/2)
2012	Geretschläger et al.	3	Adjuvante (3/3)	3/3	0/3	NE	NE
2016	Studer et al.	19	Adjuvante (18/19), Curativo (1/19)	15/19	NE	NE	NE
2017	Owosho et al.	12	NE	NR	NR	NR	NR
2017	Quinlan-Davidson et al.	20	Adjuvante (20/20)	20/20	NE	NE	NR
2019	Willaert et al.	0	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
2022	Möring et al.	46	Adjuvante (46/46)	46/46	0/46	0/46	NE
2022	Ranta et al.	19	NE	NE	NE	NE	NR
2023	Wu et al.	25	Adjuvante (25/25)	25/25	0/25	NE	NE

Legenda: Abreviações - IMRT, Radioterapia de intensidade modulada; NE, Não especificado; NR, Não reportado; S/C, Sem casos de ORN.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 6 - Fatores de risco para ORN relacionados ao tratamento: dose de radiação empregada

Ano	Autor	Total de Casos de ORN em CCO por IMRT	Dose Total Média	Dose por Fração	Volume Mandibular Irradiado
2009	Gomez et al.	2	62,4±2,5 Gy	2 Gy	NE
2011	Gomez et al.	2	63±5,1 Gy	2 Gy	76.9 (66.8 - 87) cm ³
2011	Sher et al.	2	65,5±1,4 Gy	NE	NR
2012	Geretschläger et al.	3	66±2,6 Gy	2 Gy	NR
2016	Studer et al.	19	66±2,2 Gy	2 Gy	6.9 (11.9 - 2.6) cm ³
2017	Owosho et al.	12	58,3±4,8 Gy	NR	NR
2017	Quinlan-Davidson et al.	20	51,8±10,7 Gy	2 Gy	NR
2019	Willaert et al.	0	65,5±3,5 Gy	NR	NR
2022	Ranta et al.	19	63,7±5,3 Gy	2 Gy	NR
2022	Möring et al.	46	60,3±1,6 Gy	2 Gy	NE
2023	Wu et al.	25	61,7±0,8 Gy*	2 Gy	NR

Legenda: * Dados não convertidos, já apresentados em média

Abreviações - cm³, centímetros cúbicos; Gy, gray(s); NE, Não especificado; NR, Não reportado.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O registro de hábitos e comorbidades dos pacientes que desenvolveram ORN foi realizado em 1 dos 11 estudos eleitos. O tabagismo e o etilismo foi presente em 10 dos 150 pacientes (6,7%), enquanto a diabetes foi reportada em 1 paciente. 3 das 11 pesquisas incluídas indicaram o número de exodontias nos casos de ORN. Extrações pré-RT ou pós-RT foram feitas em 2 (1,3%) e 32 (21,3%) dos 150 pacientes, respectivamente (Tabela 7).

Tabela 7 - Fatores de risco para ORN relacionados ao paciente

Ano	Autor	Total de Casos de ORN em CCO por IMRT	Tabagismo	Etilismo	Comorbidades	Extrações Pré-RT	Extrações Pós-RT
2009	Gomez et al.	2	NR	NR	NR	NR	NR
2011	Gomez et al.	2	NR	NR	NR	0/2	0/2
2011	Sher et al.	2	NR	NR	NR	NR	NR
2012	Geretschläger et al.	3	NR	NR	NR	NR	NR
2016	Studer et al.	19	NE	NE	NE	NR	NR
2017	Owosho et al.	12	10/12	10/12	1/12 (Diabetes)	02/12	06/12
2017	Quinlan-Davidson et al.	20	NE	NE	NR	NR	NR
2019	Willaert et al.	0	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
2022	Ranta et al.	19	NE	NE	NR	NR	NR
2022	Möring et al.	46	NE	NE	NR	0/46	26/46
2023	Wu et al.	25	NE	NE	NE	NE	NE

Legenda: Abreviações - RT, Radioterapia; NE, Não especificado; NR, Não reportado; S/C, Sem casos de ORN.

Fonte: Elaborada pelo autor.

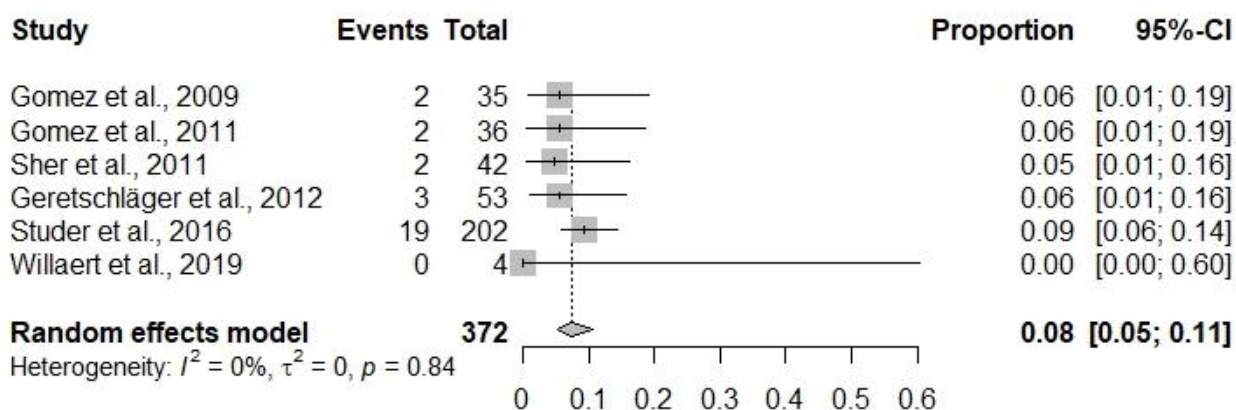
5.3 Meta-análise da incidência agregada

Para a realização da meta-análise da incidência agregada, inicialmente foi efetuada uma análise de sensibilidade para explorar e identificar as fontes de heterogeneidade. A estratificação dos estudos mostrou que o tempo de acompanhamento contribuiu para maior heterogeneidade. Sendo assim considerou-se para o agrupamento apenas estudos com valores próximos, excluindo os *outliers*.

Após a remoção, 6 estudos foram incluídos na meta-análise, que revelaram

uma incidência agregada de ORN em pacientes com CCO tratados por IMRT de 8% (IC 95%; 5 a 11%) em um modelo de efeito aleatório. Não foi observada heterogeneidade significativa estatisticamente ($I^2 = 0\%$, $t^2 = 0$, $p = 0,84$) entre os estudos (Figura 2).

Figura 2 - *Forest plot* da incidência cumulativa de ORN em pacientes com CCO tratados por IMRT.



Fonte: Elaborada pelo autor no *software* estatístico *R Studio*

5.4 Avaliação de qualidade metodológica e risco de viés

A qualidade metodológica dos estudos incluídos oscilou entre 5 a 9 pontos. O risco de viés e qualidade metodológica foram considerados moderado em oito estudos e três estudos classificados com baixo risco de viés e alta qualidade metodológica. As pontuações de cada pesquisa estão detalhadas na Tabela 8 de acordo com a NOS.

Tabela 8 - Avaliação de qualidade e viés em estudos de coorte conforme a NOS

(*Continua*)

Categorias											
Ano	Autor	Seleção (Máx.: 4*)				Comparabilidade (Máx.: 2*)	Desfecho (Máx.: 3*)			Pontuação Final (Total = 9*)	
		Itens									
		1	2	3	4	1	1	2	3		
2009	Gomez et al.	-	-	*	*	-	*	*	*	5*	

(Conclusão)

Categorias										
Ano	Autor	Seleção (Máx.: 4*)				Comparabilidade (Máx.: 2*)	Desfecho (Máx.: 3*)			Pontuação Final (Total = 9*)
		Itens								
		1	2	3	4	1	1	2	3	
2011	Gomez et al.	*	-	*	*	-	*	*	*	6*
2011	Sher et al.	-	-	*	*	-	*	*	*	5*
2012	Geretschläger et al.	-	-	*	*	-	*	*	*	5*
2016	Studer et al.	*	*	*	*	**	*	*	*	9*
2017	Owosho et al.	*	*	*	*	**	*	*	*	9*
2017	Quinlan-Davidson et al.	*	-	*	*	-	*	*	*	6*
2019	Willaert et al.	-	*	*	*	**	*	*	*	8*
2022	Ranta et al.	*	-	*	*	-	*	*	*	6*
2022	Möring et al.	*	-	*	*	-	*	*	*	6*
2023	Wu et al.	*	-	*	*	-	*	*	*	6*

Legenda: Itens da categoria seleção: (1) representatividade do grupo exposto, (2) seleção do grupo não exposto, (3) avaliação da exposição, (4) desfecho de interesse não estava presente no início do estudo. Item da categoria comparabilidade: (1) comparação das coortes para variáveis de confusão. Itens da categoria desfecho: (1) avaliação do desfecho, (2) acompanhamento suficiente, (3) acompanhamento adequado.

Fonte: Elaborada pelo autor.

6 DISCUSSÃO

Ao longo das décadas passadas, foram descritas altas taxas de incidência de ORN nos OMM para cânceres de CP, com valores situando-se acima dos 50% (Reuther et al., 2003; Gomez et al., 2011; Tsai et al., 2013; Chen et al., 2016; Owosho et al., 2016; Studer et al., 2016; Wang et al., 2017). Com a evolução técnica e científica, esses índices sofreram queda, variando de 5,4% a 7,5% em pesquisas recentes (Kuhnt et al., 2016; Moon et al., 2017; Kubota et al., 2021; Liao et al., 2021). No entanto, a variabilidade das técnicas de RT empregadas e a localização do tumor primário nas amostras desses estudos tornam essa redução questionável.

Por mais que, em relação às técnicas anteriores, a IMRT poupe os tecidos sadios circunjacentes ao tumor, reduzindo a toxicidade, e consequentemente, a ocorrência de complicações, o envolvimento de uma coorte heterogênea, composta predominantemente por pacientes com cânceres primários em múltiplos sítios por CP, não é a ideal para avaliar epidemiologicamente a ORN em OMM, uma vez que esses ossos não estão englobados no campo radiação na maioria dos tumores em CP. Tal fato não ocorre com os CCO, local de maior risco para a necrose óssea pela proximidade aos OMM (Reuther et al., 2003; Ahmed et al., 2009; Tsai et al., 2013; Chen et al., 2016; Kuhnt et al., 2016; Wang et al., 2017; Liao et al., 2021). É possível esclarecer essa conjuntura ao analisar os estudos que reportaram o declínio da incidência.

Kubota et al. (2021) com uma coorte mista tratada por IMRT ou 3D-RCT e formada por tumores primários localizados em cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, nasofaringe e metástase linfonodal cervical de sítio primário desconhecido (n= 616), obtiveram o incidente total de 7,5% (46 casos de ORN da amostra de 616 pacientes). Quando considerado apenas os casos de CCO (169 dos 616 casos totais), sobe para 11,2% (22/169). Ambos valores em um acompanhamento médio de 40 meses. Empregando também IMRT ou 3D-RCT e em um acompanhamento médio de 25 meses, Moon et al. (2017) reportaram a incidência bruta de 5,5% (14/252) para sua coorte de 252 pacientes, composta por casos de cânceres em orofaringe (n= 184) e cavidade oral (n= 68), e 10,3% (7/68) para especificamente os casos de ORN em CCO. Assim como as pesquisas anteriores, por sua vez, Khunt et al. (2016)

demonstraram mesma tendência, com a frequência de 6,6% (51/776) em coorte híbrida constituída por neoplasias malignas em hipolaringe/laringe, orofaringe, nasofaringe e cavidade oral (n= 776), e 13,1% (34/259) ao considerar apenas os CCO.

Evidências com incidências específicas para ORN em pacientes com CCO tratados exclusivamente por meio da IMRT, seja de modo definitivo ou adjuvante, são escassas na literatura. Liao et al. (2021), em uma ampla amostra de 8.071 pacientes com CCO tratados por IMRT, exibiram 277 casos de ORN, uma incidência total de 3,4%. Acima desse valor, a incidência agregada nesta revisão sistemática foi de 8% (IC 95%; 5 a 11%). Essa diferença pode ser explicada por alguns motivos, como o pequeno tamanho das coortes dos pacientes com CCO tratados por IMRT, elevado tempo de acompanhamento, abordagem cirúrgica pré-RT, proximidade do sítio tumoral aos maxilares e a dose de radiação empregada ao alvo tumoral.

