



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente
Área de Oncologia

Avaliação dosimétrica nos retalhos microcirúrgicos em pacientes tratados por câncer de cavidade oral e orofaringe através da técnica de Radioterapia com modulação da intensidade do feixe (IMRT).

Pós-Graduando: Nicholas Pascuotte Filippetti

Nível: Mestrado

Orientador: Dr. Antonio Cassio Assis Pellizzon

Co-Orientador: Dr. Charles Edouard Zurstrassen.

São Paulo
2024

Avaliação dosimétrica nos retalhos microcirúrgicos em pacientes tratados por câncer de cavidade oral e orofaringe através da técnica de Radioterapia com modulação da intensidade do feixe (IMRT).

Nicholas Pascuotte Filippetti

**Dissertação apresentada á Fundação Antônio
Pudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências.**

Orientador: Dr. Antônio Cassio Assis Pellizzon

São Paulo

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Filippetti, Nicholas Pascuotte .

Avaliação dosimétrica nos retalhos microcirúrgicos em pacientes tratados por câncer de cavidade oral e orofaringe através da técnica de Radioterapia com modulação da intensidade do feixe (IMRT).. / Nicholas Pascuotte Philippetti. São Paulo, 2024.

41f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Antônio Cassio Assis Pellizzon .

1. Radioterapia, 2. irradiação em cabeça e pescoço, 3. reconstrução em cabeça e pescoço

CDU 616

Nome: Nicholas Pascuotte Filippetti

Título: Avaliação dosimétrica nos retalhos microcirúrgicos em pacientes tratados por câncer de cavidade oral e orofaringe através da técnica de Radioterapia com modulação da intensidade do feixe (IMRT).

Aprovado em: 15 / 10 /2024

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Antônio Cassio Assis Pellizzon

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Genival Barbosa

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Levy Anderson

Instituição: UNIP

Membro da banca: Dra. Kelly Marinho

Instituição: UNIP

FILIPPETTI, NP. **Avaliação dosimétrica nos retalhos microcirúrgicos em pacientes tratados por câncer de cavidade oral e orofaringe através da técnica de Radioterapia com modulação da intensidade do feixe (IMRT)** [Tese de mestrado]. São Paulo, Fundação Antônio Prudente, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A reconstrução microcirúrgica é o padrão ouro utilizado para a reconstrução de grandes perdas teciduais na região de cabeça e pescoço provocadas por traumas, e principalmente, por neoplasias, que em sua maioria estão localizadas na cavidade oral e orofaringe. A técnica do retalho livre permite remover grande parte de tecido vascularizado da área doadora, permitindo assim reconstruções em casos mais complexos, apresentando uma taxa de sucesso acima de 90%. Os retalhos mais utilizados são: retalho musculocutâneo da coxa e o ostemusculocutâneo de fíbula. A radioterapia (RT) teve avanços nas técnicas para entrega da dose total ao volume tumoral. Na técnica com modulação de intensidade do feixe (IMRT) são utilizadas diferentes intensidades de radiação para entregar doses em pequenas áreas do tecido tumoral, ao mesmo tempo diminuindo a propagação da radiação nos tecidos sadios circunvizinhos, reduzindo assim sua toxicidade e tornando a RT mais assertiva. **OBJETIVO:** O presente estudo avalia as complicações e doses toleradas de RT adjuvante pela técnica IMRT em pacientes tratados por câncer de cavidade oral e orofaringe operados e com reconstrução microcirúrgica utilizando retalhos livres microvascularizados. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Trata-se de uma série retrospectiva dos dados provenientes de prontuários eletrônicos onde foi realizada uma análise para verificar a prevalência de complicações e sua eventual correlação com os tipos de retalho, e por uma análise dosimétrica correlacionar com as complicações nos retalhos microcirúrgicos. Para isto, os pacientes foram dispostos em 3 grupos- 72 pacientes, sendo o Grupo A- 41(56,9%); pacientes que realizaram RT e reconstrução com retalho de coxa, Grupo B- 17(23,6%); pacientes que realizaram RT e reconstrução com fíbula e Grupo C- 14 (19,4%); pacientes que não realizaram RT, porém realizaram reconstrução com retalho de coxa ou fíbula. **ANÁLISE DOS DADOS:** A detecção das diferenças entre os grupos foi analisada pelo teste Chi-Quadrado. Para comparar variáveis qualitativas em relação à distribuição de variáveis quantitativas, foram utilizados os testes não-paramétrico de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis, quando apropriado. Modelos de regressão logística foram utilizados para avaliar possíveis fatores de risco para os desfechos. O nível de significância adotado será de 5%. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software SPSS versão

25. **RESULTADOS:** Como complicações observamos que 3(12%) apresentaram exposição de placa, 5(20%) fístula, 4 (16%) infecção, 6 (24%) osteorradionecrose, predominantemente no Grupo A (4(25%). Em relação à dosimetria, a dose total ($p=0,237$), máxima ($p=0,291$) e mínima ($p=0,132$), não se associaram ao aparecimento das complicações. A dose média recebida, recebida pelos retalhos mostrou tendência estatisticamente significativa a se associar ($p=0,065$) a se associar ao surgimento de complicações, ou seja, para cada 1Gy de aumento na dose média a chance de surgimento de complicações no retalho aumenta 0,68 vezes. **CONCLUSÃO:** Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre o aparecimento das complicações entre pacientes irradiados ou não bem como pelo uso de diferentes tipos de retalho.

Palavras chaves: Radioterapia, irradiação em cabeça e pescoço, reconstrução em cabeça e pescoço

FILIPPETTI, NP. **Dosimetric evaluation of microcirurgical flaps in pacient treated for oral cavity and oropharyngeal cancer using beam intensity modulation radiotherapy technique** [Tese de mestrado]. São Paulo, Fundação Antônio Prudente, 2024.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Microsurgical reconstruction is the gold standard used for the reconstruction of large tissue losses in the head and neck region caused by trauma and mainly by neoplasms, which are mostly located in the oral cavity and oropharynx. The free flap technique allows the removal of a large part of vascularized tissue from the donor area, thus allowing reconstructions in more complex cases, with a success rate above 90%. The most commonly used flaps are: musculocutaneous thigh flap and ostemusculocutaneous fibula flap. Radiotherapy (RT) had advances in techniques for delivering the total dose to the tumor volume. Intensivity modulated radiotherapy (IMRT) gives different intensities of radiation are used to deliver doses to small areas of the tumor tissue, at the same time reducing the scattering of radiation in the surrounding healthy tissues, thus reducing its toxicity and making RT more assertive. **OBJECTIVE:** The present study evaluates the complications and tolerated doses of adjuvant RT using the IMRT technique in patients treated for oral cavity and oropharyngeal cancer who underwent surgery and underwent microsurgical reconstruction using microvascularized free flaps. **MATERIALS AND METHODS:** We aimed verify by a dosimetric analysis the prevalence of complications in microsurgical flaps. Patients were divided into 3 groups - 72 patients, being Group A - 41 (56.9%); patients who underwent RT and thigh flap reconstruction, Group B - 17 (23.6%); patients who underwent RT and fibula reconstruction and Group C - 14 (19.4%); patients who did not undergo RT, but underwent reconstruction with a thigh or fibula flap. **DATA ANALYSIS:** The Chi-Square test was applied to detect differences between groups. To compare qualitative variables in relation to the distribution of quantitative variables, the Mann-Whitney non-parametric test was used, and also the Kruskal-Wallis non-parametric test, when appropriate. Logistic regression models were used to evaluate possible risk factors for the outcomes. The significance level adopted will be 5%. Statistical analyzes were performed using SPSS version 25 softwares. **RESULTS:** As complications we observed that 3 (12%)) presented plaque exposure, 5 (20%) fistula, 4 (16%) infection, 6 (24%) osteoradionecrosis, predominantly in Group A (4 (25%). Regarding dosimetry, radiotherapy has no impact on total dose ($p= 0.237$), maximum dose ($p=0.291$) and minimum dose ($p= 0.132$), were not associated with the appearance of complications. On the other hand, the average doses received by the flaps, showed a statistically significant trend to

be associated ($p=0.065$) with the emergence of complications, indicating that for every 1Gy increase in the average dose, the chance of complications in the flap increases 0.68 times.

CONCLUSION: No statistically significant differences were found between the appearance of complications between irradiated and non-irradiated patients ($p= 0.489$), as well as the use of different types of flaps.

Keywords: Radiotherapy, head and neck irradiation, head and neck reconstruction

LISTA DE FIGURAS

Figura1. TC de planejamento para a realização de RT através da técnica de IMRT. Observa-se diferentes cortes da TC (axial e coronal) que mostra o delineamento do retalho microvascularizado.

