THOMÁS GIOLLO RIVELLI

**Avaliação de toxicidades tardias em pacientes com
carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço submetidos a
quimiorradiação concomitante baseada em cisplatina**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Gilberto de Castro Junior

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rivelli, Thomás Giollo

Avaliação de toxicidades tardias em pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço submetidos a quimiorradiação concomitante baseada em cisplatina / Thomás Giollo Rivelli. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientador: Gilberto de Castro Junior.

Descritores: 1.Neoplasias de cabeça e pescoço
2.Quimiorradioterapia 3.Sobreviventes
4.Sobreviventes de câncer 5.Toxicidade 6.Toxicidade
crônica 7.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-222/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais e irmãos,
que sempre foram referência de caráter e conduta,
em todas as fases da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos

Em primeiro lugar, a todos os pacientes que se dispuseram a participar deste projeto, de forma simples e espontânea. Sentir que vocês quiseram retribuir de alguma forma, pelo tratamento oncológico recebido no ICESP, foi gratificante e motivador.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gilberto de Castro Junior, pela inspiração com o tema, pelo exemplo de excelência profissional e busca constante do aprimoramento.

À minha querida colega e amiga, Dra. Renata Eiras Martins, pelos ensinamentos e contribuição com o projeto e pela amizade e conversas que tivemos ao longo desses anos da pesquisa.

À Dra. Milena Perez Mak, pela contribuição com o projeto e ajuda na publicação do artigo de revisão.

Ao Prof. Dr. Marco Aurélio Vamondes Kulcsar, pela disponibilidade e incansável ajuda com os exames de nasofibrolaringoscopia.

Ao Prof. Dr. Leandro Luongo de Matos, pela valiosa contribuição na análise estatística deste projeto.

Ao Dr. Ronaldo Frizzarini e ao Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, pela parceria e ajuda inestimável com os exames de audiometria.

À Dra. Verônica Torres da Costa e Silva, pelas discussões sobre nefrotoxicidade e disponibilidade.

Ao Serviço de Endoscopia do ICESP, pela colaboração com os exames solicitados.

À Profa. Silvia Regina Lamas Assis, por todo o auxílio na análise estatística.

À equipe do Núcleo de Pesquisa do ICESP, em especial à Luciane Freitas, pela ajuda com os aspectos regulatórios desse estudo.

Aos colegas oncologistas do grupo de Oncologia Torácica e Câncer de Cabeça e Pescoço do ICESP, pela paciência para recrutamento dos pacientes durante seus ambulatorios.

Aos meus queridos colegas do grupo de Oncologia Gastrointestinal do ICESP, em especial ao Dr. Jorge Sabbaga, pela convivência, amizade e estímulo constantes.

A todos os professores que tive ao longo da minha formação, desde a escola básica até a Pós-Graduação, em especial à Profa. Dra. Maria Aparecida Barone Teixeira, ao Prof. Carlos Osvaldo Teixeira e ao Prof. Dr. Silvio dos Santos Carvalhal (*in memoriam*).

Finalmente, à minha família, pelo amor incondicional e apoio ao longo desta jornada. E por me ensinarem a tão valiosa virtude da persistência. Graças a vocês eu cheguei até aqui.

Normatização

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: *Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.* Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	9
3	MATERIAIS E MÉTODOS	11
3.1	Desenho do estudo	12
3.2	Aspectos regulatórios	12
3.3	Pacientes elegíveis	12
3.3.1	CrITÉRIOS de elegibilidade	13
3.4	Instrumentos de avaliação	14
3.4.1	Toxicidades tardias.....	14
3.4.2	Qualidade de vida.....	16
3.5	Plano de análise e cálculo do tamanho da amostra	18
4	RESULTADOS	20
4.1	Características dos pacientes.....	21
4.2	Características das neoplasias	23
4.3	Características do tratamento	24
4.4	Toxicidades tardias	25
4.4.1	Disfagia, disfunção laringo-faríngeo-esofágica e dependência de traqueostomia	27
4.4.2	Xerostomia e toxicidade mucosa	31
4.4.3	Ototoxicidade	33
4.4.4	Alteração da voz.....	34
4.4.5	Hipotireoidismo.....	35
4.4.6	Toxicidade cutânea.....	36
4.4.7	Disfunção renal	37
4.5	Preditores clínicos do desenvolvimento de toxicidades tardias	39
4.5.1	Hipotireoidismo.....	40
4.5.2	Disfagia	42
4.5.3	Ototoxicidade	44

4.5.4	Xerostomia	46
4.5.5	Saliva pegajosa.....	48
4.5.6	Alteração da voz.....	50
4.5.7	Toxicidade cutânea.....	52
4.5.8	Toxicidade em tecido subcutâneo	54
4.5.9	Toxicidade mucosa.....	56
4.5.10	Toxicidade em glândula salivar	57
4.5.11	Toxicidade laríngea	59
4.5.12	Toxicidade esofágica.....	60
4.5.13	Toxicidade renal.....	62
4.6	Qualidade de vida.....	64
4.6.1	Questionário EORTC QLQ-C30.....	65
4.6.2	Questionário EORTC QLQ-H&N35.....	66
4.6.3	Questionário SF-12	67
5	DISCUSSÃO	69
5.1	Características da população	70
5.2	Características das neoplasias e do tratamento	70
5.3	Toxicidades tardias	71
5.3.1	Hipotireoidismo.....	71
5.3.2	Disfagia e disfunção faringo-esofágica	74
5.3.3	Xerostomia e toxicidade mucosa	78
5.3.4	Ototoxicidade	81
5.3.5	Disfunção renal	83
5.3.6	Toxicidades cutâneas	86
5.3.7	Toxicidade laríngea e dependência de traqueostomia.....	87
5.4	Qualidade de vida.....	90
5.5	Considerações finais	92
6	CONCLUSÕES	93
7	ANEXOS	96
	Anexo 1 – Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP.....	97
	Anexo 2 – Ciência da Disciplina de Otorrinolaringologia do HC-FMUSP.....	98
	Anexo 3 – Parecer Consubstanciado do CEP	99
	Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	102

Anexo 5 – RTOG/EORTC <i>Late Radiation Morbidity Scoring Schema</i>	106
Anexo 6 – Inventário de sintomas.....	107
Anexo 7 – Anamnese audiológica.....	108
Anexo 8 – Dificuldades auditivas em atividades cotidianas	109
Anexo 9 – Aspectos psicossociais em pacientes com perda auditiva	110
Anexo 10 – Questionário SF-12 em Português do Brasil	111
Anexo 11 – Questionário EORTC QLQ-C30 em Português do Brasil.....	115
Anexo 12 – Questionário EORTC QLQ-H&N35 em Português do Brasil	117
Anexo 13 – Artigo de revisão publicado.....	119
8 REFERÊNCIAS	129

LISTAS

Lista de Abreviaturas e Siglas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
APHAB	<i>Abbreviated Profile of Hearing Aid Benefit</i>
CEC	Carcinoma epidermoide
CECCP	Carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CO	Cavidade oral
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status</i>
EDA	Endoscopia digestiva alta
EOR	Espécies de Oxigênio Reativos
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire</i>
EORTC QLQ-H&N35	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Module for Head and Neck Cancer</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GTT	Gastrostomia
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HF	Hipofaringe
HHIE	<i>Hearing Handicap Inventory for the Elderly</i>
HPV	Papilomavírus Humano
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMRT	<i>Intensity-Modulated Radiotherapy</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
L	Laringe
NFL	Nasofibrolaringoscopia da deglutição
OF	Orofaringe

QRT	Quimiorradioterapia concomitante
RT-3D	Radioterapia com planejamento tridimensional
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SF-12	<i>Short-Form 12</i>
SNE	Sonda nasoenteral
TNM	<i>Tumor, nodes, metastasis</i>
TRH	Terapia de reposição hormonal
TSH	Hormônio tireoestimulante

Lista de Símbolos

%	por cento
<	menor
=	igual
∞	infinito
dB	Decibel
Gy	Gray
Kg/m ²	kilograma por metro quadrado
mcg/dia	microgramas por dia
mEq/L	miliequivalentes por litro
mg/dL	miligramas por decilitro
mg/m ²	miligramas por metro quadrado
mL/min/1,73m ²	mililitros por minuto por 1,73 metro quadrado
mUI/mL	miliunidades internacionais por mililitro

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Características dos pacientes.....	22
Tabela 2 -	Características das neoplasias	23
Tabela 3 -	Características do tratamento oncológico	24
Tabela 4 -	Inventário de sintomas	25
Tabela 5 -	Avaliação de toxicidades tardias de acordo com o RTOG/EORTC <i>Late Radiation Morbidity Score</i>	26
Tabela 6 -	Toxicidades faringo-esofágicas.....	28
Tabela 7 -	Achados da nasofibrolaringoscopia da deglutição	30
Tabela 8 -	Xerostomia e toxicidade mucosa	32
Tabela 9 -	Alteração da voz e toxicidade laríngea	34
Tabela 10 -	Toxicidades cutâneas	36
Tabela 11 -	Exames laboratoriais séricos (bioquímica)	38
Tabela 12 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de hipotireoidismo.	40
Tabela 13 -	Relação multivariada das variáveis clínicas idade e IMC, com o desenvolvimento de hipotireoidismo	41
Tabela 14 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de disfagia	42
Tabela 15 -	Relação multivariada das variáveis clínicas estadio N e intenção do tratamento, com o desenvolvimento de disfagia	43
Tabela 16 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de hipoacusia.....	44
Tabela 17 -	Relação multivariada das variáveis clínicas quimioterapia de indução e esvaziamento cervical, com o desenvolvimento de hipoacusia.....	45
Tabela 18 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de xerostomia.....	46

Tabela 19 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de saliva pegajosa	48
Tabela 20 -	Relação multivariada das variáveis clínicas estadio T e estadio N, com o desenvolvimento de saliva pegajosa.....	49
Tabela 21 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de alteração da voz.....	50
Tabela 22 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade cutânea.....	52
Tabela 23 -	Relação multivariada das variáveis clínicas idade, estadio N e intenção do tratamento, com o desenvolvimento de toxicidade cutânea.....	53
Tabela 24 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade em tecido subcutâneo	54
Tabela 25 -	Relação multivariada das variáveis clínicas estadio N e intenção do tratamento, com o desenvolvimento de toxicidade em tecido subcutâneo.....	55
Tabela 26 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade mucosa.....	56
Tabela 27 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade em glândula salivar.....	58
Tabela 28 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade laríngea	59
Tabela 29 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade esofágica.	60
Tabela 30 -	Relação multivariada das variáveis clínicas estadio N e dose de cisplatina, com o desenvolvimento de toxicidade esofágica.....	61
Tabela 31 -	Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade renal	63
Tabela 32 -	Escores médios, mínimos e máximos do questionário EORTC QLQ-C30, versão 3 (n=30)	65
Tabela 33 -	Escores médios, mínimos e máximos do questionário EORTC QLQ-H&N35 (n=30)	66
Tabela 34 -	Aplicação do questionário SF-12 em sobreviventes ao CECCP (n=30).....	67

RESUMO

Rivelli TG. *Avaliação de toxicidades tardias em pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço submetidos a quimiorradiação concomitante baseada em cisplatina* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A quimiorradioterapia (QRT) concomitante baseada em cisplatina é uma opção de tratamento empregada para os pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço (CECCP) localmente avançado e com bom *performance status*, seja em caráter adjuvante ou definitivo. O ganho de sobrevida com esta modalidade de tratamento é acompanhado de aumento das toxicidades agudas em comparação com a radioterapia isolada. A ocorrência de toxicidades tardias é menos reportada na literatura e incluem xerostomia, disfagia, hipotireoidismo, ototoxicidade, fístula/necrose cutânea, dentre outras. Tais sequelas tardias podem comprometer a qualidade de vida do sobrevivente ao CECCP. **Objetivos:** Verificar a prevalência de toxicidades tardias em sobreviventes ao CECCP tratados com QRT baseada em cisplatina. **Métodos:** Estudo transversal, uni-institucional, que incluiu de forma sequencial pacientes acima de 18 anos, tratados para CECCP (sítios primários: nasofaringe, orofaringe, cavidade oral, hipofaringe e laringe) e que haviam recebido QRT adjuvante ou definitiva, baseada em cisplatina. Estes pacientes estavam em seguimento há pelo menos 2 anos, sem evidência de doença. Os pacientes realizaram audiometria, endoscopia digestiva alta (EDA), nasofibrolaringoscopia da deglutição (NFL), exames laboratoriais (toxicidade tireoidiana e renal). Os pacientes incluídos também foram examinados clinicamente e as toxicidades apresentadas foram graduadas de acordo com a escala de toxicidades tardias do RTOG/EORTC. Os sobreviventes foram ainda avaliados quanto à percepção das toxicidades através de um inventário de sintomas e responderam questionários de qualidade de vida. **Resultados:** De janeiro de 2014 a fevereiro de 2017, 120 pacientes assinaram o TCLE. A idade mediana dos pacientes é 59 anos (21-78), com predomínio do sexo masculino (73%) e da cor branca (58%). Antecedente de tabagismo foi referido por 80% da amostra e de etilismo por 63%. Referente ao sítio primário, a maioria dos pacientes apresenta tumor em orofaringe (42%), seguido por laringe (23%) e cavidade oral (19%). O tempo de seguimento mediano é 42 meses (24-125). Há predomínio de pacientes com doença localmente avançada, tumores T3/T4 em 75% da amostra e N+ em 72%. A dose mediana de cisplatina recebida durante a concomitância foi 300 mg/m² (100-300) e de radioterapia foi 70 Gy (60-70,4). A QRT foi oferecida em caráter adjuvante em 49% da amostra. As toxicidades mais relatadas pelos pacientes foram: xerostomia (83%), alteração na voz (74%), saliva pegajosa (73%) e disfagia (73%). Ao se graduar as toxicidades conforme escala do RTOG/EORTC, verificou-se que a maioria das toxicidades apresentadas eram de graus leves, 1 ou 2. EDA encontrou estenose faríngea em 10% dos pacientes e NFL identificou fibrose em 37% dos sobreviventes. Dos pacientes submetidos a audiometria, 42% apresentaram perda auditiva de possível causa ototóxica. Cerca de 14% dos sobreviventes apresentam clearance de creatinina estimado <60 mL/min/1,73m². **Conclusões:** Toxicidades tardias foram frequentemente reportadas pelos sobreviventes ao CECCP após QRT, porém, na maioria das vezes, de intensidade leve (graus 1 ou 2). Após a QRT, um seguimento cuidadoso é essencial para diagnóstico precoce e reabilitação a essas toxicidades, a fim de preservar a funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes.

Descritores: neoplasias de cabeça e pescoço; quimiorradioterapia; sobreviventes; sobreviventes de câncer; toxicidade; toxicidade crônica; qualidade de vida.

ABSTRACT

Rivelli TG. *Late toxicities (LT) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients treated with cisplatin based chemoradiation (CRT)* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Background: Cisplatin based CRT is the standard therapy for patients with locally advanced HNSCC with good performance status either as adjuvant or as definitive treatment. The survival gain with this treatment modality is accompanied by an increase in acute toxicities in comparison with isolated radiotherapy. The occurrence of LT is less reported in the literature and includes xerostomia, dysphagia, hypothyroidism, ototoxicity, cutaneous fistula / necrosis, among others. Such late sequelae may compromise the survivor's quality of life. **Endpoints:** To verify the prevalence of late toxicities in HNSCC survivors treated with cisplatin based CRT. **Methods:** A cross-sectional study that sequentially included patients over 18 years of age who were previously treated for HNSCC (primary sites: nasopharynx, oropharynx, oral cavity, hypopharynx and larynx) and who had received either adjuvant or definitive cisplatin based CRT. These patients were in follow-up for at least 2 years, with no evidence of disease. The patients underwent audiometry, upper GI endoscopy, nasopharyngolaryngoscopy (NPL), laboratory tests (thyroid and kidney toxicity). The included patients were also clinically assessed for mucous membrane, skin, subcutaneous tissue, salivary gland, larynx and esophagus LT according to the RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema. All patients answered a questionnaire about their perception of LT through a symptoms inventory and also answered QoL questionnaires. **Results:** From January 2014 to February 2017, 120 patients signed the informed consent form. The mean age of the patients is 59 years (21-78), predominantly male (73%) and white (58%). Previous smoking habits were reported by 80% of the sample and alcohol consumption by 63%. Most common primary sites were oropharynx (42%), followed by larynx (23%) and oral cavity (19%). The median follow-up time is 42 months (24-125). There was a predominance of locally advanced disease, T3 / T4 tumors in 75% of the sample and N + in 72%. The median cisplatin dose during concomitance was 300 mg/m² (100-300) and the median radiotherapy delivered dose was 70Gy (60-70.4). CRT was delivered as an adjuvant treatment in 49% of the sample. The most frequently self-reported LT were xerostomia (83%), voice disorders (74%), sticky saliva (73%) and dysphagia (73%). Assessing the toxicities according to the RTOG / EORTC scale most of them were mild, grade 1-2. Upper GI endoscopy diagnosed stenosis in 10% of the patients and NPL identified fibrosis in 37% of the survivors. Audiometry identified ototoxic hearing loss in 42% of the sample. About 14% of the survivors present chronic kidney disease (an estimated creatinine clearance <60 mL/min/1.73m²). **Conclusion:** High rates of self-reported LT were detected although most of them seem to be mild. After CRT, a close follow-up of HNSCC patients is essential for early diagnosis, treatment of these late sequelae and rehabilitation, in order to preserve QoL and functionality and to avoid life-threatening conditions and social reclusion.

Descriptors: head and neck neoplasms; chemoradiotherapy; survivors; cancer survivors; toxicity; chronic toxicity; quality of life.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Segundo dados do projeto GLOBOCAN, da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), a incidência de neoplasias malignas de cabeça e pescoço para a população mundial, no ano de 2012, considerando-se ambos os sexos, foi 9,1 casos para cada 100.000 pessoas (sítios primários em lábio e cavidade oral, laringe, nasofaringe e outros sítios da faringe). A mortalidade estimada para a mesma população e mesmo ano foi 4,9 mortes para cada 100.000 pessoas ⁽¹⁾. Estas taxas podem variar de acordo com sexo e regiões mais ou menos desenvolvidas ⁽²⁾. O tipo histológico mais comum dessas neoplasias é o carcinoma epidermoide (CEC).

Estimativas brasileiras do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o biênio 2018-2019 sugerem 17.590 casos novos de neoplasias da cavidade oral e laringe em homens e 4.780 casos novos em mulheres, para cada ano. No mundo, a relação de acometimento homens:mulheres ocorre na proporção 2:1 a 4:1, relação esta que é verdadeira também para os números brasileiros ⁽³⁾.

O álcool e o tabaco são fatores etiológicos comuns para os cânceres da cavidade oral (CO), orofaringe (OF), hipofaringe (HF) e laringe (L) ⁽⁴⁾ e a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), principalmente pelo subtipo 16, é aceita como fator causal para o CEC da OF ⁽⁵⁻¹⁰⁾. Sabe-se que 60-70% das neoplasias de cabeça e pescoço apresenta-se sob a forma de doença localmente avançada (T3/T4, N2/N3) ⁽¹¹⁾.

Devido à incidência rapidamente crescente de CEC de OF relacionado ao HPV, o prognóstico destas neoplasias tem melhorado. Estes pacientes, mesmo quando diagnosticados com doença localmente avançada, podem alcançar taxas de cura de até 90% após a quimiorradioterapia concomitante (QRT), o que torna importante a preocupação com toxicidades tardias nessa população ⁽¹²⁾.

O tratamento do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço (CECCP) é multidisciplinar e exige a cooperação entre vários profissionais de saúde, como cirurgião de cabeça e pescoço, oncologista clínico, radioterapeuta, otorrinolaringologista, cirurgião dentista, fonoaudiólogo, entre outros. O tratamento muitas vezes é multimodal e pode trazer consequências funcionais e estéticas

significativas para a vida do paciente, e pode expor o paciente a dor, fadiga, causar danos à comunicação, à deglutição, pode contribuir para problemas respiratórios, além de alterar a aparência facial ⁽¹³⁾.

Modo geral, o tratamento do paciente com CECCP localmente avançado inclui cirurgia primária seguida de (quimio)radioterapia adjuvante ou, ainda, tratamento clínico definitivo (quimiorradioterapia concomitante). Embora não haja diferença nas taxas de sobrevida quando se comparam essas duas modalidades ^(14, 15), a condição de saúde do paciente e desfechos de qualidade de vida são cruciais para individualizar e guiar a escolha do melhor tratamento ⁽¹³⁾.

A QRT é uma opção de tratamento frequentemente empregada em pacientes com CECCP localmente avançado, com bom *performance status*, em alguns não candidatos a cirurgia (por exemplo quando as consequências funcionais ou anatômicas não se justificam pelo prognóstico proposto, ou ainda, no caso de doença considerada irressecável, como acometimento circunferencial de artéria carótida, invasão de fáscia pré-vertebral ou acometimento maciço da base do crânio) ou quando se deseja preservação de órgão. Porém, é necessário enfatizar que poupar o órgão não necessariamente significa uma melhor função e qualidade de vida ⁽¹⁶⁾. Pignon et al. mostraram em sua metanálise que o tratamento concomitante aumenta em 6,5% a sobrevida global em 5 anos em relação à radioterapia isolada, além de garantir melhor controle locorregional da doença ⁽¹⁷⁾. Entretanto, o ganho obtido com o tratamento combinado dá-se às custas de maior toxicidade e isso deve ser considerado no momento da escolha do tratamento.

Estratégias que visam minimizar as toxicidades agudas incluem o emprego de regimes de fracionamento alternativos de radioterapia ⁽¹⁸⁾ ou a radiosensibilização com cetuximabe ⁽¹⁹⁾. Porém, a maior efetividade destes regimes em relação à QRT baseada em cisplatina ainda precisa ser melhor caracterizada. Dados recentes mostram que o fracionamento da dose de cisplatina, com administrações semanais de 30 mg/m² em relação à administração padrão de 100 mg/m² a cada 3 semanas, confere pior desfecho oncológico (controle locorregional, sobrevida livre de progressão e sobrevida global) ⁽²⁰⁾.

Sabe-se que a técnica de radioterapia empregada é também um importante fator no desenvolvimento das toxicidades agudas e tardias, sendo a radioterapia com

modulação da intensidade do feixe de radiação (*Intensity-Modulated Radiotherapy*, IMRT) menos tóxica em relação à radioterapia com planejamento tridimensional (RT-3D) ^(21, 22), pois IMRT permite oferecer uma melhor distribuição de dose ao volume tumoral alvo a ser tratado, ao mesmo tempo em que limita a dose ofertada às estruturas críticas próximas ao tumor, reduzindo assim os efeitos tóxicos do tratamento ⁽¹²⁾.

O tratamento combinado aumenta a incidência de toxicidades agudas em relação à radioterapia isolada. Destas, chamam a atenção a incidência de mucosite, disfagia e dermatite graus 3-4, que podem alcançar até 50% ⁽²³⁾. A incidência de toxicidades tardias é menos reportada na literatura e alguns estudos não encontraram diferença na incidência em relação à radioterapia isolada ⁽²⁴⁻³⁰⁾. Como tardio, entende-se aquela toxicidade que se desenvolve ou persiste por meses ou anos após o final do tratamento oncológico. A maioria dos trabalhos que avalia toxicidade tardia em pacientes submetidos a (químio) radioterapia considera como tardio qualquer sintoma decorrente do tratamento e que esteja presente por um período superior a 90 dias do início do mesmo ⁽³¹⁾.

As principais toxicidades tardias descritas são xerostomia (83% com radioterapia convencional e 30-40% com radioterapia intensidade-modulada, IMRT) ⁽³²⁾, disfunção faringo-laríngea (disfagia e aspiração, 25%), hipotireoidismo (42%), ototoxicidade (27%), fístula/necrose cutânea (29%) e osteorradionecrose (4%) ^(33, 34). Um estudo publicado por Payakachat et al. (n=47) reportou que 50% dos pacientes sobreviventes ao CECCP que estavam em seguimento por período superior a 5 anos reportaram alguma complicação do tratamento, como dor, problemas dentários, xerostomia, disfagia, problemas com a fala e autoimagem ⁽¹³⁾. A xerostomia é o evento tardio mais prevalente após radioterapia para o CECCP e pode ocorrer mesmo após o emprego de baixas doses de radiação ^(32, 35).

Importante salientar que pode haver ainda uma baixa notificação de toxicidades tardias nos trabalhos publicados avaliando eficácia e toxicidade de QRT concomitante. Acredita-se que o período de seguimento desses pacientes seja insuficiente, dificultando tal análise. Outras vezes, os dados, quando coletados pelos investigadores, não são graduados de maneira uniforme entre os estudos, já que em algumas vezes a graduação é baseada no relato subjetivo dos pacientes e em outras

vezes, baseada em escalas previamente validadas, como a escala de toxicidades tardias à radioterapia do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) ⁽³⁶⁾. O fato de não haver uniformidade entre os relatos torna difícil a comparação de dados entre os estudos. Mais recentemente, tem sido enfatizada a necessidade de um registro prospectivo de dados mais cuidadoso, com subsequente análise e relato das toxicidades tardias à quimiorradioterapia ⁽³⁷⁾.

No estudo de Machtay et al. encontra-se uma análise secundária de toxicidade tardia em pacientes com CECCP tratados com QRT em três estudos: RTOG 91-11, RTOG 97-03 e RTOG 99-14 ⁽³¹⁾. Os autores tentaram encontrar fatores preditores de toxicidade tardia grave nesta população de pacientes (n=230). Chegou-se à conclusão, após análise multivariada, de que os fatores relacionados com toxicidade tardia grave foram idade avançada (OR 1,05, p=0,001), estadió T avançado (OR 3,07, p=0,0036), sítio primário de laringe/hipofaringe (OR 4,17, p=0,0041) e esvaziamento cervical após QRT (OR 2,39, p=0,018). Foi considerada toxicidade tardia grave qualquer toxicidade igual ou superior a grau 3 presente por mais de 180 dias do início da radioterapia e relacionada a disfunção da laringe ou faringe, necessidade de sonda para alimentação por 2 anos ou mais após o início da radioterapia ou, ainda, morte sem evidência de doença neoplásica em atividade e de causa incerta, na qual a disfunção de faringe foi suspeita como fator contribuinte (por exemplo, pneumonia aspirativa). Uma análise subsequente da mesma população (154 sobreviventes) mostrou que a dose de radioterapia recebida pela hipofaringe foi significativamente relacionada ao desenvolvimento de toxicidade tardia: pacientes que receberam até 60 Gy tiveram menos toxicidades tardias em relação àqueles que receberam mais que 60 Gy na hipofaringe (40% *versus* 56%; p=0,016). Idade avançada permaneceu como o mais significativo fator de risco (OR=1,062 por ano; p=0,0021) ⁽³⁸⁾.

É também importante salientar que os sobreviventes ao CECCP apresentam morbimortalidade aumentada em relação à população geral. Um estudo com estes sobreviventes evidenciou taxas de morte em 5 e 10 anos de 15,4% e 41%, respectivamente. As principais causas de óbito descritas foram: recidiva da doença em 29% da população, segundos tumores primários em 23%, doença cardiovascular

em 21% e complicações pulmonares (doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonia, infecção por influenza) em 23% ⁽³⁹⁾. O conhecimento da prevalência das toxicidades tardias nessa população de pacientes possibilitaria um melhor entendimento da contribuição destas toxicidades na morbidade destes pacientes após o término do tratamento oncológico.

Além disso, o diagnóstico do CECCP, seu tratamento e as toxicidades tardias também podem impactar na qualidade de vida do sobrevivente à medida em que costumam causar alterações funcionais. Estas disfunções podem ser importantes a ponto de comprometer a interação social e o estado psicológico do indivíduo.

Há muitas definições de qualidade de vida na literatura, mas a definição adotada pela Organização Mundial de Saúde descreve que qualidade de vida é “a percepção de um indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores em que vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” ^(40, 41). Sabe-se que sua avaliação deve ser multidimensional, incluindo saúde física, psicológica, nível de independência ou funcionalidade, espiritualidade, ambiente e aspectos sociais. Características intrínsecas de cada paciente influenciam na percepção de qualidade de vida, como crenças pessoais, experiências prévias e expectativas. Há diferentes métodos disponíveis para fazer esta avaliação e nenhum deles pode ser considerado como padrão-ouro. Outra ressalva importante quanto à avaliação de qualidade de vida é a sua subjetividade, ou seja, a graduação dos diferentes domínios da avaliação é feita pelo próprio paciente, e não pelo médico avaliador ou assistente do paciente. Estudos que não utilizam escalas auto aplicadas devem ser interpretados com cautela. A complexa interação de fatores que leva um indivíduo ao estado de contentamento e felicidade raramente é a mesma para outros indivíduos, fato este que torna os estudos envolvendo qualidade de vida em algo desafiador e imprevisível. Há muito que se avançar na pesquisa com qualidade de vida, principalmente no adequado entendimento dos achados dos estudos e sua significância para a prática clínica ⁽⁴²⁾.

Sabe-se que os desfechos de qualidade de vida melhoram gradualmente após o primeiro ano de seguimento desde o final do tratamento ^(43, 44). Da mesma forma, sobreviventes de longo prazo normalmente se adaptam e lidam melhor com os sintomas da doença e efeitos adversos do tratamento com o passar dos anos ⁽⁴⁵⁾. A

diferença entre as expectativas do indivíduo e a realidade se tornam menores. Portanto, é possível encontrar melhora nos desfechos de qualidade de vida após alguns anos do término do tratamento para o CECCP sem necessariamente haver efetiva melhora funcional destes sobreviventes⁽¹³⁾.

Há muitos instrumentos desenvolvidos para avaliação de qualidade de vida e, conforme mencionado anteriormente, nenhum deles é considerado padrão-ouro. Em relação aos questionários, eles podem ser classificados em 6 tipos diferentes: genérico (como, por exemplo, o *Medical Outcomes Study – MOS – Short Form-36* e sua forma reduzida, SF-12)⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾, doença-específico (como, por exemplo, o da *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire*, EORTC QLQ-C30)⁽⁵⁰⁾, sítio-específico (como, por exemplo, o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Module for Head and Neck Cancer*, EORTC QLQ-H&N35)⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾, domínio-específico (como, por exemplo, o MD Anderson *Dysphagia Inventory – MDADI*)⁽⁵⁵⁾, tratamento-específico (como, por exemplo, o *Quality of Life-Radiation Therapy Instrument Head & Neck*, QOL-RTI/H&N, para pacientes em radioterapia)⁽⁵⁶⁾ e, por fim, sintoma-específico (como o *Brief Pain Inventory – BPI* e o *Brief Fatigue Inventory – BFI*)^(57, 58).

Para que um questionário desenvolvido em outro país possa ser utilizado em uma nova população, com língua e cultura distintas, é necessário que se faça uma tradução e adaptação rigorosas, a fim de que se preserve o significado e o conteúdo do questionário original. Além disso, um processo de revalidação psicométrica deve ser realizado para garantir a validade, confiabilidade e reprodutibilidade nessa nova população. Apenas após a realização dessas etapas é que se pode considerar que o questionário não perdeu o objetivo para o qual foi originalmente elaborado. Os principais questionários específicos para câncer e os questionários sítio-específicos (para câncer de cabeça e pescoço) são validados em Língua Portuguesa no Brasil⁽⁵⁹⁾.

Em resumo, sabe-se que o benefício da quimiorradioterapia concomitante baseada em cisplatina é associado a altas taxas de toxicidades agudas e, aparentemente, toxicidades tardias (incluindo, mas não restrito a xerostomia, disfunção faríngea/disfagia, hipotireoidismo, oto e nefrotoxicidades). A fim de contribuir para a melhor caracterização das toxicidades tardias em pacientes

sobreviventes ao CECCP que receberam QRT durante o seu tratamento, este trabalho visa determinar a prevalência destas toxicidades e seus fatores de risco nesta população de pacientes. Além disso, foi avaliada também a qualidade de vida destes pacientes através da aplicação de questionários específicos. Como já mencionado anteriormente, o relato das toxicidades tardias tem sido esparso e não uniforme na literatura, o que torna esta a principal justificativa para este estudo: conhecer a prevalência dessas toxicidades na nossa população de pacientes, todos pertencentes ao sistema público de saúde do estado de São Paulo.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O objetivo primário deste trabalho é avaliar a prevalência de toxicidades tardias em pacientes sobreviventes ao CECCP que receberam QRT durante o seu tratamento, seja ela em caráter definitivo ou adjuvante. As toxicidades avaliadas foram: xerostomia, ototoxicidade, hipotireoidismo, disfunção faríngea (dependência de sonda nasoenteral, gastrostomia e história de pneumonias de repetição), toxicidade cutânea (fístula, fibrose ou necrose), disfunção renal, toxicidade mucosa, disfunção laríngea e disfunção esofágica.

Como análises exploratórias, temos: a relação entre as toxicidades tardias encontradas com os dados clínicos de cada paciente (idade, índice de massa corpórea, IMC, de início), características do tumor (estadiamento T e N, sítio primário) e do tratamento recebido (dose total de cisplatina, uso de quimioterapia de indução, esvaziamento cervical, dose total da radioterapia), a fim de se tentar estabelecer se algum destes foi preditor para maior prevalência de toxicidades tardias. Outra análise exploratória em nosso estudo foi a avaliação de qualidade de vida nesta população de pacientes.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo que avaliou a prevalência de toxicidades tardias (transversal e uni-institucional), no qual foram incluídos sobreviventes ao CECCP de forma consecutiva, recrutados de 10 de janeiro de 2014 até 17 de fevereiro de 2017, no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

3.2 Aspectos regulatórios

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) em 31 de julho de 2013, número do processo 225/13 (Anexo 1).

