

OSTEORRADIONECCROSE MANDIBULAR APÓS IMRT PARA CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Data de aceite: 04/07/2022

Data de submissão: 23/05/2022

Maria Cândida Dourado Pacheco Oliveira

Universidade Federal de Minas Gerais,
Departamento de Engenharia Nuclear
Belo Horizonte - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/6406683348815455>

Danilo Viegas da Costa

Pontifícia Universidade Católica de Minas
Gerais, Programa de Pós-graduação em
Odontologia
Belo Horizonte - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/7600022643621469>

Cairo Fernando Teixeira Portela

Universidade Federal de Minas Gerais,
Departamento de Engenharia Nuclear
Belo Horizonte - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4759264102395816>

Tarcísio Passos Ribeiro Campos

Universidade Federal de Minas Gerais,
Departamento de Engenharia Nuclear
Belo Horizonte - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/2004647037137301>

Arno Heeren de Oliveira

Universidade Federal de Minas Gerais,
Departamento de Engenharia Nuclear
Belo Horizonte - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/7257092578585046>

RESUMO: A radioterapia (TR) desempenha um papel importante no tratamento de

pacientes com câncer de cabeça e pescoço (HNC) Efeitos deletérios no tecido saudável no entorno são presentes. Osteorradionecrose (ORN) da mandíbula é uma complicação oral grave devido à toxicidade tardia causada pela irradiação no tecido ósseo, caracterizada pela presença de osso necrosado exposto que não sofre cicatrização espontânea por três meses. O objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência de ORN mandibular em pacientes com HNC submetidos à radioterapia de intensidade modulada (IMRT). A metodologia aplicada envolveu uma pesquisa eletrônica no base de dados MEDLINE durante os últimos cinco anos. Foram identificados 18 documentos científicos relacionados aos seguintes termos MeSH: osteorradionecrose, neoplasias de cabeça e pescoço e radioterapia modulada por intensidade. Com base nesta amostra, após critérios de seleção determinados, seis estudos foram selecionados e revisados, compondo essa análise. Nestes estudos foram pesquisados 3.055 pacientes. Todos os pacientes foram tratados pelas técnicas IMRT ou radioterapia 3D-CRT. ORN mandibular foi registrada em 188 casos (6,15%). Conclui-se que os resultados desse estudo revisional estão de acordo com a tendência a diminuir o risco da ocorrência de ORN após tratamento com as técnicas de radioterapia modernas. O acompanhamento de longo prazo dos pacientes que receberam RT de cabeça e pescoço é essencial para prevenir a ocorrência de ORN.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de cabeça e pescoço. Radioterapia de intensidade modulada. Osteorradionecrose.

MANDIBULAR OSTEORADIONECCROSIS AFTER IMRT FOR HEAD AND NECK CANCER

ABSTRACT: Radiotherapy (RT) plays an important role in the treatment of patients with head and neck cancer (HNC). Deleterious effects in the surrounding health tissue are present. Osteoradionecrosis (ORN) is a serious oral complication in RT due to late toxicity caused by irradiation in bone tissue, characterized by the presence of exposed necrotic bone that does not undergo spontaneous healing for three months. The aim of this study was to evaluate the occurrence of mandibular ORN in patients with HNC undergoing modulated intensity radiotherapy (IMRT). The applied methodology involved an electronic search in the MEDLINE database during the last five years. We identified 18 scientific documents related to the following Terms MeSH: osteoradionecrosis, head and neck neoplasms and intensity modulated radiotherapy. Based on this sample, after selection criteria determined, six studies were selected and reviewed, composing this analysis. A total of 3,055 patients were surveyed. All patients were treated by the techniques: IMRT or 3D-CRT radiotherapy. Mandibular ORN was recorded in 188 cases (6.15%). It is concluded from this analysis there is a tendency to decrease the risk of the occurrence of ORN after treatment with modern radiotherapy techniques. Long-term follow-up of patients receiving head and neck RT is essential to prevent the occurrence of ORN.