Figura 2. Gráfico de histograma dose - volume mostrando a variação da radiação pelo volume do retalho.

Figura 3. Tabela com os valores de dose mínima, dose máxima e dose média recebida no retalho.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivo Específico	14
3. MATERIAIS E MÉTODOS	15
3.1 Delineamento experimental	15
3.2 Desenho do estudo	15
3.3 Critérios de inclusão e exclusão	15
3.4 Grupos de estudo	16
3.5 Análise Dosimétrica	17
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	20
5. RESULTADOS	21
5.1 Análise descritiva e da correlação das variáveis através do teste Qui-Quadrado	21
5.2 Análise dos resultados pela regressão logística simples e múltipla	30
6. DISCUSSÃO	33
7. CONCLUSÃO	36
8. REFERÊNCIA	37

ANEXOS

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) representa um dos tipos mais comuns e de maior incidência dentre todos os tipos de cânceres, sendo que o Carcinoma espinocelular (CEC) representa quase 90% dos casos (ALOUZAN, 2021). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa para novos casos de câncer no Brasil é de 704 mil para cada ano no triênio 2023-2025, ou seja, serão aproximadamente 2,1 milhões de novos casos dentre os próximos três anos. A estimativa de novos casos para CCP é de 39.550 para cada ano deste triênio, sendo incluso nesta previsão cânceres de tireoide, cavidade oral e laringe. Espera-se 16.660 novos casos de câncer de tireoide, 15.100 novos casos de câncer de cavidade oral e 7.790 novos casos de câncer de laringe (ESTIMATIVA, 2023).

A ressecção cirúrgica e a radioterapia (RT) associados ou não, à quimioterapia (QT), têm sido usadas como formas de tratamento para a maioria dos casos de CCP, sendo que para os casos com indicação de RT, as doses de radiação são calculadas de acordo com o estadiamento clínico-patológico do tumor, além de outros critérios associados à morfologia tumoral após ressecção, tais como margens cirúrgicas comprometidas, invasão perineural, número de linfonodos comprometidos, entre outros (MA et al, 2021). As técnicas de RT descritas e comumente usadas para o tratamento irradiante de CCP são: a conformada tri-dimensional (3D), técnica com modulação da intensidade do feixe (*Intensity modulated radiation therapy IMRT*) e suas variantes, além da Braquiterapia com alta e baixa taxa de dose (*LDR/HDR*) (RAZAVI et al, 2020).

A IMRT é uma modalidade de RT que, além de conformar, também modula a intensidade do feixe de radiação à região de tratamento, entregando maiores doses no alvo, e menores nos tecidos sadios adjacentes (RAMIA et al, 2022). Ela pode ser aplicada em outras regiões anatômicas que não a cabeça e pescoço, como nos casos de pacientes obesos e em casos de tumores volumosos, onde não se consegue planejamento adequado com 3D, como em casos de tumores de próstata volumosa, canal anal, pélvicos, mama e em todos os pacientes necessitados de re-irradiação, se tornando a técnica de escolha para tratamento de tumores de cabeça e pescoço devido à proximidade destas lesões às estruturas nobres (CARSUZAA et al, 2021). A grande vantagem da IMRT é uma maior restrição da dose aos tecidos sadios e consequentemente menor incidência de efeitos colaterais provenientes do tratamento, porém, mesmo sendo uma modalidade de RT avançada, ainda se observam efeitos colaterais e complicações (LEE et al, 2009).

Entretanto, a RT torna-se um fator de risco para o aparecimento de complicações vasculares, porque a dose total e o número de sessões parecem estar associadas ao desenvolvimento delas (TALL et al, 2015). Sendo assim, a RT causa modificações vasculares microscópicas e macroscópicas, que induzem respostas inflamatórias específicas caracterizadas por propriedades pró-trombóticas do endotélio. Ainda, está associada à ativação de uma gama de vias de sinalização celular, levando à formação de citocinas com subsequente ativação da cascata de coagulação e indução de dano vascular (TALL et al, 2015), (KIM et al, 2020).

A fibrose induzida pela radiação (FIR) é um efeito tardio causado pela proliferação desregulada de fibroblastos na região irradiada, que pode ocorrer em até um ano após o término da RT. Isso se deve ao processo inflamatório crônico causado por ação cumulativa e residual induzida pela radiação no tecido remanescente e ativação de células pró-inflamatórias no local. A fisiopatologia se explica pelo excesso de produção de fibroblastos e a desregulação dos processos de cicatrização de feridas. Esse processo se manifesta clinicamente como rigidez muscular, trismo e dor, e pode estar associado ao linfedema, muitas vezes levando à diminuição da qualidade de vida dos pacientes (RAMIA et al, 2022).

A reconstrução microcirúrgica, também conhecida como transplante autólogo microvascularizado utilizando retalhos livres, é o procedimento de escolha na reconstrução de grandes perdas teciduais da região oral e maxilofacial (LEE et al, 2009). Por se tratar de uma cirurgia tão complexa e desafiadora, é importante o cirurgião se atentar à anatomia da área doadora e conseguir dissecar os vasos do pescoço, para assim, restaurar os danos estruturais com retalhos disponíveis para produzir bons resultados estéticos (KIM et al, 2020). A técnica do retalho livre permite a retirada de grande quantidade de tecido revascularizado, que pode ser adaptado para o defeito, permitindo, assim, reconstruções em casos mais complexos. Essa técnica demonstra bom desempenho com uma taxa de sucesso superior a 90% (MAJERT et al, 2012).

Dentre os retalhos mais usados na região de CP, podemos destacar: retalho do músculo grande dorsal, antebraquial, retalhos anterolateral da coxa, e os ostemusculocutâneos, como o de fíbula (KIM et al, 2020), sendo este último usado em grandes defeitos com comprometimento ósseo, padrão ouro em reconstrução de mandíbula (AL DEEK et al, 2018) (PATEL et al, 2019)(POLITI et al, 2012). Por fim, o retalho anterolateral da coxa é utilizado em grandes defeitos que envolvam perdas consideráveis de tecido mole com perda de espessura na região de CP, além de possuir a artéria circunflexa femoral lateral, também fonte nutritiva para a pele da área receptora (KESTING et al, 2011).

Dentre as complicações citadas na literatura destacam-se: necrose tecidual e perda de retalho (MILLER et al, 2021), osteorradionecrose (Ba et al,2023), deiscência, fístula, infecção, óbito na primeira semana de pós operatório e exposição de material de síntese (PORTINHO et al, 2012). Apesar da literatura apontar os efeitos adversos provocados pela RT, principalmente no quesito perfusão, **Majert et. al.** relataram em seu estudo que enxertos de tecido livre microvascular apresentam um aumento da perfusão e oxigenação após a radiação, quando comparados com enxertos não irradiados (MARJERT et al, 2012). Vale ressaltar que a perfusão tecidual, a saturação de oxigênio, o fluxo sanguíneo e a concentração de hemoglobina estão relacionadas com o tipo de retalho (MUCKE et al, 2014) (PEISKER et al, 2016) (HOJVIG et al ,2020).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

Avaliar as complicações associadas à realização RT adjuvante pela técnica (IMRT) em retalhos livres microvascularizados após reconstrução microcirúrgica nos pacientes tratados por câncer de cavidade oral e orofaringe.

2.2 Objetivos Específicos

- a) Comparar, com o grupo controle, o impacto da RT para os retalhos microcirúrgicos.
- b) Identificar uma possível dose máxima tolerada pelos retalhos para que não haja risco de exposição de placa.
- c) Identificar as doses recebidas pelos retalhos através da análise dosimétrica.
- d) Identificar presença e taxa de ORN.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Delineamento experimental:

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição com número de protocolo N 3218/22, foram selecionados os prontuários dos pacientes tratados por câncer de cavidade oral e orofaringe, também submetidos à reconstrução microcirúrgica - com ou sem RT adjuvante, através da técnica IMRT -, atendidos no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2016 no A.C. Camargo Cancer Center.

3.2 Desenho do estudo

O estudo é observacional, descritivo e de coorte retrospectivo.