As coortes de CCO tratadas por IMRT, em grande parte dos registros incluídos, tinham tamanhos discretos, fazendo com que um número relativamente baixo de desfechos de ORN promovesse maior impacto nas taxas finais de incidência. É o caso, por exemplo, do estudo de Ranta et al. (2022) em que dos 233 pacientes da amostra total, 92 eram casos de CCO tratados por IMRT e 19 desenvolveram ORN, gerando uma incidência de total de 20,7%, destoando das demais. Além dessa circunstância, o elevado tempo de acompanhamento realizado nesse e em outros estudos incluídos também favoreceu maiores incidências.

Historicamente, os dois primeiros anos pós-RT são definidos como os mais críticos para a manifestação da toxicidade óssea. (Marx, 1983; Marx et al., 1987; Glanzmann, Grätz, 1995). Valores comunicados recentemente vão de encontro aos dados históricos, com médias variando de 8 a 18 meses (Nguyen et al., 2012; Tsai et al., 2013; Kuhnt et al., 2016; Wang et al., 2017; Moon et al., 2017; Aarup-Kristensen et al., 2019; Liao et al., 2021). O tempo entre a conclusão do tratamento radioterápico e o diagnóstico de ORN foi descrito por 4 registros nesta revisão sistemática, com média de $31,7 \pm 9,7$ meses (31,5 a 43,7 meses), superando o consenso. Da mesma maneira, em sua investigação, Wang et al. (2017) descreveram um caso de ORN que desenvolveu 12 anos (144 meses) após o término da RT. Eventos com prazos mais longos para início como os incluídos aqui e o de Wang et al. (2017), podem ser explicados pelo mecanismo fisiopatológico da ORN propostos.

A radiação induz no osso hipocelularidade, através de injúrias às células

ósseas causadas pela produção de espécies reativas de oxigênio, promove hipovascularização, pela trombose e necrose vascular intermediada pela produção de citocinas e inflamação aguda das células endoteliais, e acarreta fibrose, substituindo ambos os tecidos por tecido fibroso, mediante a produção excessiva de matriz extracelular ocasionada pela superativação dos fibroblastos (Marx, 1983; Delanian, Lefaix, 2004; Bast et al., 2013; Mitsimponas et al., 2014). Esses processos patológicos serão contínuos e progressivos ao longo do tempo, fazendo com que a necrose possa ser desencadeada a qualquer momento, seja em um tempo mais estreito, ou mais extenso como o descrito por esta revisão (Marx et al., 1987). Visto que o risco de ORN dura por toda a vida do paciente, evidencia-se a necessidade de seguimentos tão longos quanto possíveis para fornecer resultados válidos da ação de fatores de risco e os reais índices da doença (Kuhnt et al., 2016; Willaert et al., 2019). O seguimento obtido foi de $46 \pm 13,7$ meses (variando de 25,2 a 64,2), acima do intervalo de tempo médio consensual para desenvolvimento da ORN. Devido a essas circunstâncias, na meta-análise de incidência agregada foram removidos os estudos com maiores tempos de acompanhamento, para reduzir a heterogeneidade entre os estudos e refletir dados mais próximos e fidedignos à realidade clínica.

O mesmo mecanismo fisiopatológico explicado anteriormente, junto com a relativa natureza de hipovascularidade, atuam para que a mandíbula seja o osso mais afetado pela ORN (Marx, 1983; Delanian, Lefaix, 2004; Caparrotti et al., 2017; Tsai et al., 2013; Kuhnt et al., 2016; Moon et al., 2017; Renda et al., 2020; Liao et al., 2021), fato que não foi diferente para 120 (80%) dos 150 casos aqui incluídos. A mandíbula é um osso compacto, com poucos espaços medulares e irrigada por uma única artéria funcional, a artéria alveolar inferior. Após a radiação induzir a fibrose dos espaços medulares e da artéria alveolar inferior, a artéria facial produz vasos colaterais, mas que não são suficientes para compensar o suprimento sanguíneo deficitário, explicando assim a maior susceptibilidade (Reuther et al., 2003; Chopra et al., 2011; Monnier et al., 2011; Kuhnt et al., 2016). Outros fatores envolvendo a mandíbula podem agravar ainda mais o risco.

O tratamento primário preconizado para CCO envolve, em sua maioria, conduta cirúrgica combinada com RT pós-operatória (Monnier et al., 2011; Ettinger et al., 2019). Alguns tumores podem invadir a mandíbula e exigir excisão do osso mandibular juntamente da massa neoplásica (Monnier et al., 2011.; Wang et al., 2017). Essa

abordagem compromete ainda mais a vascularização mandibular pois frequentemente remove artérias necessárias para a adequada distribuição do fluxo sanguíneo (Curi, Dib, 1997). Diversas evidências corroboram com isso (Chen et al., 2016; Kuhnt et al., 2016; Studer et al., 2016; Wang et al., 2017; Aarup-Kristensen et al., 2019; Kubota et al., 2021; Liao et al., 2021; Möring et al., 2022), demonstrando que a cirurgia pré-RT é um importante fator de risco para ORN. Os resultados que sintetizamos também revelaram isso, com a maior parcela dos casos associada com a RT usada de maneira adjuvante (após o manejo cirúrgico). Em 18 (12%) dos casos, a cirurgia pré-RT foi causa específica envolvida aos eventos de ORN. Entretanto, nenhum dos registros incluídos relataram ou especificaram para os casos de ORN, se existiu invasão óssea tumoral. Quinlan-Davidson et al. (2017) e Moon et al. (2017) creditaram a ocorrência de alguns casos à invasão óssea pelo tumor.

Outra causa específica que foi relacionada ao surgimento da necrose óssea foi a extração pós-RT, denotada em 2 casos (1,3%). O momento de exodontia e o risco que proporciona para o desenvolvimento da ORN é ponto de grande debate há algum tempo. Classicamente orienta-se remover dentes em condições insatisfatórias antes de iniciar a RT, momento que o paciente ainda possui correto funcionamento fisiológico para cicatrização, reduzindo com isso o risco de ORN (Murray et al., 1980; Epstein et al., 1987; Chang et al., 2007). Achados nos quais a extração pós-RT apresentou maiores riscos adicionam ainda a explicação de que a piora contínua e progressiva na hipocelularidade, hipovascularização e fibrose pode retardar a cicatrização, somando-se à elevada chance do evento eclodir posteriormente ao tratamento (Kuo et al., 2016; Liao et al., 2021). Em contrapartida a esses estudos citado e também aos nossos resultados, uma gama de produções revelam resultados que expressam risco associado à extrações feitas pré-RT, divergindo dos conceitos anteriores (Chang et al., 2007; Monnier et al., 2011; de Felice et al., 2016; Moon et al., 2017; Aarup-Kristensen et al., 2019; Willaert et al., 2019). Moon et al. (2017) explicam que isso pode ser reflexo de um risco inerente de problemas de cicatrização presentes antes mesmo da RT. Além de os estudos incluídos nesta revisão sistemática não citarem o pré-cirúrgico ou o as técnicas exodônticas empregadas, não há diretrizes claras se a extração pré-RT reduz ou não o risco de ORN, mantendo essa pauta nebulosa (Willaert et al., 2019; Liao et al., 2021).

Não só estímulos específicos são responsáveis pelos casos. 11 casos de ORN

de desenvolvimento espontâneo foram verificados. A ORN espontânea é proferida por Marx (1987) como dose dependente, necessitando de emissões acima de 60Gy. Esse valor é igual a menor que a dose utilizada para tratamento de CCO, que varia de 60 a 70Gy. Dada a localização dos tumores em cavidade oral, a impossibilidade de preservação dos OMM e a quantidade de Gy preconizada aos CCO que são acima do limiar descrito por Marx (1987), maiores são os riscos de ORN em pacientes com CCO (Ahmed et al., 2009). Neste estudo os casos de ORN em CCO foram desenvolvidos com uma dose média de 62,2Gy, estando de acordo com as evidências.

Em alguns planos de tratamento para CCO há a inclusão da quimioterapia concomitantemente à RT e/ou à cirurgia. Essa modalidade é considerada um fator de risco potencial por impactar o mecanismo fisiopatológico da ORN. Os agentes quimioterápicos estimulam a geração intracelular de espécies reativas de oxigênio, que atuam em conjunto à radiação impossibilitando a reparação das células ósseas (Delanian, Lefaix, 2004; Casares et al., 2012). Tivemos dois casos em que a quimioterapia foi utilizada, um dos casos concomitante apenas à IMRT e outro no qual a cirurgia também foi implementada, mas ambos sem relevância clínica contundentes para ORN, mantendo essa o risco dessa associação incerta, confluindo com outros relatos (Reuther et al., 2003; Kuhnt et al., 2016; Moon et al., 2017; Wang et al., 2017; Willaert et al., 2019; Liao et al., 2021).

O CCE é tipo de CCO mais comum, ocorrendo com maior frequência na língua e assoalho bucal, em homens e tendo como fatores de risco mais importantes para seu desenvolvimento o tabagismo e o etilismo (WHO, 2022). Corroborando com esses dados epidemiológicos, 63 dos 150 casos de ORN (42%) possuíam CCO do tipo CCE, sendo os subsítios mais envolvidos ao desenvolvimento da ORN, a língua e o assoalho bucal, ambos com 6 casos cada entre os 150 casos (4%), seguido de gengiva e mucosa bucal, ambos com 1 caso cada (0,7%). Outros estudos convergiram aos nossos achados. Chen et al. (2016) e Liao et al. (2021) demonstraram risco significativamente maior nos CCO localizados no assoalho bucal, gengiva e mucosa. Reuther et al. (2003) mencionaram além do assoalho bucal, altas prevalências em regiões de língua e trígono retromolar. A proximidade desses subsítios dos OMM, se relaciona à altas doses absorvidas por esses ossos e maior quantidade de casos associados ao CCO (Wang et al., 2017; Liao et al., 2021). Assim como para o CCE, o tabaco e o álcool demonstram aumentar mais de três vezes a predisposição para

ORN, comparado aos que não possuem tais hábitos e principalmente para aqueles que não os perpetuam após a RT (Tsai et al., 2013; Chronopoulos et al., 2015; Kuhnt et al., 2016; Moon et al., 2017; Owosho et al., 2017). Em 10 (6,7%) casos o tabagismo e o etilismo foram atrelados ao risco de ORN em CCO por IMRT neste estudo.

Comorbidades como insuficiência renal crônica e diabetes mellitus podem correlacionar-se com o risco de ORN (Hoff et al., 2011; Renda et al., 2020). Um (0,4%) dos casos incluídos era portador de diabetes mellitus. Renda et al. (2020), explanaram que o comprometimento da microvascularização e disfunção das células vermelhas no sangue dos pacientes com diabetes mellitus aumenta o risco de ORN, evidência não corroborada por Goldwaser et al. (2007).

Esta revisão sistemática teve algumas limitações. Os autores dos quais entramos em contato solicitando informações adicionais sobre os dados contidos em seus trabalhos, não nos responderam.

Inerente ao tipo de estudos incluídos. Coortes retrospectivas têm menos controle sobre a seleção da amostra, produzindo maior vieses de seleção, falta de medições e comparações de variáveis de confusão, que podem distorcer a associação real entre a exposição e o desfecho, produzindo mais vieses de confusão, e a falta de dados completos e detalhados das características de pacientes e do tratamento.

Contudo, para avaliar medidas como a incidência, esses tipos de estudos são boas fontes de dados por conterem amplas populações e longos períodos de acompanhamento. Além disso, nossa revisão inclui apenas um sítio tumoral e uma técnica de RT específica, o que limita valores contraditórios de coortes mistas que incluem outras técnicas e localizações tumorais.

7 CONCLUSÃO

Com este estudo podemos concluir que:

- a) Baseado nos relatos passados e dada a população deste estudo, a incidência de 8% de ORN em pacientes com CCO tratados por IMRT;
- b) A mandíbula é o osso mais acometido pela ORN em pacientes com CCO tratados por IMRT;
- c) Os subsítios orais mais envolvidos com a ORN em pacientes com CCO tratados por IMRT foram assoalho bucal e língua;
- d) Mesmo com a utilização da IMRT, doses acima de 60Gy estão mais relacionadas à casos de ORN.