Em 23 de outubro de 2013, a disciplina de otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) tomou ciência do projeto de pesquisa e passou a conduzir as avaliações audiométricas dos pacientes (Anexo 2).

Em 26 de novembro de 2015, foi aprovada uma emenda ao protocolo que permitiu a inclusão de questionários de qualidade de vida na avaliação dos sujeitos de pesquisa, após parecer consubstanciado do CEP da FMUSP, registrado sob número 1.339.832 (Anexo 3).

3.3 Pacientes elegíveis

A população alvo deste projeto foram os sobreviventes ao CECCP que receberam QRT, seja com intenção adjuvante ou definitiva. Os pacientes estavam em seguimento por um período de tempo mínimo de dois anos após o término do tratamento e sem evidências clínicas e por imagem de recidiva do câncer.

3.3.1 Critérios de elegibilidade

Todos os pacientes elegíveis deveriam apresentar todas as seguintes características:

- Pacientes com idade superior a 18 anos.
- Diagnóstico histológico ou citológico de carcinoma epidermoide dos seguintes sítios primários: nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe e cavidade oral.
- Ter recebido QRT concomitante, de caráter adjuvante ou definitivo.
- Ausência de doença neoplásica por pelo menos 2 anos, seja ela local ou sistêmica, após conclusão do tratamento oncológico.
- Paciente aderente às avaliações necessárias.
- Ser capaz de entender a natureza e objetivo do estudo e fornecer consentimento informado (Anexo 4).
- Ausência de tumores sincrônicos ou de outra neoplasia primária em atividade.
- Pacientes tratados no ICESP

Os principais motivos para a não inclusão de pacientes na pesquisa foi a negativa dos pacientes em vir ao hospital para a realização dos exames exigidos pelo protocolo (questões financeiras, dificuldade de transporte, pacientes que moram em outras cidades e estados), dificuldade em entender a finalidade da pesquisa e em fornecer consentimento esclarecido assinado (pacientes analfabetos, demência pelo álcool) e pacientes com *performance status* ruim que teriam dificuldade em comparecer às avaliações necessárias para o protocolo (dificuldades motoras ou pacientes idosos, por exemplo).

3.4 Instrumentos de avaliação

3.4.1 Toxicidades tardias

A avaliação de toxicidades tardias foi feita de forma prospectiva, através de entrevista com os pacientes e realização de exames da rotina de seguimento, específicos para diagnóstico, já implementados no ICESP.

A avaliação de toxicidades cutâneas, tecido subcutâneo, glândulas salivares foi feita com base em dados clínicos, através da aplicação da escala de toxicidades tardias do RTOG/EORTC, após exame físico dos pacientes (Anexo 5) ⁽³⁶⁾. Além disso, foi feito um inventário de sintomas relacionados a estas toxicidades (Anexo 6). Tanto a escala de toxicidades tardias quanto o inventário de sintomas foram aplicados pelo investigador principal do estudo, logo após a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido.

Como a avaliação audiométrica foi realizada apenas no período pós-tratamento oncológico, possíveis perdas auditivas pré-existentes poderiam ser confundidas com a ototoxicidade. A fim de minimizar esse viés, os pacientes foram submetidos a questionários durante sua consulta otorrinolaringológica.

O primeiro questionário faz parte da anamnese audiológica e visa detectar possíveis fatores familiares, infecciosos ou relacionados ao trabalho (perda auditiva induzida pelo ruído – PAIR) que pudessem causar hipoacusia (Anexo 7).

O segundo questionário é uma adaptação para o português do Brasil ⁽⁶⁰⁾ do questionário “*Abbreviated Profile of Hearing Aid Benefit (APHAB)*” ^(61, 62), que visa avaliar os benefícios do uso de aparelho de amplificação sonora (prótese auditiva). Ele foi adaptado para avaliar as dificuldades auditivas em atividades cotidianas, antes e depois do tratamento (Anexo 8).

O terceiro questionário é uma adaptação para o português do Brasil ⁽⁶³⁾ do questionário “*Hearing Handicap Inventory for the Elderly (HHIE)*” ⁽⁶⁴⁾, que visa avaliar os aspectos psicossociais em pacientes com perda auditiva, antes e após o tratamento (Anexo 9).

Após realizados os questionários, o paciente foi submetido ao exame físico otorrinolaringológico com limpeza de conduto auditivo externo, quando necessário.

Dados do exame físico foram anotados na folha de anamnese para serem utilizados na hora do julgamento sobre a perda auditiva.

A seguir, as audiometrias tonal e vocal foram realizadas em cabine acusticamente tratada com audiômetro MADSEN - MIDIMATE 622® (Otometrics A/S, Taastrup, Dinamarca) e a imitanciometria foi realizada com aparelho MADSEN - ZODIAC 901® (Otometrics A/S, Taastrup, Dinamarca) por uma fonoaudióloga do Serviço de Otorrinolaringologia do HC-FMUSP.

Os pacientes que apresentaram alguma perda auditiva (respostas na audiometria em mais de 25 dB em pelo menos uma frequência) foram analisados em conjunto com o otorrinolaringologista e a fonoaudióloga para julgarem se essa perda poderia ser pela ototoxicidade do tratamento oncológico realizado. Para um veredicto foram analisados os questionários aplicados, o exame físico otorrinolaringológico e as respostas à audiometria.

Pacientes sem grandes indícios de presbiacusia e perda auditiva induzida pelo ruído e que apresentavam alterações convincentes antes e depois do tratamento no segundo e terceiro questionários foram classificados como perda auditiva de possível causa ototóxica.

Os pacientes diagnosticados com perda auditiva importante a ponto de repercutir em sua comunicação foram matriculados no Departamento de Otorrinolaringologia do HC-FMUSP para tratamento adequado.

A avaliação de disfunção faringo-laríngea foi feita através da realização de nasofibrolaringoscopia da deglutição (NFL) com estroboscopia, realizada sempre pelo mesmo avaliador, e através da verificação do uso/dependência de sonda enteral para alimentação. Os exames endoscópicos foram realizados com aparelhos das marcas Karl Storz® (Karl Storz - Endoskope, Tuttlingen, Alemanha), Schölly® (Schölly Fiberoptic GMBH, Denzlingen, Alemanha) e LUT® (LUT GMBH, Denzlingen, Alemanha).

A avaliação de função tireoidiana foi feita mediante dosagem sanguínea dos níveis do hormônio tireoestimulante (TSH) e de T4 livre e também ao se verificar quais pacientes estavam em uso de terapia de reposição hormonal (TRH).

A avaliação da função renal foi feita através do ritmo de filtração glomerular estimado pela fórmula da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI ⁽⁶⁵⁾, conforme abaixo:

$$\text{RGFe} = 141 \times \min(\text{Cre}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Cre}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0,993^{\text{Idade}} \times 1,018 [\text{se mulher}] \times 1,159 [\text{se negro}]$$

Onde:

RGFe: ritmo de filtração glomerular estimado;

Cre: creatinina sérica (em mg/dL);

κ : é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens;

α : é 0,329 para mulheres e 0,411 para homens;

min: indica o mínimo de Cre/ κ ou 1;

max: indica o máximo de Cre / κ ou 1.

Além disso, foram também avaliados fósforo, potássio e magnésio séricos, relação proteína-creatinina urinária (em amostra de urina isolada), exame de urina tipo I, fósforo, potássio e magnésio urinários, e albuminúria.

Os pacientes que apresentaram queixa de disfagia no inventário de sintomas foram investigados com endoscopia digestiva alta (EDA) para avaliação de estenose faríngea/esofágica. Tal exame foi feito sempre sob sedação, seguindo o procedimento operacional padrão da instituição, com aparelho Olympus EVIS EXERA II GIF – H180® (Olympus America Inc., Pensilvânia, Estados Unidos da América).

Por fim, quando mencionado o estadiamento das neoplasias, este seguiu a sétima edição do *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual*, baseado no *Tumor, Nodes, Metastasis (TNM) Staging System* ⁽¹¹⁾.

3.4.2 Qualidade de vida

A análise de qualidade de vida dos pacientes passou a ser realizada a partir de 26 de novembro de 2015, quando foi aprovada uma emenda ao protocolo. Desta

forma, os pacientes, quando incluídos no estudo, passaram a responder três questionários de avaliação de qualidade de vida: um genérico (SF-12), um doença-específico (EORTC QLQ-C30) e um sítio específico (EORTC QLQ-H&N35). Todos os questionários utilizados já foram previamente validados para o português^(59, 66, 67). Os pacientes responderam aos questionários logo após terem respondido ao inventário de sintomas.

Utilizamos a versão 1 do questionário SF-12 (Anexo 10), que consiste em 12 questões simples que avaliam aspectos referentes à saúde física e mental dos pacientes. Após análise estatística das 12 respostas, chega-se a 2 escores que variam de 0-100 cada: o PCS-12, para saúde física e o MCS-12, para saúde mental⁽⁶⁸⁾.

O EORTC QLQ-C30 (Anexo 11) consiste de 30 questões auto-aplicáveis que avaliam 5 escalas funcionais (funções física, funcional, emocional, cognitiva e social), 3 escalas de sintomas (fadiga, náusea e vômito, dor), 1 escala global de saúde e qualidade de vida, 6 itens simples (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia, dificuldades financeiras). Além dos escores específicos para cada um desses domínios, há também o *summary score*, que consiste em um escore que vai de 0 a 100, utilizando cada um dos domínios descritos anteriormente^(50, 69).

Por fim, o EORTC QLQ-H&N35 (Anexo 12) consiste de 30 questões e destina-se a avaliar qualidade de vida em pacientes acometidos de neoplasias de cabeça e pescoço, nos mais variados estadiamentos e nas diferentes modalidades de tratamento aos quais esses pacientes possam vir a ser submetidos (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, cuidados paliativos, entre outros). A avaliação baseia-se em medidas de escores variando de 0 a 100, sendo que quanto mais alto o escore, pior a intensidade do problema no domínio avaliado. Avalia sete domínios: dor, deglutição, sentidos (paladar e olfação), fala, comer social, contato social e sexualidade, além de possuir 11 itens específicos sobre problemas dentários, trismo, xerostomia, saliva espessa, tosse, mal-estar, consumo de analgésicos, uso de suplementos nutricionais, uso de sonda para alimentação e perda/ganho de peso^(53, 59).

Os questionários foram aplicados sempre pelo investigador principal do estudo e preenchidos pelo paciente. Na impossibilidade de auto aplicação pelo

paciente, seja por questão de analfabetismo ou de baixa cognição, os questionários foram preenchidos pelo cuidador do paciente.

Ao todo, foram respondidas 77 questões pelos pacientes, considerando-se os 3 questionários juntos. A fim de se evitar o cansaço e esgotamento ao longo do preenchimento dos questionários, o que poderia impactar em pior avaliação nas últimas questões, optou-se por aplicar os questionários na seguinte sequência (QLQ-C30, QLQ-H&N35 e SF-12) com troca da ordem de preenchimento a cada 10 pacientes incluídos (SF-12, QLQ-C30, QLQ-H&N35).

3.5 Plano de análise e cálculo do tamanho da amostra

Os pacientes elegíveis foram incluídos de forma sequencial e foi feita análise descritiva dos dados demográficos obtidos, reportando-os em frequências relativas e absolutas, além de mediana, média e *range* (variação), quando pertinentes.

Para verificar a relação univariada das variáveis clínicas: idade, índice de massa corpórea (IMC), estadio do tumor primário (T), estadio linfonodal (N), uso de quimioterapia de indução, dose de radioterapia, dose de cisplatina durante a concomitância, intenção do tratamento e esvaziamento cervical com o desenvolvimento das toxicidades tardias mais prevalentes (hipotireoidismo, disfagia, hipoacusia, xerostomia, saliva pegajosa, alteração da voz, toxicidade cutânea, toxicidade em tecido subcutâneo, toxicidade mucosa, toxicidade em glândula salivar, toxicidade laríngea, toxicidade esofágica, toxicidade renal) foi utilizado o teste Qui-quadrado ou, quando necessário, foi utilizado o teste exato de Fisher.

Para verificar a relação multivariada das variáveis clínicas que apresentaram relação significativa, ao nível de significância de 10%, com o desenvolvimento de cada uma das toxicidades tardias mencionadas anteriormente (hipotireoidismo, disfagia, hipoacusia, xerostomia, saliva pegajosa, alteração da voz, toxicidade cutânea, toxicidade em tecido subcutâneo, toxicidade mucosa, toxicidade em glândula salivar, toxicidade laríngea, toxicidade esofágica, toxicidade renal) foi utilizado o modelo de regressão logística multivariado. Foi considerado um nível de significância de 10% ($p\text{-valor} < 0,10$).

A fim de se verificar se havia diferença significativa na prevalência de cada uma das toxicidades tardias em relação à intenção do tratamento (adjuvante *versus* definitivo) e em relação ao tempo de seguimento (até 3 anos de seguimento *versus* acima de 3 anos de seguimento), foram utilizados o teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando aplicáveis. Foi considerado um nível de significância de 5% ($p\text{-valor} < 0,05$), bicaudado.

Os dados foram analisados com auxílio do software estatístico MedCalc®, versão 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Bélgica).

A amostra da população foi calculada admitindo-se uma frequência de toxicidades tardias graves (grau 3 ou superior) igual a 10% ⁽⁷⁰⁾, considerando-se uma margem de erro de 5% e com nível de confiança de 90%. Para isso, precisaríamos de 109 pacientes recrutados. Entretanto, acreditamos que cerca de 10% da amostra não realizaria todos os exames do protocolo e, por isso, aumentamos o número de pacientes incluídos em 10%, perfazendo um total de 120 pacientes.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes

De 10 de janeiro de 2014 a 17 de fevereiro de 2017, foram incluídos 120 pacientes após obtenção de consentimento informado. Da população analisada, 73% são do sexo masculino. A idade mediana da população do estudo é 59 anos (21-78), com predomínio de pacientes classificados pela *Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status* (ECOG-PS) em 0 (64%) e 1 (33%). Em relação à cor da pele, predominam pacientes de cor branca (58%), seguidos de pardos (30%) e negros (10%). O IMC mediano ao início do tratamento foi 23,1 Kg/m² (15,2-37,1) (Tabela 1).

Sobre a presença de fatores de risco para o desenvolvimento do CECCP, 63% dos pacientes tem história de etilismo e 80% de tabagismo. A maioria dos pacientes incluídos (68%) não apresentava outras comorbidades (Tabela 1). Importante salientar que no momento da inclusão no estudo, 13 pacientes dos 120 avaliados (11%) mantinham o hábito de tabagismo.

Tabela 1 - Características dos pacientes (n=120)

Características	N	%
Idade		
Mediana (anos)	59	
Intervalo	21 - 78	
Sexo		
Masculino	88	73
Feminino	32	27
Cor		
Branco	70	58
Pardo	36	30
Negro	12	10
Amarelo	2	2
ECOG-PS		
0	77	64
1	40	33
2	3	3
Etilismo		
Sim	75	63
Não	45	37
Tabagismo prévio		
Sim	96	80
Não	24	20
Outras comorbidades		
Sim	38	32
Não	82	68
IMC pré-tratamento		
Mediana (Kg/m ²)	23,1	
Intervalo	15,2 - 37,1	

N corresponde ao número absoluto, % corresponde à porcentagem do total.

4.2 Características das neoplasias

Os sítios primários mais prevalentes foram: orofaringe (42%), laringe (23%), cavidade oral (19%), hipofaringe e nasofaringe (8% cada). Predominou entre os pacientes incluídos, a doença localmente avançada, com tumores T3/T4 (75%) e algum grau de acometimento linfonodal N1-3 (72%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características das neoplasias (n=120)

Características	N	%
Tumor Primário		
Orofaringe	50	42
Laringe	29	23
Cavidade oral	23	19
Hipofaringe	9	8
Nasofaringe	9	8
Estadio T		
T1	9	8
T2	20	17
T3	28	24
T4	59	51
Desconhecido	4	-
Estadio N		
N0	33	28
N1	25	21
N2	49	41
N3	12	10
Desconhecido	1	-

N corresponde ao número absoluto, % corresponde à percentagem do total.

4.3 Características do tratamento

Cerca de 27% da população (n=32) recebeu quimioterapia de indução (realizada antes do início da QRT concomitante). Nesta fase do tratamento, a dose mediana de cisplatina recebida pelos pacientes foi 225 mg/m² (75-300). Dos 32 pacientes que receberam quimioterapia de indução, 29 receberam cisplatina associada a paclitaxel e três deles receberam carboplatina associada a paclitaxel.

Em relação à intenção do tratamento, 49% deles foi adjuvante e 51% definitivo. A dose mediana administrada de radioterapia foi 70 Gy (66-70,4) quando o tratamento teve intenção definitiva (QRT exclusiva). Quando o tratamento teve intenção adjuvante, a dose mediana administrada foi 66 Gy (60-70). Todos os pacientes foram tratados com técnica de radioterapia 3D. A dose mediana de cisplatina que os pacientes receberam durante a concomitância com a radioterapia foi 300 mg/m² (100-300). Dos 120 pacientes avaliados, 53% foram submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical.

O tempo de seguimento mediano (entre o final do tratamento oncológico até a data da inclusão no estudo) dos pacientes incluídos foi 42,5 meses (24-125). Esses dados estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 - Características do tratamento oncológico (n=120)

Características	N	%
Quimioterapia de Indução		
Sim	32	27
Não	88	73
Intenção do tratamento		
Adjuvante	59	49
Definitivo	61	51
Esvaziamento cervical		
Sim	64	53
Não	56	47
Dose mediana – Cisplatina indução	225 mg/m ²	(75-300)
Dose mediana – Radioterapia	70Gy	(60-70,4)
Dose mediana – Cisplatina concomitância	300 mg/m ²	(100-300)

N corresponde ao número absoluto, % corresponde à porcentagem do total.

4.4 Toxicidades tardias

Após analisarmos as respostas ao inventário de sintomas, notamos que as toxicidades tardias mais relatadas pelos pacientes em ordem de frequência foram a xerostomia (83%), seguida por alteração da voz (74%), alteração da consistência da saliva e disfagia (73% cada), hipotireoidismo (72%) e hipoacusia (56%).

Ao exame clínico, após realizada a avaliação de seis diferentes parâmetros de acordo com a escala de toxicidades tardias do RTOG/EORTC, notamos que a maior parte dos pacientes apresentou toxicidades caracterizadas de grau leve, 0 a 2, em todos os seis parâmetros avaliados.

A Tabela 4 apresenta os dados do inventário de sintomas respondido pelos sobreviventes, enquanto que a Tabela 5 apresenta os dados da avaliação clínica das toxicidades de acordo com a escala de toxicidades tardias do RTOG/EORTC.

Tabela 4 - Inventário de sintomas (n=120)

Toxicidades tardias	N	%
Xerostomia	100	83
Alteração na voz (n=93)	69	74
Saliva pegajosa	88	73
Disfagia	88	73
Hipotireoidismo (em TRH)	87	72
Hipoacusia	67	56
Pneumonia/aspiração	14	12
Traqueostomia (n=104)	11	11
Dependência de sonda enteral	4	3
Fístula cutânea	4	3

N corresponde ao número absoluto, % corresponde à porcentagem do total.

Tabela 5 - Avaliação de toxicidades tardias de acordo com o *RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Score* (n=120)

	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Mucosa	35	29	53	44	28	23	4	4
Glândulas salivares	19	16	55	46	36	30	9	7
Pele	26	22	64	53	16	13	14	12
Tecido subcutâneo	21	18	63	53	21	18	15	11
Laringe (n=93)	31	33	62	67	-	-	-	-
Esôfago	30	25	61	51	23	19	5	4

N corresponde ao número absoluto, % corresponde à porcentagem do total.

4.4.1 Disfagia, disfunção laringo-faringo-esofágica e dependência de traqueostomia

Em relação ao questionário respondido pelos pacientes (n=120), disfagia foi referida por 73% deles. Não houve maior prevalência de disfagia em pacientes tratados de forma adjuvante em relação aos pacientes tratados com QRT definitiva (p=0,08). Da mesma forma, não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de disfagia entre os pacientes que estavam em seguimento por até três anos em comparação aos pacientes que estavam em seguimento há mais de três anos (p=0,32).

A dependência de sonda nasoenteral (SNE) ou gastrostomia (GTT) para alimentação foi encontrada em 3% dos pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de dependência para sonda alimentar entre pacientes tratados com QRT adjuvante em comparação aos tratados com QRT definitiva (p=1,0). Também não houve diferença estatística na dependência de sonda alimentar entre os pacientes que estavam em seguimento clínico por até três anos em relação aos pacientes com tempo de seguimento acima de três anos (p=0,62).

Cerca de 12% dos pacientes referiram pelo menos um episódio de pneumonia após o término do tratamento combinado. Não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de pneumonia aspirativa entre os pacientes que estavam em seguimento até três anos em relação aos pacientes com tempo de seguimento maior que três anos (p=0,08). Da mesma forma, não houve diferença na prevalência de pneumonia aspirativa entre pacientes tratados com QRT adjuvante em relação aos pacientes tratados com QRT definitiva (p=0,57).

Quando a toxicidade esofágica foi graduada de acordo com a escala de toxicidades tardias do RTOG/EORTC, 30 pacientes não apresentaram queixas para se alimentar (25%). Metade dos pacientes (n=61) referiram uma discreta dificuldade em deglutir sólidos, enquanto que 23 deles (19%) deglutiam apenas alimentos pastosos e 5 pacientes deglutiam apenas alimentos líquidos. Um paciente não se alimentava por via oral devido à presença de fístula.

Dos 120 pacientes incluídos, 73 realizaram endoscopia digestiva alta (EDA). Destes, apresentaram estenose faríngea e/ou esofágica 10% dos pacientes.

Inflamação (esofagite, gastrite ou duodenite) foi evidenciada em 77% e o exame foi normal em 14%. Em um paciente, foi encontrado um segundo tumor primário em esôfago (1%).

A Tabela 6 sumariza os resultados apresentados anteriormente.

Tabela 6 - Toxicidades faringo-esofágicas (n=120)

Características	N	%
Queixas referidas		
Disfagia	88	73
Dependência SNE/GTT	4	3
Pneumonia	14	12
Toxicidade esofágica – RTOG/EORTC		
GRAU 0 – Deglutição normal	30	25
GRAU 1 – Discreta dificuldade com sólidos	61	51
GRAU 2 – Deglute apenas pastosos	23	19
GRAU 3 – Deglute apenas líquidos	5	4
GRAU 4 – Fístula/Necrose	1	1
Endoscopia digestiva alta (n=73)		
Normal	10	14
Gastrite/Esofagite	56	77
Estenose faríngea/esofágica	7	10
Segundo tumor primário	1	1

N corresponde ao número absoluto, % corresponde à porcentagem do total.

Do total de pacientes avaliados (n=120), 23% apresentaram dependência de traqueostomia (n=27). Dos 27 pacientes traqueostomizados, 22 deles tinham tumor com sítio primário em laringe, três tinham sítio primário em hipofaringe e em dois pacientes o sítio primário era orofaringe. Porém, dos 22 pacientes com tumores primários em laringe, 16 deles foram laringectomizados inicialmente, como parte do tratamento do tumor primário (e receberam QRT em caráter adjuvante). Desta forma, excluindo-se esses 16 pacientes da análise, temos um total de 11 pacientes dependentes de traqueostomia em um total de 104 pacientes (11%) e, muito provavelmente, esse número sim representa a dependência de traqueostomia como toxicidade tardia após a QRT. Não houve diferença estatisticamente significativa na dependência de traqueostomia entre pacientes tratados com QRT adjuvante em relação aos pacientes tratados com QRT definitiva ($p=0,51$). Também não houve diferença estatisticamente significativa na dependência de traqueostomia entre os pacientes que estavam em seguimento até três anos em comparação aos pacientes com maior tempo de seguimento, acima de três anos ($p=0,33$).

Setenta e cinco pacientes (n=75) realizaram nasofibrolaringoscopia da deglutição com estroboscopia (NFL). Os principais achados foram: edema (67%), mucosite actínica (43%), retração/fibrose (37%), sensibilidade epiglótica reduzida (29%) e estase alimentar (23%). Penetração laríngea foi observada em 11% dos pacientes submetidos ao exame, enquanto que aspiração foi visualizada em 4% deles. Dos 75 exames realizados, apenas um deles foi descrito como completamente normal. A Tabela 7 sumariza os achados da nasofibrolaringoscopia da deglutição com estroboscopia:

Tabela 7 - Achados da nasofibrolaringoscopia da deglutição (n=75)

Características	N	%
Edema	50	67
Mucosite actínica	32	43
Retração/fibrose	28	37
Sensibilidade epiglótica reduzida	22	29
Estase alimentar	17	23
Traqueostomia	12	16
Propulsão bolo alimentar alterada	9	12
Penetração laríngea	8	11
Estase saliva	6	8
Prega vocal imóvel	5	7
Fístula	4	5
Escape prematuro	3	4
Escape tardio	3	4
Aspiração	3	4
Fenda esfíncter Velofaríngeo	2	3
Alteração onda mucosa	2	3
Estenose laríngea	1	1
Normal	1	1

N corresponde ao número absoluto, % corresponde à percentagem do total.

4.4.2 Xerostomia e toxicidade mucosa

Após entrevista com os 120 pacientes incluídos até o momento, cerca de 83% deles referiu algum grau de xerostomia. Curiosamente, em nosso estudo, pacientes com tempo de seguimento superior a três anos tenderam a se queixar mais desse sintoma em relação aos pacientes com tempo de seguimento até três anos, diferença esta que foi estatisticamente significativa (89% *versus* 75%; $p=0,0498$). Não houve diferença estatística na percepção de xerostomia entre pacientes tratados com QRT adjuvante em relação aos pacientes tratados com QRT definitiva ($p=0,74$).

Já a alteração de consistência da saliva, nomeada saliva pegajosa, foi referida por 73% da amostra. Não houve diferença estatisticamente significativa na percepção da alteração de consistência da saliva em pacientes tratados com QRT adjuvante em relação aos pacientes tratados com QRT definitiva ($p=0,92$). Tampouco houve diferença significativa estatisticamente na percepção de alteração de consistência da saliva entre pacientes em seguimento por até três anos em relação aos pacientes que estavam em seguimento por período de tempo superior a três anos ($p=0,57$).

Procuramos também graduar o comprometimento da função das glândulas salivares e acometimento da mucosa de acordo com a escala de toxicidades tardias do RTOG/EORTC, conforme resultados sintetizados na Tabela 8, a seguir:

Tabela 8 - Xerostomia e toxicidade mucosa (n=120)

Características	N	%
Queixas referidas		
Xerostomia	100	83
Saliva pegajosa	88	73
Toxicidade gl. salivar – RTOG/EORTC		
GRAU 0 – Normal	19	16
GRAU 1 – Discreto ressecamento da boca, resposta à estimulação	55	46
GRAU 2 – Moderado ressecamento da boca, resposta ruim à estimulação	36	30
GRAU 3 – Ressecamento completo da boca, sem resposta à estimulação	9	7
GRAU 4 – Fibrose	1	1
Toxicidade mucosa – RTOG/EORTC		
GRAU 0 – Normal	35	29
GRAU 1 – Discreta atrofia e ressecamento	53	44
GRAU 2 – Atrofia moderada, teleangiectasias	28	23
GRAU 3 – Atrofia intensa, ressecamento acentuado, teleangiectasia grave	4	4

N corresponde ao número absoluto, % corresponde à porcentagem do total.

4.4.3 Ototoxicidade

Sessenta e sete dos 120 pacientes incluídos (56%) referiram algum grau de redução da acuidade auditiva após o término da QRT concomitante. Não houve diferença estatisticamente significativa na queixa de hipoacusia entre pacientes com tempo de seguimento até três anos em comparação aos pacientes com tempo de seguimento superior a três anos ($p=0,68$). Houve uma maior queixa de hipoacusia entre pacientes tratados com QRT definitiva em relação aos pacientes tratados com QRT adjuvante, com diferença estatisticamente significativa (67% *versus* 44%; $p=0,0179$).

Avaliação audiométrica foi realizada em 45 pacientes, sendo 34 homens e 11 mulheres. Desses 45 pacientes, 37 (82%) apresentaram diagnóstico de perda auditiva (respostas na audiometria em mais de 25dB em pelo menos uma frequência) e 19 pacientes (42% do total de pacientes que fizeram o exame e 51% dentre os pacientes com perda auditiva) apresentaram perda auditiva de possível causa ototóxica.

Dentre os 19 pacientes que apresentaram perda auditiva de possível causa ototóxica, 11 apresentaram perda capaz de repercutir negativamente no aspecto sensorial e psicossocial, necessitando de tratamento específico, que já está sendo realizado no Departamento de Otorrinolaringologia do HC-FMUSP.

4.4.4 Alteração da voz

Queixa de qualquer alteração na voz após o término do tratamento combinado foi referida por 74% dos pacientes (69 de 93 pacientes avaliados, excluídos os 27 pacientes dependentes de traqueostomia). Não houve diferença estatisticamente significativa na queixa de alteração da voz entre pacientes submetidos a QRT adjuvante em relação aos pacientes submetidos a QRT definitiva ($p=0,383$). De forma similar, não houve diferença estatisticamente significativa na queixa de alteração da voz entre pacientes que estavam em seguimento por período de tempo até três anos em relação aos pacientes com tempo de seguimento superior a três anos ($p=0,66$).

A Tabela 9, abaixo, sintetiza as principais toxicidades laríngeas referidas pelos pacientes, bem como sua graduação de acordo com a escala de toxicidades tardias do RTOG/EORTC:

Tabela 9 - Alteração da voz e toxicidade laríngea (n=120)

Características	N	%
Queixas referidas		
Alteração da voz (n=93)	69	74
Dependência de traqueostomia (n=104)	11	11
Toxicidade laríngea – RTOG/EORTC (n=93)		
GRAU 0 – Normal	31	33
GRAU 1 – Rouquidão	62	67

N corresponde ao número absoluto, % corresponde à porcentagem do total.

4.4.5 Hipotireoidismo

Oitenta e sete pacientes (72% da amostra) estão em TRH. Não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de hipotireoidismo entre os pacientes avaliados em relação ao tempo de seguimento ($p=0,22$) e nem em relação à intenção do tratamento a que foram submetidos ($p=0,26$).

A mediana de TSH na nossa população foi 3,175 mUI/L (0,01- 62,34).

Em relação à suplementação de hormônio, a dose mediana de levotiroxina administrada aos pacientes é 75 mcg/dia (12,5-200).

Não houve diferença estatisticamente significativa no diagnóstico de hipotireoidismo entre homens e mulheres na nossa amostra ($p=0,8897$).

4.4.6 Toxicidade cutânea

O diagnóstico de fístula cutânea foi visto em 3% dos sobreviventes (4 pacientes de 120 avaliados). Não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de fístula cutânea entre pacientes tratados com QRT adjuvante em relação aos pacientes submetidos a QRT definitiva ($p=1,0$). Da mesma forma, não houve diferença na prevalência de fístula cutânea entre pacientes que estavam em seguimento até três anos em relação aos pacientes com tempo de seguimento superior a três anos ($p=1,0$).

A Tabela 10 detalha os achados das toxicidades cutâneas.

Tabela 10 – Toxicidades cutâneas (n=120)

Características	N	%
Queixas referidas		
Fístula cutânea	4	3
Toxicidade cutânea – RTOG/EORTC		
GRAU 0 – Normal	26	22
GRAU 1 – Discreta atrofia, alteração de pigmentação, pouca perda de cabelos	64	53
GRAU 2 – Atrofia moderada, perda total de cabelos, teleangiectasia	16	13
GRAU 3 – Atrofia importante, teleangiectasia grosseira	14	12
Toxicidade tecido subcutâneo – RTOG/EORTC		
GRAU 0 – Normal	21	18
GRAU 1 – Discreta endureção (fibrose), perda de gordura subcutânea	63	53
GRAU 2 – Fibrose moderada (assintomática), contratura discreta	21	18
GRAU 3 – Endureção grave, perda de tecido subcutâneo	15	11

N corresponde ao número absoluto, % corresponde à porcentagem do total.

4.4.7 Disfunção renal

Dos 120 pacientes avaliados em nosso estudo até o momento, obtivemos os valores de creatinina pré-tratamento de 117 deles. A mediana de creatinina sérica inicial foi 0,81 mg/dL (0,49-1,44). Quanto à estimativa do ritmo de filtração glomerular pelo método de CKD-EPI no pré-tratamento, observamos que o valor médio foi $92,8 \pm 19$ mL/min/1,73m² e mediana de 92 mL/min/1,73m² (49-143). Imediatamente antes da QRT, apenas 4 de 117 pacientes (3,4%) apresentavam um ritmo de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1,73m².

Na avaliação de nosso estudo, com seguimento em longo prazo após o término da QRT concomitante, obtivemos os níveis de creatinina em 112 dos 120 pacientes e observamos que a mediana de creatinina sérica atual foi 0,94 mg/dL (0,5-3,59). Além disso, também neste momento, o ritmo de filtração glomerular estimado por CKD-EPI teve valor médio de $78,8 \pm 20$ mL/min/1,73m² e mediana de 79,5 mL/min/1,73m² (18-123). Dezesesseis dos 112 pacientes (14,2%) apresentam ritmo de filtração glomerular inferior a 60mL/min/1,73m² no pós-tratamento. Essa diferença na proporção de pacientes com ritmo de filtração glomerular estimado inferior a 60mL/min/1,73m² (de 3,4% no pré-tratamento para 14,2%, durante o seguimento) foi estatisticamente significativa ($p=0,004$).