KEYWORDS: Head and neck cancer. Modulated intensity radiotherapy. Osteoradionecrosis.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo estimativas GLOBOCAN, a incidência mundial para 2020 é de cerca de 19 milhões de casos de câncer em todo o mundo, com quase 10 milhões de mortes (SUNG *et al.*, 2021). No Brasil, o número de casos novos de câncer da cavidade oral, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 11.180 casos em homens e de 4.010 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição. Para as mulheres, corresponde a 3,71 para cada 100 mil mulheres, ocupando a décima terceira posição entre todos os cânceres. O número de casos novos esperados para o câncer da laringe será de 6.470 em homens e de 1.180 em mulheres, o risco estimado será de 6,20 casos novos a cada 100 mil homens e de 1,06 casos novos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2019).

Os tratamentos utilizados no combate ao câncer envolvem três modalidades: cirurgia, radioterapia (RT) e quimioterapia, que podem ser administrados de forma exclusiva ou concomitante. A RT é o tratamento do câncer, que utiliza equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do corpo humano, a duração total e o intervalo entre as frações podem variar de acordo com a técnica utilizada, a finalidade do tratamento e o regime de RT. Como a dose diária varia, de 1,8 a 2Gy/dia para fracionamento convencional e de 2,0 a 4Gy/dia em regime de hipofracionamento, o tempo médio de tratamento é de 4 a 5 semanas, sendo possível utilizar outros regimes de fracionamento (INCA, 2021).

ORN é uma complicação grave que pode acontecer após um paciente ser submetido

à RT para câncer de cabeça e pescoço, caracterizada por necrose do tecido ósseo e falha de cicatrização, o diagnóstico é baseado, principalmente, em sinais clínicos de ulceração da mucosa com exposição de osso necrótico, a maior suscetibilidade da mandíbula foi atribuída ao seu menor suprimento sanguíneo em reação à maxila (CHRCANOVIC *et al.*, 2010).

Dekker *et al.* (2018) fizeram um estudo quantitativo da vascularização da medula óssea em mandíbulas humanas irradiadas. A irradiação diminuiu significativamente o número e densidade dos vasos sanguíneos neste estudo. Em locais com dosagens superiores a 50 Gy e a longo período após a RT, a proporção de vasos de menor calibre diminuiu significativamente. A formação de novos vasos pode ser prejudicada causando uma situação de hipovascularização, mais acentuada na fase posterior a RT. Esses achados são de interesse para a patogênese da osteorradiocrecção (ORN) mandibular.

Embora a patogênese dessa condição não seja totalmente compreendida, a teoria mais aceita, na atualidade, é a fibro-atrótica, esquematicamente, três fases clínicas e histopatológicas sucessivas podem ser distinguidas: uma fase inflamatória pré-fibrótica inespecífica, uma fase celular fibrótica constitutiva e uma fase de densificação e remodelação da matriz, podendo terminar em necrose tecidual terminal (DELANIAN; LEFAIX, 2004).

O presente estudo se baseia em uma revisão de literatura para responder à seguinte questão clínica: “Pessoas que fizeram radioterapia para câncer de cabeça e pescoço, utilizando radioterapia de intensidade modulada, são sujeitos a diminuição da incidência de osteorradiocrecção mandibular?” Fatores de risco associados ao desenvolvimento da ORN foram analisados a fim de melhorar a capacidade de prevenir os danos ao tecido ósseo causados pela toxicidade tardia da radiação.

2 | METODOLOGIA

Para elaboração deste estudo revisional foi empregado a estratégia PICO (STONE, 2002), que permite estruturar uma pergunta específica com o foco de inclusão apropriado. Os elementos PICO relacionados a esta revisão foram os seguintes: P – População (pacientes submetidos à RT de cabeça e pescoço); I – Intervenção (IMRT); C – Comparador (não aplicado); O – Outcome (osteorradiocrecção).

Foi realizada a busca eletrônica, em novembro de 2021, na base de dados MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), sem restrição de idioma, para recuperar os estudos relevantes publicados nos últimos cinco anos.

Os termos MeSH utilizados no construtor de pesquisa avançada Pubmed foram: osteorradiocrecção, head and neck neoplasms e intensity-modulated radiotherapy, cujo detalhamento da estratégia encontra-se no quadro 1.