REFERÊNCIAS

Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol.* 2019 Oct;58(10):1373-7. doi: 10.1080/0284186X.2019.1643037. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31364903

Ahmed M, Hansen VN, Harrington KJ, Nutting CM. Reducing the risk of xerostomia and mandibular osteoradionecrosis: the potential benefits of intensity modulated radiotherapy in advanced oral cavity carcinoma. *Med Dosim.* 2009.34(3):217–24. doi: 10.1016/j.meddos.2008.08.008. Epub 2008 Oct 1. PMID: 19647632

American Cancer Society. The History of Cancer. 2014.:1–34. [cited 2022 October 19]. Available from: https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/history-of-cancer/cancer-treatment-radiation.html#written_by.

Bast F, Groß A, Hecht L, Schrom T. Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible. *Contemp Oncol (Pozn).* 2013;17(3):281-5. doi: 10.5114/wo.2013.35275. Epub 2013 Jun 28. PMID: 24596515

Becquerel A, Curie P. Action physiologique des rayons de radium. *Compt Rend Acad Sci.* 1901;(132):1289–91.

Bøje CR, Dalton SO, Grønborg TK, Primdahl H, Kristensen CA, Andersen E, et al. The impact of comorbidity on outcome in 12 623 Danish head and neck cancer patients: a population based study from the DAHANCA database. *Acta Oncol.* 2013 Feb;52(2):285-93. doi: 10.3109/0284186X.2012.742964. PMID: 23320773.

Brandão TB, Migliorati CA, Santos-Silva AR, Vechiato-Filho AJ, Querido-Oliveira MC. Diagnóstico e tratamento odontológico para pacientes oncológicos. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2021. 192p. ISBN 9788595157088

Brasileiro-Filho G. Bogliolo: patologia geral. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2016. 1556p. ISBN 9788527729420

Buschke F. Radiation therapy: the past, the present, the future. Janeway Lecture, 1969. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970 Feb;108(2):236-46. doi: 10.2214/ajr.108.2.236. PMID: 4904922.

Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman SV, Ringash J, Bayley A, et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. 2017 Oct 1;123(19):3691-700. doi: 10.1002/cncr.30803. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28608925.

Casares C, Ramírez-Camacho R, Trinidad A, Roldán A, Jorge E, García-Berrocal JR. Reactive oxygen species in apoptosis induced by cisplatin: review of physiopathological mechanisms in animal models. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Dec;269(12):2455-9. doi: 10.1007/s00405-012-2029-0. Epub 2012 May 15. PMID: 22584749.

Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck*. 2007 Jun;29(6):528-36. doi: 10.1002/hed.20538. PMID: 17230555.

Chen AM, Zahra T, Daly ME, Farwell DG, Luu Q, Gandour-Edwards R, et al. Definitive radiation therapy without chemotherapy for human papillomavirus-positive head and neck cancer. *Head Neck*. 2013 Nov;35(11):1652-6. doi: 10.1002/hed.23209. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23335285.

Chen JA, Wang CC, Wong YK, Wang CP, Jiang RS, Lin JC, et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer--associated factors and treatment outcomes. *Head Neck*. 2016 May;38(5):762-8. doi: 10.1002/hed.23949. Epub 2015 Jun 20. PMID: 25521838.

Chen JL, Huang YS, Kuo SH, Chen YF, Hong RL, Ko JY, et al. Intensity-modulated radiation therapy for T4 nasopharyngeal carcinoma. Treatment results and locoregional recurrence. *Strahlenther Onkol*. 2013 Dec;189(12):1001-8. doi: 10.1007/s00066-013-0429-8. Epub 2013 Oct 27. PMID: 24158634.

Chieng CY, Davies A, Aziz A, Lowe D, Rogers SN. Health related quality of life and patient concerns in patients with osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Nov;59(9):1061-1066. doi: 10.1016/j.bjoms.2021.02.011. Epub 2021 Feb 24. PMID: 34325946.

Chopra S, Kamdar D, Ugur OE, Chen G, Peshek B, Marunick M, et al. Factors predictive of severity of osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck*. 2011 Nov;33(11):1600-5. doi: 10.1002/hed.21654. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21484922.

Chronopoulos A, Zarra T, Tröltzsch M, Mahaini S, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015 Jul;43(6):837-46. doi: 10.1016/j.jcms.2015.03.024. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25939311.

Crosby TD, Melcher AA, Wetherall S, Brockway S, Burnet NG. A comparison of two planning techniques for radiotherapy of high grade astrocytomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1998;10(6):392-8. doi: 10.1016/s0936-6555(98)80038-1. PMID: 9890542.

Curi MM, Dib LL. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997 Jun;55(6):540-4; discussion 545-6. doi: 10.1016/s0278-2391(97)90478-x. PMID: 9191633.

Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol*. 2004 Nov;73(2):119-31. doi: 10.1016/j.radonc.2004.08.021. PMID: 15542158.

Devita Jr V, Lawrence T, Rosenberg S. *Cancer: Principles and practice of oncology. primer of the molecular biology of cancer*. 3. ed. Philadelphia: LWW; 2021. 257–82 p. ISBN 9781975149116

Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, Chu J, Goitein M, Harms W, et al. Dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):71-8. doi: 10.1016/0360-3016(91)90168-4. PMID: 2032898.

Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2012 Nov-Dec;62(6):400-22. doi: 10.3322/caac.21157. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22972543.

Epstein JB, Rea G, Wong FL, Spinelli J, Stevenson-Moore P. Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg.* 1987 Sep-Oct;10(1):48-54. doi: 10.1002/hed.2890100108. PMID: 3130334.

Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral cavity cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019 Feb;31(1):13-29. doi: 10.1016/j.coms.2018.08.002. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30454788.

De Felice F, Musio D, Tombolini V. Osteoradionecrosis and intensity modulated radiation therapy: An overview. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Nov;107:39-43. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.08.017. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27823650.

Geretschläger A, Bojaxhiu B, Crowe S, Arnold A, Manser P, Hallermann W, et al. Outcome and patterns of failure after postoperative intensity modulated radiotherapy for locally advanced or high-risk oral cavity squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2012 Oct 22;7:175. doi: 10.1186/1748-717X-7-175. PMID: 23088283.

Gianfaldoni S, Gianfaldoni R, Wollina U, Lotti J, Tchernev G, Lotti T. An Overview on radiotherapy: from its history to its current applications in dermatology. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017 Jul 18;5(4):521-5. doi: 10.3889/oamjms.2017.122. PMID: 28785349; PMCID: PMC5535674.

Glanzmann C, Grätz KW. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol.* 1995 Aug;36(2):94-100. doi: 10.1016/0167-8140(95)01583-3. PMID: 7501817.

Goldwasser BR, Chuang SK, Kaban LB, August M. Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Nov;65(11):2311-6. doi: 10.1016/j.joms.2007.05.021. PMID: 17954330.

Gomez DR, Zhung JE, Gomez J, Chan K, Wu AJ, Wolden SL, et al. Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Mar 15;73(4):1096-103. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.024. Epub 2008 Aug 15. PMID: 18707827.

Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Wong RJ, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol*

Biol Phys. 2011 Nov 15;81(4):e207-13. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.003. Epub 2011 May 11. PMID: 21570202.

Grubbé EH. Priority in the therapeutic use of X-Rays. Radiology. 1933;21(2):156–62. doi: 10.1148/21.2.156.

Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928. PMID: 22008217.

Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Ann N Y Acad Sci. 2011 Feb;1218:47-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05771.x. Epub 2010 Sep 28. PMID: 20946574.

Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson KA, Möller T, et al. ICRU 50 R5: prescribing, recording and reporting photon beam therapy. J ICRU. 1993 Sep 01;26(1):1-72. doi:10.1093/jicru_os26.1.1

Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Horiot JC, Johansson KA, et al. ICRU 62 R6: prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). J ICRU. 1999 Nov 01;32(1):1-52. doi: 10.1093/jicru_os32

Hodapp N. Der ICRU-Report 83: Verordnung, dokumentation und kommunikation der fluenzmodulierten photonenstrahlentherapie (IMRT) [The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]. Strahlenther Onkol. 2012 Jan;188(1):97-9. German. doi: 10.1007/s00066-011-0015-x. PMID: 22234506.

Jham BC, Reis PM, Miranda EL, Lopes RC, Carvalho AL, Scheper MA, et al. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. Clin Oral Investig. 2008 Mar;12(1):19-24. doi: 10.1007/s00784-007-0149-5. Epub 2007 Sep 18. PMID: 17876612.

Kademani D, Bell RB, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, et al. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. J Oral Maxillofac Surg. 2005 Nov;63(11):1599-605. doi: 10.1016/j.joms.2005.07.011. PMID: 16243176.

Kimble RJ, Harari PM. Is radiation dose reduction the right answer for HPV-positive head and neck cancer? *Oral Oncol.* 2014 Jun;50(6):560-4. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.09.015. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24134946.

Kubota H, Miyawaki D, Mukumoto N, Ishihara T, Matsumura M, Hasegawa T, et al. Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2021 Jan 5;16(1):1. doi: 10.1186/s13014-020-01701-5. PMID: 33402192.

Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schweyen R, Hey J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiat Oncol.* 2016 Jul 30;11:101. doi: 10.1186/s13014-016-0679-6. PMID: 27473433.

Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Patologia: bases patológicas das doenças*. 9. ed. São Paulo: Elsevier; 2016. 471–602 p. ISBN 139788535255775

Kuo TJ, Leung CM, Chang HS, Wu CN, Chen WL, Chen GJ, et al. Jaw osteoradionecrosis and dental extraction after head and neck radiotherapy: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Oral Oncol.* 2016 May;56:71-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.03.005. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27086489.

Lapeyre M, Racadot S, Renard S, Biau J, Moreira JF, Biston MC, et al. Radiotherapy for oral cavity cancers. *Cancer Radiother.* 2022 Feb-Apr;26(1-2):189-98. doi: 10.1016/j.canrad.2021.11.012. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34953711.

Lawrence EO, Livingston SM. The Production of high speed light ions without the use of high voltages. *Phys Rev.* 1932 Apr;40(1):19–37. doi: 10.1103/PhysRev.40.19.

Lederman M. The early history of radiotherapy: 1895-1939. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981 May;7(5):639-48. doi: 10.1016/0360-3016(81)90379-5. PMID: 7024222.

Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Nov 15;75(4):1084-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.052. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19327914.

Liao PH, Chu CH, Hung YM, Tang PL, Kuo TJ. Tumor subsites and risk of osteoradionecrosis of the jaw in patients with oral cavity cancer: a national-based cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Sep;278(9):3425-33. doi: 10.1007/s00405-020-06529-z. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33389009.

Lohia S, Rajapurkar M, Nguyen SA, Sharma AK, Gillespie MB, Day TA. A comparison of outcomes using intensity-modulated radiation therapy and 3-dimensional conformal radiation therapy in treatment of oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Apr;140(4):331-7. doi: 10.1001/jamaoto.2013.6777. PMID: 24557509.

Maesschalck T, Dulguerov N, Caparrotti F, Scolozzi P, Picardi C, Mach N, et al. Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck*. 2016 Nov;38(11):1695-702. doi: 10.1002/hed.24505. Epub 2016 May 31. PMID: 27240700.

Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983 May;41(5):283-8. doi: 10.1016/0278-2391(83)90294-x. PMID: 6572704.

Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987 Oct;64(4):379-90. doi: 10.1016/0030-4220(87)90136-8. PMID: 3477756.

Mitsimponas KT, Moebius P, Amann K, Stockmann P, Schlegel KA, Neukam FW, et al. Osteo-radio-necrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Jan 15;7(2):496-508. PMID: 24551270.

Monnier Y, Broome M, Betz M, Bouferrache K, Ozsahin M, Jaques B. Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 May;144(5):726-32. doi: 10.1177/0194599810396290. PMID: 21493361.

Moon DH, Moon SH, Wang K, Weissler MC, Hackman TG, Zanation AM, et al. Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. *Oral Oncol*. 2017 Sep;72:98-103. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.014. Epub 2017 Jul 16. PMID: 28797468.