Avaliamos a variância entre as médias do ritmo de filtração glomerular estimado no pré-tratamento (92,8 mL/min/1,73m²) e no momento atual (78,8 mL/min/1,73m²) e obtivemos que esta redução foi estatisticamente significativa, utilizando-se o teste T pareado ($p<0,0001$). Também analisamos a variância entre as médias dos níveis de creatinina sérica no início (0,84 mg/dL) e atual (1,01 mg/dL) e verificamos que este aumento também alcançou diferença estatisticamente significativa, pelo teste F ($p<0,001$).

Os níveis séricos de potássio em 111 pacientes avaliados tiveram valor médio de $4,61 \pm 0,45$ mEq/L (3,5-6,2). Já a magnesemia média nas amostras de 110 pacientes disponíveis foi $1,93 \pm 0,20$ mg/dL (1,20-2,37). Por fim, o nível médio de fósforo sérico em 108 pacientes foi $3,32 \pm 0,52$ mg/dL (2,0-4,7). A Tabela 11 descreve os resultados da bioquímica encontrados.

Tabela 11 - Exames laboratoriais séricos (bioquímica)

Características	N	%	Média	DP	VR
Creatinina pré-tratamento (mg/dL)	117	97	0,84	0,18	(0,50-1,20)
Creatinina atual (mg/dL)	112	93	1,01	0,35	(0,50-1,20)
Potássio (mEq/L)	111	92	4,61	0,45	(3,5-5,0)
Magnésio (mg/dL)	110	91	1,93	0,20	(1,58-2,55)
Fósforo (mg/dL)	108	90	3,32	0,52	(2,7-4,5)

N, número absoluto; %, porcentagem do total; DP, desvio padrão; VR, valores normais de referência.

Dos 120 pacientes incluídos, obtivemos amostras de urina isolada de 93 deles. A pesquisa de microalbuminúria foi realizada em 87 pacientes, com valor médio de $13,14 \pm 25,29$ mg/g (2,1-184). Por fim, a relação microalbuminúria/creatinina urinária média foi $15,89 \pm 29,88$ mg/g (1,76-219,05).

A pesquisa de proteinúria em amostra de urina isolada de 93 pacientes mostrou média de $0,1 \pm 0,09$ mg/dL (0-0,3). Todos estes valores médios estão dentro da normalidade, bem como os valores médios dos eletrólitos obtidos em amostra de urina isolada (potássio, magnésio e fósforo).

4.5 Preditores clínicos do desenvolvimento de toxicidades tardias

A fim de se tentar identificar alguns preditores clínicos para o desenvolvimento de toxicidades tardias após QRT, procedemos com as análises uni e multivariada.

As variáveis clínicas consideradas foram: idade (até 60 anos *versus* acima de 60 anos), IMC ao início do tratamento (maior ou igual a 20 *versus* menor que 20), estadio T (T1/T2 *versus* T3/T4), estadio N (N0/N1 *versus* N2/N3), uso de quimioterapia de indução (não *versus* sim), dose de radioterapia (até 66Gy *versus* maior que 66Gy), dose de cisplatina durante a concomitância (até 100mg/m² *versus* maior que 100mg/m²), intenção do tratamento (adjuvante *versus* definitivo) e esvaziamento cervical (não *versus* sim).

As toxicidades tardias consideradas aqui foram: hipotireoidismo, disfagia, hipoacusia, xerostomia, saliva pegajosa, alteração da voz, além de cada um dos domínios da escala de toxicidades tardias do RTOG/EORTC, a saber: toxicidades da pele (grau 1 ou superior), toxicidades do tecido subcutâneo (grau 1 ou superior), toxicidades da mucosa (grau 1 ou superior), toxicidades em glândula salivar (grau 1 ou superior), toxicidades laríngeas (grau 1 ou superior), toxicidades esofágicas (grau 1 ou superior) e toxicidade renal (grau 2 ou superior, isto é, ritmo de filtração glomerular estimado menor que 75mL/min/1,73m²).

4.5.1 Hipotireoidismo

A Tabela 12, a seguir, exhibe os resultados da análise univariada realizada. Podemos ver que, ao nível de significância de 10%, houve relação significativa entre o desenvolvimento de hipotireoidismo e as variáveis clínicas idade e IMC.

Tabela 12 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de hipotireoidismo

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	24 (72,7%)	42 (48,3%)	66 (55%)	0,028*
acima de 60 anos	9 (27,3%)	45 (51,7%)	54 (45%)	
Total	33 (100%)	87 (100%)	120 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m²	24 (75%)	76 (88,4%)	100 (84,7%)	0,088**
menor que 20 Kg/m²	8 (25%)	10 (11,6%)	18 (15,3%)	
Total	32 (100%)	86 (100%)	118 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	8 (25%)	21 (25%)	29 (25%)	1,000*
T3/T4	24 (75%)	63 (75%)	87 (75%)	
Total	32 (100%)	84 (100%)	116 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	17 (53,1%)	41 (47,1%)	58 (48,7%)	0,709*
N2/N3	15 (46,9%)	46 (52,9%)	61 (51,3%)	
Total	32 (100%)	87 (100%)	119 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	22 (66,7%)	66 (75,9%)	88 (73,3%)	0,432*
Recebeu	11 (33,3%)	21 (24,1%)	32 (26,7%)	
Total	33 (100%)	87 (100%)	120 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	9 (30%)	39 (45,9%)	48 (41,7%)	0,193*
Maior que 66Gy	21 (70%)	46 (54,1%)	67 (58,3%)	
Total	30 (100%)	85 (100%)	115 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m²	1 (3,1%)	7 (8%)	8 (6,7%)	0,681*
Maior que 100mg/m²	31 (96,9%)	80 (92%)	111 (93,3%)	
Total	32 (100%)	87 (100%)	119 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	13 (39,4%)	46 (52,9%)	59 (49,2%)	0,265*
Definitivo	20 (60,6%)	41 (47,1%)	61 (50,8%)	
Total	33 (100%)	87 (100%)	120 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	19 (57,6%)	37 (42,5%)	56 (46,7%)	0,204*
Sim	14 (42,4%)	50 (57,5%)	64 (53,3%)	
Total	33 (100%)	87 (100%)	120 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

Após análise multivariada, observamos que a chance de um paciente com idade acima de 60 anos apresentar hipotireoidismo é 2,51 vezes maior do que a chance de um paciente com idade até 60 anos ($p=0,036$). Além disso, a chance de um paciente com IMC maior que 20 Kg/m² apresentar hipotireoidismo é 2,17 vezes maior do que a de um paciente com IMC menor que 20 Kg/m² ($p=0,006$). A Tabela 13, abaixo, sumariza esses resultados:

Tabela 13 - Relação multivariada das variáveis clínicas idade e IMC, com o desenvolvimento de hipotireoidismo

Fator	Estimativa	OR	IC (95%)	p-valor
Idade (acima de 60 anos <i>versus</i> até 60 anos)	0,92	2,51	(1,06, 5,91)	0,036
IMC início (maior que 20 Kg/m ² <i>versus</i> menor que 20 Kg/m ²)	0,78	2,17	(1,25, 3,78)	0,006

4.5.2 Disfagia

A análise univariada realizada mostrou que, ao nível de significância de 10%, há relação significativa entre o desenvolvimento de disfagia e as variáveis clínicas estadio N, intenção do tratamento e esvaziamento cervical.

A Tabela 14 ilustra os achados mencionados acima:

Tabela 14 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de disfagia

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	18 (56,3%)	48 (54,5%)	66 (55%)	1,000*
acima de 60 anos	14 (43,8%)	40 (45,5%)	54 (45%)	
Total	32 (100%)	88 (100%)	120 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m ²	27 (84,4%)	73 (84,9%)	100 (84,7%)	1,000**
menor que 20 Kg/m ²	5 (15,6%)	13 (15,1%)	18 (15,3%)	
Total	32 (100%)	86 (100%)	118 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	5 (16,1%)	24 (28,2%)	29 (25%)	0,276*
T3/T4	26 (83,9%)	61 (71,8%)	87 (75%)	
Total	31 (100%)	85 (100%)	116 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	23 (71,9%)	35 (40,2%)	58 (48,7%)	0,004*
N2/N3	9 (28,1%)	52 (59,8%)	61 (51,3%)	
Total	32 (100%)	87 (100%)	119 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	22 (68,8%)	66 (75%)	88 (73,3%)	0,652*
Recebeu	10 (31,3%)	22 (25%)	32 (26,7%)	
Total	32 (100%)	88 (100%)	120 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	11 (35,5%)	37 (44%)	48 (41,7%)	0,540*
Maior que 66Gy	20 (64,5%)	47 (56%)	67 (58,3%)	
Total	31 (100%)	84 (100%)	115 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m ²	4 (12,5%)	4 (4,6%)	8 (6,7%)	0,209*
Maior que 100mg/m ²	28 (87,5%)	83 (95,4%)	111 (93,3%)	
Total	32 (100%)	87 (100%)	119 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	11 (34,4%)	48 (54,5%)	59 (49,2%)	0,080*
Definitivo	21 (65,6%)	40 (45,5%)	61 (50,8%)	
Total	32 (100%)	88 (100%)	120 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	20 (62,5%)	36 (40,9%)	56 (46,7%)	0,049*
Sim	12 (37,5%)	52 (59,1%)	64 (53,3%)	
Total	32 (100%)	88 (100%)	120 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

A variável esvaziamento cervical apresentou relação significativa com as variáveis estadio N e intenção do tratamento. Assim sendo, não foi possível realizar o modelo multivariado com as três variáveis simultaneamente e a análise multivariada final foi realizada apenas com as variáveis estadio N e intenção do tratamento, que não apresentaram relação significativa. Os resultados dessa análise multivariada encontram-se na Tabela 15, abaixo.

Tabela 15 - Relação multivariada das variáveis clínicas estadio N e intenção do tratamento, com o desenvolvimento de disfagia

Fator	Estimativa	OR	IC (95%)	p-valor
Estadio N (N2/N3 <i>versus</i> N0/N1)	1,35	3,85	(1,77, 8,38)	0,001
Intenção (adjuvante <i>versus</i> definitivo)	0,84	2,31	(1,1, 4,81)	0,026

Como podemos observar, a chance de um paciente com estadio N2/N3 apresentar disfagia é 3,85 vezes maior do que a de um paciente com estadio N0/N1 ($p=0,001$). Além disso, a chance de um paciente com intenção do tratamento adjuvante apresentar disfagia é 2,31 vezes maior do que a de um paciente com intenção do tratamento definitivo ($p=0,026$).

4.5.3 Ototoxicidade

Após análise univariada verificou-se que, ao nível de significância de 10%, houve relação significativa entre o desenvolvimento de hipoacusia e as variáveis clínicas uso de quimioterapia de indução, dose de radioterapia, intenção do tratamento e esvaziamento cervical. A Tabela 16 ilustra esses achados.

Tabela 16 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de hipoacusia

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	27 (50,9%)	39 (58,2%)	66 (55%)	0,542*
acima de 60 anos	26 (49,1%)	28 (41,8%)	54 (45%)	
Total	53 (100%)	67 (100%)	120 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m²	44 (84,6%)	56 (84,8%)	100 (84,7%)	1,000*
menor que 20 Kg/m²	8 (15,4%)	10 (15,2%)	18 (15,3%)	
Total	52 (100%)	66 (100%)	118 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	16 (30,8%)	13 (20,3%)	29 (25%)	0,281*
T3/T4	36 (69,2%)	51 (79,7%)	87 (75%)	
Total	52 (100%)	64 (100%)	116 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	24 (45,3%)	34 (51,5%)	58 (48,7%)	0,623*
N2/N3	29 (54,7%)	32 (48,5%)	61 (51,3%)	
Total	53 (100%)	66 (100%)	119 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	46 (86,8%)	42 (62,7%)	88 (73,3%)	0,006*
Recebeu	7 (13,2%)	25 (37,3%)	32 (26,7%)	
Total	53 (100%)	67 (100%)	120 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	26 (51%)	22 (34,4%)	48 (41,7%)	0,099*
Maior que 66Gy	25 (49%)	42 (65,6%)	67 (58,3%)	
Total	51 (100%)	64 (100%)	115 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m²	6 (11,3%)	2 (3%)	8 (6,7%)	0,137**
Maior que 100mg/m²	47 (88,7%)	64 (97%)	111 (93,3%)	
Total	53 (100%)	66 (100%)	119 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	33 (62,3%)	26 (38,8%)	59 (49,2%)	0,018*
Definitivo	20 (37,7%)	41 (61,2%)	61 (50,8%)	
Total	53 (100%)	67 (100%)	120 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	15 (28,3%)	41 (61,2%)	56 (46,7%)	0,001*
Sim	38 (71,7%)	26 (38,8%)	64 (53,3%)	
Total	53 (100%)	67 (100%)	120 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

Todas as variáveis apresentaram relações significativas umas com as outras quando comparadas duas a duas. Assim sendo, não foi possível realizar o modelo multivariado com as quatro variáveis simultaneamente e a análise multivariada final foi realizada apenas com as variáveis quimioterapia de indução e esvaziamento cervical (modelo escolhido pelo método stepwise de seleção de modelos). Os resultados dessa análise multivariada encontram-se na Tabela 17, a seguir.

Tabela 17 - Relação multivariada das variáveis clínicas quimioterapia de indução e esvaziamento cervical, com o desenvolvimento de hipoacusia

Fator	Estimativa	OR	IC (95%)	p-valor
Uso de quimioterapia de indução (sim <i>versus</i> não)	0,72	2,06	(0,72, 5,93)	0,179
Esvaziamento cervical (não <i>versus</i> sim)	1,05	2,86	(1,2, 6,79)	0,018

De acordo com os resultados da Tabela 17, a chance de um paciente que recebeu quimioterapia de indução apresentar hipoacusia é 2,06 vezes maior do que a de um paciente que não recebeu quimioterapia de indução (sem significância estatística ao nível de 10%). Além disso, a chance de um paciente sem esvaziamento cervical apresentar hipoacusia é 2,86 vezes maior do que a de um paciente com esvaziamento cervical ($p=0,018$).

4.5.4 Xerostomia

A análise univariada evidenciou que, ao nível de significância de 10%, houve relação significativa entre o desenvolvimento de xerostomia e a dose de cisplatina recebida. A Tabela 18, a seguir, exhibe os resultados desta análise.

Tabela 18 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de xerostomia

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	12 (60%)	54 (54%)	66 (55%)	0,806*
acima de 60 anos	8 (40%)	46 (46%)	54 (45%)	
Total	20 (100%)	100 (100%)	120 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m ²	16 (80%)	84 (85,7%)	100 (84,7%)	0,505**
menor que 20 Kg/m ²	4 (20%)	14 (14,3%)	18 (15,3%)	
Total	20 (100%)	98 (100%)	118 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	2 (10,5%)	27 (27,8%)	29 (25%)	0,151**
T3/T4	17 (89,5%)	70 (72,2%)	87 (75%)	
Total	19 (100%)	97 (100%)	116 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	13 (65%)	45 (45,5%)	58 (48,7%)	0,177*
N2/N3	7 (35%)	54 (54,5%)	61 (51,3%)	
Total	20 (100%)	99 (100%)	119 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	16 (80%)	72 (72%)	88 (73,3%)	0,644*
Recebeu	4 (20%)	28 (28%)	32 (26,7%)	
Total	20 (100%)	100 (100%)	120 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	11 (55%)	37 (38,9%)	48 (41,7%)	0,283*
Maior que 66Gy	9 (45%)	56 (61,1%)	67 (58,3%)	
Total	20 (100%)	95 (100%)	115 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m ²	4 (20%)	4 (4%)	8 (6,7%)	0,027**
Maior que 100mg/m ²	16 (80%)	95 (96%)	111 (93,3%)	
Total	20 (100%)	99 (100%)	119 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	11 (55%)	48 (48%)	59 (49,2%)	0,744*
Definitivo	9 (45%)	52 (52%)	61 (50,8%)	
Total	20 (100%)	100 (100%)	120 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	11 (55%)	45 (45%)	56 (46,7%)	0,567*
Sim	9 (45%)	55 (55%)	64 (53,3%)	
Total	20 (100%)	100 (100%)	120 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

Conforme observado anteriormente, no grupo de pacientes com xerostomia há maior percentual de pacientes que receberam dose de cisplatina superior a 100 mg/m². Além disso, a chance de um paciente que recebeu dose de cisplatina superior a 100mg/m² apresentar xerostomia é 5,94 vezes maior do que a de um paciente que recebeu até 100 mg/m² de cisplatina.

Nenhuma outra variável de característica clínica apresentou relação significativa com o desenvolvimento de xerostomia. Sendo assim, não foi possível a construção do modelo de regressão logística multivariado.

4.5.5 Saliva pegajosa

Ao nível de significância de 10%, a análise univariada encontrou relação significativa entre o desenvolvimento de saliva pegajosa e as variáveis clínicas estadio T e estadio N (Tabela 19).

Tabela 19 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de saliva pegajosa

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	19 (59,4%)	47 (53,4%)	66 (55%)	0,709*
acima de 60 anos	13 (40,6%)	41 (46,6%)	54 (45%)	
Total	32 (100%)	88 (100%)	120 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m²	26 (86,7%)	74 (84,1%)	100 (84,7%)	1,000**
menor que 20 Kg/m²	4 (13,3%)	14 (15,9%)	18 (15,3%)	
Total	30 (100%)	88 (100%)	118 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	11 (36,7%)	18 (20,9%)	29 (25%)	0,099*
T3/T4	19 (63,3%)	68 (79,1%)	87 (75%)	
Total	30 (100%)	86 (100%)	116 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	22 (71%)	36 (40,9%)	58 (48,7%)	0,008*
N2/N3	9 (29%)	52 (59,1%)	61 (51,3%)	
Total	31 (100%)	88 (100%)	119 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	24 (75%)	64 (72,7%)	88 (73,3%)	0,988*
Recebeu	8 (25%)	24 (27,3%)	32 (26,7%)	
Total	32 (100%)	88 (100%)	120 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	12 (40%)	36 (42,4%)	48 (41,7%)	0,993*
Maior que 66Gy	18 (60%)	49 (57,6%)	67 (58,3%)	
Total	30 (100%)	85 (100%)	115 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m²	4 (12,9%)	4 (4,5%)	8 (6,7%)	0,203**
Maior que 100mg/m²	27 (87,1%)	84 (95,5%)	111 (93,3%)	
Total	31 (100%)	88 (100%)	119 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	15 (46,9%)	44 (50%)	59 (49,2%)	0,923*
Definitivo	17 (53,1%)	44 (50%)	61 (50,8%)	
Total	32 (100%)	88 (100%)	120 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	16 (50%)	40 (45,5%)	56 (46,7%)	0,815*
Sim	16 (50%)	48 (54,5%)	64 (53,3%)	
Total	32 (100%)	88 (100%)	120 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

A análise multivariada corroborou os dados obtidos na análise univariada. A chance de um paciente com estadio T3/T4 apresentar saliva pegajosa é 2,09 vezes maior do que a de um paciente com estadio T1/T2 ($p=0,012$). Além disso, a chance de um paciente com estadio N2/N3 apresentar saliva pegajosa é 4,05 vezes maior do que a de um paciente com estadio N0/N1 ($p=0,001$). A Tabela 20, a seguir, mostra os resultados apresentados anteriormente.

Tabela 20 - Relação multivariada das variáveis clínicas estadio T e estadio N, com o desenvolvimento de saliva pegajosa

Fator	Estimativa	OR	IC (95%)	p-valor
Estadio N (N2/N3 <i>versus</i> N0/N1)	1,40	4,05	(1,78, 9,22)	0,001
Estadio T (T3/T4 <i>versus</i> T1/T2)	0,74	2,09	(1,17, 3,72)	0,012

4.5.6 Alteração da voz

A análise univariada realizada mostrou que, ao nível de significância de 10%, houve relação significativa entre o desenvolvimento de alteração da voz e o estadio N.

No grupo de pacientes com alteração da voz há maior percentual de pacientes com estadio N2/N3. A chance de um paciente com estadio N2/N3 apresentar alteração da voz é 2,76 vezes maior do que a de um paciente com estadio N0/N1. A Tabela 21 mostra os resultados descritos anteriormente.

Tabela 21 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de alteração da voz

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	11 (45,8%)	40 (57,1%)	51 (54,3%)	0,470*
acima de 60 anos	13 (54,2%)	30 (42,9%)	43 (45,7%)	
Total	24 (100%)	70 (100%)	94 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m ²	19 (82,6%)	56 (81,2%)	75 (81,5%)	1,000**
menor que 20 Kg/m ²	4 (17,4%)	13 (18,8%)	17 (18,5%)	
Total	23 (100%)	69 (100%)	92 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	8 (36,4%)	19 (27,9%)	27 (30%)	0,630*
T3/T4	14 (63,6%)	49 (72,1%)	63 (70%)	
Total	22 (100%)	68 (100%)	90 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	16 (66,7%)	29 (42%)	45 (48,4%)	0,049*
N2/N3	8 (33,3%)	40 (58%)	48 (51,6%)	
Total	24 (100%)	69 (100%)	93 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	15 (62,5%)	52 (74,3%)	67 (71,3%)	0,401*
Recebeu	9 (37,5%)	18 (25,7%)	27 (28,7%)	
Total	24 (100%)	70 (100%)	94 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	6 (26,1%)	24 (36,4%)	30 (33,7%)	0,521*
Maior que 66Gy	17 (73,9%)	42 (63,6%)	59 (66,3%)	
Total	23 (100%)	66 (100%)	89 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m ²	2 (8,3%)	4 (5,8%)	6 (6,5%)	0,646**
Maior que 100mg/m ²	22 (91,7%)	65 (94,2%)	87 (93,5%)	
Total	24 (100%)	69 (100%)	93 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	8 (33,3%)	32 (45,7%)	40 (42,6%)	0,413*
Definitivo	16 (66,7%)	38 (54,3%)	54 (57,4%)	
Total	24 (100%)	70 (100%)	94 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	15 (62,5%)	33 (47,1%)	48 (51,1%)	0,288*
Sim	9 (37,5%)	37 (52,9%)	46 (48,9%)	
Total	24 (100%)	70 (100%)	94 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

Nenhuma outra variável de característica clínica apresentou relação significativa com o desenvolvimento de alteração da voz. Sendo assim, não foi possível a construção do modelo de regressão logística multivariado.

4.5.7 Toxicidade cutânea

A análise univariada mostrou que, ao nível de significância de 10%, houve relação significativa entre o desenvolvimento de toxicidade cutânea e as variáveis clínicas a seguir: idade, estadio N, uso de quimioterapia de indução, intenção do tratamento e esvaziamento cervical. A Tabela 22 mostra esses resultados descritos anteriormente.

Tabela 22 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade cutânea

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	20 (76,9%)	46 (48,9%)	66 (55%)	0,021*
acima de 60 anos	6 (23,1%)	48 (51,1%)	54 (45%)	
Total	26 (100%)	94 (100%)	120 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m ²	21 (80,8%)	79 (85,9%)	100 (84,7%)	0,542**
menor que 20 Kg/m ²	5 (19,2%)	13 (14,1%)	18 (15,3%)	
Total	26 (100%)	92 (100%)	118 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	6 (24%)	23 (25,3%)	29 (25%)	1,000*
T3/T4	19 (76%)	68 (74,7%)	87 (75%)	
Total	25 (100%)	91 (100%)	116 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	18 (69,2%)	40 (43%)	58 (48,7%)	0,032*
N2/N3	8 (30,8%)	53 (57%)	61 (51,3%)	
Total	26 (100%)	93 (100%)	119 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	13 (50%)	75 (79,8%)	88 (73,3%)	0,005*
Recebeu	13 (50%)	19 (20,2%)	32 (26,7%)	
Total	26 (100%)	94 (100%)	120 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	7 (29,2%)	41 (45,1%)	48 (41,7%)	0,241*
Maior que 66Gy	17 (70,8%)	50 (54,9%)	67 (58,3%)	
Total	24 (100%)	91 (100%)	115 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m ²	1 (3,8%)	7 (7,5%)	8 (6,7%)	0,684**
Maior que 100mg/m ²	25 (96,2%)	86 (92,5%)	111 (93,3%)	
Total	26 (100%)	93 (100%)	119 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	7 (26,9%)	52 (55,3%)	59 (49,2%)	0,019*
Definitivo	19 (73,1%)	42 (44,7%)	61 (50,8%)	
Total	26 (100%)	94 (100%)	120 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	19 (73,1%)	37 (39,4%)	56 (46,7%)	0,005*
Sim	7 (26,9%)	57 (60,6%)	64 (53,3%)	
Total	26 (100%)	94 (100%)	120 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

A variável esvaziamento cervical apresentou relação significativa com todas as demais variáveis, exceto com a variável uso de quimioterapia de indução. Além disso, a variável uso de quimioterapia de indução apresentou relação significativa com as variáveis idade e intenção do tratamento. Assim sendo, não foi possível realizar o modelo multivariado com as cinco variáveis simultaneamente. Desta forma, a análise multivariada final foi realizada apenas com as variáveis idade, estadió N e intenção do tratamento (variáveis que não se relacionaram significativamente na comparação dois a dois). Os resultados dessa análise multivariada encontram-se na Tabela 23, abaixo.

Tabela 23 - Relação multivariada das variáveis clínicas idade, estadió N e intenção do tratamento, com o desenvolvimento de toxicidade cutânea

Fator	Estimativa	OR	IC (95%)	p-valor
Idade (acima de 60 anos <i>versus</i> até 60 anos)	1,19	3,30	(1,3, 8,41)	0,012
Estadió N (N2/N3 <i>versus</i> N0/N1)	0,99	2,70	(1,16, 6,27)	0,021
Intenção (adjuvante <i>versus</i> definitivo)	1,07	2,92	(1,19, 7,15)	0,019

Conforme exibido anteriormente, a chance de um paciente com idade acima de 60 anos apresentar qualquer toxicidade cutânea é 3,30 vezes maior do que a de um paciente com idade até 60 anos ($p=0,012$). Além disso, a chance de um paciente com estadió N2/N3 apresentar qualquer toxicidade cutânea é 2,70 vezes maior do que a de um paciente com estadió N0/N1 ($p=0,021$). Finalmente, a chance de um paciente que recebeu tratamento com intenção adjuvante apresentar qualquer toxicidade cutânea é 2,92 vezes maior do que a de um paciente que recebeu tratamento com intenção definitiva ($p=0,019$).

4.5.8 Toxicidade em tecido subcutâneo

De acordo com a análise univariada realizada, ao nível de significância de 10%, houve relação significativa entre o desenvolvimento de toxicidade tardia em tecido subcutâneo e as variáveis clínicas a seguir: estadio N, dose de radioterapia, intenção do tratamento e esvaziamento cervical. A Tabela 24 exibe esta análise.

Tabela 24 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade em tecido subcutâneo

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	15 (71,4%)	51 (51,5%)	66 (55%)	0,154*
acima de 60 anos	6 (28,6%)	48 (48,5%)	54 (45%)	
Total	21 (100%)	99 (100%)	120 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m²	20 (95,2%)	80 (82,5%)	100 (84,7%)	0,191**
menor que 20 Kg/m²	1 (4,8%)	17 (17,5%)	18 (15,3%)	
Total	21 (100%)	97 (100%)	118 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	7 (33,3%)	22 (23,2%)	29 (25%)	0,486*
T3/T4	14 (66,7%)	73 (76,8%)	87 (75%)	
Total	21 (100%)	95 (100%)	116 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	17 (81%)	41 (41,8%)	58 (48,7%)	0,003*
N2/N3	4 (19%)	57 (58,2%)	61 (51,3%)	
Total	21 (100%)	98 (100%)	119 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	14 (66,7%)	74 (74,7%)	88 (73,3%)	0,625*
Recebeu	7 (33,3%)	25 (25,3%)	32 (26,7%)	
Total	21 (100%)	99 (100%)	120 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	5 (23,8%)	43 (45,7%)	48 (41,7%)	0,099*
Maior que 66Gy	16 (76,2%)	51 (54,3%)	67 (58,3%)	
Total	21 (100%)	94 (100%)	115 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m²	1 (4,8%)	7 (7,1%)	8 (6,7%)	1,000**
Maior que 100mg/m²	20 (95,2%)	91 (92,9%)	111 (93,3%)	
Total	21 (100%)	98 (100%)	119 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	6 (28,6%)	53 (53,5%)	59 (49,2%)	0,049*
Definitivo	15 (71,4%)	46 (46,5%)	61 (50,8%)	
Total	21 (100%)	99 (100%)	120 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	16 (76,2%)	40 (40,4%)	56 (46,7%)	0,006*
Sim	5 (23,8%)	59 (59,6%)	64 (53,3%)	
Total	21 (100%)	99 (100%)	120 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

A variável esvaziamento cervical apresentou relação significativa com todas as demais variáveis. Além disso, a variável dose de radioterapia apresentou relação significativa com a variável intenção do tratamento. Assim sendo, não foi possível realizar o modelo multivariado com as quatro variáveis simultaneamente. A análise multivariada final foi realizada apenas com as variáveis estadió N e intenção do tratamento (variáveis que não se relacionaram significativamente na comparação dois a dois e que apresentaram melhor modelo do que aquele com as variáveis estadió N e radioterapia). Os resultados dessa análise multivariada encontram-se na Tabela 25, a seguir.

Tabela 25 - Relação multivariada das variáveis clínicas estadió N e intenção do tratamento, com o desenvolvimento de toxicidade em tecido subcutâneo

Fator	Estimativa	OR	IC (95%)	p-valor
Estadió N (N2/N3 <i>versus</i> N0/N1)	2,09	8,06	(2,8, 23,16)	<0,001
Intenção (adjuvante <i>versus</i> definitivo)	1,39	4,02	(1,63, 9,92)	0,003

De acordo com os resultados da Tabela anterior, a chance de um paciente com estadió N2/N3 apresentar qualquer toxicidade no tecido subcutâneo é 8,06 vezes maior do que a de um paciente com estadió N0/N1 ($p < 0,001$). Além disso, a chance de um paciente tratado de forma adjuvante apresentar qualquer toxicidade no tecido subcutâneo é 4,02 vezes maior do que a de um paciente tratado de forma definitiva ($p = 0,003$).

4.5.9 Toxicidade mucosa

A análise univariada não encontrou, ao nível de significância de 10%, relação significativa entre o desenvolvimento da toxicidade mucosa e nenhuma das variáveis clínicas. Assim sendo, nenhum modelo multivariado foi realizado. A Tabela 26 exhibe os resultados da análise univariada.

Tabela 26 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade mucosa

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	22 (62,9%)	44 (51,8%)	66 (55%)	0,364*
acima de 60 anos	13 (37,1%)	41 (48,2%)	54 (45%)	
Total	35 (100%)	85 (100%)	120 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m²	29 (82,9%)	71 (85,5%)	100 (84,7%)	0,928*
menor que 20 Kg/m²	6 (17,1%)	12 (14,5%)	18 (15,3%)	
Total	35 (100%)	83 (100%)	118 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	6 (17,6%)	23 (28%)	29 (25%)	0,346*
T3/T4	28 (82,4%)	59 (72%)	87 (75%)	
Total	34 (100%)	82 (100%)	116 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	18 (51,4%)	40 (47,6%)	58 (48,7%)	0,859*
N2/N3	17 (48,6%)	44 (52,4%)	61 (51,3%)	
Total	35 (100%)	84 (100%)	119 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	24 (68,6%)	64 (75,3%)	88 (73,3%)	0,596*
Recebeu	11 (31,4%)	21 (24,7%)	32 (26,7%)	
Total	35 (100%)	85 (100%)	120 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	16 (45,7%)	32 (40%)	48 (41,7%)	0,714*
Maior que 66Gy	19 (54,3%)	48 (60%)	67 (58,3%)	
Total	35 (100%)	80 (100%)	115 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m²	2 (5,7%)	6 (7,1%)	8 (6,7%)	1,000**
Maior que 100mg/m²	33 (94,3%)	78 (92,9%)	111 (93,3%)	
Total	35 (100%)	84 (100%)	119 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	18 (51,4%)	41 (48,2%)	59 (49,2%)	0,907*
Definitivo	17 (48,6%)	44 (51,8%)	61 (50,8%)	
Total	35 (100%)	85 (100%)	120 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	20 (57,1%)	36 (42,4%)	56 (46,7%)	0,202*
Sim	15 (42,9%)	49 (57,6%)	64 (53,3%)	
Total	35 (100%)	85 (100%)	120 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

4.5.10 Toxicidade em glândula salivar

De acordo com os resultados da Tabela 27, a seguir, ao nível de significância de 10%, houve relação significativa entre o desenvolvimento de toxicidade em glândula salivar e a dose de radioterapia ofertada.

No grupo de pacientes com qualquer toxicidade em glândula salivar há maior percentual de pacientes com que receberam dose de radioterapia superior a 66Gy. Além disso, a chance de um paciente que recebeu dose de radioterapia superior a 66Gy apresentar qualquer toxicidade na glândula salivar é 3,78 vezes maior do que a de um paciente que recebeu dose de até 66Gy.