3.3 Critério de inclusão e exclusão

Para seleção da população de estudo foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão a seguir:

3.3.1 Critérios de inclusão:

- a) Pacientes maiores de 18 anos diagnosticados e tratados por câncer de cavidade oral e orofaringe como tumor primário;
- b) Pacientes submetidos à reconstrução microcirúrgica com os retalhos anteriormente descritos;
- c) Pacientes tratados integralmente na instituição;
- d) Pacientes com informação completa do tratamento irradiante e com a TC de planejamento disponível no sistema de planejamento;
- e) Pacientes que apresentaram alterações no retalho, sendo estas definidas como: exposição de placa, infecção, cirurgia para refinamento do retalho, ORN e fibrose extensa com necessidade de intervenção cirúrgica,

3.3.2 Critérios de exclusão:

- a) Pacientes com diagnóstico de câncer em outras regiões da CP;
- b) Pacientes com histórico de múltiplas recorrências;
- c) Pacientes que realizaram reconstrução com outros tipos de retalho além dos descritos nos grupos de estudos;
- d) Pacientes que foram tratados com outras técnicas NÃO IMRT;

- e) Pacientes tratados fora da instituição e que somente realizaram ou realizam acompanhamento no hospital;
- f) Pacientes com histórico de múltiplas reconstruções no mesmo local.
- g) Pacientes submetidos a re-irradiação

3.4 Grupos de estudo (casuística)

Foram incluídos 72 pacientes os quais foram agrupados em três grupos:

1.- Grupo A: 41 pacientes diagnosticados com câncer de cavidade oral e orofaringe, submetidos ao tratamento multimodal baseado na ressecção cirúrgica, microcirurgia reconstrutora com retalho musculocutâneo de coxa, e que realizaram RT adjuvante através da técnica IMRT.

2.- Grupo B: 17 pacientes diagnosticados com câncer de cavidade oral e orofaringe, submetidos ao tratamento multimodal baseado na ressecção cirúrgica, microcirurgia reconstrutora com retalho osteomusculocutâneo de fíbula, e que realizaram RT adjuvante através da técnica IMRT.

3- Grupo C: 14 pacientes diagnosticados com câncer de cavidade oral e orofaringe, submetidos ao tratamento baseado na ressecção cirúrgica, microcirurgia reconstrutora com retalho osteomusculocutâneo de fíbula ou musculocutâneo de coxa, e que NÃO realizaram RT.

Também foram coletados e analisados os dados demográficos, os critérios histopatológicos e morfológicos do tumor primário, e a terapêutica realizada a partir do estadiamento clínico e patológico, assim como as complicações no retalho, sendo estas definidas como: exposição de placa, infecção, cirurgia para refinamento do retalho (qualquer intervenção cirúrgica no retalho foi considerada complicação) e osteorradionecrose. Dados provenientes dos prontuários eletrônicos disponibilizados nas plataformas da instituição, tais como o TASY, H2TC, RECRUIT. Foi confeccionado um banco de dados na plataforma REDCap com os dados descritos abaixo.

Os dados coletados e analisados foram:

- Identificação (RHG, gênero, data de nascimento e plano de saúde);
- Fatores de Risco (Tabagismo, Etilismo, HIV, EBV, HPV e HF de neoplasia);
- Diagnóstico (Data do diagnóstico inicial, biopsia, estadiamento clínico e patológico);
- Cirurgia (Fez ou não cirurgia, data da cirurgia, abordagem do tumor primário, retalho utilizado, abordagem cervical);

- AP (Análise anatomopatológica, data do anatomopatológico, tipo histológico, tamanho do tumor, invasão sanguínea, linfática e perineural, margens e linfonodos comprometidos);
- Radioterapia (Se fez ou não RT, data de início e término, dose total prescrita, total de frações, interrupções na RT, volume lesão, leito e drenagens, efeitos colaterais, perda ou não do retalho);
- Tempo de seguimento.

3.5 Análise dosimétrica

Após seleção e inclusão dos pacientes, segundo as características de cada grupo, foi avaliada a tomografia computadorizada (TC) de planejamento inicial de RT, com análise das doses recebidas pelo retalho.

Todas as informações recrutadas para o levantamento estão disponibilizadas no Eclipse Versão 13.7.20 Fabricante (Varian). Como protocolo da RT, todos os pacientes são submetidos a uma TC inicial, com imobilizadores definidos no momento da simulação. Ainda, dentro da rotina, todos os pacientes portadores de câncer de cavidade oral e orofaringe utilizam máscaras termoplásticas, evitando assim a movimentação durante a RT. O ponto cant é definido como: o ponto dentro do retalho com maior dose de radiação.

O protocolo de realização da tomografia de planejamento (TC) é descrito a seguir:

- a. Paciente em decúbito dorsal, braços ao longo do corpo;
- b. Base de cabeça, apoio para coxa e pé;
- c. Cabeça hiperextensão leve;
- d. Máscara termoplástica longa fixação até T5;
- e. FOV 50cm espessura de 3mm.

No presente estudo foram utilizadas duas ferramentas do sistema de planejamento já descritos: contorno do tecido alvo a ser analisado, e planejamento de teleterapia descritos abaixo:

- Contorno do tecido alvo (retalho microcirúrgico)

Nessa fase foi delineada a região com o retalho microcirúrgico, que, a depender da necessidade e disponibilidade, poderá ser feita a fusão de imagens (Ressonância Magnética e TC) no caso de retalhos de tecido mole, conforme demonstrado na **Figura 1**.

- Foi criada uma estrutura nomeada de Retalho, definido como o órgão alvo a ser analisado e a cor Translucent:Magenta, no Template de estruturas (sem impacto algum para o planejamento).
- A plotagem foi realizada por ferramentas disponíveis no sistema de planejamento Eclipse, Varian, Palo Alto, conforme treinamento dado ao responsável pelo estudo.

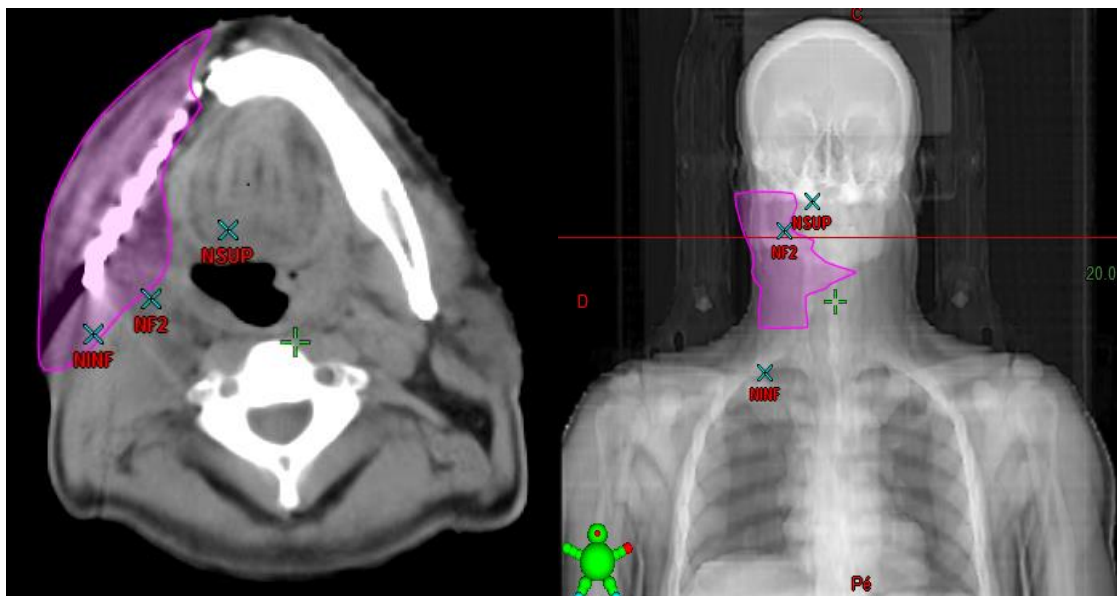


Figura 1. TC de planejamento para a realização de RT através da técnica de IMRT. Observa-se diferentes cortes da TC (axial e coronal) que mostra o delineamento do retalho microvascularizado. (autoria própria)

- Planejamento de Teleterapia:

Após o contorno concluído através da ferramenta disponível DVH (histograma dose-volume) foi feita a análise dosimétrica, **Figura 2 e 3**.

