

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Natália Santos Barcelos

**ANÁLISE FRACTAL DO OSSO MANDIBULAR E A OCORRÊNCIA DE
OSTEORRADIONECCROSE: *UM ESTUDO TRANSVERSAL COM
GRUPO CONTROLE***

Belo Horizonte
2023

Natália Santos Barcelos

**ANÁLISE FRACTAL DO OSSO MANDIBULAR E A OCORRÊNCIA DE
OSTEORRADIONECCROSE: *UM ESTUDO TRANSVERSAL COM
GRUPO CONTROLE***

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia – área de concentração em Estomatologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Patrícia Carlos Caldeira

Belo Horizonte
2023

Ficha Catalográfica

B242a Barcelos, Natália Santos.
2023 Análise fractal do osso mandibular e a ocorrência de
osteorradionecrose: um estudo transversal com grupo controle
T / Natália Santos Barcelos. -- 2023.

62 f. : il.

Orientadora: Patrícia Carlos Caldeira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Neoplasias de cabeça e pescoço. 2. Fractais. 3. Osteorradionecrose. 4. Radioterapia conformacional. 5. Radiografia panorâmica. I. Caldeira, Patrícia Carlos. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANÁLISE FRACTAL DO OSSO MANDIBULAR E A OCORRÊNCIA DE OSTEORRADIONECROSE: UM ESTUDO TRANSVERSAL COM GRUPO CONTROLE.

NATÁLIA SANTOS BARCELOS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em ODONTOLOGIA, área de concentração ESTOMATOLOGIA.

Aprovada em 27 de junho de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Patricia Carlos Caldeira - Orientadora
Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof. Elismauro Francisco de Mendonça
Universidade Federal de Goiás - UFG

Profa. Sílvia Ferreira de Sousa
Faculdade de Odontologia da UFMG

Belo Horizonte, 27 de junho de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Sílvia Ferreira de Sousa, Professora do Magistério Superior**, em 27/06/2023, às 16:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Carlos Caldeira, Professora do Magistério Superior**, em 27/06/2023, às 16:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elismauro Francisco de Mendonça, Usuário Externo**, em 27/06/2023, às 16:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?aca=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2349380** e o código CRC **261DC3A1**.

Este trabalho é dedicado à minha família que sempre me incentivou a encontrar e seguir meu caminho, e a buscar conhecimento e aprendizado contínuo.

AGRADECIMENTOS

A Deus e aos bons espíritos pela dádiva do aprendizado e condução dos meus caminhos.

Aos meus pais Francislei e Imaculada, meus maiores exemplos, por todo incentivo, compreensão e amor incondicional. Obrigada por possibilitarem minha chagada até aqui e não medirem esforços para que meus sonhos sejam realizados.

À minha irmã Flávia por todo suporte, amor e paciência ao longo desta caminhada. Você me inspira e sou grata por todo amparo e ensinamentos. Vocês têm todo meu amor e admiração!

A toda minha família, em especial à tia Nica, Lúcio, Tito e Luiz por todo incentivo.

À minha orientadora e “mãe acadêmica”, professora Patrícia Caldeira por ser minha referência profissional na Odontologia; por toda orientação, oportunidades, confiança, amparo, incentivo e ensinamentos ao longo dos anos em minha formação acadêmica. Eu me inspiro na pessoa e profissional maravilhosa e exemplar que você é. Sou grata por possibilitar a ampliação da minha jornada profissional.

À professora Cláudia Brasileiro e ao professor Lucas Abreu pela paciência, ensinamentos, incentivo, confiança em meu trabalho e na valiosa contribuição ao estudo. Vocês foram essenciais para a realização desta pesquisa.

À professora Maria Cássia, à professora Sílvia Ferreira e ao Professor Maurício Castro pelos os valiosos ensinamentos, oportunidades de aprendizado e confiança ao longo da trajetória acadêmica. É um privilégio aprender com vocês.

Ao professor Elismauro Mendonça pela colaboração neste estudo, receptividade em Goiânia, e por possibilitar o aprimoramento dos meus conhecimentos, contribuindo para minha formação, junto à Universidade Federal de Goiânia e ao Hospital de Câncer Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás.

Ao Sebastião Sousa-Neto, pela participação na pesquisa, hospitalidade e companheirismo durante minha estadia em Goiânia.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Odontologia pela contribuição em minha formação profissional.

À Adriana, Daniela, Sissa e Thalita por estarem sempre dispostas a ajudar e pela amizade. Ao Rubens, Lucas, Raquel, Rachel e Paula pelo companheirismo na jornada. A convivência diária com todos vocês tornou a caminhada mais leve.

Aos meus amigos, Nina, Yan e Lucas, por todo apoio e torcida.

Ao Projeto de Extensão “Atendimento de suporte odontológico ao paciente com câncer de cabeça e pescoço” e toda sua equipe, assim como à disciplina de Patologia, Estomatologia e Radiologia II por ajudarem a desenvolver minhas habilidades teórico-práticas e a me encantar, cada vez mais, pela minha profissão.

À Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, pela honra de ser discente de tão renomada Instituição e me oportunizar mais uma formação.

A todos os pacientes aos quais tive o privilégio de atender; ao Colegiado de Pós-Graduação de Odontologia, e a todos os funcionários da UFMG, em especial ao Victor Felipe, por toda competência e alegria.

E, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

“Todo paciente que você vê é uma lição muito maior do que a doença da qual ele sofre.”

Willian Osler

RESUMO

A radioterapia (RT) é amplamente utilizada para o tratamento do câncer em região de cabeça e pescoço. A osteorradionecrose (ORN) é uma das mais severas complicações desta modalidade terapêutica. Todos os pacientes tratados com radioterapia são considerados de alta risco para o desenvolvimento da ORN, devido à falta de fatores preditivos dessa comorbidade, a morbidade e a imprevisibilidade da resposta ao tratamento. A análise fractal é utilizada para descrever a complexidade de uma estrutura e avaliar anormalidades e gravidade de distúrbios da arquitetura óssea. Entretanto, poucos estudos utilizaram a análise fractal para avaliar a estrutura óssea de pacientes submetidos à RT em região de cabeça e pescoço. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a dimensão fractal (DF) e lacunaridade do osso mandibular em indivíduos submetidos à RT para tratamento de câncer de cabeça e pescoço, comparando aqueles desenvolveram ORN (grupo caso) com aqueles que não desenvolveram ORN (grupo controle). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (CAAE 30560820.9.0000.5149). É um estudo transversal com grupo controle, no qual 34 pacientes foram incluídos e divididos em grupo caso (com ORN, n=17) e grupo controle (sem ORN, n=17). Uma radiografia panorâmica digital, adquirida após o término da RT, foi avaliada para cada paciente. A DF e lacunaridade do osso mandibular foram determinados usando o software ImageJ. Foi realizada análise estatística bivariada, bem como análise da curva ROC. A significância foi estabelecida em $p < 0,05$. Os valores médios de DF e lacunaridade não foram significativamente diferentes entre os grupos. A área sob a curva para DF foi de 0,576 e para lacunaridade foi de 0,626. O ponto de corte encontrado para DF foi $\leq 1,1736$ e $> 0,4155$ para lacunaridade, os quais classificaram corretamente casos e controles. A maioria dos pacientes com ORN (92.9%) tiveram $DF > 1.1736$ e todos os controles tiveram $DF \leq 1.1736$ ($p < 0.001$). Para a lacunaridade, a maioria dos pacientes com ORN (71.4%) apresentaram valor > 0.4155 e todos os controles tiveram valor ≤ 0.4155 ($p < 0.001$). Em conclusão, os pontos de corte da DF e lacunaridade do osso mandibular, estabelecidos pela análise de radiografias panorâmicas, puderam classificar corretamente pacientes com ORN e sem ORN.

Palavras-chave: neoplasias de cabeça e pescoço; fractais; osteorradionecrose; radioterapia conformacional; radiografia panorâmica.

ABSTRACT

Fractal analysis of mandibular bone and occurrence of osteoradionecrosis: a cross-sectional study with control group

Radiotherapy (RT) is widely used in the treatment of head and neck cancer. Osteoradionecrosis (ORN) is one of the most severe complications of this therapeutic modality. All patients treated with RT are considered at high risk for the development of ORN, due to the lack of predictive factors for ORN, the morbidity, and the unpredictable response to treatment. Fractal analysis is used to describe the complexity of a structure and to assess abnormalities and the severity of bone architecture disorders. However, few studies have used fractal analysis to assess the bone structure of patients undergoing RT in head and neck region. Therefore, the aim of this study was to evaluate the FD and lacunarity of the mandibular bone in individuals who received radiation therapy for HNC, comparing those who had developed ORN to those who had not developed ORN (control group). The study was approved by the Research Ethics Committee of the *Universidade Federal de Minas Gerais* (certificate number: 30560820.9.0000.5149). This is a cross-sectional study with a control group and thirty-four patients were included and divided into case group (with ORN, n=17) and control group (without ORN, n=17). One digital panoramic radiograph acquired after the end of RT was evaluated for each patient. FD and lacunarity of the mandibular bone were determined using ImageJ software. Bivariate statistics was done, as well as ROC curve analysis. Significance was established at $p < 0.05$. The mean FD and lacunarity values were not significantly different between the groups. The area under the curve for FD and lacunarity were 0.576 and 0.626, respectively. The cut-off point found for FD was ≤ 1.1736 and > 0.4155 for lacunarity, allowing us to correctly classify cases and controls. Most participants in the case group (92.9%) had a FD > 1.1736 and all participants in the control group had a FD ≤ 1.1736 ($p < 0.001$). For lacunarity, most individuals in the case group (71.4%) had a value > 0.4155 and all participants in the control group had a value ≤ 0.4155 ($p < 0.001$). Conclusion: The cut-off values of FD and lacunarity of mandibular bone, assessed on panoramic radiographs, differ between patients with and without ORN.

Keywords: head and neck neoplasms; fractals; osteoradionecrosis; radiotherapy; panoramic radiography.

LISTA DE FIGURAS

DISSERTAÇÃO

Figura 1 – Principais sítios anatômicos de desenvolvimento do CCP	13
Figura 2 – Regiões de interesse selecionadas para análise do grupo caso	28
Figura 3 – Regiões de interesse selecionadas para análise do grupo controle	28
Figura 4- Processamento da imagem em análise fractal.....	29

ARTIGO CIENTÍFICO

Figure 1. Image processing in fractal analysis	50
Figure 2. Graphical presentation of the fractal dimension values according to regions of interest (ROIs) with no statistically significant differences.	51
Figure 3. Figure 2. Graphical presentation of the lacunarity values according to regions of interest (ROIs) with no statistically significant differences.	52
Figure 4. Receiver operating characteristic curve of fractal dimension	53
Figure 5. Receiver operating characteristic curve of lacunarity.....	54

LISTA DE TABELAS

DISSERTAÇÃO

Tabela 1 – Principais sistemas de estadiamento da osteorradiocrecrose	19
---	----

ARTIGO CIENTÍFICO

Table I. Clinical features of participants included in the case (n=17) and control (n=17) groups.	46
Table II. Clinical and demographic features of participants included in the case (n=17) and control (n=17) groups.	47
Table III. Evaluation of the area under the curve, confidence interval (95%), sensitivity, specificity, Youden index, and cut-off point for fractal dimension and lacunarity	48
Table IV. Distribution of cases and controls according to the cut-off point for fractal dimension and lacunarity.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aPDT	Antimicrobial Photodynamic Therapy
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
CCEO	Carcinoma de Células Escamosas Oral
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DF	Dimensão Fractal
EBV	Epstein-Barr Virus
HBO	Hyperbaric Oxygen Therapy
HPV	Human Papiloma Virus
ORN	Osteorradiationecrose
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
ROI	Region of Interest
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SUMÁRIO

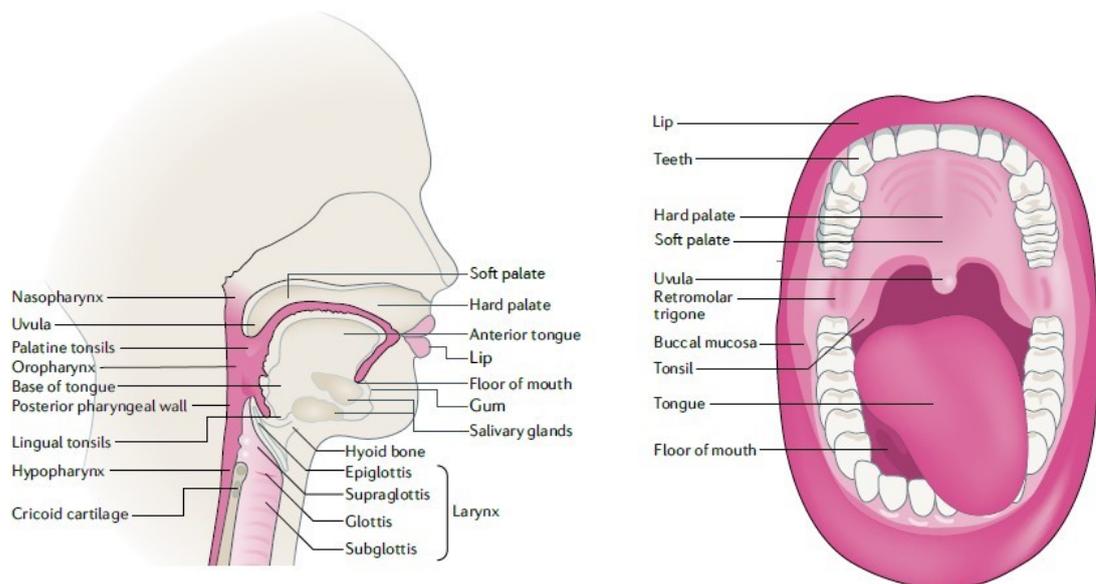
1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
1.1	Câncer de cabeça e pescoço	13
1.2	Osteorradionecrose	16
1.3	Análise fractal	20
2	OBJETIVOS	24
2.1	Objetivo geral	24
2.2	Objetivos específicos.....	24
3	METODOLOGIA EXPANDIDA	25
3.1	Considerações éticas	25
3.2	Desenho de estudo	25
3.3	População e seleção da amostra	25
3.4	Critérios de inclusão e exclusão	26
3.5	Seleção das radiografias panorâmicas.....	26
3.6	Análise fractal	27
3.7	Análise estatística.....	30
4	ARTIGO CIENTÍFICO	31
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
	REFERÊNCIAS	57

