



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA E SAÚDE

ELISA KAUARK FONTES

**DA PREDIÇÃO À PRECISÃO: APRENDIZADO DE MÁQUINA E
MAPEAMENTO DOSIMÉTRICO PARA MUCOSITE ORAL EM
CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

**FROM PREDICTION TO PRECISION: MACHINE LEARNING AND
DOSIMETRIC INSIGHTS INTO ORAL MUCOSITIS IN HEAD AND NECK
CANCER**

Salvador

2025

ELISA KAUARK FONTES

**DA PREDIÇÃO À PRECISÃO: APRENDIZADO DE MÁQUINA E
MAPEAMENTO DOSIMÉTRICO PARA MUCOSITE ORAL EM
CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

**FROM PREDICTION TO PRECISION: MACHINE LEARNING AND
DOSIMETRIC INSIGHTS INTO ORAL MUCOSITIS IN HEAD AND NECK
CANCER**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia e Saúde da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia como requisito para obtenção do título de Doutora em Odontologia e Saúde com área de concentração em Diagnóstico

Orientadora: Prof^ª. Dra. Luciana Maria Pedreira Ramalho

Salvador

2025

F683 Fontes, Elisa Kauark

Da predição à precisão: aprendizado de máquina e mapeamento dosimétrico para mucosite oral em câncer de cabeça e pescoço = From prediction to precision: machine learning and dosimetric insights into oral mucositis in head and neck cancer/ Elisa Kauark Fontes. – Salvador, 2025.
84 f.: il.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Luciana Maria Pedreira Ramalho.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Odontologia/Programa de Pós-Graduação Odontologia e Saúde, 2025.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA E SAÚDE**

TERMO DE APROVAÇÃO

C.D. ELISA KAUARK FONTES

**“DA PREDIÇÃO À PRECISÃO: APRENDIZADO DE MÁQUINA E
MAPEAMENTO DOSIMÉTRICO PARA MUCOSITE ORAL EM
CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO”**

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dra. Luciana Maria Pedreira Ramalho (Orientadora)

Professora da Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Odontologia

Prof. Dr. Frederico Sampaio Neves (Examinador Interno)

Professor da Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Odontologia

Prof. Dra. Anna Luiza Damaceno Araújo (Examinador Externo)

Professora do Hospital Israelita Albert Einstein

Prof. Dra. Julia Stephanie Bruno (Examinador Externo)

Professora da International Agency for Research on Cancer

Prof. Dra. Patrícia Alcântara Viana (Examinador Externo)

Professora da Santa Casa da Bahia

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Claudio Franco Fontes e Clara Maria Damaso Kauark (*in memorian*), por todo incentivo e acolhimento. E aos pacientes com quem tive a honra de partilhar histórias, e que, com confiança, nos permitem cuidar.

AGRADECIMENTOS

No ano de minha graduação em odontologia, li o livro *Fora de Série (Outliers)* de Malcolm Gladwell e uma frase ficou gravada em minha memória, que de forma adaptada comentava o seguinte: “Somos invariavelmente os beneficiários de vantagens ocultas, oportunidades extraordinárias e legados culturais que nos permitem aprender, trabalhar duro e entender o mundo de uma forma que outros não conseguem”. Ao refletir em como e para quem fazer meus agradecimentos essa frase ecoou em meus pensamentos. A conclusão dessa etapa — os quatro anos de doutorado — só foi possível graças a parcerias, oportunidades e ao apoio generoso que recebi ao longo do caminho. Hoje, percebo o mundo com outros olhos. Entendo melhor os protocolos, atuo com mais empatia e humanidade, e reconheço a ciência de uma forma extraordinária, compreendendo nosso impacto coletivo.

Sendo assim começo agradecendo a Deus, pela vida, pela saúde e pela capacidade de aprender.

Agradeço à **minha família**, que sempre foi sinônimo de apoio, cuidado, suporte e amor: meus pais, Cláudio e Clara, e minhas irmãs, Bia e Carol. E, ao meu novo núcleo familiar, que soma e multiplica amor: Uirá e Caju. Eles estiveram ao meu lado, bem de perto, em todos os momentos.

Aos amigos — de longas datas ou recentes, presentes no dia a dia ou nos reencontros espaçados, mas sempre com o mesmo carinho — meu sincero muito obrigada.

À **Universidade Federal da Bahia (UFBA)**, especialmente à Faculdade de Odontologia e ao **Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde**, na pessoa de **Profa Dra Cristina Cangussu**. Voltar a essa casa foi um reencontro afetuoso, marcado por acolhimento e reconhecimento. Um espaço que me impulsiona sempre a ir além.

À minha orientadora e amiga **Profa Dra Luciana Ramalho**, que me recebeu com altas expectativas - a qual espero ter correspondido. A quem me apoia, ensina, protege de forma sempre auspiciosa. Obrigada pela confiança em mim sempre depositada.

As queridas **colegas** e amigas que me ajudaram nas coletas e atendimentos do estudo dessa pesquisa. E aos colegas de doutorado, que pude dividir a jornada, em especial a Deyla, Marcia e Carolina que são exemplos de mulheres e dentistas competentes e humanas.

Ao **Grupo Oncoclínicas** e ao **Hospital Santa Izabel**, na pessoa da **Dra. Clarissa Mathias**, minha gratidão pela oportunidade, confiança e apoio. Vocês tornam possível a prática de uma ciência aliada ao cuidado humanizado em oncologia. Agradeço também, de modo especial, ao setor de Radioterapia, na pessoa da **Dra. Tamara Azevedo**, pela recepção calorosa, entusiasmo e pelos valiosos ensinamentos em radioncologia, fundamentais para a realização do projeto de dosimetria.

À equipe da sala de planejamento da **Radioterapia**, onde fui acolhida de forma única, fiz amigos, e aprendi mais do que poderia imaginar. E a toda a equipe da radioterapia, que sempre se dispôs a ensinar, ajudar e acolher: meu muito obrigada.

Agradeço, ainda, pela oportunidade de realizar um semestre do doutorado em Amsterdã, na **Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA)**. Essa vivência foi possível graças ao apoio e acolhimento da Profa. **Dra. Judith Raber-Durlacher** e da Profa. **Dra. Alexa Laheij**. Foi uma jornada rica em novos conhecimentos e experiências, mas também de profundo autoconhecimento e valorização da capacidade da ciência brasileira.

À família **ICESP e UNICAMP**, na pessoa do **Prof. Dr. Alan Roger**, deixo minha gratidão por tantos aprendizados e experiências compartilhadas. São colegas e amigos que sigo admirando, acompanhando, consultando e contando com seu apoio, mesmo à distância. A presença e parceria de vocês foi, e continua sendo, fundamental no meu percurso.

Ao **Instituto de Computação da UFBA**, na pessoa do **Prof. Dr. Ricardo Rios**, agradeço pela valiosa parceria nos projetos e por incentivar análises inovadoras, através do uso de novas tecnologias.

À toda a equipe da clínica **Unique** pelo apoio, aprendizado e vivência da odontologia clínica.

Aos pacientes, que confiaram em nós o cuidado com sua saúde, compartilharam suas experiências com generosidade e tornaram possível a realização deste estudo — minha profunda gratidão

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico** e a **Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia** pelo apoio financeiro ao projeto de pesquisa associado a esta Tese e concessão de bolsa de doutorado através dos processos 422779/2021-0 e 0169/2021.

APRESENTAÇÃO

A tese intitulada **“Da predição à precisão: aprendizado de máquina e mapeamento dosimétrico para mucosite oral em câncer de cabeça e pescoço”** será apresentada no formato de publicação de artigo científico sendo composta de dois capítulos correspondentes a projetos desenvolvidos durante o período do doutorado.

RESUMO

A mucosite oral (MO) é uma toxicidade frequente da radioterapia (RT) para câncer de cabeça e pescoço, resultante da interação complexa de múltiplos fatores de risco. Há forte evidência de que a dose de RT é um dos principais contribuintes para seu desenvolvimento. Uma análise detalhada da relação dose-resposta em órgãos de risco (OARs) pode auxiliar na definição de restrições de dose para reduzir toxicidades. Além disso, o aprendizado de máquina (ML) surge como uma abordagem promissora ao integrar fatores dosimétricos e não dosimétricos para uma avaliação de risco mais abrangente. Este estudo avaliou a previsão de risco de MO por ML e investigou o impacto da distribuição de dose na sua ocorrência, identificando possíveis OARs para MO. Inicialmente, a performance de ML foi testada para prever risco de MO usando estratégia de validação cruzada com base em dois conjuntos de dados: um completo e outro com seleção de variáveis. A análise comparativa mostrou que apenas a versão com seleção de variáveis apresentou resultados relevantes, com o algoritmo K-Nearest Neighbors alcançando 64% de precisão, 58% de sensibilidade e 68% de especificidade. Na segunda etapa, foram analisados dados dosimétricos de 57 pacientes. Potenciais OARs para MO foram identificados e histogramas dose-volume gerados para comparar Dmed e Dmax com a incidência de MO. Diferenças dosimétricas significativas foram observadas em todos os OARs, exceto no lábio superior. O ponto de corte para a língua oral foi $D_{med} \geq 48,4$ Gy (92% precisão, 96% especificidade, 78% sensibilidade). Além disso, cada aumento de 1 Gy na dose aos OARs elevou o risco de MO em 1%. Esses achados reforçam a necessidade de um delineamento padronizado dos OARs para otimizar o planejamento da RT e reduzir a incidência de MO.

ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is a common side effect of head and neck radiotherapy (RT), resulting from a complex interplay of multiple risk factors. Strong evidence identifies RT dose as a key contributor to OM development. A detailed dose-response analysis of individual organs at risk (OARs) may help establish dose constraints to improve patient outcomes. Additionally, machine learning (ML) offers a promising approach by integrating both dosimetric and non-dosimetric factors for a more comprehensive risk assessment. This study aimed to assess OM risk prediction using ML and investigate the impact of dose distribution on OM development, identifying potential OARs related to OM. In the first study, an ML performance was tested to predict MO risk using a cross-validation strategy based on two dataset versions: one with all features and another with feature selection. Comparative analysis showed no relevant results with the full dataset, while feature selection improved performance, with the K-Nearest Neighbors algorithm achieving 64% accuracy, 58% sensitivity, and 68% specificity. The second study involved a dosimetric analysis of 57 head and neck cancer patients. Potential OARs for OM were identified, and dose-volume histograms were generated for OM onset and the final RT session, comparing Dmean and Dmax with OM incidence and distribution. Significant dosimetric differences were observed across all OARs except the upper lip. A Dmean cutoff of 48.4 Gy for the oral tongue was identified (92% accuracy, 96% specificity, 78% sensitivity). Additionally, each incremental 1 Gy increase in dose to the OARs was associated with a 1% higher risk of OM. These findings highlight the need for standardized OAR delineation to optimize RT planning and reduce OM incidence.

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Câncer de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco e impactos na saúde.....	10
1.2 Tratamento oncológico, avanços terapêuticos e radioterapia de precisão.....	12
1.3 Mucosite oral: impacto clínico e manejo.....	17
1.4 Preditores de risco de mucosite oral, dosimetria e órgãos de risco.....	21
1.5 Uso de inteligência artificial em radioterapia de cabeça e pescoço: novas perspectivas.....	23

2. ARTIGOS CIENTÍFICOS

2.1 Machine Learning Prediction Model for Oral Mucositis Risk in Head and Neck Radiotherapy: a preliminary study.....	34
2.2 The Impact of Dosimetric Distribution on Oral Mucositis in Head and Neck Radiotherapy: A Dose-Response Analysis of Potential Organs at Risk.....	53

ANEXOS.....	80
-------------	----

REVISÃO DA LITERATURA

1.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: EPIDEMIOLOGIA, FATORES DE RISCO E IMPACTOS NA SAÚDE

Câncer de cabeça e pescoço (CCP) é um problema de saúde significativo em todo o mundo. Suas taxas de incidência e mortalidade apresentam variações substanciais em diferentes localizações geográficas e demográficas. Esse conjunto de neoplasias são subdivididas entre neoplasias localizadas na cavidade oral, lábio, orofaringe, hipofaringe, laringe, nasofaringe, glândulas salivares, seios paranasais e cavidade nasal (Barsouk et al., 2023). Segundo dados da GLOBOCAN para estimativas mundiais de 2022, a incidência de câncer de cabeça e pescoço se aproxima a um milhão de novos casos, e em torno de 482.001 óbitos causados pela doença. Dentre os CCP, o de cavidade oral e lábio representa a sublocalização mais frequente (389.485 casos) (Bray et al, 2024).

No Brasil, informações para o triênio de 2023-2025 mostram uma estimativa de incidência de câncer de cavidade oral e laringe de aproximadamente 22.890 casos por ano, sendo 17.470 homens e 5.420 mulheres (INCA, 2022). Nesse cenário nacional, o câncer de cavidade oral aparece como o oitavo tipo de câncer mais frequente (INCA, 2022). Dados de mortalidade de 2020 apontam uma taxa de mortalidade de 2.9 para 100.000 habitantes, com 6.192 óbitos por câncer de boca e 4.478 óbitos por câncer de laringe. Quando exportado para o contexto da América Latina e Caribe, o Brasil está como o segundo país com as maiores taxas de incidência e mortalidade, perdendo apenas para Cuba, o líder do ranking (Ferley et al., 2020).

O subtipo histológico mais prevalente é o carcinoma escamocelular (CEC), compreendendo 90% dos CCP. Apesar dos avanços em diagnóstico e tratamento, o CEC de CCP apresenta um pobre prognóstico geral, com taxa de sobrevida de 5 anos relatada entre 50-63% (Sung et al., 2021). Aproximadamente dois terços dos pacientes diagnosticados com CCP recebem diagnóstico em estádios mais avançados (estadiamento III/IV), o que representa um impacto significativo no prognóstico do paciente, tratamento mais complexo e possivelmente correlação positiva com baixa taxa de sobrevida (Gureri e Epstein 20214).

Diversos fatores genéticos, ambientais e comportamentais contribuem para o câncer de cabeça e pescoço. Especialmente para câncer oral e de orofaringe, o tabaco e álcool são os fatores de risco mais amplamente reconhecidos, que quando combinados tem efeito multiplicativo (Gureri, Epstein et al., 2014; Bouvard et al., 2022). Especialmente o tabaco, se estima que seja um fator de risco presente em aproximadamente 75% de todos os casos

(Barsouk et al, 2023). Em países do sul e sudeste asiáticos se discute o tabaco sem fumaça e a noz de areca como importantes fatores de risco, no entanto, esse cenário se distancia do cenário nacional brasileiro. Sabe-se que vias moleculares distintas estão envolvidas em CEC de CCP induzidas por carcinógenos ambientais e aqueles relacionados ao HPV (Menezes et al., 2021).

Como fator de risco com crescente prevalência no CCP, o papiloma vírus humano (HPV) é atribuído como causa do câncer de orofaringe em 30% a 80% dos casos em todo o mundo, sendo o subtipo HPV16 o responsável por 85-90% dos casos positivos (Menezes et al., 2021; Bouvard et al., 2022; Barsouk et al., 2023). Uma maior prevalência de tumores de CCP HPV positivos é reportada em países desenvolvidos, quando comparada a países em desenvolvimento. Espera-se que nos próximos anos a incidência de câncer HPV positivo ultrapasse os CCP relacionados a tabaco e álcool em países desenvolvidos (Barsouk et al., 2023).

Como medidas preventivas efetivas ligadas a esses principais fatores de risco, estão a cessação do tabagismo e do consumo do álcool através de iniciativas de políticas públicas, triagem oral e vacinação para HPV. Desde a Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco (CQCT) realizada pela OMS em 2005, medidas de redução de procura e oferta foram estabelecidas. As ações têm sido variáveis entre países, cultura e idade da população alvo. Apesar de ter sido observado redução da prevalência do consumo de tabaco devido a tributações do produto em países como nos Estados Unidos, resultados mais amplos ainda não estão disponíveis (Bouvard et al., 2022). No Brasil, políticas nacionais de saúde para prevenção e diagnóstico precoce do câncer de boca estão associados a atenção primária em saúde, no entanto devido as dificuldades enfrentadas pelo serviço primário, ações preventivas e diagnosticas tem sido escassas, o que pode estar diretamente ligada a um aumento dos índices de mortalidade no país (Affonso et al., 2022; Marinez-Ramirez et al., 2024)

Diferentes prognósticos estão associados a localização anatômica e características clínico patológicas. Maior incidência do CCP está associada a pacientes homens, tabagistas, acima dos 50 anos, e baixo perfil socioeconômico (Barsouk et al., 2023). No Brasil, piores taxas de sobrevida estão associadas a homens negos, em contraposto, mulheres brancas apresentam taxas de sobrevida melhores (Affonso et al., 2022). De forma distinta, os tumores relacionados ao HPV apresentam um perfil emergente, que apesar de frequentemente serem diagnosticados em estádios avançados devido a extenso envolvimento de linfonodos, estão associados a melhores prognósticos. Além disso, o perfil socioeconômico dos pacientes com tumores HPV-positivos difere daqueles com tumores HPV-negativos. Esses pacientes são em sua maioria,

homens, mais jovens, apresentando poucas ou nenhuma comorbidade e possuem um status socioeconômico mais elevado (De Felice et al., 2019).

Existe uma tendência a aumento da incidência do CCP, com previsões de aumento anual de incidência de 30% até 2030 atribuídas a mudanças de estilo de vida e maior prevalência de tumores HPV-positivos. É estimado que, com essa mudança, tumores HPV-positivos superarão aqueles relacionados a tabagismo e álcool, resultando também em uma maior prevalência de tumores de orofaringe em comparação aos tumores orais (Barsouk et al., 2023; Sung et al., 2021).

O CCP está associado impacto econômico significativo (Wissinger et al., 2014). As diferenças no acesso a informações sobre saúde, diagnóstico precoce e tratamento do CCE estão diretamente vinculadas ao desenvolvimento econômico de cada país, refletindo desigualdades em infraestrutura, recursos humanos e tecnologias disponíveis. (Lang et al., 2004; Arboleda et al., 2023). Esses determinantes sociais da saúde interferem no diagnóstico e tratamento precoce, consequentemente em taxas de sobrevivência, incidência e mortalidade (Affonso et al., 2022). Não obstante, custos relacionados ao tratamento tendem a ser mais elevados em estágios mais avançados da doença, causando um ciclo vicioso em que para países com alta incidência de CCP que necessitam direcionar recursos para prevenção e ao diagnóstico acabam sendo prioritariamente direcionados ao tratamento. Outro reflexo dessas discrepâncias socioeconômicas, observa-se nas diretrizes de práticas clínicas, as quais as mais importantes ligadas ao CCP estão localizadas em países de alta renda (Arboleda et al., 2023).

1.2 TRATAMENTO ONCOLÓGICO, AVANÇOS TERAPÊUTICOS E RADIOTERAPIA DE PRECISÃO

No CCP diferentes localizações anatômicas exigem diferentes abordagens e por isso, o tratamento multimodal envolve uma equipe multidisciplinar complexa, composta por diferentes especialidades como patologistas, cirurgião de cabeça e pescoço, cirurgião plástico/reconstrutiva, radioncologia, odontologia, enfermagem, fonoaudiologia, fisioterapia, nutrição e demais áreas que atuam no tratamento e reabilitação (Wissinger et al., 2014; Pfister et al., 2020). A Atuação multidisciplinar melhora o acesso à informação relacionada ao tratamento, manejo do paciente oncológico e sequelas da doença e do tratamento.

Em termos de tratamento para o CEC de CCP, a abordagem pode ser considerada unimodal ou multimodal a depender de estadiamento clínico e patológico. Modalidades únicas

são preferíveis em estágios iniciais (estadiamento I e II), sendo a cirurgia a principal abordagem para pacientes com tumores ressecáveis. Em casos selecionados, radioterapia (RT) pós-operatória é recomendada. Para estágios avançados (estadiamento III e IV), o tratamento multimodal é recomendado, com cirurgia e a combinação com RT e/ou quimioterapia (QT). Diretrizes de prática clínica podem diferir entre países, recomendações adaptadas as condições socioeconômicas foram reportadas no continente africano (Sun, et al., 2023; Arboleda et al., 2023).

Especialmente para os tumores de orofaringe HPV positivos, práticas clínicas ainda são pontos de discussão. Embora seja reconhecido diferenças clinicopatológicas e de sobrevida nesse grupo de tumores, não existe consenso se esses tumores devem ou possam ser tratados de forma diferente do convencional. No entanto, recomendações como RT como primeira linha de tratamento e descalonamento de dose de RT são discutidas e avaliadas em estudos clínicos (De Felice et al., 2019; Arboleda et al., 2023).

No contexto do tratamento sistêmico, a QT pode ser indicada para tumores locorregionais avançados de diferentes formas: concomitantemente à RT, como terapia de indução (antes da RT) ou como tratamento adjuvante (após cirurgia ou RT). Embora existam discussões sobre os benefícios nas taxas de sobrevida de adicionar terapia sistêmica à RT no cenário curativo do carcinoma de células escamosas (CCE), a quimiorradioterapia (QRT) concomitante é considerada o padrão-ouro para casos localmente avançados (Cramer et al., 2019).

A QT de indução, embora não demonstre benefícios significativos em termos de melhora nas taxas de sobrevida ou redução de metástases, desempenha um papel importante na avaliação da resposta tumoral. Quando há mais de 50% de resposta ao primeiro ciclo de QT de indução, o paciente pode ser considerado elegível para estratégias de preservação de órgãos, especialmente em casos de comprometimento de estruturas vitais (Specenier, Vermorken, 2009). Já casos de recidivas locorregionais e doenças metastáticas podem se beneficiar da QT adjuvante.

Os quimioterápicos mais amplamente estudados para o CEC incluem a cisplatina, bleomicina, metotrexato, e 5-fluoruracila, utilizados isoladamente ou em forma combinada. A cisplatina em altas doses, administrada a cada três semanas durante o período de RT, continua sendo a mais recomendada para QRT concomitante devido à sua capacidade radiosensibilizante, mesmo com risco elevado de cardiotoxicidade (Specenier, Vermorken,

2009). Seu regime de administração geralmente começa no primeiro dia de RT, com aplicações subsequentes nos dias 22 e 43 após o início do tratamento.

Considerando os desafios relacionados à toxicidade e à eficácia do tratamento padrão com QT, além dos avanços na compreensão das vias de patogênese do CCP e da biologia tumoral, novos métodos terapêuticos estão sendo investigados. Embora ainda em estágios iniciais, abordagens como terapia-alvo, imunoterapia e terapia genética vêm sendo introduzidas para o tratamento do CCP (Afshari, Sohal, 2023). Dentre essas alternativas, a imunoterapia se destaca como uma das mais promissoras da última década.