Tabela 27 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade em glândula salivar

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	11 (57,9%)	55 (54,5%)	66 (55%)	0,980*
acima de 60 anos	8 (42,1%)	46 (45,5%)	54 (45%)	
Total	19 (100%)	101 (100%)	120 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m ²	18 (94,7%)	82 (82,8%)	100 (84,7%)	0,299**
menor que 20 Kg/m ²	1 (5,3%)	17 (17,2%)	18 (15,3%)	
Total	19 (100%)	99 (100%)	118 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	3 (16,7%)	26 (26,5%)	29 (25%)	0,555**
T3/T4	15 (83,3%)	72 (73,5%)	87 (75%)	
Total	18 (100%)	98 (100%)	116 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	12 (63,2%)	46 (46%)	58 (48,7%)	0,262*
N2/N3	7 (36,8%)	54 (54%)	61 (51,3%)	
Total	19 (100%)	100 (100%)	119 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	15 (78,9%)	73 (72,3%)	88 (73,3%)	0,749*
Recebeu	4 (21,1%)	28 (27,7%)	32 (26,7%)	
Total	19 (100%)	101 (100%)	120 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	13 (68,4%)	35 (36,5%)	48 (41,7%)	0,020*
Maior que 66Gy	6 (31,6%)	61 (63,5%)	67 (58,3%)	
Total	19 (100%)	96 (100%)	115 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m ²	1 (5,3%)	7 (7%)	8 (6,7%)	1,000**
Maior que 100mg/m ²	18 (94,7%)	93 (93%)	111 (93,3%)	
Total	19 (100%)	100 (100%)	119 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	12 (63,2%)	47 (46,5%)	59 (49,2%)	0,280*
Definitivo	7 (36,8%)	54 (53,5%)	61 (50,8%)	
Total	19 (100%)	101 (100%)	120 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	9 (47,4%)	47 (46,5%)	56 (46,7%)	1,000*
Sim	10 (52,6%)	54 (53,5%)	64 (53,3%)	
Total	19 (100%)	101 (100%)	120 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

Nenhuma das outras variáveis de características clínicas apresentaram relação significativa com o desenvolvimento de toxicidade em glândula salivar. Desta forma, nenhum modelo multivariado foi realizado.

4.5.11 Toxicidade laríngea

De acordo com os resultados da Tabela 28, ao nível de significância de 10%, não houve relação significativa entre o desenvolvimento de toxicidade laríngea e as variáveis de características clínicas.

Tabela 28 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade laríngea

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	19 (61,3%)	32 (50,8%)	51 (54,3%)	0,459*
acima de 60 anos	12 (38,7%)	31 (49,2%)	43 (45,7%)	
Total	31 (100%)	63 (100%)	94 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m²	24 (80%)	51 (82,3%)	75 (81,5%)	1,000*
menor que 20 Kg/m²	6 (20%)	11 (17,7%)	17 (18,5%)	
Total	30 (100%)	62 (100%)	92 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	12 (40%)	15 (25%)	27 (30%)	0,223*
T3/T4	18 (60%)	45 (75%)	63 (70%)	
Total	30 (100%)	60 (100%)	90 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	18 (58,1%)	27 (43,5%)	45 (48,4%)	0,271*
N2/N3	13 (41,9%)	35 (56,5%)	48 (51,6%)	
Total	31 (100%)	62 (100%)	93 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	21 (67,7%)	46 (73%)	67 (71,3%)	0,773*
Recebeu	10 (32,3%)	17 (27%)	27 (28,7%)	
Total	31 (100%)	63 (100%)	94 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	10 (33,3%)	20 (33,9%)	30 (33,7%)	1,000*
Maior que 66Gy	20 (66,7%)	39 (66,1%)	59 (66,3%)	
Total	30 (100%)	59 (100%)	89 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m²	2 (6,5%)	4 (6,5%)	6 (6,5%)	1,000**
Maior que 100mg/m²	29 (93,5%)	58 (93,5%)	87 (93,5%)	
Total	31 (100%)	62 (100%)	93 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	14 (45,2%)	26 (41,3%)	40 (42,6%)	0,891*
Definitivo	17 (54,8%)	37 (58,7%)	54 (57,4%)	
Total	31 (100%)	63 (100%)	94 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	17 (54,8%)	31 (49,2%)	48 (51,1%)	0,769*
Sim	14 (45,2%)	32 (50,8%)	46 (48,9%)	
Total	31 (100%)	63 (100%)	94 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

Como nenhuma variável apresentou relação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de toxicidade laríngea, nenhum modelo multivariado foi realizado.

4.5.12 Toxicidade esofágica

Após análise univariada, observou-se que ao nível de significância de 10%, houve relação significativa entre o desenvolvimento da toxicidade tardia em esôfago e as variáveis clínicas estadió N e dose de cisplatina. A Tabela 29 mostra os dados obtidos nesta análise.

Tabela 29 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade esofágica

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	16 (53,3%)	49 (55,1%)	65 (54,6%)	1,000*
acima de 60 anos	14 (46,7%)	40 (44,9%)	54 (45,4%)	
Total	30 (100%)	89 (100%)	119 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m²	27 (90%)	73 (83,9%)	100 (85,5%)	0,554**
menor que 20 Kg/m²	3 (10%)	14 (16,1%)	17 (14,5%)	
Total	30 (100%)	87 (100%)	117 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	5 (17,2%)	24 (27,9%)	29 (25,2%)	0,370*
T3/T4	24 (82,8%)	62 (72,1%)	86 (74,8%)	
Total	29 (100%)	86 (100%)	115 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	19 (63,3%)	39 (44,3%)	58 (49,2%)	0,099*
N2/N3	11 (36,7%)	49 (55,7%)	60 (50,8%)	
Total	30 (100%)	88 (100%)	118 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	19 (63,3%)	69 (77,5%)	88 (73,9%)	0,197*
Recebeu	11 (36,7%)	20 (22,5%)	31 (26,1%)	
Total	30 (100%)	89 (100%)	119 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	11 (37,9%)	37 (43%)	48 (41,7%)	0,792*
Maior que 66Gy	18 (62,1%)	49 (57%)	67 (58,3%)	
Total	29 (100%)	86 (100%)	115 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m²	5 (16,7%)	3 (3,4%)	8 (6,8%)	0,025**
Maior que 100mg/m²	25 (83,3%)	85 (96,6%)	110 (93,2%)	
Total	30 (100%)	88 (100%)	118 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	13 (43,3%)	46 (51,7%)	59 (49,6%)	0,562*
Definitivo	17 (56,7%)	43 (48,3%)	60 (50,4%)	
Total	30 (100%)	89 (100%)	119 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	16 (53,3%)	39 (43,8%)	55 (46,2%)	0,489*
Sim	14 (46,7%)	50 (56,2%)	64 (53,8%)	
Total	30 (100%)	89 (100%)	119 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

A Tabela 30 exibe os resultados da análise multivariada.

Tabela 30 - Relação multivariada das variáveis clínicas estadio N e dose de cisplatina, com o desenvolvimento de toxicidade esofágica

Fator	Estimativa	OR	IC (95%)	p-valor
Estadio N (N2/N3 <i>versus</i> N0/N1)	0,63	1,87	(0,8, 4,37)	0,147
Dose de cisplatina (maior que 100mg/m ² <i>versus</i> até 100mg/m ²)	0,93	2,52	(1,41, 4,51)	0,002

De acordo com os resultados da Tabela 30, a chance de um paciente com estadio N2/N3 apresentar qualquer toxicidade no esôfago é 1,87 vezes maior do que a de um paciente estadio N0/N1 (porém, sem significância estatística ao nível de 10%). Também observamos que a chance de um paciente que recebeu dose de cisplatina superior a 100 mg/m² apresentar qualquer toxicidade esofágica é 2,52 vezes maior do que a de um paciente que recebeu até 100 mg/m² de cisplatina (p=0,002).

4.5.13 Toxicidade renal

Após análise univariada, verificou-se que, ao nível de significância de 10%, houve relação significativa entre o desenvolvimento de toxicidade renal e a idade dos pacientes.

No grupo de pacientes com qualquer toxicidade renal há maior percentual de pacientes com idade acima de 60 anos. Além disso, a chance de um paciente com idade acima de 60 anos apresentar qualquer toxicidade renal é 3,97 vezes maior do que a de um paciente com idade até 60 anos.

Nenhuma das outras variáveis de características clínicas apresentou relação significativa com o desenvolvimento de toxicidade tardia renal e, assim sendo, nenhum modelo multivariado foi realizado.

A Tabela 31 exhibe os dados discutidos anteriormente.

Tabela 31 - Relação univariada das variáveis clínicas com o desenvolvimento de toxicidade renal

Variáveis	Sim	Não	Total	p-valor
Idade				
até 60 anos	46 (68,7%)	16 (35,6%)	62 (55,4%)	0,001*
acima de 60 anos	21 (31,3%)	29 (64,4%)	50 (44,6%)	
Total	67 (100%)	45 (100%)	112 (100%)	
IMC início				
maior que 20 Kg/m²	58 (87,9%)	36 (81,8%)	94 (85,5%)	0,544**
menor que 20 Kg/m²	8 (12,1%)	8 (18,2%)	16 (14,5%)	
Total	66 (100%)	44 (100%)	110 (100%)	
Estadio T				
T1/T2	17 (26,6%)	12 (27,3%)	29 (26,9%)	1,000*
T3/T4	47 (73,4%)	32 (72,7%)	79 (73,1%)	
Total	64 (100%)	44 (100%)	108 (100%)	
Estadio N				
N0/N1	32 (47,8%)	21 (47,7%)	53 (47,7%)	1,000*
N2/N3	35 (52,2%)	23 (52,3%)	58 (52,3%)	
Total	67 (100%)	44 (100%)	111 (100%)	
Quimioterapia de indução				
Não recebeu	47 (70,1%)	34 (75,6%)	81 (72,3%)	0,681*
Recebeu	20 (29,9%)	11 (24,4%)	31 (27,7%)	
Total	67 (100%)	45 (100%)	112 (100%)	
Dose de Radioterapia				
Até 66Gy	25 (38,5%)	19 (44,2%)	44 (40,7%)	0,695*
Maior que 66Gy	40 (61,5%)	24 (55,8%)	64 (59,3%)	
Total	65 (100%)	43 (100%)	108 (100%)	
Dose de Cisplatina				
Até 100mg/m²	3 (4,5%)	3 (6,8%)	6 (5,4%)	0,680**
Maior que 100mg/m²	64 (95,5%)	41 (93,2%)	105 (94,6%)	
Total	67 (100%)	44 (100%)	111 (100%)	
Intenção do tratamento				
Adjuvante	31 (46,3%)	23 (51,1%)	54 (48,2%)	0,757*
Definitivo	36 (53,7%)	22 (48,9%)	58 (51,8%)	
Total	67 (100%)	45 (100%)	112 (100%)	
Esvaziamento cervical				
Não	33 (49,3%)	21 (46,7%)	54 (48,2%)	0,940*
Sim	34 (50,7%)	24 (53,3%)	58 (51,8%)	
Total	67 (100%)	45 (100%)	112 (100%)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

4.6 Qualidade de vida

A seguir, apresentaremos os resultados dos questionários EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 e SF-12.

Para os questionários do EORTC, apresentaremos as médias de cada uma das escalas funcionais ou de sintomas que foram avaliadas, bem como as variações em valores máximo e mínimo.

Para o SF-12, apresentaremos as frequências em que cada uma das respostas às 12 questões foi assinalada pelos sujeitos de pesquisa.

4.6.1 Questionário EORTC QLQ-C30

O questionário EORTC QLQ-C30 em sua versão 3, é composto de 30 questões e apresenta 1 escala global de qualidade de vida, 5 escalas funcionais, 3 escalas de sintomas e 6 itens simples. Além disso, há também um “*summary score*”, que é uma nota única que varia de 0-100 e que envolve todos itens acima descritos.

Para as escalas funcionais, quanto maior o escore obtido, melhor a funcionalidade do paciente. Já para as escalas de sintomas, quanto maior o escore obtido, mais sintomático é o paciente em relação àquele sintoma avaliado.

A Tabela 32 apresenta os achados do questionário EORTC QLQ-C30, aplicado em 30 pacientes:

Tabela 32 - Escores médios, mínimos e máximos do questionário EORTC QLQ-C30 (n=30)

	Escala	Média	Mínimo-Máximo
Estado de saúde global e qualidade de vida	QL2	83,61	(25-100)
Escalas funcionais			
Capacidade física	PF2	82,44	(20-100)
Capacidade funcional	RF2	85,56	(0-100)
Capacidade emocional	EF	77,50	(16,67-100)
Capacidade cognitiva	CF	85,00	(50-100)
Capacidade social	SF	90,00	(33,33-100)
Escalas de sintomas/itens			
Fadiga	FA	17,04	(0-66,67)
Náusea e vômito	NV	6,11	(0-50)
Dor	PA	12,78	(0-66,67)
Dispnéia	DY	8,89	(0-66,67)
Insônia	SL	14,44	(0-66,67)
Perda de apetite	AP	13,33	(0-66,67)
Constipação	CO	15,56	(0-100)
Diarréia	DI	3,33	(0-33,33)
Dificuldades financeiras	FI	18,89	(0-100)
Summary score		86,85	(49,74-100)

4.6.2 Questionário EORTC QLQ-H&N35

O questionário EORTC QLQ-H&N35 é composto de 35 questões para avaliação de sintomas específicos em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Avalia sete domínios: dor, deglutição, sentidos (paladar e olfação), fala, comer social, contato social e sexualidade, além de possuir 11 itens específicos sobre problemas dentários, trismo, xerostomia, saliva espessa, tosse, mal-estar, consumo de analgésicos, suplementos nutricionais, uso de sonda para alimentação e perda/ganho de peso.

À semelhança do EORTC QLQ-C30, para o questionário EORTC QLQ-H&N35, quanto maior o escore obtido para determinado domínio ou sintoma, mais sintomático é o paciente.

Abaixo, encontramos os valores médios, mínimos e máximos dos domínios avaliados pelo EORTC QLQ-H&N35, após aplicação do questionário em 30 pacientes (Tabela 33):

Tabela 33 - Escores médios, mínimos e máximos do questionário EORTC QLQ-H&N35 (n=30)

Escalas de sintomas/itens	Escala	Média	Mínimo-Máximo
Dor	HNPA	13,70	(0-83,33)
Deglutição	HNSW	29,44	(0-100)
Problemas sensoriais (paladar/olfato)	HNSE	26,11	(0-83,33)
Problemas com a fala	HNSP	24,36	(0-77,78)
Comer social	HNSO	16,94	(0-75)
Contato social	HNSC	15,11	(0-100)
Perda de sexualidade	HNSX	48,33	(0-100)
Problemas dentários	HNTE	19,69	(0-100)
Abertura da boca	HNOM	24,24	(0-100)
Boca seca	HNDR	61,11	(0-100)
Saliva grossa/pegajosa	HNSS	44,44	(0-100)
Tosse	HNCO	25,56	(0-100)
Sentir-se doente	HNFI	10,0	(0-100)
Uso de analgésicos	HNPK	53,33	(0-100)
Uso de suplementos alimentares	HNNU	23,33	(0-100)
Uso de sonda para alimentação	HNFE	20,0	(0-100)
Perda de peso	HNWL	26,67	(0-100)
Ganho de peso	HNWG	46,67	(0-100)

4.6.3 Questionário SF-12

O questionário SF-12 é um questionário geral para avaliação de qualidade de vida e consiste de 12 questões que, após análise estatística, derivam em 2 escores: um deles de saúde mental (MCS-12) e o outro de saúde física (PCS-12). A fim de facilitar o entendimento das informações, apresentamos aqui os resultados do SF-12 de acordo com a porcentagem em que cada uma das respostas foi assinalada pelos pacientes, conforme a tabela a seguir:

Tabela 34 - Aplicação do questionário SF-12 em sobreviventes ao CECCP (n=30)

Questões e Respostas	Número de respostas (%)
1) Em geral você diria que a sua saúde é:	
--- Excelente	7 (23)
--- Muito boa	5 (17)
--- Boa	17 (57)
--- Ruim	1 (3)
--- Muito ruim	0
2) Sente-se limitado para atividades moderadas (mover a mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa)?	
--- Sim, muito.	1 (3)
--- Sim, um pouco.	10 (33)
--- Não.	19 (64)
3) Sente-se limitado para subir vários lances de escada?	
--- Sim, muito.	5 (17)
--- Sim, um pouco.	15 (50)
--- Não.	10 (33)
4) Nas últimas 4 semanas, realizou menos tarefas do que gostaria devido a problemas físicos?	
--- Sim.	11 (37)
--- Não.	19 (63)
5) Nas últimas 4 semanas, sentiu-se fisicamente limitado para executar seu trabalho ou outras atividades?	
--- Sim.	13 (43%)
--- Não.	17 (57%)
6) Nas últimas 4 semanas, realizou menos tarefas do que gostaria devido a problemas emocionais?	
--- Sim	9 (30)
--- Não	21 (70)
7) Nas últimas 4 semanas, sentiu-se emocionalmente limitado para executar seu trabalho ou outras atividades?	
--- Sim	8 (27%)
--- Não	22 (73)

continua

Tabela 34 - Aplicação do questionário SF-12 em sobreviventes ao CECCP (n=30) (conclusão)

Questões e Respostas	Número de respostas (%)
8) Nas últimas 4 semanas, quanto a presença de dor interferiu com o seu trabalho normal?	
--- De maneira alguma	17 (57)
--- Um pouco	8 (27)
--- Moderadamente	1 (3)
--- Bastante	3 (10)
--- Extremamente	1 (3)
9) Nas últimas 4 semanas, quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	
--- Todo o tempo	11 (37)
--- A maior parte do tempo	9 (30)
--- Uma boa parte do tempo	3 (10)
--- Alguma parte do tempo	1 (3)
--- Uma pequena parte do tempo	4 (13)
--- Nunca	2 (7)
10) Nas últimas 4 semanas, quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	
--- Todo o tempo	6 (20)
--- A maior parte do tempo	10 (33)
--- Uma boa parte do tempo	8 (27)
--- Alguma parte do tempo	2 (7)
--- Uma pequena parte do tempo	3 (10)
--- Nunca	1 (3)
11) Nas últimas 4 semanas, quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	
--- Todo o tempo	0
--- A maior parte do tempo	0
--- Uma boa parte do tempo	0
--- Alguma parte do tempo	3 (10)
--- Uma pequena parte do tempo	14 (47)
--- Nunca	13 (43)
12) Nas últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física e emocional interferiram na sua vida social?	
--- Todo o tempo	1 (3)
--- A maior parte do tempo	2 (7)
--- Alguma parte do tempo	0
--- Uma pequena parte do tempo	10 (33)
--- Nenhuma parte do tempo	17 (57)

%, corresponde à porcentagem do total.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 Características da população

As características dos nossos pacientes vão ao encontro com o que é descrito pela literatura. Em nosso estudo houve predomínio do CECCP em homens e maior incidência naqueles pacientes com história de tabagismo e etilismo prévios ⁽⁴⁾. Tais fatores de risco são classicamente associados a várias neoplasias do trato aerodigestivo, em especial os tumores de cabeça e pescoço. Sabe-se que a exposição simultânea ao álcool e ao tabaco potencializa o risco de desenvolver CECCP em relação ao risco da exposição a cada um dos fatores de risco isolados, definindo um efeito sinérgico entre ambos ^(71, 72).

Quando questionados sobre tabagismo atual, 13 pacientes dos 120 avaliados (11%) ainda mantêm o hábito de fumar. É importante atentar para esse hábito durante o seguimento dos pacientes, visto que o tabagismo está relacionado a maiores taxas de toxicidades tardias e, também, por aumentar a morbimortalidade desse grupo de pacientes e o risco para novas neoplasias ⁽⁷³⁾. Em nossa amostra, não averiguamos a presença de infecção pelo HPV naqueles pacientes com tumores da orofaringe, apesar de ser reconhecidamente um fator prognóstico.

Além disso, houve predomínio do CECCP entre pacientes brancos e pardos na nossa população. Como esperado, por se tratar de pacientes livres de neoplasia, em seguimento, a maioria se apresenta com funcionalidade preservada, sem muitos sintomas (ECOG-PS 0 ou 1) e sem outras comorbidades.

5.2 Características das neoplasias e do tratamento

Em relação ao estadiamento dos tumores, observamos predomínio de doença localmente avançada, com tumores volumosos (T3/T4) e doença linfonodal cervical. Este dado reforça a indicação do tratamento combinado, seja ele de caráter definitivo ou adjuvante. No cenário adjuvante, o tratamento combinado é indicado para a doença de alto risco, caracterizada principalmente por presença de

extravasamento extracapsular ganglionar e/ou margens cirúrgicas positivas. A quimioterapia baseada em cisplatina, quando oferecida concomitante à radioterapia, melhora o controle locorregional da doença e isto se traduz em ganho de sobrevida nesta população de pacientes. Tal fato é confirmado por três estudos prospectivos e randomizados de QRT adjuvante e uma metanálise com dados de pacientes individuais^(17, 74-76).

Quanto à dose de radioterapia recebida pelos pacientes, a mediana empregada está de acordo ao que é preconizado (70 Gy) e todos os pacientes foram tratados com técnica de RT-3D. Atualmente, o uso de IMRT de rotina em nosso serviço é empregado apenas para tumores da nasofaringe. A dose total mediana de cisplatina também está de acordo com o recomendado (300 mg/m²).

Outro aspecto interessante do tratamento da nossa população de pacientes é o uso de quimioterapia de indução em 27% da amostra. Apesar dos dados de estudos prospectivos randomizados avaliando esta estratégia de tratamento serem controversos e alguns até terem falhado em demonstrar ganho de sobrevida em relação à QRT isolada⁽⁷⁷⁾, essa estratégia de tratamento pode ser utilizada em casos individualizados. Considera-se aceitável iniciar com tratamento de indução naqueles pacientes com volume muito grande de doença (tumores T3 ou T4 e/ou estadio linfonodal avançado). Porém, muitas vezes em nossa instituição, os pacientes iniciam tratamento sistêmico isolado devido ao longo tempo de espera para avaliação e início da radioterapia.

5.3 Toxicidades tardias

O questionário aplicado aos pacientes (inventário de sintomas) nos surpreendeu com uma alta prevalência de toxicidades tardias, de qualquer grau. Abaixo discutiremos cada uma delas.

5.3.1 Hipotireoidismo

Obtivemos uma taxa de 72% dos pacientes em seguimento que fazem reposição de hormônio tireoidiano (hipotireoidismo). A dose mediana de levotiroxina

utilizada pelos pacientes é 75 mcg/dia. Sabe-se que a glândula tireoide é relativamente rádio resistente, porém costuma ser incluída no campo de tratamento, permitindo assim o desenvolvimento de efeitos adversos tardios, tais como bócio, hipotireoidismo, tireoidites e até neoplasia de tireoide ^(37, 78). Os eventos adversos relacionados à disfunção da glândula podem ser transitórios ou permanentes.

Os mecanismos implicados no desenvolvimento do hipotireoidismo não são totalmente elucidados, mas acredita-se que possa haver fibrose das células foliculares após a radiação, além de um fenômeno de proliferação vascular, que, paradoxalmente, comprometeria o fluxo sanguíneo interno e externo da glândula ⁽⁷⁸⁾. Foi também descrito um aumento de anticorpos antitireoidianos após a radiação, especialmente a antitireoglobulina e antitireoperoxidase, indicando um fenômeno autoimune no qual a radiação induziria a uma sensibilização aos autoantígenos tireoidianos ^(79, 80). É provável que todos esses fenômenos coexistam no período pós-radioterapia e, em última análise, levariam a uma redução do volume da glândula ao longo do seguimento, acompanhada ou não de disfunção endócrina ⁽⁸¹⁾. Outra possível causa para o desenvolvimento do hipotireoidismo seria a irradiação da hipófise e/ou hipotálamo, que pode ocorrer em tumores da nasofaringe com infiltração da base do crânio, e que levaria a um hipotireoidismo de origem central ⁽⁸²⁾.

O tempo para o desenvolvimento do hipotireoidismo é variável mas considera-se um intervalo mediano de 1,4 a 1,8 anos, com variação de 0,3-7,2 anos ⁽⁸³⁻⁸⁵⁾ e estima-se uma incidência entre 7,2-53% ao longo de 3 a 5 anos de seguimento ^(34, 82-84, 86-91). Uma revisão sistemática da literatura que avaliou 971 pacientes, a maioria deles tendo sido irradiada para CECCP, encontrou uma incidência de hipotireoidismo subclínico de 26 a 53% e de hipotireoidismo de 11 a 33% ⁽⁹²⁾.

Os estudos debatem que fatores preditores para desenvolvimento de hipotireoidismo são doses de radiação acima de 45-54,5 Gy, pacientes do sexo feminino, além de glândulas de pequeno volume, radiação cervical bilateral, tratamento cirúrgico antes da radioterapia e níveis elevados de TSH antes do tratamento ^(78, 88-90, 93). Porém, em outros estudos, como a revisão da literatura citada anteriormente, não foi possível definir uma dose de radioterapia limite para o desenvolvimento de hipotireoidismo ⁽⁹²⁾.

De forma similar, alguns estudos procuram avaliar a relação dose-volume, que seria a porcentagem do volume da glândula tireoide que foi submetida a uma determinada dose de radiação, como um dado preditor para o desenvolvimento de hipotireoidismo, com resultados distintos ^(94, 95).

O uso de cisplatina concomitante à radioterapia parece aumentar a incidência de hipotireoidismo em relação a pacientes tratados com radioterapia isolada, e parece causar também mais casos de disfunção permanente da glândula. Com o maior acesso a técnicas modernas de radioterapia, como a IMRT, a glândula tireoide pode ser melhor delineada nos planejamentos e, conseqüentemente, poupada, quando possível. Em algumas situações clínicas é consenso que não é possível poupar a glândula da radiação, como sítios primários de laringe e hipofaringe, doença que acomete a cartilagem tireóidea e envolvimento de cadeias linfonodais cervicais baixas, adjacentes à glândula ⁽⁷⁸⁾.

Em nosso estudo, a análise multivariada encontrou relação estatisticamente significativa com idade acima de 60 anos ($p=0,036$) e IMC de início acima de 20 Kg/m² ($p=0,006$). Sabe-se que o risco para hipotireoidismo na população geral aumenta com a idade. Quanto ao IMC, esse dado pode identificar pacientes com sobrepeso que tendem a ter o pescoço mais curto e, desta forma, a glândula tireoide seria mais acometida pela radiação, por ter maior chance de ser incluída completamente no campo de tratamento.

Uma das limitações do nosso estudo é que não dispomos dos níveis de TSH pré-tratamento. Um estudo publicado por Mini et al. descreveu que 4,5% dos pacientes com CECCP apresentavam hipotireoidismo antes do início do tratamento oncológico e cerca de 6,4% deles tiveram o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico ⁽⁹⁶⁾.

Além do hipotireoidismo ser uma condição frequente nos sobreviventes ao CECCP após QRT, ele pode cursar com fadiga, dislipidemia, disfunção cardíaca e risco cardiovascular aumentado, além de dificuldades de cicatrização e reabilitação da fala ⁽⁷⁸⁾. Apesar de não haver consenso na literatura sobre a melhor forma de seguimento destes pacientes, deve-se atentar para os níveis de TSH dos pacientes durante este período ^(37, 97).

5.3.2 Disfagia e disfunção faringo-esofágica

A disfagia é um dos eventos adversos tardios mais reportados pelos sobreviventes ao CECCP e pode persistir por muitos anos após o término do tratamento oncológico ⁽⁹⁸⁾. Sua importância se deve ao fato de ser um potencial causador de complicações ameaçadoras à vida, como pneumonia aspirativa de repetição e desnutrição.

A disfagia pode ser avaliada através de questionários específicos, como o *M.D. Anderson Dysphagia Inventory* (MDADI), escalas de sintomas graduadas pelo próprio investigador, como a escala de toxicidades tardias do RTOG/EORTC, utilizada em nosso estudo, além de exames complementares específicos, com a nasofibrolaringoscopia da deglutição e a endoscopia digestiva alta. Infelizmente, os relatos publicados sobre esse tema são heterogêneos à medida em que reportam diferentes formas de avaliação, o que torna difícil a comparação entre os resultados dos estudos ⁽⁹⁹⁾.

A fisiologia da deglutição compreende quatro fases distintas, duas delas voluntárias e duas involuntárias, que ocorrem por arco reflexo. A primeira fase, ou fase preparatória oral, ocorre durante a mastigação, umidificação com saliva e formação do bolo alimentar e a segunda fase ou a fase oral propriamente dita, ocorre quando a língua empurra o bolo alimentar em direção à parede posterior da faringe e o palato mole oclui superiormente a nasofaringe para impedir o refluxo. Por fim, ocorrem as duas fases finais, que são involuntárias. A terceira fase é a fase faríngea, durante a qual o bolo alimentar é momentaneamente armazenado na valécua, a região que fica entre a base da língua e a epiglote. A epiglote então se inclina posteriormente para ocluir e proteger a laringe, prevenindo aspiração. Ao mesmo tempo, a faringe e a laringe se deslocam superiormente e anteriormente e os músculos constritores circulares permitem a propagação do bolo alimentar em direção inferior, com subsequente abertura do esfíncter esofágico superior e, subsequentemente, do esfíncter esofágico inferior, com posterior passagem ao estômago (quarta fase ou fase esofágica) ⁽¹⁰⁰⁾.

Já a fisiopatologia da disfagia após a (quimio)radioterapia envolve alterações funcionais já bem conhecidas, como peristalse faríngea retardada e perda

da sincronia com o relaxamento do esfíncter esofágico superior e fechamento da laringe, inversão da base da língua em direção à parede posterior da faringe inefetiva, fechamento incompleto da laringe e retardo na movimentação laríngea durante a passagem do bolo alimentar, retardo no movimento de inversão da epiglote e, por fim, retardo no relaxamento do esfíncter esofágico inferior⁽¹⁰⁰⁾.

Algum grau de disfagia foi referido espontaneamente por 73% dos pacientes em nossa análise. Deve-se lembrar que contribuem para este sintoma não apenas a estenose da faringe e/ou esôfago, mas também os distúrbios motores descritos acima e lesões após trauma cirúrgico, lesões causadas pelo próprio tumor antes da QRT, condições dos dentes e a xerostomia.

Após a realização dos exames complementares do protocolo, a EDA identificou estenose faríngea/esofágica em apenas 10% dos casos, a NFL revelou áreas de retração/fibrose em 37% dos pacientes e alteração na propulsão do bolo alimentar em 12% dos pacientes. Somado a isso, 83% dos pacientes referiram algum grau de xerostomia e 73% relataram saliva pegajosa durante a entrevista. Essa combinação de fatores pode justificar a alta prevalência de disfagia em nossa população.

Cerca de 12% dos pacientes referiram algum episódio de pneumonia após o término do tratamento combinado e 3% dos pacientes são dependentes de sonda nasointestinal (SNE) ou gastrostomia (GTT) para alimentação.

Referente à avaliação das toxicidades tardias pela escala do RTOG/EORTC, observamos que 75% dos pacientes referiram algum grau de toxicidade esofágica, caracterizada clinicamente por disfagia em seus diferentes graus. Houve predomínio para dificuldade na ingestão de alimentos sólidos (grau 1 ou 2).

A literatura reporta taxas de disfunção faríngea entre 25-67% dos sobreviventes ao CECCP após QRT concomitante^(101, 102) e uma taxa de dependência de sonda alimentar em 2 anos de 5%⁽¹⁰³⁾. O uso de quimioterapia concomitante à radioterapia não parece ser um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de estenose esofágica e/ou disfagia; os dados dos estudos são controversos em dizer se há diferença na incidência de disfagia em relação a pacientes tratados com radioterapia exclusiva^(75, 102, 104).

Fatores preditivos para o desenvolvimento de disfagia pós-tratamento são: presença de disfagia pré-tratamento, idade precoce de tratamento e doses de radioterapia acima de 50 Gy ⁽¹⁰⁵⁾. Em nossa análise multivariada, encontramos que o estadio linfonodal avançado N2/N3 (OR 3,85, IC 95% 1,77- 8,38; p=0,001) e pacientes tratados em caráter adjuvante (OR 2,31, IC 95% 1,1-4,81; p=0,026) foram relacionados a maior risco para desenvolvimento de disfagia. Tais achados podem se justificar pois estadios linfonodais mais avançados implicam em maior volume de doença, fato este que torna mais extenso o campo de tratamento (a ser irradiado), e isso poderia contribuir para maior toxicidade. Além disso, o tratamento, quando realizado em caráter adjuvante, apesar de entregar menores doses de radiação ao volume alvo, age de forma sinérgica ao dano cirúrgico previamente estabelecido, contribuindo para maior fibrose e maior comprometimento funcional. Em relação ao desenvolvimento de toxicidades esofágicas, foi encontrada relação significativa com uso de doses de cisplatina acima de 100mg/m² (OR 2,52, IC 95% 1,41-4,51; p=0,002).

Revisão sistemática publicada recentemente por Jiang et al. que visava identificar preditores clínicos para disfagia tardia após QRT em pacientes com CECCP, estratificou os artigos revisados de acordo com a qualidade dos dados publicados e, por fim, identificou como principais fatores de risco, com forte nível de evidência, o sítio primário da neoplasia em hipofaringe e o uso de quimioterapia concomitante à radioterapia ⁽¹⁰²⁾.

A dependência de sonda alimentar é reportada entre 1,4-18% dos pacientes após a quimiorradioterapia ^(31, 106-110). Fatores preditivos para a dependência de sonda apontados em alguns estudos são uso de sonda enteral durante o tratamento, localização do tumor primário, uso de quimioterapia concomitante, idade avançada, doença linfonodal volumosa e alta carga tabágica ^(107, 108).

Já o estudo de Machtay et al. ⁽³¹⁾, discutido anteriormente, encontrou que fatores preditores para dependência de sonda alimentar ou de toxicidade esofágica, seriam idade avançada, sítio primário em hipofaringe ou laringe, estadio T avançado e dissecação cervical após a QRT.