A seguinte questão norteou o presente estudo: IMRT é efetiva para reduzir osteorradiocrecção em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, quais

fatores são associados a tal risco?

Foram incluídos estudos observacionais em seres humanos com câncer de cabeça e pescoço submetidos a RT utilizando a IMRT para tratamento primário do tumor. Foram excluídas as revisões, os relatórios, os estudos de caso e os estudos em pacientes recebendo tratamento radioterápico paliativo.

#	Termo MeSH	Consulta	Resultado
#1	Head and neck neoplasms	"head and neck neoplasms"[All Fields]	59.589
#2	Osteoradionecrosis	"osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis"[All Fields] OR "osteoradionecroses"[All Fields]	2.664
#3	Intensity-modulated radiotherapy	"intensity-modulated radiotherapy"[All Fields]	11.660
#4	#1 and #2	("head and neck neoplasms"[All Fields]) AND ("osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis"[All Fields] OR "osteoradionecroses"[All Fields])	612
#5	#4 and #5	((("head and neck neoplasms" AND (osteoradionecrosis)) AND ("intensity-modulated radiotherapy") "head and neck neoplasms"[All Fields]) AND ("osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis"[All Fields] OR "osteoradionecroses"[All Fields]) AND ("intensity-modulated radiotherapy"[All Fields])	39
#6	#5 and filtro in the last 5 years	((("head and neck neoplasms" AND (osteoradionecrosis)) AND ("intensity-modulated radiotherapy") Filters: in the last 5 years ("head and neck neoplasms"[All Fields] AND ("osteoradionecrosis" [MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis"[All Fields] OR "osteoradionecroses"[All Fields]) AND "intensity-modulated radiotherapy"[All Fields]) AND (y_5[Filter])	18

QUADRO 1 – DETALHAMENTO DA PESQUISA.

Fonte: Pubmed (2021).

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um revisor, após a aplicação das estratégias de busca, dezoito documentos científicos recuperados foram analisados na íntegra de acordo com os critérios de elegibilidade, uma amostra final de seis artigos foi selecionada. Doze estudos foram excluídos devido aos seguintes fatores: estudo revisional (n = 3); relatórios (n = 1); relatos de caso (n = 1); avaliação de fluxo salivar (n = 1); avaliação de status odontológico (n = 2); tratamento alternativo (n = 2) e avaliação de danos vasculares (n = 2).

Em cada um dos estudos incluídos, os seguintes dados foram extraídos e dispostos de forma comparativa: (1) autor / ano de publicação; (2) número de participantes; (3) pacientes que desenvolveram ORN (n, %); (4) tempo de duração da pesquisa; (5) técnica e dose de radiação utilizada, conforme disposto na tabela 1.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os seis estudos selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-determinados, são retrospectivos. O número total de participantes avaliados foi de 3.055 pacientes. Cento e oitenta e oito pacientes desenvolveram osteorradionecrose (6,15%). Em relação ao gênero, considerando o total de participantes, o estudo de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) não forneceu dados para esta análise. Assim, nos demais estudos incluídos, foram avaliados 1.831 (80%) participantes do gênero masculino e 368 (20%) do gênero feminino. Por outro lado, considerando o gênero para os pacientes que desenvolveram ORN, dois estudos, Willaert *et al.* (2019) e Hosni *et al.* (2021) não forneceram dados necessários para tal análise, entretanto nos demais estudos incluídos nessa pesquisa, dos 160 pacientes que desenvolveram osteorradionecrose, 126 (78,75%) pertencem ao gênero masculino. A idade dos pacientes dos estudos identificados variou de 16 a 93 anos.