Através do reconhecimento do papel chave do sistema imune na patogênese do câncer, a imunoterapia se baseia na premissa de que alterações na vigilância imunológica, no fenótipo da célula ou no microambiente tumoral são necessários para que o câncer evada o sistema imune e se manifeste clinicamente. Estudos coorte em grande escala tem demonstrado eficácia do uso de imunoterápicos no CCP (Cramer et al, 2019). A maioria dos estudos com imunoterapia para CCP dependem de anticorpos que atuam como inibidores de ponto de verificação imunológica contra PD-1, PD-L1 e CTLA-4. Em 2016, a FDA aprovou o primeiro agente imunoterápico para CCP no contexto de doença recorrente e/ou metastática refratária a platina, o pembrolizumabe. Em seguida, devido a respostas duradouras de estudos clínicos, nivolumabe foi aprovado no mesmo contexto. Não limitado apenas a melhores índices de sobrevida global, mas em comparação com a QRT padrão, os pacientes que recebem imunoterapia têm reportado menores efeitos adversos tóxicos do tratamento e melhor qualidade de vida (Cramer et al, 2019; Afshari, Sohal, 2023).

Atualmente a maioria dos testes clínicos investigam a eficácia de imunoterápicos em associação com outros tratamentos, incluindo RT. Estudos pré-clínicos demonstraram efeitos moduladores sinérgicos entre imunoterapia e RT combinados, principalmente com o uso de pembrolizumabe, um inibidor da PD-1 (Cramer et al., 2019; Anderson et al., 2021).

Embora novos campos terapêuticos estejam sendo explorados para o cenário do CCP, a RT apresenta um papel essencial no tratamento curativo em tumores loco-regionais avançados e em abordagens conservadoras (Anderson et al., 2021). Para o tratamento do CCP, a RT convencional envolvendo feixe externo é a modalidade mais utilizada. Protocolos curativos de RT requerem altas doses de radiação para alcançar controle local satisfatório e melhores taxas de sobrevida (Lang et al., 2019). A dose total prescrita para o tecido-alvo varia entre 50 e 70 Gray (Gy), aplicada de forma fracionada ao longo de 5 a 7 semanas, com uma dose diária de aproximadamente 2 Gy administrada ao tumor, uma vez ao dia, 5 dias por semana (Gupta et al.,

2019; Anderson et al., 2021). O fracionamento da dose permite que tecidos saudáveis tenham tempo para se recuperar, enquanto células tumorais, mais sensíveis à radiação, são destruídas (Ahervo et al., 2023).

Ao longo dos anos, os avanços na RT possibilitaram a transição de técnicas bidimensionais (2D-RT), baseada primariamente em imagens de raio-x, para técnica tridimensional com base em tomografia computadorizada. A RT tridimensional conformacional (RT3D) possibilitou administração de dose baseada em um volume alvo conforme relação anatômica entre tumor e os tecidos normais do paciente (Marta et al., 2014; Cramer et al., 2019).

Com a evolução dos equipamentos de radioterapia, tornou-se possível a modulação da intensidade do feixe de radiação. O resultado de múltiplos campos de radiação e feixes modulados, é entrega mais precisa da dose ao tumor e minimização da irradiação de tecidos saudáveis próximos ao alvo. Essa inovação, viabilizada pela radioterapia de intensidade modulada (IMRT), utiliza múltiplos campos de radiação e feixes estacionários modulados provenientes de ângulos fixos, para entregar doses mais precisas ao tumor, minimizando a irradiação de tecidos saudáveis adjacentes (Marta et al., 2014; Alterio et al., 2019; Gupta et al., 2018; Wissinger et al., 2014). A IMRT é amplamente utilizada no tratamento do CCP e trouxe benefícios significativos, como a redução das toxicidades, melhor controle tumoral e aumento das taxas de sobrevida. No entanto, a técnica apresenta desafios, como planejamento mais complexo e demorado, maior necessidade de verificações de garantia de qualidade e tempos de tratamento prolongados.

Outro aspecto de relevante discussão sobre a IMRT é um efeito conhecido como dose espalhada ou *low-dose bath*, a qual se refere a baixas doses de radiação entregues a áreas do corpo fora do volume alvo por causa da modulação dos campos. Embora essa dispersão seja geralmente insignificante em muitas localizações tumorais, pode ser crítica no tratamento do CCP devido à proximidade de órgãos e estruturas sensíveis (Brennan, Bradley and Brads, 2017; Osborn, 2017).

A Terapia de Arco Modulado por Intensidade Volumétrica (VMAT) surge como uma evolução da IMRT, oferecendo distribuições de dose semelhantes, porém com maior eficiência. Durante a VMAT, o feixe de radiação gira continuamente em um arco de 360° ao redor do paciente, ajustando dinamicamente a intensidade do feixe e a forma do campo. Isso reduz o tempo de feixe ativo por fração e diminui o consumo de unidades monitoras (uma medida da radiação entregue ao paciente). Comparações clínicas de planos terapêuticos entre IMRT e VMAT apontam resultados similares, ou melhores para VMAT (Zhang and D'Souza, 2018).

Apesar dessas vantagens, o planejamento da VMAT é mais complexo, continua causando dose espalhada e demanda ainda maior tempo de planejamento (Brennan, Bradley and Brads, 2017; Osborn, 2017).

O planejamento radioterápico é um passo crucial no fluxo da RT, ainda mais relevante na RT de feixe modulado. O tratamento da RT é baseado em planejamento inverso, onde primeiro se predefine restrições da dose, para depois os cálculos de entrega e intensidade da dose (Ahervo et al., 2023). Isso demanda colaboração multiprofissional com alto nível de conhecimento clínico para maximizar controle terapêutico, preservando a forma e função das estruturas acometidas (Ahervo et al., 2023). Várias interações ou cenários podem ser explorados até se atingir um plano ideal da distribuição da dose de radiação (Franzese et al., 2023).

Muito ainda precisa ser compreendido, o tratamento como IMRT e VMAT permitiram a modulação do feixe de radiação, facilitando o tratamento de áreas anatômicas complexas, como na região de cabeça e pescoço. Contudo, esses tratamentos são planejados e entregues com base em informações anatômicas obtidas antes do início da terapia. Durante o manejo do CCP, mudanças anatômicas, como redução tumoral e perda de peso, são frequentemente observadas. Estudos mostram que volumes tumorais e nodais podem encolher até 3% ao dia, levando a discrepâncias entre as doses planejadas e as efetivamente entregues, com risco de exposição desnecessária de tecidos saudáveis a doses excessivas (Cramer et al., 2019; Franzese et al., 2023).

Embora novos planejamentos sejam realizados diante de alterações clínicas evidentes, a integração de tecnologias de imagem às máquinas de radioterapia demanda o desenvolvimento de técnicas mais precisas. Nesse contexto, a radioterapia guiada por imagem (IGRT) e a radioterapia adaptativa estão sendo exploradas para ajustar o planejamento durante o curso do tratamento. Essas técnicas permitem adaptar o planejamento à forma e à posição variável dos volumes-alvo, monitorar a anatomia em tempo real e corrigir a entrega de dose, otimizando a distribuição com base nas mudanças anatômicas (Alterio et al., 2019; Cramer et al., 2019). Apesar do potencial, a adoção da radioterapia adaptativa ainda é limitada a pesquisas clínicas devido a desafios logísticos e temporais. Atualmente, a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) é amplamente utilizada para vigilância e detecção de erros de configuração entre planejamento e tratamento (Franzese et al., 2023)

A medição da radiação sempre foi uma etapa essencial para a administração segura e eficaz do tratamento radioterápico (RT). Atualmente, há um esforço contínuo para otimizar o tratamento, com foco investigativo em áreas que demandam maior precisão na dose

administrada, visando garantir a qualidade do tratamento, monitorar casos especiais e controlar a dose recebida por órgãos críticos. Embora tenham ocorrido avanços significativos na entrega da dose, os métodos de dosimetria permanecem bem estabelecidos, com protocolos padronizados que descrevem os equipamentos e procedimentos necessários para a calibração precisa da saída da fonte de radiação (Rivera-Montalvo 2014; Butler et al., 2025).

As técnicas dosimétricas incluem o uso de semicondutores, filmes radiocrômicos, dosímetros por luminescência termicamente estimulada (TLD) e por luminescência opticamente estimulada (LOE), sendo o TLD e o LOE os métodos mais amplamente utilizados e com maior comparabilidade entre si (Villani et al., 2023). A dosimetria médica podem ser realizadas *in vivo*, ou seja, diretamente no paciente, por meio do uso de fótons, métodos matemáticos como o de Monte Carlo, e avaliações baseadas em sistema de planejamentos de tratamento realizados com softwares especializados (Rivera-Montalvo 2014; Butler et al., 2025).

É evidente a necessidade de estudos aprofundados e de uma melhor compreensão das novas técnicas de RT no contexto multiprofissional. Esses estudos devem avaliar além do impacto no tratamento e na sobrevida oncológica, o potencial impacto sobre os tecidos saudáveis e suas toxicidades associadas. Essa análise é particularmente relevante no manejo do CCP, considerando as complicações orais e orofaríngeas frequentemente associadas a esses tumores (Brennan, Bradley and Brads, 2017).

1.3 MUCOSITE ORAL: IMPACTO CLÍNICO E MANEJO

Mesmo com os avanços da IMRT e VMAT, que oferecem maior precisão e acurácia na entrega de dose, a exposição repetida à radiação ionizante, essencial para impedir o reparo do DNA dos tecidos neoplásicos, ainda afeta os tecidos saudáveis adjacentes ao tumor, incluindo estruturas anatômicas críticas. (Kawamura et al., 2019; Alterio et al., 2019; Lang et al., 2019). O acúmulo de dose pode causar danos à mucosa oral e orofaríngea, à pele, às glândulas salivares, aos ossos gnáticos, aos dentes e ao aparato mastigatório, resultando em efeitos colaterais agudos e crônicos (Alterio et al., 2019; Lang et al., 2019). As toxicidades orais e orofaríngeas são comuns, sintomáticas, com alta morbidade e importante impacto negativo na qualidade de vida do paciente, além de custosa ao tratamento (Sonis, 2022).

O objetivo principal do tratamento para o CCP é, então, erradicar o tumor e prevenir recidivas, preservando a forma e função das estruturas afetadas. E no contexto terapêutico do

CCP, a RT se mantém uma das áreas mais desafiadoras para os pacientes devido a extensão das toxicidades associadas ao tratamento, especialmente para os tumores de cavidade oral, orofaringe e pescoço bilateral (Anderson et al., 2021).

Dentre as toxicidades orais, a mucosite oral (MO) é a complicação mais comum, com maior impacto clínico para o paciente e no custo incremental do tratamento do CCP. Seu impacto clínico significativo é a principal razão de interrupções do tratamento da RT. Em termos gerais, a MO é uma toxicidade dose limitante, que afeta os pacientes em diferentes graus devido a fatores intrínsecos e extrínsecos (Anderson et al., 2021). A apresentação clínica da MO varia entre um eritema leve a moderado até ulcerações profundas e confluentes que podem afetar uma área significativa da mucosa oral (Lalla, Sonis, Peterson, 2007).

A incidência de MO no cenário de RT de cabeça e pescoço é elevada, variando de 85-100% entre os pacientes, é esperado que mais de metade dos pacientes desenvolverão MO severa. Pacientes tratados com VMAT apresentam índices menores, com 54% acometidos por grau 2 ou superior (Zhang and D'Souza, 2018). As mucosas orais não queratinizadas, como a borda lateral da língua, a mucosa jugal e a labial, são as áreas mais frequentemente afetadas; entretanto, mesmo as mucosas queratinizadas, apesar do menor risco, podem ser acometidas. As lesões ocorrem na área irradiada, e sua severidade é diretamente proporcional à dose administrada (Lalla, Sonis, Peterson, 2007; de Pauli Paglioni et al., 2021).

Os sintomas são variáveis de acordo com severidade, localização e extensão das lesões. Sua incidência e severidade está associada a dor, dificuldade de deglutição e alimentação, necessidades de suportes nutricionais, maior número de internações, maior necessidade de analgesia. Manifestações leves são relatadas como ardência ou queimação, e casos mais severos apresentam queixas álgicas importantes com difícil controle inclusive ao uso de opioides, e podem estar associadas a episódios de infecções bacterianas e fúngicas. (Elad et al., 2020; Sonis, 2022).

Em termos financeiros, a MO está entre as toxicidades de maior custo para o tratamento oncológico. O custo incremental por caso de mucosite oral severa induzida pela RT é maior que 30 mil dólares (Hoffbauer et al., 2020). Os custos estão associados a um aumento de recurso, consultas extras, hospitalizações, medicações e suporte nutricional. Esses valores causam impacto econômico para o paciente, planos de saúde e sistemas de saúde (Rodrigues-Oliveira et al., 2021).

A avaliação e gradação de MO é um ponto chave para diagnóstico e manejo na prática clínica e na pesquisa (Sonis, 2022). No entanto, a falta de padronização de métodos de avaliação

e gradação de mucosite oral dificulta a comparação universal dos dados. Apesar da diversidade de escalas disponíveis, três escalas são as mais utilizadas por apresentarem consistência na identificação e classificação de MO: Organização Mundial de Saúde (OMS), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) e Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Diretrizes para avaliação de MO associada a RT, recomendam o uso das escalas da OMS e CTCAE na prática clínica e em estudos clínicos, visando maior rigor e padronização no cuidado e na pesquisa oncológica (Abdalla-Aslan et al., 2024).

A escala CTCAE classifica a mucosite oral com base na apresentação clínica da mucosa oral: grau 0, nenhuma alteração; grau 1, eritema; grau 2, úlceras ou pseudomembranas de até 1,5 cm; grau 3, úlceras confluentes ou pseudomembranas maiores que 1,5 cm, com sangramento leve ao trauma; grau 4, necrose ou úlceras profundas, podendo ocorrer sangramento espontâneo e risco de morte. Já a escala da OMS considera tanto a avaliação clínica da mucosa oral quanto a capacidade do paciente de se alimentar por via oral: grau 0, nenhuma alteração; grau 1, dor oral e eritema; grau 2, úlceras com alimentação sólida mantida; grau 3, úlceras com necessidade de alimentação líquida; grau 4, impossibilidade de alimentação via oral. No entanto, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que já iniciam a radioterapia em uso de sonda alimentar ou que apresentam mudanças na dieta devido a náuseas ou outros fatores, a escala da OMS pode não ser aplicável, levando a uma superavaliação ou interpretação equivocada do quadro (Villa et al., 2021).

A prevenção e o controle da MO refletem a natureza complexa e reforçam a importância do cuidado multidisciplinar. Guias de prática clínica indicam ou recomendam diversas abordagens para o manejo da MO, no entanto, os protocolos variam entre os centros de tratamento, sendo influenciados pela experiência da equipe assistente, pela disponibilidade de recursos e medicamentos, por desafios econômicos e pelas regulamentações locais. Observa-se nos últimos anos um aumento exponencial no número de estudos sobre novas abordagens para a prevenção e o controle da mucosite oral (Elad et al., 2020).

A fotobiomodulação (FBM) é um dos avanços mais estudados no tratamento da MO. Desde a publicação do primeiro estudo clínico sobre FBM para MO em 1992, mais de 74 estudos clínicos foram conduzidos ao longo de 30 anos. Com base em evidências científicas robustas, as diretrizes atuais da MASCC/ISOO recomendam a aplicação intraoral da FBM para a prevenção e o controle da mucosite oral radioinduzida (Zadik et al., 2019, Elad et al., 2020).

Uma revisão de escopo sobre os 30 anos de uso da FBM para MO mostra que, apesar da variação nos protocolos de aplicação e dos diferentes contextos oncológicos, essa terapia

tem sido amplamente utilizada de forma preventiva, especialmente com aparelhos de laser, aplicações intraorais e em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. Pesquisas vêm sendo desenvolvidas em todo o mundo, mas o Brasil se destaca pelo número significativo de estudos na área, sendo uma referência global em FBM (Kauark-Fontes et al., 2023). Futuros avanços exigem a padronização de protocolos preventivos e terapêuticos, com descrições detalhadas dos parâmetros de tratamento e das características dos dispositivos utilizados. A homogeneização dos protocolos permitirá a formulação de diretrizes mais eficazes no contexto oncológico (Zadik et al., 2019; Kauark-Fontes et al., 2023).

Os cuidados orais básicos são amplamente reconhecidos e recomendados como parte também do manejo padrão. Esses cuidados incluem desde ações rotineiras realizadas por pacientes e cuidadores, como a manutenção da higiene oral, até a educação continuada e o uso de soluções suaves para bochechos, como soro fisiológico e bicarbonato de sódio. Em uma recente atualização das práticas clínicas, a solução de clorexidina deixou de ser recomendada para o manejo da MO. Além disso, protocolos que combinam múltiplas estratégias têm demonstrado benefícios significativos para os pacientes. Os cuidados orais básicos visam o controle de infecções, a redução da carga bacteriana, a hidratação e o conforto oral. Seguindo essa abordagem, a avaliação e o tratamento odontológico profissional antes e durante a RT são recomendados para a remoção de focos infecciosos e a adequação do meio bucal ao tratamento oncológico (Hong et al., 2019; Elad et al., 2020).

Os anti-inflamatórios tópicos orais também podem contribuir para o controle da MO, e o bochecho com benzidamina é recomendado para a prevenção em pacientes submetidos à RT com doses de até 50 Gy. O controle da dor pode ser feito com soluções orais contendo baixas concentrações de analgésicos e anestésicos, proporcionando alívio local e maior conforto alimentar. Em casos de dor não controlada por agentes tópicos, protocolos sistêmicos podem ser utilizados. Outras abordagens preventivas, como a suplementação de glutamina e a aplicação tópica de mel, também são recomendadas por atuarem em vias inflamatórias, embora o nível de evidência ainda seja baixo e não haja consenso quanto à dosagem ideal (Yarom et al., 2019; Elad et al., 2020).

O conhecimento quanto ao risco de MO pode ser benéfico na customização de estratégias que otimizem controle tumoral e limitem efeitos colaterais. (Sonis 2022). Entendendo a natureza dose-dependente da MO induzida pela radiação, estratégias de otimização de dose, que não influenciem no tratamento tumoral e que possibilitem menor dano

a mucosa são estratégias chaves. Maior precisão e personalização de tratamento podem ser alcançadas com a utilização de acessórios e delimitações de áreas de risco (Bruno et al., 2020).

No caso do câncer de boca, principalmente para tumores localizados na língua, abridores de boca e estabilização de língua chamados de *oral stents*, apresentam efeitos dosimétricos benéficos por facilitar a estabilização da língua e auxiliar na delimitação de área de tratamento, diminuindo dose exposta em cavidade oral (Bruno et al., 2020; Brandão et al., 2022). No que diz respeito ao controle dosimétrico, entender melhor a influência da distribuição da dose nos tecidos orais é passo fundamental no cálculo e controle de dose e na medicina de precisão (Sonis, 2022).

1.4 PREDITORES DE RISCO DE MUCOSITE ORAL, DOSIMETRIA E ÓRGÃOS DE RISCO

O risco para o desenvolvimento de toxicidade não é uniforme, entender fatores que influenciam na MO gera duas oportunidades, a primeira é a predição do risco de MO e a segunda, se refere a avaliação de opções de tratamentos viáveis e manejo da toxicidade (Sonis, 2022). Ou seja, possibilita determinar previamente ao tratamento a probabilidade de risco e auxilia na decisão clínica de tratamento.

De forma geral, os fatores de risco associados a MO podem ser agrupados em 3 categorias: fatores relacionados ao paciente, relacionados ao tumor e fatores relacionados ao tratamento (Wardill et al., 2019). No entanto, a interação entre esses fatores não é bidimensional e sim um problema dinâmico e multicomplexo que variam entre pacientes e ao longo do tratamento. Fatores relacionados ao paciente podem ser fatores genéticos relacionados a vias inflamatórias, imunes e vias sinalização celular, microbioma, além de indicadores demográficos e de hábitos de vida como extremidades de idade e sexo. Localização tumoral, tamanho e estadiamento são reportados como principais preditores de risco associados ao tumor, mutações associadas ao tumor ainda são fatores que necessitam de análises mais aprofundadas (Wardill et al., 2019).

Quando analisamos preditores especificamente para MO associada a RT, fatores ligados ao tratamento apresentam maior nível de evidência. O impacto de especificações do tratamento, particularmente parâmetros dosimétricos, assim como a modalidade de RT são considerados importante preditores (Wardill et al., 2019). O padrão de entrega de distribuição de dose na RT e o consequente exposição e acúmulo de radiação, estão associados com um risco aumentado

de alteração tecidual e progressão de toxicidade (Kawamura et al., 2019; Lang et al., 2019; Onjukka et al., 2019) (van den Bosch et al., 2021). Entender sobre a dosimetria nas estruturas sadias e a sua influência nas toxicidades, permitem a otimização de dose em estruturas chaves de forma mais abrangente ou individualizada para minimização de toxicidades relacionadas ao tratamento oncológico (Van den Bosch et al., 2021)

O advento da IMRT permitiu melhor acurácia e precisão na entrega de dose. Na tentativa de balancear as necessidades clínicas e controle de complicações, estruturas sadias consideradas críticas, próximo as áreas de alvo tumoral foram estabelecidas (Osborn, 2017; Onjukka et al., 2019; Ahervo et al., 2023). Essas áreas definidas como *órgãos de risco* (OARs) não podem atingir a dose total prescrita para o tecido alvo tumoral e uma margem de aproximadamente 5mm deve ser delimitada para permitir preservação dessas estruturas (Gou et al., 2019). Danos as OARs causados pela radiação levam a efeitos colaterais.

As análises de OARs são particularmente uteis quando as toxicidades induzidas pela radiação são consideradas desfechos relevantes. Delineamento de OARs são variáveis a depender de protocolo e experiência clínica, o que dificulta comparações de dose-volume entre estudos. Protocolos tem sido desenvolvido para delineamento de OAR, essas diretrizes são essenciais para minimizar a variabilidade de contornos (Franzese et al., 2023). Um consenso de OARs foi sugerido em 2015 através de um projeto entre diversas sociedades internacionais de radioncologia, que hoje representa a principal diretriz internacional da área (Brouwer et al., 2015). Apesar dessa diretriz conter uma lista abrangente de OARs, não é completamente útil para análises como as relacionadas a mucosite oral. Para facilitar planejamento clínico, lábio, mucosa bucal, osso alveolar, assoalho de boca, palato duro e língua são considerados como uma estrutura de OAR única chamada de *cavidade oral*, e quando também inclui região posterior de maxila e mandíbula, palato mole e úvula, é chamada de *cavidade oral estendida*. O que pode dificultar a interpretação dos dados e gerar relações de dose-efeito inconsistentes. Sendo assim, para fins de pesquisa e melhor compreensão do impacto de dose nessas localizações, as diretrizes sugerem subdivisão dessas estruturas (Brouwer et al., 2015; De Felice and Tombolini, 2018).

Além da falta de metodologia de delineamento específica de mucosas orais, e do delineamento simplificado da cavidade oral, poucos estudos dosimétricos voltados para MO estão disponíveis, sendo assim, não há confirmação de um valor de dose cumulativa como um fator preditivo (Dean et al., 2015). Dados sugerem que dose acumulada em cavidade oral de 32Gy-50GY apresentam associação com MO e a severidade é diretamente proporcional a dose

administrada (Zhang and D'Souza, 2018; Sunaga et al., 2021). O desafio de considerar a cavidade oral como um único OAR, faz com que na maioria dos cenários clínicos de CCP essa região seja um volume crítico frequentemente incluído ou localizado próximo aos volumes-alvo, dificultando comparação dos resultados e otimização de dose.