O emprego de IMRT visa poupar as estruturas responsáveis pela deglutição ao minimizar a dose de radiação ofertada, principalmente aos músculos constritores

faríngeos. Porém, diversos estudos empregando esta técnica ainda apontam alta incidência de disfagia (10-57%), aspiração (14-32%) e estenose (37%)^(108, 109, 111-114). Estudo de revisão publicado recentemente realizou uma análise comparativa de desfechos relacionados a deglutição entre pacientes tratados com RT-3D em relação a pacientes tratados com IMRT. A conclusão dos autores foi que houve melhores desfechos relacionados a deglutição dentre os pacientes tratados com IMRT⁽⁹⁹⁾.

Um estudo de fase III avaliando fracionamento acelerado de radioterapia em associação ao anticorpo monoclonal direcionado à porção extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico, cetuximabe, falhou em demonstrar melhores desfechos relacionados à deglutição em comparação com pacientes tratados com QRT convencional, em avaliação realizada após um ano do término do tratamento⁽¹¹⁵⁾. Portanto, até o presente momento, não se deve recomendar regimes de fracionamento alternativos de radioterapia ou substituição da cisplatina como forma de minimizar a disfagia pós-tratamento^(115, 116).

Outra estratégia usada para minimizar a disfunção faríngea e laríngea são os exercícios de resistência e recrutamento muscular, que devem ser realizados ao longo do curso de tratamento e após seu término para permitir uma melhor reabilitação. Tal estratégia parece ser superior à reabilitação pós-tratamento isoladamente^(33, 117). Porém, não há consenso atual em quais exercícios devem ser utilizados, sua duração e o impacto dessas medidas na disfagia tardia⁽³⁷⁾.

O uso de gastrostomia profilática para prevenir perda de peso e desidratação durante o tratamento parece aumentar a incidência de dependência de sonda alimentar após tratamento e de estenose de esôfago e não deve ser recomendada como rotina⁽¹¹⁸⁾. Tal estratégia não parece melhorar os escores de disfagia em longo prazo, em comparação com a estratégia de uso de sonda nasoenteral de demanda, conforme sintomas, durante a QRT⁽¹¹⁹⁾.

É importante ressaltar também que o cuidado dos dentes também é uma importante ferramenta para prevenção, diagnóstico e tratamento dos problemas de mastigação e deglutição^(117, 120).

Por fim, vale salientar aqui, que uma grande limitação do nosso estudo é o seu desenho transversal. Sabe-se que os pacientes costumam apresentar piora da disfagia imediatamente após o término do tratamento combinado (QRT), com

estabilização e alguma melhora ao longo dos próximos seis meses do término do tratamento e uma lenta reabilitação nos dois anos subsequentes ⁽⁹⁹⁾. Porém, é descrito também, que a deglutição não retorna aos níveis funcionais basais do pré-tratamento, a despeito de qualquer melhora que possa ocorrer durante o seguimento clínico ⁽¹²¹⁾. Em nosso estudo, os pacientes realizaram apenas uma avaliação, fato este que não nos permite concluir sobre a adaptação e reabilitação dos pacientes após o término do tratamento oncológico.

5.3.3 Xerostomia e toxicidade mucosa

A xerostomia caracteriza-se por secura na boca e/ou espessamento da saliva, é a toxicidade tardia mais frequente entre os sobreviventes ao CECCP após QRT e é causada pelo dano da radiação nas glândulas salivares. Tal complicação costuma ser frequente na prática clínica, mesmo com esforços de prevenção e reabilitação e está diretamente associada a disfagia, dificuldade na fala e mastigação, problemas dentários e infecções fúngicas ⁽³⁷⁾.

Esses dados são ilustrados por um estudo publicado por Schwarz et al. em que, após seguimento de 33 pacientes tratados para carcinoma da nasofaringe num período mediano de 3 anos, observou-se prevalência de xerostomia em 100% da população ⁽¹²²⁾. Além de frequente, a xerostomia causa também piora na qualidade de vida dos sobreviventes ao CECCP, como ilustrado no estudo de Dirix et al. em que os pacientes que apresentaram xerostomia durante o seguimento, referiam também outros sintomas associados, como preocupação, tensão e sintomas depressivos ⁽¹²³⁾.

A fisiopatologia da xerostomia induzida pela radioterapia parece ser relacionada a uma fase inicial na qual ocorre apoptose e disfunção da membrana das células acinares induzidas diretamente pela radiação e uma fase tardia, na qual ocorre uma incapacidade de substituição dessas células acinares mortas devido a uma redução das células tronco ou progenitoras induzidas também pela radiação. Morfologicamente, as glândulas salivares tornam-se menores e sofrem alteração em sua densidade com o passar do tempo ⁽¹²⁴⁾.

O dano causado pela radiação às glândulas salivares altera o volume, a consistência e o pH da saliva, de uma secreção anteriormente fluida e com pH neutro

para uma secreção mais espessa e com pH menor. A exposição prolongada a um pH baixo leva a um desbalanço entre desmineralização e remineralização dentária, com predomínio de desmineralização. Isso, em última análise, implica em maior risco para o desenvolvimento de cáries dentárias. O mesmo pH ácido altera também a flora bucal e facilita a proliferação de uma flora cariogênica ⁽¹²⁵⁾.

Porém, sabe-se também que o grau de xerostomia pode melhorar com o decorrer do tempo após o término da radioterapia ⁽¹²⁶⁾. Em nosso estudo, porém, os pacientes com tempo de seguimento superior a 3 anos tenderam a se queixar mais de boca seca em relação aos pacientes que estavam em seguimento por até 3 anos (89% *versus* 75%, $p=0,0498$). Porém, não conseguimos concluir se a intensidade do sintoma referido estava pior ou melhor com o passar do tempo, devido ao caráter transversal do nosso estudo.

Em nossa análise, 83% dos pacientes referiram algum grau de xerostomia e este foi o sintoma mais referido pelos pacientes. Além disso, 73% dos pacientes relataram alteração na consistência da saliva após o tratamento combinado (saliva pegajosa).

Apenas o uso de cisplatina em dose superior a 100mg/m² foi relacionada de forma estatisticamente significativa ao desenvolvimento de xerostomia em nossa análise ($p=0,027$). Já a presença de saliva pegajosa foi estatisticamente relacionada com estadios linfonodais avançados N2/N3 (OR 4,05, IC 95% 1,78-9,22; $p=0,001$) e estadios do tumor primário avançados T3/T4 (OR 2,09, IC 95% 1,17-3,72; $p=0,012$), provavelmente por demandarem um maior campo de tratamento com radiação e maior dificuldade em poupar as glândulas salivares.

Avaliação clínica da mucosa da cavidade oral dos nossos pacientes, de acordo com a escala de toxicidades tardias do RTOG/EORTC, identificou qualquer grau de toxicidade mucosa em 71% dos pacientes, sendo a maioria de grau 1 ou 2. A avaliação clínica de toxicidades em glândulas salivares pela mesma escala obteve prevalência de 84% na população.

Apenas o emprego de doses de radioterapia superiores a 66Gy teve relação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de toxicidade em glândulas salivares em nossa análise ($p=0,020$). Esse achado corrobora os relatos da literatura que descrevem que a intensidade do acometimento das glândulas salivares pela

radioterapia é dose-dependente e sabe-se que doses médias de 40 a 50Gy na glândula parótida causam uma redução superior a 75% na sua função ⁽¹²⁷⁾.

Tem-se investigado estratégias que minimizem a frequência desta toxicidade tardia, sendo a principal delas o uso de IMRT, que possibilita a oferta de menores doses de radiação nas parótidas. Tal estratégia parece reduzir a incidência de xerostomia sem alterar o controle locorregional e sobrevida global dos pacientes em longo prazo ^(32, 128). Poupar dose de radiação em outras glândulas salivares menores, como as submandibulares e as da cavidade oral parece também reduzir a incidência de xerostomia ⁽¹²⁹⁾.

É controverso na literatura se a adição de quimioterapia à IMRT aumenta a incidência de xerostomia em relação ao tratamento com IMRT isolada ^(124, 128). Porém, em nosso estudo, conforme mencionado anteriormente, doses altas de cisplatina, superiores a 100 mg/m², foram relacionadas com maior prevalência de xerostomia.

O uso de amifostina, apesar de ter efeito na redução da xerostomia aguda e tardia, não tem sido incorporado na prática clínica devido a seus efeitos adversos comuns, tais como hipotensão transitória, náusea, vômitos e reações alérgicas ⁽¹³⁰⁾. Não há evidência suficiente para se recomendar qualquer outra medida farmacológica como prevenção ao desenvolvimento de xerostomia nos pacientes submetidos a QRT concomitante ⁽¹³¹⁾.

Outra medida preventiva que recentemente tem sido explorada é o uso de soluções de água e mel durante a radioterapia, com intenção de reduzir a intensidade da mucosite e xerostomia agudas e, conseqüentemente, melhorar a xerostomia tardia e qualidade de vida ⁽¹³²⁾. Porém, estudos com maior tempo de seguimento ainda são necessários.

Uma vez que a hipossalivação com a conseqüente xerostomia estão instaladas, medidas comportamentais e ambientais, como uso de umidificador de ar no quarto de dormir, ingestão de alimentos mais úmidos e de consistência amolecida e o uso de saliva artificial podem amenizar os sintomas dessa comum toxicidade após a QRT. Pode-se, ainda, adotar medidas farmacológicas para estimulação do fluxo salivar naqueles pacientes que ainda apresentam parênquima de glândula salivar residual funcionando como, por exemplo, a solução de pilocarpina oral ^(133, 134). O

estímulo tátil, com o uso de gomas de mascar, também pode trazer alguma melhora nesses casos ⁽¹³⁵⁾.

5.3.4 Ototoxicidade

Hipoacusia foi referida por 56% dos pacientes em nosso estudo. Diversos fatores podem ocasionar a perda auditiva como idade, exposição crônica ao ruído, infecções, antecedentes familiares, radioterapia e agentes ototóxicos, entre outros. Por isso, definir com certeza quais pacientes tiveram perda auditiva como consequência do tratamento oncológico é um desafio.

Referente ao tratamento oncológico especificamente, a perda auditiva pode ser causada pela radioterapia, cisplatina ou ambos. Estima-se que a radioterapia pode ser responsável, isoladamente, por perda auditiva em 18 a 50% dos casos ⁽¹³⁶⁾. A cisplatina, quando associada à radioterapia, pode ocasionar perda auditiva mesmo com o emprego de baixas doses de radiação ⁽¹³⁷⁾. Uma revisão sistemática da literatura publicada por Theunissen et al. encontrou taxas de incidência de perda auditiva neurosensorial variando entre 0 a 43% após tratamento com radioterapia isolada e entre 17 a 88% após QRT concomitante ⁽¹³⁸⁾.

A cisplatina induz apoptose das células cocleares através da geração de espécies de oxigênio reativos (EOR) que depletam o tecido coclear de moléculas anti-oxidantes protetoras. Este dano é neurosensorial, bilateral, cumulativo, dose-dependente e, usualmente, permanente. A cisplatina leva ao comprometimento da audição para altas frequências e, posteriormente, ao nível da voz. Já a radioterapia causa perda auditiva neurosensorial e condutiva ao causar necrose do canal auditivo externo, osteorradionecrose do osso temporal, otite média e degeneração das células ciliares ^(136, 139). A perda auditiva pode se iniciar durante o tratamento concomitante e piorar ao longo do seguimento. Um estudo com audiometria identificou até 75% de perda auditiva de qualquer grau nos pacientes avaliados durante o seguimento, principalmente para altas frequências ⁽¹⁴⁰⁾.

Em nosso estudo, a audiometria foi realizada somente ao final do tratamento e, desta forma, não temos a certeza se a perda auditiva foi ocasionada pelo tratamento oncológico ou se essa perda auditiva já existia previamente. Para evitar

esse viés de aferição foram aplicados 3 questionários, a fim de se detectar possíveis fatores familiares, infecciosos ou relacionados ao trabalho que pudessem contribuir para a hipoacusia (Anexo 6), para avaliar as dificuldades auditivas em atividades cotidianas, antes e depois do tratamento (Anexo 7) e para avaliar os aspectos psicossociais em pacientes ocasionados pela perda auditiva, antes e após o tratamento (Anexo 8).

Os critérios utilizados para diagnosticar uma perda auditiva de provável causa ototóxica foram alterações audiológicas não características de PAIR ou presbiacusia, cujos questionários tivessem uma forte sugestão de perda auditiva durante o tratamento. Esse não é um método com grande eficácia, mas acreditamos ser condizente.

Durante a entrevista, os questionários poderiam ser respondidos de forma enviesada, uma vez que todos os pacientes presentes estavam gratos por terem sido tratados e estarem curados de uma doença grave. Tentando evitar esse viés de aferição, durante a entrevista, o otorrinolaringologista foi contundente em pedir uma resposta sincera, independente do tratamento realizado e garantiu o sigilo das respostas.

Outro viés que pode ter acontecido foi o viés de seleção, uma vez que a convocação dos pacientes para avaliação audiométrica foi por telefone, sem uma obrigatoriedade do comparecimento. Devido ao baixo índice de respondedores ao chamado (45 dos 120 pacientes), não podemos ter certeza se a maioria dos presentes foram motivados a comparecer devido à presença de alguma queixa ou sintoma auditivos.

Fatores que parecem aumentar a incidência de perda auditiva são o emprego de doses de radioterapia acima de 45-50 Gy ao ouvido interno/cóclea, uso de quimioterapia concomitante, perda auditiva previamente ao tratamento e idade precoce^(136, 141, 142). Em nosso estudo, a análise multivariada encontrou relação estatisticamente significativa entre hipoacusia e a ausência de esvaziamento cervical (OR 2,86, IC 95% 1,2-6,79; p=0,018). Provavelmente, este dado se relaciona ao fato de que a maioria dos pacientes que não foram submetidos a esvaziamento cervical recebeu a QRT em caráter definitivo, o que implica em maiores doses de radioterapia ofertadas aos tecidos (geralmente em torno de 70Gy).

Modalidades de tratamento que visam minimizar a ototoxicidade devem ser estimuladas e o emprego de IMRT parece ser protetor contra a perda auditiva induzida pela radioterapia, pois permite poupar a cóclea dos efeitos das altas doses de radiação ⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾.

Parece haver alguma evidência de que o uso de IMRT associada a doses menores de cisplatina (40 mg/m² semanal) cause menos ototoxicidade em relação ao esquema com altas doses de cisplatina (100 mg/m² a cada 3 semanas) ⁽¹⁴⁶⁾. Porém, esse esquema de cisplatina semanal não é considerado padrão no tratamento do CECCP localmente avançado.

Um aspecto que merece ser mencionado e que pode ser um fator confundidor para perda auditiva ao longo dos anos de seguimento desses pacientes que recebem QRT para CECCP é a perda auditiva relacionada à idade. Desta forma, as audiometrias e os padrões de perda auditiva devem ser interpretados após ajuste para o que é esperado naquela faixa etária do paciente. Desse modo, podemos evidenciar a perda auditiva que é, verdadeiramente, uma complicação terapêutica ⁽¹⁴⁴⁾.

Devido à alta incidência de queixas auditivas, avaliação audiométrica e reabilitação devem ser oferecidos aos sobreviventes ao CECCP após QRT, a fim de evitar reclusão social e comprometimento de qualidade de vida.

5.3.5 Disfunção renal

A cisplatina continua sendo a principal droga empregada no tratamento do CECCP e sua principal toxicidade dose limitante é a nefrotoxicidade ⁽¹⁴⁷⁾.

Sabe-se que até um terço dos pacientes expostos à cisplatina desenvolverá algum grau de nefrotoxicidade. O mecanismo de dano renal pela cisplatina é multifatorial e envolve a apoptose mediada pela produção de EOR, a metabolização da cisplatina em nefrotoxinas (conjugado cisplatina-GSH), a alta expressão da enzima de superfície gama-glutamil transpeptidase pelas células tubulares proximais que, paradoxalmente, aumenta a toxicidade destas células à cisplatina e, por fim, a ativação de vias intracelulares que regulam diretamente a morte celular (caspases,

por exemplo). A cisplatina também induz isquemia através de dano vascular e inflamação, aumentando assim os níveis de fator de necrose tumoral alfa^(148, 149).

Análise bioquímica sanguínea e urinária dos nossos pacientes em seguimento não encontrou alterações importantes. Os níveis séricos médios de creatinina, potássio, magnésio e fósforo estão dentro da normalidade, bem como os níveis urinários médios de creatinina, microalbuminúria, proteinúria, potássio, magnésio e fósforo.

Observamos, porém, um aumento na incidência de doença renal crônica (ritmo de filtração glomerular estimado pelo método de CKD-EPI < 60 ml/min/1,73m²) em nossos pacientes ao longo do seguimento: de 3,4% imediatamente antes do início do tratamento combinado, para 14,2% no momento atual ($p=0,004$). Porém, deve-se lembrar aqui que a doença renal crônica pode ser de etiologia multifatorial e não foi intenção da nossa avaliação a investigação de outras causas concorrentes para essa disfunção.

Estudos descrevendo a incidência de insuficiência renal tardia em sobreviventes ao CECCP tratados com QRT concomitante são esparsos na literatura. Uma interessante publicação por Faig et al. avaliou de forma retrospectiva 82 pacientes com CECCP submetidos a QRT concomitante baseada e observou uma incidência de insuficiência renal aguda (durante o tratamento) em 34,2% da amostra. Com um tempo de seguimento mediano de 25,7 meses, observou-se uma redução média no ritmo de filtração glomerular estimado de 12,57 ml/min/1,73m². Após um ano de seguimento dessa população, 5,4% dela apresentava critérios de doença renal crônica, que foi definida, similarmente ao nosso estudo, como ritmo de filtração glomerular estimado < 60 ml/min/1,73m²⁽¹⁴⁷⁾.

Duas diferenças fundamentais entre essa publicação mencionada anteriormente e o nosso estudo podem justificar a diferença na prevalência de doença renal crônica entre as populações: no estudo de Faig et al. a idade média dos pacientes era 53 anos, enquanto que a idade média dos pacientes em nosso estudo é 58 anos. O envelhecimento sabidamente contribui, por si só, para a perda de função renal. Além disso, o tempo de seguimento mediano após o tratamento no estudo de Faig era 25 meses, enquanto que, em nosso estudo, esse tempo mediano de seguimento dos pacientes é de 42 meses. Um tempo de seguimento maior permite

um maior refinamento no diagnóstico de doença renal crônica e, também, um envelhecimento dessa população, que poderiam contribuir para as diferenças observadas na prevalência de doença renal crônica entre as duas populações.

Pacientes com outras comorbidades, como hipertensão, diabetes e cardiopatia isquêmica são mais propensos a desenvolver nefrotoxicidade pela cisplatina⁽¹⁵⁰⁾. Em nosso estudo, pacientes com idade superior a 60 anos foram mais propensos a desenvolver toxicidade renal grau 2 ou superior (ritmo de filtração glomerular estimado $< 75\text{ml/min/1,73m}^2$), de acordo com o escore de toxicidades tardias do RTOG/EORTC ($p=0,001$). Um estudo publicado por Spiotto et al. tentou identificar preditores para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda durante a QRT concomitante baseada em cisplatina em pacientes com CECCP. Os autores encontraram que o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ($p=0,0004$) e perda ponderal superior a 10% do peso inicial durante o tratamento ($p=0,03$) estiveram relacionados com o diagnóstico de insuficiência renal aguda. Após análise multivariada, o diagnóstico de insuficiência renal aguda durante a QRT concomitante baseada em cisplatina foi estatisticamente relacionado ao desenvolvimento de doença renal crônica tardia ($p<0,0001$)⁽¹⁵¹⁾. Este dado nos chama a atenção para a importância de um seguimento próximo do paciente durante a QRT concomitante baseada em cisplatina, devendo ser verificados o estado de hidratação e volemia, além das funções orgânicas nessa fase do tratamento.

É também necessário estimar a função renal dos pacientes com câncer no início de seu tratamento oncológico, visto que muitas drogas antineoplásicas empregadas são sabidamente nefrotóxicas. Naqueles pacientes que se apresentam com função renal abaixo de $60\text{ mL/min/1,73 m}^2$, deve-se evitar drogas sabidamente nefrotóxicas e, quando o seu uso for mandatório, deve-se proceder com estratégias preventivas de dano renal, que são específicas para cada droga considerada. Sobreviventes ao câncer que desenvolvem insuficiência renal têm uma sobrevida menor, mesmo em pacientes com doença não-metastática⁽¹⁵²⁾.

Pelos dados acima mencionados, torna-se essencial diagnosticar a doença renal crônica durante o seguimento dos sobreviventes ao CECCP após QRT, não somente para possibilitar uma intervenção precoce como também para diminuir mortes não relacionadas ao câncer nessa população⁽³⁷⁾.

As estratégias mais comuns na prática clínica que são adotadas para minimizar a nefrotoxicidade pela cisplatina são esquemas que utilizem menores doses da droga (por exemplo, protocolos que utilizam doses de 30-40 mg/m² semanalmente), hidratação com solução salina isotônica com ou sem a adição de manitol 20% (visando estímulo da diurese) e, por fim, a substituição da cisplatina pela carboplatina. Estratégias farmacológicas preventivas, como a amifostina, não foram assimiladas na prática devido ao custo elevado e ao perfil de eventos adversos relacionados à droga, principalmente a hipotensão.

5.3.6 Toxicidades cutâneas

As complicações mais frequentes dos tecidos moles do segmento cefálico e pescoço após cirurgia e/ou QRT são: edema facial, linfedema, dor persistente, trismo, fibrose cutânea, necrose/fístula.

Dos 120 pacientes incluídos em nosso estudo, 3% deles apresentam fístula cutânea.

Quando avaliados de acordo com a escala de toxicidades tardias do RTOG/EORTC, 78% dos pacientes apresentaram algum grau de toxicidade cutânea, enquanto 82% apresentaram algum grau de toxicidade em tecido subcutâneo. Vale ressaltar aqui mais uma vez, que a maioria dos pacientes apresentam toxicidades leves, grau 1 ou 2.

Para toxicidades cutâneas, a análise multivariada encontrou relação significativamente estatística com idade acima de 60 anos (OR 3,30, IC 95% 1,3-8,41; p=0,012), estadió linfonodal avançado (OR 2,70, IC 95% 1,16-6,27; p=0,021) e pacientes tratados em caráter adjuvante (OR 2,92, IC 95% 1,19-7,15; p=0,019).

Para as toxicidades em tecidos subcutâneos, análise multivariada mostrou relação estatisticamente significativa também para estadió linfonodal avançado (OR 8,06, IC 95% 2,8-23,16; p<0,001) e intenção adjuvante do tratamento (OR 4,02, IC 95% 1,63-9,92; p=0,003).

Essas relações encontradas são plausíveis pois pacientes acima dos 60 anos e idosos apresentam, sabidamente, mais toxicidades a QRT concomitante baseada em cisplatina. Desta forma, entende-se o por quê podem apresentar mais toxicidades

tardias cutâneas. Estadio linfonodal avançado geralmente está relacionado a maiores campos de tratamento a serem irradiados, aumentando então a extensão e severidade das toxicidades cutâneas/subcutâneas. Por fim, a quimiorradiação concomitante oferecida em caráter adjuvante soma toxicidades com a reação inflamatória e fibrose causadas pelo trauma cirúrgico, podendo contribuir desta forma para maior limitação funcional e edema.

A cirurgia de esvaziamento cervical pode causar endurecimento dos tecidos do pescoço e da face, com possível evolução para edema da face, submentoniano ou, raramente, cerebral devido a comprometimento venoso e linfático. Essas alterações costumam ser piores com dissecação cervical bilateral ou sacrifício de veia jugular interna ⁽¹⁵³⁾. Contraturas e perda da amplitude dos movimentos podem ocorrer se a dissecação cervical é combinada com radioterapia.

O edema após tratamento do CECCP compromete a funcionalidade do pescoço, causando restrição de movimentos e comprometimento da qualidade de vida dos pacientes ⁽¹⁵⁴⁾ e tem relação direta com o número de modalidades de tratamento empregado, bem como a dose da radioterapia utilizada e o tempo de radiação ⁽¹⁵⁵⁾.

Além disso, estas complicações costumam impactar diretamente na autoimagem do paciente, podem dificultar sua readaptação após o tratamento e podem interferir, inclusive, na alimentação com consequente piora do estado nutricional. Desta forma, é muito importante o diagnóstico destas sequelas cutâneas para planejamento de um plano de reabilitação.

Estratégias consideradas na reabilitação destas complicações tardias incluem o uso de pentoxifilina, fisioterapia e drenagem linfática. A pentoxifilina parece auxiliar na revitalização dos tecidos necróticos bem como na melhora da fibrose pós-tratamento ⁽¹⁵⁶⁾. Já em relação à fisioterapia, não há consenso sobre o tempo de tratamento e o melhor esquema de exercícios para reabilitação destas toxicidades.

5.3.7 Toxicidade laríngea e dependência de traqueostomia

Pacientes com CECCP localmente avançado podem ter problemas com a fala e voz por acometimento tumoral das estruturas laríngeas ou como consequência

do tratamento oncológico (cirurgia, QRT). Em tumores primários da cavidade oral e orofaringe, os pacientes costumam experimentar dificuldade na articulação das palavras, enquanto que tumores primários da laringe levam os pacientes a experimentar uma alteração na qualidade da voz emitida ⁽¹⁵⁷⁾.

A disfonia pode ser causada pela radioterapia, quando a laringe está dentro do campo de tratamento, ou por dano durante a cirurgia, quando o tumor está localizado próximo à laringe. A irradiação da laringe leva a alterações agudas, como edema, comprometimento da vibração das cordas vocais, fechamento incompleto da glote, lubrificação insuficiente (mucosite) e, posteriormente, pode levar a alterações mais tardias, como alterações musculares e fibrose. Porém, tais efeitos também podem surgir mesmo quando o tumor irradiado não é primário da laringe ^(157, 158).

As altas taxas de toxicidades agudas e tardias reportadas na literatura após QRT concomitante têm trazido a questão da funcionalidade das estruturas preservadas com o tratamento clínico. Poucos estudos de preservação de órgão têm focado na qualidade funcional das laringes preservadas. A maioria dos estudos se preocupa com a sobrevida livre de doença, sobrevida global e sobrevida livre de laringectomia. Estudos futuros deveriam ser planejados para avaliar também a qualidade da voz e capacidade de comunicação desses pacientes ⁽¹⁵⁹⁾.

Em nosso estudo, 74% dos pacientes relataram alteração da voz após o tratamento combinado e 67% apresentavam rouquidão ao exame clínico (escala RTOG/EORTC).

Um estudo publicado por Kraaijenga et al. avaliou 22 sobreviventes ao CECCP que estavam em seguimento em longo prazo, por período superior a 10 anos, após QRT concomitante. Os autores descreveram que 68% dos pacientes referiram problemas com a voz em sua vida diária e 77% deles relataram dificuldades com a fala ⁽¹⁵⁷⁾. Esses números são muito próximos aos encontrados por nós em nosso estudo.

Excluindo-se os pacientes primariamente laringectomizados da nossa análise (n=16), encontramos 11 de 104 pacientes (11%) dependentes de traqueostomia. Destes, seis apresentavam tumor primário em laringe, três em hipofaringe e dois em orofaringe.

Tulunay-Ugur et al. reportaram desfechos funcionais de 243 pacientes com CECCP tratados com QRT concomitante e que estavam em seguimento mediano de 31 meses. Os autores encontraram uma taxa de dependência de traqueostomia de 4,52% após 1 ano de seguimento ⁽¹⁶⁾. Porém, nesse relato, não há descrição detalhada dos pacientes de acordo com o estadiamento clínico de seus tumores. Uma possibilidade é de que os pacientes desse estudo apresentassem tumores mais iniciais e, portanto, teriam uma menor taxa de dependência de traqueostomia em relação aos pacientes de nosso estudo, que tinham predomínio de doença localmente avançada (T3/T4 e/ou N+).

Um estudo retrospectivo procurou identificar preditores de dependência de traqueostomia em 109 pacientes submetidos a QRT para tumores faringo-laríngeos que estavam em seguimento mediano pós-tratamento de 17 meses. Após análise multivariada, os autores encontraram relação estatisticamente significativa com necessidade de traqueostomia pré-tratamento (OR 5,65, IC 95% 1,37–27,55; p=0,02), tumores com extensão infra glótica (OR 1,62 x 10⁸, IC 95% 5,05–∞; p=0,01), uso de IMRT (OR 0,16, IC 95% 0,03–0,60; p=0,06) e necessidade de linfadenectomia pós-tratamento (OR 5.30, IC 95% 1,14–30,68; p=0,03) ⁽¹⁶⁰⁾.

De forma semelhante, outro estudo avaliou de forma retrospectiva 60 pacientes com tumores primários de laringe e hipofaringe submetidos a QRT concomitante baseada em cisplatina. Os autores encontraram relação estatisticamente significativa para dependência de traqueostomia 1 ano após o tratamento com estadio T avançado T3/T4 (p=0,032) e fixação de hemilaringe à apresentação inicial (p=0,0495) ⁽¹⁶¹⁾.

Encontramos relação significativa entre alteração da voz após QRT concomitante e estadio linfonodal avançado N2/N3 (p=0,049). Para toxicidade laríngea de acordo com a escala RTOG/EORTC, não foi encontrada relação estatisticamente significativa com nenhuma das variáveis clínicas avaliadas. A relação entre disfonia e estadio linfonodal avançado pode ser justificada por alguns fatores: invasão/compressão do nervo vago por um tumor mais volumoso, esvaziamento cervical mais extenso ou, ainda, maior campo a ser irradiado.

A toxicidade laríngea pela radioterapia é dose-dependente ⁽¹⁶²⁾ e, por isso, deve-se tomar cuidado ao se planejar o tratamento, visando poupar estruturas

essenciais à fonação (163). O uso de IMRT protege contra o desenvolvimento de problemas da fala e voz após o tratamento combinado ⁽¹⁵⁷⁾. Fonoterapia parece ter impacto na reabilitação da voz dos pacientes acometidos por disfonia após radioterapia para tumores glóticos ⁽¹⁶⁴⁾. É essencial atentar para a reabilitação desses pacientes visto que dificuldades na comunicação causam reclusão social e trazem impactos psicossociais a esses sobreviventes, seus cuidadores e familiares ⁽¹⁶⁵⁾.

5.4 Qualidade de vida

Conforme já discutido anteriormente, os pacientes com CECCP podem apresentar alterações funcionais decorrentes da localização do tumor primário, seu estadiamento e tratamento. Essas alterações podem acometer algumas funções vitais, como mastigação, deglutição, fala, paladar, podem causar dor crônica, dentre outras complicações. Como consequência, os sobreviventes experimentam dificuldades na alimentação, na comunicação, em sua interação social e podem ter impacto até na sua autoimagem. Isso tudo pode comprometer a autoestima do indivíduo, sua capacidade de trabalho e também restringir suas interações com familiares e amigos, usualmente com impacto negativo em qualidade de vida ⁽¹⁶⁶⁾.

Os dados de qualidade de vida apresentados neste estudo são importantes pois podem servir de referência para futuras publicações em pacientes com CECCP tratados no sistema público de saúde brasileiro. Porém, por se tratar de um estudo transversal, estes dados não são conclusivos, pois não foi possível comparação de escores em diferentes medidas de tempo. O mais adequado seria uma comparação em diferentes momentos, como antes e imediatamente após o tratamento oncológico e durante o seguimento clínico destes pacientes. Sabe-se que, ao longo do tempo, os pacientes que apresentam toxicidades tardias podem apresentar melhora dos escores de qualidade de vida não só pela melhora e reabilitação a estas toxicidades, mas também pelo fenômeno de adaptação, já bem descrito na literatura ⁽⁴²⁾.

Apenas a título de comparação, a média do escore global de saúde e qualidade de vida (QL) em nossos pacientes foi 83,61 e, no manual de valores de referência do EORTC QLQ-C30, para pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço estadio clínico III/IV este valor médio é de 63,1 ⁽¹⁶⁷⁾. Outro estudo que avaliou

qualidade de vida em pacientes que estavam em seguimento após tratamento para CECCP por período superior a 5 anos, procurou comparar sintomas relacionados a toxicidades tardias e escores de qualidade de vida entre pacientes tratados com cirurgia seguida de radioterapia adjuvante e pacientes tratados com QRT definitiva⁽¹³⁾. A média do escore global de saúde e qualidade de vida (QL) nesse estudo foi 70,8 para os pacientes submetidos a cirurgia seguida de radioterapia e 67,6 para os pacientes submetidos a quimiorradiação definitiva ($p=0,194$). Apesar de não ser metodologicamente adequado comparar diferentes grupos de pacientes pertencentes a diferentes estudos clínicos, estes valores servem como referência para os dados encontrados em nosso trabalho.

Um possível viés do nosso estudo é o de seleção, visto que os sobreviventes em longo prazo costumam ser os melhores pacientes, pois sobreviveram à doença e ao tratamento e isto poderia resultar em melhores escores de qualidade de vida. Além disso, pelo fato dos questionários terem sido aplicados pelo investigador deste estudo, poderíamos supor uma influência positiva no resultado dos escores, já que os pacientes tendem a se queixar menos na presença do médico.

Deve-se salientar aqui a importância de se estudar qualidade de vida em pesquisa clínica, pois os planos de tratamento e as avaliações devem ser sempre centrados no paciente. Outro aspecto importante é que a intensidade de sintomas apresentados pelo paciente nem sempre tem relação direta com qualidade de vida, pois esta não depende apenas de aspectos físicos para ser quantificada. A definição de qualidade de vida é muito mais ampla e abrange aspectos psicológicos, sociais, financeiros, ambientais, entre outros.

