

**Tese de Doutorado**

**Impacto de Desfechos Relacionados ao Tratamento na  
Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer de Cabeça  
e Pescoço**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas  
Faculdade de Medicina – Universidade de Brasília**

**Aluno: Luis Felipe Oliveira e Silva  
Matrícula:19/0133201**

**Orientador: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Doralina do Amaral Rabello Ramos**

**Coorientador: Dr Marcos Antônio dos Santos**

# **Impacto de Desfechos Relacionados ao Tratamento na Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas  
Faculdade de Medicina – Universidade de Brasília**

**Luis Felipe Oliveira e Silva**

Tese de doutorado submetida ao programa de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de doutor em ciências médicas.

Aprovada por:

---

Dra. Doralina do Amaral Rabello Ramos  
(Orientadora)

---

Dra. Nilce Santos de Melo  
(Examinadora interna)

---

Dr. Vitor Gabriel Leandro Alves  
(Examinador externo)

---

Dr. David Livingstone Alves Figueiredo  
(Examinador externo)

Brasília/DF, abril de 2024.

## Ficha Catalográfica

0048i      Oliveira e Silva, Luis Felipe  
            Impacto de Desfechos Relacionados ao Tratamento na  
Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer de Cabeça e  
Pescoço / Luis Felipe Oliveira e Silva; orientador Doralina  
do Amaral Rabello Ramos; co-orientador Marcos Santos. --  
Brasília, 2024.  
            125 p.

            Tese (Doutorado em Ciências Médicas) -- Universidade de  
Brasília, 2024.

            1. Qualidade de Vida. 2. Câncer de Cabeça e Pescoço. 3.  
Oncologia. 4. Teoria da Resposta ao Item. I. do Amaral  
Rabello Ramos, Doralina , orient. II. Santos, Marcos,  
co-orient. III. Título.

## Referência

Oliveira e Silva, Luis Felipe (2024). Impacto de Desfechos Relacionados ao Tratamento na Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço. Tese de doutorado em ciências médicas, Programa de Pós-Graduação. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, DF, 125p.

## Cessão de Direitos

**Autor:** Luis Felipe Oliveira e Silva

**Título:** Impacto de Desfechos Relacionados ao Tratamento na Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço

**Grau:** Doutor

**Ano:** 2024

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta tese de doutorado e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta tese de doutorado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

---

Luis Felipe Oliveira e Silva

Brasília, DF - Brasil

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão e apreço à minha orientadora, Professora Doutora Doralina do Amaral Rabello Ramos, cujo suporte foi fundamental para a realização deste trabalho. Estou profundamente grato por ter sido seu orientando.

Estendo meus agradecimentos ao Pesquisador Principal do projeto HN43 Brasil e meu coorientador, Dr. Marcos Santos. Sua excepcional capacidade de articulação e dedicação ao implementar este projeto, do qual esta tese é parte, foram essenciais para o meu desenvolvimento acadêmico e pessoal.

Meu reconhecimento também se estende aos ilustres membros da banca de qualificação e defesa da tese: Dra. Nilce Santos de Melo, Dr. Vitor Gabriel Leandro Alves, Dr. David Livingstone Alves Figueiredo, Dra. Priscila de Souza Maggi Bontempo e Dr. João Nunes. Sua aceitação em participar deste processo e suas valiosas contribuições foram essenciais para o enriquecimento deste trabalho.

Agradeço a Ediane Ferreira por todo o auxílio nas análises estatísticas. Este trabalho não possuiria essa forma sem a sua contribuição.

Sou muito grato também a todas as instituições que participaram do estudo: Hospital Universitário de Brasília, AC Camargo, Santa Casa de Bagé, Beneficência Portuguesa, Bruno Born, Hospital Evangélico Cachoeiro de Itapemirim, Hospital Geral de Caxias, Hospital Erasto Gaetner, Hospital Heliópolis, Clínica São Sebastião, Hospital Mãe de Deus, Oncobeda, Prevent Senior, São João de Deus, Santa Casa Fortaleza, SC Saúde, Santa Casa de Porto Alegre e Unicamp.

Foram muitos profissionais que realizaram a coleta de dados. Minha gratidão se estende a todos os envolvidos nessa tarefa que foi fundamental para a realização do presente trabalho.

Agradeço aos ex-residentes do HUB Ryann, Jéssica e Otacílio por todo o auxílio.

Agradeço também aos físicos Ricardo Reis e Giulianne Rivelli pela valiosa convivência e pela troca de experiências na rotina clínica, que enriqueceram significativamente minha jornada acadêmica.

Um agradecimento especial à minha mãe, cujo incentivo foi importante durante este percurso acadêmico.

Por fim, mas não menos importante, minha eterna gratidão à minha amada esposa, Nathalya, e ao meu filho, Lucas, que me forneceram motivação e apoio fundamentais para a conclusão deste trabalho. Vocês são a fonte da minha dedicação.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o impacto do câncer de cabeça e pescoço, bem como desfechos relacionados ao tratamento na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com câncer de cabeça e pescoço que foram submetidos a diferentes combinações de cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

**Métodos:** Dois estudos prospectivos e multicêntricos foram realizados em 18 instituições médicas brasileiras. Foram incluídos pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço nos estágios I a IVB, com tumores primários localizados em diversas regiões, excluindo-se pacientes com histórico de radioterapia anterior e aqueles com metástase à distância. Os protocolos de tratamento seguiram as diretrizes de cada instituição participante, incluindo cirurgias, terapias sistêmicas e radioterapia. A coleta de dados ocorreu de junho de 2014 a dezembro de 2019, e os pacientes forneceram consentimento informado por escrito. A QVRS foi avaliada usando o questionário específico para câncer da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30) e um módulo especializado para pacientes com câncer de cabeça e pescoço (EORTC QLQ-H&N43).

**Resultados:** O primeiro estudo incluiu 917 pacientes, com a maioria dos casos em estágio avançado da doença, com tumores mais comuns na cavidade oral, orofaringe e laringe. Foi identificado que atividades diárias e problemas de fala foram os principais fatores impactando a QVRS, além de dor, disfagia e preocupações com a imagem corporal. Já no segundo estudo, que contou com 570 pacientes, observou-se que a técnica IMRT resultou em uma melhora significativa na QVRS em comparação com 3DCRT e 2DRT. Além disso, pacientes que receberam 2DRT apresentaram uma pior sobrevida global, possivelmente por apresentarem maior frequência de interrupções no tratamento.

**Conclusões:** Os achados desta tese enfatizam a necessidade de uma abordagem holística no tratamento do câncer de cabeça e pescoço, que considere a necessidade de adaptar e evoluir as estratégias de tratamento para não apenas prolongar a sobrevida, mas também para melhorar a qualidade dessa sobrevida, ponderando o contexto socioeconômico dos pacientes. A escolha da técnica de radioterapia tem implicações diretas na QVRS e, possivelmente, na SG. O acesso equitativo a tratamentos avançados é fundamental para melhorar os resultados em saúde. Além disso, a recuperação da QVRS após o tratamento requer suporte contínuo e monitoramento a longo prazo. Os estudos apresentados fornecem evidências para subsidiar decisões clínicas e políticas de saúde e reforçam a necessidade de melhorar o acesso e a qualidade dos tratamentos de radioterapia e dos cuidados aos pacientes com câncer de cabeça e pescoço no Brasil.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the impact of head and neck cancer, as well as treatment outcomes, on health-related quality of life (HRQoL) in patients with head and neck cancer who underwent different combinations of surgery, chemotherapy, and radiotherapy.

**Methods:** Two prospective, multicentric studies were conducted in 18 Brazilian medical institutions. Included were patients diagnosed with squamous cell carcinoma of the head and neck in stages I to IVB, with primary tumors located in various regions, excluding patients with a history of prior radiotherapy and those with distant metastasis. Treatment protocols followed the guidelines of each participating institution, including surgeries, systemic therapies, and radiotherapy. Data collection occurred from June 2014 to December 2019, and patients provided written informed consent. HRQoL was assessed using the cancer-specific questionnaire from the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) and a specialized module for head and neck cancer patients (EORTC QLQ-H&N43).

**Results:** The first study included 917 patients, with most cases in stage IV and tumors most frequent in the oral cavity. The majority of patients were in advanced stages of the disease, with the most common tumors in the oral cavity, oropharynx, and larynx. It was identified that daily activities and speech problems were the main factors impacting HRQoL, in addition to pain, dysphagia, and concerns about body image. In the second study, which involved 570 patients, it was observed that the IMRT technique resulted in a significant improvement in HRQoL compared to 3DCRT and 2DRT. Additionally, patients who received 2DRT showed worse overall survival (OS), possibly due to more frequent interruptions in treatment.

**Conclusions:** The findings of this thesis emphasize the need for a holistic approach in treating head and neck cancer, which considers the need to adapt and evolve treatment strategies to not only extend survival but also to improve the quality of that survival, taking into account the socioeconomic context of patients. The choice of radiotherapy technique has direct implications on the HRQoL and, possibly, on the OS. Equitable access to advanced treatments is essential for improving health outcomes. Furthermore, recovery of HRQoL after treatment requires ongoing support and long-term monitoring. The studies presented provide evidence to support clinical and health policy decisions and reinforce the need to improve access to and the quality of radiotherapy treatments and care for patients with head and neck cancer in Brazil.

# SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1 Aspectos Gerais</b> .....	<b>12</b>
<b>1.2 Tratamento para o câncer de cabeça e pescoço</b> .....	<b>15</b>
<b>1.2.1 Radioterapia Bidimensional</b> .....	<b>15</b>
<b>1.2.2 Radioterapia Tridimensional/Conformacional</b> .....	<b>16</b>
<b>1.2.3 Radioterapia de Intensidade Modulada</b> .....	<b>16</b>
<b>1.3 Qualidade de Vida dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço</b> .....	<b>16</b>
<b>1.4 Análise Fatorial</b> .....	<b>20</b>
<b>1.5 Teoria da Resposta ao Item</b> .....	<b>22</b>
<b>2. Justificativa</b> .....	<b>25</b>
<b>3 Objetivos</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1 Objetivo Geral</b> .....	<b>25</b>
<b>3.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>25</b>
<b>4. Participantes do Estudo</b> .....	<b>26</b>
<b>5. Exploração Fatorial da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde em Pacientes Brasileiros com Câncer de Cabeça e Pescoço</b> .....	<b>27</b>
<b>5.1 Resumo</b> .....	<b>27</b>
<b>5.2 Introdução</b> .....	<b>28</b>
<b>5.3 Materiais e Métodos</b> .....	<b>29</b>
<b>5.4 Resultados</b> .....	<b>31</b>
<b>5.5 Discussão</b> .....	<b>37</b>
<b>5.6 Apêndice: Análise fatorial dos dados após 6 e 12 meses do tratamento</b> .....	<b>44</b>
<b>6. Desfechos de qualidade de vida relacionados à saúde no câncer de cabeça e pescoço: resultados de um estudo prospectivo de dados do mundo real com pacientes brasileiros tratados com radioterapia de intensidade modulada, técnicas de radiação conformacional e convencional</b> .....	<b>50</b>
<b>6.1 Resumo</b> .....	<b>50</b>
<b>6.2 Introdução</b> .....	<b>51</b>
<b>6.3 Materiais e Métodos</b> .....	<b>52</b>
<b>6.4 Resultados</b> .....	<b>54</b>
<b>6.5 Discussão</b> .....	<b>59</b>
<b>6.6 Apêndice 1: Análise adicional do escore global de qualidade de vida relacionada à saúde</b> .....	<b>66</b>

<b>6.7 Apêndice 2: Resultados das análises preliminares .....</b>	<b>78</b>
<b>7. Considerações Finais .....</b>	<b>79</b>
<b>8. Referências.....</b>	<b>82</b>
<b>9. Anexo 1: Detalhes das características da base de dados.....</b>	<b>92</b>
<b>10. Anexo 2: Artigo submetido.....</b>	<b>94</b>
<b>11. Anexo 3: Artigo publicado .....</b>	<b>117</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Taxas globais de incidência de câncer de cabeça e pescoço padronizadas por idade.....	13
Figura 2 Curva característica de um item contido no questionário EORTC QLQ-C30.....	24
Figura 3 Localização e a quantidade de pacientes recrutados por cada instituição.....	26
Figura 4: Dimensão dominante do maior autovalor do primeiro componente.....	34
Figura 5: Mediana da qualidade de vida relacionada à saúde após radioterapia para todo o grupo de acordo com tempo de seguimento e modalidade de radioterapia. ....	58
Figura 6: Probabilidade de sobrevivência de acordo com a modalidade de radiação. ....	59
Figura 7: O modelo da Teoria da Resposta ao Item. ....	67
Figura 8 Resultados das análises preliminares usadas para verificar os critérios necessários para o modelo de regressão linear .....	78

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Características da população estudada .....	32
Tabela 2: Modalidades de tratamento realizadas na população estudada .....	33
Tabela 3: Resultados da análise fatorial realizada com os dados da linha de base. ....	35
Tabela 4 Resultados da análise fatorial realizada com os dados obtidos após 6 meses do término do tratamento. ....	44
Tabela 5: Resultados da análise fatorial realizada com os dados obtidos após 12 meses do término do tratamento. ....	47
Tabela 6: Características dos pacientes.....	55
Tabela 7: Modelo de regressão multivariada .....	57
Tabela 8: Estudos prospectivos comparando técnicas de radiação em câncer de cabeça e pescoço.....	61
Tabela 9: Itens contidos nos questionários EORTC QLQ-C30 e QLQ-H&N43 usados para gerar o escore QVRS-TRI.....	68
Tabela 10: Percentual das respostas válidas aos 71 itens utilizados na construção da escala QVRS-TRI.....	71
Tabela 11: Resultados da estimação dos parâmetros para cada um dos 71 itens com o valor de b médio. ....	72
Tabela 12: Categorias âncoras de cada nível quase âncora.....	73
Tabela 13 Número de pacientes tratados em cada modalidade em função do estadiamento. ....	92
Tabela 14 Número de pacientes tratados em cada modalidade em função do sítio da doença. ....	92
Tabela 15 Número de pacientes em cada sítio da doença em função do estadiamento. ....	92
Tabela 16 Comparação das proporções de pacientes do gênero feminino e masculino em cada estadiamento e sítio da doença. Adicionalmente, há a comparação, entre os dois gêneros, da proporção de pacientes que, nos questionários de baseline, responderam sim à pergunta “Mantêm o tabagismo? ”. A tabela também apresenta a comparação entre as médias de idade dos dois grupos. ....	93