Möring MM, Mast H, Wolvius EB, Verduijn GM, Petit SF, Sijtsema ND, Jonker BP, Nout RA, Heemsbergen WD. Osteoradionecrosis after postoperative radiotherapy for oral cavity cancer: A retrospective cohort study. *Oral Oncol.* 2022 Oct;133:106056. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.106056. PMID: 35933938.

Mücke T, Konen M, Wagenpfeil S, Kesting MR, Wolff KD, Hölzle F. Low-dose preoperative chemoradiation therapy compared with surgery alone with or without postoperative radiotherapy in patients with head and neck carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011 Oct;18(10):2739-47. doi: 10.1245/s10434-011-1643-1. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21424882.

Mücke T, Koschinski J, Wagenpfeil S, Wolff KD, Kanatas A, Mitchell DA, et al. Functional outcome after different oncological interventions in head and neck cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012 Mar;138(3):371-6. doi: 10.1007/s00432-011-1106-x. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22143103.

Owosho AA, Kadempour A, Yom SK, Randazzo J, Jillian Tsai C, Lee NY, et al. Radiographic osteoradionecrosis of the jaw with intact mucosa: Proposal of clinical guidelines for early identification of this condition. *Oral Oncol.* 2015 Dec;51(12):e93-6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.09.009. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26442812.

Owosho AA, Yom SK, Han Z, Sine K, Lee NY, Huryn JM, et al. Comparison of mean radiation dose and dosimetric distribution to tooth-bearing regions of the mandible associated with proton beam radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy for ipsilateral head and neck tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016 Nov;122(5):566-571. doi: 10.1016/j.oooo.2016.07.003. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27765327.

Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, et al. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol.* 2017 Jan;64:44-51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.11.015. Epub 2016 Dec 3. PMID: 28024723.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057.

Park L, Lilic N, Addison B, Patel R. Cost analysis of osteoradionecrosis. *J Laryngol Otol*. 2017 Apr;131(4):303-8. doi: 10.1017/S0022215116009956. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28124630.

Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2012 Sep;104(3):286-93. doi: 10.1016/j.radonc.2012.08.013. Epub 2012 Sep 17. PMID: 22995588.

Quinlan-Davidson SR, Mohamed ASR, Myers JN, Gunn GB, Johnson FM, Skinner H, et al. Outcomes of oral cavity cancer patients treated with surgery followed by postoperative intensity modulated radiation therapy. *Oral Oncol*. 2017 Sep;72:90-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.002. Epub 2017 Jul 16. PMID: 28797467.

Ranta P, Kytö E, Nissi L, Kinnunen I, Vahlberg T, Minn H, et al. Dysphagia, hypothyroidism, and osteoradionecrosis after radiation therapy for head and neck cancer. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021 Dec 10;7(1):108-16. doi: 10.1002/lio2.711. PMID: 35155788.

Renda L, Tsai TY, Huang JJ, Ito R, Hsieh WC, Kao HK, et al. A nomogram to predict osteoradionecrosis in oral cancer after marginal mandibulectomy and radiotherapy. *Laryngoscope*. 2020 Jan;130(1):101-7. doi: 10.1002/lary.27870. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30786034.

Reuther 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 Jun;32(3):289-95. doi: 10.1054/ijom.2002.0332. PMID: 12767877.

Robinson MH, Bidmead AM, Harmer CL. Value of conformal planning in the radiotherapy of soft tissue sarcoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1992 Sep;4(5):290-3. doi: 10.1016/s0936-6555(05)81102-1. PMID: 1390344.

Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Magennis P, Shaw RJ, et al. Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol*. 2009 Mar;45(3):201-11. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.008. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18674959.

De Ruysscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Feb 21;5(1):13. doi: 10.1038/s41572-019-0064-5. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Mar 4;5(1):15. PMID: 30792503.

Setton J, Caria N, Romanyshyn J, Koutcher L, Wolden SL, Zelefsky MJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1;82(1):291-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.041. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21167652.

Sher DJ, Thotakura V, Balboni TA, Norris CM Jr, Haddad RI, Posner MR, et al. Treatment of oral cavity squamous cell carcinoma with adjuvant or definitive intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e215-22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.023. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21531515.

Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2017 Sep;59:79-92. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.003. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28759822.

Studer G, Zwahlen RA, Graetz KW, Davis BJ, Glanzmann C. IMRT in oral cavity cancer. *Radiat Oncol*. 2007 Apr 12;2:16. doi: 10.1186/1748-717X-2-16. PMID: 17430599.

Studer G, Brown M, Bredell M, Graetz KW, Huber G, Linsenmeier C, et al. Follow up after IMRT in oral cavity cancer: update. *Radiat Oncol*. 2012 Jun 11;7:84. doi: 10.1186/1748-717X-7-84. PMID: 22686297.

Studer 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):32-9. doi: 10.1007/s00066-015-0875-6. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26265308.

Tribius S, Bergelt C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treat Rev*. 2011 Nov;37(7):511-9. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.01.004. Epub 2011 Feb 15. PMID: 21324605.

Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Feb 1;85(2):415-20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.032. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22795804.

Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 1;74(1):1-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.059. Epub 2008 Dec 26. PMID: 19111400.

Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Dec 19;14:135. doi: 10.1186/1471-2288-14-135. PMID: 25524443.

Wang TH, Liu CJ, Chao TF, Chen TJ, Hu YW. Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: A national-based cohort study. *Head Neck*. 2017 Jul;39(7):1313-1321. doi: 10.1002/hed.24761. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28370713.

Wang X, Eisbruch A. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. *J Radiat Res*. 2016 Aug;57 Suppl 1(Suppl 1):i69-i75. doi: 10.1093/jrr/rrw047. PMID: 27538846.

Wells G, Shea B, O'Connell D. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. *Clinical Epidemiology Oxford*. 2009. [cited September 26, 2022]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.html.

World Health Organization (WHO). Classification of tumours editorial board: head and neck tumours. 5. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. v. 9.

Willaert R, Nevens D, Laenen A, Batstone M, Politis C, Nuyts S. Does intensity-modulated radiation therapy lower the risk of osteoradionecrosis of the jaw? A long-term comparative analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Nov;48(11):1387-93. doi: 10.1016/j.ijom.2019.04.018. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31230773.

Willich N. Die technischen und methodischen Entwicklungen der Radioonkologie aus ärztlicher Sicht [Technical and methodical developments of radiation oncology from a physician's point of view]. *Strahlenther Onkol.* 2012 Nov;188 Suppl 3:253-62. German. doi: 10.1007/s00066-012-0190-4. PMID: 22895626.

Wu SS, Hong H, Fritz M, Ku J, Prendes B, Silver N, Genther DJ, Ciolek P, Byrne P, Brauer P, Reddy CA, Woody N, Campbell S, Koyfman SA, Lamarre ED. Rates of osteoradionecrosis in resected oral cavity cancer reconstructed with free tissue transfer in the intensity-modulated radiotherapy era. *Head Neck.* 2023 Apr;45(4):890-899. doi: 10.1002/hed.27310. PMID: 36808674.

Ying C. Update of radiotherapy for skin cancer. *Hong Kong J Dermatol Venereol.* 2001 Jun;9(2):52–8. doi: 10.1016/ 200106-03

APÊNDICE A – Estratégias de busca

Base de Dados: PubMed		Data: 04/03/2022
Pesquisa	Estratégia	Resultados
#1	"Mouth Neoplasms"[Mesh] OR (Mouth Neoplasms) OR (Mouth Neoplasm) OR (Neoplasm, Mouth) OR (Neoplasms, Oral) OR (Neoplasm, Oral) OR (Oral Neoplasm) OR (Oral Neoplasms) OR (Neoplasms, Mouth) OR (Cancer of Mouth) OR (Mouth Cancers) OR (Oral Cancer) OR (Cancer, Oral) OR (Cancers, Oral) OR (Oral Cancers) OR (Cancer of the Mouth) OR (Mouth Cancer) OR (Cancer, Mouth) OR (Cancers, Mouth)	186.628
#2	"Radiotherapy, Intensity-Modulated"[Mesh] OR (Radiotherapy, Intensity-Modulated) OR (Intensity-Modulated Radiotherapies) OR (Intensity-Modulated Radiotherapy) OR (Radiotherapies, Intensity-Modulated) OR (Radiotherapy, Intensity Modulated) OR (Volumetric-Modulated Arc Therapy) OR (Arc Therapies, Volumetric-Modulated) OR (Arc Therapy, Volumetric-Modulated) OR (Therapies, Volumetric-Modulated Arc) OR (Therapy, Volumetric-Modulated Arc) OR (Volumetric Modulated Arc Therapy) OR (Volumetric-Modulated Arc Therapies) OR (Intensity-Modulated Arc Therapy) OR (Arc Therapies, Intensity-Modulated) OR (Arc Therapy, Intensity-Modulated) OR (Intensity Modulated Arc Therapy) OR (Intensity-Modulated Arc Therapies) OR (Therapies, Intensity-Modulated Arc) OR (Therapy, Intensity-Modulated Arc) OR (Helical Tomotherapy) OR (Helical Tomotherapies) OR (Tomotherapies, Helical) OR (Tomotherapy, Helical)	18.777
#3	"Osteoradionecrosis"[Mesh] OR (Osteoradionecrosis) OR (Osteoradionecroses) OR (bone radionecrosis) OR (osteo-radio-necrosis) OR (osteo-radionecrosis) OR (radiation bone necrosis) OR (radiation osteonecrosis) OR (radiation-induced osteonecrosis) OR (radiation-induced osteonecrotic lesion) OR (radiation-related osteonecrosis) OR (radio-osteonecrosis) OR (radiotherapy-related osteonecrosis)	4.286
#4	((("Mouth Neoplasms"[Mesh] OR (Mouth Neoplasms) OR (Mouth Neoplasm) OR (Neoplasm, Mouth) OR (Neoplasms, Oral) OR (Neoplasm, Oral) OR (Oral Neoplasm) OR (Oral Neoplasms) OR (Neoplasms, Mouth) OR (Cancer of Mouth) OR (Mouth Cancers) OR (Oral Cancer) OR (Cancer, Oral) OR (Cancers, Oral) OR (Oral Cancers) OR (Cancer of the Mouth) OR (Mouth Cancer) OR (Cancer, Mouth) OR (Cancers, Mouth)) AND ("Radiotherapy, Intensity-Modulated"[Mesh] OR (Radiotherapy, Intensity-Modulated) OR (Intensity-Modulated Radiotherapies) OR (Intensity-Modulated Radiotherapy) OR (Radiotherapies, Intensity-Modulated) OR (Radiotherapy, Intensity Modulated) OR (Volumetric-Modulated Arc Therapy) OR (Arc Therapies, Volumetric-Modulated) OR (Arc Therapy, Volumetric-Modulated) OR (Therapies, Volumetric-Modulated Arc) OR (Therapy, Volumetric-Modulated Arc) OR (Volumetric Modulated Arc Therapy) OR (Volumetric-Modulated Arc Therapies) OR (Intensity-Modulated Arc Therapy) OR (Arc Therapies, Intensity-Modulated) OR (Arc Therapy, Intensity-Modulated) OR (Intensity Modulated Arc Therapy) OR (Intensity-Modulated Arc Therapies) OR (Therapies, Intensity-Modulated Arc) OR (Therapy, Intensity-Modulated Arc) OR (Helical Tomotherapy) OR (Helical Tomotherapies) OR (Tomotherapies, Helical) OR (Tomotherapy, Helical))) AND ("Osteoradionecrosis"[Mesh] OR (Osteoradionecrosis) OR (Osteoradionecroses) OR (bone radionecrosis) OR (osteo-radio-necrosis) OR (osteo-radionecrosis) OR (radiation bone necrosis) OR (radiation osteonecrosis) OR (radiation-induced osteonecrosis) OR (radiation-induced osteonecrotic lesion) OR (radiation-related osteonecrosis) OR (radio-osteonecrosis) OR (radiotherapy-related osteonecrosis)))	66