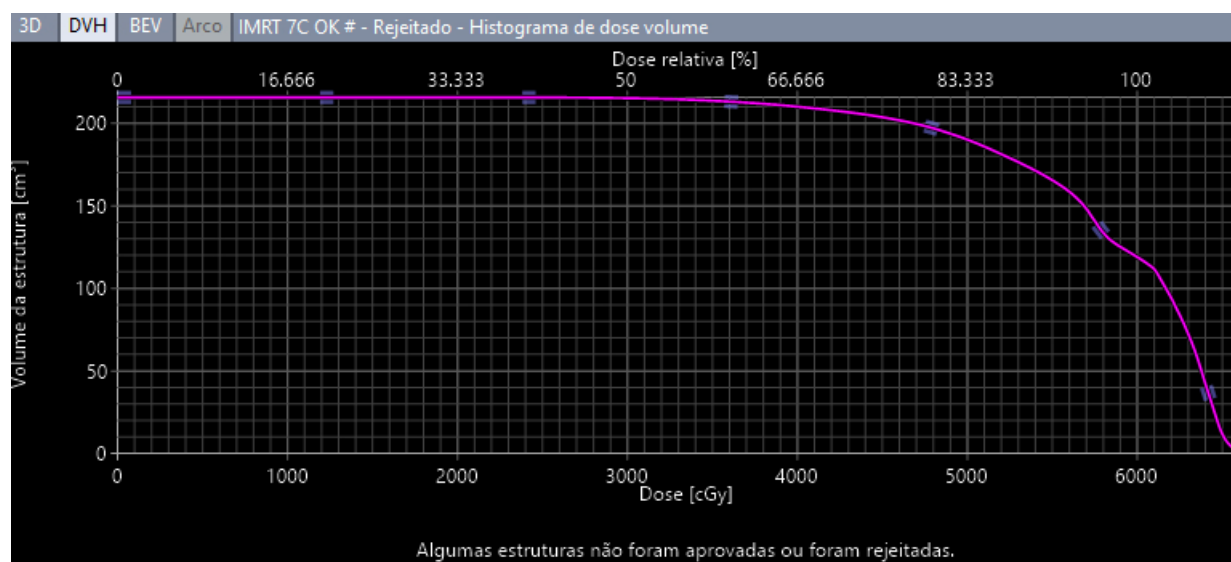


Figura 2. Gráfico de histograma dose - volume mostrando a variação da radiação pelo volume do retalho. (autoria própria)

Dose mín. [cGy]	Dose máx. [cGy]	Dose média [cGy]
90.4	102.3	96.5
1311.5	6693.1	5852.1
207.4	260.6	233.8
1845.5	5533.2	3735.9
2112.4	6490.6	4357.4
95.3	4316.5	2817.9
136.4	198.7	168.0

Figura 3. Tabela com os valores de dose mínima, dose máxima e dose média recebida no retalho. (autoria própria)

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva das variáveis, em que foram apresentadas as distribuições de frequência absoluta (n) e relativa (%) para as variáveis qualitativas, e as principais medidas resumo, como a média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo, para as variáveis quantitativas.

Para avaliar a associação entre variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado.

Para comparar variáveis qualitativas em relação à distribuição de variáveis quantitativas, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado, e também o teste não-paramétrico Kruskal-Wallis, quando apropriado.

Modelos de regressão logística foram utilizados para avaliar possíveis fatores de risco para os desfechos, em que foram avaliados os valores das OR (odds ratio).

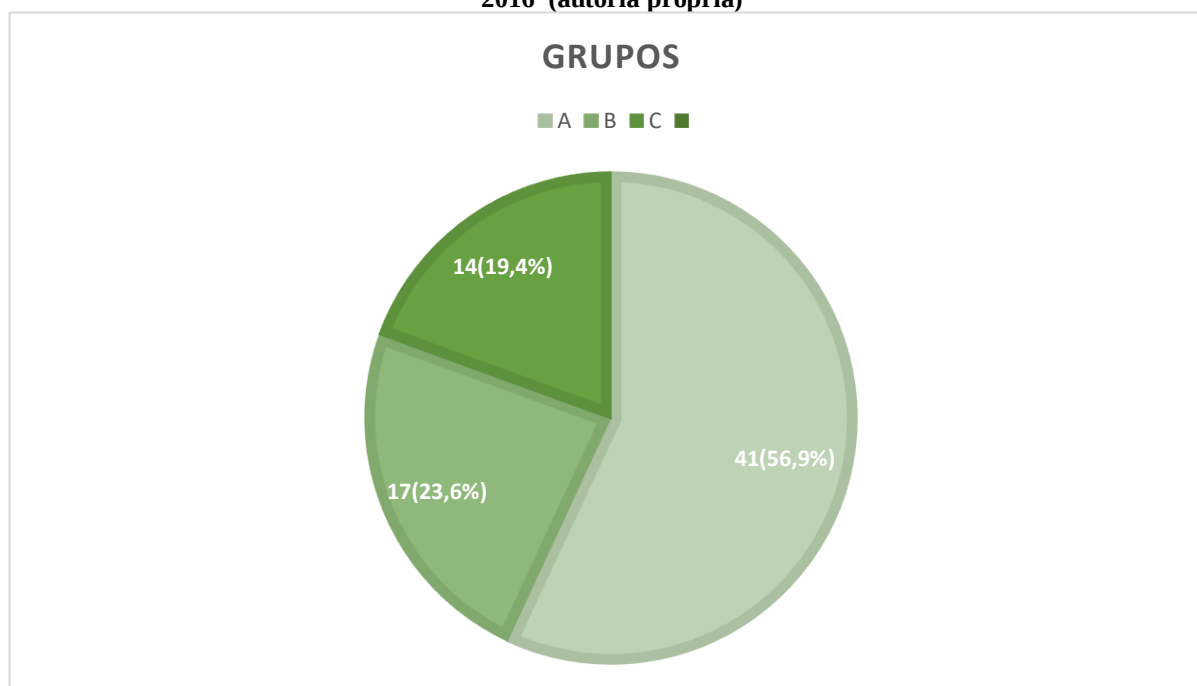
O nível de significância adotado é de 5% e as análises estatísticas foram realizadas por meio do software SPSS versão 29.

5 RESULTADOS

5.1 Análise Descritiva e correlação das variáveis através do teste Qui-Quadrado e Fisher

Foram incluídos 72 pacientes diagnosticados com câncer de cavidade oral e orofaringe tratados no AC Camargo Cancer Center no período de 2010-2016.

Gráfico 1. Divisão dos grupos dos pacientes atendidos no A.C. Camargo Cancer Center no período de 2010-2016 (autoria própria)



O intuito desta análise com o teste Qui-Quadrado é mostrar a associação de cada variável analisada para cada grupo de estudo, neste teste a categoria “não informado” não é inclusa, sendo apenas consideradas as respostas válidas.

Em relação aos hábitos destes pacientes foram avaliados tabagismo e etilismo, sendo que 34 pacientes (60 %) são tabagistas, com carga tabágica média de 31,8 maços/ano, com variação mínima de 1,25 maços/ano e máxima 72 maços/ano, e 22 pacientes (39,3 %) negam o consumo de tabaco, a maior prevalência de pacientes tabagistas foi observada no **Grupo A**. 24 pacientes (51,1%) negaram etilismo, sendo que a maior prevalência foi observada no **Grupo A**. Em 16 prontuários (22,2) não tinham informações sobre tabagismo e 25 prontuários (34,7) estavam omissos para o etilismo. A maioria dos participantes não tinha histórico familiar de neoplasia, sendo 41 pacientes (56,9%) sem o relato de histórico de neoplasia. Nota-se que há uma diferença estatística com valor de p significativo, sendo p significativo $\leq 0,05$, entre os grupos e as variáveis gênero, etilismo, ou seja, os grupos são diferentes entre si. A associação entre os grupos com HF tem uma tendência a ser significativa, pois o p valor é bem próximo de 0,05 (p marginal), como demonstrado na **Tabela 1**:

Tabela 1. Análise do teste Qui Quadrado dos status do paciente após atendimento no A.C. Camargo Cancer Center no período de 2010-2016 (autoria própria)

<i>Características</i>	<i>Grupo A/n (%)</i>	<i>Grupo B/ n (%)</i>	<i>Grupo C/ n (%)</i>	<i>Total/n (%)</i>	<i>Teste χ^2/p</i>
Gênero					0,004
Masculino	29 (70,7)	4(23,5)	7(50)	40 (55,6)	
Feminino	12 (29,3)	13 (76,5)	7(50)	32 (44,4)	
Total	41 (100)	17 (100)	14 (100)	72 (100)	
Tabagismo					0,147
Nega	10 (29,4)	7 (50)	5(62,5)	22 (39,3)	
Tabagistas	24 (70,6)	7 (50)	3 (37,5)	34 (60,7)	
Total	34 (100)	14 (100)	8(100)	56 (100)	
Etilismo					0,004
Nega	10 (33,3)	10 (83,3)	4 (80)	24 (51,1)	
Etilista	20 (66,7)	2 (16,7)	1 (20)	23 (48,9)	
Total	30 (100)	12 (100)	5 (100)	47 (100)	
HF Neoplasia					0,051
Não	20 (48,8)	9 (52,9)	12 (85,7)	41 (56,9)	
Sim	21 (51,2)	8 (47,1)	2 (14,3)	31 (43,1)	
Total	41 (100)	17 (100)	14 (100)	72 (100)	