Na tentativa de minimizar toxicidades, espera-se que a aplicação de restrições de dose às estruturas orais reduza a incidência e a gravidade da MO. No entanto, o primeiro passo é a padronização e definição de OARs. Portanto, para avanços em modelos dosimétricos de MO, é essencial analisar esse efeito de dose em estruturas orais menores isoladas para então, compreender o impacto das restrições de dose nos tecidos orais (Dean et al., 2015). Isso permitirá uma definição mais precisa dos OARs e a implementação de restrições de dose específicas para diferentes estruturas orais, respeitando a complexidade anatômica da região da cabeça e pescoço. (De Felice and Tombolini, 2018; Zhang and D'Souza, 2018).

1.5 USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL EM RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO: NOVAS PERSPECTIVAS

A estrutura teórica dos modelos de inteligência artificial (IA) foi estabelecida na década de 1950, mas seu destaque recente deve-se aos avanços tecnológicos que possibilitaram sua integração a ferramentas da prática clínica e experimental (Isaksson et al., 2020). Na RT, a IA se tornou uma área de grande interesse, com suas primeiras aplicações focadas na segmentação de OARs. Esse processo, tradicionalmente dependente da experiência e habilidade dos profissionais, apresenta alta variabilidade e demanda significativa de tempo para delineamento e planejamento.

Nesse contexto, a autosegmentação baseada em IA busca padronizar os delineamentos dos OARs e agilizar o fluxo de trabalho (Ahervo et al., 2023; Franzese et al., 2023). A exemplo de pesquisa, análises dosimétricas exploratórias demandam a segmentação de novas OARs que pode ser limitada por restrições de tempo e recursos, especialmente quando a estrutura não está incluída nos protocolos clínicos de rotina. A aplicação de IA na identificação e autosegmentação de estruturas complexas, como as mucosas orais, poderia otimizar modelos de dose-resposta, sendo particularmente benéfica no contexto da MO (Dean et al., 2016).

Além da segmentação, a IA tem se destacado em outras frentes, como dosimetria e predição de risco. Modelos inteligentes podem auxiliar na previsão e otimização do cálculo de dose para OARs e volumes-alvo, tornando o processo mais eficiente e permitindo restrições de

dose mais precisas e adaptáveis. Nesse cenário, modelos híbridos — conhecidos como inteligência aumentada — que combinam IA com a expertise humana têm demonstrado desempenho superior (Sher et al., 2021). Para modelos preditivos, considerando a relação não linear entre múltiplas variáveis associadas ao risco de toxicidades orais, a aplicação da IA torna-se essencial para aprimorar os processos existentes, permitindo uma abordagem abrangente dos fatores de risco (Lee et al., 2023; Isaksson et al., 2020).

Embora o potencial da IA na RT ainda exija maior clareza e estudos mais abrangentes, sua incorporação já demonstra benefícios, melhorando o desempenho dos sistemas tradicionais e otimizando o fluxo de tratamento (Ahervo et al., 2023). No entanto, a intervenção humana continua indispensável. Entre os impactos diretos da IA estão a melhoria na qualidade dos planos de tratamento, a redução da dose para OARs e a consequente melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Indiretamente, essas aplicações podem reduzir a carga física e cognitiva da equipe multidisciplinar, permitindo maior dedicação à assistência clínica (Sher et al., 2021; Franzese et al., 2023).

Apesar dos avanços, poucos estudos sobre IA na RT conseguiram avaliar o impacto clínico real dessas tecnologias. Para um desenvolvimento e implementação eficazes, é fundamental a colaboração interdisciplinar entre clínicos e cientistas da computação, garantindo que essas inovações sejam integradas de forma prática e segura à rotina oncológica (Franzese et al., 2023).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDALLA-ASLAN, R.; BONOMO, P.; KEEFE, D.; BLIJLEVEN, N.; CAO, K.; CHEUNG, Y. T.; FREGNANI, E. R.; MILLER, R.; RABER-DURLACHER, J.; EPSTEIN, J.; VAN SEBILLE, Y.; KAUARK-FONTES, E.; KANDWAL, A.; MCCURDY-FRANKS, E.; FINKELSTEIN, J.; MCCARVELL, V.; ZADIK, Y.; OTTAVIANI, G.; AMARAL MENDES, R.; SPEKSNIJDER, C. M.; WARDILL, H. R.; BOSSI, P.; MASCC Mucositis Study Group. Guidance on mucositis assessment from the MASCC Mucositis Study Group and ISOO: an international Delphi study. *EclinicalMedicine*. v. 73, p. 102675, 2024. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102675.
2. AFFONSO, M. V. G.; SOUZA, I. G.; ROCHA, E. S.; GOLONI-BERTOLLO, E. M.; GOMES, F. C.; NASCIMENTO, L. S. D.; MELO-NETO, J. S. Association between Sociodemographic Factors, Coverage and Offer of Health Services with Mortality Due

- to Oral and Oropharyngeal Cancer in Brazil: A 20-Year Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 14;19(20):13208, Oct 2022. DOI: 10.3390/ijerph192013208.
3. AFSHARI, K; SOHAL, KS. Potential Alternative Therapeutic Modalities for Management Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Review. *Cancer Control*, 30, 10732748231185003, jan 2023. DOI: 10.1177/10732748231185003.
 4. AHERVO, H.; KORHONEN, J.; LIM, W. M. S.; GUAN, Y. F.; SOINI, M.; LIAN, P. L. C.; METSÄLÄ, E. Artificial intelligence-supported applications in head and neck cancer radiotherapy treatment planning and dose optimisation. *Radiography (Lond)*, v. 29, n. 3, p. 496-502, 2023. DOI: 10.1016/j.radi.2023.02.018.
 5. ALTERIO, D.; MARVASO, G.; FERRARI, A.; VOLPE, S.; ORECCHIA, R.; JERECZEK-FOSSA, B. A. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Seminars in Oncology*, v. 46, n. 3, p. 233-245, 2019. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2019.07.002.
 6. ANDERSON, G.; EBADI, M.; VO, K.; NOVAK, J.; GOVINDARAJAN, A.; AMINI, A. An updated review on head and neck cancer treatment with radiation therapy. *Cancers (Basel)*, v. 13, n. 19, p. 4912, 2021. DOI: 10.3390/cancers13194912.
 7. ARBOLEDA, L. P. A.; DE CARVALHO, G. B.; SANTOS-SILVA, A. R.; FERNANDES, G. A.; VARTANIAN, J. G.; CONWAY, D. I.; VIRANI, S.; BRENNAN, P.; KOWALSKI, L. P.; CURADO, M. P. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, and larynx: a scoping review of treatment guidelines worldwide. *Cancers (Basel)*, v. 15, n. 17, p. 4405, 2023. DOI: 10.3390/cancers15174405.
 8. BARSOUK, A.; ALURU, J. S.; RAWLA, P.; SAGINALA, K.; BARSOUK, A. Epidemiology, risk factors, and prevention of head and neck squamous cell carcinoma. *Medical Science (Basel)*, v. 11, n. 2, p. 42, 2023. DOI: 10.3390/medsci11020042.
 9. BOUVARD, V.; NETHAN, S. T.; SINGH, D.; WARNAKULASURIYA, S.; MEHROTRA, R.; CHATURVEDI, A. K.; CHEN, T. H.; AYO-YUSUF, O. A.; GUPTA, P. C.; KERR, A. R.; TILAKARATNE, W. M.; ANANTHARAMAN, D.; CONWAY, D. I.; GILLENWATER, A.; JOHNSON, N. W.; KOWALSKI, L. P.; LEON, M. E.; MANDRIK, O.; NAGAO, T.; PRASAD, V. M.; RAMADAS, K.; ROITBERG, F.; SAINTIGNY, P.; SANKARANARAYANAN, R.; SANTOS-SILVA, A. R.; SINHA, D. N.; VATANASAPT, P.; ZAIN, R. B.; LAUBY-SECRETAN, B. IARC perspective

- on oral cancer prevention. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 21, p. 1999-2005, 2022. DOI: 10.1056/NEJMSr2210097.
10. BRANDÃO, T. B.; DA GRAÇA PINTO, H.; VECHIATO FILHO, A. J.; FARIA, K. M.; DE OLIVEIRA, M. C. Q.; PRADO-RIBEIRO, A. C.; DIAS, R. B.; SANTOS-SILVA, A. R.; BATISTA, V. E. S. Are intraoral stents effective in reducing oral toxicities caused by radiotherapy? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Prosthetic Dentistry*, v. 128, n. 6, p. 1380-1386, 2022. DOI: 10.1016/j.prosdent.2021.03.009.
 11. BRAY, F.; LAVERSANNE, M.; SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 74, n. 3, p. 229-263, 2024. DOI: 10.3322/caac.21834.
 12. BRENNAN, P. A.; BRADLEY, K. L.; BRANDS, M. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer - an update for oral and maxillofacial surgeons. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 55, n. 8, p. 770-774, 2017. DOI: 10.1016/j.bjoms.2017.07.019.
 13. BROUWER, C. L.; STEENBAKKERS, R. J.; BOURHIS, J.; BUDACH, W.; GRAU, C.; GRÉGOIRE, V.; VAN HERK, M.; LEE, A.; MAINGON, P.; NUTTING, C.; O'SULLIVAN, B.; PORCEDDU, S. V.; ROSENTHAL, D. I.; SIJTSEMA, N. M.; LANGENDIJK, J. A. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology*, v. 117, n. 1, p. 83-90, 2015. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.041.
 14. BRUNO, J. S.; MIRANDA-SILVA, W.; GUEDES, V. D. S.; PARAHYBA, C. J.; MORAES, F. Y.; FREGNANI, E. R. Digital Workflow for Producing Oral Positioning Radiotherapy Stents for Head and Neck Cancer. *Journal of Prosthodontics*, v. 29, n. 5, p. 448-452, 2020. DOI: [10.1111/jopr.13155](https://doi.org/10.1111/jopr.13155).
 15. BUTLER, D. J.; BARNES, M.; MCEWEN, M. R.; LERCH, M. L. F.; SHEEHY, S. L.; TAN, Y. R. E.; WILLIAMS, I. M.; YAP, J. S. L. Dosimetry for FLASH and other non-standard radiotherapy sources. *Radiation Measurements*, 180:107330, 2025. DOI: 10.1016/j.radmeas.2024.107330.

16. CRAMER, J. D.; BURTNES, B.; LE, Q. T.; FERRIS, R. L. The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 16, n. 11, p. 669-683, 2019. DOI: [10.1038/s41571-019-0227-z](https://doi.org/10.1038/s41571-019-0227-z).
17. DEAN, J. A.; WELSH, L. C.; GULLIFORD, S. L.; HARRINGTON, K. J.; NUTTING, C. M. A novel method for delineation of oral mucosa for radiotherapy dose-response studies. *Radiotherapy and Oncology*, v. 115, n. 1, p. 63-66, 2015. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.02.020.
18. DEAN, J. A.; WELSH, L. C.; MCQUAID, D.; WONG, K. H.; ALEKSIC, A.; DUNNE, E.; ISLAM, M. R.; PATEL, A.; PATEL, P.; PETKAR, I.; PHILLIPS, I.; SHAM, J.; NEWBOLD, K. L.; BHIDE, S. A.; HARRINGTON, K. J.; GULLIFORD, S. L.; NUTTING, C. M. Assessment of fully-automated atlas-based segmentation of novel oral mucosal surface organ-at-risk. *Radiotherapy and Oncology*, v. 119, n. 1, p. 166-171, 2016. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.02.022.
19. DE FELICE, F.; TOMBOLINI, V.; VALENTINI, V.; DE VINCENTIIS, M.; MEZI, S.; BRUGNOLETTI, O.; POLIMENI, A. Advances in the Management of HPV-Related Oropharyngeal Cancer. *Journal of Oncology*, v. 2019, p. 9173729, 2019. DOI: 10.1155/2019/9173729.
20. DE FELICE, F.; TOMBOLINI, V. Delineation of organs at risk in the head and neck region. *Oral Oncology*, v. 87, p. 197-198, 2018. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.10.037.
21. DE PAULI PAGLIONI, M.; FARIA, K. M.; PALMIER, N. R.; PRADO-RIBEIRO, A. C.; DIAS, R. B.; DA GRAÇA PINTO, H.; TREISTER, N. S.; EPSTEIN, J. B.; MIGLIORATI, C. A.; SANTOS-SILVA, A. R.; BRANDÃO, T. B. Patterns of oral mucositis in advanced oral squamous cell carcinoma patients managed with prophylactic photobiomodulation therapy-insights for future protocol development. *Lasers in Medical Science*, v. 36, n. 2, p. 429-436, 2021. DOI: 10.1007/s10103-020-03091-2.
22. ELAD, S.; CHENG, K. K. F.; LALLA, R. V.; YAROM, N.; HONG, C.; LOGAN, R. M.; BOWEN, J.; GIBSON, R.; SAUNDERS, D. P.; ZADIK, Y.; ARIYAWARDANA, A.; CORREA, M. E.; RANNA, V.; BOSSI, P. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, v. 126, n. 19, p. 4423-4431, 2020. DOI: 10.1002/cncr.33100.

23. FERLAY, J. L. M.; ERVIK, M.; LAM, F.; COLOMBET, M.; MERY, L.; PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. Global cancer observatory: Cancer today. International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 21 de fevereiro de 2025.
24. FRANZESE, C.; DEI, D.; LAMBRI, N.; TERIACA, M. A.; BADALAMENTI, M.; CRESPI, L.; TOMATIS, S.; LOIACONO, D.; MANCOSU, P.; SCORSETTI, M. Enhancing radiotherapy workflow for head and neck cancer with artificial intelligence: A systematic review. *Journal of Personalized Medicine*, v. 13, n. 6, p. 946, 2023. DOI: 10.3390/jpm13060946.
25. GOU, X.; DUAN, B.; HUASHAN, S.; LEI, Q.; XIAO, J.; CHEN, N. The relations of dosimetric parameters with long-term outcomes and late toxicities in advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma with IMRT. *Head & Neck*, v. 42, n. 1, p. 85-92, 2020. DOI: 10.1002/hed.25986.
26. GUPTA, T.; KANNAN, S.; GHOSH-LASKAR, S.; AGARWAL, J. P. Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS ONE*, v. 13, n. 7, p. e0200137, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0200137.
27. GÜNERI, P.; EPSTEIN, J. B. Late stage diagnosis of oral cancer: Components and possible solutions. *Oral Oncology*, v. 50, n. 12, p. 1131-1136, 2014. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.09.005.
28. HOFFBAUER, M.; FINEBERG, J.; STATTFIELD, R.; HOLMLUND, J. Cost of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: an administrative claims analysis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, v. 26, p. S31, 2020.
29. HONG, C. H. L.; GUEIROS, L. A.; FULTON, J. S.; CHENG, K. K. F.; KANDWAL, A.; GALITI, D.; FALL-DICKSON, J. M.; JOHANSEN, J.; AMERINGER, S.; KATAOKA, T.; WEIKEL, D.; EILERS, J.; RANNA, V.; VADDI, A.; LALLA, R. V.; BOSSI, P.; ELAD, S. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). *Supportive Care in Cancer*, v. 27, n. 10, p. 3949-3967, 2019. DOI: 10.1007/s00520-019-04848-4.
30. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2022. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 21 de fevereiro de 2025.

31. ISAKSSON, L. J.; PEPA, M.; ZAFFARONI, M.; MARVASO, G.; ALTERIO, D.; VOLPE, S.; CORRAO, G.; AUGUGLIARO, M.; STARZYŃSKA, A.; LEONARDI, M. C.; ORECCHIA, R.; JERECZEK-FOSSA, B. A. Machine learning-based models for prediction of toxicity outcomes in radiotherapy. *Frontiers in Oncology*, v. 10, p. 790, 2020. DOI: 10.3389/fonc.2020.00790.
32. KAUARK-FONTES, E.; MIGLIORATI, C. A.; EPSTEIN, J. B.; BENSADOUN, R. J.; GUEIROS, L. A. M.; CARROLL, J.; RAMALHO, L. M. P.; SANTOS-SILVA, A. R. Twenty-year analysis of photobiomodulation clinical studies for oral mucositis: a scoping review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 135, n. 5, p. 626-641, 2023. DOI: 10.1016/j.oooo.2022.12.010.
33. KAWAMURA, M.; YOSHIMURA, M.; ASADA, H.; NAKAMURA, M.; YUKINORI, M.; MIZOWAKI, T. A scoring system predicting acute radiation dermatitis in patients with head and neck cancer treated with intensity-modulated radiotherapy. *Radiation Oncology*, v. 14, n. 1, p. 121, 2019. DOI: 10.1186/s13014-019-1215-2.
34. LANG, K.; AKBABA, S.; HELD, T.; KARGUS, S.; HORN, D.; BOUGATF, N. Definitive radiotherapy vs. postoperative radiotherapy for lower gingival carcinomas of the mandible: A single-center report about outcome and toxicity. *Strahlentherapie und Onkologie*, v. 195, n. 9, p. 819-829, 2019. DOI: 10.1007/s00066-019-01484-z.
35. LANG, K.; MENZIN, J.; EARLE, C. C.; JACOBSON, J.; HSU, M. A. The economic cost of squamous cell cancer of the head and neck: Findings from linked SEER-Medicare data. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, v. 130, n. 11, p. 1269-1275, 2004. DOI: 10.1001/archotol.130.11.1269.
36. LALLA, R. V.; SONIS, S. T.; PETERSON, D. E. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dental Clinics of North America*, v. 52, n. 1, p. 61-77, 2008. DOI: 10.1016/j.cden.2007.10.002.
37. LEE, A. S.; VALERO, C.; YOO, S. K.; VOS, J. L.; CHOWELL, D.; MORRIS, L. G. T. Validation of a machine learning model to predict immunotherapy response in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)*, v. 16, n. 1, p. 175, 2023. DOI: 10.3390/cancers16010175.

38. MARTA, G. N.; SILVA, V.; DE ANDRADE CARVALHO, H.; DE ARRUDA, F. F.; HANNA, S. A.; GADIA, R.; DA SILVA, J. L.; CORREA, S. F.; VITA ABREU, C. E.; RIERA, R. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*, v. 110, n. 1, p. 9-15, 2014. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.11.010.
39. MARTÍNEZ-RAMÍREZ, J.; SALDIVIA-SIRACUSA, C.; GONZÁLEZ-PÉREZ, L. V.; CUADRA ZELAYA, F. J. M.; GERBER-MORA, R.; CABRERA, O. F. G.; BOLOGNA-MOLINA, R.; GILLIGAN, G.; DELGADO-AZAÑERO, W.; RAJENDRA SANTOSH, A. B.; GONZÁLEZ-ARRIAGADA, W. A.; VILLARROEL-DORREGO, M.; ROJAS, B. V.; GALLAGHER, K. P. D.; TAGER, E. M. J. R.; ARANDA-ROMO, S.; GARCÍA-HEREDIA, G. L.; GARCIA, E. C.; HURTADO, I.; TURCIOS, C. A.; ESPINAL, L. P. S.; GONZÁLEZ, R. A. M.; PRADO RIBEIRO, A. C.; RIBEIRO-ROTTA, R. F.; KOWALSKI, L. P.; CURADO, M. P.; TOPORCOV, T. N.; SOLLECITO, T. P.; CARVALHO, A. L.; LOPES, M. A.; WARNAKULASURIYA, S.; SANTOS-SILVA, A. R. Barriers to early diagnosis and management of oral cancer in Latin America and the Caribbean. *Oral Diseases*, v. 30, n. 7, p. 4174-4184, 2024. DOI: 10.1111/odi.14903.
40. MENEZES, F. D. S.; FERNANDES, G. A.; ANTUNES, J. L. F.; VILLA, L. L.; TOPORCOV, T. N. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies. *Oral Oncology*, v. 115, p. 105177, 2021. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.105177.
41. ONJUKKA, E.; FIORINO, C.; CICCHETTI, A.; PALORINI, F.; IMPROTA, I.; GAGLIARDI, G. Patterns in ano-rectal dose maps and the risk of late toxicity after prostate IMRT. *Acta Oncologica*, v. 58, n. 12, p. 1757-1764, 2019. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1635267.
42. OSBORN, J. Is VMAT beneficial for patients undergoing radiotherapy to the head and neck? *Radiography (Lond)*, v. 23, n. 1, p. 73-76, 2017. DOI: 10.1016/j.radi.2016.08.008.
43. PFISTER, D. G.; SPENCER, S.; ADELSTEIN, D.; ADKINS, D.; ANZAI, Y.; BRIZEL, D. M.; BRUCE, J. Y.; BUSSE, P. M.; CAUDELL, J. J.; CMELAK, A. J.; et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 18, n. 7, p. 873-898, 2020. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0031.