Base de Dados: BVS		Data: 04/03/2022
Pesquisa	Estratégia	Resultados
#1	MH:"Neoplasias Bucais" OR (Mouth Neoplasms) OR (Neoplasias de la Boca) OR (Tumeurs de la bouche) OR (Câncer Bucal) OR (Câncer Oral) OR (Câncer da Boca) OR (Câncer da Cavidade Bucal) OR (Câncer da Cavidade Oral) OR (Câncer de Boca) OR (Câncer de Cavidade Bucal) OR (Câncer de Cavidade Oral) OR (Neoplasia Bucal) OR (Neoplasia Oral) OR (Neoplasia da Boca) OR (Neoplasia da Cavidade Bucal) OR (Neoplasia da Cavidade Oral) OR (Neoplasia de Boca) OR (Neoplasia de Cavidade Bucal) OR (Neoplasia de Cavidade Oral) OR (Neoplasias Orais) OR (Neoplasias da Boca) OR (Neoplasias da Cavidade Bucal) OR (Neoplasias da Cavidade Oral) OR (Neoplasias de Boca) OR (Neoplasias de Cavidade Bucal) OR (Neoplasias de Cavidade Oral) OR (Tumor Bucal) OR (Tumor Oral) OR (Tumor da Boca) OR (Tumor da Cavidade Bucal) OR (Tumor da Cavidade Oral) OR (Tumor de Boca) OR (Tumor de Cavidade Bucal) OR (Tumor de Cavidade Oral) OR (Tumores Bucais) OR (Tumores Orais) OR (Tumores da Boca) OR (Tumores da Cavidade Bucal) OR (Tumores da Cavidade Oral) OR (Tumores de Boca) OR (Tumores de Cavidade Bucal) OR (Tumores de Cavidade Oral) OR MH:C04.588.443.591\$ OR MH:C07.465.530\$	202.443
#2	MH:"Radioterapia de Intensidade Modulada" OR (Radiotherapy, Intensity-Modulated) OR (Radioterapia de Intensidad Modulada) OR (Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) OR (Arcoterapia Volumétrica Modulada) OR (Arcoterapia Volumétrica de Intesidade Modulada) OR (Terapia em Arco Volumétrico) OR (Tomoterapia Helicoidal) OR (VMAT) OR MH:E02.815.635.700.700\$ OR MH:L01.313.500.750.100.710.600.550.700\$	19.880
#3	MH:Osteorradionecrose OR (radionecrose óssea) OR (osteo-radio-necrose) OR (osteo-radionecrose) OR (necrose óssea por radiação) OR (osteonecrose por radiação) OR (osteonecrose induzida por radiação) OR (lesão osteonecrótica induzida por radiação) OR (osteonecrose relacionada à radiação) OR (radiosteonecrose) OR (osteonecrose relacionada à radioterapia) OR (Osteoradionecrosis) OR (bone radionecrosis) OR (osteo-radio-necrosis) OR (osteo-radionecrosis) OR (radiation bone necrosis) OR (radiation osteonecrosis) OR (radiation-induced osteonecrosis) OR (radiation-induced osteonecrotic lesion) OR (radiation-related osteonecrosis) OR (radio-osteonecrosis) OR (radiotherapy-related osteonecrosis) OR (Osteorradionecrosis) OR (radionecrosis ósea) OR (osteo-radio-necrosis) OR (osteo-radionecrosis) OR (necrosis ósea por radiación) OR (osteonecrosis por radiación) OR (osteonecrosis inducida por radiación) OR (lesión osteonecrótica inducida por radiación) OR (osteonecrosis relacionada con la radiación) OR (radiosteonecrosis) OR (osteonecrosis relacionada com radioterapia) OR (Ostéoradionécrose) OR (radionécrose osseuse) OR (ostéo-radio-nécrose) OR (ostéo-radionécrose) OR (nécrose osseuse radique) OR (ostéonécrose radique) OR (ostéonécrose radio-induite) OR (lésion ostéonécrotique radio-induite) OR (ostéonécrose radio-induite) OR (radio-ostéonécrose) OR (ostéonécrose liée à la radiothérapie) OR MH:C26.733.579\$ OR MH:G01.750.748.500.579\$	5.616

#4

(MH:"Neoplasias Bucais" OR (Mouth Neoplasms) OR (Neoplasias de la Boca) OR (Tumeurs de la bouche) OR (Câncer Bucal) OR (Câncer Oral) OR (Câncer da Boca) OR (Câncer da Cavidade Bucal) OR (Câncer da Cavidade Oral) OR (Câncer de Boca) OR (Câncer de Cavidade Bucal) OR (Câncer de Cavidade Oral) OR (Neoplasia Bucal) OR (Neoplasia Oral) OR (Neoplasia da Boca) OR (Neoplasia da Cavidade Bucal) OR (Neoplasia da Cavidade Oral) OR (Neoplasia de Boca) OR (Neoplasia de Cavidade Bucal) OR (Neoplasia de Cavidade Oral) OR (Neoplasias Orais) OR (Neoplasias da Boca) OR (Neoplasias da Cavidade Bucal) OR (Neoplasias da Cavidade Oral) OR (Neoplasias de Boca) OR (Neoplasias de Cavidade Bucal) OR (Neoplasias de Cavidade Oral) OR (Tumor Bucal) OR (Tumor Oral) OR (Tumor da Boca) OR (Tumor da Cavidade Bucal) OR (Tumor da Cavidade Oral) OR (Tumor de Boca) OR (Tumor de Cavidade Bucal) OR (Tumor de Cavidade Oral) OR (Tumores Bucais) OR (Tumores Orais) OR (Tumores da Boca) OR (Tumores da Cavidade Bucal) OR (Tumores da Cavidade Oral) OR (Tumores de Boca) OR (Tumores de Cavidade Bucal) OR (Tumores de Cavidade Oral) OR MH:C04.588.443.591\$ OR MH:C07.465.530\$) AND (MH:"Radioterapia de Intensidade Modulada" OR (Radiotherapy, Intensity-Modulated) OR (Radioterapia de Intensidad Modulada) OR (Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) OR (Arcoterapia Volumétrica Modulada) OR (Arcoterapia Volumétrica de Intesidade Modulada) OR (Terapia em Arco Volumétrico) OR (Tomoterapia Helicoidal) OR (VMAT) OR MH:E02.815.635.700.700\$ OR MH:L01.313.500.750.100.710.600.550.700\$) AND (MH:Osteorradionecrose OR (radionecrose óssea) OR (osteo-radio-necrose) OR (osteo-radionecrose) OR (necrose óssea por radiação) OR (osteonecrose por radiação) OR (osteonecrose induzida por radiação) OR (lesão osteonecrótica induzida por radiação) OR (osteonecrose relacionada à radiação) OR (radiosteonecrose) OR (osteonecrose relacionada à radioterapia) OR (Osteoradionecrosis) OR (bone radionecrosis) OR (osteo-radio-necrosis) OR (osteo-radionecrosis) OR (radiation bone necrosis) OR (radiation osteonecrosis) OR (radiation-induced osteonecrosis) OR (radiation-induced osteonecrotic lesion) OR (radiation-related osteonecrosis) OR (radio-osteonecrosis) OR (radiotherapy-related osteonecrosis) OR (Osteoradionecrosis) OR (radionecrosis ósea) OR (osteo-radio-necrosis) OR (osteo-radionecrosis) OR (necrosis ósea por radiación) OR (osteonecrosis por radiación) OR (osteonecrosis inducida por radiación) OR (lesión osteonecrótica inducida por radiación) OR (osteonecrosis relacionada con la radiación) OR (radiosteonecrosis) OR (osteonecrosis relacionada com radioterapia) OR (Ostéoradionécrose) OR (radionécrose osseuse) OR (ostéo-radio-nécrose) OR (ostéo-radionécrose) OR (nécrose osseuse radique) OR (ostéonécrose radique) OR (ostéonécrose radio-induite) OR (lésion ostéonécrotique radio-induite) OR (ostéonécrose radio-induite) OR (radio-ostéonécrose) OR (ostéonécrose liée à la radiothérapie) OR MH:C26.733.579\$ OR MH:G01.750.748.500.579\$)

57

Base de Dados:

EMBASE

Data: 04/03/2022

Pesquisa

Estratégia

Resultados

#1

'mouth tumor'/exp OR (buccal mucosa tumor) OR (buccal mucosa tumour) OR (intraoral tumor) OR (intraoral tumour) OR (mouth cavity tumor) OR (mouth cavity tumour) OR (mouth neoplasm) OR (mouth neoplasms) OR (mouth tumour) OR (oral cavity tumor) OR (oral cavity tumour) OR (oral mucosa tumor) OR (oral mucosa tumour) OR (oral tumor) OR (oral tumour) OR (tumor, mouth) OR (tumour, mouth)

528.292

#2	'intensity modulated radiation therapy'/exp OR (IMRT) OR (intensity modulated arc therapy) OR (intensity modulated photon radiotherapy) OR (intensity modulated radiotherapy) OR (intensity modulated therapy) OR (intensity-modulated radiation therapy) OR (intensity-modulated radiotherapy) OR (radiotherapy, intensity modulated) OR (radiotherapy, intensity-modulated)	43.037
#3	'osteoradionecrosis'/exp OR (bone radionecrosis) OR (osteo-radio-necrosis) OR (osteo-radionecrosis) OR (radiation bone necrosis) OR (radiation osteonecrosis) OR (radiation-induced osteonecrosis) OR (radiation-induced osteonecrotic lesion) OR (radiation-related osteonecrosis) OR (radio-osteonecrosis) OR (radiotherapy-related osteonecrosis)	10.351
#4	#1 AND #2 AND #3	427

Base de Dados: WEB OF SCIENCE		Data:09/03/2022
Pesquisa	Estratégia	Resultados
#1	"Mouth Neoplasms" OR "Mouth Neoplasm" OR "Neoplasm, Mouth" OR "Neoplasms, Oral" OR "Neoplasm, Oral" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Neoplasms, Mouth" OR "Cancer of Mouth" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancer" OR "Cancer, Oral" OR "Cancers, Oral" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Cancer, Mouth" OR "Cancers, Mouth"	20.262
#2	"Intensity-Modulated Radiotherapies" OR "Intensity-Modulated Radiotherapy" OR "Radiotherapies, Intensity-Modulated" OR "Radiotherapy, Intensity Modulated" OR "Volumetric-Modulated Arc Therapy" OR "Arc Therapies, Volumetric-Modulated" OR "Arc Therapy, Volumetric-Modulated" OR "Therapies, Volumetric-Modulated Arc" OR "Therapy, Volumetric-Modulated Arc" OR "Volumetric Modulated Arc Therapy" OR "Volumetric-Modulated Arc Therapies" OR "Intensity-Modulated Arc Therapy" OR "Arc Therapies, Intensity-Modulated" OR "Arc Therapy, Intensity-Modulated" OR "Intensity Modulated Arc Therapy" OR "Intensity-Modulated Arc Therapies" OR "Therapies, Intensity-Modulated Arc" OR "Therapy, Intensity-Modulated Arc" OR "Helical Tomotherapy" OR "Helical Tomotherapies" OR "Tomotherapies, Helical" OR "Tomotherapy, Helical"	16.192
#3	Osteoradionecrosis OR "bone radionecrosis" OR "osteo-radio-necrosis" OR "osteo-radionecrosis" OR "radiation bone necrosis" OR "radiation osteonecrosis" OR "radiation-induced osteonecrosis" OR "radiation-induced osteonecrotic lesion" OR "radiation-related osteonecrosis" OR "radio-osteonecrosis" OR "radiotherapy-related osteonecrosis"	2.054
#4	#1 AND #2 AND #3	9