## LISTA DE SÍMBOLOS, NOMENCLATURAS E ABREVIações

CCP	-	Câncer de cabeça e pescoço
QVRS	-	Qualidade de vida relacionada à saúde
EORTC-		Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (do inglês <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> )
RT	-	Radioterapia
2DRT	-	Radioterapia bidimensional
3DRT	-	Radioterapia conformacional tridimensional
IMRT	-	Radioterapia de intensidade modulada
AFE	-	Análise fatorial exploratória
AFC	-	Análise fatorial confirmatória
AFP	-	Análise fatorial paralela
TRI	-	Teoria da resposta ao item
PRO	-	Resultados relatados pelos pacientes (do inglês <i>Patient-Reported Outcomes</i> )
KMO	-	Teste de Kaiser-Meyer-Olkin
SG	-	Sobrevida global

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Aspectos Gerais

A incidência do câncer de cabeça e pescoço (CCP) em escala global está em uma trajetória ascendente, com estimativas prevendo um acréscimo anual na ordem de 30% até o ano de 2030. Esse incremento ocorre tanto em nações desenvolvidas quanto naquelas em desenvolvimento. As regiões do Sudeste Asiático e da Ásia-Pacífico, por exemplo, apresentam taxas elevadas de incidência de câncer oral, justificada pela correlação direta com o consumo da noz de areca, consumida isoladamente ou em conjunto com tabaco. Por isso, é plausível antecipar um aumento na incidência do câncer oral nesses locais, paralelo ao crescimento demográfico observado. Nas Américas e na Europa, o acréscimo nas taxas de incidência de CCP tem sido vinculado predominantemente ao aumento do câncer de orofaringe, o qual está associado à infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Pesquisas recentes indicam uma tendência de ampliação global na incidência de subsítios de câncer associados ao HPV, enquanto se registra uma diminuição em subsítios não relacionados ao HPV em países como Estados Unidos, Canadá, Hong Kong e Coreia. Projeções para as próximas duas décadas sugerem que a maioria dos casos de CCP será positiva para HPV, com expectativas de que, em algumas nações europeias como o Reino Unido, a incidência de câncer de orofaringe possa superar a de câncer da cavidade oral. [1,2]

Globalmente, o câncer laríngeo apresentou um aumento de 23% na última década. Contudo, as taxas ajustadas por idade para novos casos de câncer laríngeo estão em declínio em países com índice sociodemográfico mais elevado, refletindo mudanças no comportamento relacionado ao tabagismo e consumo de álcool. De maneira geral, o CCP afeta homens duas a quatro vezes mais que as mulheres, com estimativas superiores a 20 por 100.000 para aqueles. Em países em desenvolvimento, o câncer de lábio e cavidade oral é o segundo tipo mais comum entre homens (10 por 100.000). A incidência masculina de câncer oral e orofaríngeo tem diminuído nos últimos anos em países como França (-12,6%), Eslováquia (-4,0%), Espanha (-10,8%) e Hong Kong (-10,5%), enquanto aumentou no Reino Unido (18,8%), Austrália (8,7%), Japão (21,3%) e EUA (3,7%). O risco de CCP aumenta com a idade em diferentes populações, sendo a maioria dos casos diagnosticados em indivíduos com mais de 50 anos. De modo similar, observou-se um aumento de casos entre mulheres jovens, predominantemente em países europeus, o que pode ser explicado por padrões específicos de consumo de tabaco e álcool. [2-5]

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, oropharynx, nasopharynx, larynx, lip, oral cavity, nasopharynx, hypopharynx, both sexes, all ages

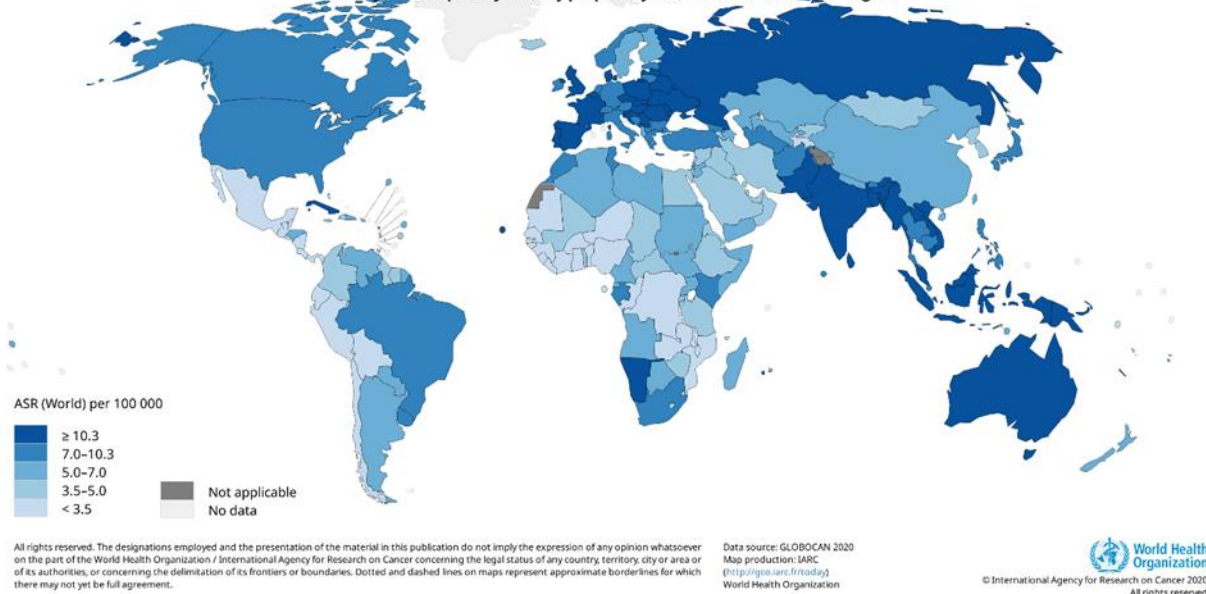


Figura 1 Taxas globais de incidência de câncer de cabeça e pescoço padronizadas por idade. Reimpresso da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer, 'Cancer Today - Data Visualization Tools for Explore the Global Cancer Load in 2020', Copyright 2022, <http://gco.iarc.fr/today> (acessado em agosto de 2021). O mapa foi gerado usando a ferramenta de mapeamento do site GLOBOCAN (<https://gco.iarc.fr/today/online-analise-map>) selecionando o câncer de 'lábio, cavidade oral', 'orofaringe', 'nasofaringe', hipofaringe' e 'laringe'. Taxas estimadas de incidência de câncer de cabeça e pescoço padronizadas por idade em todo o mundo são mostradas para ambos os sexos.

O Brasil é um dos países com maior incidência de câncer de cabeça e pescoço no mundo. Para o câncer da cavidade oral, estima-se 15.100 casos novos para cada ano do triênio de 2023 a 2025 no Brasil, com um risco estimado de 6,99 por 100 mil habitantes. Esse valor é dividido em 10.900 casos em homens e 4.200 em mulheres, representando riscos estimados de 10,30 casos novos a cada 100 mil homens e 3,83 a cada 100 mil mulheres. O número estimado de casos novos de câncer da laringe para o Brasil, para o mesmo período, é de 7.790 casos, correspondendo ao risco estimado de 3,59 por 100 mil habitantes, sendo 6.570 casos em homens e 1.220 casos em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 6,21 casos novos a cada 100 mil homens e 1,09 a cada 100 mil mulheres [6].

Além do HPV, os principais fatores de risco associados ao CCP são o consumo de tabaco e álcool, de forma isolada ou combinados. Estudos indicam que estes fatores são responsáveis por 72% dos casos de CCP quando utilizados conjuntamente. No entanto, esta proporção varia ligeiramente em função do tipo específico de câncer: para o câncer da cavidade oral, a contribuição combinada destes fatores cai para 64%, enquanto para o câncer laríngeo aumenta para 89%. Observa-se também uma menor incidência destes fatores entre mulheres e grupos etários mais jovens [7].

Há uma uniformidade dos fatores de risco em diferentes subsítios da cabeça e pescoço, embora a magnitude do risco associado a cada fator específico possa divergir. Por exemplo, os riscos associados ao tabagismo são mais acentuados para o câncer laríngeo, enquanto o consumo de álcool exerce um impacto maior no câncer da cavidade oral e orofaringe [8]. Uma análise realizada por Hashibe e colaboradores explorou os efeitos do tabagismo em indivíduos que nunca consumiram álcool, revelando um aumento significativo no risco de CCP [9]. Um estudo sobre a interação entre tabaco e álcool sugere um efeito conjunto sinérgico desses fatores no risco de CCP [7].

Pesquisas mais recentes apontam para um efeito causal independente do consumo de álcool no desenvolvimento de câncer oral e orofaríngeo, mesmo após ajustar para o fator tabagismo. Esses achados indicam que o papel do álcool no desenvolvimento de CCP pode ter sido subestimado anteriormente [10]. Outros fatores de risco, como dieta, atividade física e higiene oral, embora considerados menos significativos, contribuem de forma relevante para o risco de desenvolvimento de CCP [2]. História de irradiação do pescoço, radioterapia em baixas doses (especialmente na infância) e certas condições genéticas e hereditárias também são considerados fatores de risco importantes [6].

Diferentes modalidades de tratamento para o câncer, que incluem a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia, aumentaram o controle da doença em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, porém vieram acompanhadas de um aumento de toxicidade e de maior impacto na qualidade de vida [11, 12]. A Organização Mundial de Saúde define qualidade de vida como "*a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistemas de valores no qual o paciente vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações*" [13].

Neste contexto, foram desenvolvidas diversas ferramentas que permitem a avaliação e quantificação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes oncológicos, considerando a complexidade e a subjetividade inerentes à essa mensuração [14]. Esses instrumentos podem ser utilizados tanto para indivíduos saudáveis, quanto doentes [15-19]. Um deles, o questionário EORTC QLQ-C30, foi produzido pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC, do inglês *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) para ser utilizado em pacientes com qualquer tipo de câncer [20]. Para avaliação da QVRS especificamente de pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço, foi produzido, na década de 1990, o módulo EORTC QLQ-H&N35 [21]. No entanto, assim como outros instrumentos disponíveis na literatura, tal ferramenta ainda não abordava algumas questões importantes referentes às complicações relacionadas aos tratamentos com radioterapia, quimioterapia e terapia alvo molecular [22-24]. Uma revisão sistemática demonstrou a necessidade de uma atualização [25]. Portanto, foi desenvolvida e validada uma versão atualizada do módulo EORTC QLQ-H&N35: o EORTC QLQ-H&N43 [26].

## **1.2 Tratamento para o câncer de cabeça e pescoço**

Pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço em estágios iniciais (I ou II) normalmente recebem tratamento por cirurgia ou radioterapia definitiva, com a escolha do tratamento dependendo da localização e acessibilidade do tumor, assim como dos resultados funcionais e morbidade associados a cada modalidade. Particularmente, os cânceres da cavidade oral são frequentemente tratados cirurgicamente, devido a melhores taxas de cura e menor toxicidade comparados à radioterapia [27].

Nos estágios mais avançados (III/IV), abordagens combinando cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia são necessárias. Elas podem incluir cirurgia seguida de radioterapia pós-operatória, rádio-quimioterapia concomitante, quimioterapia de indução, e terapia sequencial. A decisão sobre a sequência e escolha de tratamentos depende de fatores como o local do tumor, extensão da doença, características do paciente, e consequências funcionais de cada abordagem. Em carcinomas espinocelulares avançados loco-regionalmente na cavidade oral, a cirurgia é geralmente preferida, enquanto a radioterapia definitiva, rádio-quimioterapia concomitante e terapia sequencial são reservadas para pacientes com tumores inoperáveis ou com risco de consequências funcionais inaceitáveis [27-29].

Para cânceres de orofaringe, hipofaringe e laringe, abordagens que preservam órgãos e funções, como cirurgia robótica transoral e microcirurgia transoral a laser, são preferidas. A rádio-quimioterapia concomitante é uma opção comum para preservação funcional dos órgãos [27,29].

A radioterapia definitiva é frequentemente usada em pacientes idosos ou com baixo desempenho físico, para os quais a quimioterapia concomitante oferece benefício limitado. A radioterapia é realizada utilizando técnicas como radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e radioterapia guiada por imagem, que reduzem a morbidade [27].

O acompanhamento regular é essencial após o tratamento para monitorar recidivas ou o surgimento de um segundo câncer primário. Cada caso de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço é único, e o plano de tratamento deve ser personalizado, levando em conta todos esses fatores.

### **1.2.1 RADIOTERAPIA BIDIMENSIONAL**

Esta é a forma mais tradicional de radioterapia. Os campos de radiação são definidos com base em radiografias, utilizando parâmetros ósseos para orientação. Isso resulta em uma maior incerteza na definição do alvo e, conseqüentemente, em mais tecido saudável sendo irradiado [30].

## **1.2.2 RADIOTERAPIA TRIDIMENSIONAL/CONFORMACIONAL**

Na radioterapia conformacional tridimensional (3DCRT), o planejamento se baseia em imagens tomográficas do paciente. Isso permite uma conformação mais precisa da dose de radiação ao volume alvo, com a intenção de poupar tecidos saudáveis adjacentes. Na 3DCRT, a intensidade do feixe de um campo é geralmente uniforme, embora possa ocorrer certa modulação do feixe em um grau mais baixo do que na IMRT [30].

## **1.2.3 RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE MODULADA**

A radioterapia de intensidade modulada (em inglês, Intensity-modulated radiation therapy, IMRT) é uma técnica avançada que utiliza campos de radiação com intensidades de feixe moduladas. Isso proporciona uma alta conformação da dose no alvo do tratamento e minimiza as doses entregues aos órgãos de risco. A IMRT permite a geração de distribuições de dose complexas e altamente conformadas ao alvo, poupando mais tecido saudável do que a radioterapia convencional [30].