44. RIVERA-MONTALVO, T. Radiation therapy dosimetry system. *Applied Radiation and Isotopes*, 83(Pt C):204–209, Jan 2014. DOI: 10.1016/j.apradiso.2013.07.011. PMID: 23954528.
45. RODRIGUES-OLIVEIRA, L.; KOWALSKI, L. P.; SANTOS, M.; MARTA, G. N.; BENSADOUN, R. J.; MARTINS, M. D.; LOPES, M. A.; CASTRO, G. Jr.; WILLIAM, W. N. Jr.; CHAVES, A. L. F.; et al. Direct costs associated with the management of mucositis: A systematic review. *Oral Oncology*, v. 118, p. 105296, 2021. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.105296.
46. SHER, D. J.; GODLEY, A.; PARK, Y.; CARPENTER, C.; NASH, M.; HESAMI, H.; ZHONG, X.; LIN, M. H. Prospective study of artificial intelligence-based decision support to improve head and neck radiotherapy plan quality. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, v. 29, p. 65-70, 2021. DOI: 10.1016/j.ctro.2021.05.006.
47. SONIS, S. T. Precision medicine for risk prediction of oral complications of cancer therapy - The example of oral mucositis in patients receiving radiation therapy for cancers of the head and neck. *Frontiers in Oral Health*, v. 3, p. 917860, 2022. DOI: 10.3389/froh.2022.917860.
48. SPECENIER, P. M.; VERMORKEN, J. B. Current concepts for the management of head and neck cancer: chemotherapy. *Oral Oncology*, v. 45, n. 4-5, p. 409-415, 2009. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.014.
49. SUN, K.; TAN, J. Y.; THOMSON, P. J.; CHOI, S. W. Influence of time between surgery and adjuvant radiotherapy on prognosis for patients with head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Head & Neck*, v. 45, n. 8, p. 2108-2119, 2023. DOI: 10.1002/hed.27401.
50. SUNAGA, T.; NAGATANI, A.; FUJII, N.; HASHIMOTO, T.; WATANABE, T.; SASAKI, T. The association between cumulative radiation dose and the incidence of severe oral mucositis in head and neck cancers during radiotherapy. *Cancer Reports (Hoboken)*, v. 4, n. 2, p. e1317, 2021. DOI: 10.1002/cnr2.1317.
51. SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.
52. VAN DEN BOSCH, L.; VAN DER SCHAAF, A.; VAN DER LAAN, H. P.; HOEBERS, F. J. P.; WIJERS, O. B.; VAN DEN HOEK, J. G. M.; MOONS, K. G. M.;

- REITSMA, J. B.; STEENBAKKERS, R. J. H. M.; SCHUIT, E. Comprehensive toxicity risk profiling in radiation therapy for head and neck cancer: A new concept for individually optimised treatment. *Radiotherapy and Oncology*, v. 157, p. 147-154, 2021. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.01.024.
53. VILLA A.; VOLLEMANS M.; DE MORAES A.; SONIS S. Concordance of the WHO, RTOG, and CTCAE v4.0 grading scales for the evaluation of oral mucositis associated with chemoradiation therapy for the treatment of oral and oropharyngeal cancers. *Support Care Cancer*. Oct;29(10):6061-6068, 2021. DOI: 10.1007/s00520-021-06177-x.
54. VILLANI, D.; FARIA, K. M.; KAUARK-FONTES, E.; RIBEIRO, C. T. M.; MASCARENHAS, Y. M.; RIBEIRO, A. C. P.; VECHIATO-FILHO, A. J.; MENEGUSSI, G.; VASCONCELOS, K. G. M. C.; SANTOS-SILVA, A. R.; BRANDÃO, T. B. Protocol determination for OSL in vivo measurements of absorbed dose in the oral mucosa in oral cancer patients: A pilot study. *Radiation Physics and Chemistry*, 205:110729, 2023. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2022.110729.
55. WARDILL, H. R.; SONIS, S. T.; BLIJLEVEN, N. M. A.; VAN SEBILLE, Y. Z. A.; CIORBA, M. A.; LOEFFEN, E. A. H.; et al. Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: a systematic review of current evidence and call to action. *Supportive Care in Cancer*, v. 28, p. 5059-5073, 2020. DOI: 10.1007/s00520-020-05579-7.
56. WISSINGER, E.; GRIEBSCHE, I.; LUNGERSHAUSEN, J.; FOSTER, T.; PASHOS, C. L. The economic burden of head and neck cancer: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics*, v. 32, n. 9, p. 865-882, 2014. DOI: 10.1007/s40273-014-0169-3.
57. YAROM, N.; HOVAN, A.; BOSSI, P.; ARIYAWARDANA, A.; JENSEN, S. B.; GOBBO, M.; et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*, v. 27, n. 10, p. 3997-4010, 2019. DOI: 10.1007/s00520-019-04887-x.
58. ZADIK, Y.; ARANY, P. R.; FREGNANI, E. R.; BOSSI, P.; ANTUNES, H. S.; BENSADOUN, R. J.; et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, v. 27, n. 10, p. 3969-3983, 2019. DOI: 10.1007/s00520-019-04890-2.
59. ZHANG, H. H.; D'SOUZA, W. D. A Treatment Planning Method for Better Management of Radiation-Induced Oral Mucositis in Locally Advanced Head and

Neck Cancer. Journal of Medical Physics, v. 43, n. 1, p. 9-15, 2018. DOI:
10.4103/jmp.JMP_78_17.

2 ARTIGOS

Capítulo 1 – artigo publicado no periódico *Supportive Care in Cancer*. 2025, Jan 14;33(2):96.
Doi: 10.1007/s00520-025-09158-6.

TÍTULO: Machine Learning Prediction Model for Oral Mucositis Risk in Head and Neck Radiotherapy: a preliminary study

Authors: Elisa Kauark-Fontes, DDS, MSc ¹ 0000-0001-7375-379X

Anna Luiza Damaceno Araújo, DDS, MSC, Ph.D ² 0000-0002-3725-8051

Danilo Oliveira Andrade³ 0009-0002-7632-9462

Karina Morais Faria, DDS, MSC, Ph.D ⁴ 0000-0002-8795-5146

Ana Carolina Prado-Ribeiro, DDS, MSc, PhD⁴ ORCID: 0000-0002-0127-7998

Alexa Laheij, DDS, MSC, Ph.D^{5,6} 0000-0003-1291-2798

Ricardo Araújo Rios³ 0000-0003-1449-4745

Luciana Maria Pedreira Ramalho, DDS, MSC, Ph.D ¹ 0000-0002-8249-4977

Thais Bianca Brandão, DDS, MSC, Ph.D ⁴ 0000-0001-9128-3138

Alan Roger Santos-Silva, DDS, MSC, Ph.D ⁷ 0000-0003-2040-6617

Affiliation:

1 Department of Propaedeutic and Integrated Clinic, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Bahia, Brazil.

2 Head and Neck Surgery Department, University of São Paulo Medical School (FMUSP), São Paulo, São Paulo, Brazil.

3 Department of Computer Science, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil.

4 Dental Oncology Service, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil.

5 Department of Oral Medicine, Academic Center for Dentistry Amsterdam, University of Amsterdam and VU University Amsterdam, Netherlands.

6 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Amsterdam UMC, VU University Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

7 Oral Diagnosis Department, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade de Campinas (UNICAMP), Piracicaba, São Paulo, Brazil.

Corresponding author: Elisa Kauark-Fontes, DDS, MSc

Department of Propaedeutic and Integrated Clinic, Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Address: Av. Araújo Pinho 62, Bairro Canela, Salvador-Ba, Brasil.

Postal code: 40110-150

e-mail: elisakauark@gmail.com Telephone: +55 71 3283-9023

Conflict of interest statement: None to declare.

Acknowledgments: The authors gratefully acknowledge the financial support of the Bahia State Research Foundation (FAPESB) process number 0169/2021 and São Paulo Research Foundation (FAPESP) process number 2018/02233-6 and 2018/23479-3, as well as the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) process number 422779/2021-0.

Abstract

Purpose: Oral mucositis (OM) reflects a complex interplay of several risk factors. Machine learning (ML) is a promising frontier in science, capable of processing dense information. This study aimed to assess the performance of ML in predicting OM risk in patients undergoing head and neck radiotherapy.

Methods: Clinical data were collected from 157 patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma submitted to radiotherapy. Grade 2 OM or higher was considered (NCI). Two dataset versions were used, in the first version all data were considered and in the second version a feature selection was added. Age, smoking status, surgery, radiotherapy prescription dose, treatment modality, histopathological differentiation, tumor stage, presence of oral cancer lesion and tumor location were selected as key features. The training process used a 5-fold cross-validation strategy with 10 repetitions. A total of 4 algorithms and 3 scaling methods were trained (12 models), without using data augmentation.

Results: A comparative assessment was performed. Accuracy greater than 55% was considered. No relevant results were achieved with the first version, closest performance was Decision Trees with 52% of accuracy, 42% of sensitivity and 60% of specificity. For the second version, relevant results were achieved, K-Nearest Neighbors outperformed with 64% accuracy, 58% sensitivity and 68% specificity.

Conclusion: ML demonstrated promising results in OM risk prediction. Model improvement was observed after feature selection. Best result was achieved with the KNN model. This is the first study to test ML for OM risk prediction using clinical data.

Key words: Oral mucositis, prediction model, artificial intelligence, head and neck cancer

Introduction

Oral mucositis (OM) is one of the most significant and prevalent complications of cancer treatment, especially in the context of head and neck radiotherapy. OM is associated with a significant impact on the quality of life of patients and an increase in treatment costs due to debilitating oral distress and dysfunction [1]. The risk of developing OM is not uniform, as it reflects a complex interplay between several risk factors, such as patient characteristics, tumor microenvironment, cancer treatment and supportive care protocols. [2-4].

Prediction models can contribute to evidence-based decision-making, aiding in treatment strategies and personalized risk-based treatment selection by identifying patients at the highest risk of treatment complications or specific conditions [5]. These models are based on multiple variables, that can provide accurate predictions of oncologic outcomes, improve diagnosis and monitoring of patients [6]. To date, methods of predicting OM are limited and do not encompass the wide range of OM risk factors [7].

In this context, artificial intelligence offers an exciting opportunity to expand prediction methods, as a research area devoted to creating computer programs capable of learning tasks usually performed by humans. Among several artificial intelligence branches, Machine Learning (ML) has achieved outstanding results by modeling tasks based on previous data and experiences [8-11]. The ML predictive models can detect patterns in data and incorporate a growing number of independent prognostic and predictive markers, thereby enhancing the accuracy and applicability of prediction models in healthcare [12, 13]. Already applied in various medical fields such as oncology, ML models extensive applications for cancer screening, identifying tumor characteristics, and predicting treatment outcomes [14]. The integration of ML into clinical practice holds significant potential to greatly benefit patient care, helping decision-making and providing a uniform quality of health care [15-17].

Therefore, this study aimed to assess the performance of ML models to identify patterns in patients' data and predict OM risk in patients undergoing head and neck radiotherapy, using baseline clinical data.

Methods

Ethics and declarations

This study is based on data from a double-blind, prospective clinical trial conducted at the Cancer Institute of São Paulo (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP), São Paulo, Brazil. Ethical approval was obtained from the National Human Research Ethics Committee of the Faculty of Dentistry of Piracicaba (CAAE: 21648819.9.0000.5418). All participants provided written informed consent, and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The clinical trial is registered in the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP-WHO) and Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBec) with the registration number: RBR-4w4swx.

Patients data Collection

The dataset considered in this study included patients diagnosed with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma, over the age of 18 years, treated with curative RT protocols (60-70Gy - 2.0-2.12Gy/day, 5 sessions/week) as a single modality or in association with CT. Moreover, we retrieved clinical data to compose our patient's profiles, which includes patient-, treatment prescription-, and disease-related variables. The following features (a.k.a., variables or attributes) were collected: age, gender, color/race, smoking status, smoking load, alcohol use, tumor location, presence of oral cancer lesion, comorbidities, dental status (complete dentition, partial dentition, edentulous), head and neck surgery previous to RT, p16 status, tumor stage (International Union Against Cancer, 8th edition) [18], tumor histologic grade, cancer treatment modality, radiotherapy modality, radiotherapy prescription dose, and feeding modality at the beginning of RT (oral intake, enteral nutrition). Information about the presence and severity of OM during radiotherapy was registered as clinical outcomes. To avoid bias of clinical examination, OM was only considered when patient presented grade 2 or higher, based on the Common Terminology Criteria for Adverse events (NCI-CTCAE version 5.0, 2017).

From a total of 157 patients, 81.5% were male, with a mean age of 59.3 years (± 8.8). Most had ceased smoking (65%) and alcohol use (73.2%). Tumor locations included the tongue, floor of the mouth, gingiva, and oropharynx, with 90.5% of cases in advanced TNM stages III-IV and 52.9% moderately differentiated. Treatments included radiotherapy (60–70 Gy) alone or combined with chemotherapy and/or surgery. Oral mucositis (OM) ulcers (grade 2 or higher) were present in 45.2% of patients. Detailed demographics and clinicopathological data are available in **Table 1**.

Table 1. Clinical data summarized.

Patients (n total)		157
---------------------------	--	-----

Gender	(n)	(%)
Male	128	(81,5%)
Female	29	(18,5%)
Age (years)		
Mean +_ SD	59,3	(8,8)
Smoking status		
Never-smoker	22	14,0%
Smoker	33	21,0%
Smoking cessation	102	65,0%
Smoking load (pack/years)		
Mean +_ SD	47,4	(38,1)
Alcohol consumption		
No	36	(22,9%)
Yes - active use	6	(3,8%)
Yes - alcohol withdrawal	115	(73,2%)
Primary tumor site		
Base of tongue	20	(12,7%)
Tongue	40	(25,5%)
Gingiva	7	(4,5%)
Floor of the mouth	15	(9,6%)
Hard palate	2	(1,3%)
Buccal mucosa	12	(7,6%)
Palatine tonsil	14	(8,9%)
Oropharynx with oral extension	47	(29,9%)

Tumor Stage	(n)	(%)
I	2	(1,3%)
II	13	(8,3%)
III	42	(26,8%)
IV	100	(63,7%)
Histopathological differentiation		
Well-differentiated	21	(13,4%)
Moderately differentiated	83	(52,9%)
Poorly differentiated	19	(12,1%)
Unknown	34	(21,7%)
p16 status**		
Positive	23	(14,6%)
Negative	59	(37,6%)
Not available	75	(47,8%)
Cancer Treatment		
Radiotherapy	17	(10,8%)
Radiotherapy + Surgery	43	(27,4%)
Chemoradiotherapy + Surgery	25	(15,9%)
Chemoradiotherapy	72	(45,9%)
Radiotherapy dose		
60 Gy	19	(12,1%)
66 Gy	57	(36,3%)
69 Gy	1	(0,6%)
70 Gy	80	(51,0%)

Oral mucositis (NCI-CTCAE)		
Absence (grade 0 or 1)	86	(54,8%)
Presence (grade 2 or higher)	71	(45,2%)

Machine learning workflow

This study tested the ML models on two versions of the dataset. In the first version (V1) all collected patients' features were considered. In the second version (V2), an additional preprocessing step was included, and a feature selection was performed to select the most relevant features to OM.

The application of ML-based approaches to learn from data requires the execution of three fundamental steps. The first one, referred to as preprocessing, organizes the features values aiming to extract the best possible information embedded into the patients' information. The second step is performed to train ML models on the preprocessed dataset. Finally, in the third step, validation measurements are calculated to confirm whether the learners are, indeed, presenting acceptable performances to be used to support patient care. The Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD statement) was followed [19].

Data Preprocessing

ML models detect patterns by considering the similarities between the data. Mathematically, such similarities require numerical values to compute measures that allow separating the data according to their labels (classes), i.e., the OM incidence in this study. For the categorical features from the dataset, a label encoder to transform the categorical values into numerical ones was used. For example, the initial values for "presence of oral cancer lesion" were converted from "no" and "yes" to 0 and 1, respectively. Each patient was labelled according to the OM incidence defined by the absence (grades 0 and 1) and the presence (grade 2 or higher) of oral ulcers.

In some cases, the use of too many input features may decrease the meaning of these features for the outcome variable (OM). And this will lead to little effect on the outcome final classification. As an alternative, a feature selection step or the limitation of less important features can be conducted [20]. Therefore, only for the second version of the dataset (V2) the relationship between every individual feature and the OM incidence was assessed. As all

features have categorical values, such a relationship was estimated by using χ^2 or Fisher's exact tests, depending on the event frequencies in the contingency table. The feature selection process combined statistical tests with ML performance. First, we assessed the relationship between each feature and OM incidence using statistical tests. Features with p-values below a threshold α were further analyzed using an ML model. Empirically, we varied the threshold α between 0.05 and 0.40. Next, we selected the feature set that achieved the highest learning performance. This approach enabled identifying features that effectively differentiated patients based on their likelihood of OM incidence. The optimal feature combination was obtained with $\alpha=0.34$, as illustrated in **Figure 1**. While this selection helps uncover potential relationships between features and OM incidence, expert knowledge remains essential for the final inclusion or exclusion of features.

Finally, by considering the reduced number of examples (157 patients), the possibility of using ML tools to create synthetic data to support the training phase was analyzed; however, all obtained results were inferior to those only using actual data. Therefore, no data augmentation strategy to train the models was needed. The last preprocessing investigation was performed to scale all attributes into the same interval, respecting their general distributions. In this context, two different scalers were experimented: i) MinMax - it normalizes a value (x_i) of an attribute (X_a) using the minimum and maximum values of X_a as $\dot{x}_i = \frac{x_i - \min(X_a)}{\max(X_a) - \min(X_a)}$; and ii) Standard - it normalizes a value (x_i) of an attribute (X_a) using its mean (μ) and standard deviation (σ) as $\dot{x}_i = \frac{x_i - \mu}{\sigma}$.

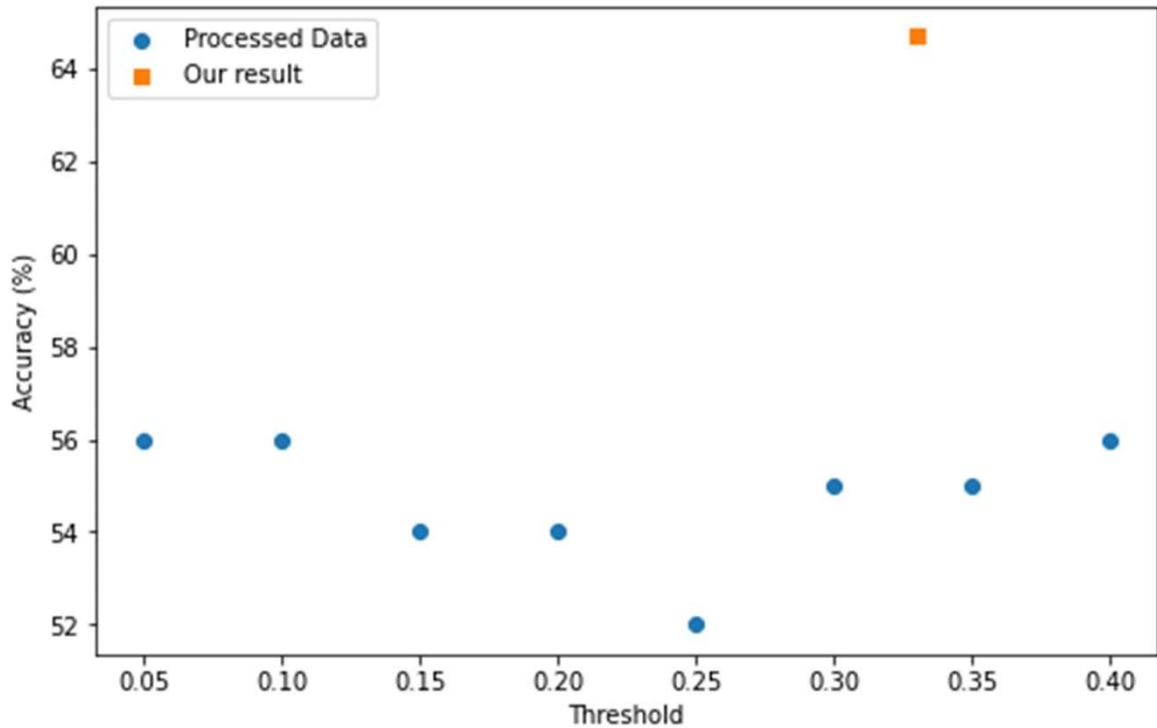


Figure 1. Empirical analysis of feature selection balancing accuracy performance and p-value thresholds. Blue dots represent accuracy (y-axis), and the yellow square highlights the highest feature combination. The highest performance was achieved with a threshold of 0.34.

Data Sampling and training/validation strategy

The design of the experiments was conducted by splitting the dataset into training (80%) and test (20%) subsets to train the ML models following a strategy widely used in ML tasks known as k-fold cross-validation, which is particularly useful for small datasets. In this strategy, the model learns data patterns to be later assessed on the remaining test fold and at each iteration, a different fold is selected for testing. We have repeated this split process 10 times (interactions) to avoid obtaining results by chance. In summary, we divided the training data into 5 folds, from which 4 folds are used to train the models, and the remaining one is used to validate them. This cross-validation strategy was essential to adjust hyperparameters, avoid data leakage, and to find the optimal parameters for each ML model.

To define the best value combination for the different parameters used in all models, a random search was performed. By systematically exploring these parameter spaces, the best-performing configuration for each model was identified, ensuring robust and reliable predictions.

Machine Learning models

In this work, the learning task aims to identify patterns in patients' data and predict the OM incidence. In this sense, a set of ML methods from the two main paradigms were selected: supervised and unsupervised. Supervised ML methods are seen as functions (f) responsible for mapping (modeling) an input space (X) to labels (Y) as the relation $f: X \rightarrow Y$. We also analyzed unsupervised methods, in which the main difference is the absence of labels (Y) to support the training phase. In summary, such methods only analyze the input space looking for partitions that contain groups of patients with similar behavior. In this study, results yielded from unsupervised method were omitted due to their poor performance. In relation to supervised ones, although different approaches were explored (e.g., Artificial Neural Networks and Support Vector Machine), the focus was kept on those with the best results using our dataset: K-Nearest Neighbors (KNN) [8,9], Decision Trees (DT) [8, 21], XGBoost [22], and Random Forest (RF) [23].

The KNN model was adjusted varying the number of neighbors from 1 to 25, and the Minkowski distance from 1 to 4. The DT model was estimated by varying the minimum number of observations in a terminal node (leaf) and the maximum depth within the interval (1, 25). Two different functions to measure node importance were also evaluated: Gini and Entropy. Next, we evaluated two ensemble methods based on DT. The XGBoost ensemble was estimated by varying the maximum depth of a tree inside the interval (1, 25), the learning rate by scaling the contribution of each tree as $\eta \in (0.05, 0.30)$, the minimum sum of instance weight in a child in the interval (1, 7), the minimum loss reduction to split a leaf node between (0.0, 0.4), and the subsample ratio of columns inside the interval (0.3, 0.7). The RF ensemble was trained by using the maximum depth within the interval (1, 25), and the number of trees between 1 and 25.

Validation measurements - Evaluation of model's performances

The validation measurements, as a fundamental part of the ML projects, were performed in both training and test phases. These measures are computed by using systematic metrics that allow not only comparing different ML models but also providing information about the quality of the obtained results with the inference process. The validation methods considered in this study were Accuracy (ACC), the F1 score, and the Area Under the ROC Curve (AUC). Accuracy is the most basic metric for evaluating ML models, calculated as the proportion of correctly predicted outcomes out of the total number of samples in the test dataset. However, in our analyses, we individually analyzed the accuracy for each class. F1 works as a harmonic means of precision and recall (a.k.a sensitivity and True Positive Rates - TPR), which are two

important measures to assess the models' exactitude and completeness. In summary, they compute the rate of correct classifications for the positive label over: the number of outcomes classified as positives (precision); and the number of elements expected to be under the positive label (recall). On the other hand, AUC is based on a curve created between TPR and False Positive Rates (FPR), which is also known as specificity and computes the rate of correct classifications for the negative label over all the numbers of outcomes classified as negatives. As the area under the curve approaches 1.0, the better the final classification [24]. The F1 score was used not only to assess the model performances on the test folds but also to induce the estimated models during the training phase.

Results

For better comprehension, a comparative assessment of both strategies' results – without (V1) and with feature selection (V2) – was conducted.

Feature selection

In the second version of the dataset (V2), the features selection identifies clinical data most relevant to OM. The selected features were age, smoking status, tumor location, presence of oral lesion, head and neck surgery, tumor stage, histologic grade, cancer treatment modality, and radiotherapy prescription dose. Therefore, these features were used exclusively in V2. See **Table 2** to selected features.

Table 2. Feature selection – Attributes used in the second version of dataset (V2) to train the machine learning models selected by p-values.

Features	p-value
Age	0.2329
Smoking status	0.2898
Head and neck surgery	0.3086
Radiotherapy prescription dose (Gy)	0.2339
Cancer treatment modality	0.1247
Histopathological differentiation	0.1084
Tumor stage	0.0290

Presence of oral cancer lesion	0.3296
Tumor location	0.3278

**Threshold (α) empirically settled to 0.34*

Machine learning models' performances

Once the dataset class (OM) distribution is nearly balanced, with the majority class representing 55%, the greater the accuracy results are, the better the learning process is. Therefore, only those results greater than 55% are considered relevant in our study. The most significant results are present in **table 3**.