Na **Tabela 2** nota-se que 65 pacientes (90,3%) apresentaram como sítio anatômico do tumor primário a cavidade oral. O subtipo histológico mais prevalente após a realização de biópsia foi o CEC, responsável por 65 casos (90,3%), outros subtipos histológicos de tumores (Carcinomas Adenoides Císticos e Sarcomas) foram encontrados 7 pacientes (9,7%). O estágio avançado prevaleceu com 51 pacientes (70,8%), sendo considerado estágio inicial T1/T2 e estágio avançado T3/T4, com invasão em estruturas adjacentes, sendo elas, invasão sanguínea, linfática, perineural, bem como comprometimento das margens e acometimento linfonodal. Por outro lado, não foi observado metástase linfonodal (N0/NX) em 48 pacientes (66,7%) e foi observado metástase linfonodal (N1/N2) em 24 pacientes (33,3%). No que diz respeito ao tamanho do tumor, a média foi de 4,5 cm e o número de linfonodos retirados foi 35,95 (média). Não houve diferença estática entre

as variáveis descritas com exceção do estadiamento cN, que se observa uma tendencia a ter associação, p foi significativo ($p = 0,051$).

Tabela 2. Análise do teste Qui Quadrado das variáveis referente as lesões dos pacientes atendidos no A.C. Camargo Cancer Center no período de 2010-2016 (autoria própria)

<i>Características</i>	<i>Grupo A/n (%)</i>	<i>Grupo B/ n (%)</i>	<i>Grupo C/ n (%)</i>	<i>Total/n (%)</i>	<i>Teste χ^2/p</i>
Sítio					1,000
Anatômico					
Cavidade Oral	37 (90,2)	15 (88,2)	13 (92,9)	65 (90,3)	
Orofaringe	4 (9,8)	2 (11,8)	1 (7,1)	7 (9,7)	
Total	41 (100)	17 (100)	14 (100)	72 (100)	
Tipo					1,000
Histológico					
CEC	37 (90,2)	15 (88,2%)	13 (92,9%)	65 (90,3%)	
Outros	4 (9,8%)	2 (11,8%)	1 (7,1%)	7 (9,7%)	
Total	41 (100%)	17 (100%)	14 (100%)	72 (100%)	
Estadiamento					1,000
Clinico: cT					
T1/T2	12 (29,3%)	5 (29,4%)	4 (28,6%)	21 (29,2%)	
T3/T4	29 (70,7%)	12 (70,6%)	10 (71,4%)	51 (70,8%)	
Total	41 (100%)	17 (100%)	14 (100%)	72 (100%)	
Estadiamento					0,051
Clinico: cN					
N0/NX	26 (63,4%)	9 (52,9%)	13 (92,9%)	48 (66,7%)	
N1/N2	15 (36,6%)	8 (47,1%)	1 (7,1%)	24 (33,3%)	
Total	41 (100)	17 (100)	14 (100)	72 (100)	

Todos os pacientes realizaram abordagem do tumor primário com reconstrução microcirúrgica, dentre eles 20 são retalhos Osteomusculocutaneo de Fíbula (27,8%) e 52 são retalhos Musculocutaneo de Coxa (72,2%) com 69 pacientes (95,8%) realizando abordagem cervical e apenas 3 pacientes (4,2%) não realizaram esvaziamento cervical com todos os casos sendo submetidos a

análise anatomopatológica. Observa-se, na **Tabela 3**, uma associação das variáveis, sendo que o valor estatisticamente significativo considerado foi de $p \leq 0,05$:

Tabela 3. Análise do teste Qui Quadrado referente aos tipos de retalhos, utilizados em reconstruções microcirúrgicas em pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe atendidos no A.C. Camargo Cancer Center no período de 2010-2016 (autoria própria)

<i>Características</i>	<i>Grupo A/n (%)</i>	<i>Grupo B/ n (%)</i>	<i>Grupo C/ n (%)</i>	<i>Total/n (%)</i>	<i>Teste χ^2/p</i>
Retalho					0,000
Fíbula	0 (0)	17 (100)	3 (21,4)	20 (27,8)	
Coxa	41 (100)	0 (0)	11 (78,6)	52 (72,2)	
Total	41 (100)	17 (100)	14 (100)	72 (100)	

A **Tabela 4**, mostra a correlação detectada através do teste Chi-quadrado realizada entre os 3 grupos dos pacientes incluídos com a quimioterapia (mas sem associação com o quimioterápico) sendo que o valor estatisticamente significativo considerado foi de $p \leq 0,05$:

Tabela 4. Resultados do teste Qui Quadrado relacionados a quimioterapia (autoria própria)

<i>Características</i>	<i>Grupo A/n (%)</i>	<i>Grupo B/ n (%)</i>	<i>Grupo C/ n (%)</i>	<i>Total/n (%)</i>	<i>Teste χ^2/p</i>
Quimioterapia					0,030
Não realizou	16 (39%)	9 (52,9%)	12 (85,7%)	37 (51,4%)	
Neoadjuvante	4 (9,8%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (5,6%)	
Adjuvante	21 (51,2%)	8 (47,1%)	2 (14,3%)	31 (43,1%)	
Total	41 (100%)	17 (100%)	14 (100%)	72 (100%)	
Quimioterápico					0,325
Cisplatina	18 (72%)	4 (50%)	1 (50%)	23 (65,7%)	
Cisplatina + Outros	3 (12%)	3 (37,5%)	1 (50)	7 (20 %)	
Outros	4 (16 %)	1 (12,5%)	0 (0%)	5 (14,3%)	
Total	25 (100%)	8 (100%)	2 (100%)	35 (100%)	

No que diz respeito a RT, todos os 58 pacientes que realizaram RT foram através da técnica IMRT (80,6%), 6 pacientes (8,3%) irradiaram doença presente, ao passo que 53 pacientes (73,6%) irradiaram leito tumoral, e 14 pacientes não realizaram RT (19,7%). A dose total média de irradiação foi 62,7 Gy para ambos os grupos, com mediana 60 Gy, a dose mínima média no retalho foi de 28,9 Gy sendo observada uma variação entre os grupos - Grupo A: dose mínima média foi de 32,9 Gy e Grupo B: dose mínima média foi de 19,1 Gy, sendo a mediana 30,1 Gy e 20 Gy respectivamente. A dose máxima recebida no retalho, em média, foi de 66,5 Gy, ao analisar os grupos observa-se que as doses são próximas: a dose máxima recebida no Grupo A, em média, foi de 65,9 Gy e para o Grupo B foi de 67,9. A dose média recebida pelos pacientes foi de 58,2 Gy. O ponto Cant observado teve um valor médio de 67,1 Gy. mas sem associação com o volume irradiado, podendo ser este em lesão ou em leito e com a interrupção da radioterapia, sendo que o valor estatisticamente significativo considerado foi de $p \leq 0,05$ demonstrado na **Tabela 5**:

Tabela 5. Resultados do teste Qui Quadrado relacionados a RT (autoria própria)

<i>Características</i>	<i>Grupo A/n (%)</i>	<i>Grupo B/ n (%)</i>	<i>Grupo C/ n (%)</i>	<i>Total/n (%)</i>	<i>Teste χ^2/p</i>
Volume: Lesão					0,660
Não	36 (87,8%)	16 (94,1%)		52 (89,7%)	
Sim	5 (12,2%)	1 (5,9%)		6 (10,3%)	
Total	41 (100)	17 (100)		58 (100%)	
Volume: Leito					1,000
Não	4 (9,8%)	1 (5,9%)		5 (8,6%)	
Sim	37 (90,2%)	16 (94,1%)		53 (91,4%)	
Total	41 (100)	17 (100)		58 (100)	
Interrupção da RT					0,425
Não	33 (86,3%)	12 (75%)		45 (83,3%)	
Sim	5 (13,2%)	4 (25%)		9 (16,7%)	
Total	38 (100%)	16 (100%)		54 (100%)	

As principais complicações observadas foram: exposição de placa (3 pacientes (4,2%), fistula (5 pacientes (6,9%), infecção (4 pacientes (5,6%), osteorradionecrose (6 pacientes (8,3%) e refinamento cirúrgico (7 pacientes (9,7%). No **Grupo A** nota-se uma maior prevalência do refinamento cirúrgico (6 casos (37,5%), seguido por infecção (4 casos (25%), osteorradionecrose (4 casos (25%) e fistula (2 casos (12,5%). Já nos **Grupos B e C** estas complicações estão mais igualmente distribuídas, sendo: 2 casos de exposição de placa (33,3%), 2 casos de fistula (33,3%) e 2 casos de osteorradionecrose (33,3%) para o **Grupo B** e 1 caso de exposição de placa (33,3%), 1 caso de fistula (33,3%) e 1 caso de refinamento (33,3%), alguns pacientes apresentaram mais de uma complicação. Percebe-se pelo valor de $p = 0,052$ que há uma tendência a associação entre as complicações com os grupos do estudo. Nota -se ainda que alguns pacientes apresentaram mais de uma complicação, resultados estão descritos na **Tabela 6**.