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Câncer de cabeça e pescoço

O câncer é considerado um problema de saúde pública, sendo a principal causa de mortes no mundo. Está entre as quatro causas de mortes precoces, antes dos 70 anos, em grande parte dos países (INCA, 2022; SUNG *et al.*, 2021). No Brasil, são estimados para o triênio 2023-2025 aproximadamente 704 mil novos casos de câncer, considerando toda a população (INCA, 2022). Dentre eles, encontra-se o câncer de cabeça e pescoço (CCP) que se refere às neoplasias malignas das vias aerodigestivas superiores, que englobam cavidade nasal, seios paranasais, cavidade oral, laringe, faringe e glândulas salivares, sendo um grupo de lesões bastante heterogêneo (CHOW, *et al.*, 2020; KAWASHITA *et al.*, 2020) (FIGURA 1).

Figura 1 – Principais sítios anatômicos de desenvolvimento do CCP



Fonte: JHONSON *et al.*, 2020, p. 3.

O CCP representa aproximadamente 3% de todos os tipos de cânceres e mundialmente, cerca de 700 mil novos casos são diagnosticados anualmente. É o 18º tipo mais frequente, considerando o número de novos casos e novas mortes (BRAY *et al.*, 2018; BULBUL *et al.*, 2021; SUNG *et al.*, 2021). O carcinoma de células escamosas (CCE) é o tipo histológico mais comum nestas regiões anatômicas,

correspondendo a mais 90% das lesões (ALI *et al.*, 2017; JHONSON *et al.*, 2020). As lesões são mais frequentes de quinta a sexta décadas de vida, e a média de idade do paciente ao diagnóstico é de 66 anos. Quando a lesão é associada à infecção viral pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) ou vírus Vírus Epstein-Barr (EBV), a média de idade é de 53 e 50 anos, respectivamente (JHONSON *et al.*, 2020; OMS, 2017).

O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) é o 16º câncer mais comum no mundo, com maior prevalência em homens e maior incidência na Melanésia, sudeste e centro-sul asiático, e principalmente na Índia, provavelmente devido ao alto consumo de tabaco e seus derivados associados ao alto consumo de álcool (BRAY *et al.*, 2018; KOVALSKI *et al.*, 2022; MULLER; TILAKARATNE, 2022). Para cada ano do triênio de 2023-2025, no Brasil, estimou-se 15.100 novos casos, sendo esperados 10.900 casos em homens e 4.200 casos em mulheres. O CCP é o 5º tipo de câncer mais comum em homens no país, correspondendo a cerca de 4,6% de todos os casos de cânceres, excluindo o câncer de pele não melanoma (INCA, 2022).

O aumento da incidência e mortalidade do CCP ocorre por vários fatores, retrata o crescimento, o envelhecimento populacional e a mudança na distribuição e prevalência dos fatores de risco de câncer, principalmente os associados às condições socioeconômicas (BRAY *et al.*, 2018; TORRE *et al.*, 2016). O impacto global gerado pela pandemia da doença do coronavírus (COVID-19), devido a rápida transmissão do vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) (11/03/2020- 05/05/2023) aos pacientes oncológicos ainda é desconhecido, contudo, sua contribuição no aumento dos números de diagnóstico tardio e acompanhamento destes pacientes, devido à redução do acesso de cuidados, ansiedade e medo de efetuar a busca pelos atendimentos é relatado em diversos países, dentre eles o Brasil (CUNHA *et al.*, 2020; METZGER *et al.*, 2021; MULLER; TILAKARATNE, 2022; SIAGEL *et al.*, 2021; SOERJOMATARAM *et al.*, 2021; VARELA-CENTELLES *et al.*, 2021).

O CCP apresenta uma etiologia multifatorial e requer o acúmulo de múltiplas alterações, influenciadas tanto por fatores intrínsecos quanto extrínsecos. Em relação aos fatores intrínsecos, há as mutações nos proto-oncogenes e inibição dos genes supressores de tumores, além de genes dos fatores de crescimento, apoptose e mobilidade celular (ALI, 2017; WHO, 2017). As alterações extrínsecas, no entanto, estão relacionadas a fatores oriundos do ambiente em que o indivíduo se

insere, como: uso de tabaco e álcool, que interagem sinergicamente potencializando seus efeitos e aumentam as chances de ocorrência de lesões malignas; infecção viral por HPV e EBV ligados aos cânceres de orofaringe e nasofaringe, respectivamente; fatores culturais, pelo o consumo do tabaco sem fumaça, pela mastigação ou imersão, e consumo da noz de areca e seus derivados; laborais, devido a exposição intensa a radiação solar e sobrepeso, devido ao constante processo inflamatório sofrido pelo organismo e a ausência de reparo. (MULLER, 2017; SCULLY; BAGAN, 2009; TSANTOULIS *et al.*, 2007; WATTERS *et al.*, 2019). Dentre todos os fatores envolvidos, o uso de tabaco e seus derivados associados ao uso de álcool são os mais relacionados ao desenvolvimento do CCP (INCA, 2022; CHOW *et al.*, 2020; MARUR; FORASTIERI, 2016).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2017), clinicamente, o CCE é observado, geralmente, como lesão em placa, nodular ou tumoral, de coloração branca, eritematosa ou mista, com presença de ulceração e bordas elevadas, firme à palpação, que não cicatriza, assintomática ou sintomática, com presença de dor e/ou redução da mobilidade regional. As características histopatológicas observadas são presença de ninhos, cordões e/ou ilhas de células grandes, e com citoplasmas eosinofílicos, pontes celulares proeminentes, núcleos redondos hiper cromáticos, células disceratóticas e pérolas escamosas. O pleomorfismo e atipia celular, invasão perineural e linfovascular variam de acordo com o grau do tumor. A mucosa adjacente revela diferentes graus de displasia da lesão.

O tratamento para essas neoplasias malignas é unimodal ou multimodal e sua escolha é baseada no estadiamento clínico do tumor TNM (*Tumor-Node-Metastasis*). O primeiro tratamento envolve um único tipo de terapia, como a cirurgia ou a radioterapia (RT), enquanto o segundo comumente envolve procedimentos cirúrgicos, radioterapia e quimioterapia (QT), podendo estar associados entre eles ou não (MARUR; FORASTIERI, 2016; TOLENTINO *et al.*, 2011). A RT é uma modalidade terapêutica que pode ser classificada como neoadjuvante, adjuvante, curativa ou paliativa; e seu efeito ocorre devido ao dano provocado pela radiação ionizante ao DNA celular. A técnica de RT utilizada para o tratamento do CCP pode ser convencional, como a radioterapia conformacional convencional bidimensional (2D) baseada em exames radiográficos, tridimensional (3D) que permite melhor delineamento do tratamento; e radioterapia de intensidade modulada (IMRT), na qual a distribuição da dose pode ser melhor controlada de acordo com o alvo. Tanto a RT

3D quanto a IMRT utilizam exames de imagem tridimensionais para seu planejamento, podendo utilizar tomografia computadorizada, ressonância magnética e tomografia por emissão de prótons (PET-CT) (ALTERIO *et al.*, 2020). A radiação atinge células com altas taxas de renovação celular não afetando somente as células neoplásicas, mas também as células saudáveis adjacentes à região tumoral exposta a radiação, induzindo a perda da capacidade proliferativa ou a morte celular por apoptose, necrose, catástrofe mitótica, senescência ou autofagia. (BARAZZUOL *et al.*, 2020; GOMES-SILVA *et al.*, 2021; MOORE *et al.*, 2020; STROJAN *et al.*, 2017). O prognóstico varia conforme o estágio de diagnóstico e tratamento do CCP. Em lesões em estágios iniciais, a taxa de sobrevida é de 70% - 90% em cinco anos, entretanto, para lesões em estágios avançados a taxa de sobrevida é <50% no mesmo período (CHOW; 2020; DUPREZ *et al.*, 2017).

A ação da RT nas células não neoplásicas do indivíduo, causa uma série de complicações, a depender do local irradiado, volume, dose fracionada e total, tipo de radioterapia utilizada, estado clínico e idade do paciente (BARAZZUOL *et al.*, 2020; JHAM; FREIRE, 2006, RIVERO *et al.*, 2017). Tais complicações afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes, podendo ocorrer de forma aguda, desenvolvendo-se logo após o início do tratamento radioterápico e estendendo-se por duas a três semanas após a finalização da radioterapia, ou de forma crônica, ocorrendo a partir de três meses após o término da RT (BARAZZUOL *et al.*, 2020; FAUSTINO *et al.*, 2022).

Os principais efeitos agudos são dor, edema, mucosite, disgeusia, disfagia e infecções oportunistas. Já os efeitos crônicos incluem cáries de radiação, xerostomia, trismo, alterações periodontais e osteorradionecrose (ORN) (AHAIAN *et al.*, 2017; JHAM; FREIRE, 2006; SROUSSI *et al.*, 2017; STROJAN *et al.*, 2017).

1.2 Osteorradionecrose

A osteorradionecrose (ORN) é uma complicação tardia da RT, severa, debilitante, de difícil manejo e muitas vezes um desafio para o cirurgião-dentista. A definição de ORN mais difundida e aceita na literatura é da exposição do osso desvitalizado, que não cicatriza por um período maior que 3 meses na ausência da neoplasia (KAWASHITA *et al.*, 2020; MOON *et al.*, 2017; NADELLA *et al.*, 2015; SAITO *et al.*, 2022). O aspecto radiográfico, é de diminuição na densidade da estrutura

óssea local, com presença de áreas osteolíticas e interrupção da cortical (RIVERO *et al.*, 2017; STROJAN *et al.*, 2017; VAHIDI *et al.*, 2021) e, quanto ao aspecto histológico, observa-se destruição de osteócitos, perda da matriz osteóide e ausência de osteoblastos no espécime (O'DELL; SINHA, 2011; RIVERO *et al.*, 2017).

A fisiopatologia da ORN é bastante discutida e complexa, mas acredita-se que tenha origem multifatorial. A teoria mais amplamente aceita é a Teoria dos “3 Hs”, proposta por Marx (1983), que relaciona o desenvolvimento da ORN com alterações metabólicas e alterações nas atividades celulares após tratamento radioterápico. Marx propõe que a ORN ocorre devido a hipovascularização, hipocelularização e hipóxia tecidual no tecido irradiado, devido a alterações sofridas no endotélio, tecido ósseo, periósteo, tecido conjuntivo e pele do paciente, que dificultam a reparação e remodelação tecidual (BEAUMONT *et al.*, 2021; KAWASHITA *et al.*, 2020; MAESSCHALCK *et al.*, 2016; RIVERO *et al.* 2017).

A teoria fibroatrófica induzida por radiação, proposta por Delanian e Lefaix (2004) também enfatiza os mecanismos celulares e metabólicos, e sugere que ORN é desencadeada pela ativação e desregulação da atividade fibroblástica. São sugeridas três fases para desencadear a lesão: pré-fibrótica, que envolve um processo inflamatório decorrente de lesões no endotélio e induzidas pela RT; fase organizada contínua, na qual ocorre anormalidades na atividade fibroblástica e ocorre por conseguinte, a desorganização da matriz extracelular; e, por fim, fase fibroatrófica tardia, quando ocorre a formação de um tecido frágil, pela tentativa de remodelação local, resultando em um osso hipocelular, com matriz óssea reduzida e fibrose (BEAUMONT *et al.*, 2021; O'DELL; SINHA, 2011; RIVERO *et al.* 2017; VAHIDI *et al.*, 2021).