V1 – all features

The first version of ML models (V1) considered all patients' features. No relevant results were achieved. The closest performance was achieved with DT, with 52% accuracy, 42% sensitivity, 60% specificity, 50% F1-score, and 0.51 AUC.

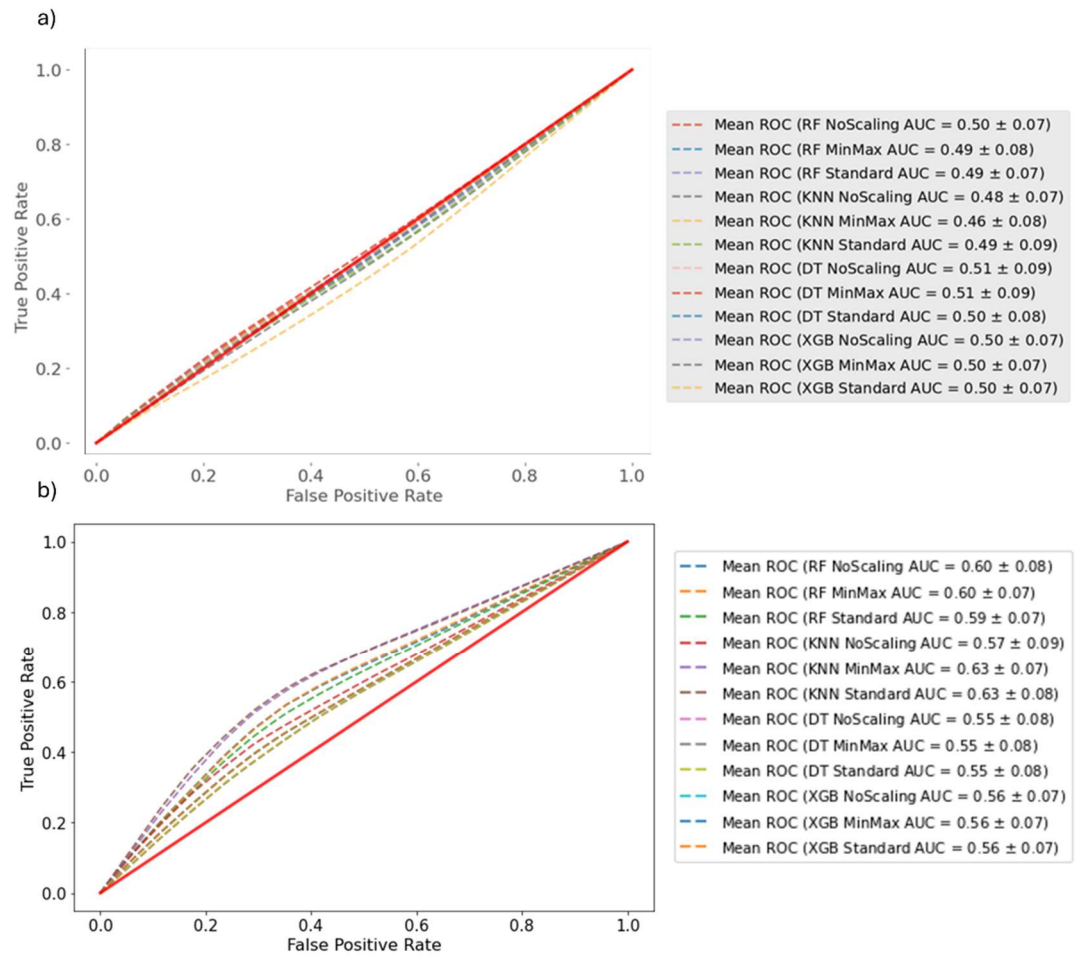
V2 – selected features

After feature selection in the second version of ML models (V2), improvement of the model was observed. Relevant results were achieved with KNN, RF and XGB models with different normalizations. Especially, KNN outperformed other models by achieving 64% accuracy, 58% sensitivity, 68% specificity, 63% F1-score, and 0.63 AUC. The improvement in model performance between V1 and V2 is illustrated by area under de ROC curves (**figure 2**).

Table 3. Models' performance metrics according to normalization strategies (MinMax, NoScaling and standard). ACC: accuracy; F1; ROC: Receiver Operating Characteristic Area Under the Curve; SEN: sensitivity; SPE: specificity.

First Version (V1) - ML models with all attributes considered					
Model	ACC	F1	ROC	SEN	SPE
DT	0.52 +/- 0.08	0.5 +/- 0.09	0.51 +/- 0.09	0.42 +/- 0.18	0.6 +/- 0.14
	0.52 +/- 0.08	0.5 +/- 0.09	0.51 +/- 0.09	0.42 +/- 0.18	0.6 +/- 0.14
	0.51 +/- 0.08	0.49 +/- 0.09	0.5 +/- 0.08	0.41 +/- 0.18	0.59 +/- 0.14
KNN	0.47 +/- 0.08	0.45 +/- 0.09	0.46 +/- 0.08	0.36 +/- 0.16	0.57 +/- 0.14
	0.49 +/- 0.07	0.48 +/- 0.08	0.48 +/- 0.07	0.4 +/- 0.12	0.56 +/- 0.12
	0.5 +/- 0.09	0.48 +/- 0.09	0.49 +/- 0.09	0.4 +/- 0.15	0.58 +/- 0.16
RF	0.51 +/- 0.08	0.48 +/- 0.08	0.49 +/- 0.08	0.35 +/- 0.13	0.64 +/- 0.14
	0.52 +/- 0.07	0.49 +/- 0.07	0.5 +/- 0.07	0.36 +/- 0.12	0.65 +/- 0.14
	0.51 +/- 0.08	0.48 +/- 0.08	0.49 +/- 0.07	0.36 +/- 0.13	0.63 +/- 0.14
XGB	0.51 +/- 0.07	0.49 +/- 0.07	0.5 +/- 0.07	0.39 +/- 0.12	0.6 +/- 0.12
	0.51 +/- 0.07	0.49 +/- 0.07	0.5 +/- 0.07	0.39 +/- 0.13	0.61 +/- 0.11
	0.51 +/- 0.07	0.49 +/- 0.07	0.5 +/- 0.07	0.4 +/- 0.13	0.61 +/- 0.11
Second Version (V2) - ML models with feature selection					
Model	ACC	F1	ROC	SEN	SPE
DT	0.55 +/- 0.08	0.54 +/- 0.09	0.55 +/- 0.08	0.52 +/- 0.15	0.58 +/- 0.13
	0.55 +/- 0.08	0.54 +/- 0.09	0.55 +/- 0.08	0.52 +/- 0.15	0.58 +/- 0.13
	0.55 +/- 0.08	0.54 +/- 0.09	0.55 +/- 0.08	0.52 +/- 0.15	0.58 +/- 0.13
KNN	0.63 +/- 0.07	0.62 +/- 0.08	0.63 +/- 0.08	0.58 +/- 0.14	0.67 +/- 0.11
	0.58 +/- 0.09	0.57 +/- 0.09	0.57 +/- 0.09	0.49 +/- 0.13	0.66 +/- 0.14
	0.64 +/- 0.08	0.63 +/- 0.08	0.63 +/- 0.08	0.58 +/- 0.12	0.68 +/- 0.12
RF	0.61 +/- 0.07	0.6 +/- 0.07	0.6 +/- 0.07	0.54 +/- 0.14	0.66 +/- 0.12
	0.61 +/- 0.08	0.6 +/- 0.08	0.6 +/- 0.08	0.54 +/- 0.13	0.66 +/- 0.13
	0.6 +/- 0.08	0.58 +/- 0.08	0.59 +/- 0.08	0.53 +/- 0.14	0.66 +/- 0.14
XGB	0.57 +/- 0.07	0.55 +/- 0.07	0.56 +/- 0.07	0.46 +/- 0.13	0.66 +/- 0.12
	0.57 +/- 0.07	0.55 +/- 0.07	0.56 +/- 0.07	0.46 +/- 0.13	0.66 +/- 0.12
	0.57 +/- 0.07	0.55 +/- 0.07	0.56 +/- 0.07	0.46 +/- 0.13	0.65 +/- 0.12

Figure 2. Area under the ROC curve of the machine learning models evaluated. a) Version 1 models (V1) and b) Version 2 models (V2). The curve position indicates the test's accuracy, curves closer to the true positive rate, upper left corner shows better results.



Discussion

Given the complexity of OM risk prediction, the present study explored an ML approach to predict OM in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma patients submitted to RT. The performance of ML models in predicting OM risk demonstrated promising results. This suggests that head and neck cancer toxicities are potential candidates for ML studies and clinical integration of prediction models [25]. However, some challenges, especially data-related acquisition, quality and standardization need to be addressed.

In this ML project, the initial dataset comprised the most extensive set of baseline clinical features, available from the patient sample, to train the first version of ML models. However, this did not yield significant and relevant results. Generally, an abundant supply of data is crucial for implementing ML, and it is expected that the provision of more data to an algorithm would improve accuracy [16]. However, incorporating too many variables can distort patterns, overwhelm the algorithm, and hinder its performance, a phenomenon known as the "curse of dimensionality" [14].

To test this possibility, a second version (V2) of the dataset was created through feature selection. This additional preprocessing analysis improved the ML models, meaning that using a specific set of features, which were considered to have a stronger association with OM, resulted in better ML performance. The preprocessing step is the first step in any ML project and is widely considered crucial for prediction performance. This step prepares the raw data not only in terms of quality but also in the usefulness of the information. It involves removing noise, outliers, missing or duplicate data, and data that is biased or unrepresentative of the results [13, 26]. Different methods can be used for feature selection and there is no absolute rule about the minimum or maximum number of features selected [27].

Based on their relevance to the endpoint (OM), as determined by the chi-square test, the most relevant features included in this project were radiotherapy prescription dose, cancer treatment modality, histopathological differentiation, tumor staging, smoking status, and age. This selection aligns with previous prediction studies, particularly a systematic review conducted by the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), which also highlighted these features as key predictors of OM [7, 28].

The primary aim of this project was to explore ML model for OM prediction based solely on baseline clinical features. This prediction model would enable clinicians to predict the risk of OM before the contouring or commencement of RT. This approach can be valuable for treatment decision-making, guiding supportive care protocols, facilitating case discussions, and testing different treatment scenarios (e.g., with or without chemotherapy and/or surgery, varying RT doses) [3]. It can also help avoid treatment modifications after the delineation of RT treatment or during its course and allow explore effective preventive methods [3, 29].

While the general RT prescription dose is already meaningful in predicting OM risk, dose-volume data should be analyzed more thoroughly, as it represents one of the most important features for OM in this patient population [7, 29]. A recent ML study predicting OM severity, has shown promising potential results with the inclusion of radiomic, dosimetric and clinical data as integrated features [30]. This study considered the oral mucosa structure dosimetrically as one single structure. As future insights, the inclusion of dosimetric and radiomic predictors in a ML model could improve accuracy, not only because dose significantly impacts OM risk, particularly OM severity, but also it can extract as much and meaningful hidden data as possible [31]. A segmentation of the oral mucosa in different structures is suggested for better understanding of subgroup analysis.

Further, as risk factors are associated with treatment, patient and tumor, an ideal ML model could comprise a broad and more complex analysis. Conceptually including not only radiomics, dosimetrics and clinical, but also, integrate genetic and microenvironment data. Despite those two last ones appearing infrequent and not yet consolidated to head and neck toxicity prediction, it could uncover new insights and dynamics [3, 25].

Although no data augmentation strategy to train the models was needed, one of the main limitations of this study was the sample size. Sample size estimation is a major limitation in most ML studies. There is no fixed number or way to calculate the ideal sample size, ML models projects for head and neck cancer toxicities samples range from 37 to 2121 [17, 25].

Future Insights

ML offers significant potential to improve OM prediction. To further enhance prediction performance, validation of the current best-performing ML model on larger and/or more diverse data sets are suggested to ensure generalizability and robustness. Additionally, since radiotherapy-induced OM is closely linked to dose distribution in the oral cavity, incorporating detailed dosimetric parameters, such as mean dose (Dmean), maximum dose (Dmax) and dose-volume metrics, could refine the prediction accuracy. Finally, an integrated model that combines clinical, dosimetrics and radiomic data should be explored. Comparative analyses of these integrated models are crucial to evaluating the added value of incorporating such multidimensional features into ML predictions.

Conclusion

This is the first study to test ML models for OM risk prediction using baseline clinical features. Model improvement was observed after feature selection, so, careful consideration should be direct to the data pre-processing step. KNN model outperformed other models, achieving 64% accuracy, 58% sensitivity, 68% specificity, 63% F1-score, and 0.63 AUC. This study highlights the potential of a ML based prediction model for OM. Improving the ML model, should allow assessing the risk of OM in head and neck cancer patients submitted to RT, guide supportive care to minimize OM risk and its impact on overall health and quality of life.

References

1. Liu Z, Huang L, Wang H, Shi Z, Huang Y, Liang L, Wang R, Hu K (2022) Predicting nomogram for severe oral mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma during intensity-modulated radiation therapy: A retrospective cohort study. *Curr Oncol* 30(1):219-232. <https://doi.org/10.3390/curroncol30010017>
2. Peterson DE, Lalla RV (2010) Oral mucositis: The new paradigms. *Curr Opin Oncol* 22(4):318-322. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833a9fab>
3. Sonis ST (2022) Precision medicine for risk prediction of oral complications of cancer therapy - The example of oral mucositis in patients receiving radiation therapy for cancers of the head and neck. *Front Oral Health* 3:917860. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.917860>
4. de Farias Gabriel A, Silveira FM, Curra M, Schuch LF, Wagner VP, Martins MAT, da Silveira Matte U, Siebert M, Botton MR, Brunetto AT, Gregianin LJ, Martins MD (2022) Risk factors associated with the development of oral mucositis in pediatric oncology patients: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 28(4):1068-1084. <https://doi.org/10.1111/odi.13863>
5. Bohr A, Memarzadeh K (2020) The rise of artificial intelligence in healthcare applications. *Artif Intell Healthc* 25-60. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818438-7.00002-2>
6. Harris J, Purssell E, Ream E, Jones A, Armes J, Cornelius V (2020) How to develop statistical predictive risk models in oncology nursing to enhance psychosocial and supportive care. *Semin Oncol Nurs* 36(6):151089. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2020.151089>
7. Wardill HR, Sonis ST, Blijlevens NMA, Van Sebille YZA, Ciorba MA, Loeffen EAH, Cheng KKF, Bossi P, Porcello L, Castillo DA, Elad S, Bowen JM. (2020) Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: A systematic review of current evidence and call to action. *Support Care Cancer* 28:5059-5073. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05579-7>
8. Mitchell TM (1997) *Machine learning*. McGraw-Hill, New York.
9. Bishop CM (2006) *Pattern recognition and machine learning*. Springer.
10. Araújo ALD, da Silva VM, Kudo MS, de Souza ESC, Saldivia-Siracusa C, Giraldo-Roldán D, Lopes MA, Vargas PA, Khurram SA, Pearson AT, Kowalski LP, de Carvalho ACPLF, Santos-Silva AR, Moraes MC (2023) *Machine learning concepts*

- applied to oral pathology and oral medicine: A convolutional neural networks' approach. *J Oral Pathol Med* 52(2):109-118. <https://doi.org/10.1111/jop.13397>
11. de Souza LL, Fonseca FP, Araújo ALD, Lopes MA, Vargas PA, Khurram SA, Kowalski LP, Dos Santos HT, Warnakulasuriya S, Dolezal J, Pearson AT, Santos-Silva AR (2023) Machine learning for detection and classification of oral potentially malignant disorders: A conceptual review. *J Oral Pathol Med* 52(3):197-205. <https://doi.org/10.1111/jop.13414>
 12. Chinnery T, Arifin A, Tay KY, Leung A, Nichols AC, Palma DA, Mattonen SA, Lang P. (2021) Utilizing artificial intelligence for head and neck cancer outcomes prediction from imaging. *Can Assoc Radiol J* 72(1):73-85. <https://doi.org/10.1177/0846537120942134>
 13. Jamin A, Abraham P, Humeau-Heurtier A (2021) Machine learning for predictive data analytics in medicine: A review illustrated by cardiovascular and nuclear medicine examples. *Clin Physiol Funct Imaging* 41(2):113-127. <https://doi.org/10.1111/cpf.12686>
 14. Handelman GS, Kok HK, Chandra RV, Razavi AH, Lee MJ, Asadi H (2018) eDoctor: Machine learning and the future of medicine. *J Intern Med* 284(6):603-619. <https://doi.org/10.1111/joim.12822>
 15. D'Amore B, Smolinski-Zhao S, Daye D, Uppot RN. (2021) Role of machine learning and artificial intelligence in interventional oncology. *Curr Oncol Rep* 23:70. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01054-6>
 16. Patil S, Albogami S, Hosmani J, Mujoo S, Kamil MA, Mansour MA, Abdul HN, Bhandi S, Ahmed SSSJ (2022) Artificial intelligence in the diagnosis of oral diseases: Applications and pitfalls. *Diagnostics (Basel)* 12(5):1029. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051029>
 17. Araújo ALD, Moraes MC, Pérez-de-Oliveira ME, Silva VMD, Saldivia-Siracusa C, Pedrosa CM, Lopes MA, Vargas PA, Kochanny S, Pearson A, Khurram SA, Kowalski LP, Migliorati CA, Santos-Silva AR (2023) Machine learning for the prediction of toxicities from head and neck cancer treatment: A systematic review with meta-analysis. *Oral Oncol* 140:106386. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2023.106386>
 18. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CW (2017) TNM classification of malignant tumours, 8th edition. Wiley.

19. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. (2015) Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *BMJ* 7;350:g7594. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7594>
20. Ying X (2019) An overview of overfitting and its solutions. *J Phys Conf Ser* 1168(2):022022. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1168/2/022022>
21. Breiman L, Friedman J, Olshen R, Stone C (1984) *Classification and regression trees*. Taylor & Francis, New York.
22. Schölkopf B, Smola AJ, Bach F (2002) *Learning with kernels: Support vector machines, regularization, optimization, and beyond*. MIT Press.
23. Breiman L (2001) Random forests. *Mach Learn* 45(1):5-32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
24. Fawcett T (2006) An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognit Lett* 27(8):861-874. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010>
25. Isaksson LJ, Pepa M, Zaffaroni M, Marvaso G, Alterio D, Volpe S, Corrao G, Augugliaro M, Starzyńska A, Leonardi MC, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA (2020) Machine learning-based models for prediction of toxicity outcomes in radiotherapy. *Front Oncol* 10:790. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00790>
26. Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP, Karamouzis MV, Fotiadis DI (2014) Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Comput Struct Biotechnol J* 13:8-17. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2014.11.005>
27. Zhang YP, Zhang XY, Cheng YT, Li B, Teng XZ, Zhang J, Lam S, Zhou T, Ma ZR, Sheng JB, Tam VCW, Lee SWY, Ge H, Cai J (2023) Artificial intelligence-driven radiomics study in cancer: The role of feature engineering and modeling. *Military Med Res* 10(1):22. <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00458-8>
28. Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T (2017) Radiation-induced oral mucositis. *Front Oncol* 7:89. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00089>
29. Li PJ, Li KX, Jin T, Lin HM, Fang JB, Yang SY, Shen W, Chen J, Zhang J, Chen XZ, Chen M, Chen YY (2020) Predictive model and precaution for oral mucositis during chemo-radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients. *Front Oncol* 10:596822. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.596822>
30. Agheli R, Siavashpour Z, Reiazi R, Azghandi S, Cheraghi S, Paydar R (2024) Predicting severe radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients using integrated baseline CT radiomic, dosimetry, and clinical features: A machine

learning approach. Heliyon 10(3):e24866.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24866>

31. Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö (2019) Radiomics with artificial intelligence: A practical guide for beginners. Diagn Interv Radiol 25(6):485-495.
<https://doi.org/10.5152/dir.2019.19321>

Capítulo 2 – artigo será submetido ao periódico *Radiotherapy & Oncology*

TÍTULO: The Impact of Dosimetric Distribution on Oral Mucositis in Head and Neck Radiotherapy: A Dose-Response Analysis of Potential Organs at Risk

Abstract

Background and purpose: Oral mucositis (OM) is a common, debilitating side effect of head and neck radiotherapy (RT). Despite advances in conformational RT, high doses needed for tumor control can lead to significant toxicity. A detailed dose-response analysis of individual organs at risk (OARs) may help establish dose constraints to improve patient outcomes. This study investigates the impact of dose distribution on OM development and explores potential OARs associated with OM.

Materials and methods: Patients receiving curative head and neck RT (50–70 Gy) with prior dental oncology clearance were assessed daily for OM (CTCAE-NCI 5.0). Dosimetric analysis was performed after the completion of RT by reviewing the treatment plans. Potential OARs for OM were identified (soft palate, hard palate, oral tongue, floor of the mouth, lips, buccal mucosa). Dose-volume histograms were generated for OM onset and final RT sessions, comparing Dmean and Dmax to OM severity and anatomical distribution.

Results: A total of 57 patients were included, with 82.4% developing OM. Significant dosimetric differences were observed across all OARs except for the upper lip. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis identified a Dmean cutoff of 48.4 Gy for the oral tongue (92% accuracy, 96% specificity, 78% sensitivity). Additionally, each incremental 1 Gy increase in dose to the OARs was associated with a 1% higher risk of OM.

Conclusion: OM is a dose-limiting toxicity in head and neck RT. This study is the first to segment and analyze dosimetry for individual OARs, revealing a Dmean of 48.4 Gy to the oral tongue as a threshold for increased OM risk. The findings emphasize the need for standardized OAR delineation to optimize RT planning and reduce OM incidence.

Key-words: Head and neck radiotherapy, dosimetry, dose-volume parameters, oral mucositis, organs at risk

Introduction

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a prevalent malignancy worldwide (Barsouk et al., 2023). Its treatment is complex and depends on tumor staging, location, and proximity to critical anatomical structures. Surgery and radiotherapy (RT), alone

or in combination with chemotherapy, are the primary treatment modalities (Arboleda et al., 2023). RT remains a standard approach, particularly for locally advanced tumors, but presents significant challenges (Anderson et al., 2021). While high RT doses are essential for curative intent and improved survival, they also cause damage to adjacent tissues, leading to severe side effects, increased morbidity, reduced quality of life, and economic burden.

Oral mucositis (OM) remains the most common and debilitating oral and oropharyngeal side effect of RT. OM risk is multifactorial, influenced by patient, tumor, and treatment-related factors, with strong evidence supporting the impact of treatment variables (Wardill et al., 2019; Sonis, 2022). RT advances with conformational therapy allowed treatment optimization while minimizing toxicities, especially due to limiting dose exposure to structures near to the target treatment volume, so called, organs at risk (OARs). OARs analysis is crucial for understanding dosimetry and its relationship to treatment-related side effects, including OM (Brouwer et al., 2015; Ahervo et al., 2023).

In addition to the limited availability of studies on dosimetry associated with OM, dose analysis is often performed by considering the oral cavity as a single organ at risk (OAR) (Brodin and Tomé, 2018). However, in the HNSCC setting, the oral cavity is frequently included in or adjacent to the treatment target volume, which can complicate data interpretation and lead to inconsistent dose-effect relationships. Given the complexity and clinical implications of OM, a better understanding of the dose-response relationship across different oral mucosa structures could help define critical OARs and support the implementation of dose constraints (Yahya et al., 2016; de Felice and Tomboli, 2018).