Autor/ ano de publicação	Número de participantes	ORN* (n; %)	Duração	Técnica /dose (Gy)
Schweyen <i>et al.</i> (2017)	776	51; 6,6	2003 a 2013	3D-CRT ou IMRT / 64 a 70
Aarup-Kristensen <i>et al.</i> (2019)	1.224	56; 4,6	2007 a 2015	3D-CRT ou IMRT / 66 a 68
Willaert <i>et al.</i> (2019)	238	22; 9,2	2003 a 2010	3D-CRT ou IMRT / 50 a 72
Hosni <i>et al.</i> (2021)	108	6; 6	2005 a 2014	IMRT / 60 a 70
Kubota <i>et al.</i> (2021)	616	46; 7,5	2008 a 2018	3D-CRT ou IMRT / 50 a 70
Rosenfeld <i>et al.</i> (2021)	93	7; 7,52	2013 a 2016	IMRT / 40,3 a 101,9

Tabela 1 - Dados dos estudos incluídos

Fonte: Schweyen *et al.* (2017), Kristensen *et al.* (2019), Willaert *et al.* (2019), Hosni *et al.* (2021), Kubota *et al.* (2021), Rosenfeld *et al.* (2021).

Em Schweyen *et al.* (2017) o impacto do tratamento odontológico no desenvolvimento de ORN mandibular foi analisado. Este estudo, incluiu 776 pacientes submetidos à altas doses de 3D-CRT ou IMRT para HNC no Departamento de Radioterapia do Hospital Universitário de Halle, Alemanha. Entre os estudos selecionados, Aarup-Kristensen *et al.* (2019) foi o único caso-controle, este estudo teve como objetivo determinar a incidência de ORN mandibular após RT, possíveis fatores de risco e efeito dose-volume mandibular. Para tanto, foram incluídos 1.224 pacientes com HNC tratados com 66-68 Gy no Odense University Hospital, Dinamarca. Em outro estudo, Willaert *et al.* (2019) analisaram o impacto de diferentes técnicas de radiação no risco de ORN mandibular em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço tratados com IMRT ou 3D-CTR. Em

Hosni *et al.* (2021) foram analisadas as taxas de controle à distância locais e regionais de 5 anos, a sobrevida livre de doença, a sobrevida geral e específica do câncer e a toxicidade tardia em 108 pacientes com câncer de células escamosas da cavidade oral, tratados com RT / quimiorradioterapia concomitante primária por meio de IMRT. Hosni *et al.* (2021) foi o único estudo que não avaliou fatores relacionados a incidência de ORN, os dados foram coletados de pacientes tratados no Princess Margaret Cancer Centre, Universidade de Toronto, Canadá. O estudo de Kubota *et al.* (2021) avaliou os fatores associados à ORN mandibular em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço tratados com 3D-CRT ou IMRT, no Kobe University Hospital, Kobe, Hyogo, Japão. O estudo de Rosenfeld *et al.* (2021) registrou o menor tempo de seguimento entre os estudos selecionados, entre os anos de 2013 a 2016, e também o menor número de participantes, $n = 93$. O objetivo do estudo de Rosenfeld *et al.* (2021) foi determinar a contribuição de fatores coexistentes para o risco de desenvolver ORN maxilar entre pacientes que receberam IMRT para HNC, sendo conduzido no Centro Davidoff para Pesquisa e Tratamento do Câncer no Rabin Medical Center - Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel.

Todos os estudos relataram acompanhamento de rotina para permitir registro adequado das complicações tardias do tratamento radioterápico, exceto o estudo de Rosenfeld *et al.* (2021). No estudo de Schweyen *et al.* (2017) antes da RT, os pacientes foram encaminhados ao Departamento de Medicina Dental, Oral e Maxilofacial (Martin Luther University Halle-Wittenberg, Germany) para controle de focos infecciosos seguindo as recomendações da Sociedade Alemã de Ciências Odontológicas, Orais e Crânio-mandibulares para o tratamento odontológico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a RT. Durante a RT a cavidade oral foi inspecionada semanalmente por um oncologista de radiação. As instruções de higiene oral eram reforçadas. Após a RT os pacientes receberam limpeza profissional trimestralmente. No estudo de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) os pacientes foram encaminhados ao Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial antes do início da RT. As diretrizes para tratamento dentário seguiram as diretrizes dinamarquesas. Durante a RT, os pacientes foram acompanhados semanalmente no Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial com orientação e tratamento profilático odontológico adequado. Após a RT foi realizado acompanhamento odontológico a cada três meses por dois anos, depois a cada seis meses até cinco anos. No estudo de Willaert *et al.* (2019) antes da RT os pacientes foram submetidos a avaliação odontológica, aqueles com a saúde bucal debilitada foram encaminhados a clínica odontológica do hospital para reabilitação oral, melhoria da higiene oral e planejamento das extrações dentárias, quando necessário. Após o tratamento com radiação os pacientes foram inscritos em um programa de acompanhamento multidisciplinar com visitas regulares. Na pesquisa de Hosni *et al.* (2021) os pacientes foram atendidos em clínica multidisciplinar de cabeça e pescoço a cada 3 meses nos 2 anos iniciais, a cada 4-6 meses durante o 3º, 4º e 5º ano e, em seguida, a cada 12 meses. No estudo de Kubota *et al.* (2021) para higiene bucal e avaliação