A avaliação de qualidade de vida é um desafio no panorama atual, visto que há diferentes questionários validados na literatura, o que torna difícil a comparação entre os estudos. Além disso, os dados disponíveis têm falhado em prover informações aos profissionais de saúde que sejam clinicamente relevantes e que possam guiar decisões de tratamento.

Estudos futuros deveriam focar em alterações de escores pré-definidas que sejam clinicamente significantes ou, ainda, estudos focando nos representantes dos pacientes e no grau de concordância com o paciente, relação entre gravidade de

sintomas e escores de qualidade de vida e, por fim, análise de qualidade de vida ajustada para o tempo de sobrevida ⁽⁴²⁾.

5.5 Considerações finais

Conforme discutido anteriormente, o presente estudo tem limitações metodológicas inerentes ao seu desenho (estudo transversal) e também por ser uni-institucional. Este fato torna os resultados aqui obtidos em dados geradores de hipótese para estudos futuros, que devem ser conduzidos de forma prospectiva e desenhados de forma a permitir uma adequada avaliação das toxicidades tardias e sua repercussão na qualidade de vida dos sobreviventes ao CECCP. Porém, apesar destas limitações metodológicas, os nossos pacientes foram incluídos de forma sequencial e não foram submetidos a critérios rigorosos de seleção, como aqueles utilizados para inclusão de pacientes em estudos clínicos de fase II e III. Isso torna a nossa amostra mais próxima e relevante para a prática clínica diária.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Com base nos dados aqui apresentados, podemos concluir que:

- 1) A prevalência das principais toxicidades tardias avaliadas neste estudo foi, de forma geral, semelhante às reportadas na literatura e, algumas vezes, até superior. Porém, na maioria das vezes, estas toxicidades foram de grau leve. A característica da nossa população estudada talvez justifique estes achados, pois em sua maioria apresentam tumores localmente avançados, volumosos e com pouco acesso a técnicas mais modernas e menos mórbidas de radioterapia (IMRT).
- 2) Após análises uni e multivariada para cada uma das toxicidades tardias, encontramos relação significativa com algumas das características clínicas de interesse. Desta forma, podemos aventar a hipótese de que estas mesmas características clínicas, quando presentes, talvez contribuam para uma maior prevalência das toxicidades tardias. Abaixo estão discriminadas, resumidamente, as características clínicas relacionadas a cada uma das toxicidades:
 - Hipotireoidismo: idade > 60 anos, IMC maior que 20 Kg/m².
 - Disfagia: estadio N avançado, QRT adjuvante.
 - Toxicidade esofágica: dose de cisplatina > 100mg/m².
 - Hipoacusia: ausência de esvaziamento cervical.
 - Xerostomia: dose de cisplatina > 100mg/m².
 - Saliva pegajosa: estadio N avançado, estadio T avançado.
 - Glândula salivar: dose de RT >66Gy.
 - Toxicidade cutânea: idade > 60 anos, estadio N avançado, QRT adjuvante.
 - Toxicidade em tecido subcutâneo: estadio N avançado, QRT adjuvante.
 - Alteração da voz: estadio N avançado.
 - Toxicidade renal: idade > 60 anos.

- 3) Análise de dados referentes aos questionários de qualidade de vida não permitiram conclusões definitivas neste momento, mas servirão como referência em estudos futuros para a população de sobreviventes ao CECCP no Brasil, tratada no Sistema Único de Saúde, predominantemente com RT-3D. Novos estudos são necessários, principalmente aqueles com várias medidas ao longo do tempo de seguimento (estudos longitudinais).

7 ANEXOS

7 ANEXOS

ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FMUSP

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **31/07/2013**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **225/13** intitulado: **“AVALIAÇÃO DE TOXICIDADES TARDIAS EM PACIENTES COM CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS A QUIMIORRADIAÇÃO CONCOMITANTE BASEADA EM CISPLATINA.”** apresentado pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octávio Frias de Oliveira”.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Gilberto de Castro Junior

Pesquisador (a) Executante: Thomas Giollo Rivelli

CEP-FMUSP, 01 de Agosto de 2013.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO 2 – CIÊNCIA DA DISCIPLINA DE OTORRINOLARINGOLOGIA DO HC-FMUSP

DISCIPLINA DE CLÍNICA OTORRINOLARINGOLÓGICA
AV. DR. ENÉAS DE CARVALHO AGUIAR, 255 - 6º ANDAR - ICHC - SALA 6167
CEP: 05403-000 - BAIRRO CERQUEIRA CÉSAR - SÃO PAULO - SP - BRASIL
TELEFAX: 55-11-3088.0299

São Paulo, 23 de outubro de 2013

Informamos que o projeto de pesquisa **"Avaliação de toxicidades tardias em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço submetidos a quimiorradiação concomitante baseada em cisplatina"** é de conhecimento da Disciplina de Otorrinolaringologia. Dessa forma, os exames de Audiometria dos pacientes do estudo poderão ser realizados no ambulatório da Otorrinolaringologia, sob a responsabilidade da Dr. Ronaldo Frizzarini, conjuntamente com os Investigadores **Thomás Giollo Rivelli** (pesquisador responsável pelo projeto) e **Gilberto de Castro Junior** (orientado do projeto).

Prof. Dr. **RICARDO FERREIRA BENTO**
Professor Titular da Disciplina de
Otorrinolaringologia da FMUSP

ANEXO 3 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação de toxicidades tardias em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço submetidos a quimiorradiação concomitante baseada em cisplatina.

Pesquisador: Gilberto de Castro Junior

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 17099813.4.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.339.832

Apresentação do Projeto:

Avaliação de toxicidades tardias em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço submetidos a quimiorradiação concomitante baseada em cisplatina.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar toxicidades tardias após tratamento com QT e RT para CEC de cabeça e pescoço

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

benefícios superam riscos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

solicitada inclusão de questionários de qualidade de vida

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

apresentadas anteriormente sem inadequações

Recomendações:

Aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

**FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP**

Continuação do Parecer: 1.339.832

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_629439 E2.pdf	19/11/2015 10:02:41		Aceito
Outros	memosubmissaoadendo116715.pdf	19/11/2015 10:01:17	Gilberto de Castro Junior	Aceito
Outros	projeto de pesquisa v3 nov 2015 questionário.docx	19/11/2015 09:56:27	Gilberto de Castro Junior	Aceito
Outros	memo- 0045-14.pdf	15/01/2014 10:54:35		Aceito
Outros	projeto de pesquisa_v2_dez2013.pdf	15/01/2014 10:54:13		Aceito
Outros	memo submissão - 848-13-resposta ao parecer.pdf	27/06/2013 09:45:07		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto de pesquisa_v2_26jun2013- sem alterações.pdf	27/06/2013 09:44:10		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.pdf	29/05/2013 14:59:53		Aceito
Outros	memo submissão - 698-13.pdf	29/05/2013 14:58:26		Aceito
Outros	aprovação - NP.pdf	29/05/2013 14:53:57		Aceito
Outros	anexo II.pdf	29/05/2013 14:53:33		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto de pesquisa8.pdf	29/05/2013 14:53:07		Aceito
Folha de Rosto	FR- rosto.pdf	29/05/2013 14:50:43		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 1.339.832

SAO PAULO, 26 de Novembro de 2015

Assinado por:
Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

ANEXO 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. Título do Protocolo de Pesquisa: Avaliação de toxicidades tardias em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço submetidos a quimiorradiação concomitante baseada em cisplatina.

Pesquisador principal: Dr. Gilberto de Castro Junior

Pesquisador executante: Dr. Thomás Giollo Rivelli

Cargo/Função: Médico Oncologista **Inscrição Conselho Regional Nº** 125.414

Unidade do HC-FMUSP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)

2. Risco da pesquisa:

RISCO MÍNIMO (X) RISCO MÉDIO () RISCO BAIXO () RISCO MAIOR ()

3. Duração da pesquisa: cerca de 12 meses.

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado a participar voluntariamente de uma pesquisa com pacientes que já trataram um câncer de cabeça e pescoço com quimiorradioterapia. Leia com atenção as informações abaixo e questione se houver alguma dúvida.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

A quimioterapia em combinação com a radioterapia é o tratamento padrão para pacientes com câncer de cabeça e pescoço avançado. Muito se sabe sobre os efeitos colaterais agudos desta modalidade de tratamento. Porém, há poucos estudos na literatura médica que abordam os efeitos colaterais tardios no sobrevivente deste tipo de câncer. Este estudo tem por objetivo conhecer melhor o perfil de efeitos adversos tardios nos sobreviventes ao câncer de cabeça e pescoço.

O QUE ACONTECERÁ CASO EU ACEITE PARTICIPAR DO ESTUDO?

Na primeira consulta você será informado de todos os detalhes da pesquisa e poderá esclarecer todas as suas dúvidas. Só então você poderá optar livremente se quer ou não participar do estudo. Caso não queira, continuará a ser acompanhado pelo seu médico de origem, sem qualquer diferença.

COMO É FEITO O ESTUDO?

Após assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o pesquisador fará uma consulta com você, na qual aplicará um questionário para avaliar possíveis sintomas relacionados à quimiorradioterapia prévia. Também serão solicitados alguns exames complementares, que são realizados durante o seguimento habitual de um paciente com câncer de cabeça e pescoço, para melhor avaliar os eventos adversos tardios. Tais exames consistem de:

- Audiometria: exame realizado pela equipe da fonoaudiologia e que visa averiguar se há disfunção da audição;
- Nasofibrolaringoscopia/Laringoscopia direta: exame endoscópico do trato aéreo-digestivo superior, realizados pela equipe da cirurgia de cabeça e pescoço para avaliação da função das estruturas dessa região, bem como presença de possíveis estreitamentos (estenose) ou fistulas nas estruturas avaliadas;
- Videodeglutograma: exame realizado pela equipe da fonoaudiologia que visa diagnosticar possíveis distúrbios da deglutição;
- Endoscopia digestiva alta: exame do trato digestivo superior, que será realizado **apenas** nos pacientes que tiverem algum grau de disfagia (dificuldade na deglutição);
- Exames sanguíneos: obtidos através de punção de veia periférica (geralmente no antebraço) para avaliação do funcionamento da glândula tireóide e dos rins;
- Exame de urina I: obtido através de amostra de urina isolada, para avaliação de possível disfunção renal.

QUAIS OS RISCOS?

Você não corre nenhum risco ao participar do estudo. Deverá apenas comparecer à consulta e realizar os exames solicitados pelo investigador. Todos os exames envolvidos são realizados habitualmente no acompanhamento dos pacientes, após o término da quimiorradioterapia. Nenhum exame é experimental.

QUAIS SÃO OS BENEFÍCIOS?

Caso sejam diagnosticadas disfunções das estruturas do trato aero-digestivo superior, poderão ser indicadas intervenções específicas para melhora dos sintomas. Além disso, as informações desta pesquisa podem ajudar pessoas no futuro que tenham o mesmo tumor que você.

GARANTIA DE ACESSO

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Thomás Giollo Rivelli, que pode ser encontrado no endereço Av. Doutor Arnaldo, 251 – 5º andar, Cerqueira César. CEP 01246-000 – São Paulo – SP. Telefone: (55 11) 3893-2686. Fax: (55 11) 3893-2690.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) na Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 2º andar. Telefone: 3061-8004, FAX: 3061-8004. E-mail: cep.fm@usp.br

EU POSSO SAIR DO ESTUDO?

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

CONFIDENCIALIDADE

Todas as suas informações pessoais, dados do seu tratamento e resultados dos exames realizados serão mantidos sob sigilo. As informações serão analisadas junto com as dos outros pacientes. Você não será identificado em qualquer publicação ou apresentação de dados deste estudo. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, se quiser.

DESPESAS E COMPENSAÇÕES

Você não terá nenhum custo financeiro com sua participação neste estudo. Também não será paga nenhuma gratificação por participar dele. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

FOLHA DAS ASSINATURAS

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Eu discuti com o Dr. Thomás Giollo Rivelli, ou pessoa por ele delegada, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido e sem modificação no meu atendimento neste Serviço.

_____	_____	____/____/____
Nome do paciente/representante legal	Assinatura	Data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Thomás Giollo Rivelli	_____	____/____/____
Investigador Principal	Assinatura	Data

Se necessário (no caso do paciente ser menor de 18 anos, analfabeto, semi-analfabeto ou portador de deficiência auditiva ou visual)

_____	_____	____/____/____
Testemunha 1 (letra de forma)	Assinatura	Data

_____	_____	____/____/____
-------	-------	----------------

ANEXO 5 - RTOG/EORTC LATE RADIATION MORBIDITY SCORING SCHEMA

TECIDO	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4	GRAU 5
PELE	Normal	Discreta atrofia Alteração de pigmentação Pouca perda de cabelos	Atrofia moderada Teleangiectasia Perda total de cabelos	Atrofia importante Teleangiectasia grosseira	Ulceração	Morte relacionada a efeito tardio
Tec subcutâneo	Normal	Discreta endureção (fibrose) Perda de gordura subcutânea	Fibrose moderada mas assintomática contratura discreta <10% redução linear	Endureção grave Perda de tecido subcutâneo >10% mensuração linear	Necrose	Morte relacionada a efeito tardio
Mucosa	Normal	Discreta atrofia e ressecamento	Atrofia moderada e teleangiectasias Pouco muco	Atrofia intensa com ressecamento acentuado Teleangiectasia grave	Ulceração	Morte relacionada a efeito tardio
Glândula salivar	Normal	Discreto ressecamento da boca Boa resposta à estimulação	Moderado ressecamento da boca Resposta ruim à estimulação	Ressecamento completo da boca Sem resposta à estimulação	Fibrose	Morte relacionada a efeito tardio
Laringe	Normal	Rouquidão Discreto edema de aritenóide	Edema moderado de aritenóide Condrite	Edema grave Condrite grave	Necrose	Morte relacionada a efeito tardio
Esôfago	Normal	Fibrose leve Discreta dificuldade em deglutir sólidos Sem odinofagia	Não deglute sólidos Deglute pastosos Dilatação pode ser indicada	Fibrose grave Deglute somente líquidos Pode ter odinofagia Necessária dilatação	Necrose Perfuração Fístula	Morte relacionada a efeito tardio
Renal	Normal	Albuminúria transitória Sem hipertensão Leve comprometimento da função renal RFG > 75%	Albuminúria persistente moderada (2+) Hipertensão leve Moderado comprometimento da função renal RFG 50-74%	Albuminúria grave Hipertensão grave Anemia persistente (<10g/dL) Insuficiência renal grave RFG <50%	Hipertensão maligna Coma urêmico	Morte relacionada a efeito tardio

ANEXO 6 – INVENTÁRIO DE SINTOMAS**AVALIAÇÃO DAS TOXICIDADES TARDIAS – INVENTÁRIO DE SINTOMAS**

A) HIPOTIREOIDISMO? () sim, TSH= _____ () não

B) DISFAGIA? () sim () não

C) NECESSIDADE DE SNE/GASTROSTOMIA? () sim () não

D) PRESENÇA DE FÍSTULA CONFIRMADA? () sim, TOPOGRAFIA= _____ () não

E) NECESSIDADE DE TRAQUEOSTOMIA? () sim () não

F) HIPOACUSIA? () sim () não

G) XEROSTOMIA? () sim () não

H) SALIVA PEGAJOSA? () sim () não

I) ASPIRAÇÃO/PNEUMONIA? () sim () não

J) TABAGISMO APÓS TRATAMENTO? () sim () não

K) ALTERAÇÃO DA FALA/VOZ? () sim () não

ANEXO 7 – ANAMNESE AUDIOLÓGICA

ANAMNESE		
Paciente:		
	SIM	NÃO
1 Trabalha ou já trabalhou em local ruidoso?		
2 Tem história de surdez na família?		
3 Teve infecções de ouvido?		
4 Tem tontura? – Há quanto tempo?		
5 Tem zumbido? – Há quanto tempo? AO() OD() OE()		
6 Você acha que ouve bem?		
7 Tem algum lado que ouve melhor? – Qual lado?		
8 Você tem dificuldades de audição em ambientes ruidosos?		
9 Você tem dificuldades de audição ao telefone?		
10 Você tem dificuldades de audição assistindo TV?		
11 Você tem dificuldades de audição no cinema/teatro?		
12 Você tem dificuldades de audição em reuniões de família /festas/ shopping?		
13 Você tem dificuldades de audição no ambiente do trabalho? Se sim, onde vc trabalha?		
14 Você já fez cirurgia de ouvido? Quando? Sabe do que ?		
Exame Físico (dados relevantes):		

ANEXO 8 – DIFICULDADES AUDITIVAS EM ATIVIDADES COTIDIANAS

QUESTÃO 1 – DIFERENÇAS NA AUDIÇÃO ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO

Instruções:

Por favor, circle as respostas que mais se aproximam de seu dia-a-dia. Note que cada escolha inclui uma porcentagem.

Você pode usar isso para decidir suas respostas. Por exemplo: se um item for verdadeiro por volta de 75% das vezes, circule a letra C. Se você não tiver experienciado a situação descrita, tente pensar em uma situação similar a essa. Se você não tiver idéia, deixe o item em branco.

A: Sempre (99%) E: Às vezes (25%)

B: Quase sempre (87%) F: Raramente (12%)

C: Geralmente (75%)

D: Metade das vezes (50%)

		ANTES DO TRATAMENTO	DEPOIS DO TRATAMENTO
1	Quando estou no supermercado, conversando com o caixa, eu posso seguir a conversa.	A B C D E F G	A B C D E F G
2	Eu perco informação quando estou em uma aula, curso ou palestra.	A B C D E F G	A B C D E F G
3	Sons inesperados, como alarme de um carro, são desconfortáveis.	A B C D E F G	A B C D E F G
4	Eu tenho dificuldade em ouvir a conversa com um dos meus familiares em casa	A B C D E F G	A B C D E F G
5	Tenho dificuldade para entender um diálogo no cinema ou no teatro.	A B C D E F G	A B C D E F G
6	Quando estou ouvindo as notícias no rádio do carro e os membros da família estão falando, tenho dificuldade para entender as notícias.	A B C D E F G	A B C D E F G
7	Quando estou à mesa de jantar com várias pessoas e estou tentando conversar com uma delas, é difícil compreender a fala.	A B C D E F G	A B C D E F G
8	Os sons do trânsito são muito intensos.	A B C D E F G	A B C D E F G
9	Quando estou conversando com alguém em uma sala ampla e vazia, eu compreendo as palavras.	A B C D E F G	A B C D E F G
10	Quando estou em uma sala pequena, perguntando ou respondendo questões, tenho dificuldade para seguir a conversa.	A B C D E F G	A B C D E F G
11	Quando estou em um teatro/cinema assistindo a um filme/peça e as pessoas ao meu redor sussurram ou amassam papéis, tenho dificuldade para seguir a conversa.	A B C D E F G	A B C D E F G
12	Quando estou conversando em voz baixa com um amigo, tenho dificuldade de compreensão.	A B C D E F G	A B C D E F G
13	Os sons da água corrente, como o da pia da cozinha, do banheiro ou do chuveiro, são desconfortavelmente intensos.	A B C D E F G	A B C D E F G
14	Quando um falante se dirige a um pequeno grupo e todos estão ouvindo silenciosamente, tenho de me esforçar para compreender.	A B C D E F G	A B C D E F G
15	Quando estou conversando com meu médico na sala de exame, é difícil acompanhar a conversa.	A B C D E F G	A B C D E F G
16	Eu posso entender a conversa mesmo quando várias pessoas estão falando ao mesmo tempo.	A B C D E F G	A B C D E F G
17	Os barulhos de uma construção são desconfortavelmente intensos.	A B C D E F G	A B C D E F G
18	Entender o que é dito em palestras ou em igrejas é difícil para mim.	A B C D E F G	A B C D E F G
19	Eu posso me comunicar com os outros quando estou no meio da multidão.	A B C D E F G	A B C D E F G
20	O som de uma sirene próxima é tão intenso que preciso cobrir minhas orelhas.	A B C D E F G	A B C D E F G
21	Eu posso seguir as palavras de um sermão em uma missa ou culto religioso.	A B C D E F G	A B C D E F G
22	O som de uma brecada de carro é desconfortavelmente intenso.	A B C D E F G	A B C D E F G
23	Conversando com outra pessoa em ambiente silencioso, eu preciso pedir para ela repetir o que foi dito.	A B C D E F G	A B C D E F G
24	Tenho dificuldade para compreender o que os outros dizem quando o ar condicionado ou o ventilador está ligado.	A B C D E F G	A B C D E F G

ANEXO 9 – ASPECTOS PSICOSSOCIAIS EM PACIENTES COM PERDA AUDITIVA

QUESTÃO 2 – AVALIAÇÃO DAS DESVANTAGENS RELACIONADAS À PERDA AUDITIVA				
<p>Instruções:</p> <p>O questionário a seguir contém 25 perguntas. Você deverá escolher apenas uma resposta para cada pergunta, colocando um “(X)” naquela que julgar adequada. Algumas perguntas são parecidas, mas na realidade têm pequenas diferenças que permitem uma melhor avaliação das repostas. Não há resposta certa ou errada. Você deverá marcar aquela que julgar ser a mais adequada ao seu caso ou situação.</p>				
		SIM	ÀS VEZES	NÃO
1	A dificuldade em ouvir faz você usar o telefone menos vezes do que gostaria?			
2	A dificuldade em ouvir faz você se sentir constrangido ou sem jeito quando é apresentado a pessoas desconhecidas?			
3	A dificuldade em ouvir faz você evitar grupos de pessoas?			
4	A dificuldade em ouvir faz você ficar irritado?			
5	A dificuldade em ouvir faz você se sentir frustrado ou insatisfeito quando conversa com pessoas da sua família?			
6	A diminuição da audição causa dificuldades quando você vai a uma festa ou reunião social?			
7	A dificuldade em ouvir faz você se sentir “tolo” ou inferiorizado diante de outras pessoas?			
8	Você sente dificuldade em ouvir quando alguém fala cochichando?			
9	Você se sente prejudicado ou diminuído devido à sua dificuldade em ouvir?			
10	A diminuição da audição lhe causa dificuldades quando visita amigos, parentes ou vizinhos?			
11	A dificuldade em ouvir faz com que você vá a serviços religiosos menos vezes do que gostaria?			
12	A dificuldade em ouvir faz você ficar nervoso?			
13	A dificuldade em ouvir faz você visitar amigos, parentes ou vizinhos menos vezes do que gostaria?			
14	A dificuldade em ouvir faz você ter discussões ou brigas com a sua família?			
15	A diminuição da audição lhe causa dificuldades para assistir TV ou ouvir rádio?			
16	A dificuldade em ouvir faz com que você saia para fazer compras menos vezes do que gostaria?			
17	A dificuldade em ouvir o deixa de alguma maneira chateado ou aborrecido?			
18	A dificuldade em ouvir faz você preferir ficar sozinho?			
19	A dificuldade em ouvir faz você querer conversar menos com as pessoas da sua família?			
20	Você acha que a dificuldade em ouvir diminui ou limita de alguma forma sua vida pessoal ou social?			
21	A diminuição da audição lhe causa dificuldades quando você está em um restaurante com familiares ou amigos?			
22	A dificuldade em ouvir faz você se sentir triste ou deprimido?			
23	A dificuldade em ouvir faz você assistir à TV ou ouvir rádio menos vezes do que gostaria?			
24	A dificuldade em ouvir faz você se sentir constrangido ou menos à vontade quando conversa com amigos?			
25	A dificuldade em ouvir faz você se sentir isolado ou “deixado de lado” num grupo de pessoas?			

ANEXO 10 – QUESTIONÁRIO SF-12

QUESTIONÁRIO SF-12

1. Em geral você diria que sua saúde é (circule uma):

1. Excelente
2. Muito boa
3. Boa
4. Ruim
5. Muito ruim

Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto? (circule uma opção para cada pergunta).

2. Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.

1. Sim. Dificulta muito.
2. Sim. Dificulta um pouco.
3. Não. Não dificulta de modo algum.

3. Subir vários lances de escada.

1. Sim. Dificulta muito.
2. Sim. Dificulta um pouco.
3. Não. Não dificulta de modo algum.

Durante as últimas quatro semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física? (circule uma opção para cada pergunta).

4. Realizou menos tarefas do que gostaria?

- 1. Sim.
- 2. Não

5. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?

- 1. Sim
- 2. Não

Durante as últimas quatro semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou alguma atividade diária regular, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso?). (circule uma opção para cada pergunta).

6. Realizou menos tarefas do que gostaria?

- 1. Sim
- 2. Não

7. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?

- 1. Sim
- 2. Não

8. Durante as últimas quatro semanas, quanto a presença de dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo trabalho dentro de casa e fora de casa). (circule uma).

1. De maneira alguma
2. Um pouco
3. Moderadamente
4. Bastante
5. Extremamente

Estas questões são como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas quatro semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação às últimas quatro semanas. (circule um número para cada pergunta).

9. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?

1. Todo tempo
2. A maior parte do tempo
3. Uma boa parte do tempo
4. Alguma parte do tempo
5. Uma pequena parte do tempo
6. Nunca

10. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?

1. Todo tempo
2. A maior parte do tempo
3. Uma boa parte do tempo

- 4. Alguma parte do tempo
- 5. Uma pequena parte do tempo
- 6. Nunca

11. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?

- 1. Todo tempo
- 2. A maior parte do tempo
- 3. Uma boa parte do tempo
- 4. Alguma parte do tempo
- 5. Uma pequena parte do tempo
- 6. Nunca

12. Durante as últimas quatro semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc?) (circule uma).

- 1. Todo tempo
- 2. A maior parte do tempo
- 3. Uma boa parte do tempo
- 4. Alguma parte do tempo
- 5. Uma pequena parte do tempo
- 6. Nunca

ANEXO 11 – QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-C30 EM PORTUGUÊS DO BRASIL

PORTUGUESE (BRAZIL)

EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. As informações que você fornecer permanecerão estritamente confidenciais.

Por favor, preencha suas iniciais:

--	--	--	--	--

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data de hoje (dia, mês, ano):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
1. Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana:

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
6. Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

PORTUGUESE (BRAZIL)

Durante a última semana:	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido(a)?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida em geral, durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

ANEXO 12 – QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-H&N35 EM PORTUGUÊS DO BRASIL

EORTC QLQ – H&N35

Às vezes os pacientes relatam que possuem alguns sintomas ou problemas referentes a sua enfermidade ou tratamento. Por favor, indique em que medida você sentiu estes sintomas ou problemas durante a semana passada. Por favor, assinale com um círculo o que corresponde mais adequadamente ao seu caso.

Durante a semana passada:	Não	Pouco	Moderado	Muito
31. Você teve dores na sua boca?	1	2	3	4
32. Você teve dor no maxilar superior (parte superior da boca) ou inferior (queixo)?	1	2	3	4
33. Tem ocorrido alguma irritação em sua boca?	1	2	3	4
34. Você tem tido dor em sua garganta?	1	2	3	4
35. Você teve dificuldade em engolir líquidos?	1	2	3	4
36. Você teve dificuldade em engolir alimentos pastosos (ex. purê de batatas)?	1	2	3	4
37. Você teve dificuldade em engolir alimentos sólidos (ex. arroz, carne)?	1	2	3	4
38. Ao engolir, você tem engasgado?	1	2	3	4
39. Houve algum problema com seus dentes?	1	2	3	4
40. É difícil abrir a boca?	1	2	3	4
41. Você tem sentido sua boca seca?	1	2	3	4
42. A saliva era de consistência pegajosa?	1	2	3	4
43. Você teve dificuldades em sentir os cheiros?	1	2	3	4
44. Você teve dificuldades em sentir o sabor dos alimentos?	1	2	3	4
45. Você tem tido tosse?	1	2	3	4
46. Esteve rouco?	1	2	3	4
47. Você tem se sentido doente?	1	2	3	4
48. Em relação a sua aparência, você tem se preocupado com a sua condição física?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Durante a semana passada:	Não	Pouco	Moderado	Muito
49. Você teve dificuldade em se alimentar?	1	2	3	4
50. Você teve dificuldade em se alimentar à frente da sua família?	1	2	3	4
51. Você teve dificuldade em se alimentar à frente de outras pessoas?	1	2	3	4
52. Você teve dificuldade em ter prazer em suas refeições?	1	2	3	4
53. Você teve dificuldade em falar com outras pessoas?	1	2	3	4
54. Você teve dificuldade em falar ao telefone?	1	2	3	4
55. Você encontrou dificuldades no convívio com sua família?	1	2	3	4
56. Você encontrou dificuldades no convívio com seu amigos?	1	2	3	4
57. Você teve dificuldade em estar presente em lugares públicos?	1	2	3	4
58. Você encontrou alguma dificuldade em ter contato pessoal com sua família ou amigos?	1	2	3	4
59. Você tem sentido menos interesse sexual?	1	2	3	4
60. Você teve menos prazer sexual?	1	2	3	4

Durante a semana passada:	Não	Sim
61. Você tomou algum medicamento para as dores?	1	2
62. Tomou algum suplemento alimentar (excluindo vitaminas)?	1	2
63. Alimentou-se através de sonda?	1	2
64. Você perdeu peso?	1	2
65. Você ganhou peso?	1	2

ANEXO 13 – ARTIGO DE REVISÃO PUBLICADO

DISCOVERY MEDICINE®

www.discoverymedicine.com

ISSN: 1539-6509; eISSN: 1944-7930

Downloaded/ordered from Discovery Medicine on November 19, 2015.
Distribution of this article in any form is not permitted. © Discovery Medicine.

57

Cisplatin Based Chemoradiation Late Toxicities in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients

THOMÁS GIOLLO RIVELLI, MILENA PEREZ MAK, RENATA EIRAS MARTINS,
VERÔNICA TORRES DA COSTA E SILVA, AND GILBERTO DE CASTRO, JR.

Abstract: *Background:* Cisplatin-based chemoradiation (CRT) offers head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients better overall survival when compared to radiation alone. However, it also increases acute and late toxicity (LT). Here we aimed to review the main aspects of diagnosis and treatment of long-term toxicities in HNSCC patients after CRT. *Methods:* We crossed-searched PubMed MeshTerms: Survivors, Deglutition Disorders, Xerostomia, Hypothyroidism, Cisplatin, Kidney, Hearing, and Osteoradionecrosis, with keywords: "Head and Neck Neoplasms" and "Chemoradiotherapy." A total of 5,541 publications were retrieved and 48 were selected for this systematic review. *Results:* Dysphagia (25%), xerostomia (40-80%, depending on the technique used), hypothyroidism (42%), ototoxicity (27%), and osteoradionecrosis (4%) were the most commonly reported LT and were related to compromised quality of life aspects in HNSCC patients. Concurrent cisplatin and higher radiation doses, especially to normal tissue, increased the rates of LT. *Conclusions:* Late CRT toxicities were reported mostly in retrospective studies. Addressing these adverse effects as endpoints in future clinical trials is necessary to provide tools to prevent and treat them adequately, allowing better quality of life and survival results. [Discovery Medicine 20(108):57-66, August 2015]

Introduction

It is estimated that each year 550,000 patients are diagnosed with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) worldwide (Parkin *et al.*, 2005). Known risk factors are alcohol and tobacco consumption and human papillomavirus (HPV) infection (Ang *et al.*, 2010). Its distribution varies along different geographic regions, representing distinct prognosis (Sankaranarayanan *et al.*, 1998). However, regardless of etiology, most patients (60-70%) present locally advanced disease at the time of diagnosis, rendering them to aggressive treatment options (Edge and Compton, 2010).

Cisplatin based concurrent chemoradiation (CRT) is the treatment of choice for definitive treatment in unresectable patients with locally advanced disease or as an organ preservation strategy (e.g., in larynx cancer patient candidates to laryngectomy). Concurrent cisplatin and radiation leads to an absolute gain of 6.5% in five year overall survival (OS) and better locoregional control (Pignon *et al.*, 2009). However, this gain should be weighed against the additional toxicity it implies, as well as potential compromise in quality of life. Alternatives such as altered fraction radiation (Baujat *et al.*, 2010) or cetuximab as a radiosensitizing agent (Bonner *et al.*, 2010) have been reported as a way to minimize toxicity. However, to date, its efficacy in comparison to cisplatin CRT (CCRT) is unknown and less intensive treatment in HNSCC patients is still investigational.

Acute toxicity increases with CCRT compared to radiation alone. Grade 3-4 toxicity may be as high as 50% in terms of mucositis, dysphagia and dermatitis (de Castro *et al.*, 2007). However, late toxicities are usually under-reported, and apparently there is no difference between isolated radiotherapy and CRT (Bensadoun *et al.*, 2006; Budach *et al.*, 2005; Calais *et al.*, 1999; Denis *et al.*, 2004; Olmi *et al.*, 2003; Semrau *et al.*, 2006; Wendt *et al.*, 1998). The most common toxicities (considering

Thomás Giollo Rivelli, M.D., ¹, Milena Perez Mak, M.D., ¹, Renata Eiras Martins, M.D., ¹, Verônica Torres da Costa e Silva, M.D., Ph.D., ², and Gilberto de Castro, Jr., M.D., Ph.D., ¹

¹ Department of Medical Oncology, Instituto do Cancer do Estado de São Paulo, São Paulo, Brazil.

² Department of Nephrology, Instituto do Cancer do Estado de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Corresponding Author: Gilberto de Castro Jr., M.D., Ph.D. (gilberto.castro@usp.br).

persisting symptom after 90 days of treatment) are xerostomia [83% with conventional radiotherapy and 30-40% with intensity-modulated radiation therapy (IMRT)] (Nutting *et al.*, 2011), laryngeal and pharyngeal dysfunction (dysphagia and aspiration, 25%), hypothyroidism (42%), ototoxicity (27%), fistulae/tissue necrosis (29%), and osteoradionecrosis (4%) (Givens *et al.*, 2009; Srikantia *et al.*, 2011). Xerostomia is the most frequent long-term adverse event and can be present even after the use of low doses of radiation (de Castro and Federico, 2006; Nutting *et al.*, 2011).