Base de Dados: SCOPUS		Data:09/03/2022
Pesquisa	Estratégia	Resultados
#1	ALL("Mouth Neoplasms") OR ("Mouth Neoplasm") OR ("Neoplasm, Mouth") OR ("Neoplasms, Oral") OR ("Neoplasm, Oral") OR ("Oral Neoplasm") OR ("Oral Neoplasms") OR ("Neoplasms, Mouth") OR ("Cancer of Mouth") OR ("Mouth Cancers") OR ("Oral Cancer") OR ("Cancer, Oral") OR ("Cancers, Oral") OR ("Oral Cancers") OR ("Cancer of the Mouth") OR ("Mouth Cancer") OR ("Cancer, Mouth") OR ("Cancers, Mouth")	119.519
#2	ALL("Radiotherapy, Intensity-Modulated") OR ("Intensity-Modulated Radiotherapies") OR ("Intensity-Modulated Radiotherapy") OR ("Radiotherapies, Intensity-Modulated") OR ("Radiotherapy, Intensity Modulated") OR ("Volumetric-Modulated Arc Therapy") OR ("Arc Therapies, Volumetric-Modulated") OR ("Arc Therapy, Volumetric-Modulated") OR ("Therapies, Volumetric-Modulated Arc") OR ("Therapy, Volumetric-Modulated Arc") OR ("Volumetric Modulated Arc Therapy") OR ("Volumetric-Modulated Arc Therapies") OR ("Intensity-Modulated Arc Therapy") OR ("Arc Therapies, Intensity-Modulated") OR ("Arc Therapy, Intensity-Modulated") OR ("Intensity Modulated Arc Therapy") OR ("Intensity-Modulated Arc Therapies") OR ("Therapies, Intensity-Modulated Arc") OR ("Therapy, Intensity-Modulated Arc") OR ("Helical Tomotherapy") OR ("Helical Tomotherapies") OR ("Tomotherapies, Helical") OR ("Tomotherapy, Helical")	45.305
#3	ALL(Osteoradionecrosis) OR ("bone radionecrosis") OR ("osteo-radio-necrosis") OR ("osteo-radionecrosis") OR ("radiation bone necrosis") OR ("radiation osteonecrosis") OR ("radiation-induced osteonecrosis") OR ("radiation-induced osteonecrotic lesion") OR ("radiation-related osteonecrosis") OR ("radio-osteonecrosis") OR ("radiotherapy-related osteonecrosis")	7.223
#4	ALL ("Mouth Neoplasms") OR ("Mouth Neoplasm") OR ("Neoplasm, Mouth") OR ("Neoplasms, Oral") OR ("Neoplasm, Oral") OR ("Oral Neoplasm") OR ("Oral Neoplasms") OR ("Neoplasms, Mouth") OR ("Cancer of Mouth") OR ("Mouth Cancers") OR ("Oral Cancer") OR ("Cancer, Oral") OR ("Cancers, Oral") OR ("Oral Cancers") OR ("Cancer of the Mouth") OR ("Mouth Cancer") OR ("Cancer, Mouth") OR ("Cancers, Mouth") AND ALL ("Radiotherapy, Intensity-Modulated") OR ("Intensity-Modulated Radiotherapies") OR ("Intensity-Modulated Radiotherapy") OR ("Radiotherapies, Intensity-Modulated") OR ("Radiotherapy, Intensity Modulated") OR ("Volumetric-Modulated Arc Therapy") OR ("Arc Therapies, Volumetric-Modulated") OR ("Arc Therapy, Volumetric-Modulated") OR ("Therapies, Volumetric-Modulated Arc") OR ("Therapy, Volumetric-Modulated Arc") OR ("Volumetric Modulated Arc Therapy") OR ("Volumetric-Modulated Arc Therapies") OR ("Intensity-Modulated Arc Therapy") OR ("Arc Therapies, Intensity-Modulated") OR ("Arc Therapy, Intensity-Modulated") OR ("Intensity Modulated Arc Therapy") OR ("Intensity-Modulated Arc Therapies") OR ("Therapies, Intensity-Modulated Arc") OR ("Therapy, Intensity-Modulated Arc") OR ("Helical Tomotherapy") OR ("Helical Tomotherapies") OR ("Tomotherapies, Helical") OR ("Tomotherapy, Helical") AND ALL (osteoradionecrosis) OR ("bone radionecrosis") OR ("osteo-radio-necrosis") OR ("osteo-radionecrosis") OR ("radiation bone necrosis") OR ("radiation osteonecrosis") OR ("radiation-induced osteonecrosis") OR ("radiation-induced osteonecrotic lesion") OR ("radiation-related osteonecrosis") OR ("radio-osteonecrosis") OR ("radiotherapy-related osteonecrosis")	320

Base de Dados:	MEDRXIV	Data:09/03/2022
----------------	----------------	-----------------

Pesquisa	Estratégia	Resultados
#1	Mouth Neoplasm OR Mouth Cancer OR Oral Cancer	12.519

#2	Intensity-Modulated Radiotherapy	63
----	----------------------------------	----

#3	Osteoradionecrosis	9
----	--------------------	---

#4	(Mouth Neoplasm OR Mouth Cancer OR Oral Cancer) AND (Intensity-Modulated Radiotherapy) AND (Osteoradionecrosis)	5
----	---	---

APÊNDICE B – Estudos excluídos

Razão para Exclusão	Publicação
Apenas resumo disponível	(Thariat et al., 2012; Lee et al., 2012a; Lee et al., 2012b; Delaibatiki et al., 2013; Rodriguez-ruiz et al., 2013; Koyfman et al., 2014a; Koyfman et al., 2014b; Hosni et al., 2015; Chang et al., 2016; Haria et al., 2016; Meduri et al., 2016; Mohamed et al., 2016; Ort et al., 2016; Pigorsch et al., 2016; Caparrotti et al., 2017a; Lee, 2018; Mohamed et al., 2018; Patel et al., 2019; Mohamed et al., 2019a; Mohamed et al., 2019b; Aarup-Kristensen et al., 2019a; Aarup-Kristensen et al., 2019b; Wade et al., 2019; Kovarik et al., 2020; Wicem et al., 2020; Lee et al., 2021; Verduijn et al., 2021)
Coorte não incluiu casos de CCO	(Huang et al., 2008; Rosenthal et al., 2008; Schoenfeld et al., 2008; Mendenhall et al., 2010; Chen et al., 2013; Tsai et al., 2013; Chevalier et al., 2016; Maesschalck et al., 2016; Ward et al., 2016; Caparrotti et al., 2017b; Mohamed et al., 2017; Wong et al., 2017; Zhang et al., 2017; Pasalic et al., 2018; Pedro et al., 2018; See Toh et al., 2018; Barua et al., 2020)
Acompanhamento insuficiente (média ou acompanhamento não relatado ou média menor que 24 meses)	(Studer et al., 2006; Duarte et al., 2014; Mackley et al., 2014; Santa Cruz et al., 2018; Aarup-Kristensen et al., 2019c; Polce et al., 2021; Liao et al., 2021; Rosenfeld et al., 2021)
Não responde à pergunta de pesquisa	(Parliament et al., 2005; Studer et al., 2007; Nguyen et al., 2012; Refaat et al., 2015; Owosho et al., 2016; Kuhnt et al., 2016; Moon et al., 2017; Schweyen et al., 2017; Lang et al., 2018; Iatì et al., 2020; Renda et al., 2020; Kojima et al., 2022; Delpon et al., 2023)
Coorte incluiu pacientes que já tinha ORN	(Chronopoulos et al., 2015; Mohamed et al., 2019; Habib et al., 2021; DeLuke et al., 2022)
Coorte incluiu pacientes paliativos	(Raguse et al., 2016.)
Coorte incluiu pacientes tratados por braquiterapia	(Claus et al., 1999.)
Coorte incluiu pacientes reirradiados	(Ahmed et al., 2009.)
Duas ou mais razões acima combinadas	(Hansen et al., 2012; Clément-Colmou et al., 2015; Chan et al., 2016; Patel et al., 2021)

REFERÊNCIAS (ESTUDOS EXCLUÍDOS)

Aarup-Kristensen S., Hansen C, Johansen J. Osteoradionecrosis after Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Incidence, Risk Factors, and Mandibular Dose-Volume Effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019.105(1):E400. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.1585.

Aarup-Kristensen S, Johansen J, Hansen C. Osteoradionecrosis of the mandible after intensity modulated radiation therapy (IMRT). 7th ICHNO. 2019.:84–84.

Aarup-Kristensen S., Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol (Madr)*. 2019.58(10):1373–7. doi: 10.1080/0284186X.2019.1643037.

Ahmed M, Hansen VN, Harrington KJ, Nutting CM. Reducing the Risk of Xerostomia and Mandibular Osteoradionecrosis: The Potential Benefits of Intensity Modulated Radiotherapy in Advanced Oral Cavity Carcinoma. *Medical Dosimetry*. 2009.34(3):217–24. doi: 10.1016/j.meddos.2008.08.008.

Barua S, Elhalawani H, Volpe S, al Feghali K, Yang P, Ping Ng S, et al. Discovering early imaging biomarkers of osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer by characterization of temporal changes in computed tomography mandibular radiomic features. *Front Artif Intell*. 2020. doi: 10.1101/2020.10.09.20208827.

Caparrotti ., Huang SH, Song Y, Bratman S, Ringash J, Bayley A, et al. PO-0606: Mandible osteoradionecrosis in oropharynx carcinoma treated with IMRT: Smoking and tumor size matter. *Radiotherapy and Oncology*. 2017.123:S316. doi: 10.1016/s0167-8140(17)31042-3.

Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman S v., Ringash J, Bayley A, et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. 2017.123(19):3691–700. doi: 10.1002/cncr.30803.

Chan KC, Perschbacher SE, Lam EWN, Hope AJ, McNiven A, Atenafu EG, et al. Mandibular changes on panoramic imaging after head and neck radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, vol. 121 Mosby Inc.; 2016. p. 666–72. doi: 10.1016/j.oooo.2016.01.023.

Chang JTC, Hsieh CE, Lin CY. The Incidence of Osteonecrosis in Oral Cavity Cancer Patients Treated With Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2016.96(2):E347. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.1502.

Chen JLY, Huang YS, Kuo SH, Chen YF, Hong RL, Ko JY, et al. Intensity-modulated radiation therapy for T4 nasopharyngeal carcinoma: Treatment results and locoregional recurrence. *Strahlentherapie Und Onkologie*. 2013.189(12):1001–8. doi: 10.1007/s00066-013-0429-8.

Chevalier C, Bertaut A, Quivrin M, Vulquin N, Desandes C, Folia M, et al. Impact of waiting time on nodal staging in head and neck squamous-cell carcinoma treated with radical intensity modulated radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2016.1:27–32. doi: 10.1016/j.ctro.2016.11.002.

Chronopoulos A, Zarra T, Tröltzsch M, Mahaini S, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015.43(6):837–46. doi: 10.1016/j.jcms.2015.03.024.

Claus F, Duthoy W, Boterberg T, de Gersem W, Huys J, Vermeersch H, et al. Intensity modulated radiation therapy for oropharyngeal and oral cavity tumors: clinical use and experience. 1999.

Clément-Colmou K, Troussier I, Bardet, Lapeyre M. Suivi clinique et paraclinique après radiothérapie pour un cancer des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*. 2015.19(6–7):597–602. doi: 10.1016/j.canrad.2015.05.017.

Delaibatiki M, Macann A, Krawitz H, Gibbs B, McIvor N. Can intensity modulated radiotherapy reduce the risk of osteoradionecrosis in patients with oropharyngeal cancer? *J Med Imaging Radiat Oncol*, vol. 8 2013. p. 45–78. doi: 10.1088/1748-0221/8/02/C02016.

Delpon G, Renouf M, Langé M, Blery P, Dupas C, Longis J, Thariat J, Doré M. Systematic dosimetric evaluation of risk of osteoradionecrosis (DERO): First results of dose reporting for preventing teeth osteoradionecrosis after head and neck irradiation. *Cancer Radiother*. 2023 Apr;27(2):103-108. doi: 10.1016/j.canrad.2022.08.003.

DeLuke D, Carrico C, Ray C, Stilianoudakis S, Holler S, Padilla L, Song S. Is Dose Volume a Better Predictor of Osteoradionecrosis Risk Than Total Dose for Patients Who Have Received Head and Neck Radiation? *J Oral Maxillofac Surg*. 2022 Sep;80(9):1557-1563. doi: 10.1016/j.joms.2022.04.009.

Duarte VM, Liu YF, Rafizadeh S, Tajima T, Nabili V, Wang MB. Comparison of dental health of patients with head and neck cancer receiving IMRT vs conventional radiation. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2014.150(1):81–6. doi: 10.1177/0194599813509586.

Habib S, Sassoon I, Thompson I, Patel V. Risk factors associated with osteoradionecrosis. *Oral Surg*. 2021.14(3):227–35. doi: 10.1111/ors.12597.