Tabela 6. Resultado do teste Qui Quadrado das principais complicações analisadas nos retalhos (autoria própria)

<i>Características</i>	<i>Grupo A/n (%)</i>	<i>Grupo B/ n (%)</i>	<i>Grupo C/ n (%)</i>	<i>Total/n (%)</i>	<i>Teste χ^2/p</i>
Complicações					0,489
Não	25 (53,2 %)	11 (23,4 %)	11 (23,4%)	47 (65,2%)	
Sim	16 (64%)	6 (24%)	3 (12%)	25 (34,8%)	
Total	41 (56,9%)	17 (23,6%)	14 (19,4%)	72 (100%)	
Tipos de Complicações					0,052
Exposição de placa	0 (0%)	2 (33,3%)	1 (33,3%)	3 (12%)	
Fístula	2 (12,5%)	2 (33,3%)	1 (33,3%)	5 (20%)	
Infecção	4 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (16%)	
ORN	4 (25%)	2 (33,3%)	0(0%)	6 (24%)	
Refinamento	6 (37,5)	0 (0%)	1 (33,3%)	7 (28%)	
Total	16 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	25 (100%)	

A **Tabela 7** mostra os dados referente a evolução clínica e nota-se que 28 pacientes (38,9%) apresentaram recidiva, sendo 13 pacientes (18,1%) com recidiva linfonodal. Metástases foram observadas em 19 pacientes (26,4%), tendo como locais de aparecimento, principalmente pulmões, ossos e o SNC, 13 pacientes (18,1%), 1 (1,4%) e 1 (1,4%) respectivamente. Por fim, 22 pacientes (30,6%) evoluíram para óbito devido ao câncer, 20 pacientes (27,8%) estão vivos sem câncer e 18 pacientes (25%) perderam seguimento na instituição. Os dados apresentados na tabela a seguir mostram que não há associação entre os grupos com os status dos pacientes, foi incluso recidiva local, metástase, e o local da metástase. O valor de p nestas variáveis não é significativo, sendo p significativo $p < 0,05$.

Tabela 7. Resultado do teste Qui Quadrado entre Status do paciente com os grupos (autoria própria)

<i>Características</i>	<i>Grupo A/n (%)</i>	<i>Grupo B/ n (%)</i>	<i>Grupo C/ n (%)</i>	<i>Total/n (%)</i>	<i>Teste χ^2/p</i>
Recidiva Local					0,634
Não	26 (63,4%)	11 (64,7%)	7 (50%)	44 (61,1%)	
Sim	15 (36,6%)	6 (35,3%)	7 (50%)	28 (38,9%)	
Total	41 (100%)	17 (100%)	14 (100%)	72 (100%)	
Metástase					0,547
Não	29 (72,5%)	14 (82,4%)	9 (64,3%)	52 (73,2%)	
Sim	11 (27,5%)	3 (17,6%)	5 (35,7%)	19 (26,8%)	
Total	41(100%)	17 (100%)	14 (100%)	71 (100%)	
Local da metástase					0,176
Pulmão	9 (81,8%)	1 (33,3%)	3 (60%)	13 (68,4%)	
Ossos	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,3%)	
SNC	0 (0%)	1 (33,3%)	0 (0%)	1 (5,3%)	
Outros	1 (9,1%)	1 (33,3%)	2 (40%)	4 (21,1%)	
Total	11 (100%)	3 (100%)	5 (100%)	19 (100%)	

Foi realizada uma segunda análise na qual associou-se as variáveis descritas na **Tabela 8** com a população de estudo apresentar complicação no retalho posicionado, realizando o teste de Qui-quadrado, verificou-se uma associação das variáveis complicações com gênero, tabagismos e etilismo.

Tabela 8. Associação entre complicações com status do paciente (autoria própria)

Complicações no retalho	Não/n (%)	Sim/ n (%)	Total/ n (%)	Teste χ^2/p
Grupos				0,489
A	25 (53,2)	16 (64)	41 (56,9)	
B	11 (23,4)	6 (24)	17 (23,6)	
C	11 (23,4)	3 (12)	14 (19,4)	
Total	47 (100)	25 (100)	72(100)	
Gênero				0,005
Feminino	27 (57,4)	5 (20)	32 (44,4)	
Masculino	20 (42,6)	20 (80)	40 (55,6)	
Total	47 (100)	25 (100)	72 (100)	
Tabagista				0,034
Nega	18 (51,4)	4 (19)	22 (39,3)	
Tabagista	17 (48,6)	17 (81)	34 (60,7)	
Total	35 (100)	21 (100)	56 (100)	
Etilismo				0,057
Nega	18 (64,3)	6 (31,6)	24 (51,1)	
Etilista	10 (35,7)	13 (68,4)	23 (48,9)	
Total	28 (100)	19 (100)	47 (100)	
Estadiamento Clínico: cT				0,956
T1/T2	13 (27,7)	6 (24)	19 (26,4)	
T3/T4	34 (72,3)	19 (76)	53 (73,6)	
Total	47 (100)	25 (100)	72(100)	

Estadiamento				0,565
Clinico: cN				
N0/Nx	31(66)	14 (56)	45(62,5)	
N1/N2	16 (34)	11(44)	27 (37,5)	
Total	47 (100)	25 (100)	72 (100)	
Radioterapia				0,352
Não	11 (23,4)	3 (12)	14 (19,4)	
Sim	36 (76,6)	22 (88)	58 (80,6)	
Total	47 (100)	25 (100)	72 (100)	

5.2 Análise dos resultados pela regressão logística simples e múltipla

Por fim, foi realizada uma análise da regressão logística simples e múltipla, entre as variáveis descritas na **Tabela 10** e o aparecimento das complicações. Observa-se que não há um grupo que complica mais que o outro, ou seja, não há relação do tipo de retalho utilizado com uma maior chance de aparecimento de complicação, porém, o gênero masculino complica 5,4 vezes mais que o feminino ($p = 0,004$). Quando analisadas as variáveis tabagismo e etilismo o número de pacientes incluso nesta análise foi de 56, pois haviam 16 omissos, com isso se verifica que pacientes fumantes complicam 4,5 vezes mais que pacientes não fumantes e que pacientes etilistas complicam 3,9 vezes mais que os não etilistas. Observa-se ainda, que não há relação de idade com complicação.

A radioterapia pela técnica IMRT não foi um fator preditivo para complicações, independentemente da dose total ($p=0,237$), máxima ($p= 0,291$) e mínima ($p=0,132$) o valor de p não foi significativo, porém quando se analisa a dose média ($p =0,065$) o p foi marginal, ou seja, para cada 1 Gy de aumento na dose média a chance de complicação aumente em 0,68 vezes.

NOTA - O número de pacientes para o cálculo desta regressão múltipla foi de 41, pois para realizar esse teste nenhum dado poderia estar omissos, foram comparadas as variáveis gênero, tabagismo, etilismo, idade, dose mínima e média, a única variável que deu significativa foi o gênero, sendo p valor = 0,025 e OR 5,455 (1,235 – 24,087), os grupos inclusos nesta análise foram os grupos A e B que realizaram IMRT. Vale ressaltar que p o valor foi diferente na variável gênero na regressão simples e múltipla devido ao “n” ser diferente. Na regressão simples foram incluídos todos os pacientes e na múltipla foram incluídos todos os pacientes com respostas válidas em todas as variáveis utilizadas para seu cálculo.