A ORN pode ocorrer de forma espontânea, sem causa aparente, ou pós-traumática, como após a realização de extrações dentárias ou utilização de próteses mal adaptadas. O surgimento da ORN espontânea ocorre, geralmente, durante os dois primeiros anos após o término do tratamento radioterápico, enquanto a lesão ocasionada por trauma local ocorre com mais frequência a partir do segundo ano (MARX; JHONSON, 1987; MINIELLO *et al.*, 2019; NABIL; SAMMAN, 2011). Os fatores de risco para esta complicação tardia são: dose total e fracionada de radiação recebida, trauma local, higiene oral deficiente, uso abusivo de álcool e tabaco, localização da lesão, fatores imunológicos e nutricionais (CHANG *et al.*, 2022; KUO *et al.*, 2016; OWOSHO *et al.*, 2017; SAITO *et al.*, 2020). Apesar desses fatores de

risco conhecidos, não há, até o momento, fatores preditivos para a ocorrência de ORN e todo paciente previamente submetido à RT em cabeça e pescoço é considerado de alto risco para o desenvolvimento desta complicação, independentemente do tempo de finalização do tratamento oncológico.

A incidência da ORN é relatada na literatura com variação entre 1% a 35%, contudo, a maioria dos estudos mostram ocorrência entre 5% - 20% (VAN DIJK *et al.*, 2021; WILLAERT *et al.*, 2019; WU *et al.*, 2023). É sugerido um pico bimodal de incidência, com o primeiro pico de desenvolvimento nos primeiros três meses após o término da RT, e o segundo pico com início no segundo ano pós-RT e clímax no quinto ano (BEAUMONT *et al.*, 2021; MARX; JHONSON, 1987). A região mandibular é a mais afetada pela ORN, devido a vascularização e o aporte sanguíneos serem menores quando comparados com a região maxilar. Os sinais e sintomas mais comuns da ORN são dor, parestesia, trismo, ulcerações, necrose tecidual, exposições ósseas na cavidade bucal e odor desagradável, sendo que os casos mais graves podem apresentar fístulas e fraturas patológicas, o que afeta significativamente a qualidade de vida dos indivíduos (MAESSCHALCK, 2016; MOON *et al.*, 2017; MOORING *et al.*, 2022).

O diagnóstico da ORN é clínico e radiográfico. Há diversos sistemas de estadiamento desta complicação, contudo, nenhum é utilizado universalmente. Os principais sistemas utilizam os seguintes fatores como base: grau de destruição óssea, resposta a terapia de oxigênio hiperbárico (HBO), achados clínicos e radiográficos, duração da exposição óssea e tratamento necessário (TABELA 1). O estadiamento proposto por Marx (1983) foi amplamente utilizado, mas é limitado por se basear na resposta a um tratamento específico, fazendo com que pacientes que não foram submetidos ao tratamento sejam excluídos da classificação. O modelo proposto por Epstein *et al.* (1987) é mais abrangente, contudo, se concentra na presença ou ausência de fraturas patológicas. Schwartz e Kagan (2002), por sua vez, propuseram um sistema baseado em achados clínicos e imaginológicos, abrangendo todos os pacientes e classificando-os de forma detalhada. Notani *et al.* (2003) propuseram um estadiamento abrangente e com menos estágios do que o anterior e baseado em limites anatômicos (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018; O'DELL; SINHA, 2011; RIVERO *et al.*, 2017).

Ainda são conflitantes, na literatura, os resultados sobre o uso de antibioticoterapia, HBO, laserterapia e plasma rico em fibrina como estratégias de

prevenção a ORN (EL-RABBANY *et al.*, 2019; MAGALHÃES *et al.*, 2020), entretanto, após estabelecida esta complicação, devido à ausência de um tratamento padrão ouro, o manejo é realizado conforme a gravidade da lesão. As opções de tratamento adotadas variam de antibioticoterapia, HBO e terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) em tratamentos mais conservadores, à necessidade de intervenções cirúrgicas, como debridamento, ressecção cirúrgica e reconstrução local em casos mais severos (MAGALHÃES *et al.*, 2020; MOORING *et al.*, 2022; PEDRONI *et al.*, 2020; STROJAN *et al.*, 2017). A resposta ao tratamento é variável e difícil de prever, apresentando tanto casos em que a resolução é completa após tratamento conservador, quanto casos refratários que geram mutilações e perda de função ao paciente.

Tabela 1 – Principais sistemas de estadiamento da osteorradionecrose.

Estágio	Descrição	Classificação
<i>Marx (1983)</i>		
I	Osso alveolar exposto sem fratura patológica, que responde à terapia com oxigênio hiperbárico (HBO).	Resposta à HBO
II	A doença não responde à terapia com HBO e requer sequestrectomia e saucerização.	
III	Lesão óssea de espessura total ou fratura patológica, normalmente requer ressecção completa e reconstrução com tecido livre.	
<i>Epstein et al. (1987)</i>		
I	Resolvido, curado.	Progressão da lesão
Ia	Sem fratura patológica.	
Ib	Fratura patológica.	
II	Crônica persistente (não progressiva).	
IIa	Sem fratura patológica.	
IIb	Fratura patológica.	
III	Ativa, progressiva.	
IIIa	Sem fratura patológica.	
IIIb	Fratura patológica.	

Schwartz e Kagan (2002)		
I	Ulceração mínima dos tecidos moles e exposição limitada do osso cortical. Os doentes são tratados com tratamento conservador.	
II	Envolvimento localizado do córtex mandibular e do osso medular subjacente osso medular.	
IIa	Ulceração mínima dos tecidos moles.	Achados clínicos e imaginológicos
IIb	Presença de uma fístula orocutânea e de uma pequena necrose dos tecidos moles.	
III	Envolvimento de toda a espessura do osso, incluindo a borda inferior. Fraturas patológicas também podem estar presentes.	
Notani et al. (2003)		
I	Osteorradionecrose (ORN) confinada ao osso alveolar.	
II	ORN limitada ao osso alveolar e/ou à mandíbula acima do nível do canal mandibular.	Achados clínicos e imaginológicos
III	ORN envolvendo a mandíbula abaixo do nível do canal mandibular e/ou fístula cutânea e/ou fratura patológica.	

Fonte: Adaptado de RIVERO *et al.*, 2017, p. 466 e CHRONOPOULOS *et al.*, 2018, p. 25.

1.3 Análise fractal

As radiografias panorâmicas são empregadas com frequência na Odontologia por apresentarem custo acessível, possibilidade de identificação de alterações morfológicas devido à ampla cobertura das estruturas anatômicas e baixa exposição à radiação (FONSECA *et al.*, 2017; MAHL *et al.*, 2008; PALMA *et al.*, 2020). As radiografias panorâmicas digitais permitem a avaliação do osso mandibular e são consideradas confiáveis para uso odontológico. Este tipo de exame radiográfico também é o mais utilizado em análise fractal para análise do trabeculado ósseo, que apresenta maior taxa de renovação, atividade metabólica e possibilita o melhor

acompanhamento de suas mudanças estruturais quando comparado a cortical óssea. (ARSAN *et al.*, 2017; JOLLEY; KAPILA, 2006; KATO *et al.*, 2020).

A imagem digital é formada por vários pontos denominados pixels, aos quais valores numéricos são atribuídos. Em uma análise de imagem, a intensidade dos pixels é considerada, visto que cada pixel recebe um valor na escala de cinzas (0– 256). Portanto, a análise de intensidade de pixels é muito utilizada para mensurar a massa da estrutura analisada de uma forma indireta (PALMA *et al.*, 2020; TOSONI *et al.*, 2006).

Um dos métodos disponíveis atualmente para a avaliação óssea é a análise fractal, que tem sua base nos fractais, termo cunhado por Benoit Mandelbroit, em 1975. Os fractais consistem em formas geométricas complexas, como curvas, linhas, pontos e superfícies que independem umas das outras, mas que são consideradas estruturas auto afins quando observadas em escalas diferentes. O estudo da geometria fractal permite avaliar a arquitetura das estruturas presentes na natureza com formas incompatíveis ao emprego da geometria Euclidiana, utilizando o princípio da autossimilaridade, o qual descreve que as estruturas se repetem de forma sucessiva e em escalas menores, mantendo sua estrutura igual a original. A análise fractal é um método utilizado para descrever a complexidade de determinada estrutura, sendo a dimensão fractal (DF) sua expressão numérica adimensional, calculada por técnicas algorítmicas de contagem de células (*box counting*) de um computador (ARSAN *et al.*, 2017; HAYEK *et al.*, 2020; KURSUN-ÇAKMAK; BAYRAK, 2018; MANDELBROIT, 1982; SANCHÉZ; UZCÁTEGUI, 2011). O *box counting* é aplicado em imagens binárias, onde uma grade composta por caixas é sobreposta à imagem de interesse. A cada etapa de contagem, a grade é modificada com a diminuição do tamanho e aumento da quantidade de caixas, e a DF é calculada estabelecendo uma relação entre o tamanho e o número de caixas necessárias para cobrir a imagem à medida que as grades são alteradas (MOLON *et al.*, 2015; DEMRIBAS *et al.*, 2008). Em relação à interpretação da dimensão fractal, quanto mais alto o valor da dimensão fractal, mais complexa é a estrutura, apresentando menos porosidade e maior densidade trabecular (HAYEK *et al.*, 2020; KURSUN-ÇAKMAK ; BAYRAK, 2018).

A lacunaridade é outro método de análise fractal utilizada para caracterizar a textura das estruturas, sendo obtida por meio da mensuração da distribuição espacial e disposição das lacunas na imagem (BASAVARAJAPPA *et al.*, 2021;

CORDEITO *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2022). A heterogeneidade de um objeto também pode ser avaliada por meio da lacunaridade, já que a mesma está relacionada com a distribuição dos tamanhos das lacunas. Deste modo, pode-se inferir que objetos geométricos de baixa lacunaridade tendem a apresentar maior homogeneidade, por apresentarem espaços semelhantes entre as lacunas (YASAR; AKGÜNLÜ *et al.*, 2006). Para avaliação deste método, quanto maior a lacunaridade, maior a heterogeneidade da estrutura (SILVA *et al.*, 2022; KATO *et al.*, 2022; YASAR; AKGÜNLÜ *et al.*, 2006).

Algumas limitações podem ser apontadas na utilização da análise fractal, como a falta de padronização do tamanho e localização de escolha da região de interesse (ROI) a ser analisada. O tamanho geralmente é afetado pelo tipo de estrutura estudada, enquanto a localização depende do tipo de exame utilizado para que sobreposições de estruturas sejam evitadas. A aquisição de imagens em diferentes equipamentos não configura uma limitação do método, visto que estudos demonstraram que pequenas variações na exposição de raios x e alinhamento de feixes não causam impacto na análise das imagens, desde que estas sejam previamente processadas, e sejam removidas grandes variações de brilho. (SILVA *et al.*, 2022; FRANCIOTTI *et al.*, 2021; SHROUT *et al.*, 1997).

O estudo de Sahin *et al.* (2019) comparou as DF em radiografias panorâmicas de pacientes que apresentavam quadros de osteonecrose mandibular relacionada a medicamentos, em estágio inicial e avançado. Contudo, não encontraram diferenças estatisticamente significativas em sua análise geral, exceto, em região de osso esponjoso da região superior ao canal mandibular à distal do forame mentoniano de pacientes em estágio avançado em relação ao estágio inicial.

Do mesmo modo, a pesquisa de Palma *et al.* (2020) avaliou por meio da análise fractal, o impacto da RT no osso mandibular, utilizando radiografias panorâmicas, antes e após o tratamento radioterápico, sendo o primeiro estudo da literatura a avaliar este perfil de pacientes. Os autores encontraram ligeira redução dos valores médios de DF após a RT em comparação aos valores de DF antes da RT. Tal resultado infere que o tratamento radioterápico afeta negativamente a arquitetura e o trabeculado ósseo mandibular.

Aydin *et al.* (2021) também utilizou a análise fractal para comparar as mudanças na DF em lesões periapicais em região de molares inferiores de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 e pacientes saudáveis. Com o estudo, foi

possível observar que os valores da dimensão fractal no grupo de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e grupo controle aumentaram significativamente após um ano da realização do tratamento endodôntico, devido ao aumento da densidade do trabeculado ósseo após a cicatrização. Porém, quando comparados, os pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 apresentaram valores de DF menores do que o grupo de pacientes saudáveis.

Como exposto, a análise fractal tem sido muito utilizada na avaliação de alterações patológicas, e fisiológicas, principalmente relacionadas ao metabolismo e arquitetura óssea, como osteoporose, osteogênese imperfeita, diabetes mellitus tipo 2, doença periodontal, osteossarcoma e osteonecrose dos maxilares associadas ao uso de medicamentos (AYDIN *et al.*, 2021; JUNG *et al.*, 2022). No entanto, faltam estudos que utilizem este método não invasivo para avaliação de algumas patologias, como por exemplo, a ORN e dos maxilares. Considerando a controvérsia na literatura quanto ao melhor período para intervenção cirúrgica em pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço, a falta de fatores preditivos para ORN, a morbidade e a resposta imprevisível ao tratamento (CHANG *et al.*, 2022; KURSUN-BAYRAK, 2018; SAHIN *et al.*, 2019), este estudo objetivou avaliar a DF e lacunaridade do osso mandibular de pacientes que receberam tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço, comparando os indivíduos que desenvolveram ORN com os que não desenvolveram esta complicação da RT.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar a análise fractal do osso mandibular no contexto da ocorrência de osteorradição necrose.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar a dimensão fractal e a lacunaridade dos pacientes que desenvolveram osteorradição necrose após tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço (grupo caso);
- Determinar a dimensão fractal e a lacunaridade do osso mandibular em pacientes oncológicos que não desenvolveram osteorradição necrose após tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço (grupo controle);
- Comparar a dimensão fractal e a lacunaridade do osso mandibular entre o grupo caso e o grupo controle;
- Determinar um ponto de corte da dimensão fractal e lacunaridade capaz de classificar corretamente casos e controles.