## **1.3 Qualidade de Vida dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço**

A discussão sobre a qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço é ampla e complexa. É fundamental entender a qualidade de vida desses pacientes, uma vez que eles enfrentam desafios únicos devido à localização do câncer e aos efeitos do tratamento. Vários estudos abordam essa questão, destacando diferentes aspectos da qualidade de vida, incluindo saúde bucal, capacidades funcionais, bem-estar emocional e social, e impacto do tratamento [31-37]. Eles indicam que a evolução da qualidade de vida global desses pacientes, durante e após o tratamento oncológico, varia consideravelmente, dependendo de vários fatores, incluindo o tipo e estágio do câncer, os tratamentos aplicados, a resposta individual ao tratamento e o suporte disponível. Entretanto, algumas tendências gerais podem ser observadas. A qualidade de vida geralmente diminui logo após o início do tratamento devido aos efeitos colaterais da quimioterapia, radioterapia ou cirurgia. Isso pode incluir fadiga, dor, náuseas, perda de apetite, problemas de saúde bucal e alterações na imagem corporal. Com o tempo, muitos pacientes se adaptam aos efeitos colaterais e desenvolvem estratégias para gerenciá-los. Após a conclusão do tratamento, muitos pacientes experimentam uma melhora gradual em sua qualidade de vida. A recuperação pode incluir a retomada das atividades diárias, a melhora da força física e a adaptação a quaisquer mudanças permanentes resultantes do tratamento. Alguns pacientes podem continuar enfrentando desafios, como fadiga crônica, neuropatia, linfedema, ou problemas

psicológicos como depressão ou ansiedade. E muitos retomam uma qualidade de vida normal ou quase normal. No entanto, eles podem precisar de ajustes para lidar com as mudanças físicas ou psicológicas de longo prazo.

Considerando que o câncer de cabeça e pescoço frequentemente afeta áreas próximas ou a própria cavidade oral, os tratamentos para essa malignidade podem ter um impacto considerável na saúde bucal. Modalidades de tratamento como cirurgia, radioterapia e quimioterapia podem induzir complicações significativas, incluindo a sensação de boca seca (xerostomia), dificuldades de mastigação e deglutição, perda dentária e alterações no paladar. Essas complicações comprometem não apenas as funções orais fundamentais, como fala e alimentação, mas também influenciam a estética e, conseqüentemente, a autoestima e a percepção da imagem corporal do paciente, afetando sua qualidade de vida. A deterioração da saúde bucal pode resultar em dor e desconforto significativos, prejudicando a capacidade do paciente de realizar atividades cotidianas. Além disso, esta condição compromete a nutrição adequada, visto que desafios na mastigação e deglutição podem conduzir a esse fator crítico para a recuperação do paciente. Problemas bucais também podem restringir a interação social do indivíduo e sua participação em atividades sociais, potencialmente conduzindo ao isolamento e impactando negativamente a saúde mental. Neste contexto, pacientes com CCP necessitam frequentemente de cuidados bucais contínuos e especializados para gerir os efeitos colaterais dos tratamentos oncológicos, ressaltando a importância da odontologia oncológica como um componente essencial do cuidado integral ao paciente. Portanto, a manutenção da saúde bucal é muito importante para a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, influenciando diversas dimensões do bem-estar físico, emocional e social [31-35].

Os efeitos colaterais físicos causados pelo tratamento, como fadiga, dor, náusea, perda de cabelo, e alterações na função e aparência física podem afetar diretamente a capacidade do paciente de realizar atividades diárias, o que impacta fortemente a qualidade de vida [38]. Um dos efeitos mais prevalentes é a fadiga intensa, que pode limitar significativamente a energia disponível para essas atividades. Esta fadiga pode ser atribuída a diferentes fatores, como anemia, efeitos adversos de medicamentos, estresse emocional e alterações metabólicas induzidas pelo tratamento oncológico. Este quadro de exaustão pode ser exacerbado pela presença de dor, frequentemente uma consequência do tratamento, que pode restringir a mobilidade do paciente e sua habilidade de realizar tarefas físicas. Essa dor pode ser consequência de procedimentos cirúrgicos, efeitos da radioterapia nos tecidos, ou neuropatia induzida pela quimioterapia. Além disso, náuseas, vômitos, alterações no paladar e dificuldades de deglutição, como já citado, comprometem a capacidade do paciente de se alimentar de maneira adequada, o que pode conduzir a uma redução no aporte energético necessário para atividades diárias. Esta situação pode resultar em fraqueza e perda de peso. Adicionalmente, o fenômeno conhecido como nevoeiro quimioterápico inclui problemas de memória, dificuldades de

concentração e lentidão no processamento de informações, fatores que prejudicam a realização de tarefas que exigem foco mental. O diagnóstico e tratamento do câncer frequentemente geram estresse emocional e ansiedade, afetando a motivação e energia mental do paciente, o que pode tornar desafiador manter rotinas normais. As mudanças na aparência física, como perda de cabelo ou cicatrizes, podem impactar negativamente a autoestima e a imagem corporal do paciente, levando a um possível isolamento social e dificuldades em manter atividades sociais. Ademais, efeitos colaterais como a perda de mobilidade ou força muscular devido a cirurgias podem ter implicações de longo prazo nas atividades diárias e na independência do paciente. Portanto, os cuidados oncológicos devem incluir estratégias para gerenciar e mitigar esses efeitos colaterais, visando não somente a erradicação do câncer, mas também a preservação da qualidade de vida dos pacientes durante e após o tratamento [31-36].

Os problemas que impactam a qualidade de vida em pacientes de câncer estão interligados e interagem de várias formas, evidenciando a necessidade de abordagens terapêuticas mais integradas. Além dos já citados, há outros exemplos da relação entre diferentes problemas. Os efeitos colaterais físicos do tratamento do câncer, como dor, fadiga e alterações na aparência, frequentemente levam a problemas emocionais, incluindo depressão, ansiedade e baixa autoestima. Esta inter-relação destaca a importância de um tratamento que não se limite ao aspecto físico, mas que também contemple o bem-estar emocional do paciente. Há uma influência recíproca entre o estado emocional e a percepção da dor, pois, além dos efeitos colaterais físicos poderem levar a problemas emocionais, o estresse emocional pode intensificar a sensação de dor e impactar negativamente o processo de recuperação física. [32,33,36]

Além disso, alterações na aparência física e limitações físicas impostas pela doença e seu tratamento podem restringir significativamente a interação social dos pacientes. O isolamento social, decorrente dessas mudanças, pode agravar os sentimentos de ansiedade e depressão, criando um ciclo de deterioração emocional e física. Problemas alimentares e nutricionais também podem resultar em fadiga e redução da capacidade de realizar atividades cotidianas, criando um ciclo no qual a fadiga reduz ainda mais o interesse e a capacidade de se alimentar, agravando o problema. Ademais, alterações cognitivas, como dificuldades de concentração e memória, podem comprometer a capacidade do paciente de gerenciar tratamentos e seguir recomendações médicas, impactando assim a eficácia do tratamento e a recuperação. [32,33,36]

Outro aspecto a ser considerado é o impacto cumulativo dos múltiplos tratamentos oncológicos, como a cirurgia seguida de radioterapia e quimioterapia. Cada modalidade de tratamento pode contribuir de maneira única para a deterioração da qualidade de vida, e a interação desses tratamentos pode amplificar os efeitos colaterais. Portanto, é essencial a adoção de uma abordagem multidisciplinar, que considere todos os aspectos da saúde do paciente, os físicos, emocionais, sociais e cognitivos, para assegurar não apenas a eficácia do

tratamento oncológico, mas também a manutenção e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes ao longo e após o tratamento. [32,33,36]

Para avaliar a qualidade de vida em pacientes com CCP, são utilizados vários instrumentos. Esses instrumentos são escolhidos com base nas necessidades específicas da pesquisa ou do contexto clínico. Dois dos instrumentos mais comuns são os questionários EORTC QLQ-C30 e o EORTC H&N35 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer sobre Qualidade de Vida (EORTC, do inglês *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*). O QLQ-C30 é um questionário de qualidade de vida para pacientes com câncer em geral, enquanto o QLQ-H&N35 é específico para câncer de cabeça e pescoço. Eles são amplamente validados e usados internacionalmente, oferecendo comparação entre estudos. Porém, por serem longos e detalhados, quando aplicados em conjunto, completá-los pode ser cansativo para alguns pacientes.

O EORTC QLQ-C30 contém cinco escalas funcionais (física, cognitiva, emocional, social e funcional), três escalas de sintomas (dor, fadiga e náusea/vômito), seis itens únicos (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras) e uma escala global de qualidade de vida. Desenvolvido na década de 1990, o EORTC QLQ-H&N35 possui, agora, uma versão atualizada e revisada, o QLQ-H&N43, para contemplar os principais efeitos colaterais decorrentes de terapias mais modernas. Este questionário possui escalas que avaliam vários domínios, incluindo linfedema, complicações de cicatrização de feridas, problemas de pele, preocupações neurológicas, problemas auditivos, dificuldades na fala, dificuldades no ombro, problemas dentários, aspectos físicos e sociais do contato, imagem corporal, ansiedade, dor, dificuldades de deglutição, abertura da boca, boca seca e saliva pegajosa, problemas sensoriais, tosse, percepção geral da doença, alimentação social, analgésicos, suplementos nutricionais, presença de tubos de alimentação e perda de peso. [38,39]

Outro instrumento especificamente projetado para pacientes com câncer de cabeça e pescoço, que avalia aspectos físicos, sociais, emocionais e funcionais é o FACT-H&N. Testado em 151 pacientes tratados em duas instalações em Chicago [40], é sensível às mudanças ao longo do tempo, sendo útil para avaliar a evolução da qualidade de vida. Este questionário possui 27 itens, sendo 11 específicos, e inclui um total de cinco escalas: (1) Bem-Estar Funcional, que avalia a capacidade do paciente de realizar atividades cotidianas e funcionais; (2) Bem-Estar Emocional, que foca no estado emocional e psicológico do paciente, incluindo aspectos como ansiedade e depressão; (3) Bem-Estar Social/Familiar, que examina as relações sociais e familiares do paciente, incluindo suporte social e interações com a família; (4) Bem-Estar Físico, que avalia a condição física geral do paciente, incluindo sintomas como dor e fadiga; e (5) Preocupações Adicionais

Específicas para Câncer de Cabeça e Pescoço. Esta é uma subescala específica que aborda problemas e sintomas associados diretamente ao câncer de cabeça e pescoço. [41].

O UW-QOL, desenvolvido na Universidade de Washington, possui 12 itens que incluem 9 itens específicos da doença e 3 itens gerais que abordam a qualidade de vida global. As escalas específicas da doença no UW-QOL são para dor, aparência, atividade, recreação, deglutição, mastigação, fala, humor e ansiedade. Este é um questionário mais curto que combina a qualidade de vida geral e avaliação de sintomas/funções [42]. A intenção deste instrumento de medida é discriminar pacientes com alta e baixa qualidade de vida. O UWQOL é fácil de administrar, porém, ao limitar a abrangência da ferramenta, perde-se informação sobre questões importantes, particularmente aquelas relacionadas com os efeitos da radioterapia.

Esses foram alguns exemplos, mas há outros instrumentos disponíveis para avaliar a qualidade de vida especificamente do paciente com câncer de cabeça e pescoço. Entre eles, há o HNQOL, desenvolvido na Universidade de Michigan, e o HNRQ, desenvolvido no Canadá [43]. As pesquisas que utilizam instrumentos como esses têm mostrado uma crescente importância devido aos impactos significativos do câncer e de seus tratamentos nas funções físicas, psicológicas e sociais dos pacientes, pois ajudam a compreender melhor os diversos aspectos afetados pela doença e pelo tratamento. No presente trabalho, os questionários da EORTC foram utilizados, pois além de serem específicos para câncer, garantindo avaliações precisas e relevantes para pacientes oncológicos, eles são reconhecidos e validados internacionalmente, permitindo comparações globais e estudos multicêntricos. A modularidade dos questionários possibilita uma análise detalhada e adaptada ao tipo de câncer e tratamento, oferecendo insights sobre a qualidade de vida dos pacientes.

#### **1.4 Análise Fatorial**

A análise fatorial é uma técnica estatística multivariada utilizada para reduzir um grande número de variáveis a um conjunto menor de fatores subjacentes, com a menor perda possível de informação original. Esses fatores representam dimensões abstratas que podem ser interpretadas em relação aos fenômenos estudados. O processo típico de análise fatorial envolve a formulação do problema, construção da matriz de correlação entre as variáveis, determinação de autovalores e autovetores, rotação de fatores, interpretação dos fatores, e cálculo de escores fatoriais. Este método é amplamente utilizado em pesquisas para identificar padrões subjacentes em conjuntos de dados.

Existem diferentes tipos de análise fatorial, como a confirmatória, a paralela e a exploratória. A análise fatorial confirmatória é usada para testar se uma hipótese predefinida ou teoria sobre a estrutura fatorial dos dados é válida. Ela é útil para validar modelos teóricos e verificar se eles se ajustam aos dados observados. A

análise fatorial exploratória, por outro lado, é utilizada quando não há uma teoria ou hipótese prévia sobre a estrutura dos dados. Ela é aplicada para explorar os dados e identificar padrões subjacentes sem preconcepções. A análise fatorial paralela é uma técnica para determinar o número de fatores a serem retidos em uma análise fatorial, utilizando os autovalores.

Na análise fatorial, o autovalor é um conceito fundamental que ajuda a entender a importância de cada fator dentro do conjunto de dados analisado. Autovalores são valores numéricos associados a cada fator resultante da análise fatorial e indicam a quantidade de variação nos dados que cada fator é capaz de explicar. Em uma análise fatorial, há o interesse em reduzir a complexidade dos dados, agrupando variáveis que estão correlacionadas em fatores. Cada fator captura uma certa quantidade da variação total presente no conjunto de dados original. O autovalor de um fator indica quanto da variação total dos dados esse fator específico explica. Um autovalor maior significa que o fator correspondente é mais significativo na explicação da variação nos dados. Na prática, frequentemente é utilizado o Critério de Kaiser para decidir quantos fatores reter na análise fatorial. Este critério sugere que se deve manter apenas os fatores com autovalores maiores que 1, pois eles explicam mais variação do que uma única variável observada. Após a identificação dos fatores e seus respectivos autovalores, o próximo passo é interpretar o que cada fator representa, olhando para as variáveis que mais contribuem para cada fator. Os autovalores na análise fatorial, portanto, são indicadores da importância de cada fator, ajudando a determinar quais fatores proporcionam a melhor compreensão da estrutura subjacente nos dados. Eles são essenciais para decidir quantos e quais fatores devem ser considerados na análise final. Para entender a importância relativa de cada fator, os autovalores são frequentemente convertidos em um percentual da variância total explicada. Isso é feito dividindo o autovalor de cada fator pela soma dos autovalores de todos os fatores.