Tabela 10. Regressão logística simples e múltipla (autoria própria)

<i>Características</i>	<i>Frequência</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>p**</i>	<i>OR**</i>
Grupos					
A	41	0,24	2,347 (0,566 – 9,733)		
B	17	0,401	2 (0,396 – 10,090)		
C	14		1		
Gênero					
Feminino	32		1		
Masculino	40	0,004	5,4 (1,731-16,848)	0,025	5,455 (1,235 – 24,087)
Tabagista					
Nega	22	1			
Tabagista	34	0,021	4,5 (1,257-16,105)		
Etilista					
Nega	24	1			
Etilista	23	0,031	3,9 (1,131 – 13,454)		
Radioterapia					
Não	14	1			
Sim	58	0,253	2,2(0,562 – 8,928)		

Dose total *	58	0,237	1,092 (0,944-1,264)
Dose mínima*	58	0,132	1,019 (0,994 - 1,043)
Dose máxima*	58	0,291	1,041 (0,966-1,123)
Dose média*	58	0,065	1,068 (0,996 – 1,145)
CANT*	58	0,453	1,025(0,961-1,064)
Idade	72	0,864	1,003 (0,969 – 1,039)

*variável com esse n pois estão inclusos somente grupo A e B

** valores referentes a regressão múltipla – última etapa

*** ponto cant é definido como: definido como o ponto dentro do retalho com maior dose de radiação.

6 DISCUSSÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) representa um dos tipos mais comuns e de maior incidência dentre todos os tipos de cânceres, sendo o Carcinoma espinocelular (CEC) quase 90% dos casos (ALOUZAN, 2021). Serão aproximadamente 2,1 milhões de novos casos dentre os próximos três anos, sendo incluso nesta previsão cânceres de tireoide, cavidade oral e laringe (ESTIMATIVA, 2023). A ressecção cirúrgica e a radioterapia (RT) - associados, ou não, à quimioterapia (QT) - têm sido usadas como formas de tratamentos para a maioria dos casos de CCP (RAZAVI et al, 2020).

A reconstrução microcirúrgica é a técnica de escolha para a reconstrução para grandes defeitos teciduais, sendo os retalhos mais utilizados são: retalho do Músculo Grande Dorsal, antebraquial, retalhos anterolaterais da coxa, e os ostemusculocutâneos, como o de fíbula (KIM et al, 2020) (LEE et al, 2009). Neste estudo foram avaliados 72 pacientes que realizaram reconstrução microcirúrgica e os retalhos inclusos neste estudo foram o anterolateral de coxa e de fíbula, que são os mais utilizados para reconstrução de grandes defeitos teciduais e reconstrução de mandíbula respectivamente. (AL DEEK et al, 2018) (PATEL et al, 2019) (POLITI et al, 2012).

A literatura afirma que a radioterapia é um fator agravante para o aumento do risco de complicações vasculares nos retalhos microcirúrgicos, principalmente em casos em que a dose seja em média de 64 Gy, pelo risco de formação de fibroses, provocando complicações no retalho (TALL et al, 2015). **Miller et. al.** descreveram em seu estudo uma comparação de 2.842 retalhos realizados em regiões irradiadas, além de 3.491 retalhos realizados em regiões que não foram irradiadas. Concluiu-se que a radiação pré-operatória da área receptora está associada ao risco aumentado de complicações, sendo a radiação pré-operatória em dosagem acima de 60 Gy é potencial fator de risco para a perda do retalho (MILLER et al, 2021). **Halle et. al.**, afirmaram em seu estudo que a RT pré-operatória aumenta o risco de necrose do retalho microvascularizado, pois no grupo irradiado (194 pacientes) foram observadas 22 necroses, ao contrário do grupo que não recebeu irradiação (27 pacientes), com nenhuma ocorrência. O maior aumento em todas as taxas de complicações foi detectado após seis semanas (HALLE et al, 2009).

A partir dos dados obtidos em nosso estudo observou-se que a radioterapia (neste grupo de estudo) não é um fator que aumenta o risco do paciente evoluir com complicação no retalho, foram realizados delineamentos em todos os pacientes e as doses encontradas foram: dose total (média de 62,7 Gy – $p=0,237$), dose mínima (média de 28,9 Gy – $p=0,132$), dose máxima de 66,5 Gy ($p=0,291$), ponto Cant (dose média de 67,1 Gy – $p=0,453$) com p não sendo significativo e a dose média (média de 58,2 Gy – $p=0,065$) observa-se p marginal.

As complicações encontradas em nosso estudo foram: Exposição de placa 3 casos (12%), fístula 5 casos (20%), infecção 4 casos (16%), osteorradionecrose 6 casos (24%) e refinamento cirúrgico 7 casos (28%), totalizando um total de 25 casos (100%) casos de complicação. Nota-se uma maior prevalência do refinamento cirúrgico (6 casos), seguido por osteorradionecrose e infecção (6 casos) nos pacientes que realizaram reconstrução com coxa. Já nos pacientes que realizaram reconstrução com fíbula observa-se: 1 caso de exposição de placa (33,3%), 1 caso de fístula (33,3%) e 1 caso de refinamento (33,3%). Outras complicações são relatadas na literatura em pacientes que foram submetidos a reconstrução microcirúrgica com retalhos microvascularizados, em um estudo publicado por **Portinho et al** no qual foram realizadas 60 reconstruções microcirúrgicas, sendo que os principais retalhos utilizados foram fíbula (n=22 – 36,7%), seguido por retalho vertical do músculo abdominal (n= 14 – 23,3%) e retalho de coxa (n= 14 – 23,3%), houveram 27 (45%) complicações relatadas, sendo elas: Deiscência (n = 11 – 31,4%), Fístula (n=10 – 28,6%), Infecção (n=10 – 28,6%), óbito na primeira semana pós operatória (n=3 – 8,6%), Exposição do material de síntese (n=1 – 2,8%). Vale ressaltar que alguns pacientes neste estudo apresentaram mais de uma complicação. (PORTINHO et al, 2012).

Em um outro trabalho que avaliou 121 casos, as complicações encontradas foram: 4 casos de trombose venosa e 4 casos de arterial, com 4 casos de perdas de retalho, 2 casos provenientes de trombose arterial e 2 casos provenientes de trombose venosa, 3 casos de fístula, 3 casos de hemorragia no pós operatório e 2 casos de seroma (KIM et al, 2020). Vale ressaltar que **Halle et. al.**, afirmaram que a radioterapia aumenta o risco de necrose de retalho pois, no grupo irradiado (194 pacientes) foram observadas 22 necroses, ao contrário do grupo que não recebeu irradiação (27 pacientes), com nenhuma ocorrência, neste estudo não foram encontradas nenhuma perda ou necrose de retalho.

A osteorradionecrose (ORN) é uma complicação grave da radioterapia (RT) caracterizada por osso exposto e desvitalizado, causando dor, desconforto e má qualidade de vida ao paciente. Apesar de técnicas com capacidade de distribuir feixes mais homogêneos ao tumor alvo, tem-se um índice de prevalência da ORN de 5%–35% dos cânceres de cabeça e pescoço. Alguns fatores para o desenvolvimento da ORN são: Principalmente altas doses de radiação (doses acima de 50–60 Gy), tendo uma maior prevalência pela mandíbula, má higiene oral, tabagismo e etilismo (ZAGHI et al, 2013).

Ba et. al. realizaram um estudo que incluiu 155 pacientes com câncer de cavidade oral que foram tratados com retalhos microcirúrgicos e radioterapia adjuvante pela técnica IMRT, destes pacientes 38 (25%) realizaram retalho de fíbula para reconstrução mandibular, neste mesmo estudo das 38 mandíbulas que realizaram reconstrução microcirurgia com fíbula, apenas 3 (7,9%) evoluíram para ORN. Os outros 117 pacientes realizaram retalhos microcirúrgicos de outras regiões e todos os pacientes receberam uma dose média no pós operatório de 60 Gy em 30 frações, apenas 14 (9 %) pacientes evoluíram com osteorradioneecrose. (BA et al, 2023). No nosso estudo foram relatados apenas 6 (24%) casos de pacientes que evoluíram para ORN de um total de 25 complicações (100%).

7 CONCLUSÃO

Foi possível concluir que não há diferenças estatisticamente significativas no surgimento de complicações entre os grupos irradiados ou não, nos pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe, tratados com retalhos livres microvascularizados e recebendo radioterapia pela técnica IMRT. Verificou-se que a radioterapia não foi um fator preditivo para complicações

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al Deek NF, Kao HK, Wei FC. **The Fibula Osteoseptocutaneous Flap: Concise Review, Goal-Oriented Surgical Technique, and Tips and Tricks.** *Plast Reconstr Surg.* 2018 Dec;142(6):913e-923e. doi: 10.1097/PRS.0000000000005065. PMID: 30239500.

Alfouzian AF. **Radiation therapy in head and neck cancer.** *Saudi Med J.* 2021 Mar;42(3):247-254. doi: 10.15537/smj.2021.42.3.20210660. PMID: 33632902; PMCID: PMC7989258.