odontológica, os pacientes foram geralmente acompanhados em 3 e 6 meses e 1, 1,5 e 2 anos após a conclusão do RT no Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial do hospital.

Em Schweyen *et al.* (2017) ORN foi definida como um efeito adverso da irradiação terapêutica de tumores da região de cabeça e pescoço. O diagnóstico e tratamento da ORN foi conduzido por um especialista em cirurgia oral e maxilofacial da University Clinic Halle. O estágio ORN avançado foi classificado como grau 3, 4 ou 5 de acordo com a classificação do Grupo de Oncologia de Radioterapia / Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer ou como grau 3 ou 4 de acordo com a escala SOMA (subjetivo, objetivo, manejo médico, avaliação analítica).

Em Aarup-Kristensen *et al.* (2019) a avaliação de ORN foi conduzida por um cirurgião bucomaxilofacial. Os registros são baseados por meio do código de diagnóstico do hospital local, que categoriza ORN como um evento binário independentemente da sua extensão. Neste estudo, Aarup-Kristensen *et al.* (2019) considerou que a definição mais aceita para ORN é osso exposto após RT que não cicatriza em um período de três meses sem evidência de tumor persistente ou recorrente. Em Willaert *et al.* (2019) ORN foi definida como exposição do osso por mais de 3 meses ou evidência radiológica sem rompimento da mucosa oral ou pele. As lesões ORN foram classificadas de acordo com os critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos v4.0 (CTCAE).

Em Kubota *et al.* (2021) ORN mandibular foi definido como uma área de osso necrótico clinicamente exposta, por um período de 3 meses, que estava presente nos campos de radiação, e / ou necessitou de tratamento com intervenção cirúrgica ou oxigenoterapia hiperbárica (HBO), sem evidência de recorrência do tumor, e também, como um subconjunto de ORN mandibular que se apresenta com mucosa clinicamente intacta, juntamente com evidências radiográficas, incluindo evidências derivadas de TC. Em Rosenfeld *et al.* (2021) ORN foi definida como sendo uma toxicidade de radiação tardia caracterizada pela ulceração do tecido mole e exposição de osso necrótico que não sofre cura espontânea. Nenhuma classificação para ORN foi declarada por Rosenfeld *et al.* (2021). Em Hosni *et al.* (2021) as lesões ORN foram classificadas de acordo com os critérios de CTCAE, os resultados de toxicidade tardia por RT foram coletados prospectivamente no ponto de atendimento. Nenhuma definição para ORN foi declarada por Hosni *et al.* (2021).

A localização do tumor primário na cavidade oral ou orofaringe é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de ORN mandibular, pois representa a localização anatômica no campo de irradiação. Os estudos de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) e Hosni *et al.* (2021) não consideraram a localização do tumor, porém a maioria dos estudos encontraram diferença significativa. No estudo de Schweyen *et al.* (2017) o risco de desenvolver ORN foi observado em pacientes que tinham um tumor na cavidade oral (HR = 4,84; IC 95% 1,37–17,11). Kubota *et al.*, (2021) mostraram em análise multivariada que ocorrência de ORN foi mais frequente em pacientes com tumor na cavidade oral ou orofaringe (HR = 3,577; IC 95% 1,443–8.866, p = 0,0059). Willaert *et al.* (2019) mostrou

evidência de um maior risco de ORN para pacientes com tumor na cavidade oral / orofaringe em comparação com nasofaringe / laringe (HR = 5,20; IC 95% 1,207–22,435; $p = 0,0269$). Rosenfeld *et al.* (2021) consideraram o local do tumor altamente significativo ($p = 0,006$) para o risco de desenvolver ORN, 50% dos pacientes ORN⁺ tinham o tumor localizado na mandíbula.