Hansen HJ, Maritim B, Bohle GC, Lee NY, Huryn JM, Estilo CL. Dosimetric distribution to the tooth-bearing regions of the mandible following intensity-modulated radiation therapy for base of tongue cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012.114(2). doi: 10.1016/j.oooo.2012.01.024.

Haria S, Patel V, Sproat C, Kwok J, Ormondroyd L, McGurk M, et al. Is Osteoradionecrosis Evolving with Improved Radiotherapy Delivery System? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016.74(9):e37. doi: 10.1016/j.joms.2016.06.059.

Hosni A, Huang SH, Xu W, Bayley A, Bratman S, Cho J, et al. Impact of Surgical Margins on Outcomes in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Following Postoperative Intensity Modulated Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2015.93(3):E313–4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.1344.

Huang K, Xia P, Chuang C, Weinberg V, Glastonbury CM, Eisele DW, et al. Intensity-modulated chemoradiation for treatment of stage III and IV oropharyngeal carcinoma: The University of California-San Francisco experience. *Cancer*. 2008.113(3):497–507. doi: 10.1002/cncr.23578.

Iatì G, Parisi S, Santacaterina A, Pontoriero A, Cacciola A, Brogna A, et al. Simultaneous Integrated Boost Radiotherapy in Unresectable Stage IV (M0) Head and Neck Squamous Cell Cancer Patients: Daily Clinical Practice. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2020.25(3):399–404. doi: 10.1016/j.rpor.2020.04.006.

Kojima Y, Otsuru M, Hasegawa T, Ueda N, Kirita T, Yamada SI, Kurita H, Shibuya Y, Funahara M, Umeda M. Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with oral or oropharyngeal cancer: Verification of the effect of tooth extraction before radiotherapy using propensity score matching analysis. *J Dent Sci*. 2022 Apr;17(2):1024-1029. doi: 10.1016/j.jds.2021.10.019.

Kovarik JP, Voborna I, Cunnell M, Kennedy M, Iqbal S, Barclay S, et al. An Analysis of Risk Factors of Development of Osteoradionecrosis in Patients with Head and Neck Cancer after Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2020.108(3):S159–60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.07.922.

Koyfman S, Bledsoe T, Marvin P, Adelstein D, Greskovich JF. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Reduces Late Toxicity Without Increasing Cost Compared to Conventional 3D-RT in Patients With Human Papillomavirus–Associated (HPV+) Oropharyngeal Carcinoma Treated With Chemoradiation

Therapy (CRT). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2014a.90(1):S590. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.1772.

Koyfman S, Bledsoe TB, Barnett J, Reddy CA, Nwizu T, Chute D, et al. Modest Late Toxicity and Excellent Quality of Life in Patients With Human Papillomavirus (HPV+)-Associated Oropharyngeal Carcinoma Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Concurrent Chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2014b.88(2):478. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.055.

Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schweyen R, Hey J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiation Oncology*. 2016.11(1). doi: 10.1186/s13014-016-0679-6.

Lang K, Baur M, Akbaba S, Held T, Kargus S, Bougatf N, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) + carbon ion boost for adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands in the oral cavity. *Cancers (Basel)*. 2018.10(12). doi: 10.3390/cancers10120488.

Lee CT, Litwin S, Yao CMKL, Liu J, Ridge JA, Galloway TJ. Dosimetric Effects and Estimated Osteoradionecrosis Development in Oropharynx Cancer Patients Treated With Intensity Modulated Radiotherapy With the Adoption of Dose Volume Histogram Based Mandibular Constraints. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2021.111(3):e399. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.1156.

Lee R, Estilo CL, Huryn JM, Kim S, Lee NY. Oropharyngeal Cancer Patients and Mandibular Dose Distributions Following Intensity Modulated Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2012.84(3):S481–2. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.1276.

Lee RS, Kim SH, Huryn J, Lee N, Estilo C. Tonsil cancer patients and mandibular dose distributions following intensity-modulated radiation therapy: a pilot study. *Support Care Cancer*, vol. 20 Suppl 1 New York: 2012. p. 1–283. doi: 10.1007/s00520-012-1479-7.

Lee SPH. Radiobiological Analysis for Osteoradionecrosis in Patients Treated With IMRT for Head and Neck Cancer: A Department of Veterans Affairs Experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2018.100(5):1403–4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.248.

Liao, P. H., Chu, C. H., Hung, Y. M., Tang, P. L., & Kuo, T. J. (2021). Tumor subsites and risk of osteoradionecrosis of the jaw in patients with oral cavity cancer: a national-based cohort study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278(9), 3425–3433. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06529-z>

Mackley H, Schaefer E, Hollenbeak CS, Goldenberg D. Risk factors for osteoradionecrosis in elderly patients with oral and pharyngeal cancer. *J Radiat Oncol*. 2014.3(3):277–84. doi: 10.1007/s13566-013-0117-4.

Maesschalck T de, Dulguerov N, Caparrotti F, Scolozzi P, Picardi C, Mach N, et al. Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck*. 2016.38(11):1695–702. doi: 10.1002/hed.24505.

Meduri B, D'Angelo E, Barbieri P, Rubino L, Ghidini A, Bertolini F, et al. Accelerated hypofractionated IMRT-IGRT and concurrent chemotherapy in oropharyngeal cancer. *ESTRO* 35. 2016.:524–524. doi: 10.1016/S0167-8140(16)32339-8.

Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan JM, Li JG. Intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2010.120(11):2218–22. doi: 10.1002/lary.21144.

Mohamed A, Lai S, Murri M, Hutcheson K, Sandulache V, Hobbs B, et al. Dose-Volume Correlates of Osteoradionecrosis of the Mandible in Oropharynx Patients Receiving Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016.96(2):S220. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.547.

Mohamed, A. S., al Feghali, K. A., Ng, S. P., Elhalawani, H., Hutcheson, K. A., Chambers, M. S., Phan, J., Kraeima, J., Glas, H., Witjes, M., Gunn, G. B., Garden, A. S., Rosenthal, D. I., Frank, S. J., Morrison, W. H., Fuller, C. D., & Lai, S. (2018). Investigation of the Three-Dimensional Dose Distribution of Mandibular Areas of Origin of Advanced Osteoradionecrosis in Oropharyngeal Cancer Patients Receiving IMRT. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 102(3), e335–e336. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.07.1029>

Mohamed A, al Feghali K, Elhalawani H, Hutcheson K, Chambers M, Phan J, et al. 3-D reconstruction of radiotherapy dose associated with advanced osteoradionecrosis after IMRT. *ESTRO* 38. 2019.:105–6. doi: 10.1016/s0167-8140(19)30622-x.

Mohamed ASR, He R, Ding Y, Wang J, Elgohari B, Elhalawani H, et al. Characterization of DCE-MRI parameters associated with advanced mandibular osteonecrosis. *ESTRO* 38. 2019. doi: 10.3252/pso.eu.ESTRO38.2019.

Mohamed ASR, Hobbs BP, Hutcheson KA, Murri MS, Garg N, Song J, et al. Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in Oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: Results from a case-matched comparison. *Radiotherapy and Oncology*. 2017.124(2):232–9. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.026.

Mohamed ASR, He R, Ding Y, Wang J, Fahim J, Elgohari B, et al. Prospective assessment of DCE-MRI parameters associated with advanced mandibular osteoradionecrosis after IMRT for head and neck cancer. Preprint MedRxiv. 2019.:1–27. doi: 10.1101/2019.12.23.19015651.

Moon DH, Moon SH, Wang K, Weissler MC, Hackman TG, Zanation AM, et al. Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. *Oral Oncol.* 2017.72:98–103. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.014.

Nguyen NP, Vock J, Chi A, Ewell L, Vos P, Mills M, et al. Effectiveness of intensity-modulated and image-guided radiotherapy to spare the mandible from excessive radiation. *Oral Oncol.* 2012.48(7):653–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.01.016.

Ort Y, Shivers P, Reece DC, Fleckenstein C, Koyfman S, Horan MP. Comparison of Intensity-Modulated Radiation Therapy and 3D Conformational Radiation Therapy in Osteoradionecrosis Development in Head and Neck Cancer Patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2016.74(9):e74–5. doi: 10.1016/j.joms.2016.06.132.

Owosho AA, Yom SHK, Han Z, Sine K, Lee NY, Huryn JM, et al. Comparison of mean radiation dose and dosimetric distribution to tooth-bearing regions of the mandible associated with proton beam radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy for ipsilateral head and neck tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, vol. 122 Mosby Inc.; 2016. p. 566–71. doi: 10.1016/j.oooo.2016.07.003.

Parliament M, Alidrisi M, Munroe M, Wolfaardt J, Scrimger R, Thompson H, et al. Implications of radiation dosimetry of the mandible in patients with carcinomas of the oral cavity and nasopharynx treated with intensity modulated radiation therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005.34(2):114–21. doi: 10.1016/j.ijom.2004.06.013.

Pasalic D, Funk RK, García JJ, Price DL, Price KA, Harmsen WS, et al. Magnitude of benefit for adjuvant radiotherapy following minimally invasive surgery in intermediate to high risk HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2018.82:181–6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.05.026.

Patel D, Haria S, Patel V. Oropharyngeal cancer and osteoradionecrosis in a novel radiation era: a single institution analysis. *Oral Surg.* 2021.14(2):113–21. doi: 10.1111/ors.12546.

Patel V, Anton LD, Alim M, Balasundram A, Gunaratnam L, O’neill M, et al. A Digitally Generated 3D Dental Model for Assessment of Radiotherapy Doses to the Dentition in Oropharyngeal Cancer Patients for Pre-IMRT Dental Treatment Planning. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2019.77(9):e32–3. doi: 10.1016/j.joms.2019.06.055.

Pedro C, Mira B, Silva P, Netto E, Pocinho R, Mota A, et al. Surgery vs. primary radiotherapy in early-stage oropharyngeal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018.9:18–22. doi: 10.1016/j.ctro.2017.12.002.

Pigorsch SU, Bley S, Combs SE, Buchberger M, Pickhard A, Bier H, et al. Frequency of osteoradionecrosis (ORN) after IMRT for head and neck cancer of the oral cavity and oropharynx. *Strahlentherapie Und Onkologie*. 2016.192(S1):1–161. doi: 10.1007/s00066-016-0974-z.

Polce S, Gogineni E, Antone J, Ghaly M, Keith Frank D, Segal JD, et al. Dental radiation dosimetric maps from intensity-modulated radiation therapy planning for head and neck cancers. *Head Neck*. 2021.43(5):1428–39. doi: 10.1002/hed.26611.

Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, et al. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016.121(3):215–221.e1. doi: 10.1016/j.oooo.2015.10.006.

Refaat T, Choi M, Thomas TO, Bacchus I, Agulnik M, Pelzer HJ, et al. Whole-field sequential intensity-modulated radiotherapy for local-regional advanced head-and-neck squamous cell carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2015.38(6):588–94. doi: 10.1097/COC.0000000000000001.

Renda L, Tsai TY, Huang JJ, Ito R, Hsieh WC, Kao HK, et al. A nomogram to predict osteoradionecrosis in oral cancer after marginal mandibulectomy and radiotherapy. *Laryngoscope*. 2020.130(1):101–7. doi: 10.1002/lary.27870.

Rodriguez-ruiz M, López-picazo J, Olarte A, Arbea L, Alcalde J, Cambeiro M, et al. SIB-IMRT with concomitant chemotherapy-cetuximab after induction chemotherapy for locally-advanced-head-and-neck squamous cell carcinomas. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2013.18:S254. doi: 10.1016/j.rpor.2013.03.286.

Rosenfeld E, Eid B, Masri D, Popovtzer A, Mizrachi A, Chaushu G. Is the risk to develop osteoradionecrosis of the jaws following imrt for head and neck cancer related to co-factors? *Medicina (Lithuania)*. 2021.57(5). doi: 10.3390/medicina57050468.

Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, Rebuena NCS, Garcia J, Kies MS, et al. Beam Path Toxicities to Non-Target Structures During Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008.72(3):747–55. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.012.