Carsuzaa F, Lapeyre M, Gregoire V, Maingon P, Beddok A, Marcy PY, Salleron J, Coutte A, Racadot S, Pointreau Y, Graff P, Beadle B, Benezery K, Biau J, Calugaru V, Castelli J, Chua M, Di Rito A, Dore M, Ghadjar P, Huguet F, Jardel P, Johansen J, Kimple R, Krengli M, Laskar S, Mcdowell L, Nichols A, Tribius S, Valduvicio I, Hu C, Liem X, Moya-Plana A, D'onofrio I, Parvathaneni U, Takiar V, Orlandi E, Psyrri A, Shenouda G, Sher D, Steuer C, Shan Sun X, Tao Y, Thomson D, Tsai MH, Vulquin N, Gorphe P, Mehanna H, Yom SS, Bourhis J, Thariat J. **Recommendations for postoperative radiotherapy in head & neck squamous cell carcinoma in the presence of flaps: A GORTEC internationally-reviewed HNCIG-endorsed consensus.** *Radiother Oncol.* 2021 Jul;160:140-147. doi: 10.1016/j.radonc.2021.04.026. Epub 2021 May 11. PMID: 33984351.

ESTIMATIVA, I. **Incidência de Câncer no Brasil.**[sl: sn]E-book, , 2023

Wu SS, Hong H, Fritz M, Ku J, Prendes B, Silver N, Genther DJ, Ciolek P, Byrne P, Brauer P, Reddy CA, Woody N, Campbell S, Koyfman SA, Lamarre ED. **Rates of osteoradionecrosis in resected oral cavity cancer reconstructed with free tissue transfer in the intensity-modulated radiotherapy era.** *Head Neck.* 2023 Apr;45(4):890-899. doi: 10.1002/hed.27310. Epub 2023 Feb 20. PMID: 36808674.

Halle, M., et al. **Timing of radiotherapy in head and neck free flap reconstruction—a study of postoperative complications.** *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery* 62.7 (2009): 889-895.

Højvig JH, Pedersen NJ, Charabi BW, Wessel I, Jensen LT, Nyberg J, Mayman-Holler N, Kehlet H, Bonde CT. **Microvascular reconstruction in head and neck cancer - basis for the development of an enhanced recovery protocol.** JPRAS Open. 2020 Oct 15;26:91-100. doi: 10.1016/j.jpra.2020.09.008. PMID: 33225037; PMCID: PMC7666314.

Kesting MR, Hölzle F, Wales C, Steinstraesser L, Wagenpfeil S, Mücke T, Rohleder NH, Wolff KD, Hasler RJ. **Microsurgical reconstruction of the oral cavity with free flaps from the anterolateral thigh and the radial forearm: a comparison of perioperative data from 161 cases.** Ann Surg Oncol. 2011 Jul;18(7):1988-94. doi: 10.1245/s10434-011-1584-8. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21311983.

Kim S, Lee DH, Ahn KM. **Microvascular reconstruction for maxillofacial defects: a retrospective analysis of outcomes and complications in 121 consecutive cases.** Maxillofac Plast Reconstr Surg. 2020 Aug 26;42(1):29. doi: 10.1186/s40902-020-00273-4. PMID: 32884927; PMCID: PMC7447709.

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

Ma C, Gao W, Liu Z, Zhu D, Zhu F, Li X, He Y. **Radiation-Induced Soft Tissue Injuries in Patients With Advanced Mandibular Osteoradionecrosis: A Preliminary Evaluation and Management of Various Soft Tissue Problems Around Radiation-Induced Osteonecrosis Lesions.** Front Oncol. 2021 Apr 28;11:641061. doi: 10.3389/fonc.2021.641061. PMID: 33996554; PMCID: PMC8113699.

Majert B, Ristow O, Gust K, Kehl V, Wolff KD, Pigorsch S. **Impact of radiotherapy on microsurgical reconstruction of the head and neck.** J Cancer Res Clin Oncol. 2012 Nov;138(11):1799-811. doi: 10.1007/s00432-012-1263-6. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22714589.

Miller H, Bush K, Delancy M, Leo N, Joshi H, Saracco B, Adams A, Gaughan J, Bonawitz S. **Effect of preoperative radiation on free flap outcomes for head and neck reconstruction: An updated systematic review and meta-analysis.** J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2021 Oct 23;S1748-6815(21)00482-4. doi: 10.1016/j.bjps.2021.09.050. Epub ahead of print. PMID: 34810143.

Mücke T, Rau A, Merezas A, Kanatas A, Mitchell DA, Wagenpfeil S, Wolff KD, Steiner T. **Changes of perfusion of microvascular free flaps in the head and neck: a prospective clinical study.** Br J Oral Maxillofac Surg. 2014 Nov;52(9):810-5. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.07.001. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25149324.

Mücke T, Rau A, Merezas A, Loeffelbein DJ, Wagenpfeil S, Mitchell DA, Wolff KD, Steiner T. **Identification of perioperative risk factor by laser-doppler spectroscopy after free flap perfusion in the head and neck: a prospective clinical study.** Microsurgery. 2014 Jul;34(5):345-51. doi: 10.1002/micr.22206. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24995717.

Patel SY, Kim DD, Ghali GE. **Maxillofacial Reconstruction Using Vascularized Fibula Free Flaps and Endosseous Implants.** Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2019 May;31(2):259-284. doi: 10.1016/j.coms.2018.12.005. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30846345

Peisker A, Raschke GF, Guentsch A, Roshanghias K, Eichmann F, Schultze-Mosgau S. **Longterm quality of life after oncologic surgery and microvascular free flap reconstruction in patients with oral squamous cell carcinoma.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016 Jul 1;21(4):e420-4. doi: 10.4317/medoral.21111. PMID: 27031070; PMCID: PMC4920454.

Politi M, Toro C. **Iliac flap versus fibula flap in mandibular reconstruction.** J Craniofac Surg. 2012 May;23(3):774-9. doi: 10.1097/SCS.0b013e31824dbd8a. PMID: 22565898.

Portinho CP, Sbalchiero JC, Cardoso MM, Jungblut CF, Souza THS, Collares MVM. **Head and neck microvascular reconstruction: retrospective analysis of 60 free flaps.** Rev Bras Cir Plást. 2013;28(3):434-43.

Ramia P, Bodgi L, Mahmoud D, Mohammad MA, Youssef B, Kopek N, Al-Shamsi H, Dagher M, Abu-Gheida I. **Radiation-Induced Fibrosis in Patients with Head and Neck Cancer: A Review of Pathogenesis and Clinical Outcomes.** Clin Med Insights Oncol. 2022 Jan 30;16:11795549211036898. doi: 10.1177/11795549211036898. PMID: 35125900; PMCID: PMC8808018.

Razavi CR, Hostetter J, Shukla A, Cheng Z, Aygun N, Boahene K, Byrne PJ, Richmon J, Quon H, Desai SC. **Predictors of Free Flap Volume Loss in Nonosseous Reconstruction of Head and Neck Oncologic Defects.** Ear Nose Throat J. 2022 Jan;101(1):48-53. doi: 10.1177/0145561320938903. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32633655.

Tall J, Björklund TC, Skogh AC, Arnander C, Halle M. **Vascular Complications After Radiotherapy in Head and Neck Free Flap Reconstruction: Clinical Outcome Related to Vascular Biology.** Ann Plast Surg. 2015 Sep;75(3):309-15. doi: 10.1097/SAP.0000000000000081. PMID: 25003403.

Zaghi S, Danesh J, Hendizadeh L, Nabili V, Blackwell KE. **Changing indications for maxillomandibular reconstruction with osseous free flaps: a 17-year experience with 620 consecutive cases at UCLA and the impact of osteoradionecrosis.** Laryngoscope. 2014 Jun;124(6):1329-35. doi: 10.1002/lary.24383. Epub 2013 Oct 1. PMID: 23946198.

ANEXOS

DEPARTAMENTOS ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO DE PESQUISA

Neste projeto de pesquisa contempla-se a colaboração dos Departamentos do A.C. Camargo Cancer Center, Fundação Antônio Prudente, listada a seguir:

1.- Pesquisador Responsável do Projeto e Diretor do Departamento de Radioterapia: Dr. Antônio Cássio Assis Pellizzon.

2.- Pesquisador Colaborador do Projeto e Diretor do Departamento de Radiologia Intervencionista: Dr. Charles Edouard Zurstrassen.

3.- Pesquisadora Colaboradora do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço: Dra. Monica Lucia Rodrigues.

4.- Pesquisador Colaborador e Doutor do Departamento de Radioterapia: Dr. Wilber Edison Bernaola Paredes.

5.- Candidato ao Mestrado do A.C. Camargo Cancer Center: Nicholas Pascuotte Filippetti.