3 METODOLOGIA EXPANDIDA

3.1 Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 30560820.9.0000.5149), e foi realizado de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque (BELSEY, 1978).

3.2 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo do tipo transversal com grupo controle, entre pacientes que desenvolveram osteorradionecrose (grupo caso) e pacientes que não desenvolveram osteorradionecrose (grupo controle) após a realização do tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço.

3.3 População e seleção da amostra

Foram selecionados pacientes atendidos no Projeto de Extensão “Atendimento de suporte odontológico ao paciente com câncer em região de cabeça e pescoço” da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FAO-UFMG) e no Hospital de Câncer Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, que possuíam radiografias panorâmicas adquiridas após o término do tratamento radioterápico.

Os pacientes selecionados para o estudo foram divididos em dois grupos: grupo caso (n=17) composto por pacientes que desenvolveram osteorradionecrose e grupo controle (n=17), composto por pacientes que não desenvolveram a lesão, pareados por sexo e idade. Devido à ausência de estudos prévios utilizando essa população, o estudo de Sahin et al. (2019), foi adotado como modelo para definir o tamanho da amostra. O cálculo amostral foi realizado (poder = 99%) e o tamanho estimado para a amostra foi de n = 13 pacientes para cada grupo.

Foram coletadas as seguintes características dos prontuários:

- Características demográficas: sexo e idade;

- Características Oncológicas: diagnóstico histológico, estadiamento clínico do tumor (TNM), localização do tumor primário, dose total de radiação, lado acometido pelo tumor, número de sessões de radioterapia e quimioterapia realizadas, data do fim do tratamento radioterápico;
- Características clínicas: hábitos sociais (tabagismo e etilismo), tempo entre o fim da radioterapia e aquisição radiográfica, tratamentos odontológicos recebidos, dentes extraídos, data da exodontia, presença ou ausência de ORN, tempo entre o término da radioterapia e ocorrência de ORN, região de desenvolvimento da ORN.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Pacientes submetidos à radioterapia conformacional tridimensional (3D) para tratamento de câncer em região de cabeça e pescoço foram incluídos.

Foram excluídos pacientes com idade < 40 e > 70 anos; que receberam dose de radiação inferior a 60 Gy; reirradiados; que realizaram tratamento prévio com bifosfonatos, denosumab ou medicamentos anti-angiogênicos; pacientes com histórico de osteonecrose prévia ao tratamento radioterápico; e pacientes que não possuíam o exame radiográfico panorâmico em período pós-radioterápico, ou cujo exame tinha baixa qualidade de imagem.

3.5 Seleção das radiografias panorâmicas

Radiografias de pacientes atendidos no Projeto de Extensão “Atendimento de suporte odontológico ao paciente com câncer em região de cabeça e pescoço” foram realizadas em um mesmo equipamento no Serviço de Radiologia da FAO-UFMG, enquanto as radiografias de pacientes oriundos do serviço de Odontologia do Hospital de Câncer Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, realizaram seus exames em diferentes serviços de radiologia da região.

As imagens panorâmicas foram digitalizadas em 8 bits de profundidade em tons de cinza, sendo 256 tons, com 254 variações de cinza e a resolução espacial foi de 600 dpi. Para finalizar, as imagens foram armazenadas com matriz de 2700x1530 pixels em formato JPEG.

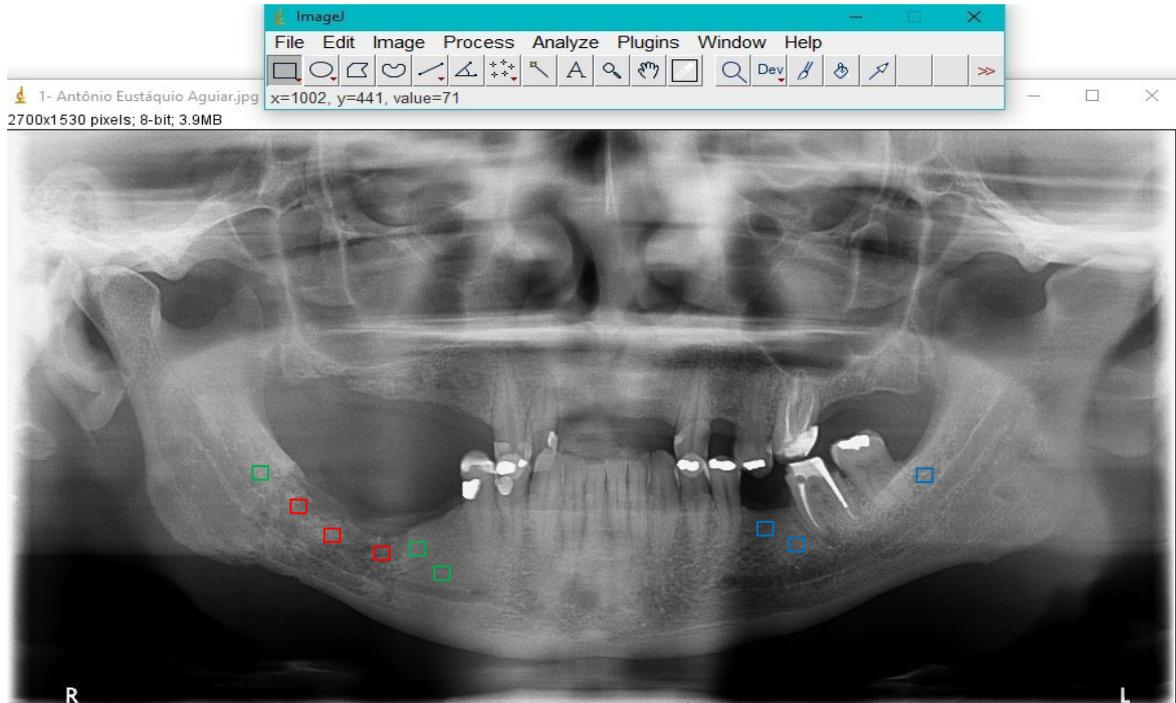
3.6 Análise fractal

A análise fractal foi realizada por duas pesquisadoras treinadas (C.B.B. e N.S.B) utilizando o plugin FracLac do software ImageJ® (National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA).

As localizações dos ROIs foram selecionadas de acordo com cada grupo e o tamanho padronizado em 50x50 pixels, a fim de obtermos o maior ROI possível sem sobreposição de estruturas. No grupo caso, foram selecionadas três regiões de interesse: intralesional para observarmos o valor de DF e lacunaridade da área afetada por ORN, perilesional, para verificar os valores em uma área de potencial transição óssea; e lado contralateral à ocorrência da ORN, para averiguar o osso irradiado com potencial de desenvolvimento da lesão (FIGURA 2). No grupo controle, três ROIs foram delimitados no lado correspondente ao tumor irradiado, a fim de englobar a área afetada diretamente pela RT (FIGURA 3). Casos do grupo controle em que a informação da localização do tumor primário estava ausente na ficha clínica, a radiografia panorâmica foi analisada bilateralmente. Em ambos os grupos, todas as medidas foram realizadas em 4º e 6º sextantes dentários e a média aritmética foi calculada para cada região selecionada, para obtenção do valor final. Consequentemente, os ROIs foram adicionados em diferentes localizações, em cada uma das radiografias. Estruturas como o osso cortical, lâmina dura, estrutura radicular, região de 5º sextante dentário e de linha oblíqua da mandíbula não foram incluídas na análise fractal, para evitar a sobreposição de estruturas.

O processamento da imagem foi realizado conforme descrito por White e Rudolph (1999) e Palma *et al.* (2020) através do programa ImageJ. Todo o processamento da imagem, após a escolha do tamanho e localização do ROI, foi realizado através do *software*, sem necessidade de intervenção manual pela pesquisadora.

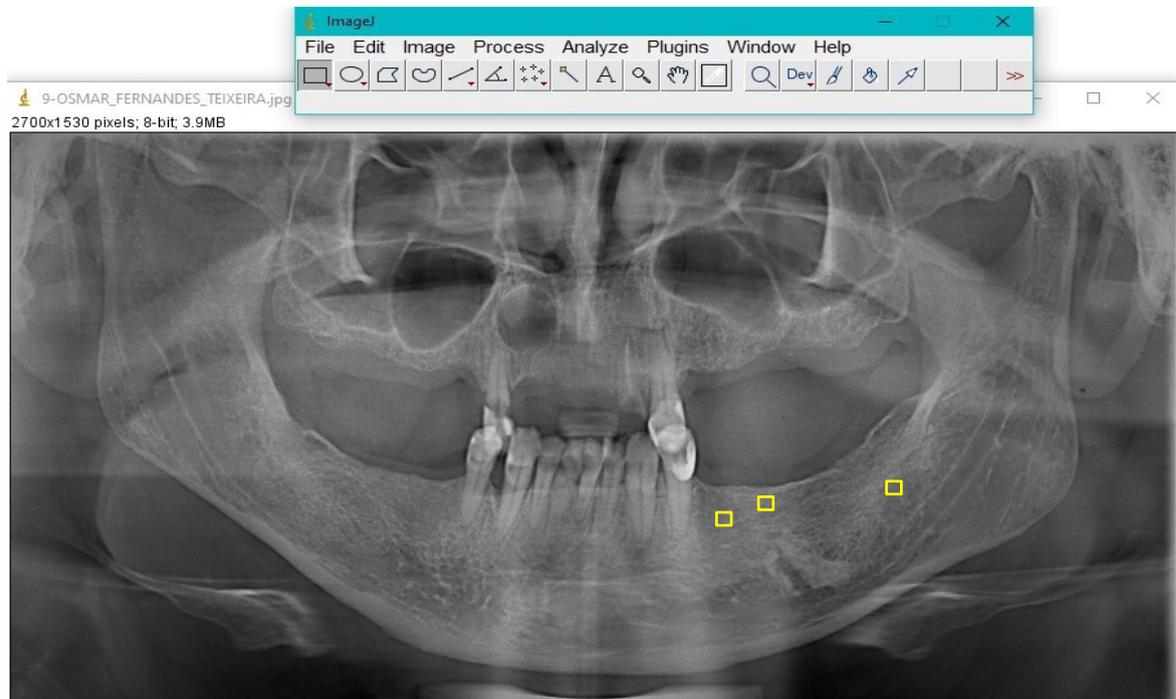
Figura 2 – Regiões de interesse selecionadas para análise do grupo caso.



Nota: Seleção dos ROIs em radiografia panorâmica no Software ImageJ. ROIs intralesionais em vermelho; ROIs perilesionais em verde; e ROIs do lado contralateral em azul.

Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Figura 3 – Regiões de interesse selecionadas para análise do grupo controle.



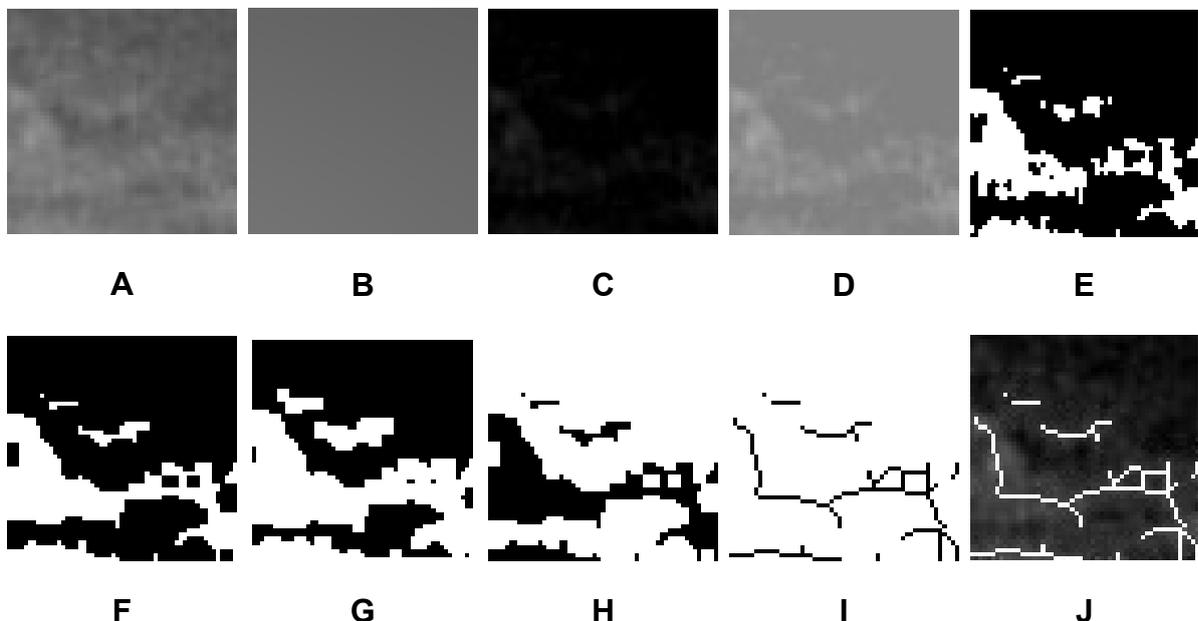
Nota: Seleção dos ROIs em radiografia panorâmica no Software ImageJ no lado do tumor.

Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Primeiramente, o ROI selecionado foi duplicado e desfocado por um filtro gaussiano (sigma = 35 pixels) para reter apenas grandes variações de densidade das estruturas, eliminando todas as estruturas de escalas finas e médias. A imagem obtida, altamente desfocada, foi subtraída das imagens originais e para diferenciar o osso trabecular dos espaços medulares e, em seguida, foram adicionados 128 valores de cinza, transformando a imagem em binária, gerando uma imagem onde os diferentes níveis de brilho refletem cada estrutura específica. As imagens que representam o osso ficaram pretas e os espaços medulares de cor branca.

A imagem foi dilatada e erodida para reduzir o ruído e manter os contornos evidentes. Em seguida, a imagem foi invertida, evidenciando os espaços medulares como áreas brancas e osso trabecular como áreas pretas, e esqueletizada, mantendo somente os pixels centrais da imagem. Os contornos foram definidos através da sobreposição da imagem esqueletizada sobre o ROI, confirmando a correspondência entre a estrutura esqueletizada e as trabéculas da imagem original (FIGURA 4). Por fim, o método de contagem de caixas foi aplicado para determinar a dimensão fractal e a lacunaridade.

Figura 4- Processamento da imagem em análise fractal



Legenda: A) Região de interesse; B) Resultado do desfoque da imagem A; C) Resultado da subtração entre imagem B e A; D) Resultado da adição de 128 tons de cinza para cada pixel; E) Resultado da conversão da imagem D para binária; F) Dilatação; G) Erosão; H) Resultado da inversão; I) Esqueletização; J) Sobreposição do ROI.

Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

3.7 Análise estatística

Os dados coletados dos prontuários foram organizados e codificados em um banco de dados no programa Excel®. Em seguida, os dados foram tabulados no programa Statistical Package for the Social Sciences®, version 19.0 (IBM Inc., Armonk, EUA).

Os dados foram analisados descritivamente. A normalidade foi avaliada pelo teste Shapiro-Wilk. Os valores de dimensão fractal e lacunaridade dos grupos caso e controle foram comparados utilizando o Teste T pareado. Os valores médios e o desvio padrão foram determinados, e, para todos os testes, os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

As Curvas *Receiver Operating Characteristic* (curvas ROC) foram determinadas pelo software MedCalc (MedCalc Software BVBA, Ostend, Flanders, Bélgica). Para elaboração das curvas ROC, foram utilizados os valores médios obtidos no grupo controle e na região contralateral do grupo caso. A área sob a curva (AUC), a sensibilidade, especificidade e intervalos de confiança (95%) foram calculados. O índice de Youden foi calculado para definir os valores de dimensão fractal e lacunaridade, assim como o valor do ponto de corte foi adotado entre os grupos caso e controle, para a combinação mais adequada entre sensibilidade e especificidade. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar os pontos de corte de dimensão fractal e de lacunaridade entre os grupos ($p < 0,05$).

4 ARTIGO CIENTÍFICO

Os resultados foram escritos em língua inglesa na forma de artigo científico. Artigo submetido ao periódico internacional Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology (Qualis A2; Fator de impacto 2.538 em 2023).

TITLE: Fractal analysis of the mandibular bone and occurrence of osteoradionecrosis: a cross-sectional study with control group.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the fractal dimension (FD) and lacunarity of the mandibular bone, comparing patients with and without osteoradionecrosis (ORN). **Study design:** In a cross-sectional study with a control group, 34 patients were included and divided into a case group (with ORN, n=17) and a control group (without ORN, n=17). One digital panoramic radiograph acquired after the end of radiotherapy was evaluated for each patient. FD and lacunarity of the mandibular bone were determined using ImageJ software. Descriptive and bivariate analyses as well as ROC curve analysis were performed. Significance was established at $p < 0.05$.

Results: The mean FD and lacunarity values were not significantly different between the groups. The area under the curve for FD and lacunarity were 0.576 and 0.626, respectively. The cut-off point found for FD was ≤ 1.1736 and > 0.4155 for lacunarity, allowing us to correctly classify cases and controls. Most participants in the case group (92.9%) had a FD > 1.1736 and all participants in the control group had a FD ≤ 1.1736 ($p < 0.001$). For lacunarity, most individuals in the case group (71.4%) had a value > 0.4155 and all participants in the control group had a value ≤ 0.4155 ($p < 0.001$). **Conclusion:** The cut-off values of FD and lacunarity of mandibular bone, assessed on panoramic radiographs, differ between patients with and without ORN.

Keywords: Head and neck cancer; Fractals; Osteoradionecrosis; Radiotherapy; Panoramic radiography.

INTRODUCTION

Head and neck cancer (HNC) affects the upper aerodigestive tract and is the 18th type of cancer in incidence worldwide^{1,2}. Surgery, radiotherapy, chemotherapy, and a combination of these three treatments are therapeutic modalities frequently used for HNC. The effect of radiation therapy occurs when the ionizing radiation damages the deoxyribonucleic acid (DNA), inducing cell death or loss of the proliferative capacity in cells with a high turnover rate^{3,4}.

Radiotherapy may lead to acute or chronic oral complications⁵. One of the most severe and difficult to manage complications is osteoradionecrosis (ORN), a late complication of radiotherapy. It is characterized, clinically, as an exposure of devitalized bone that does not heal for a period equal or greater than three months in the absence of the neoplasm^{6,7}. Etiopathogenesis of ORN is highly controversial, but the most accepted theory is the association with changes in metabolism and cellular activity of irradiated bone, as described by Marx *et al.*, (1983)⁸. Radiographically, low density of the local bone structure, osteolytic areas, and cortical disruption are observed⁹.

Panoramic radiographs are frequently used in Dentistry due to their affordable cost, possibility of identifying potential bone changes, analysis of trabecular bone, and low exposure to radiation¹⁰. One of the methods currently available for bone evaluation using panoramic radiographs is fractal analysis (FA), a mathematical method that describes and analyses complex forms and structural patterns based on fractals. The numerical expression of FA is fractal dimension (FD) that can be calculated by the box-counting algorithm^{11,12,13,14}.

Lacunarity is another fractal feature that characterizes the texture of structures, obtained by means of the measurement of the spatial distribution and gap arrangement in the image^{15,16,17}. In the analyses results, the higher the structure complexity, the higher the FD and bone density. Therefore, the higher the lacunarity, the greater the structure's heterogeneity^{17,18,19}.

FA of digital images have been successfully used to evaluate pathological and physiological changes in bone architecture, such as those observed in osteoporosis,

osteogenesis imperfecta, type 2 diabetes mellitus, periodontal disease, and osteonecrosis²⁰. However, there is a lack of studies using this method for the evaluation of some pathological lesions, including ORN of the jaws. Considering the controversy in the literature regarding the best period for surgical intervention in patients irradiated in the head and neck area, the lack of predictive factors for ORN, the morbidity, and the unpredictable response to treatment, all patients treated with radiotherapy are considered at high risk for the development of this comorbidity²¹. For this reason, studies that identify predictive factors for the appearance of ORN, mainly with non-invasive methods, are highly encouraged.

The aim of this study was to evaluate the FD and lacunarity of the mandibular bone in individuals who received radiation therapy for HNC, comparing those who had developed ORN to those who had not developed ORN.

MATERIALS AND METHODS

- Study population

A protocol of this cross-sectional study with a control group, in agreement with the Declaration of Helsinki, was approved by the Research Ethics Committee of the *Universidade Federal de Minas Gerais* (certificate number: 30560820.9.0000.5149). This study was reported following the STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology' (STROBE) guidelines²².

The sample was selected at *Universidade Federal de Minas Gerais* and *Hospital de Câncer Araújo Jorge da Associação do Combate ao Câncer em Goiás*, Brazil. Inclusion criteria were patients who had received three dimensional (3D) conformal radiotherapy for head and neck cancer treatment, with a panoramic radiograph acquired after the end of treatment. The following exclusion criteria were applied: radiation dose lower than 60 Gy, age < 40 and > 70 years, reirradiation, use of bisphosphonates or other bone-modifying drugs (antiresorptives and antiangiogenic agents), and poor image quality of panoramic radiograph.

Data on demographics, oncological treatment, and oral health were collected from the electronic database of medical records. The selected patients were classified into two

groups according to the occurrence of osteoradionecrosis: case group (n=17) composed of patients who had developed osteoradionecrosis and control group (n=17), consisting of individuals who had not develop osteoradionecrosis. The groups were paired by age and sex. The sample size calculation was performed (specified power = 99%), based on the results reported by Sahin *et al.* (2019)¹³.

- Fractal analysis (FA)

FA of digital panoramic radiographs was performed by two trained observers (C.B.B and N.S.B) using the FracLac plugin of ImageJ software (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA).

As described by White and Rudolph (1999)²³, all images were converted to 8 bits. The regions of interest (ROIs) were chosen according to the groups. For the case group, three ROIs of 50 x 50 pixels were delimited in the mandibular bone: intralesional, perilesional, and contralateral side of the ORN region. The final value adopted was the mean of each area. In the control group, three ROIs with the same size were delimited in a corresponding region to the side of the irradiated tumor. In absence of this information, bilateral measurement was performed. In both groups, the mean was calculated to obtain the final value and all measurements were performed in the 4th or 6th sextant. Cortical bone, lamina dura, root structure, and the 5th sextant region were not included in ROIs to avoid overlapping spine.

Imaging processing was then performed as described by White and Rudolph (1999)²³ and Palma *et al.* (2020)¹⁰. First, the selected ROI was duplicated and blurred by a Gaussian filter (sigma = 35 pixels) to retain only large density variations of the structures. The obtained image was subtracted from the original images. To differentiate trabecular bone from medular spaces, 128 gray values were added. The image was then made binary. The image was dilated and eroded to reduce noise and to keep the contours evident. Next, the image was inverted (marrow spaces as white areas and trabecular bone as black areas), skeletonized,

and the outlines were defined (**Fig. 1**). Finally, the box-counting method was applied to determine the fractal dimension and lacunarity.

- **Statistical analysis**

The collected data were organized and coded in a database and the statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences®, version 19.0 (IBM Inc., Armonk, USA). Clinical and demographic data were analyzed descriptively. The Shapiro-Wilk test demonstrated that quantitative data exhibited normal distribution. Therefore, comparisons of FD and lacunarity between groups were performed using paired *t*-test. Mean and standard deviation (SD) were determined. For all tests, *p* values <0.05 were considered statistically significant. Receiver operator characteristics (ROC) curves were determined for FD and lacunarity with the MedCalc software (MedCalc Software BVBA, Ostend, Flanders, Belgium). The area under curve (AUC), sensitivity, specificity, and 95% confidence intervals (CI) were calculated. The Youden index was calculated to define the values of FD and lacunarity, which, when adopted as a cut-off point between the case and the control groups, led to the most appropriate combination of sensitivity and specificity.

Comparisons between cases and controls regarding the cut-off point for FD and lacunarity were performed with chi-square tests. Statistical significance was set at *p* < 0.05.

RESULTS

Among the 34 individuals selected for the study, 30 were males (88.2%) and four were females (11.8%). Thirty-two (94.1%) patients had undergone chemotherapy associated with radiotherapy. Clinical and demographic features of participants are shown in **Table I** and **Table II**.

For the FD, no significant differences between the ROI of the control group (mean = 1.159 SD = ± 0.081) and the intralesional ROI (mean = 1.105 SD = ± 0.088, *p* = 0.080), the

perilesional ROI (mean = 1.187 SD = \pm 0.076, p = 0.235), and the contralateral ROI (1.142 SD = \pm 0.060, p = 0.744) of the case group were observed (**Fig. 2**).

For the lacunarity values, no significant differences between the control group (mean = 0.386 SD = \pm 0.040) and the intralesional region (mean = 0.377 SD = \pm 0.063, p = 0.677), the perilesional region (mean = 0.374 SD = \pm 0.036, p = 0.390), and the contralateral region (mean = 0.418 SD = \pm 0.065, p = 0.150) of the case group were observed (**Fig. 3**).

The AUC for FD was 0.576 (**Fig. 4**) and for lacunarity was 0.626 (**Fig. 5**). The cut-off point found for FD was \leq 1.1736 and $>$ 0.4155 for lacunarity (**Table III**). Using this method for the analysis, the majority of participants in the case group (92.9%) had a FD $>$ 1.1736 and all participants in the control group (100.0%) had a FD \leq 1.1736 (p < 0.001). In the same way, most individuals in the case group (71.4%) had a value of lacunarity $>$ 0.4155 and all participants in the control group (100.0%) had a lacunarity value \leq 0.4155 (p <0.001) (**Table IV**).

DISCUSSION

The present study evaluated the fractal analysis of mandible bone in individuals who received radiation therapy for HNC, comparing patients with and without ORN, looking at a method for bone assessment that could assist in predicting ORN occurrence. To our knowledge, no previous research has used this noninvasive method to investigate ORN, a late severe complication of radiotherapy. We could establish significant cut-off points of FD and lacunarity to differentiate irradiated patients who had developed ORN from those without ORN. Therefore, we hypothesized that the FA could assist in identifying patients with a higher risk of developing ORN. Future studies should test and validate this hypothesis, also considering the oncological and clinical characteristics of the patients, particularly the already established risk factors for ORN²¹. In this sense, a nomogram could be further delineated, taking into account the clinical features along with radiomics data²⁴.