This study aims to evaluate the impact of radiation dose distribution to the oral and oropharyngeal mucosa on the development of oral mucositis (OM) in patients with HNSCC undergoing RT. Additionally, explore potential OARs associated with OM.

Materials and methods

Ethics and declarations

This is a prospective cohort study, conducted at the Cancer Center of the Hospital Santa Izabel, Salvador, Brazil. Ethical approval was obtained from the National Human Research Ethics Committee of the Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia - Prof Dr Celso Figueirôa (CAAE: 53395221.0.0000.5520). The study was conducted following the *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)* (von Elm et

al., 2007). All participants provided written informed consent, and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Patients

Patients diagnosed with squamous cell carcinoma of the head and neck, including oral, oropharyngeal, nasopharyngeal, and laryngeal cancers, who were scheduled to receive a curative RT protocol (50–70 Gy), delivered in daily sessions, 5 sessions per week, either as a standalone treatment or in combination with chemotherapy and/or previous head and neck surgery, and who were over 18 years of age, were included in the study.

All included patients were submitted to a dental oncology clearance prior to the initiation of RT and received basic oral care instructions. As part of the preventive care protocol for patients undergoing head and neck RT, participants received daily prophylactic photobiomodulation (PBM) therapy for five consecutive days per week (Monday to Friday), from the first to the last day of RT (PBM protocol details are provided in Supplementary Table 1). PBM is a standard of care recommended for the prevention of oral mucositis by the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (Zadik et al., 2019), as well as by the World Association for Photobiomodulation Therapy (WALT) (Robijns et al., 2022).

Patients were excluded if they received less than 50 Gy or did not complete RT, had a diagnosis other than squamous cell carcinoma, did not provide informed consent, requested to withdraw from the study, or declined to adhere to the basic oral care protocol and PBM therapy.

Radiation planning and treatment

RT planning was based on computed tomography imaging (Aria RadOnc, version 15.6.8, mMLC). For image acquisition, patients were immobilized in the supine position using a fixation mask, with radiological contrast, and a slice thickness of 3 mm. Contouring and planning were performed in accordance with international consensus guidelines (Brouwer et al., 2015; Grégoire et al., 2018). All treatments were planned for the VMAT technique, with target volumes calculated either in an integrated manner (Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy – SMART) or in different phases, depending on individual requirements as determined by the radiation oncologist and medical physics team.

Treatments were delivered using the Trilogy dual-energy linear accelerator (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) with Eclipse TPS for dose calculation (version 15.6, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). The Anisotropic Analytical Algorithm (version 15.6.05) with heterogeneity correction was used. Patient-specific quality control (QC) was performed before

the start of treatment or, at the latest, within the first three days of treatment. Positioning control images were acquired using the IGRT (Image-Guided Radiotherapy) technique with Cone-Beam CT (3D imaging). Images were obtained daily for the first five sessions and then weekly unless more frequent imaging was required, as determined by the medical team and medical physicist. Systematic radiation dosimetry and therapy machine output checks were performed monthly based on the International Atomic Energy Agency (IAEA TRS398), additionally quality assurance followed the Radiotherapy Quality Program (PQRT/INCA).

Patients were treated according to institutional guidelines aligned with ASTRO and EORTC standards (Gregoire et al., 2018). Treatment planning followed strict criteria, integrating radioanatomical knowledge, staging, lymph node involvement, primary tumor location, and paraclinical examinations.

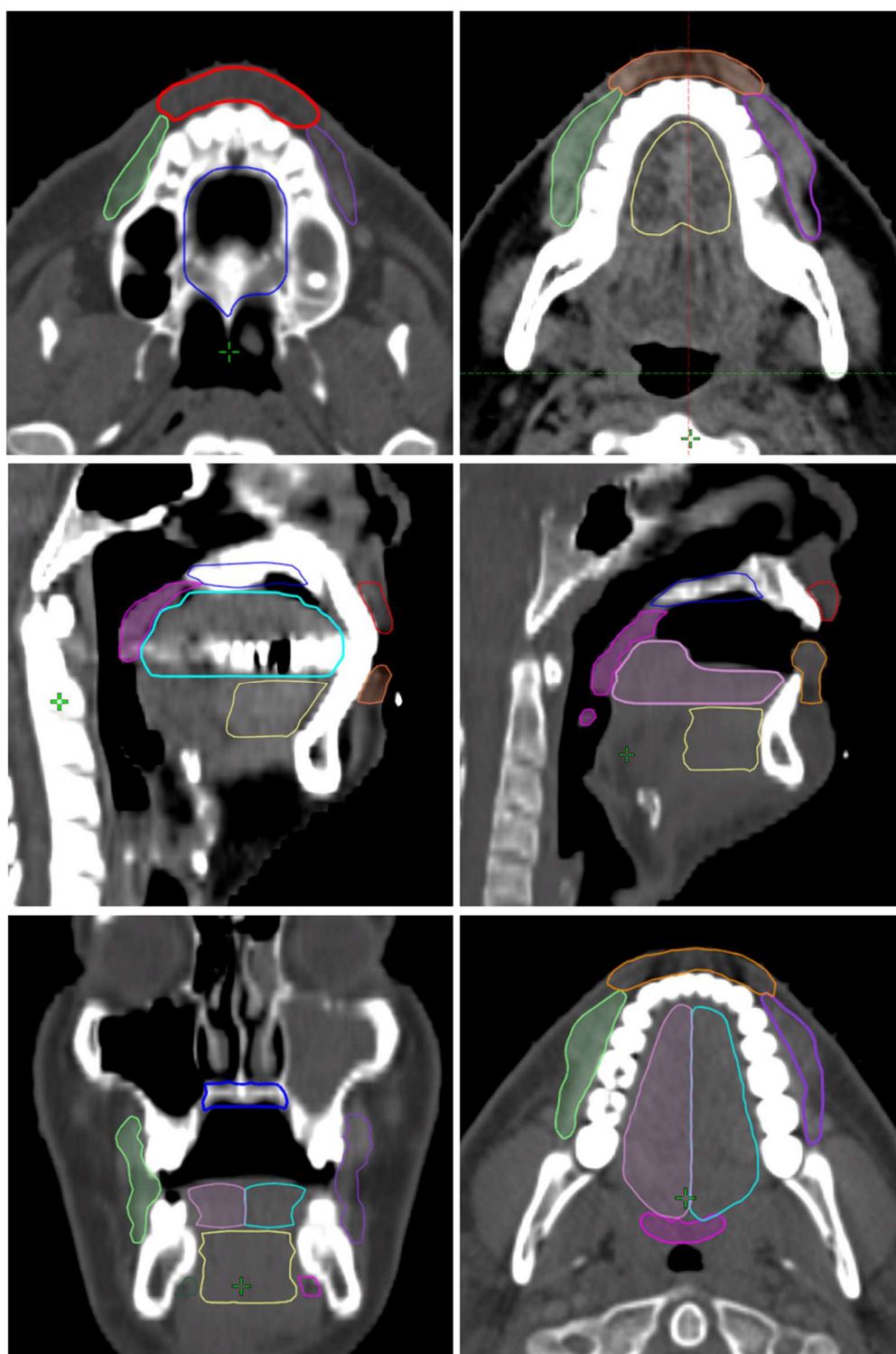
Oral mucositis assessment

All patients were evaluated daily by an oral medicine specialist for the presence, location, distribution and severity of OM following the *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI, version 5.0, 2017). To avoid bias of clinical examination, the onset of OM was considered when patients presented grade 2 or higher. The session and anatomical location of OM onset was registered. The highest grade of severity was considered as reference. If necessary, therapeutic intervention was prescribed, following the multidisciplinary institutional protocol. OM related pain based on patient reported evaluation (visual analogue scale – VAS) was also recorded.

Delineation of OM-OARs and dosimetry

Dosimetric data was obtained after the completion of RT by reviewing treatment TC plans. Nine distinct domains were identified as potential OARs for OM, referred as OM-OARS, and segmented as follow: the soft palate, hard palate, oral tongue (left and right), floor of the mouth, lips (upper and lower), buccal mucosa (left and right). Contouring of all analyzed OM-OARs was carried out based on published guidelines (van de Water et al., 2009; Christianen et al., 2011; Brower et al., 2015) and adapt according to clinical relevance to OM. Hard tissues, such as teeth and mandible and maxilla bones, were subtracted from the oral and oropharyngeal mucosa delineation, and were not considered for the purpose of this analysis. The CT-based delineations of OM-OARs examples are represented in **Figure 1**. The OM-OARs structures were contoured in Eclipse software (version 15.6, manufacturer Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), identified as research OARs.

Figure 1. Delineation of potential organs at risk (OARs) related to oral mucositis (OM). The soft palate (pink), hard palate (blue), right oral tongue (pale pink), left oral tongue (pale blue), right buccal mucosa (green), left buccal mucosa (purple), floor of the mouth (yellow), upper lip (red), and lower lip (orange) are highlighted. Additionally, sagittal slice examples are shown for patients with and without an oral stent.



Dose-volume histograms (DVHs) were generated for the OM-OARs for each individual patient. The mean dose (Dmean) and maximum dose (Dmax) were considered as predictive dosimetric parameters. For dose-response analysis, DVHs corresponding to the RT session at which OM first developed (onset), as well as the total RT treatment, final session (final), were

evaluated. Dosimetric OM-OARs data was compared to severity and anatomical location of OM.

To minimize delineation bias, a single investigator was responsible for contouring the anatomical structures, while a second investigator conducted a double-check. Delineation was supervised by an experienced radiation oncologist. Anatomical variations due to tumor involvement or prior surgery were considered, and structure delineations were adjusted accordingly.

Statistical analysis

Study data were collected using REDCap (Research Electronic Data Capture), a secure, web-based platform hosted at Oncoclinicas, designed to support data capture for research studies.

Descriptive analyses were conducted for clinical, demographic, and OM-related variables, presented as absolute (n) and relative (%) frequency distributions. Absence of OM was considered if grade 0 or 1, and presence of OM was considered when grade 2 or higher. To compare outcomes with dose distribution analysis, Mann-Whitney U test, a non-parametric test was used, as the normality assumption was violated. To determine an optimal dose cut-off (Threshold) based on outcomes, a receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to identify the point that maximized sensitivity and specificity.

Logistic regression models were used to assess potential risk factors for OM, with odds ratio (OR) values reported. For multiple models, variables with $p < 0.2$ were selected, and the stepwise method was applied to determine the best-fitting model. In addition to the dose variables, tumor stage, cancer treatment modality, and target treatment area were included as variables in the logistic regression analysis. Their selection was based on previous findings in a similar study population (Kauark-Fontes et al., 2025). A significance level of 5% was adopted. Statistical analyses were performed using IBM SPSS (version 28) and R (version 4.1.3).

Research funding

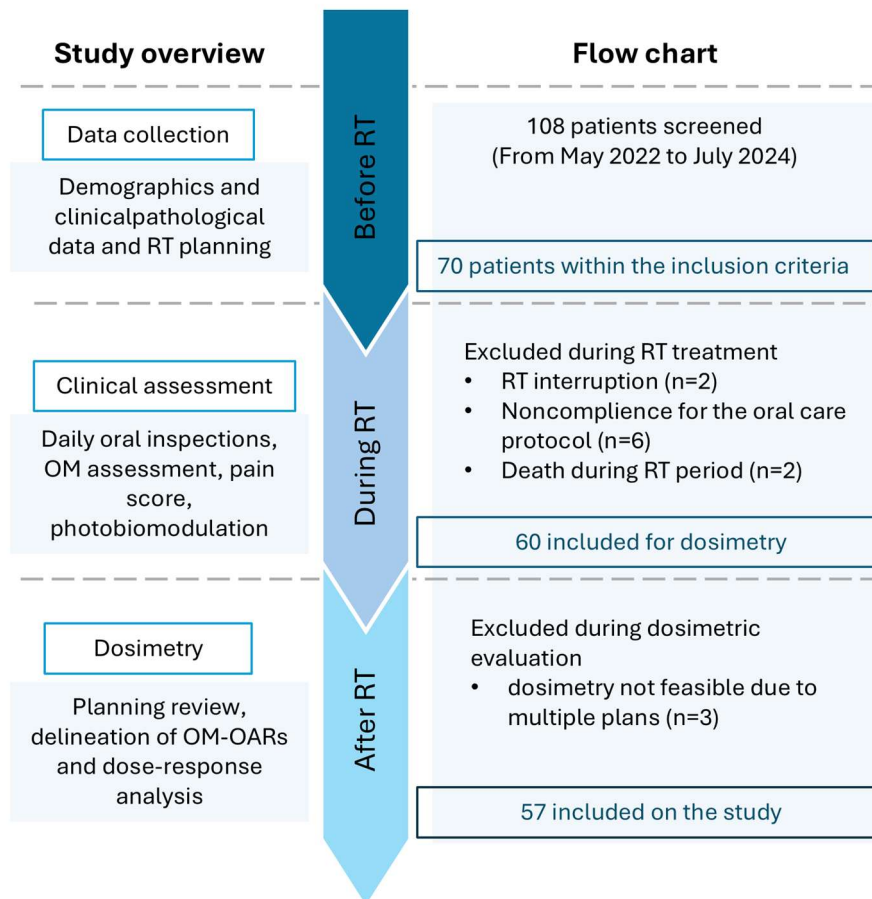
This trial had the financial support of the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) process number 422779/2021-0 and Bahia State Research Foundation (FAPESB) process number 0169/2021.

Results

From May 2022 to July 2024, a total of 108 patients were screened. Of these, 70 met the inclusion criteria and were selected for the study. However, 10 patients were excluded

during RT due to treatment interruption, noncompliance of the oral care protocol, or death. Following treatment completion, 60 patients were included in the dosimetric evaluation. During the dosimetric analysis, three additional patients were excluded due to the infeasibility of RT planning analysis. Ultimately, 57 patients were included in the final dosimetric evaluation. Flow-chart with exclusion reason and the study overview are presented in **figure 2**.

Figure 2. Study overview and flowchart.



Demographics and clinicalpathological data

Among the 57 included patients, the mean age was 62.4 years (± 14.18). The cohort consisted of 73.7% males (n=42) and 26.3% females (n=15). Most patients had comorbidities at the time of RT (61.8%; n=34), were non-smokers (73.6%), and non-drinkers (64.9%). Regarding pathological characteristics, the majority were diagnosed with oropharyngeal tumors with oral extension. The distribution between stages I/II and III/IV was similar. P16 status was positive in 23 patients (40.4%), and chemoradiotherapy was the most common treatment approach. Regarding the RT treatment, the primary target region in most patients was the oropharynx (45.6%), with a prescribed dose of 70 Gy (52.6%). Clinically visible oral lesions were absent in the majority of patients (73.6%). In terms of oral care, all received PBM, and 12

used an oral stent during RT sessions (21.1%). Descriptive demographic and clinicopathological data are available in **Table 1**.

Table 1. Clinical and demographic data

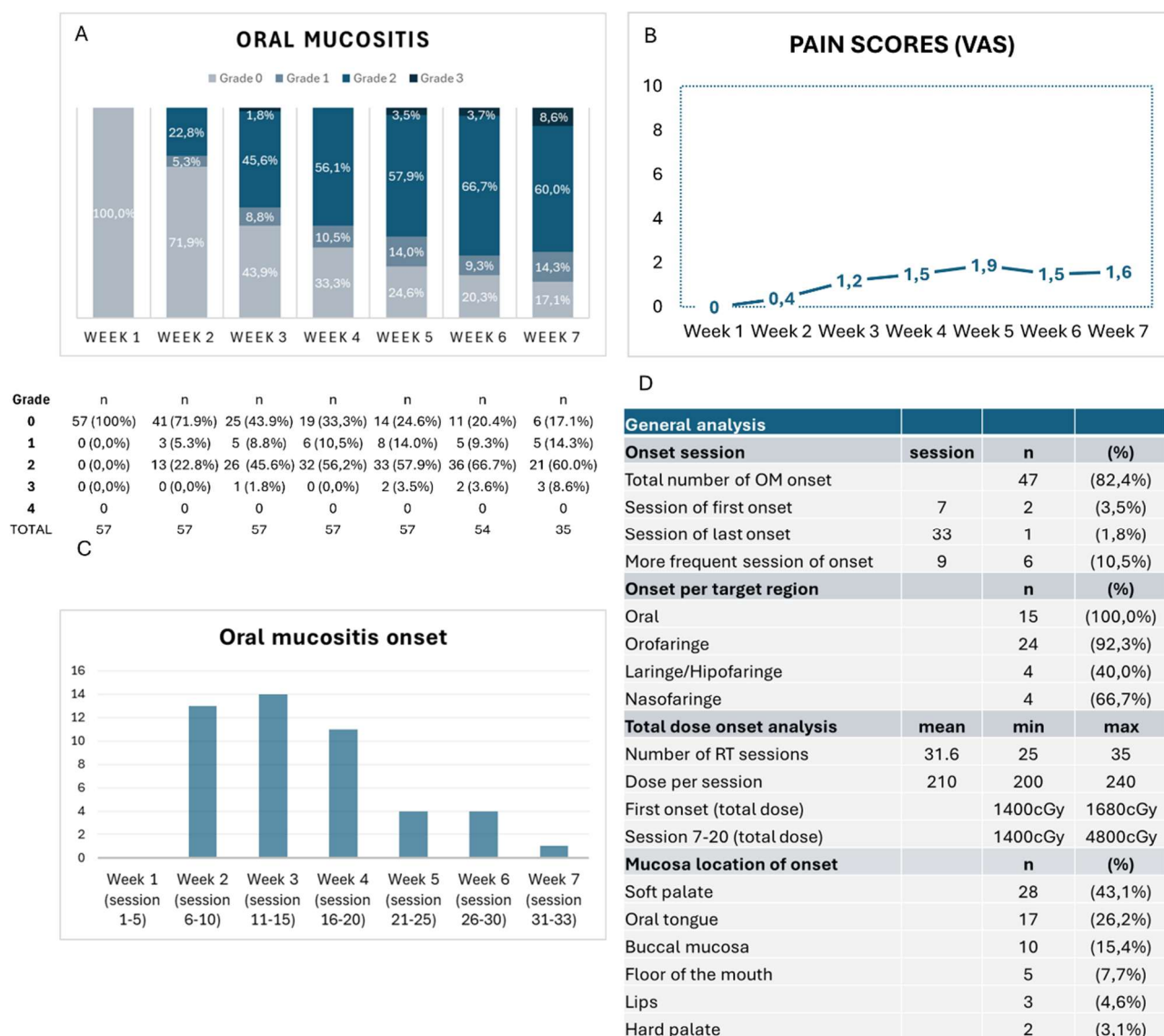
	n	(%)		n	(%)
Total	57	(100,0%)			
Age (years)	mean	SD	p16 status		
Mean +_SD	62.4	(14,18)	Positive	23	(40,4%)
Gender			Negative	10	(17,5%)
Male	42	(73,7%)	Not available	24	(42,1%)
Female	15	(26,3%)	Cancer Treatment		
Comorbidity			Radiotherapy	7	(12,3%)
No	21	(38,2%)	Chemoradiotherapy	24	(42,1%)
Yes	34	(61,8%)	Surgery + Radiotherapy	10	(17,5%)
Smoking satus			Surgery + Chemoradiotherapy	16	(28,1%)
Never smoked	42	(73,6%)	RT target region		
Smoker	3	(5,3%)	Oral	15	(26,4%)
Smoking cessation	12	(21,1%)	Oropharynx	26	(45,6%)
Alcohol consumption			Larynx/Hypopharynx	10	(17,5%)
No	37	(64,9%)	Nasopharynx	6	(10,5%)
Yes- active use	6	(10,5%)	RT prescription dose		
Yes- alcohol withdral	14	(24,6%)	50Gy	1	(1,8%)
CID			60Gy	14	(24,6%)
Base of tongue	1	(1,8%)	66Gy	12	(21,1%)
Tongue	10	(17,5%)	70Gy	30	(52,6%)
Gingiva	3	(5,3%)	Oral cancer lesion		
Palatine tonsil	7	(12,3%)	Not visible	39	(73,6%)
Oropharynx with oral extension	20	(35,1%)	Visible	14	(26,4%)
Nasopharynx	6	(10,5%)	Photobiomodulation		
Larynx	10	(17,5%)	Prophilactic	57	(100,0%)
Tumor Stage			Oral Stent		
I/II	27	(48,3%)	No	45	(78,9%)
III/IV	29	(51,7%)	Yes	12	(21,1%)

Oral mucositis assessment

During RT, 47 (82,4%) patients developed oral or oropharyngeal ulceration due to grade 2 or 3 OM, no case of grade 4 was registered. The first onset of OM was reported as early as session 7, with the latest occurring in session 33. The most common onset was in session 9 (n=6; 10.5%). Weeks 2, 3, and 4 of RT had the highest number of reported onset cases. All patients (100%) whose RT target area included the oral cavity experienced grade 2 or higher OM, whereas those with the larynx as the primary target had a lower incidence (40%). In a general analysis based on cumulative dose, the first onset occurred between 1400 cGy and 1680

cGy. The highest prevalence of OM onset was between session 7 (week 2) and session 20 (end of week 4), with total doses ranging from 1400 cGy (minimum) to 4800 cGy (maximum). Considering the last RT session for each individual case, 40 patients (70.1%) concluded treatment with OM grade 2 or higher. Mean pain score related to OM ranged from 0,4 to 1,9 (VAS). **Figure 3** describes the general OM analysis.