Na Análise Fatorial Exploratória (AFE), os autovalores são usados para decidir quantos fatores extrair. Na Análise Fatorial Confirmatória (AFC), os autovalores podem ser usados para avaliar a adequação dos fatores propostos, embora a AFC se concentre mais em índices de ajuste do modelo. A Análise Fatorial Paralela (AFP) utiliza autovalores de uma maneira única. Ela compara os autovalores derivados dos dados reais com os autovalores de conjuntos de dados aleatórios para determinar o número de fatores a serem retidos. Essa abordagem ajuda a identificar quais fatores são estatisticamente significativos, ou seja, quais autovalores dos dados reais são maiores do que o que seria esperado aleatoriamente.

Por sua vez, os autovetores, no contexto da análise fatorial, podem ser vistos como representações iniciais dos fatores. Eles apontam na direção de máxima variância nos dados e fornecem a composição dos fatores. São essenciais para a interpretação dos resultados da análise fatorial, indicando quais variáveis têm maior peso em cada fator. Na análise fatorial exploratória, os autovetores são frequentemente rotacionados

para auxiliar a interpretação dos fatores. A rotação de fatores, que, de certa forma, é a rotação dos autovetores, é um processo matemático que altera a orientação dos fatores no espaço multidimensional. O objetivo é alcançar uma estrutura de carga fatorial mais simples e mais interpretável, na qual cada variável correlaciona fortemente com um fator e minimamente com os outros. Existem dois tipos principais de rotação: ortogonal e oblíqua. Um exemplo de rotação ortogonal é a Varimax, que assume que os fatores são não correlacionados. E um exemplo de rotação oblíqua é a Promax, que permite que os fatores sejam correlacionados. Essa rotação é usada quando se espera que os fatores tenham alguma correlação.

Na análise fatorial, há outros dois conceitos que desempenham um papel importante na interpretação dos resultados: a carga fatorial e as comunalidades. A carga fatorial é um coeficiente que mede a correlação entre uma variável observada e um fator. Ela indica o quão uma variável está associada a um determinado fator. As comunalidades representam a proporção da variância de uma variável que é explicada por todos os fatores extraídos na análise fatorial. Uma comunalidade alta indica que uma grande parte da variância da variável é explicada pelos fatores na análise. E uma comunalidade baixa indica que a variável não é bem explicada pelos fatores identificados e pode haver outras fontes de variância não capturadas pela análise fatorial. [44-46]

No contexto de estudos de qualidade de vida, a análise fatorial pode ser aplicada para identificar os principais fatores ou componentes que influenciam a qualidade de vida de pacientes, com base em suas respostas a questionários. Isso ajuda a simplificar os dados e a entender melhor as dimensões que mais impactam a vida dos pacientes, facilitando o desenvolvimento de intervenções específicas e direcionadas. No presente trabalho, a análise fatorial exploratória foi utilizada, pois ela permite identificar a estrutura subjacente dos dados sem hipótese prévia sobre a estrutura dos dados. A análise fatorial paralela também foi empregada para determinar o número ótimo de fatores, garantindo uma interpretação mais precisa e robusta dos dados. Juntas, essas técnicas permitem a compreensão das variáveis inter-relacionadas.

## **1.5 Teoria da Resposta ao Item**

A Teoria da Resposta ao Item (TRI) é uma metodologia usada em testes psicológicos e educacionais para calibrar e avaliar itens de testes, questionários e outros instrumentos, bem como para pontuar sujeitos em habilidades, atitudes, características ou outros traços latentes. A TRI é particularmente útil para melhorar a precisão de pontuação e economizar no tempo de administração de testes, adaptando-os para usar apenas itens discriminativos. É amplamente utilizada em avaliações educacionais, como o Exame Nacional do Ensino Médio (ENEM), e também em pesquisas de saúde, qualidade de vida e pesquisa clínica. [47]

Os modelos TRI, como o modelo Rasch, o de dois parâmetros (adequados para itens de respostas binárias) e o usado no presente trabalho, o Modelo de Resposta Gradual (usado para itens com respostas ordinais, como escalas Likert), são aplicados para calibrar itens, interpretar características de itens e pontuar respondentes. O Modelo de Resposta Gradual possui natureza unidimensional e assume que os escores das categorias de um item  $i$  são arranjados em ordem do menor para o maior e denotados por  $k=0,1,\dots,m_i$  onde  $(m_i+1)$  é o número de categorias do  $i$ -ésimo item. A probabilidade de um paciente  $j$ , com traço latente  $\theta_j$ , (no presente trabalho esse traço é a QVRS global) escolher uma particular categoria ou outra mais alta do item  $i$  é dada por:

$$P_{i,k}^+(\theta_j) = \frac{1}{1 + e^{-Da_i(\theta_j - b_{i,k})}}$$

Onde  $b_{ik}$  é o parâmetro de dificuldade da  $k$ -ésima categoria do item  $i$ . Esse parâmetro refere-se à probabilidade de um paciente com determinado nível de QVRS global selecionar uma categoria de resposta (por exemplo, não) ou uma categoria mais alta ordenada (pouco, moderadamente ou muito).  $\theta_j$  é a qualidade de vida global do  $j$ -ésimo paciente;  $a_j$  é o parâmetro de discriminação (ou de inclinação) do item  $i$ , com o valor proporcional à inclinação da Curva Característica do Item no ponto  $b_i$ . Este parâmetro representa o quanto um item discrimina entre os pacientes de diferentes níveis da QVRS global, determinando a “qualidade” do item. Quanto maior o valor deste parâmetro, melhor é o item e melhor é a discriminação.  $D$  é um fator de escala constante e igual a 1.

A TRI inclui um pressuposto acerca dos dados, que é fundamental para o processo de estimação dos parâmetros do modelo: a unidimensionalidade ou independência local [48]. A unidimensionalidade supõe que somente um único traço latente tenha influência na probabilidade de resposta do respondente de um determinado teste ou questionário. Entretanto, a Psicologia atesta que o desempenho humano é motivado por mais de um traço latente. Contudo, para satisfazer o postulado da unidimensionalidade, é suficiente admitir que haja um fator dominante, responsável pelo conjunto de itens. Este fator é o que se supõe estar sendo medido pelo teste ou questionário [49]. Segundo Andrade, Tavares e Valle [48], a unidimensionalidade implica em independência local, a qual assume que para um dado traço latente as respostas aos diferentes itens do teste ou questionário são independentes

Em TRI, há três métodos de pontuação amplamente usados: Máxima Verossimilhança, Máxima a Posteriori e Esperada a Posteriori. Esses métodos são usados para pontuar indivíduos com base em suas respostas a itens do teste, considerando parâmetros de item e traço latente dos sujeitos. A pontuação TRI leva em conta a probabilidade de uma resposta correta em um item, que é influenciada pela dificuldade do item (ou pela situação exposta no item) e pela habilidade do sujeito (ou por sua característica). A curva característica

do item (em inglês, item characteristic curve, ICC) ilustra essa relação, mostrando que, conforme a habilidade do sujeito aumenta, também aumenta a probabilidade de uma resposta correta [47,50]. Na Figura 2, há um exemplo de ICC obtida nesta tese. Nela estão representadas as probabilidades do paciente responder muito, moderadamente, pouco ou não a seguinte pergunta: “Você precisou repousar?”. Em uma escala normalizada de forma que 0 representa péssima e 100 ótima qualidade de vida, pacientes com qualidade de vida com escores entre 0 e 20 têm maior probabilidade de responder a categoria 4 (muito); pacientes com qualidade de vida entre 20 e 40 têm maior probabilidade de responder a categoria 3 (moderadamente); pacientes com qualidade de vida entre 40 e 50 têm maior probabilidade de responder a categoria 2 (pouco); pacientes com qualidade de vida maior que 50 têm maior probabilidade de responder a categoria 1 (não).

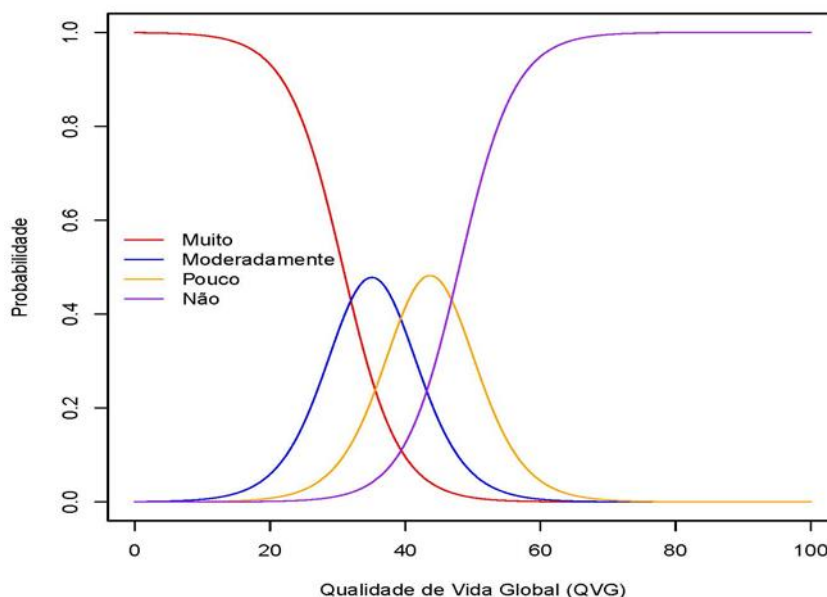


Figura 2 Curva característica de um item contido no questionário EORTC QLQ-C30.

Portanto, a TRI é utilizada para gerar escores em testes e questionários de forma mais precisa e eficiente, considerando as características dos itens e as habilidades dos respondentes. É uma ferramenta poderosa na área de avaliações educacionais e psicológicas, bem como em outras áreas que exigem medição precisa de habilidades e características.

## 2. JUSTIFICATIVA

Apesar de avanços no manejo do câncer de cabeça e pescoço, com a utilização de novas técnicas, medicamentos e abordagens, as vantagens associadas a essas melhorias podem ser modestas e amparadas por dados limitados. Quando considerados os custos desses avanços, muitas vezes elevados, emerge a demanda para se investigar a melhor forma de aplicação de recursos, principalmente quando são escassos. Portanto, um estudo prospectivo sobre a qualidade de vida relacionada à saúde como este, com dados de mundo real, que contemple diferentes combinações de cirurgia, quimioterapia e radioterapia, pode auxiliar a tomada de decisões clínicas e de gestão, além das farmacoeconômicas.

Sendo assim, considerando que no Brasil não há dados sobre tratamentos de câncer de cabeça e pescoço reportados que permitam desenvolver modelos robustos, que auxiliam a tomada desse tipo de decisão, foi realizado um estudo multi-institucional e prospectivo sobre qualidade de vida de pacientes submetidos a esses tipos de tratamento no país, envolvendo instituições privadas e públicas, visando avaliar o impacto da doença e dos tratamentos oncológicos na qualidade de vida de pacientes brasileiros.

## 3 OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo Geral

Avaliar o impacto de desfechos relacionados ao tratamento na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) global de pacientes com câncer de cabeça e pescoço que foram submetidos a diferentes combinações de cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

### 3.2 Objetivos Específicos

- Determinar os principais fatores que impactam na QVRS dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço;
- Gerar um escore para a QVRS global dos pacientes, baseado na Teoria de Resposta ao Item;
- Gerar um modelo que descreve os efeitos das características do paciente, da doença e do tratamento na QVRS global do paciente; e
- Comparar os resultados obtidos com os descritos na literatura.

#### 4. PARTICIPANTES DO ESTUDO

Esta tese apresenta um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico, com a participação de 18 instituições médicas brasileiras coletando dados de pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Sistema Único de Saúde (SUS) e do sistema privado de saúde. As instituições que coletaram dados foram: Hospital Universitário de Brasília, AC Camargo, Santa Casa de Bagé, Beneficência Portuguesa, Bruno Born, Hospital Evangélico Cachoeiro de Itapemirim, Hospital Geral de Caxias, Hospital Erasto Gaetner, Hospital Heliópolis, Clínica São Sebastião, Hospital Mãe de Deus, Oncobeda, Prevent Senior, São João de Deus, Santa Casa Fortaleza, SC Saúde, Santa Casa de Porto Alegre e Unicamp. A figura 3 apresenta a localização e a quantidade de pacientes recrutados por cada instituição.