Literature on radiomics of irradiated mandibular bone is quite incipient thus far. The FD obtained from periapical radiographs of irradiated patients immediately after teeth

extraction was significantly lower than twelve months after tooth extraction²⁵. That study included a small number of patients (n=5)²⁵ and the different type of radiographic exam used limits comparisons with the present study, as stated elsewhere^{14,26}. Palma *et al.* (2020)¹⁰ showed a slight reduction, albeit statistically significant ($p = 0.0495$), of FD of the mandibular bone after radiotherapy (1.3 ± 0.1) compared to FD before radiotherapy (1.4 ± 0.1). The study employed a ROI of 100 x 100 pixels located unilaterally in the right angle of the mandible, below the mandibular canal, and posterior to the molar region.

Another previous study¹³ reported that, overall, patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) at an early stage had lower mean FD of mandibular bone than those with MRONJ at an advanced stage. That study found no statistically significant difference between groups, except for the superior region of the mandibular canal on the distal side of mental foramen. Although the etiopathogenesis of MRONJ differs from that of ORN^{27, 28}, the radiographic findings of both lesions can be similar and overlapped in some stages of development of the lesions, with osteolysis and radiolucent areas of bone destruction^{29,30}. Further research can investigate the radiomics of different stages of ORN.

The pathogenesis of ORN is still not fully understood, but tooth extractions are considered a major risk factor^{1,31,32}. Mandibular bone is usually more affected than maxilla, as found herein, probably due to the lower vascularity and blood supply of mandible^{7,33}. In the present sample, most patients from ORN group had been submitted to tooth extraction, but a significant percentage (41.2%) had not. Also in the present study, 64.7% of patients without ORN have had tooth extractions. The low incidence of post-extraction ORN in our study is similar to Saito *et al.* (2022)³⁴. Among 32 patients evaluated, only nine individuals developed ORN after tooth extractions. Factors other than tooth extractions also influence the occurrence of ORN, such as the tumor site, radiation modality and dose, the surgical extraction technique, and the time between radiation therapy ending and tooth extraction. In the present study, the average time interval between radiotherapy completion and tooth extraction was 3.5 years for the ORN group and 1.3 year for the control group. This seems to corroborate the findings of previous studies,^{9,34,35} that reported a higher frequency of trauma-related mandibular ORN in

the time interval corresponding to the second peak incidence of the bimodal pattern of ORN development described by Marx et al (1987)⁶, which occurs between 2 and 5 years after the completion of radiotherapy.

The acquisition of images in different types of equipment can be set as a limitation of FA, minimized with prior image processing. Nonetheless, most studies reveal that FD is not affected by variations in X-ray exposure and small variations in beam alignment. Other limitations of FA involve the lack of standardization of the size and location of the region to be analyzed. The ROI size may vary according to the size of the studied structure and the location of the ROI is influenced by the type of exam used, especially to avoid overlapping structures on image^{10,17,36}.

In conclusion, the present study suggests cut-off values of FD and lacunarity of mandibular bone capable to distinguish patients with and without ORN, as assessed in panoramic radiographs. The applicability of such cut-off values as predictors for ORN occurrence should be explored in future research.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Image processing in fractal analysis. A) Region of interest duplicated to be analyzed; B) Gaussian blurred filter application; C) Subtraction of image B from A; D) Addition of 128 gray values to each pixel; E) Binarization; F) Dilation and erosion; G) Inversion; H) Skeletonization; I) Definition of the outlines.

Figure 2. Graphical presentation of the fractal dimension (FD) values according to regions of interest (ROIs).

Figure 3. Graphical presentation of the lacunarity values according to regions of interest (ROIs).

Figure 4. Receiver operating characteristic curve of fractal dimension (FD). The area under the curve of fractal dimension is 0.576 (95% confidence interval: 0.386 - 0.750). The Youden index of this analysis is 0.243 with a specificity of 52.9% and a sensitivity of 71.4%. The cut-off point is ≤ 1.1736 .

Figure 5. Receiver operating characteristic curve of lacunarity. The area under the curve of fractal dimension is 0.626 (95% confidence interval: 0.435 – 0.792). The Youden index of this analysis is 0.323 with a specificity of 82.3% and a sensitivity of 50.0%. The cut-off point is >0.4155 .

DECLARATIONS OF INTEREST:

None

FUNDING:

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, #405585/2018-7 - Master's fellowship).

ROLE OF FUNDING SOURCE:

Fellowship and acquisition/ maintenance of equipment. The sponsor of this research had no role in study design, collection, analysis, or interpretation of data, the writing of the report or the decision to submit the report for publication.

REFERENCES

1. Kawashita Y, Soutome S, Umeda M, Saito T. Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. *Jpn Dent Sci Rev.* 2020;56(1):62-7.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
3. Rivero JA, Shamji O, Kolokythas A. Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, α -tocopherol, and clodronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124(5):464-71.
4. Moore C, McLister C, Cardwell C, O'Neill C, Donnelly M, McKenna G. Dental caries following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncol.* 2020;100:104484.
5. Faustino ISP, Georgaki M, Santos-Silva AR, Vargas PA, Lopes MA. Head and neck radiotherapy leading to extensive late oral soft-tissue necrosis. *Oral Oncol.* 2022;125:105710.
6. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;64(4):379-90.
7. 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.
8. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(5):283-8.
9. Vahidi N, Lee TS, Daggumati S, Shokri T, Wang W, Ducic Y. Osteoradionecrosis of the Midface and Mandible: Pathogenesis and Management. *Semin Plast Surg.* 2020;34(4):232-44.

10. Palma LF, Tateno RY, Remondes CM, Marcucci M, Cortes ARG. Impact of radiotherapy on mandibular bone: A retrospective study of digital panoramic radiographs. *Imaging Sci Dent.* 2020;50(1):31-6.
11. Demirbaş AK, Ergün S, Güneri P, Aktener BO, Boyacıoğlu H. Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(1):e41-8.
12. Kurşun-Çakmak E, Bayrak S. Comparison of fractal dimension analysis and panoramic-based radiomorphometric indices in the assessment of mandibular bone changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(2):184-91.
13. Şahin O, Odabaşı O, Demiralp K, Kurşun-Çakmak E, Aliyev T. Comparison of findings of radiographic and fractal dimension analyses on panoramic radiographs of patients with early-stage and advanced-stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;128(1):78-86.
14. Kato CN, Barra SG, Tavares NP, Amaral TM, Brasileiro CB, Mesquita RA, et al. Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2020;49(2):20180457.
15. Cordeiro MS, Backes AR, Júnior AF, Gonçalves EH, de Oliveira JX. Fibrous Dysplasia Characterization Using Lacunarity Analysis. *J Digit Imaging.* 2016;29(1):134-40.
16. Basavarajappa S, Konddajji Ramachandra V, Kumar S. Fractal dimension and lacunarity analysis of mandibular bone on digital panoramic radiographs of tobacco users. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2021;15(2):140-6.
17. da Silva MEB, Dos Santos HS, Ruhland L, Rabelo GD, Badaró MM. Fractal analysis of dental periapical radiographs: A revised image processing method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023;135(5):669-77.
18. Yasar F, Akgünlü F. Fractal dimension and lacunarity analysis of dental radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2005;34(5):261-7.

19. KATO CNAO et al. "Fractal analysis of fibrous dysplasia and ossifying fibroma in 2D and 3D CBCT images." *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 2022; (34.6): 791-799.
20. Aydın ZU, Ocak MG, Bayrak S, Göller Bulut D, Orhan K. The effect of type 2 diabetes mellitus on changes in the fractal dimension of periapical lesion in teeth after root canal treatment: a fractal analysis study. *Int Endod J.* 2021;54(2):181-9.
21. Chang CT, Liu SP, Muo CH, Liao YF, Chiu KM, Tsai CH, et al. The impact of dental therapy timelines and irradiation dosages on osteoradionecrosis in oral cancer patients: A population-based cohort study. *Oral Oncol.* 2022;128:105827.
22. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Bmj.* 007;335(7624):806-8.
23. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(5):628-35.
24. Ren Z, Zhang L, Ding W, Luo Y, Shi Z, Shrestha B, et al. Development and validation of a novel survival model for head and neck squamous cell carcinoma based on autophagy-related genes. *Genomics.* 2021;113(1 Pt 2):1166-75.
25. Oliveira SV, Vellei RS, Heguedusch D, Domaneschi C, Costa C, de Barros Gallo C. Radiographic analysis of the management of tooth extractions in head and neck-irradiated patients: a case series. *Imaging Sci Dent.* 2021;51(3):323-8.
26. Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, Hollender LG. Fractal dimension on dental radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2001;30(5):270-5.
27. Terenzi V, Della Monaca M, Raponi I, Battisti A, Priore P, Barbera G, et al. MRONJ and ORNJ: When a single letter leads to substantial differences. *Oral Oncol.* 2020;110:104817.
28. Akashi M, Wanifuchi S, Iwata E, Takeda D, Kusumoto J, Furudo S, et al. Differences between osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg.* 2018;22(1):59-63.

29. Grisar K, Schol M, Schoenaers J, Dormaar T, Coropciuc R, Vander Poorten V, et al. Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(12):1592-9.
30. Mallya SM, Tetradis S. Imaging of Radiation- and Medication-Related Osteonecrosis. *Radiol Clin North Am.* 2018;56(1):77-89.
31. 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;39(7):1313-21.
32. 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;56:71-7.
33. 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;38(11):1695-702.
34. Saito I, Hasegawa T, Kawashita Y, Kato S, Yamada SI, Kojima Y, et al. Association between dental extraction after radiotherapy and osteoradionecrosis: A multi-centre retrospective study. *Oral Dis.* 2022;28(4):1181-7.
35. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):229-43.
36. Franciotti R, Moharrami M, Quaranta A, Bizzoca ME, Piattelli A, Aprile G, et al. Use of fractal analysis in dental images for osteoporosis detection: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021;32(6):1041-52.

Table I. Clinical features of participants included in the case (n=17) and control (n=17) groups.

	Case	Control
	n (%)	n (%)
Histological Type		
Squamous cell carcinoma	15 (88.2)	17 (100.0)
Carcinoma not specified	02 (11.8)	00 (00.0)
Tumor Location		
Oropharynx	09 (52.9)	07 (41.2)
Oral cavity	05 (29.4)	04 (23.5)
Salivary glands	01 (05.9)	00 (00.0)
Neck	01 (05.9)	00 (00.0)
Hypopharynx	01 (05.9)	01 (05.9)
Larynx	00 (00.0)	04 (23.5)
Pharynx	00 (00.0)	01 (05.9)
Smoking habit		
Yes, current	06 (35.3)	09 (52.9)
Yes, prior	08 (47.1)	07 (41.2)
No	02 (11.8)	01 (05.9)
Missing	01 (05.9)	00 (00.0)
Alcohol use		
Yes, current	06 (35.3)	05 (29.4)
Yes, prior	08 (47.1)	08 (47.1)
No	02 (11.8)	04 (23.5)
Missing	01 (05.9)	00 (00.0)
Tooth Extraction		
Mandible	06 (35.3)	06 (35.3)
Maxilla	00 (00.0)	03 (17.6)
Mandible and maxilla	04 (23.5)	02 (11.8)

Table II. Clinical and demographic features of participants included in the case (n=17) and control (n=17) groups.

	Case		Control	
	Mean (SD)	Minimum - Maximum	Mean (SD)	Minimum - Maximum
Age	58.35 (6.354)	48 – 67	58.00 (6.062)	48 - 67
Radiotherapy sessions	33.59 (2.526)	30 - 40	34.00 (2.828)	30 - 42
Total dose (Gy)	66.88 (3.569)	60 - 70	67.06 (4.007)	60 - 70
Time between radiotherapy completion and radiography acquisition (months)	50.59 (33.061)	07 - 121	17.82 (24.946)	00 - 95
Time between radiotherapy completion and tooth extraction (months)	42.18 (35.507)	0.63 - 118	16.42 (14.257)	03 - 45
Time between radiotherapy completion and occurrence of osteoradionecrosis (months)	41.88 (28.929)	06 – 121	Not applied	Not applied

Table III. Evaluation of the area under the curve, confidence interval (95%), sensitivity, specificity, Youden index, and cut-off point for fractal dimension and lacunarity.

	Area under the curve	Confidence interval (95%)	Sensitivity	Confidence interval (95%)	Specificity	Confidence interval (95%)	Youden index	Cut-off point
Fractal dimension	0.576	0.386 – 0.750	71.4%	41.9% - 91.6%	52.9%	27.8% - 77.0%	0.243	≤1.1736
Lacunarity	0.626	0.435 – 0.792	50.0%	23.0% - 77.0%	82.3%	56.6% - 96.2%	0.323	>0.4155

Table IV. Distribution of cases and controls according to the cut-off point for fractal dimension and lacunarity.