Procedimentos odontológicos no pré e pós-irradiação são constantemente relatados como fatores associados à ocorrência da ORN. No estudo de Schweyen *et al.* (2017) o risco de desenvolver ORN foi observado em pacientes que se submeteram a cirurgia óssea primária durante a remoção do tumor (HR = 5,58; IC 95% 2,91–10,7). O estudo de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) mostrou na análise univariável que cirurgia mandibular ou extração dentária pré-radioterapia (HR = 2,76; 1,48-5,14, $p = 0,001$) foram significativamente correlacionados com o desenvolvimento de ORN. Kubota *et al.* (2021) mostraram na análise univariada que cirurgia de mandíbula pré radioterapia foi um fator de risco associado a ORN (HR = 3,053; 1,356-6,875, $p = 0,0070$), porém na análise multivariada não houve diferença significativa. Além disso, na análise univariável pacientes com extração dentária pós-RT mostraram associação significativa com o risco de desenvolver ORN (HR = 2,630; IC 95% 1,350–5,125; $p = 0,0045$), mas em análise multivariada essa diferença não permaneceu significativa. Pacientes com extração dentária pré-RT e cirurgia pré-RT, no estudo de Kubota *et al.* (2021) não mostrou diferença significativa entre os grupos. No estudo de Willaert *et al.* (2019) pacientes com triagem odontológica intra-hospitalar ($p = 0,0226$) e pacientes com extração dentária pós-RT (HR 3,599; IC 95% 1,506–8,603; $p = 0,004$) mostraram um risco maior de desenvolver ORN, entretanto exodontia pré-RT não foi associado significativamente com o risco de desenvolver ORN (HR = 2,012; IC 95% 0,819–4,939; $p = 0,1272$).

Exodontias são frequentemente consideradas no planejamento odontológico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço antes da radioterapia para evitar complicações dentárias e ORN. No estudo de Schweyen *et al.* (2017) a condição dentária dos pacientes antes e após a RT não diferiu estatisticamente entre os grupos ORN⁻ e ORN⁺ (HR = 1,18; IC 0,66-2,13; $p = 0,58$). Os autores consideraram que um esquema de tratamento odontológico consequente não reduziu significativamente a ocorrência de ORN, entretanto reduziu significativamente o número de pacientes dentados e parcialmente dentados. Com base nos resultados deste estudo, os autores questionam se um esquema de tratamento odontológico mais moderado não será mais aconselhável aos pacientes com risco moderado de desenvolver ORN. Em Willaert *et al.* (2019) paciente edêntulo não foi significativamente associado ao risco de desenvolver ORN ($p = 0,246$).

Através das modernas técnicas de RT, grande parte dos ossos da face podem ser poupados, consequentemente o risco de ORN mandibular tende a diminuir. Quando comparado o grupo tratado com 3D-CRT e o grupo tratado com IMRT, o estudo de Willaert *et al.* (2019) encontrou diferenças estatísticas significativas em quatro fatores de risco para

ORN: local do tumor ($p = 0,034$), triagem odontológica intra hospitalar ($p = 0,004$), estado edêntulo ($p = 0,002$) e idade ($p = 0,013$). Sem contar as diferenças entre os grupos, os pacientes que receberam 3D-CRT tenderam a aumentar o risco de desenvolver ORN em comparação com o grupo de pacientes tratados com IMRT (HR = 3,01; IC 95%, 1,00-9,05; $p = 0,05$). Entretanto, após as correções das diferenças dos grupos nenhuma diferença estatisticamente significativa no risco foi observada (HR = 1,685; IC 0,540-5,263; $p = 0,3691$). O estudo de Kubota *et al.* (2021) não mostrou diferença significativa entre o risco de desenvolver ORN e o tipo de técnica RT utilizada (3D-CRT vs. IMRT) ($p = 0,7789$).