Figure 3: Oral mucositis analysis. A – Weekly oral mucositis assessment according to the National Cancer Institute (NCI, version 5.0; 2017); B – Pain score – Oral mucositis related pain score (VAS - visual analogue scale); C – Oral mucositis onset incidence per week; D – Onset general analysis



Dosimetry of OM-OARs

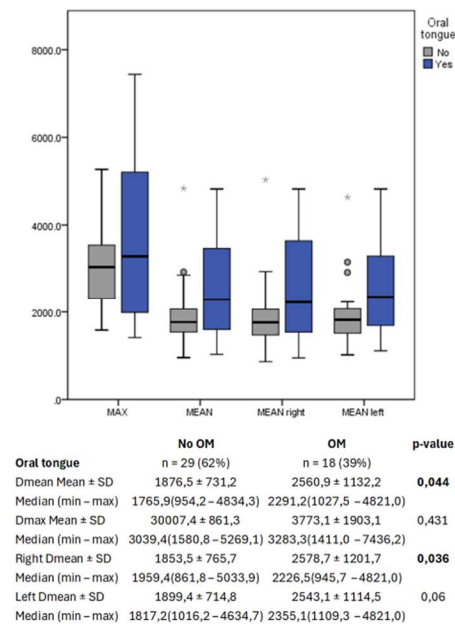
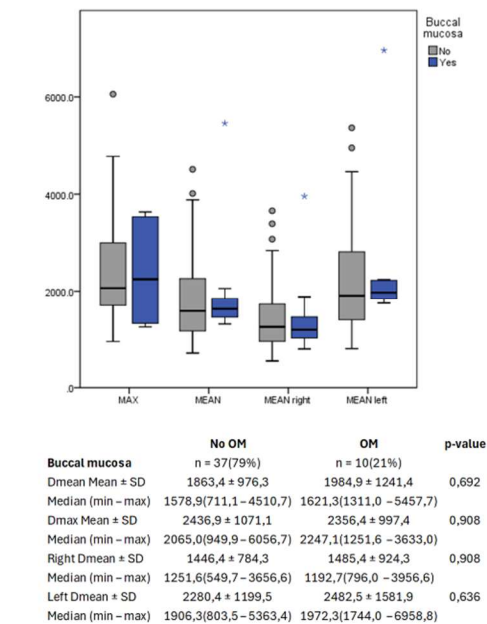
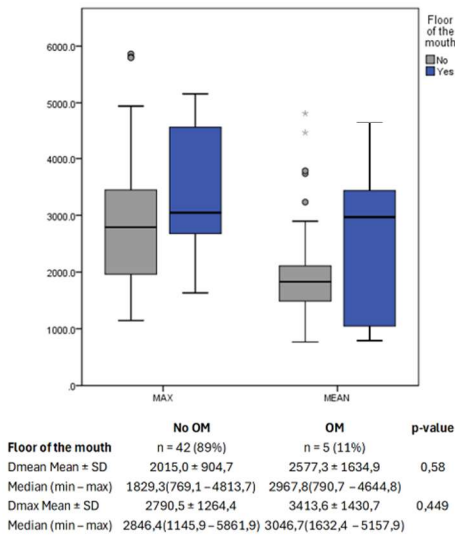
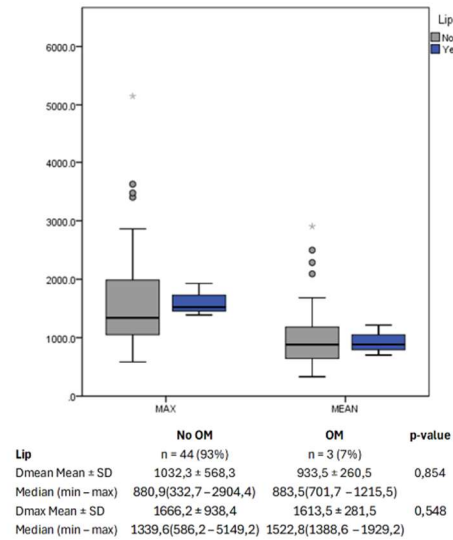
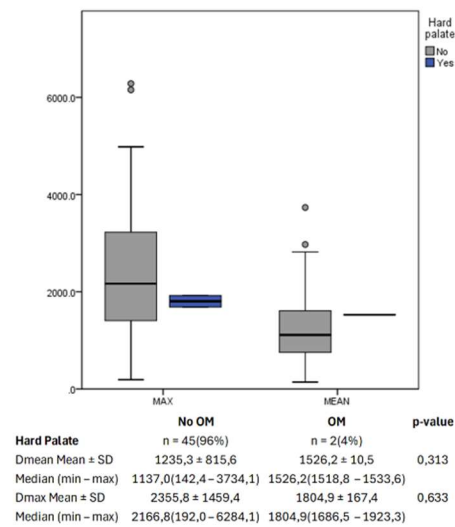
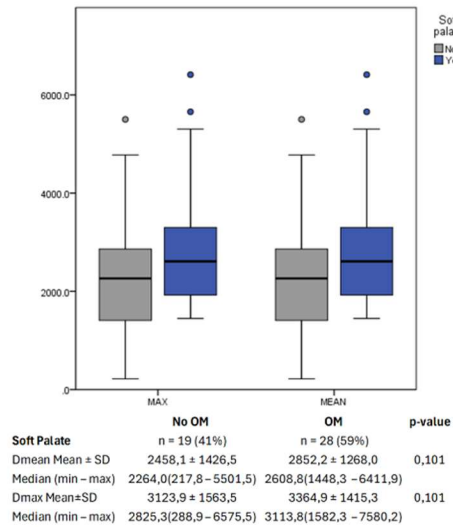
For the dose-response analysis, OM severity and location were compared with dosimetric OM-OARs parameters. The Dmean and Dmax at each OM-OARs were analyzed in relation to OM incidence at the corresponding anatomical locations.

Regarding the OM onset, a statistically significant association was found for the Dmean of the oral tongue (right side and both right and left sides). In the right oral tongue, patients without OM had a Dmean of 1853.5 cGy (± 765.7), whereas those with grade 2 OM had a Dmean of 2578.7 cGy (± 1201.7) ($p = 0.036$). For the oral tongue (left and right), Dmean of 1876,5 ($\pm 714,8$) was found for no OM, and Dmean of 2560,9 ($\pm 1132,2$) for OM ($p = 0,044$). The Dmax of the oral tongue and Dmean and Dmax of the other domains was not correlated with significant p-values for the onset scenario.

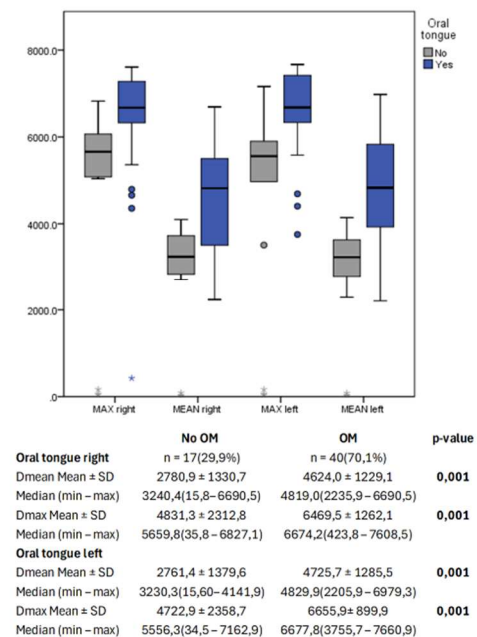
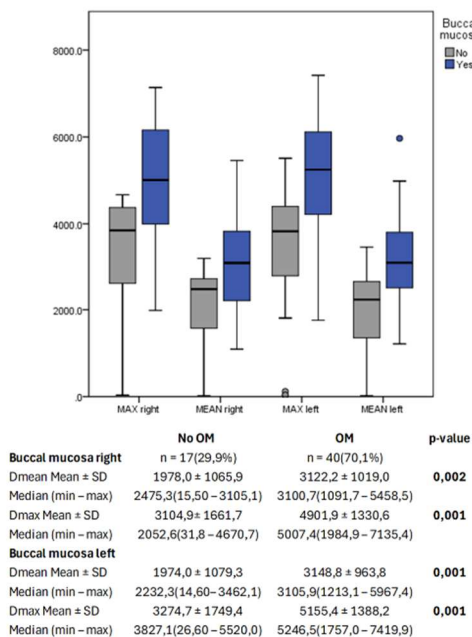
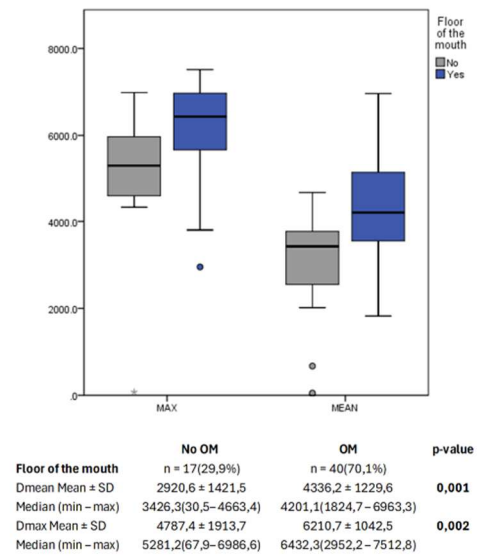
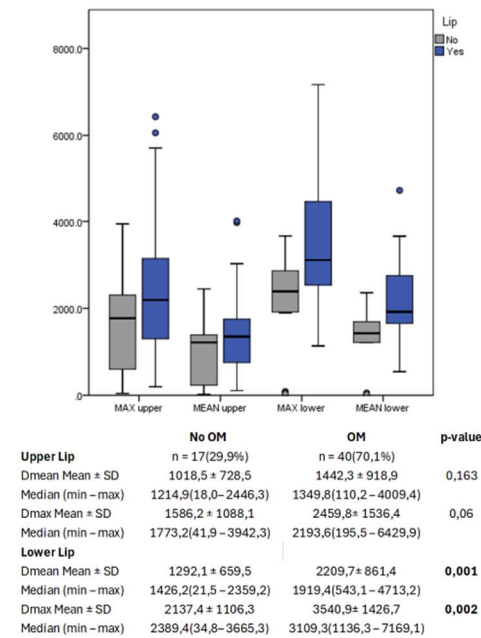
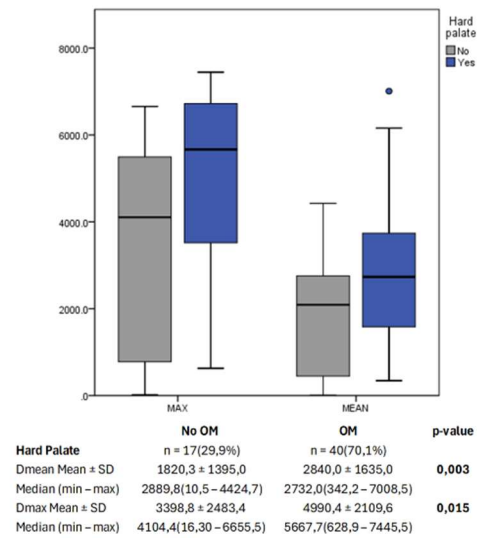
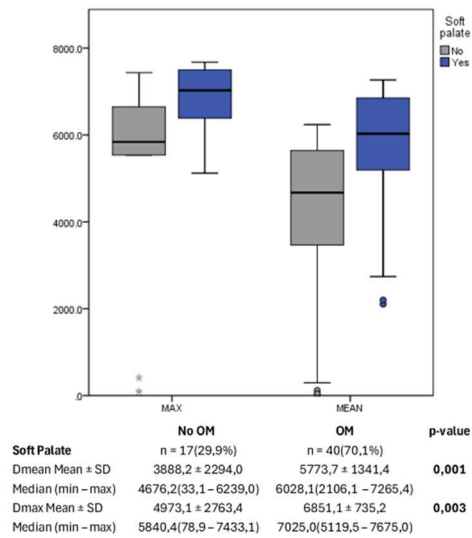
For the total dose-response analysis, statistically significant results for every domain Dmean and Dmax was founded, in exception of the upper lip. Dosimetric differences can be found between patients without oral mucositis and with OM for the soft palate Dmean (3888,2cGY vs 5773,7cGY; $p=0,001$) and Dmax (4973,1cGY vs 6851,1; $p=0,003$); Hard palate Dmean (1820,3 vs 2840,0; $p=0,003$) and Dmax (3398,8 vs 4990,4; $p=0,015$); Buccal mucosa right Dmean (1978,0 vs 3122,2; $p=0,002$) and Dmax (3104,9 vs 4901,9; $p=0,001$); buccal mucosa left Dmean (1974,0 vs 3148,8; $p=0,001$) and Dmax (3274,7 vs 5155,4; $p=0,001$); oral tongue right Dmean (2780,9 vs 4624,0; $p=0,001$) and Dmax (4831,3 vs 6469,5; $p=0,001$); oral tongue left Dmean (2761,4 vs 4725,7; $p=0,001$) and Dmax (4722,9 vs 6655,9; $p=0,001$); lower lip Dmean (1292,1 vs 2209,7; $p=0,001$) and Dmax (2137,4 vs 3540,9; $p=0,002$); floor of the mouth Dmean (2920,6 vs 4336,2; $p=0,001$) and Dmax (4787,4 vs 6210,7; $p=0,002$). Onset and final dosimetric analysis are summarized in **figure 4**.

Figure 4. Dose-response analysis of potential organs at risk for oral mucositis: Dmean and Dmax were compared between patients without (no) and with oral mucositis (yes). A - Onset analysis . B - Final analysis, representing the total cumulative dose. (see next pages)

A - ONSET

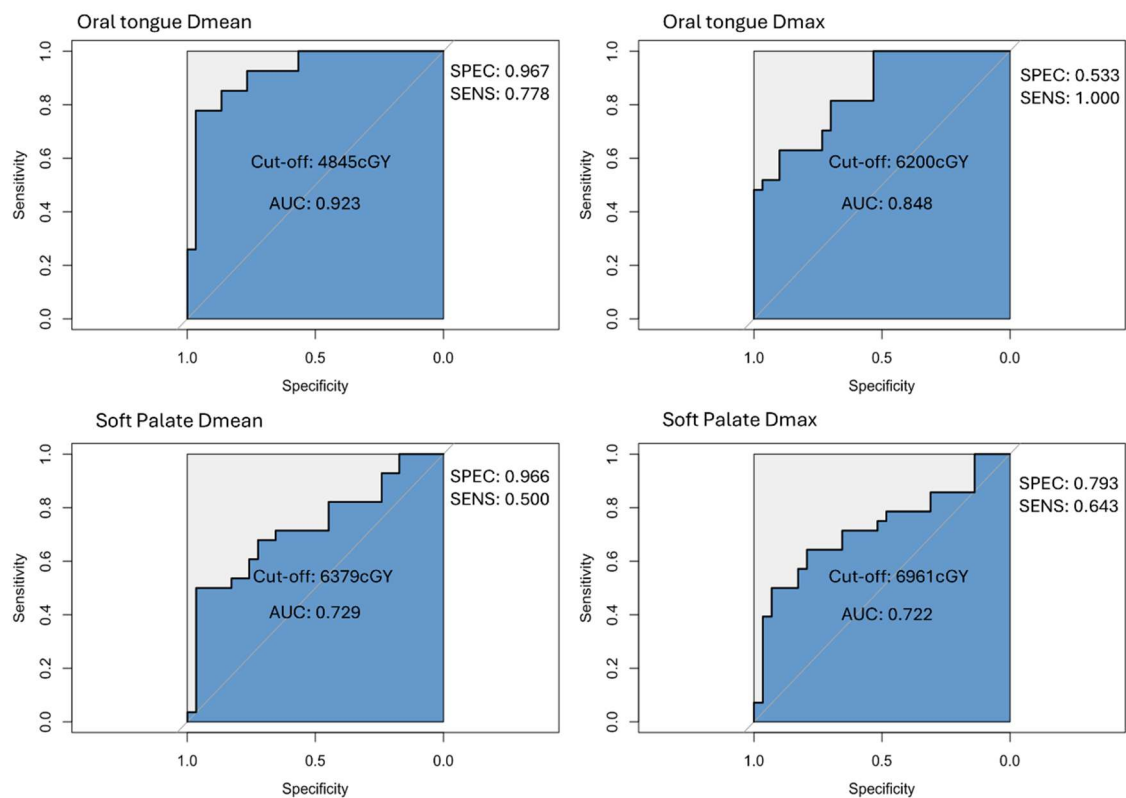


B - Final



ROC curves were generated for the OM-OARs with the highest OM incidence to determine potential dose cut-off values. The analysis focused on the oral tongue (left and right sides) and the soft palate, as they were the most prevalent OM-OARs. The onset dose for patients who developed OM was compared with the final dose for those who did not. For the oral tongue, the Dmean cut-off was 4845 cGy, with 92% accuracy, 96% specificity, and 78% sensitivity for predicting OM occurrence. The Dmax cut-off was 6200 cGy, with 85% accuracy, 54% specificity, and 100% sensitivity. For the soft palate, the Dmean cut-off was 6379 cGy, with 73% accuracy, 96% specificity, and 50% sensitivity. The Dmax cut-off was 6961 cGy, with 72% accuracy, 79% specificity, and 65% sensitivity. **Figure 5** provides the ROC curves.

Figure 5. Receiver operating characteristic (ROC) curve to determinate the optimal dose cut-off (Threshold) of oral tongue and soft palate.



In the univariate regression analysis, several factors including exclusive RT (OR=0.76), doses to the soft palate (Dmean OR=1.001), buccal mucosa right side (Dmean OR=1.001; Dmax OR=1.001), buccal mucosa left side (Dmean OR=1.001; Dmax OR=1.001), oral tongue right side (Dmean OR=1.001; Dmax OR=1.001), oral tongue left side (Dmean OR=1.001; Dmax OR=1.001), inferior lip (Dmean OR=1.001; Dmax OR=1.002), upper lip (Dmax

OR=1.001) and floor of the mouth (Dmean OR=1.001; Dmax OR=1.001) were significantly associated to OM (grade 2 or higher). The target treatment area was excluded from the regression analysis due to high variability in the estimated coefficients, resulting in imprecise confidence intervals that compromised statistical interpretation.

In the multivariate regression, although OR correlations were observed, no statistically significant associations were found. The regression analysis results are presented in **Table 2**.

Table 2. Univariate and multivariate regression analysis used to assess potential risk factors for OM. Dose variables, tumor stage, cancer treatment modality, and target treatment area were included as variables. For multiple models, variables with $p < 0.2$ were selected, and the stepwise method was applied to determine the best-fitting model.

Oral mucositis				
Univariate regression	OR	Confidence interval		
Variable		Lower	Upper	P-value
Tumor Stage				
I/II	1,842	0,562	16,038	0,313
III/IV	1 (ref)			
Cancer Treatment modality				
Radiotherapy	0,76	0,007	0,807	0,033
Chemoradiotherapy	1,727	0,407	7,327	0,458
Surgery + Radiotherapy	4,091	0,402	41,658	0,234
Surgery + Chemoradiotherapy	1 (ref)			
Dosimetry				
Soft palate Dmean	1,001	1,000	1,001	0,003
Soft palate Dmax	1,001	1,000	1,001	0,24
Hard palate Dmean	1,000	1,000	1,001	0,035
Hard palate Dmax	1,000	1,000	1,001	0,022
Buccal mucosa right Dmean	1,001	1,000	1,001	0,003
Buccal mucosa right Dmax	1,001	1,000	1,001	0,003
Buccal mucosa left Dmean	1,001	1,000	1,002	0,003
Buccal mucosa left Dmax	1,001	1,000	1,001	0,002
Oral tongue right Dmean	1,001	1,000	1,001	0,002
Oral tongue right Dmax	1,001	1,000	1,001	0,018
Oral tongue left Dmean	1,001	1,000	1,002	0,001
Oral tongue left Dmax	1,001	1,000	1,002	0,004
Lower lip Dmean	1,001	1,000	1,002	0,005
Lower lip Dmax	1,002	1,000	1,003	0,003
Upper lip Dmean	1,001	1,000	1,001	0,104
Upper lip Dmax	1,001	1,000	1,001	0,047
Floor of the mouth Dmean	1,001	1,000	1,002	0,004
Floor of the mouth Dmax	1,001	1,000	1,001	0,008
Multivariate regression	OR	Confidence interval		
Variable		Lower	Upper	P-value
Radiotherapy	0,305	0,019	4,868	0,401
Chemoradiotherapy	1,19	0,199	7,128	0,849
Surgery + Radiotherapy	21,958	0,635	759,691	0,088
Surgery + Chemoradiotherapy	1			
Hard palate Dmean	1,001	1,000	1,003	0,098
Buccal mucosa right Dmax	1,001	1,000	1,001	0,057
Buccal mucosa left Dmean	1,001	1,000	1,003	0,06
Upper lip Dmean	0,997	0,997	1,000	0,072

Discussion

OM remains a significant toxicity of head and neck RT, treatment related variables, particularly radiation dose are important risk predictors. This study evaluated the correlation between dose distribution to the oral mucosa and OM risk based on potential OARS dose-analysis. (Trazer a importancia clinica, da segmentação para mucosite)

The demographic analysis revealed a predominance of male patients (73.7%) with a mean age of 62.4 years. The oropharynx, including the palatine tonsil and oropharynx with oral extension, was the most common target treatment region (45.6%). Additionally, a significant proportion of patients (40.4%) had a positive p16 status. Consistent with this target population, smoking and alcohol exposure were not predominant in this cohort, indicating a distinct demographic pattern. Human papillomavirus (HPV) has emerged as a major risk factor for HNSCC, with projections suggesting that HPV-positive tumors will surpass tobacco- and alcohol-related cases in the future (Sung et al., 2021; Barsouk et al., 2023). Given the small sample size, this cohort may not fully represent broader epidemiological trends. However, it may reflect a transitional phase in HNSCC, with a mixed population of HPV-positive and HPV-negative tumors. Alternatively, the findings may be influenced by the predominance of oropharyngeal tumors in this study.

Most patients (82.4%) experienced grade 2 or higher OM at some point during radiotherapy. Higher incidences were observed in patients with oral and oropharyngeal tumors compared to those with laryngeal and hypopharyngeal cancers. This aligns with the literature, which reports a higher OM incidence, rates of 85–100%, in oral and oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. And despite OM can also be expected in laryngeal and hypopharyngeal patients, it tends to present at lower incidence and severity (de Pauli Paglioni et al., 2021). These differences are mainly due to variations in dose distribution to the oral cavity, with higher OM rates observed in patients whose treatment targets are within or near the oral cavity (Zhang and D'Souza et al., 2018).

In this study, all patients were treated with the VMAT technique, and except for one patient, all received a prescribed RT dose greater than 60 Gy. The first signs of OM appeared during the second week of RT, with a minimum cumulative dose of 14 Gy. Most OM onsets occurred between sessions 7 and 20, corresponding to a cumulative dose range of 14 to 48 Gy. Although advancements in RT techniques, treatment planning, and dose distribution, particularly with IMRT and VMAT, have been associated with reduced OM severity, the high

cumulative and localized doses required for effective tumor treatment can still induce OM, and its incidence remains high among HNSCC patients (Alterio et al., 2019). The literature correlates early OM onset with a cumulative dose of approximately 10 Gy, typically occurring after the first week of treatment. Additionally, most patients receiving more than 50 Gy to the oral mucosa develop severe OM, with clinical severity directly proportional to the radiation dose administered (Li et al., 2017; Zhang & D'Souza et al., 2018).

It is worth mentioning that all patients in this study received prophylactic PBM, a well-established approach for preventing radiation-induced OM and recommended by international guidelines (Zadik et al., 2019; Robijns et al., 2022). When analyzing OM onset, PBM should be considered a potential source of bias, particularly when comparing results with dosimetric studies where patients did not receive this therapy.

Strong evidence supports PBM's clinical effectiveness in delaying OM onset, reducing its incidence and severity (Kauark-Fontes et al., 2021; Gueiros et al., 2024). Additionally, PBM is associated with OM pain control and reduced pain scores (de Pauli Paglioni et al., 2021; Kauark-Fontes et al., 2021). This was evident in our study, as most patients presented with grade 2 OM and reported consistently low pain levels. Although evaluating the impact of PBM on OM was not the primary objective of this study, we provide details of the PBM protocol in the supplementary material to ensure transparency, facilitate cross-study comparison, and support future standardization efforts.