	Case* n (%)	Control n (%)	p value
Cut-off point for fractal dimension			
≤1.1736	01 (7.1)	17 (100.0)	< 0.001**
>1.1736	13 (92.9)	00 (00.0)	
Cut-off point for lacunarity			
≤0.4155	04 (28.6%)	17 (100.0)	< 0.001***
>0.4155	10 (71.4)	00 (00.0)	

*Case group (n=14). Three patients with bilateral lesions were excluded

**Pearson test

***Fisher exact test

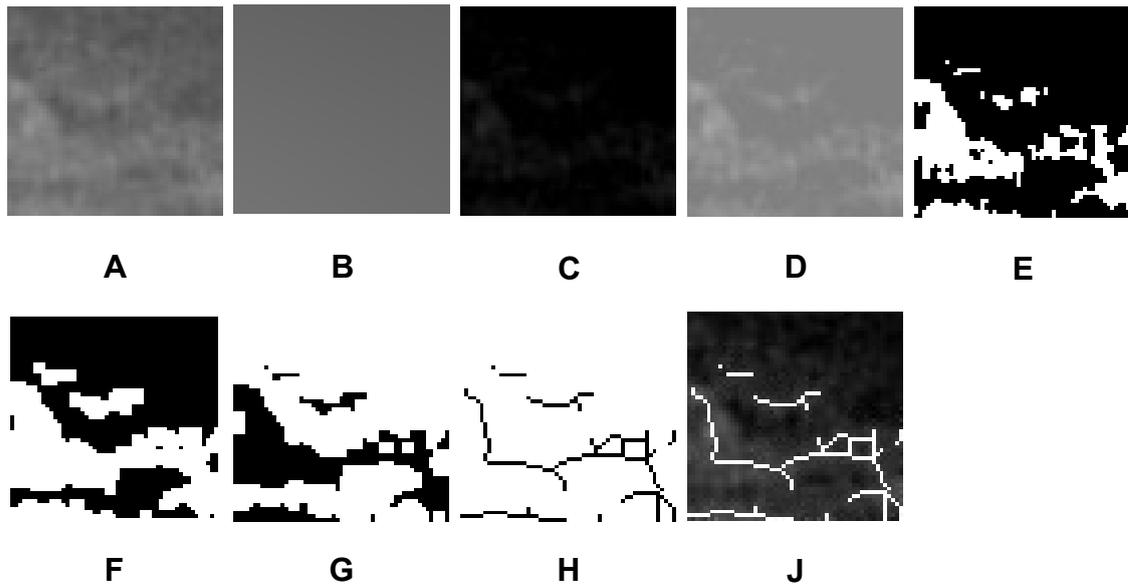


Figure 1. Image processing in fractal analysis. A) Region of interest duplicated to be analyzed; B) Gaussian blurred filter application; C) Substraction of image B from A; D) Addition of 128 gray values to each pixel; E) Binarization; F) Dilation and erosion; G) Inversion; H) Skeletonization; I) Result of ROI.

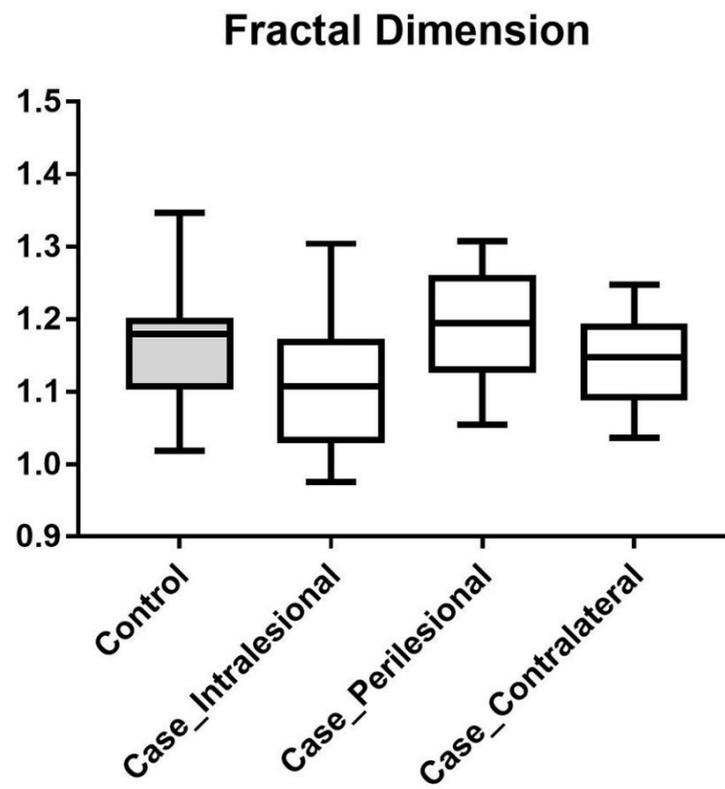


Figure 2. Graphical presentation of the fractal dimension values according to regions of interest (ROIs) with no statistically significant differences.

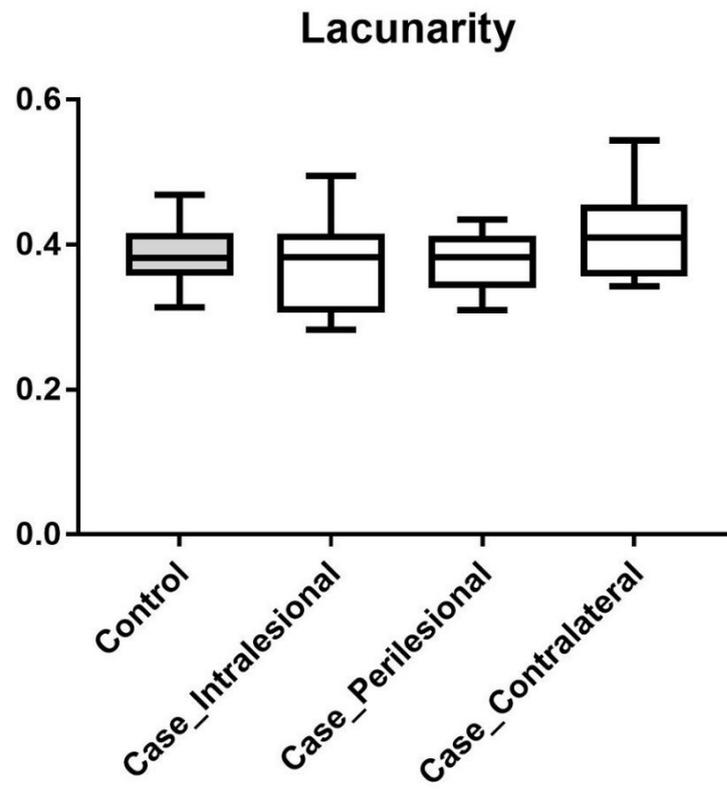


Figure 3. Figure 2. Graphical presentation of the lacunarity values according to regions of interest (ROIs) with no statistically significant differences.

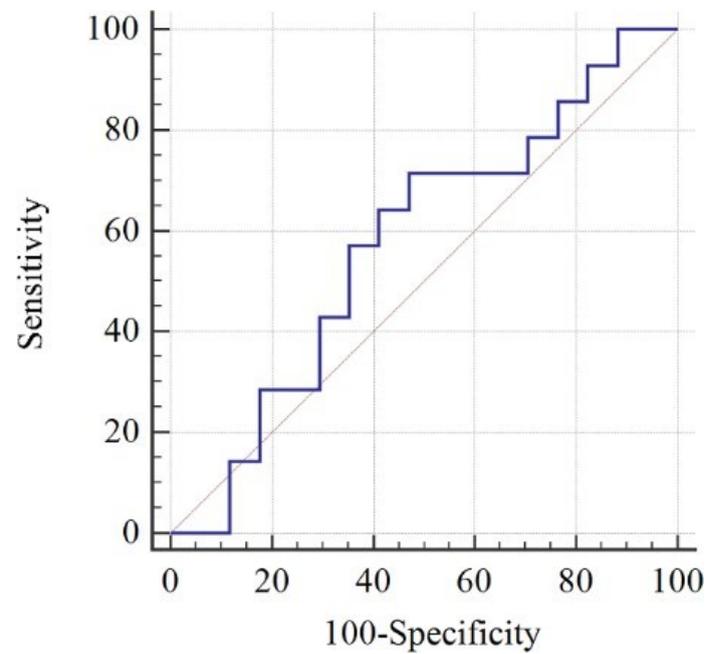


Figure 4. Receiver operating characteristic curve of fractal dimension. The area under the curve of fractal dimension is 0.576 (95% confidence interval: 0.386 - 0.750) ($p = 0.4792$). The Youden index of this analysis is 0.243 with a specificity of 52.9% and a sensitivity of 71.4%. The cut-off point is ≤ 1.1736 .

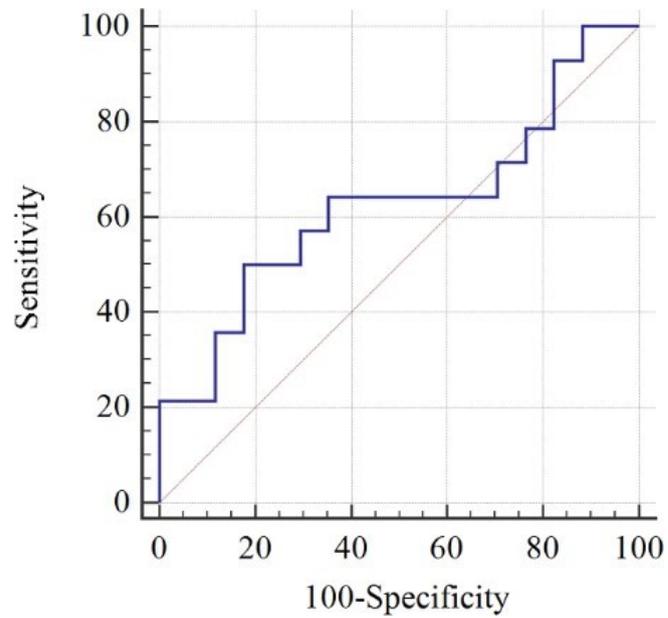


Figure 5. Receiver operating characteristic curve of lacunarity. The area under the curve of fractal dimension is 0.626 (95% confidence interval: 0,435 - 0,792) ($p = 0.2441$). The Youden index of this analysis is 0.323 with a specificity of 82.3% and a sensitivity of 50.0%. The cut-off point is >0.4155 .

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, trinta e quatro radiografias panorâmicas de pacientes que receberam tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço para tratamento de neoplasia maligna foram analisadas, sendo 17 radiografias de pacientes que desenvolveram osteorradionecrose e 17 de pacientes que não desenvolveram. A maior parte dos pacientes dos estudos foram do sexo masculino e a média de idade de 58 anos. O CCE de orofaringe foi a lesão mais comum no estudo e hábitos deletérios como tabagismo e etilismo foram identificados na maioria dos participantes. A maioria dos pacientes com ORN realizaram extrações dentárias, enquanto 64,7% pacientes do grupo controle foram submetidos à exodontias, mas não desenvolveram essa complicação. O tempo médio entre o término da radioterapia e a realização do procedimento cirúrgico foi de 3,5 anos para o grupo com ORN e de 1,3 anos para o grupo controle. Por fim, o tempo médio entre o término da radioterapia e a ocorrência da ORN foi de 3,4 anos.

A literatura ainda é incipiente para avaliação de dimensão fractal e lacunaridade em pacientes oncológicos. Somente um estudo comparou o trabeculado ósseo de pacientes que foram irradiados em região de cabeça e pescoço com pacientes que não receberam tratamento radioterápico utilizando este método não invasivo.

Este foi o primeiro estudo a utilizar o método de análise fractal para avaliação da ORN dos maxilares através da avaliação dos valores médios e do estabelecimento de pontos de corte para DF e lacunaridade. Nossos achados sugerem que a utilização de pontos de corte estabelecidos para os dois métodos de análise fractal podem diferenciar os pacientes que desenvolveram e não desenvolveram a ORN em região mandibular utilizando radiografias panorâmicas.

A avaliação da textura dos fractais mandibulares, da complexidade estrutural e da distribuição de suas lacunas, por meio da DF e lacunaridade como análises complementares, são importantes precursores para entender o comportamento deste efeito tardio da RT por meio da radiômica, além de estimular o desenvolvimento de estudos que busquem caracterizar e justificar a utilização de pontos de cortes tanto para a ORN, quanto para outras lesões relacionadas ao metabolismo e arquitetura óssea.

A validade preditiva dos pontos de corte para identificação de pacientes de maior risco de desenvolvimento de ORN deve ser avaliada em estudos futuros, pois poderá auxiliar no planejamento de um tratamento odontológico mais previsível e seguro para o paciente irradiado.