The evaluation of CCRT long-term toxicity is hindered by lack of data due to short follow-up period or inconsistency in symptom grading, sometimes being referred as to patients' subjective impression of a determined adverse reaction. The absence of uniformity in data collection in regards to late toxicity has led recent reports to consider follow-up on long-term toxicity. Only through systematic evaluation late toxicities impact on HNSCC patients can be adequately assessed and addressed in clinical practice.

As cure rates with CRT increase, it is pivotal to decrease late toxicities. Our goal is to review the reports of long-term toxicity in HNSCC patients subjected to cisplatin-based CRT.

Methods

We crossed-searched PubMed MeshTerms for late toxicity ("Survivors," "Deglutition Disorders," "Xerostomia," "Hypothyroidism," "Cisplatin," "Kidney," "Hearing," "Osteoradionecrosis") with the following keywords: "Head and Neck Neoplasms" and "Chemoradiotherapy." A total of 5541 publications from 1998 to 2015 were retrieved, and 48 were selected for this systematic review. Included studies were published in English and comprised phase II, phase III, and prospective and retrospective analysis that reported late toxicities as an endpoint in HNSCC patients submitted to concomitant chemoradiation. Studies that reported toxicity under three months following CRT were excluded, as well as those that reported late toxicities in patients submitted to either surgery or radiotherapy alone (Table 1).

Results

Late toxicity predictive factors

To determine factors that could be predictive of late toxicity after CCRT, Machtay *et al.* (2008) performed a case control analysis comprising 230 patients enrolled in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

trials that addressed CCRT in locally advanced HNSCC (RTOG 91-11, 97-03 and 99-14). Cases (n=99, 43%) were patients who developed any grade 3 or greater pharyngeal/laryngeal toxicity over 180 days after radiotherapy, feeding tube requirement over 2 years and/or death without evidence of disease in which pharyngeal dysfunction was potentially the cause of death (e.g., pneumonia). On multivariate analysis, patients at risk had older age (odds ratio (OR)=1.05, 95% CI 1.02-1.09; p=0.001), advanced T stage (OR=3.07, 95% CI 1.444-6.54; p=0.0036), larynx/hypopharynx primary (OR 4.17, 95% CI 1.57-11.03; p=0.0041) and neck dissection after CRT (OR=2.39, 95% CI 1.16-4.92; p=0.018). In a subsequent analysis of the same trials population (154 long-term survivors), hypopharyngeal radiotherapy dose was also significantly related to late toxicity development. Patients who received up to 60 Gy to the inferior hypopharynx had fewer late toxicity than those who received more than 60 Gy (40% vs. 56%; p=0.016). Older age remained as the most significant factor (OR=1.062 per year; p=0.0021) (Machtay *et al.*, 2012), cautioning clinicians to weight the benefits of CCRT in elderly population.

Pharynx dysfunction and aspiration

Dysphagia is one the most common complaints in up to 25-67% of HNSCC patients during CCRT follow-up (Wu *et al.*, 2007). Symptoms can range from mild swallowing impairment to exclusive tube feeding nutrition, which is the definition of late dysphagia in clinical trials. This can occur in up to 10% of patients in one year and 5% in two years (Francis *et al.*, 2010). Another major complication is aspiration, which is due to impaired larynx closure reflex during swallowing as well as coughing. This can lead to a pharyngeal residue that is aspirated after swallowing, and further worsened by xerostomia, leading to delayed food oral transit (Mittal *et al.*, 2003).

The magnitude of this side effect was seen in a report by Campbell *et al.* (2004) in a 5-year follow-up of 62 HNSCC patients treated either by surgery (n=5), radiotherapy (n=32), or both (n=25). Almost half (47%) developed some degree of aspiration [evaluated by videofluoroscopic swallow study (VFSS)], with a median weight loss of 10 kg from starting treatment. On the other hand, patients with no aspiration had a median weight gain of 2.3 kg (p<0.001).

Additionally, swallowing disturbances can also lead to complications, such as dysphagia, stenosis and pneumonia, which can be as high as 20% (Hunter *et al.*, 2014). These occurrences are more frequent in patients subjected to CRT than the ones treated with radiothera-

Table 1. Studies Evaluating Cisplatin-based Concurrent Chemoradiation Late Toxicity.						
Late Toxicity	Study	N	%	Radiotherapy technique	Chemotherapy	Median FUP (months)
Dysphagia	Budach et al., 2005	190	50.3	Accelerated hyperfractionated (70Gy)	MMC + 5FU	60
	Bennadoun et al., 2006	81	21	Hyperfractionated (74.2Gy)	CDDP + 5FU	34
	Wu et al., 2007	192	67	2D (60-80Gy)	CDDP + 5FU	43.2
	Deenfield et al., 2007	27	33.3	IMRT (66-70Gy)	NA	12
	Caglar et al., 2008	96	32% aspiration/37% stenosis	IMRT (60-70Gy)	CDDP or Carboplatin+Paclitaxel or Carboplatin	10
	Givens et al., 2009	104	26.4	2D or IMRT (N.E.)	CDDP/Carboplatin + 5FU q21d or Weekly DDP or Weekly Carboplatin + Paclitaxel	12
	van der Molen et al., 2013	36	14% aspiration/28% dysphagia	IMRT (70Gy)	CDDP	12
	Rogas-Pulia et al., 2013	21	16% penetration/14% aspiration	IMRT (66-70Gy)	NA	5
	van den Berg et al., 2014	32	57% dysphagia/18% feeding tube	IMRT/RT-3D (68Gy)	CDDP	44
	McBride et al., 2013	132	7.2-10.5	IMRT/RT-3D	CDDP or Carboplatin+Paclitaxel or Cetuximab	51.6
	Hunter et al., 2014	72	1.4% feeding tube/20% pneumonia	IMRT (70Gy)	Carboplatin+Paclitaxel	49
	Vlasicic et al., 2014	141	11% feeding tube	IMRT (70Gy)	Carboplatin+Paclitaxel	42
	Murono et al., 2015	75	16% feeding tube	66-74Gy	CDDP	6
	Setton et al., 2015	2315	3.7% feeding tube	IMRT	NA	43.7
	Wendt et al., 1998	130	3.8	2D (70.2Gy)	CDDP + 5FU	36
Xerostomia	Schwarz et al., 1999	33	100	NA (67.5Gy)	-	43.2
	Calais et al., 1999	109	9	Cobalt (70Gy)	Carboplatin + 5FU	36
	Wijers et al., 2002	64	64	2D (60-70Gy)	-	115.2
	Olmi et al., 2003	64	87.1	Cobalt (66-70Gy)	Carboplatin + 5FU	24
	Dennis et al., 2004	109	15	Cobalt (70Gy)	Carboplatin + 5FU	60
	Budach et al., 2005	190	28.5	Accelerated hyperfractionated (70Gy)	MMC + 5FU	60
	Bennadoun et al., 2006	81	44	Hyperfractionated (74.2Gy)	CDDP + 5FU	24
	Serru et al., 2006	113	87.6	Hyperfractionated (70Gy)	Carboplatin + 5FU	57
	Wu et al., 2007	192	98	2D (60-80Gy)	CDDP + 5FU	43.2
	Dirix et al., 2008	75	93	2D (63.2Gy)	-	18
	Nutting et al., 2011	94	29	IMRT (60-65Gy)	-	24
	Little et al., 2012	78	14	IMRT (70Gy)	Weekly Carboplatin + paclitaxel or CDDP 100mg/m ² q21d	24
	McBride et al., 2013	132	6% (IMRT)/26% (RT-3D)	IMRT/RT-3D	CDDP or Carboplatin+Paclitaxel or Cetuximab	51.6
	Mish et al., 2013	60	25-34	IMRT (65Gy)	CDDP	12
	Wang et al., 2013	300	88	IMRT (66-72)	CDDP	47
Hypothyroidism	Tell et al., 2004	308	17	3D (54-66Gy)	-	50.4
	Aich et al., 2005	182	17.8	2D (60-66Gy)	CDDP + 5FU	24
	Bhandare et al., 2007	312	20.3	Multiple	NA	63.6
	Srikantia et al., 2011	45	31.1	Cobalt (66-70Gy)	Weekly CDDP	9
	Banipal et al., 2011	53	0	2D (60Gy)	CDDP + 5FU	36
	Boonma et al., 2012	105	33	3D or IMRT (46-66Gy)	NA	30
	Ronjorn et al., 2013	203	17.2	IMRT/RT-3D (66-68Gy)	CDDP or Carboplatin or Mitomycin	25.1
	Bernat et al., 2014	43	35	RT-3D/Co (65Gy)	NA	60
Otoxicity	Dennis et al., 2004	109	0	Cobalt (70Gy)	Carboplatin + 5FU	60
	Bennadoun et al., 2006	81	21	Hyperfractionated (74.2Gy)	CDDP + 5FU	24
	Serru et al., 2006	113	11.5	Accelerated hyperfractionated (70Gy)	Carboplatin + 5FU	57
	Low et al., 2006	58	23.3-55	2D (70Gy)	CDDP + 5FU	24
	Givens et al., 2009	104	26.9	2D or IMRT (N.A.)	CDDP 100mg/m ² + 5FU q21d	12
	Petsakouri et al., 2011	68	44	IMRT/RT-3D (66-70Gy)	CDDP+5FU	14
	Wang et al., 2013	300	28.6	IMRT (66-72)	CDDP	47
	Thunissen et al., 2014	64	75	70Gy	CDDP	54
Osteoradionecrosis	Wendt et al., 1998	130	3	2D (70.2Gy)	CDDP + 5FU	36
	Brizel et al., 1998	56	0	Hyperfractionated (75Gy)	CDDP + 5FU	41
	Calais et al., 1999	109	0	Cobalt (70Gy)	Carboplatin + 5FU	36
	Dennis et al., 2004	109	6	Cobalt (70Gy)	Carboplatin + 5FU	60
	Budach et al., 2005	190	6	Accelerated hyperfractionated (70Gy)	MMC + 5FU	60
	Serru et al., 2006	113	8.8	Accelerated hyperfractionated (70Gy)	Carboplatin + 5FU	57
	Lee et al., 2009	198	6.6	Cobalt (60Gy)	CDDP + 5FU + Vinorelbine	24
	Schuurhuis et al., 2011	80	11	3D or IMRT (<70Gy)	Carboplatin + 5FU q21d	24
	Gomez et al., 2011	83	1.2	IMRT (70Gy)	NA	27.6
	Nguyen et al., 2012	83	1	IMRT/IGRT (43.8Gy)	NA	28
	Tsui et al., 2012	402	7.5	IMRT/RT-3D	NA	31

Abbreviations: IMRT: Intensity-modulated radiation therapy, RT: Radiotherapy, 2D: two dimensional, 3D: three dimensional, IGRT: Image-guided radiation therapy, NA: Not available, MMC: Mitomycin C, CDDP Cisplatin

py alone or surgery alone (Francis *et al.*, 2010). Other factors that pose greater risk of dysphagia are: pretreatment dysphagia, young age and radiation dose over 50 Gy ($p<0.001$) (Wilson *et al.*, 2011). These findings differ from the ones found in the RTOG trials survivor cohorts mentioned earlier (Machtay *et al.*, 2012; 2008), probably due to the different timing of the evaluations (one year versus six months, respectively) and the fact that the first study's endpoint was only dysphagia and the latter any long-term toxicity.

Another frequent complication associated with dysphagia is feeding tube dependency, which can occur in 1.4-18% of patients (Hunter *et al.*, 2014; Machtay *et al.*, 2008; Muro *et al.*, 2015; Setton *et al.*, 2015; van den Berg *et al.*, 2014; Vlachich *et al.*, 2014). In a retrospective analysis of 75 hypopharynx cancer patients, tumor location ($p<0.01$) and feeding tube at baseline or during treatment ($p<0.01$) were predictors of gastrostomy dependence by 6 months (Muro *et al.*, 2015). In another retrospective review of 2315 oropharynx cancer patients treated at various institutions with IMRT (55% with CCRT), gastrostomy dependency was 3.7% in two years, after a median follow-up of 43.7 months. In a multivariate analysis, predictive factors were advanced age (OR=1.066, 95% IC 1.043-1.091; $p<0.001$), higher smoking burden (OR=1.008, 95% CI 1.000-1.015; $p=0.039$), advanced lymph node stage (OR=1.13, 95% CI 1.0-1.36; $p=0.049$) and concurrent chemotherapy (OR=2.26, 95% CI 1.14-4.50; $p=0.02$) (Setton *et al.*, 2015).

IMRT has been shown to decrease the rates of late toxicities (Fang *et al.*, 2007). This technique allows less radiation to normal structures, which can lead to less aspiration. Feng *et al.* (2007) demonstrated that patients whose radiation dose to swallowing structures such as pharynx constrictor muscles, glottic larynx and supra-glottic larynx were higher than 60 Gy developed dysphagia and aspiration, confirmed by VFSS more frequently. However, a lower cutoff IMRT dose of 50 Gy to the false vocal cords, pharynx lateral walls and superior esophageal sphincter was associated with dysphagia in an analysis of 27 patients, after at least one year follow-up. In this same report, higher doses at the aryepiglottic fold was associated with weight loss >10 kg and exclusive tube feeding one year after treatment. Moreover, impaired speech was also observed with doses over 66 Gy to larynx healthy structures (Dornfeld *et al.*, 2007).

In a report by Eisbruch *et al.* (2004), 26 patients treated either with IMRT or conventional radiotherapy had swallowing evaluation before and after treatment. Functional impairment was seen as base of tongue pos-

terior wall muscle weakness, prolonged pharyngeal transit, swallowing loss of coordination, reduced larynx elevation and incomplete laryngeal closure. Structures significantly compromised by conventional RT were pharynx constrictor muscles ($p=0.001$), supra-glottic larynx ($p<0.001$) and glottic larynx ($p<0.001$). Although this study reported that IMRT delivered 10% less radiation to these structures (0-38%, $p<0.001$) (Eisbruch *et al.*, 2004), frequent complications are still seen with IMRT. Various studies showed dysphagia rates from 10 to 57%, aspiration ranging from 14 to 32% and stenosis in 37% of patients (Dornfeld *et al.*, 2007; McBride *et al.*, 2014; Rogus-Pulia *et al.*, 2014; Setton *et al.*, 2015; van den Berg *et al.*, 2014; van der Molen *et al.*, 2013). In an analysis of 21 patients submitted to CRT with IMRT, pre- and post-treatment VFSS showed higher aspiration ($p<0.05$) (Rogus-Pulia *et al.*, 2014). Moreover, in a direct comparison of patients treated with three-dimensional (3D) CRT ($n=56$) and IMRT CRT ($n=76$) there was no statistically significant difference in terms of dysphagia at four years (7.2 vs. 10.5%, respectively, $p=0.4$), as well as feeding tube dependency three years after treatment (0 vs. 2%, $p=1.0$). Patients treated with IMRT had a higher incidence of esophageal stenosis compared to the ones treated with conventional RT (5.3% vs. 0%; $p=0.03$), although with lower incidence of xerostomia (6 vs. 26%; $p=0.01$) (McBride *et al.*, 2014).

Although IMRT delivers lower doses to swallowing muscles, dysphagia is still frequent in HNSCC patients submitted to CCRT. Hence, pharyngeal constrictor muscle dosing should be limited, without compromising tumor control (Vlachich *et al.*, 2014).

Additionally, in order to prevent pharyngeal and laryngeal dysfunction, resistance and muscle recruitment exercises can be used throughout CRT and afterwards, which seems to improve dysphagia compared to post-treatment rehabilitation (Givens *et al.*, 2009; Mittal *et al.*, 2003). However, there is no consensus about the duration of such exercises, which ones should be employed and their impact in long-term dysphagia. Another important intervention is dental care as a tool for prevention, diagnosis and treatment of chewing and swallowing impairment (Mittal *et al.*, 2003; Pileri *et al.*, 2014).

Xerostomia

Xerostomia is the most common side effect reported by HNSCC patients treated with RT or CRT. It negatively affects patients' quality of life due to speech impairment, chewing and swallowing impairment, in addition to dental illnesses and fungal infection. The cause is the

irreversible damage to the salivary glands, usually included in the radiation field, which leads to changes in the saliva volume, consistency and pH (Dirix *et al.*, 2006).

The majority of patients will develop xerostomia after treatment, as seen in a Chinese report of 33 nasopharynx cancer patients treated with RT. All patients reported some degree of xerostomia after a median follow-up of three years, associated with high incidence of oral candidiasis (42%) and trismus (21%) (Schwarz *et al.*, 1999). Moreover, xerostomia can lead to a detriment in quality of life. Dirix *et al.* (2008) evaluated 75 HNSCC patients at least six months after treatment and found that 93% reported xerostomia. This led to preoccupation (64%), tension (61%) and depression (44%) as related symptoms.

Strategies that can decrease the rate of xerostomia include amifostine and IMRT (Dirix *et al.*, 2006), which decreases the dose of radiation to the salivary glands. Dosage constraint should be considered not only to the parotid glands, but also to the submandibular and minor oral cavity salivary glands in order to avoid xerostomia (Little *et al.*, 2012). In the PARSPORT trial, 94 oropharynx or hypopharynx patients were randomized to conventional radiotherapy or IMRT in order to spare parotid gland of the radiation field (total dose 60-65 Gy). At the 24-month evaluation, patients randomized to IMRT had a lower incidence of xerostomia (29 vs. 83%, $p<0.0001$). There were no differences in other late toxicities, local-regional control or OS. Moreover, the addition of chemotherapy to IMRT was not associated with increased xerostomia (43% IMRT vs. 34% chemotherapy + IMRT, $p=0.51$) (Miah *et al.*, 2013).

Hypothyroidism

Although the thyroid is a radioresistant gland, it can suffer many radiation-induced dysfunctions. Since it is usually within the radiation field, it can suffer vascular and cellular damage, as well as autoimmune phenomena. Patients can develop hypothyroidism (most frequently), thyroiditis and even secondary cancer. Hypothyroidism can occur from weeks to years after treatment, regardless of administration of concurrent CRT (Banipal *et al.*, 2011; Miller and Agrawal, 2009).

A frequent evaluation of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free T4 dosage can avoid hypothyroidism underdiagnosis during follow-up of HNSCC patients (Banipal *et al.*, 2011; Srikantia *et al.*, 2011). Radioinduced hypothyroidism can affect up to 7.2-53% of HNSCC patients (Aich *et al.*, 2005; Bernat and

Hrusak, 2014; Miller and Agrawal, 2009; Tell *et al.*, 2004; Banipal *et al.*, 2011; Boomsma *et al.*, 2012; Ronjom *et al.*, 2013; Srikantia *et al.*, 2011). However, about 4.5% of patients might have hypothyroidism and 6.4% subclinical hypothyroidism at baseline (Mini *et al.*, 2001). To date, there is no consensus among medical and radiation oncologists, as well as head and neck surgeons as how should patients be monitored.

The radiation threshold that leads to hypothyroidism is poorly studied. However, one study reported that doses higher than 45 Gy were related to higher incidence of hypothyroidism (Bhandare *et al.*, 2007). Additionally, increasing doses to the thyroid were also associated with hypothyroidism. In one study of regular TSH assessment of 105 HNSCC patients treated with RT or CRT, a multivariate analysis found the risk of such adverse effect was correlated to higher doses of RT to the gland (OR 1.064/Gy, 95% CI 1.029-1.101; $p<0.001$) and thyroid smaller volumes (OR 0.826/cm³, 95% CI 0.740-0.921; $p=0.001$) (Boomsma *et al.*, 2012). These findings were confirmed in another report, which found both thyroid dosing (Gy) (OR=1.12, 95% CI: 1.07-1.20; $p<0.001$) and thyroid volume (cm³) (OR=0.75, 95% CI: 0.64-0.85; $p<0.001$) to be associated with hypothyroidism (Ronjom *et al.*, 2013). Also related to hypothyroidism is bilateral neck radiation (HR=0.37, 95% CI 0.16-0.85; $p=0.02$), surgical treatment before RT ($p<0.001$) and elevated TSH before RT (HR=1.58, 95% CI 1.4-1.79; $p<0.001$) (Tell *et al.*, 2004).

Not only is hypothyroidism prevalent in HNSCC patients treated with RT, it can also cause fatigue, dyslipidemia, heart failure and increased cardiovascular risk. Therefore, early diagnosis and treatment of this condition is pivotal.

Ototoxicity

Radiotherapy-induced hearing loss, regardless of cisplatin administration, occurs in 18-50% of patients (Dell'Aringa *et al.*, 2010). Hearing impairment can be caused by either RT, cisplatin or their combination. Cisplatin induces cochlear cells apoptosis by generation of reactive oxygen species (ROS) that depletes protective anti-oxidant molecules in the cochlear tissue. This ototoxicity is neurosensory, bilateral, cumulative, dose dependent and usually permanent. It progresses from higher frequencies to speech tone impairment and can be accompanied by tinnitus (Rybak, 2007). RT can lead to hearing loss by necrosis of external ear canal, temporal bone osteoradionecrosis (ORN), middle ear otitis and ciliary cells degeneration, thus causing both sensory and conductive hearing impair-

ment (Dell'Aringa *et al.*, 2010; Rybak, 2007). This loss can be established after treatment completion and worsen through follow-up. As an example, in a prospective study with 64 patients treated with CCRT, long-term audiometry evaluation (median 4.5 years) demonstrated that up to 75% of patients experienced some degree of hearing loss, mostly at higher frequencies (Theunissen *et al.*, 2014).

Moreover, the risk of hearing loss increases with radiation dosing to the cochlea. In an analysis of 35 HNSCC submitted to RT, hearing loss in higher frequencies (above 2000 Hz) was related to doses over 45 Gy to the internal ear. Decrease in hearing thresholds occurred in 10.5 to 26.3% of patients. However, in this report, 10.5% of ears had already some degree of hearing loss (Dell'Aringa *et al.*, 2010).

In order to determine the incidence of hearing loss in nasopharynx patients treated with CRT (n=58) compared to RT (n=57), 115 patients were evaluated one week, six months, one and two years after treatment. Patients treated with CRT not only had greater hearing loss at lower frequencies (0.5 kHz, 1 kHz, and 2 kHz) at one and two years (p=0.001 and p=0.03, respectively), but also had more severe hearing impairment at 4000 Hz thresholds throughout all evaluations (Low *et al.*, 2006). Other studies found that cisplatin and radiation cumulative dose (p<0.0001), younger age (p=0.0029), and previous hearing impairment (p<0.0001) were significantly related to neurosensory hearing loss (Zuur *et al.*, 2007). On the other hand, IMRT was associated with decreased incidence of sensorineural hearing loss compared to conventional RT (37 vs. 48.7%, RR=0.76, 95% CI 0.15-1.15; p=0.18). However, regardless of RT technique, doses over 50 Gy to the cochlea were predictive of sensorineural hearing loss (RR=2.02, 95% CI 1.01-4.03; p=0.047) (Petsuksiri *et al.*, 2011).

Due to the high incidence of hearing loss, monitoring and rehabilitation must be offered to HNSCC survivors, avoiding decrement in quality of life and social reclusion.

Cisplatin nephrotoxicity

About one third of patients given cisplatin develop some degree of nephrotoxicity (Pabla and Dong, 2008), which is attributable to multiple causes. These can range from ROS induced apoptosis, cisplatin metabolites that are nephrotoxins, high expression of tubular cells surface enzyme gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) to activation of cell death pathways (e.g., caspases) (Hanigan and Devarajan, 2003). Cisplatin also induces ischemia through vascular damage and inflam-

mation, thus increasing tumor necrosis factor alpha (Pabla and Dong, 2008). Renal impairment is usually acute, dose-dependent and might be reversible. Clinically findings include serum creatinine elevation, high magnesium and potassium urinary excretion and polyuria. Patients with comorbidities, such as hypertension, ischemic heart failure and diabetes mellitus are more prone to develop cisplatin nephrotoxicity than otherwise healthy patients (Mathe *et al.*, 2011).

Cancer survivors who develop renal failure have shorter OS. In a two-year retrospective analysis of 4267 cancer patients, renal failure which developed in 7.2% of patients was associated with poor outcome (HR=1.27, 95% CI 1.12-1.44; p<0.001), even in patients with non-metastatic disease (HR=1.42, 95% CI 1.17-1.72; p<0.001) (Launay-Vacher, 2010). No trials were found addressing renal failure in HNSCC treated with cisplatin-based CRT as an endpoint. In addition, most renal protective strategies have only been tested *in vitro* or in animals. Due to the multitude of renal aggression mechanisms induced by cisplatin, a single strategy is only able to provide partial renal protection (Pabla and Dong, 2008).

Therefore, adequate renal function assessment should be routinely performed during follow-up of HNSCC patients treated with cisplatin-based CT or CRT. This practice can not only allow clinicians to an early intervention, but also potentially decrease cancer unrelated death in this population.

Osteoradionecrosis

ORN is a late toxicity related to RT, defined as a bone ischemic necrosis, usually the mandible, which fails to be adequately repaired. It can occur in approximately 5-7.5% of cases. Known risk factors are diabetes, collagenosis, smoking, alcohol abuse and malnutrition. Treatment of this complication is complex and consists of comorbidity control, topical or systemic antibiotics, surgical removing of necrotic tissues and pain control (Tsai *et al.*, 2013).

A number of retrospective studies have identified several risk factors, being the most common: periodontal disease without extraction, white race, secondary infection, previous mandible surgery, median radiotherapy dose above 54 Gy (Schuurhuis *et al.*, 2011, Lee *et al.*, 2009). Additionally, ORN has also been related to mandible irradiated volume exceeding 50 Gy (V50) (OR=1.09, 95% IC 1.01-1.17; p=0.02) (Tsai *et al.*, 2013).

IMRT can reduce the incidence of ORN, as seen in retrospective report of 83 HNSCC patients treated with

definitive or adjuvant IMRT or image-guided RT (IGRT), with or without chemotherapy. At a median follow-up of 28.8 months, only one case of ORN was observed (1.2%) (Nguyen *et al.*, 2012). However, patients with oral cavity have higher incidence of mandible ORN even with IMRT (5.5% vs. 1-3% of other head and neck sites) (Gomez *et al.*, 2011).

ORN is a severe late toxicity as it can lead to fistulae, uncontrolled pain and bone tissue exposure. In addition, eating and speech may be impaired leading to severe compromise in patients' quality of life. Prevention is imperative, by means of a careful dental care throughout RT/CRT course.

Conclusion

Cisplatin-based CRT has improved HNSCC patients' survival, however with increased acute and late toxicities. Higher rates of dysphagia, xerostomia, hypothyroidism, ototoxicity, renal failure and osteradionecrosis are seen with the combined treatment. Preventing and monitoring these complications in the course of treatment and during follow-up is crucial. Early treatment can be the key to ensure patients' quality of life and socializing.

Although CRT late toxicities are frequent and cumbersome to HNSCC survivors, well-designed prospective studies are lacking. Such trials would provide the tools to effectively prevent and treat some of these complications, allowing patients to be more functional after treatment with decreased cancer unrelated deaths.

Through this extensive literature search, we were able to identify mostly retrospective analyses that identified some of the risk factors for increased rates of late toxicity. Careful RT planning and avoidance of high RT doses to normal swallowing structures can prevent further aspiration, dysphagia and its complications. Although lower cisplatin doses are related to fewer long-term complications, there are no efficacy data to support such strategy and no recommendations can be made on that matter. It is also clear that dental care plays an important role in the prevention of ORN and routine assessment of TSH levels and audiometry can allow early treatment of hypothyroidism and hearing loss, respectively, and prevent further complications.

Future prospective trials designed to assess late toxicity can provide clinicians important tools to identify patients at risk and adequate prevention strategies, especially in patients known to have better outcomes such as the ones with HPV-related tumors, whose survival rates can be as high as 82.4% in 3 years (Ang *et*

al., 2010). Late toxicities should also be assessed routinely during patient follow-ups as they can negatively impact not only on patients' well-being, but also on their survival.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest.

References

- Aich RK, Ranjan DA, Pal S, Naha BL, Amitabh R. Iatrogenic hypothyroidism: a consequence of external beam radiotherapy to the head & neck malignancies. *J Cancer Res Ther* 1(3):142-146, 2005.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363(1):24-35, 2010.
- Banipal R, Mahajan MK, Uppal B, John M. Thyroid diseases as a sequelae following treatment of head and neck cancer. *Indian J Cancer* 48(2):194-198, 2011.
- Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, Overgaard J, Ang KK, Saunders M, Le Maitre A, Bernier J, Horiot JC, Maillard E, Pajak TF, Poulsen MG, Bourredjem A, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Andrzej H, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fu KK, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD002026, 2010.
- Bensadoun RJ, Benezery K, Dassonville O, Magne N, Poissonnet G, Ramaioli A, Lemanski C, Bourdin S, Tortochaux J, Peyrade F, Marcy PY, Chamorey E, Vallicioni J, Seng H, Alzieu C, Gery B, Chauvel P, Schneider M, Santini J, Demard F, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BIRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64(4):983-994, 2006.
- Bemat L, Hrusak D. Hypothyroidism after radiotherapy of head and neck cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 42(4):356-361, 2014.
- Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, Morris CG, Mendenhall WM. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(4):1131-1139, 2007.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11(1):21-28, 2010.
- Boomsma MJ, Bijl HP, Christianen ME, Beetz I, Chouvalova O, Steenbakkers RJ, Van Der Laan BF, Wolfenbutter BH, Oosting SF, Schilstra C, Langendijk JA. A prospective cohort study on radiation-induced hypothyroidism: development of an NCTP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(3):e351-356, 2012.
- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 338(25):1798-1804, 1998.
- Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geislar D,

- Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 23(6):1125-1135, 2005.
- Caglar HB, Tishler RB, Othman M, Burke E, Li Y, Goguen L, Wirth LJ, Haddad RI, Norris CM, Court LE, Aninno DJ, Posner MR, Allen AM. Dose to larynx predicts for swallowing complications after intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(4):1110-1118, 2008.
- Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91(24):2081-2086, 1999.
- Campbell BH, Spinelli K, Marbella AM, Myers KB, Kuhn JC, Layde PM. Aspiration, weight loss, and quality of life in head and neck cancer survivors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130(9):1100-1103, 2004.
- De Castro G Jr., Federico MH. Evaluation, prevention and management of radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Curr Opin Oncol* 18(3):266-270, 2006.
- De Castro G Jr., Snitcovsky IM, Gebrim EM, Leitao GM, Nadalin W, Ferraz AR, Federico MH. High-dose cisplatin concurrent to conventionally delivered radiotherapy is associated with unacceptable toxicity in unresectable, non-metastatic stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264(12):1475-1482, 2007.
- Dell'aringa AH, Isaac Mde L, Arruda GV, Dell'aringa AR, Esteves MC. Audiological findings in patients treated with radiotherapy for head and neck tumors. *Braz J Otorhinolaryngol* 76(4):527-532, 2010.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 22(1):69-76, 2004.
- Dirix P, Nuyts S, Van Den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer* 107(11):2525-2534, 2006.
- Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, Van Den Bogaert W. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Support Care Cancer* 16(2):171-179, 2008.
- Dornfeld K, Simmons JR, Karnell L, Karnell M, Funk G, Yao M, Wach J, Zimmerman B, Buatti JM. Radiation doses to structures within and adjacent to the larynx are correlated with long-term diet and speech-related quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(3):750-757, 2007.
- Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 17(6):1471-1474, 2010.
- Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, Marsh R, Pameijer FA, Balm AJ. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60(5):1425-1439, 2004.
- Fang FM, Tsai WL, Chen HC, Hsu HC, Hsiung CY, Chien CY, Ko SF. Intensity-modulated or conformal radiotherapy improves the quality of life of patients with nasopharyngeal carcinoma: comparisons of four radiotherapy techniques. *Cancer* 109(2):313-321, 2007.
- Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, Chepeha DB, Eisbruch A. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(5):1289-1298, 2007.
- Francis DO, Weymuller EA, Jr., Parvathaneni U, Merati AL, Yueh B. Dysphagia, stricture, and pneumonia in head and neck cancer patients: does treatment modality matter? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 119(6):391-397, 2010.
- Givens DJ, Karnell LH, Gupta AK, Clamon GH, Pagedar NA, Chang KE, Van Daele DJ, Funk GF. Adverse events associated with concurrent chemoradiation therapy in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135(12):1209-1217, 2009.
- Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Wong RJ, Shaha AR, Shah JP, Mechalakos JG, Lee NY. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(4):e207-213, 2011.
- Hanigan MH, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Cancer Ther* 1:47-61, 2003.
- Hunter KU, Lee OE, Lyden TH, Haxer MJ, Feng FY, Schipper M, Worden F, Prince ME, Mclean SA, Wolf GT, Bradford CR, Chepeha DB, Eisbruch A. Aspiration pneumonia after chemo-intensity-modulated radiation therapy of oropharyngeal carcinoma and its clinical and dysphagia-related predictors. *Head Neck* 36(1):120-125, 2014.
- Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol* 30(6):548-556, 2010.
- Lee JJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC, Kim GE, Choi EC, Cha IH. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(4):1084-1091, 2009.
- Little M, Schipper M, Feng FY, Vineberg K, Cornwall C, Murdoch-Kinch CA, Eisbruch A. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(3):1007-1014, 2012.
- Low WK, Toh ST, Wee J, Fook-Chong SM, Wang DY. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: a single, blinded, randomized study. *J Clin Oncol* 24(12):1904-1909, 2006.
- Machtay M, Moughan J, Farach A, Martin-O'Meara E, Galvin J, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, Forastiere A, Ang KK. Hypopharyngeal dose is associated with severe late toxicity in locally advanced head-and-neck cancer: an RTOG analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(4):983-989, 2012.
- Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, Forastiere A, Ang KK. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 26(21):3582-3589,