Avaliações dosimétricas da mandíbula, na era IMRT para tratamento de HNC, são consideradas em vários estudos. Em Aarup-Kristensen *et al.* (2019) o grupo de pacientes com ORN resultou em níveis de dose mais elevados para volumes mandibulares em comparação com o grupo controle, diferenças estatisticamente significativas foram observadas para as doses médias entre 30 Gy a 60 Gy. Kubota *et al.* (2021) também observaram diferenças estatisticamente significativa entre pacientes com e sem ORN mandibular no V30 a V70 (volume relativo de mandíbula exposta para 30 a 70 Gy) e V60 superior a 14% representou um risco significativamente aumentado de desenvolver ORN como parâmetro dosimétrico nos modelos multivariados ($p = 0,0065$). No estudo de Rosenfeld *et al.* (2021) doses médias e máximas de radiação foram analisadas para o risco de desenvolver ORN e não houve diferença estatisticamente significativa.

Idade e gênero do paciente no desenvolvimento de ORN foi avaliado em três estudos. No estudo de Schweyen *et al.* (2017) o gênero do paciente não diferiu estatisticamente entre os grupos ORN⁻ e ORN⁺ ($p = 0,80$). Willaert *et al.* (2019) o risco de ORN aumentou com idade (idade +1 ano, HR = 0,95; IC 95% 0,91-1,00; $p = 0,049$), entretanto, o gênero do paciente não diferiu significativamente (0,4987). Kubota *et al.* (2021) assim como Rosenfeld *et al.* (2021) não encontraram correlação entre idade ou sexo e o risco aumentado para desenvolver ORN.

O tabagismo contínuo e o consumo de álcool foram associados com ORN. O estudo de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) mostrou na análise univariável que tabagismo (HR = 1,69; IC 1,14-12,5; $p = 0,009$) foi significativamente correlacionado ao risco de desenvolver ORN. No estudo de Rosenfeld *et al.* (2021) tabagismo foi analisado para o risco de desenvolver ORN e não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,828$). Willaert *et al.* (2019) pacientes com uso contínuo de álcool (HR = 4,30; 95% CI 1,00–18,41; $p = 0,049$) foram significativamente maiores para o risco de desenvolver ORN, embora, pacientes fumantes não foram significativamente associados ao risco de desenvolver ORN (HR = 1,744; 95% CI 0,407–7,468; $p = 0,4533$). Em Kubota *et al.* (2021) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na análise univariada para o risco de desenvolver ORN na mandíbula para histórico de tabagismo e ingestão de álcool ($p = 0,3336$ e 0,9178), respectivamente.

A quimioterapia concomitante a RT oferece melhoria no controle local e sobrevida

geral, contudo não está claro se quimioterapia concomitante aumenta o risco de desenvolver ORN. Apenas um estudo, Kubota *et al.* (2021) mostrou diferença significativa marginal entre o risco de desenvolver ORN e o uso de quimioterapia concomitante ($p = 0,051$). No estudo de Schweyen *et al.* (2017) e Willaert *et al.* (2019) quimioterapia concomitante não diferiu estatisticamente entre os grupos ORN⁻ e ORN⁺ (HR = 1,18; IC 0,66-2,13; $p = 0,58$) e (HR = 0,585; IC 0,213-1,605; $p = 0,2983$), respectivamente. O estudo de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) mostrou na análise univariável que cisplatina (HR = 0,97; IC 0,53-1,75; $p = 0,91$) não foi significativamente associada ao risco de desenvolver ORN.

O estágio do tumor não foi significativamente associado ao risco de desenvolver ORN nos estudos de: Aarup-Kristensen *et al.* (2019), Willaert *et al.* (2019), Kubota *et al.* (2021) e Rosenfeld *et al.* (2021), (HR = 1,12; IC 0,87-1,45; $p = 0,37$), (HR = 0,898; IC 0,366-2,206; $p = 0,8149$), (HR = 0,937; IC 0,497-1,768; $p = 0,8410$) e ($p = 0,633$), respectivamente.

Rosenfeld *et al.* (2021) avaliaram o estado diabético e a pontuação ASA dos pacientes. A diferença entre grupos ORN⁻ e ORN⁺ não foi estatisticamente significativa, ($p = 0,43$ e $p = 0,48$), respectivamente.