REFERÊNCIAS

- AKASHI, M.; WANIFUCHI, S.; IWATA, E.; TAKEDA, D. *et al.* Differences between osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Maxillofac Surg**, 22, n. 1, p. 59-63, 2018.
- ALI, J.; SABIHA, B.; JAN, H. U.; HAIDER, S. A. *et al.* Genetic etiology of oral cancer. **Oral Oncol**, 70, p. 23-28, 2017.
- ALTERIO, Daniela *et al.* IMRT versus 2D/3D conformal RT in oropharyngeal cancer: A review of the literature and meta-analysis. **Oral Dis**, v. 27, n. 7, p. 1644-1653, 2021.
- ARSAN, B.; KÖSE, T. E.; ÇENE, E.; ÖZCAN, İ. Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, 123, n. 3, p. 382-391, 2017.
- BARAZZUOL, L.; COPPES, R. P.; VAN LUIJK, P. Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects. **Mol Oncol**, 14, n. 7, p. 1538-1554, 2020.
- BASAVARAJAPPA, S.; KONDDAJJI RAMACHANDRA, V.; KUMAR, S. Fractal dimension and lacunarity analysis of mandibular bone on digital panoramic radiographs of tobacco users. **J Dent Res Dent Clin Dent Prospects**, 15, n. 2, p. 140-146, 2021.
- BEAUMONT, S.; BHATIA, N.; MCDOWELL, L.; FUA, T. *et al.* Timing of dental extractions in patients undergoing radiotherapy and the incidence of osteoradionecrosis: a systematic review and meta-analysis. **Br J Oral Maxillofac Surg**, 59, n. 5, p. 511-523, 2021.
- BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
- CHANG, C. T.; LIU, S. P.; MUO, C. H.; LIAO, Y. F. *et al.* The impact of dental therapy timelines and irradiation dosages on osteoradionecrosis in oral cancer patients: A population-based cohort study. **Oral Oncol**, 128, p. 105827, 2022.
- CHERIEX, K. C.; NIJHUIS, T. H.; MUREAU, M. A. Osteoradionecrosis of the jaws: a review of conservative and surgical treatment options. **J Reconstr Microsurg**, 29, n. 2, p. 69-75, 2013.
- CHOW, L. Q. M. Head and Neck Cancer. **N Engl J Med**, 382, n. 1, p. 60-72, 2020.
- CHRONOPOULOS, A.; ZARRA, T.; EHRENFELD, M.; OTTO, S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. **Int Dent J**, 68, n. 1, p. 22-30, 2018.

CORDEIRO, M. S.; BACKES, A. R.; JÚNIOR, A. F.; GONÇALVES, E. H. *et al.* Fibrous Dysplasia Characterization Using Lacunarity Analysis. **J Digit Imaging**, 29, n. 1, p. 134-140, 2016.

CUNHA, A. R. *et al.* The impact of the COVID-19 pandemic on oral biopsies in the Brazilian National Health System. **Oral Dis**, v. 28, n. Suppl 1, p. 925, 2022.

DELANIAN, S.; LEFAIX, J. L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. **Radiother Oncol**, 73, n. 2, p. 119-131, 2004.

DEMIRBAŞ, A. K.; ERGÜN, S.; GÜNERI, P.; AKTENER, B. O. *et al.* Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 106, n. 1, p. e41-48, 2008.

DUPREZ, F.; BERWOUTS, D.; DE NEVE, W.; BONTE, K. *et al.* Distant metastases in head and neck cancer. **Head Neck**, 39, n. 9, p. 1733-1743, 2017.

EL NAGAR, A. K. *et al.* WHO Classification of Head and Neck Tumours. Lyon, France: IARC; 2017. **World Health Organization Classification of Tumours**, v. 9, 2017.

EPSTEIN, J. B.; REA, G.; WONG, F. L.; SPINELLI, J. *et al.* Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. **Head Neck Surg**, 10, n. 1, p. 48-54, 1987.

FAUSTINO, I. S. P.; GEORGAKI, M.; SANTOS-SILVA, A. R.; VARGAS, P. A. *et al.* Head and neck radiotherapy leading to extensive late oral soft-tissue necrosis. **Oral Oncol**, 125, p. 105710, 2022.

FONSECA, A. L. B. F.; MARQUES, F. L.; BRASILEIRO, C. B.; MILAGRES, R. M. C. *et al.* Estudo da frequência e da variabilidade de posições dos terceiros molares nas radiografias panorâmicas no serviço de radiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. **Arquivos em Odontologia**, 54, 2018.

FRANCIOTTI, R.; MOHARRAMI, M.; QUARANTA, A.; BIZZOCA, M. E. *et al.* Use of fractal analysis in dental images for osteoporosis detection: a systematic review and meta-analysis. **Osteoporos Int**, 32, n. 6, p. 1041-1052, 2021.

GOMES-SILVA, W.; MORAIS-FARIA, K.; RIVERA, C.; NAJAS, G. F. *et al.* Impact of radiation on tooth loss in patients with head and neck cancer: a retrospective dosimetric-based study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, 132, n. 4, p. 409-417, 2021.

HAYEK, E.; AOUN, G.; GEHA, H.; NASSEH, I. Image-based Bone Density Classification Using Fractal Dimensions and Histological Analysis of Implant Recipient Site. **Acta Inform Med**, 28, n. 4, p. 272-277, 2020.

JHAM, B. C.; DA SILVA FREIRE, A. R. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. **Braz J Otorhinolaryngol**, 72, n. 5, p. 704-708, 2006.

JOHNSON, D. E.; BURTNES, B.; LEEMANS, C. R.; LUI, V. W. Y. *et al.* Head and neck squamous cell carcinoma. **Nat Rev Dis Primers**, 6, n. 1, p. 92, 26 2020.

JOLLEY, L.; MAJUMDAR, S.; KAPILA, S. Technical factors in fractal analysis of periapical radiographs. **Dentomaxillofac Radiol**, 35, n. 6, p. 393-397, 2006.

DE OLIVEIRA, Camila de Nazaré Alves *et al.* Fractal analysis of fibrous dysplasia and ossifying fibroma in 2D and 3D CBCT images. **J Oral Maxillofac Surg Med Pathol**, v. 34, n. 6, p. 791-799, 2022.

KATO, C. N.; BARRA, S. G.; TAVARES, N. P.; AMARAL, T. M. *et al.* Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. **Dentomaxillofac Radiol**, 49, n. 2, p. 20180457, 2020.

KAWASHITA, Y.; SOUTOME, S.; UMEDA, M.; SAITO, T. Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. **Jpn Dent Sci Rev**, 56, n. 1, p. 62-67, 2020.

KOVALSKI, L. N. S.; ZANELLA, V. G.; JARDIM, L. C.; SÓ, B. B. *et al.* Prognostic factors from squamous cell carcinoma of the hard palate, gingiva and upper alveolar ridge. **Braz Oral Res**, 36, p. e058, 2022.

KURŞUN-ÇAKMAK, E.; BAYRAK, S. Comparison of fractal dimension analysis and panoramic-based radiomorphometric indices in the assessment of mandibular bone changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, 126, n. 2, p. 184-191, 2018.

MAESSCHALCK, T.; DULGUEROV, N.; CAPARROTTI, F.; SCOLOZZI, P. *et al.* Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. **Head Neck**, 38, n. 11, p. 1695-1702, 2016.

MAHL, C. R. W.; LICKS, R.; FONTANELLA, V. R. C. Comparação de índices morfométricos obtidos na radiografia odontológica panorâmica na identificação de indivíduos com osteoporose/osteopenia. **Radiologia Brasileira**, 41, p. 183-187, 2008.

MANDELBROT, Benoit B.; MANDELBROT, Benoit B. The fractal geometry of nature. New York: **WH freeman**, 1982.

MARUR, S.; FORASTIERE, A. A. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. **Mayo Clin Proc**, 91, n. 3, p. 386-396, 2016.

MARX, R. E. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. **J Oral Maxillofac Surg**, 41, n. 5, p. 283-288, 1983.

MARX, R. E.; JOHNSON, R. P. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 64, n. 4, p. 379-390, 1987.

METZGER, K.; MROSEK, J.; ZITTEL, S.; PILZ, M. *et al.* Treatment delay and tumor

size in patients with oral cancer during the first year of the COVID-19 pandemic. **Head Neck**, 43, n. 11, p. 3493-3497, 2021.

MINIELLO, T. G.; ARAÚJO, J. P.; SILVA, M. L. G.; PAULO KOWALSKI, L. *et al.* Influence of bisphosphonates on clinical features of osteoradionecrosis of the maxilla and mandible. **Oral Dis**, 25, n. 5, p. 1344-1351, 2019.

Ministério da Saúde. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

MOON, D. H.; MOON, S. H.; WANG, K.; WEISSLER, M. C. *et al.* Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. **Oral Oncol**, 72, p. 98-103, 2017.

MOORE, C.; MCLISTER, C.; CARDWELL, C.; O'NEILL, C. *et al.* Dental caries following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. **Oral Oncol**, 100, p. 104484, 2020.

MULLER, S.; TILAKARATNE, W. M. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. **Head Neck Pathol**, 16, n. 1, p. 54-62, 2022.

MÖRING, M. M.; MAST, H.; WOLVIUS, E. B.; VERDUIJN, G. M. *et al.* Osteoradionecrosis after postoperative radiotherapy for oral cavity cancer: A retrospective cohort study. **Oral Oncol**, 133, p. 106056, 2022.

MÜLLER, S. Update from the 4th Edition of the World Health Organization of Head and Neck Tumours: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. **Head Neck Pathol**, 11, n. 1, p. 33-40, 2017.

NADELLA, K. R.; KODALI, R. M.; GUTTIKONDA, L. K.; JONNALAGADDA, A. Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update. **J Maxillofac Oral Surg**, 14, n. 4, p. 891-901, 2015.

NOTANI, K.; YAMAZAKI, Y.; KITADA, H.; SAKAKIBARA, N. *et al.* Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. **Head Neck**, 25, n. 3, p. 181-186, 2003.

O'DELL, K.; SINHA, U. Osteoradionecrosis. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, 23, n. 3, p. 455-464, 2011.

OWOSHO, A. A.; TSAI, C. J.; LEE, R. S.; FREYMILLER, H. *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**, 64, p. 44-51, 2017.

PALMA, L. F.; TATENO, R. Y.; REMONDES, C. M.; MARCUCCI, M. *et al.* Impact of radiotherapy on mandibular bone: A retrospective study of digital panoramic radiographs. **Imaging Sci Dent**, 50, n. 1, p. 31-36, 2020.

PEDRONI, A. C. F.; MINIELLO, T. G.; HIROTA, C.; CARVALHO, M. H. *et al.* Successful application of antimicrobial photodynamic and photobiomodulation therapies for controlling osteoradionecrosis and xerostomia after laryngeal carcinoma treatment: A case report of full oral rehabilitation. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, 31, p. 101835, 2020.

RIVERO, J. A.; SHAMJI, O.; KOLOKYTHAS, A. Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, α -tocopherol, and clodronate. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, 124, n. 5, p. 464-471, 2017.

SÁNCHEZ, I.; UZCÁTEGUI, G. Fractals in dentistry. **J Dent**, 39, n. 4, p. 273-292, 2011.

SCHWARTZ, H. C.; KAGAN, A. R. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. **Am J Clin Oncol**, 25, n. 2, p. 168-171, 2002.

SCULLY, C.; BAGAN, J. Oral squamous cell carcinoma overview. **Oral Oncol**, 45, n. 4-5, p. 301-308, 2009.

SHROUT, M. K.; POTTER, B. J.; HILDEBOLT, C. F. The effect of image variations on fractal dimension calculations. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 84, n. 1, p. 96-100, 1997.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; FUCHS, H. E.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2022. **CA Cancer J Clin**, 72, n. 1, p. 7-33, 2022.

SILVA, M. E. B.; DOS SANTOS, H. S.; RUHLAND, L.; RABELO, G. D. *et al.* Fractal analysis of dental periapical radiographs: A revised image processing method. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, 135, n. 5, p. 669-677, 2023.

SOERJOMATARAM, I.; BARDOT, A.; AITKEN, J.; PIÑEROS, M. *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on population-based cancer registry. **Int J Cancer**, 150, n. 2, p. 273-278, 15 2022.

STROJAN, P.; HUTCHESON, K. A.; EISBRUCH, A.; BEITLER, J. J. *et al.* Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. **Cancer Treat Rev**, 59, p. 79-92, 2017.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin**, 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TOLENTINO EDE, S.; CENTURION, B. S.; FERREIRA, L. H.; SOUZA, A. P. *et al.* Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. **J Appl Oral Sci**, 19, n. 5, p. 448-454, 2011.

TORRE, L. A.; SIEGEL, R. L.; WARD, E. M.; JEMAL, A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**,

25, n. 1, p. 16-27, 2016.

TOSONI, G. M.; LURIE, A. G.; COWAN, A. E.; BURLESON, J. A. Pixel intensity and fractal analyses: detecting osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women by using digital panoramic images. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 102, n. 2, p. 235-241, 2006.

TSANTOULIS, P. K.; KASTRINAKIS, N. G.; TOURVAS, A. D.; LASKARIS, G. *et al.* Advances in the biology of oral cancer. **Oral Oncol**, 43, n. 6, p. 523-534, 2007.

VARELA-CENTELLES, P.; SEOANE, J.; BILBAO, A.; SEOANE-ROMERO, J. Covid-19 pandemic: A new contributing factor to diagnostic and treatment delay in oral cancer patients. **Oral Oncol**, 116, p. 105176, 2021.

WATTERS, A. L.; COPE, S.; KELLER, M. N.; PADILLA, M. *et al.* Prevalence of trismus in patients with head and neck cancer: A systematic review with meta-analysis. **Head Neck**, 41, n. 9, p. 3408-3421, 2019.

WHITE, S. C.; RUDOLPH, D. J. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 88, n. 5, p. 628-635, 1999.