The dosimetric analysis for OM onset showed a statistically significant result only for the Dmean to the oral tongue. This suggests that OM onset is influenced not only by dose distribution but also by patient- and tumor-related factors. The risk of developing OM is known to be complex, influenced by the interplay of multiple factors that can either amplify or mitigate individual susceptibility (Sonis, 2022). Identifying these risk factors is crucial for defining high-risk profiles and understanding early OM onset. Additionally, final analysis revealed significant association between Dmean and Dmax radiation dose and OM incidence across all studied OM-OARs, except the upper lip. Dose-related variables are the primary determinant of radiation-induced OM, with strong evidence from a systematic review confirming its role as a key risk factor (Wardil et al., 2019).

The univariate regression analysis revealed that patients receiving exclusive RT had a lower risk of developing OM compared to those undergoing combined therapy (surgery and/or chemotherapy). Notably, the analysis demonstrated a clear correlation between OM and radiation dose to the oral and oropharyngeal mucosa, indicating that each incremental 1 Gy

increases the risk of OM by 1%. These findings reinforce that while multiple risk factors influence OM incidence, it remains a dose-limiting toxicity directly linked to cumulative dose to the OARs. Currently, conformational RT lacks mandatory dose constraints for the oral cavity, as existing recommendations are suggested rather than strictly enforced (Liu et al., 2022; Sonis 2022).

The primary goal of dosimetric studies, including this one, is to identify key dose or dose-volume thresholds for toxicities (Li et al., 2017). In this context, the oral tongue emerged as a critical OM-OAR. Despite being the second most common site of OM onset, dosimetric analysis revealed a significant association between oral tongue Dmean and OM onset. Additionally, a dose threshold for the oral tongue was identified: 4845 cGy Dmean (92% accuracy, 96% specificity, 78% sensitivity) and 6200 cGy Dmax (85% accuracy, 54% specificity, 100% sensitivity), suggesting that patients receiving more than 48 Gy to the oral tongue are at higher risk for OM. Another study investigating the tongue mucosal surface contour in HNSCC patients identified a threshold dose of 54.3 Gy for grade 2-3 OM, however treatment was based on carbon ion radiotherapy with a radiation schedule of 64 Gy delivered in 16 fractions over four weeks (Musha et al., 2015). ROC curve was also generated for the soft palate, but the results were less precise than for the oral tongue. Bitz et al. (2024) linked radiation dose to the soft palate with late toxicities, highlighting its importance as an OAR for xerostomia and dysphagia.

Comparing our findings with other dosimetric studies is challenging due to variations in OM-OAR definitions, reported outcomes, and generalized dose constraints. The lack of standardized methods for contouring and dose reporting further complicates comparisons. Most studies focus on a single dosimetric predictor, typically the Dmen to the oral cavity or mucosa, as the critical OAR (Li et al., 2017; Brodin and Tomé, 2018; Bansal et al., 2023). Mazzola et al. (2016) analyzed 50 oral and oropharyngeal cancer patients treated with VMAT and found a significant correlation between $OM \geq \text{grade } 2$ and an oral mucosa Dmean ≥ 50 Gy and Dmax ≥ 60 Gy. Narayan et al. (2008) studied 12 HNSCC patients and reported that a cumulative dose of 39.1 Gy to the oral cavity over three weeks or longer resulted in grade ≥ 2 OM. Bansal et al. (2023) observed that oropharyngeal patients who developed grade 3 OM had a higher Dmean (3276 cGy) compared to those with grade 0–2 OM (2970 cGy), and a V30 $> 53.35\%$ was identified as a key determinant for severe OM. Wang et al. (2012) applied a dose constraint of < 32 Gy to protect the oral mucosa outside the PTV in HNSCC patients, reporting a 0%

incidence of grade 2 OM and a 25% incidence of grade 3 OM, with an oral mucosa Dmean of 41.8 Gy.

To standardize OARs, major radiation oncology groups (DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, and TROG) established a consensus list (Brouwer et al., 2015), considered the primary international guideline for head and neck OARs. However, improvements are needed for OM studies to ensure consistent dose-effect relationships (De Felice & Tomboli, 2018). Some structures, like the extended oral cavity, are grouped as surrogate structures rather than individual anatomical units. For research, subdividing OARs for precise delineation could enhance analysis (Brouwer et al., 2015; De Felice & Tomboli, 2018). While guidelines exist for OARs linked to salivary dysfunction, xerostomia, and swallowing impairment (Van de Water et al., 2009; Christianen et al., 2011), none specifically address OM. This study appears to be the first to use multiple-structure delineation for OM-OARs.

The main limitation of this study was the small sample size, which restricted the identification of dose thresholds for all OM-OARs. Additionally, it limited the ability to map dosimetric distributions across different target treatment areas and prevented a comparison of OM patterns and dose-response relationships between HPV-positive and HPV-negative tumors. Furthermore, standardized guidelines for OM-OAR studies are needed to enhance reproducibility and facilitate comparisons across studies.

It is evident that, even with all standard care measures in place, including dental clearance and PBM, patients still experienced OM. PBM does not invalidate the dosimetric analysis. The observed dose impact on OM-related OARs reinforces that radiation dose remains the main risk factor for radiotherapy-induced OM and should be further investigated.

Future directions

Establishing standardized guidelines for OM-OARs is essential, but ensuring their reproducibility and integrating them into daily clinical practice may be challenging due to interobserver variability and the time-consuming nature of the delineation process. To address these limitations, incorporating advanced technologies such as machine learning could enhance dosimetric studies by automating delineation and improving consistency (Dean et al., 2016; De Felice and Tomboli, 2018; Franzese et al., 2023). Additionally, machine learning enables a more comprehensive analysis by integrating both dosimetric and non-dosimetric risk factors, offering

a deeper understanding of OM complexity and its contributing factors (Brodin and Tomé, 2018; Wardill et al., 2019).

Conclusion

OM remains a dose-limiting toxicity in head and neck RT. This study was the first to segment and analyze dosimetry for individual OARs associated with OM. A Dmean of 48.4 Gy to the oral tongue was identified as a threshold associated with an increased chance of grade 2 OM. Significant dosimetric differences between patients who developed OM and those who did not were observed across multiple oral subsites, including the soft palate, hard palate, buccal mucosa, oral tongue, floor of the mouth, and lower lip. These findings highlight the need for standardized OAR delineation guidelines for OM, ensuring independent assessment of each structure. A key action point is to establish and validate dose constraints for these structures, particularly for the oral tongue and soft palate, to better understand their clinical impact.

References

1. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, risk factors, and prevention of head and neck squamous cell carcinoma. *Med Sci (Basel)*. 2023;11(2):42. <https://doi.org/10.3390/medsci11020042>.
2. Arboleda LPA, de Carvalho GB, Santos-Silva AR, Fernandes GA, Vartanian JG, Conway DI, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, and larynx: a scoping review of treatment guidelines worldwide. *Cancers (Basel)*. 2023;15(17):4405. <https://doi.org/10.3390/cancers15174405>.
3. Anderson G, Ebadi M, Vo K, Novak J, Govindarajan A, Amini A. An updated review on head and neck cancer treatment with radiation therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4912. <https://doi.org/10.3390/cancers13194912>.
4. Wardill HR, Sonis ST, Blijlevens NMA, van Sebille YZA, Ciorba MA, Loeffen EAH, et al. Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: a systematic review of current evidence and call to action. *Support Care Cancer*. 2020;28:5059–73. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05579-7>.
5. Sonis ST. Precision medicine for risk prediction of oral complications of cancer therapy - The example of oral mucositis in patients receiving radiation therapy for

- cancers of the head and neck. *Front Oral Health*. 2022;3:917860. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.917860>.
6. Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2015;117(1):83-90. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.041>.
 7. Ahervo H, Korhonen J, Lim WMS, Guan YF, Soini M, Lian PLC, et al. Artificial intelligence-supported applications in head and neck cancer radiotherapy treatment planning and dose optimisation. *Radiography (Lond)*. 2023;29(3):496-502. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2023.02.018>.
 8. Brodin NP, Tomé WA. Revisiting the dose constraints for head and neck OARs in the current era of IMRT. *Oral Oncol*. 2018;86:8-18. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.08.018>.
 9. Yahya S, Benghiat H, Nightingale P, Tiffany M, Sanghera P, Hartley A. Does dose to an oral mucosa organ at risk predict the duration of grade 3 mucositis after intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28(12):e216-e219. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.08.009>.
 10. De Felice F, Tombolini V. Delineation of organs at risk in the head and neck region. *Oral Oncol*. 2018;87:197-198. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.10.037>.
 11. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X).
 12. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun R, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3969-3983. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04890-2>.
 13. Robijns J, Nair RG, Lodewijckx J, Arany P, Barasch A, Bjordal JM, et al. Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022. *Front Oncol*. 2022;12:927685. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.927685>.

14. Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2015;117(1):83-90. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.041>.
15. Grégoire V, Evans M, Le QT, Bourhis J, Budach V, Chen A, et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):3-24. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.10.016>.
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
17. van de Water TA, Bijl HP, Westerlaan HE, Langendijk JA. Delineation guidelines for organs at risk involved in radiation-induced salivary dysfunction and xerostomia. *Radiother Oncol.* 2009;93(3):545-52. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.09.008>.
18. Christianen ME, Langendijk JA, Westerlaan HE, van de Water TA, Bijl HP. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol.* 2011;101(3):394-402. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.015>.
19. Kauark-Fontes E, Araújo ALD, Andrade DO, Faria KM, Prado-Ribeiro AC, Laheij A, et al. Machine learning prediction model for oral mucositis risk in head and neck radiotherapy: a preliminary study. *Support Care Cancer.* 2025;33(2):96. <https://doi.org/10.1007/s00520-025-09158-6>.
20. 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):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
21. de Pauli Paglioni M, Faria KM, Palmier NR, Prado-Ribeiro AC, Dias RB, da Graça Pinto H, et al. Patterns of oral mucositis in advanced oral squamous cell carcinoma

- patients managed with prophylactic photobiomodulation therapy-insights for future protocol development. *Lasers Med Sci.* 2021;36(2):429-436. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03091-2>.
22. Zhang HH, D'Souza WD. A treatment planning method for better management of radiation-induced oral mucositis in locally advanced head and neck cancer. *J Med Phys.* 2018;43(1):9-15. https://doi.org/10.4103/jmp.JMP_78_17.
 23. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 2019;46(3):233-245. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.07.002>.
 24. Li K, Yang L, Hu QY, Chen XZ, Chen M, Chen Y. Oral mucosa dose parameters predicting grade ≥ 3 acute toxicity in locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent intensity-modulated radiation therapy and chemotherapy: An independent validation study comparing oral cavity versus mucosal surface contouring techniques. *Transl Oncol.* 2017;10(5):752-759. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.06.011>.
 25. Kauark-Fontes E, Migliorati CA, Epstein JB, Treister NS, Alves CGB, Faria KM, et al. Extraoral photobiomodulation for prevention of oral and oropharyngeal mucositis in head and neck cancer patients: interim analysis of a randomized, double-blind, clinical trial. *Support Care Cancer.* 2022;30(3):2225-2236. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06625-8>.
 26. Gueiros LA, Gobbo M, Santos-Silva AR, Merigo E, Miranda-Silva W, Fregnani ER, et al. Underexplored areas of photobiomodulation in oral oncology: an expert analysis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2024;42(10):609-619. <https://doi.org/10.1089/photob.2023.0155>.
 27. Liu Z, Huang L, Wang H, Shi Z, Huang Y, Liang L, et al. Predicting nomogram for severe oral mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma during intensity-modulated radiation therapy: a retrospective cohort study. *Curr Oncol.* 2022;30(1):219-232. <https://doi.org/10.3390/curroncol30010017>.
 28. Musha A, Shimada H, Shirai K, Saitoh J, Yokoo S, Chikamatsu K, et al. Prediction of acute radiation mucositis using an oral mucosal dose surface model in carbon ion radiotherapy for head and neck tumors. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141734. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141734>.

29. Bitz HC, Sachpazidis I, Zou J, Schnell D, Baltas D, Grosu AL, et al. The role of the soft palate dose regarding normal tissue toxicities in older adults with head and neck cancer undergoing definitive radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2024;19(1):53. <https://doi.org/10.1186/s13014-024-02426-5>.
30. Bansal A, Bedi N, Kaur R, Singh G, Benipal RPS, Dangwal V. Correlation of oral mucosa dose and volume parameters with grade 3 mucositis, in patients treated with volumetric modulated arc radiotherapy for oropharyngeal cancer? *Jpn J Clin Oncol.* 2023;53(4):313-320. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyac194>.
31. Mazzola R, Ricchetti F, Fersino S, Fiorentino A, Levra NG, Paola GD, et al. Predictors of mucositis in oropharyngeal and oral cavity cancer in patients treated with volumetric modulated radiation treatment: a dose-volume analysis. *Head Neck.* 2016;38(S1):E815 –E819. <https://doi.org/10.1002/hed.24106>.
32. Narayan S, Lehmann J, Coleman MA, et al. Prospective evaluation to establish a dose response for clinical oral mucositis in patients undergoing head-and-neck conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:756–62.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.01.034>.
33. Wang ZH, Zhang SZ, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Tu WY, et al. Protecting the oral mucosa in patients with oral tongue squamous cell carcinoma treated postoperatively with intensity-modulated radiotherapy: a randomized study. *Laryngoscope.* 2012;122:291–8. <https://doi.org/10.1002/lary.22458>.
34. De Felice F, Tombolini V. Delineation of organs at risk in the head and neck region. *Oral Oncol.* 2018;87:197-198. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.10.037>.
35. Dean JA, Welsh LC, McQuaid D, Wong KH, Aleksic A, Dunne E, et al. Assessment of fully-automated atlas-based segmentation of novel oral mucosal surface organ-at-risk. *Radiother Oncol.* 2016;119(1):166-171. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.02.022>.
36. Franzese C, Dei D, Lambri N, Teriaca MA, Badalamenti M, Crespi L, et al. Enhancing radiotherapy workflow for head and neck cancer with artificial intelligence: a systematic review. *J Pers Med.* 2023;13(6):946. <https://doi.org/10.3390/jpm13060946>.

Supplementary Material

Supplementary Table 1: Prophylactic photobiomodulation protocol

Prophylactic photobiomodulation (PBM) for radiation induced oral mucositis was administered intraorally using the Laser Duo device (GaAlAs and InGaIP lasers, manufactured by MMOptics, São Carlos, SP, Brazil). The protocol consisted of applications five days per week, beginning on the first day of radiotherapy (RT) and continuing until the completion of the RT treatment period. PBM treatment parameters, as follows:

Parameter		Unit
Light source	laser	-
Application procedure	punctual	-
Wavelength	660nm	Nanometers (nm)
Average output	100mW	Milliwatts (mW)
Exposure duration	20s	Seconds (s) per point
Energy dose	66.7J/cm ²	(J/cm ²)
Spot size	0.03cm ²	(cm ²)
Power density	3.33W/cm ² (3333mW/cm ²)	(mW/cm ²)
Accumulated energy	2J/point - 66J/session	Joules (J)
Treatment description:	Total of 33 points: corner of the mouth (1 point each side), bilateral buccal mucosa (6 points each side), labial mucosa (3 points upper and 3 down), tongue (3 each side and 2 ventral tongue), and floor of the mouth (2 points), soft palate (3 points).	
	If grade 2 OM (CTCAE), additional PBM application points will be targeted along the border of the lesion with 1cm of distance per point.	

*Protocol description based on World Association for Photobiomodulation Therapy (WALT) consensus agreement and following the CONSORT statement for clinical trial

References:

1. Jenkins, P. A., & Carroll, J. D. How to Report Low-Level Laser Therapy (LLLT)/Photomedicine Dose and Beam Parameters in Clinical and Laboratory Studies. *Photomed Laser Surg.* 2011; 29(12):785–787. DOI:10.1089/pho.2011.9895.
2. Kauark-Fontes E, Migliorati CA, Epstein JB, Bensadoun RJ, Gueiros LAM, Carroll J, Ramalho LMP, Santos-Silva AR. Twenty-year analysis of photobiomodulation clinical studies for oral mucositis: a scoping review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023 May;135(5):626-641. doi: 10.1016/j.oooo.2022.12.010. Epub 2022 Dec

28. Erratum in: Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2023 Oct;136(4):529-530.
doi: 10.1016/j.oooo.2023.06.007. PMID: 36870898.

ANEXO 1 – Comitê de ética

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /
PROF DR CELSO FIGUEIRÔA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Determinação de mapa dosimétrico em radioterapia de intensidade modulada para câncer de cabeça e pescoço e risco de toxicidades associadas

Pesquisador: Luciana Maria Pedreira Ramalho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53395221.0.0000.5520

Instituição Proponente: SANTA CASA DE MISERICORDIA DA BAHIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.134.708

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo prospectivo com seleção de pacientes 120 pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço, compreendendo as localizações C01 à C06, C09, C10, e C30 à C32, em diferentes condições clínicas e que irão realizar tratamento radioterápico em cabeça e pescoço com radioterapia de intensidade modulada (IMRT) no período de Janeiro de 2022 a Janeiro de 2024.

Os pacientes serão tratados conforme as diretrizes institucionais de planejamento que estão dentro dos padrões aceitos pela ASTRO e EORTC. Serão incluídos os pacientes com previsão de receber 50-70 Gy no campo primário de radiação, com esquema clássico de fracionamento em doses diárias de 2-2.12 Gy (sessões realizadas de segunda a sexta-feira, com intervalos aos finais de semana) e intuito curativo, totalizando 6 a 7 semanas de tratamento.

O estudo será realizado segundo as recomendações do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) e será registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) e na International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP/WHO), que garantirá uma visão completa, transparente e acessível a toda a população.

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, nº 500

Bairro: Nazaré

CEP: 40.050-410

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2203-8362

E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /
PROF DR CELSO FIGUEIRÔA



Continuação do Parecer: 5.134.708

Objetivo da Pesquisa:

O protocolo de pesquisa se propõe a desenvolver um estudo clínico, prospectivo observacional, que objetiva criar mapas dosimétricos de estruturas críticas cervicofaciais, a fim de realizar estimativa de doses em estruturas anatômicas destacando as áreas de maior impacto de dose recebidas para cada tipo de localização tumoral específica e estabelecendo uma relação entre a dosimetria e as toxicidade agudas e crônicas do tratamento radioterápico para o CEC de cabeça e pescoço.

Objetivos específicos

Estimar doses do planejamento IMRT em estruturas anatomicas e correlacionar com toxicidades orais do tratamento radioterápico.

Estimar volumes alvos previsíveis de localizações tumorais específicas.

Estimar zonas de risco de maiores toxicidades para cada tipo de localização tumoral específica.

Estimar zonas de risco de procedimentos odontológicos pós RT.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

BENEFÍCIOS: Os pacientes que concordarem em participar de forma voluntária do presente projeto de pesquisa terão, principalmente, benefícios indiretos posteriores, pois se espera que com o desenvolvimento deste trabalho seja possível caracterizar o perfil dosimétrico associados ao desenvolvimento das toxicidades bucais da radioterapia na região de cabeça e pescoço e posteriormente aplicar esse conhecimento para contribuir para a melhora na tomada de decisão de para estratégias terapêuticas de intervenção e consequentemente melhora do prognóstico e qualidade de vida do paciente. Contudo, considerando que pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço apresentam toxicidades crônicas de risco permanente, os resultados do presente projeto de pesquisa também podem auxiliar no desenvolvimento de terapias individualizadas para prevenção e tratamento das toxicidades crônicas. Também se espera que o presente estudo contribua para o aprimoramento de protocolos profiláticos de fotobiomodulação e possa caracterizar o impacto das doses de radiação no risco de desenvolvimento de toxicidades do tratamento radioterápico de pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.

RISCOS: Riscos mínimos e previsíveis podem ocorrer dos procedimentos descritos anteriormente. Os pesquisadores se comprometem a realizar a coleta de dados de forma

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, nº 500
Bairro: Nazaré CEP: 40.050-410
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)2203-8362 E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /
PROF DR CELSO FIGUEIRÔA



Continuação do Parecer: 5.134.708

individualizada, assim como avaliação clínica e documentação fotográfica de maneira confortável ao participante do estudo, podendo interrompe-la ou finaliza-la de acordo com a sua necessidade ou vontade. Desconfortos podem estar relacionados da toxicidades orais decorrente do tratamento oncológico, manejo dessas toxicidades orais seguirão protocolo institucional. O presente estudo clínico não causa alteração do plano de tratamento proposto pela equipe médica, também não cria necessidade de consultas adicionais para coleta de dados ou procedimentos e não terá custos para o mesmo, visto que a presente proposta trata-se de um estudo observacional, e todos os métodos necessários para avaliação estão inclusos nos critérios institucionais de tratamento do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foi apresentado um TCLE bastante consubstanciado com explicações detalhadas em linguagem acessível ao público leigo, com detalhamento dos exames físicos, questionários, tratamento radioterápico, registros fotográficos, planejamento terapêutico e acompanhamento clínico.

Não haverá intervenção além do tratamento classicamente proposto, com o registro observacional de seus desfechos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentada a seguinte documentação:

Projeto de pesquisa

Cronograma

Orçamento

Termo de compromisso da pesquisadora

Folha de rosto de rosto assinada pela pesquisadora e pelo responsável pela instituição.

TCLE consubstanciado

Carta de anuência do coordenador do setor - HSI

Não identificado a Solicitação de apreciação ao CEP/HSI, porém há o comprovante de recepção.

Recomendações:

Recomenda-se a aprovação ética do projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclui-se que o projeto apresenta os requisitos éticos para sua aprovação.

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, nº 500

Bairro: Nazaré

CEP: 40.050-410

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2203-8362

E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /
PROF DR CELSO FIGUEIRÔA



Continuação do Parecer: 5.134.708

Considerações Finais a critério do CEP:

A Plenária do Comitê de Ética em Pesquisa Prof. Dr. Celso Figueirôa-Hospital Santa Izabel, acatando o parecer do relator designado para o referido protocolo, em uso de suas atribuições, aprova o Projeto de Pesquisa supracitado, estando o mesmo de acordo com a Resolução 466/12.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

No período de vigência do protocolo de pesquisa aprovado deverá ser apresentado ao CEP Prof. Dr. Celso Figueirôa o envio do relatório semestral da pesquisa e o relatório final na conclusão do projeto.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1848744.pdf	18/11/2021 16:51:56		Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	18/11/2021 16:51:36	Luciana Maria Pedreira Ramalho	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	17/11/2021 12:54:11	Luciana Maria Pedreira Ramalho	Aceito
Outros	autorizacao_setor.pdf	17/11/2021 12:53:29	Luciana Maria Pedreira Ramalho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_PESQUISADOR.pdf	17/11/2021 12:52:04	Luciana Maria Pedreira Ramalho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	17/11/2021 12:47:02	Luciana Maria Pedreira Ramalho	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	17/11/2021 12:46:44	Luciana Maria Pedreira Ramalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/11/2021 12:46:31	Luciana Maria Pedreira Ramalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, nº 500
Bairro: Nazaré CEP: 40.050-410
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)2203-8362 E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /
PROF DR CELSO FIGUEIRÔA



Continuação do Parecer: 5.134.708

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SALVADOR, 29 de Novembro de 2021

Assinado por:
Marcos Antônio Almeida Matos
(Coordenador(a))

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, nº 500
Bairro: Nazaré CEP: 40.050-410
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)2203-8362 E-mail: cephsi@santacasaba.org.br