Santa Cruz O, Tsoutsou P, Castella C, Khanfir K, Anchisi S, Bouayed S, et al. Locoregional control and toxicity in head and neck carcinoma patients following

helical tomotherapy-delivered intensity-modulated radiation therapy compared with 3D-CRT data. *Oncology (Switzerland)*. 2018.95(2):61–8. doi: 10.1159/000489217.

Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, Li JG, Hinerman RW, Mendenhall WM. Patterns of Failure and Toxicity after Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008.71(2):377–85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.010.

Schweyen R, Stang A, Wienke A, Eckert A, Kuhnt T, Hey J. The influence of dental treatment on the development of osteoradionecrosis after radiotherapy by modern irradiation techniques. *Clin Oral Investig*. 2017.21(8):2499–508. doi: 10.1007/s00784-017-2048-8.

See Toh YL, Soong YL, Chim YX, Tan LT, Lye WK, Teoh KH. Dental extractions for preradiation dental clearance and incidence of osteoradionecrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *J Invest Clin Dent*. 2018.9(2):e12295. doi: 10.1111/jicd.12295.

Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, Huguenin P, Grätz KW, Lütolf UM, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: Minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlentherapie Und Onkologie*. 2006.182(5):283–8. doi: 10.1007/s00066-006-1477-0.

Studer G, Zwahlen RA, Graetz KW, Davis BJ, Glanzmann C. IMRT in oral cavity cancer. *Radiation Oncology*. 2007.2(1). doi: 10.1186/1748-717X-2-16.

Thariat J, Marcy P, Darcourt V. The correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012.82(2):519–20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1996.

Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013.85(2):415–20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.032.

Verduijn GM, Sijtsema ND, van Norden Y, Heemsbergen WD, Mast H, Sewnaik A, et al. Incidence and risk factors of osteoradionecrosis of the mandible after modern radiotherapy for oropharyngeal carcinoma. 2021. 13–13 p.

Wade L, Fitton J, Colbert S, de Winton E. Osteoradionecrosis rates in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer at the Royal United Hospital Bath. *Clin Oncol*. 2019.31:e3–4. doi: 10.1016/j.clon.2019.09.027.

Ward MC, Ross RB, Koyfman SA, Lorenz R, Lamarre ED, Scharpf J, et al. Modern image-guided intensity-modulated radiotherapy for oropharynx cancer and severe late toxic effects implications for clinical trial design. *JAMA Otolaryngol Head Neck*

Surg, vol. 142 American Medical Association; 2016. p. 1164–70. doi: 10.1001/jamaoto.2016.1876.

Wicem S, Mariem F, Amine D, Tarek S, Fourati N, Wafa M, et al. Which are the most tooth bearing areas at risk after IMRT for nasopharyngeal carcinoma. ESTRO. 2020.:451–451. doi: 10.1016/S0167-8140(21)00852-5.

Wong ATT, Lai SY, Gunn GB, Beadle BM, Fuller CD, Barrow MP, et al. Symptom burden and dysphagia associated with osteoradionecrosis in long-term oropharynx cancer survivors: A cohort analysis. Oral Oncol. 2017.66:75–80. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.01.006.

Zhang W, Zhang X, Yang P, Blanchard P, Garden AS, Gunn B, et al. Intensity-modulated proton therapy and osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer. Radiotherapy and Oncology. 2017.123(3):401–5. doi: 10.1016/j.radonc.2017.05.006.

ANEXO A —Registro da revisão sistemática na plataforma PROSPERO

The incidence of osteoradionecrosis of the jaws in patients with oral cavity cancer in the IMRT era: A systematic review.

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. It has since been amended by the author and the PROSPERO team have checked the record for eligibility. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Review methods were amended after registration. Please see the revision notes and previous versions for detail.

Citation

Luis Augusto de Almeida Silva, Michelle Bianchi de Moraes, Tatiane Bomfim Ribeiro, Luiz Augusto Rodrigues dos Santos, Danilo Babinskas Ribeiro da Silva, Juliana dos Santos Lupp, Thays Oliveira Marques, Leonardo Alvares Sobral Silva. The incidence of osteoradionecrosis of the jaws in patients with oral cavity cancer in the IMRT era: A systematic review. PROSPERO 2021 CRD42021295524 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42021295524

Review question [1 change]

What is the incidence of developing osteoradionecrosis of the jaw after treatment with intensity-modulated radiotherapy in oral cancer?

Searches [1 change]

The search strategy will be performed on PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, BVS, and furthermore also will be performed searches on gray literature as MedRxiv and manual searches in references of included studies. Will be used boolean operators OR, AND and NOT and adapted to each of the databases.

Types of study to be included [1 change]

Cohort-studies will be included. Reviews, systematic reviews, randomized clinical trial, case-control studies, case reports, letter to the editor will be excluded.

Condition or domain being studied [1 change]

Osteoradionecrosis of the jaws is a chronic toxic effect defined as a radioinduced bone necrosis, in the appearance of a lesion in the mucosa or bone, occurring spontaneously or after trauma, and which persists without cure for three months or more. It is resulting from the involvement of non-neoplastic tissues by radiation beams, which can manifest after completion of radiotherapy treatment. Irradiation of tumors located in the oral cavity are closely related to the development of bone necrosis. Thus, intensity-modulated radiotherapy emerged as a technological advance, providing focused radiation to the tumor, but not preventing such complication. Knowing that the oral cavity is the site with the highest risk of osteoradionecrosis, it is important to know the incidence through intensity-modulated radiotherapy and provide even more subsidies for the knowledge of the risk factors associated with the occurrence, improving the quality of life of patients after radiotherapy treatment, improving the quality of life of patients after radiotherapy treatment and

preventing this complication.

Participants/population

Papers with patients who underwent intensity-modulated radiotherapy for oral cancer who had osteoradionecrosis of the jaws. Inclusion criteria: patients who developed osteoradionecrosis of the jaws through of irradiation with intensity-modulated radiotherapy; radiotherapy used as curative or adjuvant treatment. Exclusion criteria: patients without osteoradionecrosis; with cancer in others locations; treatment with brachytherapy associated; reirradiations; palliative treatment.

Intervention(s), exposure(s)

The intervention that will be analyzed is the intensity-modulated radiotherapy used in patients with oral cancer.

Comparator(s)/control

Without comparator.

Context

We will consider studies that include adult patients treated with curative or adjuvant intensity-modulated radiotherapy, associated or no with surgery or/and chemotherapy, and who had osteoradionecrosis of the jaws in different health care settings.

Main outcome(s) [1 change]

The results will be analyzed through a narrative synthesis the incidence of developing osteoradionecrosis with the use of IMRT, with or without adjuvants treatments in the oral cavity cancer.

Additional outcome(s) [1 change]

To verify the risk factors that influence the development, and subsequently the incidence.

Data extraction (selection and coding)

The collection of information from the selected articles will be carried out by two independent reviewers, who will follow the same date and search strategy in the electronic databases. In case of disagreement between the parties, an agreement with a third reviewer will be necessary. The results of the collections, as well as the duplicates will be loaded into the Mendeley® database. The eligibility of the works will be evaluated through the articles accepted as to the title and abstract, by two independent reviewers by using Rayyan®. In a second phase, the full texts of the selected articles will be selected by the reviewers for their eligibility. As soon as the articles for the present systematic review have been selected, data will be extracted regarding author (s) and year of publication, country, population type, demographic characteristics, intervention and control details, sample size, parameters evaluated, results. In order to evaluate the methodological quality of the included articles, it will be carried out on a quality scale. And if the requested data is not filled in, the authors will be contacted to recover the missing information, when possible.

Risk of bias (quality) assessment

The risk of assessing bias in the selected studies will be carried out by two reviewers, using a New-Castle Ottawa for Observational Studies(http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

Strategy for data synthesis

Descriptive synthesis will be carried out, if there is a possibility to group the studies, a meta-analysis will be carried out.

Analysis of subgroups or subsets

Patients treated with curative or adjuvant intensity-modulated radiotherapy, associated or no with surgery or/and chemotherapy, and who had osteoradionecrosis of the jaws in different health care settings.

Contact details for further information

Luis Augusto de Almeida Silva
luis.almeida-silva@unesp.br

Organisational affiliation of the review

São Paulo State University (UNESP)
<https://www.ict.unesp.br>

Review team members and their organisational affiliations [1 change]

Mr Luis Augusto de Almeida Silva. São Paulo State University Faculty of Dentistry (UNESP)
Professor Michelle Bianchi de Moraes. São Paulo State University Faculty of Dentistry (UNESP)
Tatiane Bomfim Ribeiro. School of Public Health, University of São Paulo (USP).
Luiz Augusto Rodrigues dos Santos. São Paulo State University Faculty of Dentistry (UNESP)
Danillo Babinskas Ribeiro da Silva. São Paulo State University Faculty of Dentistry (UNESP)
Juliana dos Santos Lupp. São Paulo State University Faculty of Dentistry (UNESP)
Thays Oliveira Marques. São Paulo State University Faculty of Dentistry (UNESP)
Leonardo Alvares Sobral Silva. São Paulo State University Faculty of Dentistry (UNESP)

Type and method of review

Prevention, Prognostic, Synthesis of qualitative studies, Systematic review

Anticipated or actual start date

01 September 2021

Anticipated completion date

05 December 2022

Funding sources/sponsors

We have no sources of funding.

Conflicts of interest

Language [1 change]

English, Portuguese-Brazil

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Humans; Incidence; Jaw; Mouth; Neoplasms; Osteoradionecrosis; Radiotherapy, Intensity-Modulated

Date of registration in PROSPERO

31 December 2021

Date of first submission

30 November 2021

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Revision note

We modify the group members, adding some new members and excluding others who opt out of the survey. In the previous version we also included case-control study, but as this is just an incidence analysis, it is more appropriate to leave only cohort studies.

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

31 December 2021

31 December 2021

09 December 2022

ANEXO B - Escala de avaliação de qualidade metodológica Newcastle-Ottawa

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

ANEXO C - Manual de preenchimento da escala de avaliação de qualidade metodológica Newcastle-Ottawa

CODING MANUAL FOR COHORT STUDIES

SELECTION

1) Representativeness of the Exposed Cohort

Item is assessing the representativeness of exposed individuals in the community, not the representativeness of the sample of women from some general population. For example, subjects derived from groups likely to contain middle class, better educated, health oriented women are likely to be representative of postmenopausal estrogen users while they are not representative of all women (e.g. members of a health maintenance organisation (HMO) will be a representative sample of estrogen users. While the HMO may have an under-representation of ethnic groups, the poor, and poorly educated, these excluded groups are not the predominant users of estrogen).

Allocation of stars as per rating sheet

2) Selection of the Non-Exposed Cohort

Allocation of stars as per rating sheet

3) Ascertainment of Exposure

Allocation of stars as per rating sheet

4) Demonstration That Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study

In the case of mortality studies, outcome of interest is still the presence of a disease/incident, rather than death. That is to say that a statement of no history of disease or incident earns a star.

COMPARABILITY

1) Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis

A maximum of 2 stars can be allotted in this category

Either exposed and non-exposed individuals must be matched in the design and/or confounders must be adjusted for in the analysis. Statements of no differences between groups or that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability. Note: If the relative risk for the exposure of interest is adjusted for the confounders listed, then the groups will be considered to be comparable on each variable used in the adjustment.

There may be multiple ratings for this item for different categories of exposure (e.g. ever vs. never, current vs. previous or never)

Age = ☆ , Other controlled factors = ☆

OUTCOME

1) Assessment of Outcome

For some outcomes (e.g. fractured hip), reference to the medical record is sufficient to satisfy the requirement for confirmation of the fracture. This would not be adequate for vertebral fracture outcomes where reference to x-rays would be required.

- a) Independent or blind assessment stated in the paper, or confirmation of the outcome by reference to secure records (x-rays, medical records, etc.) ☆
- b) Record linkage (e.g. identified through ICD codes on database records) ☆
- c) Self-report (i.e. no reference to original medical records or x-rays to confirm the outcome)
- d) No description.

2) Was Follow-Up Long Enough for Outcomes to Occur

An acceptable length of time should be decided before quality assessment begins (e.g. 5 yrs. for exposure to breast implants)

3) Adequacy of Follow Up of Cohorts

This item assesses the follow-up of the exposed and non-exposed cohorts to ensure that losses are not related to either the exposure or the outcome.

Allocation of stars as per rating sheet