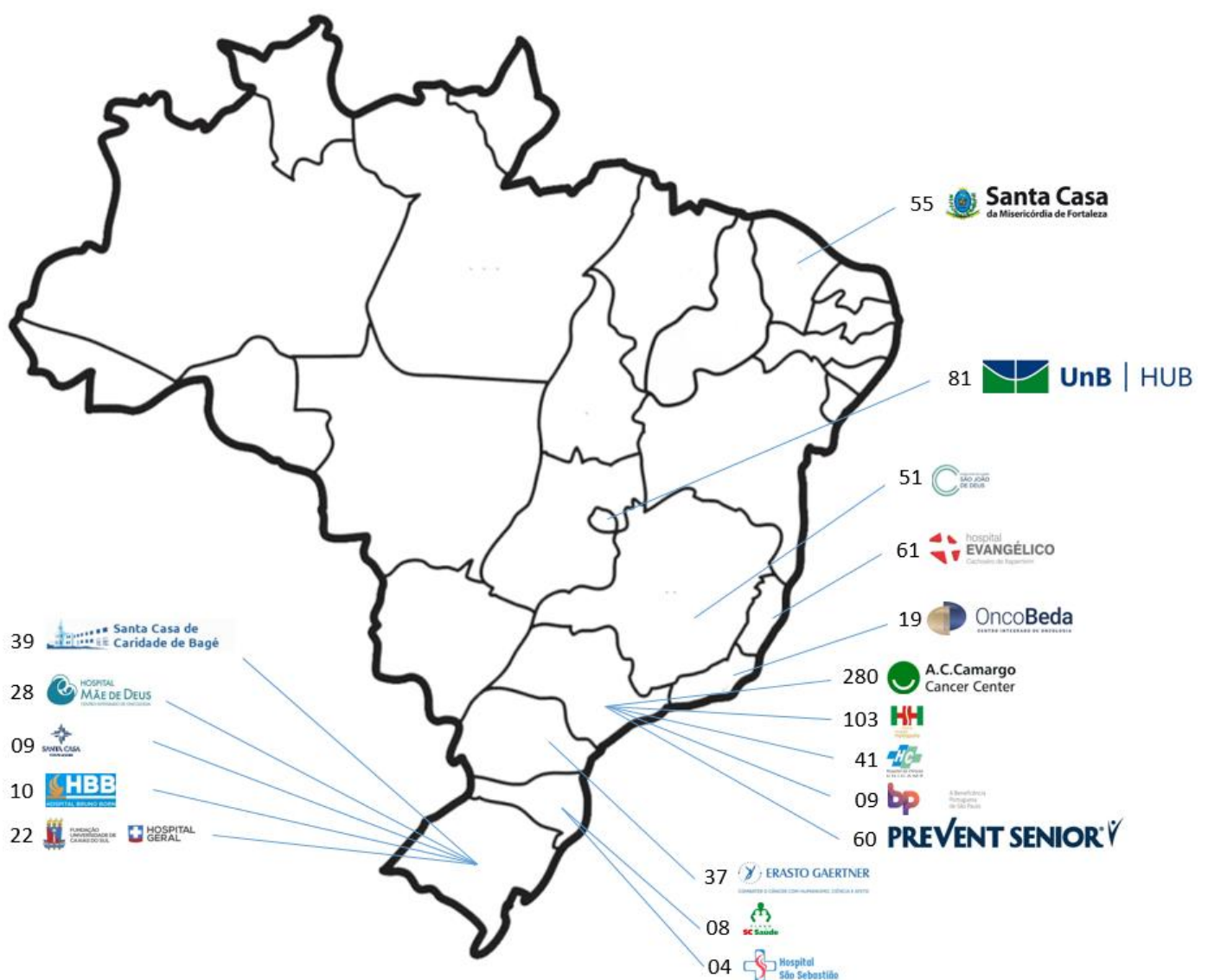


Figura 3 Localização e a quantidade de pacientes recrutados por cada instituição

## 5. EXPLORAÇÃO FATORIAL DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE EM PACIENTES BRASILEIROS COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Este artigo concentra-se no primeiro objetivo específico da presente tese: determinar os principais fatores que impactam na QVRS dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Trata-se de uma versão em português do artigo submetido ao periódico *PLOS Global Public Health*. A versão original deste artigo está no Anexo 2.

### 5.1 Resumo

**Objetivo:** O câncer de cabeça e pescoço (CCP) impacta significativamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes, tornando necessária a pesquisa sobre os fatores que influenciam a QVRS para melhores resultados clínicos. Este estudo visa identificar e organizar hierarquicamente esses fatores entre pacientes brasileiros com CCP, fornecendo uma base para intervenções direcionadas.

**Materiais e Métodos:** Foi realizado um estudo observacional prospectivo, multicêntrico, em 18 instituições médicas brasileiras, incluindo pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço nos Estágios I a IVB. O Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30) e o módulo específico para câncer de cabeça e pescoço (QLQ-H&N43) foram utilizados para avaliações de QVRS no início do estudo, pós-tratamento e em intervalos de acompanhamento. Estatísticas descritivas, análise fatorial paralela (AFP) e análise fatorial exploratória (AFE) foram empregadas para analisar os dados.

**Resultados:** O estudo incluiu 917 pacientes, com predominância do sexo masculino (80%) e idade média de 60 anos. A maioria dos tumores estava localizada na cavidade oral (38%), seguida por orofaringe (26%) e laringe (23%). A maioria dos pacientes estava no estágio IV da doença (64%). Quinze fatores foram identificados como influenciadores da QVRS, sendo as atividades diárias e questões relacionadas à fala as mais significativas. A análise fatorial do estudo destacou a complexidade dos impactos na QVRS, sugerindo a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o tratamento do CCP.

**Conclusões:** Este estudo ressalta a natureza multifacetada da QVRS em pacientes brasileiros com CCP. Ele destaca a importância de abordar questões relacionadas às atividades diárias e à fala para melhorar a QVRS. Nossos achados contribuem para uma compreensão mais profunda do complexo cenário de manejo clínico, facilitando uma seleção mais precisa dos componentes relativos à QVRS para tomada de decisão tanto para pacientes com CCP quanto para seus prestadores de cuidados de saúde.

## 5.2 Introdução

Pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço (CCP) enfrentam uma série de desafios durante a trajetória da doença. A avaliação das opções de tratamento e a consideração dos resultados esperados, constitui uma tarefa que deve ser orientada por evidências robustas. Os resultados relatados pelos pacientes (PROs, do inglês *Patient-Reported Outcomes*) relativos à qualidade de vida (QV) surgem como ferramentas essenciais para oferecer orientação neste contexto clínico. A QV representa um desfecho multifacetado influenciado por variáveis pessoais e sociais e é oficialmente definida pela Organização Mundial da Saúde como "*a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida no contexto da cultura e dos sistemas de valores em que o paciente vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações*" [13]. Em contraste, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) fornece uma avaliação mais precisa, concentrando-se especificamente no impacto da doença e de seus tratamentos na QV do paciente.

As abordagens terapêuticas atuais para pacientes com CCP fizeram avanços notáveis no aumento do controle da doença e da sobrevida global. No entanto, esses avanços são acompanhados de efeitos colaterais relacionados ao tratamento, cuja gravidade pode variar dependendo da opção terapêutica escolhida e impactar significativamente a QVRS do paciente [51,52]. Como resultado, o delicado equilíbrio entre a melhoria das taxas de sobrevivência e a gestão da toxicidade relacionada com o tratamento torna-se uma consideração crítica no processo de tomada de decisão, com foco principal no que tem maior importância para o paciente. Além disso, reconhecer a importância que os pacientes atribuem a domínios específicos da QVRS serve como um guia poderoso para refinar estratégias de cuidados de suporte e buscar novas abordagens terapêuticas destinadas a melhorar a QVRS geral dos pacientes com CCP.

Identificar fatores que impactam a QVRS é apenas parte da equação. É igualmente crucial priorizar hierarquicamente estes fatores, pois isso pode orientar a alocação de esforços e recursos, particularmente em cenários onde os recursos são limitados. Pesquisas prévias tentaram graduar os domínios da QVRS com base em relatos de pacientes, empregando diversas metodologias. Contudo, estes estudos produziram resultados inconsistentes, introduzindo incerteza no processo de tomada de decisão [52–55]. Portanto, há uma necessidade premente de mais pesquisas nesta área para estabelecer um conjunto consistente de evidências. Essa consistência é essencial não apenas para auxiliar os processos de tomada de decisão para pacientes com CCP, mas também para orientar os prestadores de saúde a oferecer um cuidado mais eficaz, adaptado às necessidades específicas dessa população de pacientes.

Este estudo teve como objetivo identificar os fatores que exercem maior influência na QVRS de pacientes com CCP em tratamento no Brasil. Para isso, conduzimos um estudo prospectivo, multicêntrico e

de dados do mundo real, utilizando resultados relatados pelos pacientes (PROs) como uma fonte valiosa de informações.

### **5.3 Materiais e Métodos**

Realizado em 18 instituições médicas brasileiras, este estudo observacional, multicêntrico e prospectivo foi projetado para reunir informações abrangentes sobre resultados do tratamento do CCP. A seleção destas instituições foi orientada por sua vasta experiência no tratamento do CCP e um alto volume de tratamentos de pacientes anualmente. A aprovação ética para o estudo foi obtida pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da Universidade de Brasília, e endossos semelhantes foram assegurados dos comitês de ética correspondentes em todas as instituições participantes (Comitê de Ética - CAAE: 39641614.5.1001.5650; CAAE: 58313116.5.0000.5558). A fase de coleta de dados ocorreu de junho de 2014 a dezembro de 2019, durante a qual todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito, voluntariamente.

Este estudo teve como alvo pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço nos Estágios I a IVB, com tumores primários localizados na cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, nasofaringe, laringe ou aqueles com tumor primário desconhecido. Foram excluídos do estudo pacientes com histórico de radioterapia prévia e aqueles que apresentavam metástase à distância. Os protocolos de tratamento seguiram as diretrizes estabelecidas por cada instituição participante. Uma variedade de modalidades terapêuticas foi empregada, abrangendo procedimentos cirúrgicos, terapias sistêmicas e radioterapia. Essas combinações de tratamento incluíram cirurgia seguida de radioterapia, cirurgia seguida de rádio-quimioterapia, rádio-quimioterapia e radioterapia administrada como um tratamento isolado.

#### ***Coleta de Dados***

As avaliações da QVRS foram realizadas usando o questionário específico para câncer da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer sobre Qualidade de Vida (EORTC QLQ-C30) [56], juntamente com um módulo especializado projetado para pacientes com câncer de cabeça e pescoço, o EORTC QLQ-H&N43 [57], que foi desenvolvido em um contexto transcultural. Os questionários foram traduzidos para o português brasileiro, validados e aprovados pela EORTC. Os pacientes participaram de entrevistas presenciais com profissionais de saúde para completar os questionários. As avaliações ocorreram em vários intervalos de tempo: inicialmente na linha de base (antes do início do tratamento oncológico), depois na conclusão do tratamento (até um mês após a conclusão do tratamento) e subsequentemente em intervalos de

seis meses durante as visitas de acompanhamento. O momento das visitas de acompanhamento podia variar e muitas vezes eram motivadas por solicitações dos pacientes, geralmente associadas a sintomas agravantes, recorrência do tumor ou progressão da doença. O EORTC QLQ-C30 contém cinco escalas funcionais (física, cognitiva, emocional, social e funcional), três escalas de sintomas (dor, fadiga e náusea/vômito), seis itens únicos (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras) e uma escala global de QV. O EORTC QLQ-H&N43 representa uma versão atualizada e revisada do EORTC QLQ-H&N35, amplamente utilizado, adaptado para avaliar aspectos de QV específicos para pacientes com CCP. Este questionário abrangente engloba escalas que avaliam vários domínios, incluindo linfedema, complicações de cicatrização de feridas, problemas de pele, preocupações neurológicas, problemas auditivos, dificuldades na fala, dificuldades no ombro, problemas dentários, aspectos físicos e sociais do contato, imagem corporal, ansiedade, dor, dificuldades de deglutição, abertura da boca, boca seca e saliva pegajosa, problemas sensoriais, tosse, percepção geral da doença, alimentação social, analgésicos, suplementos nutricionais, presença de tubos de alimentação e perda de peso.

### *Análise*

Estatística descritiva, utilizando o IBM SPSS Statistics para Windows, Versão 23.0, foi usada para descrever características de pacientes, doenças e tratamentos. Para identificar relações inerentes entre as variáveis do questionário, foram realizadas análises fatoriais paralelas (AFP) e exploratórias (AFE). Dois itens da escala de qualidade de vida global (QV) do questionário EORTC QLQ-C30 foram excluídos das análises, pois, além de apresentarem questões complexas, têm um formato de resposta diferente dos outros itens, que possuem uma escala Likert de 4 pontos. Os fatores latentes foram definidos através de análise dos componentes principais, empregando rotação oblíqua Promax, matrizes de correlação policóricas, o Critério de Kaiser (autovalor  $\geq 1$ ) e um limiar mínimo de carga fatorial de 0,30 para extração de fatores. Para avaliar a consistência interna dos questionários, calculamos os coeficientes alfa de Cronbach e Split-Half de Guttman. A adequação da nossa metodologia foi verificada usando o teste de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) e o teste de esfericidade de Bartlett.

A influência na QVRS de cada fator foi avaliada considerando a proporção da variância atribuída ao fator após a rotação da matriz (variâncias explicadas), facilitando discussões sobre quais domínios da QVRS têm maior significância para o paciente. Nossas análises foram conduzidas utilizando o software R, complementado pelo pacote Psych [58]. Para avaliar mudanças ao longo do tempo nos fatores que exercem maior influência na QVRS, conduzimos o procedimento de análise considerando relatos de pacientes em vários intervalos de tempo, incluindo a linha de base, 6 meses e 12 meses após a conclusão do tratamento.

## 5.4 Resultados

A amostra foi composta por 917 pacientes, representando uma distribuição geográfica diversa em todas as regiões do Brasil. Entre os participantes, 734 eram do sexo masculino (80%), enquanto 183 eram do sexo feminino (20%), com uma idade média de 60 anos (variando de 18 a 98 anos). Quanto ao local do tumor primário, 38% dos tumores estavam localizados na cavidade oral, 26% na orofaringe, 23% na laringe, 7% na hipofaringe, 4% na nasofaringe e 2% tinham local de tumor primário desconhecido. Diagnósticos em estágio inicial foram menos comuns, com 8% dos pacientes no estágio I, 9% no estágio II, 19% no estágio III e 64% no estágio IV. A duração média do acompanhamento foi de 9 meses. Especificamente, 312 pacientes completaram os questionários 6 meses após o tratamento, enquanto 248 pacientes o fizeram no intervalo pós-tratamento de 12 meses. Os pacientes elegíveis começaram a preencher os questionários iniciais entre junho de 2014 e dezembro de 2019. A Tabela 1 fornece um resumo das características da população do estudo.

Em termos de modalidades de tratamento, a coorte de pacientes do presente estudo exibiu uma gama de abordagens. Apenas 8% dos pacientes foram submetidos exclusivamente à intervenção cirúrgica, enquanto 13% receberam cirurgia e radioterapia. Outros 18% dos pacientes foram submetidos à cirurgia combinada com quimioterapia, enquanto a maioria, compreendendo 45%, foi tratada com rádio-quimioterapia. Um adicional de 14% dos pacientes recebeu radioterapia como a única modalidade terapêutica (ver Tabela 2). Vale ressaltar que os dados referentes a pacientes que foram submetidos apenas à quimioterapia (2%) e àqueles que receberam cirurgia com quimioterapia (< 1%) constituíram os menores subconjuntos dentro de nossa amostra. É importante enfatizar que não foi encontrado nenhum dado faltante nas respostas do questionário, uma vez que a coleta de dados foi realizada por entrevistas presenciais.