- 2008.
- Mathe C, Bohacs A, Duffek L, Lukacsovits J, Komlosi ZI, Szondy K, Horvath I, Muller V, Losonczy G. Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. *Eur Respir J* 37(4):888-894, 2011.
- Mcbride SM, Parambi RJ, Jang JW, Goldsmith T, Busse PM, Chan AW. Intensity-modulated versus conventional radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: long-term dysphagia and tumor control outcomes. *Head Neck* 36(4):492-498, 2014.
- Miah AB, Gulliford SL, Bhide SA, Zaidi SH, Newbold KL, Harrington KJ, Nutting CM. The effect of concomitant chemotherapy on parotid gland function following head and neck IMRT. *Radiother Oncol* 106(3):346-351, 2013.
- Miller MC, Agrawal A. Hypothyroidism in postradiation head and neck cancer patients: incidence, complications, and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 17(2):111-115, 2009.
- Mini S, Dori S, Horowitz Z, Bedrin L, Peleg M, Wolf M, Shoshani Y, Taicher S, Kronenberg J, Talmi YP. Pretreatment prevalence of hypothyroidism in patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 92(6):1512-1515, 2001.
- Mittal BB, Pauloski BR, Haraf DJ, Pelzer HJ, Argiris A, Vokes EE, Rademaker A, Logemann JA. Swallowing dysfunction—preventative and rehabilitation strategies in patients with head-and-neck cancers treated with surgery, radiotherapy, and chemotherapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(5):1219-1230, 2003.
- Muroso S, Tsuji A, Endo K, Kondo S, Wakisaka N, Yoshizaki T. Factors associated with gastrostomy tube dependence after concurrent chemoradiotherapy for hypopharyngeal cancer. *Support Care Cancer* 23(2):457-462, 2015.
- Nguyen NP, Vock J, Chi A, Ewell L, Vos P, Mills M, Khan R, Almeida F, Davis R, Betz M, Jang S, Gelumbauskas S, Vo RP, Vinh-Hung V. Effectiveness of intensity-modulated and image-guided radiotherapy to spare the mandible from excessive radiation. *Oral Oncol* 48(7):653-657, 2012.
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jeffries SJ, Scrase C, Yap BK, A'hern RP, Sydenham MA, Ersson M, Hall E. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12(2):127-136, 2011.
- Olmi P, Crispino S, Fallai C, Torri V, Rossi F, Bolner A, Amichetti M, Signor M, Taino R, Squadrelli M, Colombo A, Ardizzone A, Ponticelli P, Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Atzeni G, Gava A, Flann M, Marsoni S. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy—a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(1):78-92, 2003.
- Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 73(9):994-1007, 2008.
- Paleri V, Roe JW, Stojan P, Corry J, Gregoire V, Hamoir M, Eisbruch A, Mendenhall WM, Silver CE, Rinaldo A, Takes RP, Ferlito A. Strategies to reduce long-term postchemoradiation dysphagia in patients with head and neck cancer: an evidence-based review. *Head Neck* 36(3):431-443, 2014.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55(2):74-108, 2005.
- Petsuksiri J, Semsree A, Thephamongkhon K, Keskoool P, Thongyai K, Chansilpa Y, Pattaranutaporn P. Sensorineural hearing loss after concurrent chemoradiotherapy in nasopharyngeal cancer patients. *Radiat Oncol* 6:19, 2011.
- Pignon JP, Le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92(1):4-14, 2009.
- Rogus-Pulia NM, Pierce MC, Mittal BB, Zecker SQ, Logemann JA. Changes in swallowing physiology and patient perception of swallowing function following chemoradiation for head and neck cancer. *Dysphagia* 29(2):223-233, 2014.
- Ronjom MF, Brink C, Bentzen SM, Hegedus L, Overgaard J, Johansen J. Hypothyroidism after primary radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: normal tissue complication probability modeling with latent time correction. *Radiother Oncol* 109(2):317-322, 2013.
- Rybak LP. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15(5):364-369, 2007.
- Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 18(6B):4779-4786, 1998.
- Schuurhuis JM, Stokman MA, Roodenburg JL, Reintsema H, Langendijk JA, Vissink A, Spijkervet FK. Efficacy of routine pre-radiation dental screening and dental follow-up in head and neck oncology patients on intermediate and late radiation effects. A retrospective evaluation. *Radiother Oncol* 101(3):403-409, 2011.
- Schwarz E, Chiu GK, Leung WK. Oral health status of southern Chinese following head and neck irradiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *J Dent* 27(1):21-28, 1999.
- Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H, Staar S, Schroeder U, Guntinas-Lichius O, Kocher M, Eich HT, Dietz A, Flentje M, Rudat V, Volling P, Schroeder M, Eckel HE. Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64(5):1308-1316, 2006.
- Setton J, Lee NY, Riaz N, Huang SH, Waldron J, O'sullivan B, Zhang Z, Shi W, Rosenthal DI, Hutcheson KA, Garden AS. A multi-institution pooled analysis of gastrostomy tube dependence in patients with oropharyngeal cancer treated with definitive intensity-modulated radiotherapy. *Cancer* 121(2):294-301, 2015.
- Srikantia N, Rishi KS, Janaki MG, Bilimigga RS, Ponni A, Rajeev AG, Kaushik K, Dharmalingam M. How common is hypothyroidism after external radiotherapy to neck in head and neck cancer patients? *Indian J Med Paediatr Oncol* 32(3):143-148, 2011.
- Tell R, Lundell G, Nilsson B, Sjodin H, Lewin F, Lewensohn R. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60(2):395-400, 2004.
- Theunissen EA, Zuur CL, Bosma SC, Lopez-Yurda M, Hauptmann M, Van Der Baan S, De Boer JP, Van Der Molen L, Rasch CR, Dreschler WA, Balm AJ. Long-term hearing loss after chemoradiation in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 124(12):2720-2725, 2014.
- Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, Tucker SL, Dong L. Osteoradionecrosis and radiation dose to the

mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85(2):415-420, 2013.

Van Den Berg MG, Rutten H, Rasmussen-Conrad EL, Knuijt S, Takes RP, Van Herpen CM, Wenten GJ, Kaanders JH, Merkx MA. Nutritional status, food intake, and dysphagia in long-term survivors with head and neck cancer treated with chemoradiotherapy: a cross-sectional study. *Head Neck* 36(1):60-65, 2014.

Van Der Molen L, Heemsbergen WD, De Jong R, Van Rossum MA, Smeets LE, Rasch CR, Hilgers FJ. Dysphagia and trismus after concomitant chemo-Intensity-Modulated Radiation Therapy (chemo-IMRT) in advanced head and neck cancer: dose-effect relationships for swallowing and mastication structures. *Radiother Oncol* 106(3):364-369, 2013.

Vlacić G, Spratt DE, Diaz R, Phillips JG, Crass J, Li CL, Shyr Y, Cmelak AJ. Dose to the inferior pharyngeal constrictor predicts prolonged gastrostomy tube dependence with concurrent intensity-modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 110(3):435-440, 2014.

Wang R, Wu F, Lu H, Wei B, Feng G, Li Q, Liu M, Yan H, Zhu J, Zhang Y, Hu K. Definitive intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: long-term outcome of a multicenter

prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 139(1):139-145, 2013.

Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C, Schallhorn A. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16(4):1318-1324, 1998.

Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck* 24(8):737-747, 2002.

Wilson JA, Carding PN, Patterson JM. Dysphagia after nonsurgical head and neck cancer treatment: patients' perspectives. *Otolaryngol Head Neck Surg* 145(5):767-771, 2011.

Wu Y, Hu WH, Xia YF, Ma J, Liu MZ, Cui NJ. Quality of life of nasopharyngeal carcinoma survivors in Mainland China. *Qual Life Res* 16(1):65-74, 2007.

Zuur CL, Simis YJ, Lansdaal PE, Hart AA, Rasch CR, Schornagel JH, Dreschler WA, Balm AJ. Risk factors of ototoxicity after cisplatin-based chemo-irradiation in patients with locally advanced head-and-neck cancer: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(5):1320-1325, 2007.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. GLOBOCAN project from International Agency for Research on Cancer (IARC): World Health Organization 2012 [Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ). 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>.
4. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res*. 1998;18(6B):4779-86.
5. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):709-20.
6. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467-75.
7. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(23):1801-10.
8. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944-56.

9. Schlecht NF, Burk RD, Adrien L, Dunne A, Kawachi N, Sarta C, et al. Gene expression profiles in HPV-infected head and neck cancer. *J Pathol.* 2007;213(3):283-93.
10. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer.* 2007;110(7):1429-35.
11. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4.
12. Ward MC, Ross RB, Koyfman SA, Lorenz R, Lamarre ED, Scharpf J, et al. Modern image-guided intensity-modulated radiotherapy for oropharynx cancer and severe late toxic effects: implications for clinical trial design. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(12):1164-70.
13. Payakachat N, Ounpraseuth S, Suen JY. Late complications and long-term quality of life for survivors (>5 years) with history of head and neck cancer. *Head Neck.* 2013;35(6):819-25.
14. Soo KC, Tan EH, Wee J, Lim D, Tai BC, Khoo ML, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer.* 2005;93(3):279-86.
15. Burri RJ, Lee NY. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(3):293-302.
16. Tulunay-Ugur OE, McClinton C, Young Z, Penagaricano JA, Maddox AM, Vural E. Functional outcomes of chemoradiation in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(1):64-8.

17. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4-14.
18. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, Overgaard J, Ang KK, Saunders M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):CD002026.
19. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):21-8.
20. Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase iii randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol.* 2018;38(11):1064-72.
21. Al-Mamgani A, Mehilal R, van Rooij PH, Tans L, Sewnaik A, Levendag PC. Toxicity, quality of life, and functional outcomes of 176 hypopharyngeal cancer patients treated by (chemo)radiation: the impact of treatment modality and radiation technique. *Laryngoscope.* 2012;122(8):1789-95.
22. Al-Mamgani A, van Rooij P, Verduijn GM, Mehilal R, Kerrebijn JD, Levendag PC. The impact of treatment modality and radiation technique on outcomes and toxicity of patients with locally advanced oropharyngeal cancer. *Laryngoscope.* 2013;123(2):386-93.
23. de Castro G, Jr., Snitcovsky IM, Gebrim EM, Leitaog GM, Nadalin W, Ferraz AR, et al. High-dose cisplatin concurrent to conventionally delivered radiotherapy is associated with unacceptable toxicity in unresectable, non-metastatic stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(12):1475-82.

24. Bensadoun RJ, Benezery K, Dassonville O, Magne N, Poissonnet G, Ramaioli A, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):983-94.
25. Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, et al. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1125-35.
26. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(24):2081-6.
27. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):69-76.
28. Olmi P, Crispino S, Fallai C, Torri V, Rossi F, Bolner A, et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy--a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):78-92.

-
29. Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H, Staar S, Schroeder U, Guntinas-Lichius O, et al. Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(5):1308-16.
30. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1318-24.
31. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21):3582-9.
32. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127-36.
33. Givens DJ, Karnell LH, Gupta AK, Clamon GH, Pagedar NA, Chang KE, et al. Adverse events associated with concurrent chemoradiation therapy in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(12):1209-17.
34. Srikantia N, Rishi KS, Janaki MG, Bilimagga RS, Ponni A, Rajeev AG, et al. How common is hypothyroidism after external radiotherapy to neck in head and neck cancer patients? *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2011;32(3):143-8.
35. de Castro G, Jr., Federico MH. Evaluation, prevention and management of radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Curr Opin Oncol.* 2006;18(3):266-70.

-
36. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6.
37. Rivelli TG, Mak MP, Martins RE, da Costa ESVT, de Castro G, Jr. Cisplatin based chemoradiation late toxicities in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Discov Med.* 2015;20(108):57-66.
38. Machtay M, Moughan J, Farach A, Martin-O'Meara E, Galvin J, Garden AS, et al. Hypopharyngeal dose is associated with severe late toxicity in locally advanced head-and-neck cancer: an RTOG analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(4):983-9.
39. Baxi SS, Pinheiro LC, Patil SM, Pfister DG, Oeffinger KC, Elkin EB. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer.* 2014;120(10):1507-13.
40. Health promotion glossary: World Health Organization; 1998 [Available from: <http://www.who.int/healthpromotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf?ua=1>.
41. World Health Organization. WHO Health promotion glossary. Health promotion glossary 1998.
42. Sayed SI, Elmiyeh B, Rhys-Evans P, Syrigos KN, Nutting CM, Harrington KJ, et al. Quality of life and outcomes research in head and neck cancer: a review of the state of the discipline and likely future directions. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(5):397-402.
43. Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, et al. Quality of life for patients following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(7):875-9.

-
44. Abendstein H, Nordgren M, Boysen M, Jannert M, Silander E, Ahlner-Elmqvist M, et al. Quality of life and head and neck cancer: a 5 year prospective study. *Laryngoscope*. 2005;115(12):2183-92.
 45. Sherman AC, Simonton S, Adams DC, Vural E, Hanna E. Coping with head and neck cancer during different phases of treatment. *Head Neck*. 2000;22(8):787-93.
 46. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
 47. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31(3):247-63.
 48. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994;32(1):40-66.
 49. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220-33.
 50. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
 51. Bjordal K, Kaasa S. Psychometric validation of the EORTC Core Quality of Life Questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. *Acta Oncol*. 1992;31(3):311-21.

-
52. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):1008-19.
53. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer*. 2000;36(14):1796-807.
54. Sherman AC, Simonton S, Adams DC, Vural E, Owens B, Hanna E. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer: cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Head and Neck module (QLQ-H&N35). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(4):459-67.
55. Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, Hebert T, Leyk S, Lewin J, et al. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M. D. Anderson dysphagia inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(7):870-6.
56. Trotti A, Johnson DJ, Gwede C, Casey L, Sauder B, Cantor A, et al. Development of a head and neck companion module for the quality of life-radiation therapy instrument (QOL-RTI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(2):257-61.
57. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983;17(2):197-210.
58. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999;85(5):1186-96.

-
59. Vartanian JG, Carvalho AL, Furia CLB, Castro Junior G, Rocha CN, Sinitcovisky IML, et al. Questionários para a avaliação de qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço validados no Brasil. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2007;36(2):108-15.
60. Almeida K. Avaliação dos resultados da intervenção. In: Almeida K, Iorio MCM. *Próteses auditivas: fundamentos teóricos & aplicações clínicas*. 2ª ed. São Paulo: Editora Lovise; 2003. p. 335-52.
61. Cox RM, Alexander GC. The abbreviated profile of hearing aid benefit. *Ear Hear*. 1995;16(2):176-86.
62. Lohler J, Grabner F, Wollenberg B, Schlattmann P, Schonweiler R. Sensitivity and specificity of the abbreviated profile of hearing aid benefit (APHAB). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(10):3593-8.
63. Aiello CP, Lima, II, Ferrari DV. Validity and reliability of the hearing handicap inventory for adults. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(4):432-8.
64. Newman CW, Weinstein BE, Jacobson GP, Hug GA. Test-retest reliability of the hearing handicap inventory for adults. *Ear Hear*. 1991;12(5):355-7.
65. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9):604-12.
66. D'Amorim A. Avaliação das formas auto-administradas dos questionários MHAQ e SF-12 em pacientes com doenças reumáticas [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2001.

-
67. Camelier AA. Avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde em pacientes com DPOC: estudo de base populacional com o SF-12 na cidade de São Paulo [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2004.
68. Ware JE, Keller SD, Kosinski M. SF-12: How to score the SF-12 physical and mental health summary scales. Health Institute, New England Medical Center; 1998.
69. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Grønvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual; 2001.
70. Taberna M, Rullan AJ, Hierro C, Navarro V, Vazquez S, Lozano A, et al. Late toxicity after radical treatment for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2015;51(8):795-9.
71. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol.* 2013;178(5):679-90.
72. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988;48(11):3282-7.
73. Chen AM, Chen LM, Vaughan A, Sreeraman R, Farwell DG, Luu Q, et al. Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavorable outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):414-9.
74. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1937-44.

-
75. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52.
76. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, Dunst J, Becker A, Baumann M, et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3. *J Clin Oncol*. 2006;24 (suppl 18):5507.
77. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A, Berrocal A, Garcia-Giron C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):216-25.
78. Ling S, Bhatt AD, Brown NV, Nguyen P, Sipos JA, Chakravarti A, et al. Correlative study of dose to thyroid and incidence of subsequent dysfunction after head and neck radiation. *Head Neck*. 2017;39(3):548-54.
79. Lin Z, Wu VW, Lin J, Feng H, Chen L. A longitudinal study on the radiation-induced thyroid gland changes after external beam radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Thyroid*. 2011;21(1):19-23.
80. Lin Z, Chen L, Fang Y, Cai A, Zhang T, Wu VW. Longitudinal study on the correlations of thyroid antibody and thyroid hormone levels after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma with radiation-induced hypothyroidism. *Head Neck*. 2014;36(2):171-5.
81. Miller-Thomas MM, Kumar AJ, Sellin RV, Azimpoor S, Ang KK. The shrinking thyroid: how does thyroid size change following radiation therapy for laryngeal cancer? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(3):613-6.
82. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(4):369-84.

-
83. Banipal R, Mahajan MK, Uppal B, John M. Thyroid diseases as a sequelae following treatment of head and neck cancer. *Indian J Cancer*. 2011;48(2):194-8.
84. Miller MC, Agrawal A. Hypothyroidism in postradiation head and neck cancer patients: incidence, complications, and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17(2):111-5.
85. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001;92(11):2892-7.
86. Aich RK, Ranjan DA, Pal S, Naha BL, Amitabh R. Iatrogenic hypothyroidism: a consequence of external beam radiotherapy to the head & neck malignancies. *J Cancer Res Ther*. 2005;1(3):142-6.
87. Bernat L, Hrusak D. Hypothyroidism after radiotherapy of head and neck cancer. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(4):356-61.
88. Boomsma MJ, Bijl HP, Christianen ME, Beetz I, Chouvalova O, Steenbakkers RJ, et al. A prospective cohort study on radiation-induced hypothyroidism: development of an NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):e351-6.
89. Ronjom MF, Brink C, Bentzen SM, Hegedus L, Overgaard J, Johansen J. Hypothyroidism after primary radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: normal tissue complication probability modeling with latent time correction. *Radiother Oncol*. 2013;109(2):317-22.
90. Tell R, Lundell G, Nilsson B, Sjodin H, Lewin F, Lewensohn R. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(2):395-400.

91. Wu YH, Wang HM, Chen HH, Lin CY, Chen EY, Fan KH, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(4):1133-9.
92. Boomsma MJ, Bijl HP, Langendijk JA. Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2011;99(1):1-5.
93. Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, Morris CG, Mendenhall WM. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(4):1131-9.
94. Sommat K, Ong WS, Hussain A, Soong YL, Tan T, Wee J, et al. Thyroid V40 predicts primary hypothyroidism after intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(3):574-80.
95. Sachdev S, Refaat T, Bacchus ID, Sathiaselvan V, Mittal BB. Thyroid V50 highly predictive of hypothyroidism in head-and-neck cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Am J Clin Oncol.* 2017;40(4):413-7.
96. Mini S, Dori S, Horowitz Z, Bedrin L, Peleg M, Wolf M, et al. Pretreatment prevalence of hypothyroidism in patients with head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001;92(6):1512-5.
97. Lo Galbo AM, de Bree R, Lips P, Leemans CR. Detecting hypothyroidism after treatment for laryngeal or hypopharyngeal carcinomas: a nationwide survey in The Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(5):713-8.
98. Kraaijenka SA, Oskam IM, van der Molen L, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJ, van den Brekel MW. Evaluation of long term (10-years+) dysphagia and trismus in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2015;51(8):787-94.

-
99. Ursino S, D'Angelo E, Mazzola R, Merlotti A, Morganti R, Cristaudo A, et al. A comparison of swallowing dysfunction after three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy : A systematic review by the Italian Head and Neck Radiotherapy Study Group. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(11):877-89.
100. Servagi-Vernat S, Ali D, Roubieu C, Durdux C, Laccourreye O, Giraud P. Dysphagia after radiotherapy: state of the art and prevention. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2015;132(1):25-9.
101. Wu Y, Hu WH, Xia YF, Ma J, Liu MZ, Cui NJ. Quality of life of nasopharyngeal carcinoma survivors in Mainland China. *Qual Life Res.* 2007;16(1):65-74.
102. Jiang N, Zhang LJ, Li LY, Zhao Y, Eisele DW. Risk factors for late dysphagia after (chemo)radiotherapy for head and neck cancer: A systematic methodological review. *Head Neck.* 2016;38(5):792-800.
103. Francis DO, Weymuller EA, Jr., Parvathaneni U, Merati AL, Yueh B. Dysphagia, stricture, and pneumonia in head and neck cancer patients: does treatment modality matter? *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010;119(6):391-7.
104. Chen AM, Li BQ, Jennelle RL, Lau DH, Yang CC, Courquin J, et al. Late esophageal toxicity after radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck.* 2010;32(2):178-83.
105. Wilson JA, Carding PN, Patterson JM. Dysphagia after nonsurgical head and neck cancer treatment: patients' perspectives. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(5):767-71.
106. Hunter KU, Lee OE, Lyden TH, Haxer MJ, Feng FY, Schipper M, et al. Aspiration pneumonia after chemo-intensity-modulated radiation therapy of oropharyngeal carcinoma and its clinical and dysphagia-related predictors. *Head Neck.* 2014;36(1):120-5.

107. Murono S, Tsuji A, Endo K, Kondo S, Wakisaka N, Yoshizaki T. Factors associated with gastrostomy tube dependence after concurrent chemoradiotherapy for hypopharyngeal cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23(2):457-62.
108. Setton J, Lee NY, Riaz N, Huang SH, Waldron J, O'Sullivan B, et al. A multi-institution pooled analysis of gastrostomy tube dependence in patients with oropharyngeal cancer treated with definitive intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. 2015;121(2):294-301.
109. van den Berg MG, Rutten H, Rasmussen-Conrad EL, Knuijt S, Takes RP, van Herpen CM, et al. Nutritional status, food intake, and dysphagia in long-term survivors with head and neck cancer treated with chemoradiotherapy: a cross-sectional study. *Head Neck*. 2014;36(1):60-5.
110. Vlacich G, Spratt DE, Diaz R, Phillips JG, Crass J, Li CI, et al. Dose to the inferior pharyngeal constrictor predicts prolonged gastrostomy tube dependence with concurrent intensity-modulated radiation therapy and chemotherapy for locally-advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2014;110(3):435-40.
111. Dornfeld K, Simmons JR, Karnell L, Karnell M, Funk G, Yao M, et al. Radiation doses to structures within and adjacent to the larynx are correlated with long-term diet- and speech-related quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):750-7.
112. McBride SM, Parambi RJ, Jang JW, Goldsmith T, Busse PM, Chan AW. Intensity-modulated versus conventional radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: long-term dysphagia and tumor control outcomes. *Head Neck*. 2014;36(4):492-8.
113. Rogus-Pulia NM, Pierce MC, Mittal BB, Zecker SG, Logemann JA. Changes in swallowing physiology and patient perception of swallowing function following chemoradiation for head and neck cancer. *Dysphagia*. 2014;29(2):223-33.

-
114. van der Molen L, Heemsbergen WD, de Jong R, van Rossum MA, Smeele LE, Rasch CR, et al. Dysphagia and trismus after concomitant chemo-Intensity-Modulated Radiation Therapy (chemo-IMRT) in advanced head and neck cancer; dose-effect relationships for swallowing and mastication structures. *Radiother Oncol*. 2013;106(3):364-9.
115. Ringash J, Waldron JN, Siu LL, Martino R, Winkist E, Wright JR, et al. Quality of life and swallowing with standard chemoradiotherapy versus accelerated radiotherapy and panitumumab in locoregionally advanced carcinoma of the head and neck: A phase III randomised trial from the Canadian Cancer Trials Group (HN.6). *Eur J Cancer*. 2017;72:192-9.
116. Samuels SE, Tao Y, Lyden T, Haxer M, Spector M, Malloy KM, et al. Comparisons of dysphagia and quality of life (QOL) in comparable patients with HPV-positive oropharyngeal cancer receiving chemo-irradiation or cetuximab-irradiation. *Oral Oncol*. 2016;54:68-74.
117. Mittal BB, Pauloski BR, Haraf DJ, Pelzer HJ, Argiris A, Vokes EE, et al. Swallowing dysfunction--preventative and rehabilitation strategies in patients with head-and-neck cancers treated with surgery, radiotherapy, and chemotherapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(5):1219-30.
118. Chen AM, Li BQ, Lau DH, Farwell DG, Luu Q, Stuart K, et al. Evaluating the role of prophylactic gastrostomy tube placement prior to definitive chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(4):1026-32.
119. Prestwich RJ, Teo MT, Gilbert A, Williams G, Dyker KE, Sen M. Long-term swallow function after chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer: the influence of a prophylactic gastrostomy or reactive nasogastric tube. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(2):103-9.

-
120. Paleri V, Roe JW, Strojan P, Corry J, Gregoire V, Hamoir M, et al. Strategies to reduce long-term postchemoradiation dysphagia in patients with head and neck cancer: an evidence-based review. *Head Neck*. 2014;36(3):431-43.
121. Heijnen BJ, Speyer R, Kertscher B, Cordier R, Koetsenruijter KW, Swan K, et al. Dysphagia, speech, voice, and trismus following radiotherapy and/or chemotherapy in patients with head and neck carcinoma: Review of the Literature. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6086894.
122. Schwarz E, Chiu GK, Leung WK. Oral health status of southern Chinese following head and neck irradiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *J Dent*. 1999;27(1):21-8.
123. Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, Van den Bogaert W. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2008;16(2):171-9.
124. Owosho AA, Thor M, Oh JH, Riaz N, Tsai CJ, Rosenberg H, et al. The role of parotid gland irradiation in the development of severe hyposalivation (xerostomia) after intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Temporal patterns, risk factors, and testing the QUANTEC guidelines. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017;45(4):595-600.
125. Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Maddalo M, Vassalli L, Grisanti S, et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;102:47-54.
126. Braam PM, Roesink JM, Moerland MA, Raaijmakers CP, Schipper M, Terhaard CH. Long-term parotid gland function after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):659-64.

-
127. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S58-63.
128. Miah AB, Gulliford SL, Bhide SA, Zaidi SH, Newbold KL, Harrington KJ, et al. The effect of concomitant chemotherapy on parotid gland function following head and neck IMRT. *Radiother Oncol*. 2013;106(3):346-51.
129. Little M, Schipper M, Feng FY, Vineberg K, Cornwall C, Murdoch-Kinch CA, et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):1007-14.
130. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(5):e95968.
131. Riley P, Glenny AM, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD012744.
132. Charalambous A, Lambrinou E, Katodritis N, Vomvas D, Raftopoulos V, Georgiou M, et al. The effectiveness of thyme honey for the management of treatment-induced xerostomia in head and neck cancer patients: A feasibility randomized control trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2017;27:1-8.
133. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1061-79.

-
134. Cheng CQ, Xu H, Liu L, Wang RN, Liu YT, Li J, et al. Efficacy and safety of pilocarpine for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(4):236-43.
135. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer.* 2006;107(11):2525-34.
136. Dell'Aringa AH, Isaac Mde L, Arruda GV, Dell'Aringa AR, Esteves MC. Audiological findings in patients treated with radiotherapy for head and neck tumors. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(4):527-32.
137. Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3):779-88.
138. Theunissen EA, Bosma SC, Zuur CL, Spijker R, van der Baan S, Dreschler WA, et al. Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after chemoradiotherapy and radiotherapy: a systematic review of the literature. *Head Neck.* 2015;37(2):281-92.
139. Rybak LP. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;15(5):364-9.
140. Theunissen EA, Zuur CL, Bosma SC, Lopez-Yurda M, Hauptmann M, van der Baan S, et al. Long-term hearing loss after chemoradiation in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2014;124(12):2720-5.
141. Zuur CL, Simis YJ, Lansdaal PE, Hart AA, Rasch CR, Schornagel JH, et al. Risk factors of ototoxicity after cisplatin-based chemo-irradiation in patients with locally advanced head-and-neck cancer: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(5):1320-5.

-
142. Malgonde MS, Nagpure PS, Kumar M. Audiometric patterns in ototoxicity after radiotherapy and chemotherapy in patients of head and neck cancers. *Indian J Palliat Care*. 2015;21(2):164-7.
143. Petsuksiri J, Sermsree A, Thephamongkhol K, Keschool P, Thongyai K, Chansilpa Y, et al. Sensorineural hearing loss after concurrent chemoradiotherapy in nasopharyngeal cancer patients. *Radiat Oncol*. 2011;6:19.
144. Hwang CF, Fang FM, Zhuo MY, Yang CH, Yang LN, Hsieh HS. Hearing assessment after treatment of nasopharyngeal carcinoma with CRT and IMRT techniques. *Biomed Res Int*. 2015;2015:769806.
145. Theunissen EA, Zuur CL, Yurda ML, van der Baan S, Kornman AF, de Boer JP, et al. Cochlea sparing effects of intensity modulated radiation therapy in head and neck cancers patients: a long-term follow-up study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43:30.
146. Niemensivu R, Saarilahti K, Ylikoski J, Aarnisalo A, Makitie AA. Hearing and tinnitus in head and neck cancer patients after chemoradiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(9):2509-14.
147. Faig J, Haughton M, Taylor RC, D'Agostino RB, Jr., Whelen MJ, Porosnicu Rodriguez KA, et al. Retrospective analysis of cisplatin nephrotoxicity in patients with head and neck cancer receiving outpatient treatment with concurrent high-dose cisplatin and radiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(5):432-40.
148. Hanigan MH, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Cancer Ther*. 2003;1:47-61.
149. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*. 2008;73(9):994-1007.

-
150. Mathe C, Bohacs A, Duffek L, Lukacsovits J, Komlosi ZI, Szondy K, et al. Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. *Eur Respir J*. 2011;37(4):888-94.
151. Spiotto MT, Cao H, Mell L, Toback FG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors predict acute kidney injury during chemoradiation for head and neck cancer. *Anticancer Drugs*. 2015;26(3):343-9.
152. Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol*. 2010;30(6):548-56.
153. Ahn C, Sindelar WF. Bilateral radical neck dissection: report of results in 55 patients. *J Surg Oncol*. 1989;40(4):252-5.
154. Deng J, Murphy BA, Dietrich MS, Wells N, Wallston KA, Sinard RJ, et al. Impact of secondary lymphedema after head and neck cancer treatment on symptoms, functional status, and quality of life. *Head Neck*. 2013;35(7):1026-35.
155. Deng J, Ridner SH, Dietrich MS, Wells N, Wallston KA, Sinard RJ, et al. Factors associated with external and internal lymphedema in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):e319-28.
156. Futran ND, Trotti A, Gwede C. Pentoxifylline in the treatment of radiation-related soft tissue injury: preliminary observations. *Laryngoscope*. 1997;107(3):391-5.
157. Kraaijenga SA, Oskam IM, van Son RJ, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJ, van den Brekel MW, et al. Assessment of voice, speech, and related quality of life in advanced head and neck cancer patients 10-years+ after chemoradiotherapy. *Oral Oncol*. 2016;55:24-30.

-
158. Paleri V, Carding P, Chatterjee S, Kelly C, Wilson JA, Welch A, et al. Voice outcomes after concurrent chemoradiotherapy for advanced nonlaryngeal head and neck cancer: a prospective study. *Head Neck*. 2012;34(12):1747-52.
159. Metreau A, Louvel G, Godey B, Le Clech G, Jegoux F. Long-term functional and quality of life evaluation after treatment for advanced pharyngolaryngeal carcinoma. *Head Neck*. 2014;36(11):1604-10.
160. Jefferson GD, Wenig BL, Spiotto MT. Predictors and outcomes for chronic tracheostomy after chemoradiation for advanced laryngohypopharyngeal cancer. *Laryngoscope*. 2016;126(2):385-91.
161. Tennant PA, Cash E, Bumpous JM, Potts KL. Persistent tracheostomy after primary chemoradiation for advanced laryngeal or hypopharyngeal cancer. *Head Neck*. 2014;36(11):1628-33.
162. Vainshtein JM, Griffith KA, Feng FY, Vineberg KA, Chepeha DB, Eisbruch A. Patient-reported voice and speech outcomes after whole-neck intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for oropharyngeal cancer: prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(5):973-80.
163. Galloway TJ, Amdur RJ, Liu C, Yeung AR, Mendenhall WM. Revisiting unnecessary larynx irradiation with whole-neck IMRT. *Pract Radiat Oncol*. 2011;1(1):27-32.
164. van Gogh CD, Verdonck-de Leeuw IM, Boon-Kamma BA, Rinkel RN, de Bruin MD, Langendijk JA, et al. The efficacy of voice therapy in patients after treatment for early glottic carcinoma. *Cancer*. 2006;106(1):95-105.
165. Nund RL, Rumbach AF, Debattista BC, Goodrow MN, Johnson KA, Tupling LN, et al. Communication changes following non-glottic head and neck cancer management: The perspectives of survivors and carers. *Int J Speech Lang Pathol*. 2015;17(3):263-72.

166. Vartanian JG, Rogers SN, Kowalski LP. How to evaluate and assess quality of life issues in head and neck cancer patients. *Curr Opin Oncol*. 2017 Mar 9.
167. Fayers P, Weeden S, Curran D. EORTC QLQ-C30 reference values. Brussels: EORTC Quality of Life Study Group; 1998.