

Atendendo a solicitação do(a) autor(a),
o texto completo desta tese/dissertação
será disponibilizado somente a partir de
07/07/2025.

At the author's request, the full text of
this thesis/dissertation will not be
available until Jul 07, 2025.



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 OSTEORADIONEKROSE 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.

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, Sadow 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 Invest 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