Nos seis estudos incluídos, os autores declararam que não houve conflito de interesse nas pesquisas. Apenas em um estudo, os autores declararam recebimento de financiamento através de bolsa de estudo, Aarup-Kristensen *et al.* (2019). Os seis estudos incluídos relataram aprovação dos protocolos de pesquisa pelo comitê de ética local. No estudo de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) a permissão para registrar e manipular dados foi concedida pela Agência de Proteção de Dados Dinamarquesa e pela Autoridade Dinamarquesa para a Segurança do Paciente. Dois estudos, Schweyen *et al.* (2017) e Willaert *et al.* (2019) declararam que os estudos foram conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinque sobre Princípios Éticos para Pesquisa Médica. Os dados para as análises do estudo de Hosni *et al.* (2021) foram fornecidos pela própria instituição, que mantém atualizado sistema prospectivo no ponto de atendimento. No estudo de Kubota *et al.* (2021) os pacientes tratados consentiram com o uso anônimo de seus dados para fins de pesquisa. Nos estudos de Schweyen *et al.* (2017) e Rosenfeld *et al.* (2021) o consentimento do paciente foi dispensado devido à natureza retrospectiva do estudo, desde que todas as informações pessoais sejam totalmente anônimas. No estudo de Willaert *et al.* (2019) o consentimento do paciente não foi requerido.

4 | CONCLUSÃO

ORN da mandíbula é uma complicação oral grave para pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a RT. O fator de risco para o desenvolvimento do ORN está relacionado principalmente à localização do tumor. Os resultados deste estudo revisional estão de acordo com a tendência de diminuir o risco de ORN após tratamento com técnicas modernas de RT. O acompanhamento de longo prazo de pacientes que recebem RT cabeça

e pescoço é essencial para prevenir a ocorrência de ORN.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior - Brasil (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) pela ajuda.

REFERÊNCIAS

AARUP-KRISTENSEN, S. *et al.* Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. **Acta Oncol**, v.58, n.10, p. 1373-1377, Oct 2019.

CHRCANOVIC, B.R.; REHER, PR.; SOUZA, A.A.; HARRIS, M. Osteoradionecrosis of the jaws – a current overview – part 1. **Oral Maxillofacial Surg**, v. 14, n.1 p. 316, 2010.

DEKKER, H. *et al.* The irradiated human mandible: A quantitative study on bone vascularity. **Oral Oncology**, v. 87, p. 126-130, 2018.

DELANIAN, S.; LEFAIX, J.L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. **Radiotherapy and Oncology**, v. 73, n. 2, p. 119-31, 2004.

HOSNI, A. *et al.* Non-operative management for oral cavity carcinoma: Definitive radiation therapy as a potential alternative treatment approach. **Radiother Oncol**, v. 15, p. 70-75, Jan 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa / 2020 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 06 de julho de 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Manual de bases técnicas da oncologia – SAI/SUS**. Brasília: MS. SAS/DRAC/CGSI, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/manuais/manual-de-bases-tecnicas-da-oncologia-sia-sus>. Acesso em: 23 de maio de 2022.

KUBOTA, H. *et al.* Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cellcarcinoma. **Radiat Oncol**, v. 16, n. 1, p. 1, Jan 2021.

PUBMED. **History and search details**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 12 de novembro de 2021.

ROSENFELD, E. *et al.* Is the Risk to Develop Osteoradionecrosis of the Jaws Following IMRT for Head and Neck Cancer Related to Co-Factors? **Medicina**, v. 57, n. 5, p. 468, May 2021.

SCHWEYEN, R. *et al.* The influence of dental treatment on the development of osteoradionecrosis after radiotherapy by modern irradiation techniques. **Clin Oral Investig**, v. 21, n.8, p. 2499-2508, Nov 2017.

STONE, P. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. **Nurs Res**, v. 15, n. 3, p. 197-198, 2002.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, edição 3, p. 209-249, 2021.

WILLAERT, R. *et al.* Does intensity-modulated radiation therapy lower the risk of osteoradionecrosis of the jaw? A long-term comparative analysis. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 48, n. 11, p. 1387-1393, Nov 2019.