A análise conduzida usando os dados de linha de base e pós-tratamento não revelou diferenças significativas. Portanto, foram apresentados os resultados obtidos a partir dos dados de linha de base, pois incluíam o maior número de pacientes. Os resultados da análise em diferentes pontos no tempo são apresentados nos Apêndices. Na avaliação da amostra de linha de base, o alfa de Cronbach para a escala completa produziu um valor robusto de 0,96, indicativo de alta consistência interna. Além disso, o coeficiente Split-Half de Guttman demonstrou uma forte confiabilidade de 0,98. Além disso, o índice Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), que alcançou 0,95, sugeriu a adequação do nosso conjunto de dados para análise fatorial. O teste de esfericidade de Bartlett ( $\chi^2 = 7903,90$ ;  $p < 0,01$ ) confirmou a correlação significativa entre os itens.

Tabela 1: Características da população estudada

<b>Características do paciente</b>			
<b>Sexo</b>			
Masculino	734	80,0%	
Feminino	183	20,0%	
<b>Idade</b>			
Média (DP)	60	(12)	
Min-máx	18	98	
<b>Período de acompanhamento</b>			
Mediana (II)	9	(16)	
Min-máx	0	44	
<b>Características da doença</b>			
<b>Localização do tumor</b>			
Cavidade oral	352	38,4%	
Orofaringe	234	25,5%	
Hipofaringe	65	7,1%	
Nasofaringe	39	4,3%	
Laringe	207	22,6%	
Primário desconhecido	20	2,2%	
<b>Estadiamento</b>			
I	74	8,1%	
II	81	8,8%	
III	177	19,3%	
IV	585	63,8%	

A análise fatorial paralela (AFP) revelou uma dimensão dominante, como ilustrado na Figura 4, principalmente atribuída ao maior autovalor do primeiro componente. O resultado da análise exploratória, obtido com os dados da linha de base, é resumido na Tabela 3, delineando 15 fatores que, juntos, representaram 77% da variância dentro do conjunto de dados. Optamos por excluir 11 itens da análise devido à sua falta de cargas fatoriais substanciais em qualquer um dos fatores identificados.

Tabela 2: Modalidades de tratamento realizadas na população estudada

Cirurgia	73	8,0%
Cirurgia com RT	118	12,9%
2DRT	17	1,9%
3DCRT	52	5,7%
IMRT	49	5,3%
Cirurgia com quimioterapia	4	0,4%
Cirurgia com radio-quimioterapia	168	18,3%
2DRT	63	6,9%
3DCRT	57	6,2%
IMRT	48	5,2%
Radio-quimioterapia	409	44,6%
2DRT	124	13,5%
3DCRT	170	18,5%
IMRT	115	12,5%
Quimioterapia	18	2,0%
Radioterapia	127	13,8%
2DRT	16	1,7%
3DCRT	82	8,9%
IMRT	29	3,2%

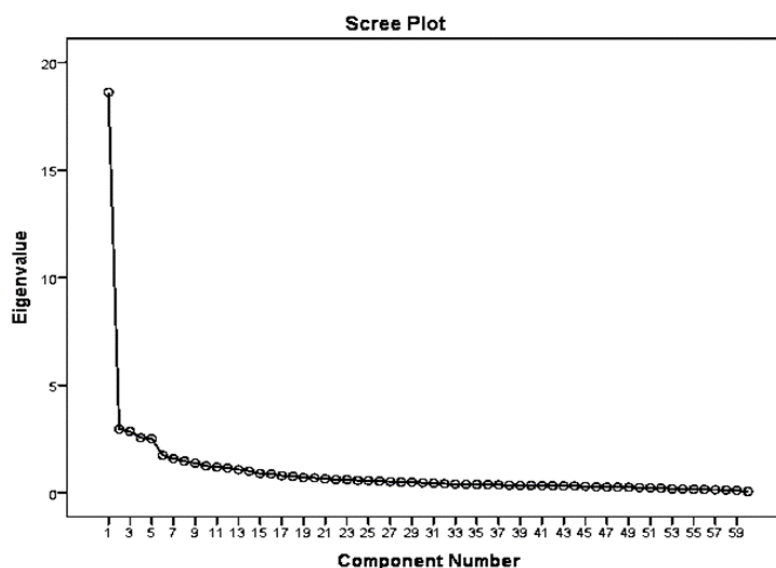


Figura 4: Dimensão dominante do maior autovalor do primeiro componente.

Na Tabela 3, juntamente com as questões que constituem cada fator, foram apresentadas a correspondente carga fatorial e as comunalidades para cada variável. A carga fatorial denota a correlação de uma variável com o fator, enquanto as comunalidades elucidam o quão efetivamente um fator explica as variações observadas na variável. Além disso, a Tabela 3 apresenta a variância explicada dos fatores extraídos, oferecendo informações sobre seus respectivos efeitos no conjunto dos dados. É possível observar que as atividades diárias e questões relacionadas à fala surgiram como os fatores que exercem o impacto mais pronunciado na QVRS. Embora os problemas associados à dor, disfagia e outros fatores tenham tido uma influência um pouco menor, mas ainda assim significativa, descobriu-se que os problemas de salivação tiveram menor impacto, de acordo com os resultados do presente estudo.

Em geral, as mesmas variáveis, constituindo os mesmos fatores apresentados na Tabela 3 demonstraram variâncias explicadas semelhantes ao longo dos pontos no tempo utilizados neste estudo. Os fatores mantiveram um padrão consistente, embora com discrepâncias observadas nas análises fatoriais. Por exemplo, na análise conduzida com os dados coletados seis meses após a conclusão do tratamento, questões relacionadas à imagem corporal e contato físico se fundiram em um único fator. No entanto, na fatorização realizada com os dados de acompanhamento de 12 meses, problemas de contato físico foram vinculados a problemas de ansiedade. Essas diferenças nas análises fatoriais são detalhadas no Apêndice.

Tabela 3: Resultados da análise fatorial realizada com os dados da linha de base.

<b>Fator</b>	<b>Variância Explicada (%)</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Carga Fatorial</b>	<b>Comunalidades</b>
Atividades diárias	10	2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma LONGA caminhada?	0,86	0,77
		3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma CURTA caminhada fora de casa?	0,82	0,74
		1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	0,74	0,7
		6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	0,73	0,8
		5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	0,73	0,8
		4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	0,71	0,75
		7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	0,63	0,81
		18. Você esteve cansado/a?	0,5	0,72
		10. Você precisou repousar?	0,45	0,71
		12. Você tem se sentido fraco/a?	0,44	0,71
Fala	8	56. Você teve dificuldades em falar ao telefone?	0,94	0,96
		58. Você teve dificuldades em falar claramente?	0,93	0,93
		57. Você teve dificuldades em falar em lugares barulhentos?	0,92	0,9
		55. Você teve dificuldades em falar com outras pessoas?	0,87	0,91
		59. Você teve dificuldades em ir a lugares públicos?	0,43	0,68
Dor	6	31. Você teve dor na boca?	0,83	0,86
		32. Você teve dor na mandíbula?	0,75	0,71
		33. Você sente sensibilidade na boca?	0,75	0,72
		9. Você tem tido dor?	0,64	0,71
		73. Você teve dificuldades em mastigar?	0,49	0,78
		41. Você teve dificuldades em abrir bem a boca?	0,44	0,64
Emocional/Ansiedade	6	19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	0,39	0,77
		21. Você se sentiu nervoso/a?	0,8	0,71
		22. Você esteve preocupado/a?	0,78	0,72
		23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	0,76	0,66
		24. Você se sentiu deprimido/a?	0,64	0,72
		69. Você ficou preocupado/a com os resultados de exames médicos?	0,52	0,64
		70. Você ficou preocupado/a com a sua saúde no futuro?	0,48	0,65

Continuação da Tabela 3

<b>Fator</b>	<b>Variância Explicada (%)</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Carga Fatorial</b>	<b>Comunalidades</b>
Deglutição	6	35. Você teve dificuldades em engolir líquidos?	0,89	0,88
		36. Você teve dificuldades em engolir alimentos pastosos?	0,82	0,9
		37. Você teve dificuldades em engolir alimentos sólidos?	0,64	0,83
		34. Você teve dor de garganta?	0,54	0,55
		38. Ao engolir, você se engasgou?	0,48	0,58
		51. Você teve dificuldades em se alimentar?	0,39	0,83
Contato Físico	5	61. Você sentiu menos prazer sexual?	1,01	0,97
		60. Você sentiu menos interesse sexual?	0,98	0,95
Imagem Corporal	5	49. Você se sentiu fisicamente menos atraente devido à sua doença ou tratamento?	0,7	0,85
		50. Você se sentiu insatisfeito/a com o seu corpo?	0,66	0,83
		48. Você teve problemas com a sua aparência?	0,57	0,72
		68. Você ficou preocupado/a por seu peso estar muito baixo?	0,41	0,6
Ombro	4	63. Você sentiu dores nos ombros?	0,74	0,73
		62. Você teve dificuldades em levantar os braços sou movê-los para os lados?	0,71	0,77
Pele	4	66. Você teve erupção cutânea?	0,96	0,95
		65. Você teve problemas de pele (ex.: coceira, pele seca)?	0,67	0,71
		71. Você teve problemas com a cicatrização de feridas?	0,35	0,62
		67. A cor da sua pele mudou?	0,34	0,67
Dentes	4	40. Você teve problemas por causa da perda de alguns dentes?	0,91	0,9
		39. Você teve problemas com seus dentes?	0,79	0,7
Aparelho Digestivo	4	17. Você tem tido diarreia?	0,66	0,67
		14. Você tem se sentido enjoado?	0,6	0,73
		15. Você tem vomitado?	0,53	0,73
		13. Você tem tido falta de apetite?	0,38	0,62
Salivação	3	45. Você teve dificuldades em sentir o sabor dos alimentos?	0,69	0,82
		42. Você sentiu a boca seca?	0,55	0,6
		43. Você teve saliva com consistência pegajosa?	0,46	0,63

Continuação da Tabela 3

Fator	Variância Explicada (%)	Variáveis	Carga Fatorial	Comunalidades
Alimentação Social	3	52. Você teve dificuldades em se alimentar na frente da sua família?	0,6	0,87
		53. Você teve dificuldades em se alimentar na frente de outras pessoas?	0,57	0,82
		54. Você teve dificuldades em sentir prazer nas refeições?	0,36	0,77
Vias Aéreas	2	47. Você teve rouquidão?	0,49	0,61
		46. Você teve tosse?	0,43	0,49
Função Social	2	26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida FAMILIAR?	0,47	0,62
		27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades SOCIAIS?	0,46	0,73
		20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	0,33	0,62

## 5.5 Discussão

Neste artigo, apesar do desafio de se estabelecer uma hierarquia clara das dimensões da QVRS, dada a natureza multifacetada da doença e do seu tratamento, foram ordenados os principais fatores que influenciam a QVRS em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Diversos desafios foram relatados pelos pacientes em um contexto de mundo real, abrangendo 18 instituições distribuídas pelo Brasil. Empregando a análise fatorial, empreendemos a redução de inúmeras variáveis observadas a um conjunto mais conciso de fatores interpretáveis, estimando posteriormente o tamanho do seu efeito na QVRS. Nossas descobertas revelam um impacto semelhante desses fatores na QVRS ao longo do período de acompanhamento pós-tratamento de 12 meses.

Em nosso processo de coleta de dados, partimos do pressuposto de que quaisquer erros potenciais durante o preenchimento do banco de dados ocorreram aleatoriamente e não afetaram negativamente a integridade de nossa discussão subsequente. Nossa avaliação revelou um alto grau de consistência interna nos questionários, demonstrando excelentes valores para um estudo exploratório.

A obtenção de uma dimensão dominante na AFP corrobora a hipótese de que os itens dos questionários do EORTC refletem coletivamente um traço latente subjacente, que interpretamos como sendo uma espécie

de sumário para QVRS, ou seja, a QVRS global do paciente. A AFE, especialmente com rotação Promax, que permite que os fatores se correlacionem, pode revelar fatores correlacionados que representam diferentes aspectos da QVRS. A contribuição de cada fator para a QVRS pode ser interdependente e não exclusivamente individual. Ainda, as diferenças observadas na variância explicada do principal fator obtido na AFP (Figura 4), sem rotação das matrizes, e na AFE (Tabela 3), obtido com rotação Promax, sugerem que o construto é complexo e que pode refletir um traço latente subjacente com várias dimensões, o que é esperado com a QVRS.

A disparidade substancial entre o número de pacientes que responderam aos questionários na linha de base e aqueles nos intervalos de acompanhamento de 6 e 12 meses pode ser atribuída a uma característica distinta do sistema de saúde brasileiro. Centros de tratamento de câncer tendem a se concentrar nas regiões mais afluentes do país. Consequentemente, pacientes de outras regiões, muitas vezes menos afluentes, tendem a retornar às suas cidades de origem após a conclusão do tratamento. Portanto, essa migração impede significativamente a continuidade das avaliações de acompanhamento. Desafios semelhantes foram documentados anteriormente em outros países em desenvolvimento [59].

Nossa análise revelou uma alta prevalência de tumores na cavidade oral em nossa amostra, englobando mais de um terço dos pacientes (38%). Em contraste, em países de alta renda como a Austrália, por exemplo, a prevalência é em torno de 15%, e em regiões de alto risco como Indonésia, Índia e Bangladesh, a proporção não excede 25% [60]. Essa discrepância provavelmente se deve à menor incidência de tumores associados à presença do Papilomavírus Humano (HPV) em nossa região local. De acordo com uma revisão sistemática recente, o Brasil apresenta uma das menores taxas de incidência de doenças ligadas a este vírus, em torno de 11%, em contraste com a média global de 45% [61].

Nossas análises revelaram que desafios associados a atividades diárias e fala constituem os principais fatores que influenciam a QVRS em pacientes com CCP. Esta observação está alinhada com um estudo recente envolvendo uma extensa coorte de mais de 1.000 pacientes, com o objetivo principal de determinar a importância comparativa das toxicidades avaliadas por médicos e sintomas relatados por pacientes no contexto da QV para pacientes com CCP [52]. Os autores do estudo relataram que questões relacionadas à fala e fadiga emergem como os fatores mais críticos, exercendo um impacto mais substancial na QV quando comparados, por exemplo, à xerostomia.

Os aspectos associados às atividades diárias servem como um indicador da capacidade do paciente de executar várias tarefas físicas, englobando ações fundamentais e atividades consideradas indispensáveis para preservar a autonomia. No presente estudo é ressaltado uma ligação entre fadiga e essa capacidade [62,63]. A fadiga relacionada ao câncer é inerentemente multidimensional e foi definida como uma “*sensação angustiante, persistente e subjetiva de cansaço físico, emocional e/ou cognitivo ou exaustão relacionada ao*

*câncer e ao tratamento do câncer que não é proporcional à atividade recente e interfere no funcionamento normal*” [64]. Os itens referentes à fadiga (*fatigue*), bem-estar físico (*physical well-being*) e escalas de funcionamento (*role functioning*) do questionário EORTC QLQ-C30 representam as variáveis englobadas dentro deste fator.

Embora exista informação limitada sobre a ligação entre a QVRS global e desafios com atividades diárias em pacientes com CCP, outros estudos corroboram nossos achados. Jereczek-Fossa et al. e Volgelzang et al., por exemplo, relataram que a fadiga tem um impacto mais pronunciado na QV global quando comparada à dor, disfunção sexual e vários outros sintomas [65,66]. Além disso, vários estudos revelaram uma associação entre fadiga relacionada ao câncer e a QVRS [63,67]. Embora uma avaliação do tamanho do efeito esteja faltando, Weaver et al. observaram que problemas físicos tendem a exercer uma influência maior na QVRS entre sobreviventes de câncer do que problemas emocionais [68]. Adicionalmente, várias investigações identificaram fortes correlações entre altos níveis de atividade física e QVRS global elevada, sugerindo que atividades físicas também podem estar ligadas a uma função física aprimorada, desempenho e fadiga reduzida [64,69,70].

Em contraste, certos estudos apresentaram resultados nos quais fatores além daqueles relacionados a atividades diárias foram considerados de maior significância. Por exemplo, List et al. relataram que a ausência de dor é mais importante para os pacientes em comparação a ter um nível normal de energia [53]. Em outro estudo de List et al., concluiu-se que os domínios mais críticos afetando a QVRS incluem o medo da progressão do tumor, problemas relacionados à deglutição, fala/qualidade da voz, inchaço no pescoço e o senso de paladar [54]. Essas investigações envolveram pacientes que não haviam sido submetidos a tratamentos prévios para CCP, e suas prioridades foram avaliadas. Esta avaliação os orientou a categorizar potenciais efeitos da doença e do tratamento em alta, média ou baixa prioridade, seguido pelo ranking de declarações dentro de cada categoria. Consequentemente, é importante notar que esses achados refletem mais as expectativas dos pacientes em relação aos resultados potenciais do que suas experiências reais. Outros estudos que se concentraram nas prioridades de resultados de tratamento de pacientes com CCP, também baseados em expectativas, relataram conclusões distintas [71].

As expectativas podem influenciar significativamente tanto as experiências dos pacientes [72] como os resultados relatados pelos pacientes [73]. No entanto, devido às disparidades metodológicas presentes nestes estudos, fazer comparações diretas entre os nossos resultados e os deles é uma questão de incerteza. Em várias destas metodologias, os investigadores criam cenários complexos onde o paciente é obrigado a fazer escolhas. No entanto, esta abordagem apresenta um desafio, uma vez que *“os princípios psicológicos que regem a percepção dos problemas de decisão e a avaliação das probabilidades e dos resultados produzem mudanças*

*de preferência quando o mesmo problema é enquadrado de maneiras diferentes*” [74]. Em contraste, a nossa classificação foi derivada a partir de 71 perguntas diretas e validadas relacionadas ao estado atual do paciente. Estas questões cobriram um amplo espectro de dimensões associadas à QVRS, sendo as mais importantes determinadas indiretamente. Os fatores com influência mais pronunciada na QVRS foram gerados com base nos padrões de resposta dos pacientes a essas questões, desprovidos de quaisquer hipóteses subjacentes colocadas pelos investigadores. Além disso, vale ressaltar que as amostras de estudo utilizadas nessas investigações são originárias de ambientes culturais distintos, o que pode contribuir ainda mais para as disparidades observadas nos resultados.

Os achados do presente estudo indicam que a abordagem de problemas relacionados à fadiga, ao desempenho físico e ao desempenho funcional deve ser um dos principais focos para melhorar a QVRS em pacientes com CCP. Esses problemas têm alta prevalência [63,75–78] e, apesar do impacto adverso na QVRS, conforme indicado em nosso estudo, tendem a ser subestimados pelos profissionais médicos e de enfermagem [77,79]. Além disso, esses problemas podem impactar as decisões clínicas, incluindo a interrupção e desintensificação do tratamento. Embora vários estudos tenham explorado abordagens potenciais para gerir estas questões [62,63,67,71,80–82], são necessárias mais pesquisas para investigar se um alto nível de atividade física pode levar a melhorias na QVRS. Também é importante investigar as associações entre fatores clínicos, de estilo de vida, socioeconômicos e relacionados ao tratamento com problemas relacionados às atividades diárias, pois os dados existentes sobre essas questões são inconsistentes [64,69,70,75,76,78,83–85].

Nossos resultados sugerem que problemas relacionados à fala também devem ser um dos focos principais para melhorar a QVRS em pacientes com CCP. A reabilitação tem demonstrado potencial para melhorar as funções da fala, e a abordagem desta questão pode ocorrer antes, durante e após o tratamento [86]. Para otimizar os resultados, é essencial que o plano de intervenção envolva toda a equipe de cuidados e reabilitação do paciente. A escolha do tipo e da técnica cirúrgica pode impactar significativamente as funções da fala pós-cirúrgica [87], e o mesmo vale para a radioterapia [88]. Portanto, a seleção de uma abordagem de tratamento pode desempenhar um papel vital na mitigação de problemas relacionados à fala. Por exemplo, priorizar a preservação das estruturas associadas à fala durante o planejamento da radioterapia poderia levar a um melhor resultado de QV, uma vez que as dificuldades de fala tendem a ter um impacto mais substancial na QV em comparação com outras questões que muitas vezes recebem mais atenção durante o planejamento do tratamento.

Em nossa avaliação, questões relacionadas à disfagia, dor e outros fatores como bem-estar emocional e imagem corporal apresentam impacto comparável na QVRS. Problemas relacionados ao ombro e salivação foram os que apresentaram menor impacto em nosso estudo. Os padrões de resposta observados dos pacientes

indicam que a imagem corporal tem mais influência na QVRS em comparação com outros fatores que normalmente recebem mais atenção dos oncologistas, como a boca seca. Essa observação pode refletir uma nuance cultural, uma vez que o valor estético da aparência é altamente considerado na cultura brasileira e pode influenciar significativamente as preocupações com a imagem corporal dos pacientes com CCP no Brasil [89]. Conseqüentemente, é plausível que esse fator tenha efeitos variados na QVRS, dependendo do contexto cultural.

Uma questão paradoxal emerge desse resultado. Embora a imagem corporal afete significativamente a qualidade de vida desses pacientes, é comum observar diagnósticos tardios da doença no Brasil, mesmo quando há alterações visíveis na aparência física. Uma possível explicação para esse fenômeno pode ser dada por dois aspectos: a percepção e aceitação da doença, e o estigma e negação associados a ela. Muitos pacientes têm dificuldade em reconhecer e aceitar os primeiros sinais do câncer de cabeça e pescoço. Eles podem não perceber a gravidade dos sintomas iniciais ou podem subestimá-los, especialmente se não causarem dor ou desconforto significativo. Esse atraso na busca por diagnóstico e tratamento pode ser um reflexo da relutância em aceitar a situação, uma espécie de negação inconsciente que adia o confronto com a realidade da doença. Além disso, existe o estigma social associado ao câncer, particularmente em áreas visíveis como a cabeça e o pescoço. O medo de ser estigmatizado e a vergonha associada a mudanças na aparência física podem levar os pacientes a evitar buscar ajuda médica. Mesmo quando a doença progride ao ponto de alterar significativamente a aparência, muitos podem preferir esconder ou ignorar esses sinais em vez de enfrentar o estigma e as implicações de um diagnóstico de câncer. Assim, enquanto a aparência física é valorizada pelos pacientes, conforme a análise do presente estudo, o medo e a negação podem superar a preocupação com a imagem corporal, resultando nesse paradoxo observado.

Este estudo ajuda a esclarecer achados controversos sobre o impacto das dimensões da QVRS na QVRS global, como exemplificado pelo caso da xerostomia. Embora a hipossalivação seja um efeito colateral bem estabelecido do tratamento de CCP, a influência de sua sensação subjetiva de boca seca (xerostomia) na QVRS apresenta resultados conflitantes na literatura [90]. Em nossa amostra, problemas de salivação representaram 3% da variância nos dados e, com uma alta carga fatorial, a xerostomia é uma das três variáveis que constituem esse fator. Conseqüentemente, de acordo com nossa análise, seu efeito na QVRS parece relativamente pequeno e pode ser difícil de discernir. Isso implica que a medição desse efeito é particularmente suscetível a ruídos (erro aleatório de medição), especialmente em amostras menores. No entanto, vale ressaltar que mesmo se uma variável contribuir modestamente para a variância geral na QVRS, ela pode ter significância clínica. Outro fator que pode dificultar essa análise é o fenômeno de alteração na resposta, que surge devido à mudança na percepção dos pacientes sobre suas condições, pois ele pode, de fato, mascarar ou atenuar problemas reais.

[91]. Além disso, é importante notar que não estamos avaliando variáveis independentes. Nosso teste de esfericidade de Bartlett indica que as variáveis estão significativamente correlacionadas, sugerindo possíveis relações de causa e efeito entre vários problemas.

A redução das dimensões dos questionários da EORTC realizada neste estudo destaca a natureza intrincada e multifacetada dos efeitos do CCP e suas consequências relacionadas ao tratamento. Isso ressalta a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no cuidado de pacientes com CCP. Tal abordagem não deverá mais fragmentar os vários fenômenos, mas sim apresentar um quadro abrangente, exigindo o desenvolvimento de novos métodos e estratégias de cuidado. Essa abordagem é de extrema importância, dada a alta complexidade associada ao gerenciamento dos problemas relacionados à doença e seu tratamento agressivo. Por exemplo, problemas de deglutição estão intimamente associados à dor bucal e a problemas de salivação [92] e podem ter um impacto nos aspectos psicossociais [93]. A nutrição inadequada pode levar à fadiga, que, por sua vez, está ligada a desafios com atividades diárias e depressão [62,63]. Neste estudo, a sensação do paladar foi integrada ao fator associado à salivação. A xerostomia está relacionada a úlceras da mucosa, que podem causar dor bucal e afetar a saúde dental e a função vocal [92,94]. Além disso, observamos uma correlação entre problemas de contato social e problemas relacionados à fala. Na análise fatorial que foi realizada usando os dados de acompanhamento de 6 meses, a variável de linfedema foi associada a problemas de pele. Outros estudos sugeriram que o linfedema pode se manifestar como alterações nas propriedades mecânicas da pele, particularmente em termos de viscosidade, elasticidade e alterações sensoriais [95,96]. Sem dúvida, há inúmeros casos de inter-relação entre diferentes domínios da QVRS, como indicado.

Nossa investigação resumiu as dimensões mais críticas de QVRS para pacientes com CCP tratados no Brasil, empregando resultados relatados pelos pacientes dentro de uma estrutura de coleta de dados prospectiva, multicêntrica e longitudinal. No entanto, este estudo apresenta limitações, além daquelas inerentes à metodologia com a utilização de resultados relatados pelos pacientes [97] e aos métodos de coleta de dados de mundo real [98]. Utilizamos uma amostra substancial, porém diversificada, com um acompanhamento relativamente curto e não diferenciamos grupos de pacientes bem definidos. A localização do tumor, os regimes de tratamento administrados e outros parâmetros têm um impacto discernível nas necessidades do paciente. Consequentemente, a QVRS desses subgrupos distintos pode ser diferentemente afetada por problemas específicos semelhantes. Outra preocupação diz respeito à utilização de variâncias explicadas para estimar a influência dos fatores na QVRS. Esta abordagem assume que a variância dos dados é equivalente à variância global da QVRS, implicando que cada variável contribui igualmente para o resumo da QVRS. No entanto, de forma geral, acreditamos que os achados deste estudo podem contribuir para a área de

conhecimento, oferecendo insights críticos para a tomada de decisões de pacientes, pesquisadores e profissionais de saúde.

Em conclusão, nossos achados indicam que o impacto das dimensões mais críticas da QVRS sobre a QVRS global permanece relativamente consistente desde a avaliação inicial até o período de 12 meses após a conclusão do tratamento. O manejo de problemas relacionados às atividades diárias (fadiga, bem-estar físico e desempenho de funcionamento), e às questões relacionadas à fala, podem ser os fatores mais relevantes no esforço para melhorar a QVRS global dos pacientes com CCP. Também é importante reconhecer as intrincadas inter-relações entre as dimensões da QVRS e seu impacto combinado no cuidado dos pacientes com CCP. Além disso, nosso estudo destaca que, para pacientes brasileiros com CCP, dor, angústia emocional, dificuldades de deglutição e preocupações com a imagem corporal exercem uma influência comparável na QVRS, embora com um efeito menor em comparação ao impacto das atividades diárias e problemas relacionados à fala. Outros fatores, como problemas de salivação, demonstram um impacto ainda menor, representando apenas 3% da variância explicada. Nossos achados contribuem para uma compreensão mais profunda do complexo cenário de manejo clínico, facilitando uma seleção mais precisa dos componentes relativos à QVRS para tomada de decisão tanto para pacientes com CCP quanto para seus prestadores de cuidados de saúde.

## 5.6 Apêndice: Análise fatorial dos dados após 6 e 12 meses do tratamento.

Tabela 4 Resultados da análise fatorial realizada com os dados obtidos após 6 meses do término do tratamento.

Fator	Variância Explicada (%)	Variáveis	Carga Fatorial	Comunalidades
Atividades Diárias	10	3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma CURTA caminhada fora de casa?	0,79	0,85
		2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma LONGA caminhada?	0,71	0,81
		4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	0,70	0,83
		6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	0,69	0,89
		7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	0,67	0,86
		1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	0,66	0,73
		5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	0,63	0,88
		27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades SOCIAIS?	0,48	0,79
		26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida FAMILIAR?	0,47	0,74
		10. Você precisou repousar?	0,46	0,81
		18. Você esteve cansado/a?	0,39	0,76
		12. Você tem se sentido fraco/a?	0,36	0,67
Fala	8	57. Você teve dificuldades em falar em lugares barulhentos?	0,87	0,91
		58. Você teve dificuldades em falar claramente?	0,86	0,91
		55. Você teve dificuldades em falar com outras pessoas?	0,77	0,86
		56. Você teve dificuldades em falar ao telefone?	0,76	0,88
		59. Você teve dificuldades em ir a lugares públicos?	0,63	0,82
		20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	0,30	0,71
Emocional	6	23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	0,84	0,76
		21. Você se sentiu nervoso/a?	0,76	0,72
		22. Você esteve preocupado/a?	0,68	0,77
		24. Você se sentiu deprimido/a?	0,4	0,75
Contato Físico/Imagem Corporal	6	60. Você sentiu menos interesse sexual?	0,72	0,82
		61. Você sentiu menos prazer sexual?	0,67	0,78
		50. Você se sentiu insatisfeito/a com o seu corpo?	0,50	0,82
		49. Você se sentiu fisicamente menos atraente devido à sua doença ou tratamento?	0,48	0,87
		48. Você teve problemas com a sua aparência?	0,48	0,79
		68. Você ficou preocupado/a por seu peso estar muito baixo?	0,32	0,57

Continuação da Tabela 4

<b>Fator</b>	<b>Variância Explicada (%)</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Carga Fatorial</b>	<b>Comunalidades</b>
Alimentação Social	5	52. Você teve dificuldades em se alimentar na frente da sua família?	0,76	0,98
		53. Você teve dificuldades em se alimentar na frente de outras pessoas?	0,71	0,89
		54. Você teve dificuldades em sentir prazer nas refeições?	0,5	0,76
		51. Você teve dificuldades em se alimentar?	0,47	0,81
Deglutição	5	35. Você teve dificuldades em engolir líquidos?	0,71	0,86
		36. Você teve dificuldades em engolir alimentos pastosos?	0,67	0,85
		37. Você teve dificuldades em engolir alimentos sólidos?	0,66	0,84
Dor	5	31. Você teve dor na boca?	0,69	0,83
		9. Você tem tido dor?	0,59	0,76
		33. Você sente sensibilidade na boca?	0,59	0,68
		34. Você teve dor de garganta?	0,55	0,6
		32. Você teve dor na mandíbula?	0,43	0,75
Sistema Digestivo	5	19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	0,38	0,83
		14. Você tem se sentido enjoado?	0,74	0,89
		15. Você tem vomitado?	0,66	0,79
		17. Você tem tido diarreia?	0,45	0,64
Pele	4	13. Você tem tido falta de apetite?	0,3	0,68
		66. Você teve erupção cutânea?	0,83	0,87
		65. Você teve problemas de pele (ex.: coceira, pele seca)?	0,7	0,76
		67. A cor da sua pele mudou?	0,6	0,76
		64. Você teve inchaço no pescoço?	0,42	0,54
Dentes	4	71. Você teve problemas com a cicatrização de feridas?	0,41	0,47
		40. Você teve problemas por causa da perda de alguns dentes?	0,91	0,92
		39. Você teve problemas com seus dentes?	0,81	0,72

Continuação da Tabela 4

<b>Fator</b>	<b>Variância Explicada (%)</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Carga Fatorial</b>	<b>Comunalidades</b>
Ombro	4	63. Você sentiu dores nos ombros?	0,78	0,81
		62. Você teve dificuldades em levantar os braços sou movê-los para os lados?	0,71	0,75
Salivação	3	42. Você sentiu a boca seca?	0,74	0,76
		43. Você teve saliva com consistência pegajosa?	0,67	0,66
		45. Você teve dificuldades em sentir o sabor dos alimentos?	0,37	0,57
Vias Aéreas	3	46. Você teve tosse?	0,72	0,66
		47. Você teve rouquidão?	0,7	0,62
		38. Ao engolir, você se engasgou?	0,49	0,57
		8. Você teve falta de ar?	0,3	0,57
Ansiedade	3	70. Você ficou preocupado/a com a sua saúde no futuro?	0,59	0,71
		69. Você ficou preocupado/a com os resultados de exames médicos?	0,59	0,66
Boca	3	41. Você teve dificuldades em abrir bem a boca?	0,68	0,74
		73. Você teve dificuldades em mastigar?	0,37	0,62

Tabela 5: Resultados da análise fatorial realizada com os dados obtidos após 12 meses do término do tratamento.

<b>Fator</b>	<b>Variância Explicada (%)</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Carga Fatorial</b>	<b>Comunalidades</b>
Atividades Diárias	7	10. Você precisou repousar?	0,64	0,85
		4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	0,57	0,84
		6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	0,54	0,85
		3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma CURTA caminhada fora de casa?	0,54	0,83
		5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	0,52	0,86
		2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma LONGA caminhada?	0,5	0,75
		7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	0,39	0,79
		12. Você tem se sentido fraco/a?	0,35	0,82
		19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	0,33	0,83
		18. Você esteve cansado/a?	0,31	0,79
		11. Você tem tido problemas para dormir?	0,3	0,64
Fala	7	56. Você teve dificuldades em falar ao telefone?	0,87	0,93
		57. Você teve dificuldades em falar em lugares barulhentos?	0,85	0,85
		55. Você teve dificuldades em falar com outras pessoas?	0,85	0,92
		58. Você teve dificuldades em falar claramente?	0,78	0,86
		59. Você teve dificuldades em ir a lugares públicos?	0,33	0,76
Deglutição	5	37. Você teve dificuldades em engolir alimentos sólidos?	0,69	0,76
		36. Você teve dificuldades em engolir alimentos pastosos?	0,68	0,79
		35. Você teve dificuldades em engolir líquidos?	0,59	0,74
		51. Você teve dificuldades em se alimentar?	0,49	0,71
		73. Você teve dificuldades em mastigar?	0,44	0,71
Alimentação Social	5	53. Você teve dificuldades em se alimentar na frente de outras pessoas?	0,81	0,89
		52. Você teve dificuldades em se alimentar na frente da sua família?	0,75	0,87
		54. Você teve dificuldades em sentir prazer nas refeições?	0,49	0,7

Continuação da Tabela 5

<b>Fator</b>	<b>Variância Explicada (%)</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Carga Fatorial</b>	<b>Comunalidades</b>
Emocional	5	21. Você se sentiu nervoso/a?	0,82	0,79
		23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	0,74	0,69
		22. Você esteve preocupado/a?	0,43	0,65
		24. Você se sentiu deprimido/a?	0,37	0,76
Ombro	5	63. Você sentiu dores nos ombros?	0,8	0,8
		62. Você teve dificuldades em levantar os braço sou movê-los para os lados?	0,75	0,72
		64. Você teve inchaço no pescoço?	0,41	0,51
Função Social	5	26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida FAMILIAR?	0,65	0,81
		27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades SOCIAIS?	0,62	0,81
		28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	0,56	0,71
Boca	5	31. Você teve dor na boca?	0,68	0,71
		33. Você sente sensibilidade na boca?	0,56	0,6
		32. Você teve dor na mandíbula?	0,55	0,75
		9. Você tem tido dor?	0,45	0,75
Alimentação	5	44. Você teve dificuldades em sentir cheiros?	0,86	0,81
		45. Você teve dificuldades em sentir o sabor dos alimentos?	0,61	0,62
		13. Você tem tido falta de apetite?	0,33	0,62
Aparelho Digestivo	4	15. Você tem vomitado?	0,79	0,85
		14. Você tem se sentido enjoado?	0,57	0,79

Continuação da Tabela 5

<b>Fator</b>	<b>Variância Explicada (%)</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Carga Fatorial</b>	<b>Comunalidades</b>
Imagem Corporal	4	49. Você se sentiu fisicamente menos atraente devido à sua doença ou tratamento?	0,63	0,86
		48. Você teve problemas com a sua aparência?	0,62	0,74
		50. Você se sentiu insatisfeito/a com o seu corpo?	0,47	0,75
Ansiedade/Contato Físico	4	69. Você ficou preocupado/a com os resultados de exames médicos?	0,54	0,78
		61. Você sentiu menos prazer sexual?	0,53	0,84
		60. Você sentiu menos interesse sexual?	0,51	0,81
		68. Você ficou preocupado/a por seu peso estar muito baixo?	0,38	0,68
		70. Você ficou preocupado/a com a sua saúde no futuro?	0,35	0,57
Dentes	3	39. Você teve problemas com seus dentes?	0,85	0,75
		40. Você teve problemas por causa da perda de alguns dentes?	0,79	0,73
Salivação	3	42. Você sentiu a boca seca?	0,59	0,66
		47. Você teve rouquidão?	0,54	0,56
		46. Você teve tosse?	0,35	0,54
		43. Você teve saliva com consistência pegajosa?	0,34	0,45
		38. Ao engolir, você se engasgou?	0,31	0,49
Pele	3	65. Você teve problemas de pele (ex.: coceira, pele seca)?	0,59	0,48
		66. Você teve erupção cutânea?	0,53	0,53
		67. A cor da sua pele mudou?	0,44	0,72
		71. Você teve problemas com a cicatrização de feridas?	0,35	0,5

## 6. DESFECHOS DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADOS À SAÚDE NO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: RESULTADOS DE UM ESTUDO PROSPECTIVO DE DADOS DO MUNDO REAL COM PACIENTES BRASILEIROS TRATADOS COM RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE MODULADA, TÉCNICAS DE RADIAÇÃO CONFORMACIONAL E CONVENCIONAL

Este artigo concentra-se nos objetivos específicos da presente tese que não foram abordados no artigo apresentado no capítulo anterior. Ele foi publicado no periódico *International Journal of Radiation Oncology - Biology – Physics* (Anexo 3). Neste capítulo, além da tradução realizada para o português, acrescentou-se dois apêndices para aprofundar a discussão acerca do escore criado para representar a qualidade de vida relacionada à saúde global e para apresentar resultados de testes preliminares que não foram apresentados no artigo original.

### 6.1 Resumo

**Objetivo:** Comparar a qualidade de vida relacionada à saúde global (QVRS) e a sobrevida global (SG) em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia de intensidade modulada (IMRT), radioterapia conformacional (3DCRT) ou radioterapia convencional (2DRT).

**Materiais e Métodos:** Neste estudo do mundo real, multistitucional e prospectivo, os resultados da QVRS foram avaliados usando os Questionários EORTC QLQ-C30 e o EORTC H&N43 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer sobre Qualidade de Vida. A teoria de resposta ao item foi utilizada para gerar um escore global de QVRS, com base nas 71 questões de ambos os formulários. O efeito da modalidade de tratamento na QVRS foi estudado por meio de análises de regressão multivariada. A sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e os grupos foram comparados pelo teste log-rank.

**Resultados:** Foram incluídos quinhentos e setenta pacientes de 13 instituições. O acompanhamento médio foi de 12,2 meses. Quanto à técnica de radiação, 29,5% dos pacientes foram tratados com 2DRT, 43,7% receberam 3DCRT e 26,8% foram tratados com IMRT. Uma proporção maior de pacientes que receberam 2DRT teve uma interrupção do tratamento superior a 5 dias (69% vs 50,2% para 3DCRT e 42,5% para IMRT). IMRT teve um efeito positivo, estatisticamente significativo, na QVRS em comparação com 3DCRT ( $\beta = 2,627$ , erro padrão = 0,804,  $P = 0,001$ ), enquanto 2DRT teve um efeito negativo, estatisticamente significativo, em comparação com 3DCRT ( $\beta = 5,075$ , erro padrão = 0,926,  $P < 0,001$ ). Os pacientes que receberam 2DRT apresentaram pior SG ( $P = 0,01$ ). Não houve diferenças na SG quando a IMRT foi comparada com a 3DCRT.

**Conclusões:** IMRT proporcionou melhor QVRS que a 3DCRT, que, por sua vez, proporcionou melhor QVRS que a 2DRT. Os pacientes que receberam 2DRT apresentaram pior SG, o que pode estar relacionado a interrupções mais frequentes do tratamento.

## 6.2 Introdução

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é um conceito multidimensional, que inclui domínios físicos, psicológicos e sociais, bem como sintomas relacionados à doença e ao seu tratamento. Também é subjetivo e deve ser relatado pelo paciente, de acordo com suas experiências pessoais [99]. Este é um objetivo altamente importante, de acordo com agências reguladoras como a *American Federal Drug Administration* ou a *European Regulatory Agency*, que pode fornecer informações úteis para interpretar o efeito observado no desfecho primário e suas consequências na vida diária e social do indivíduo [100,101].

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP) geralmente têm problemas relacionados à deglutição, respiração, fala e audição, além das consequências psicológicas das mudanças que seus corpos sofrem em áreas expostas, secundárias tanto à doença quanto ao tratamento [102]. A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) tornou-se amplamente adotada no tratamento do CCP, embora os dados sobre QVRS, comparados com a tecnologia anterior, a radioterapia conformacional (3DCRT), ainda sejam limitados e conflitantes [103,104]. Além disso, o questionário QLQ-H&N35, a ferramenta de medição de QVRS mais utilizada em pacientes com CCP, foi desenvolvido na década de 1990 e não mede adequadamente os principais efeitos colaterais decorrentes de terapias mais modernas. Portanto, foi recentemente substituído pelo QLQ-H&N43 [105].

A evolução tecnológica traz benefícios, mas não é isenta de riscos [106]. Além disso, eles podem não estar disponíveis para populações que vivem em países em desenvolvimento como o Brasil, onde uma parte significativa da população sequer tem acesso ao tratamento de radiação (40%, de acordo com uma estimativa recente) [107], devido, entre outros fatores, a um déficit crônico de aceleradores lineares [108]. Nesse cenário, o acesso ao tratamento ou tratamento com tecnologia moderna pode ser variável excludente, o que significa que é necessário quantificar o benefício decorrente da incorporação tecnológica.

O objetivo deste estudo foi avaliar prospectivamente e comparar a QVRS de pacientes brasileiros com CCP tratados com radioterapia convencional (2DRT), conformacional (3DRT) ou de intensidade modulada (IMRT), e avaliar os resultados apresentados por esses pacientes no mundo real, obtidos pelo questionário mais moderno disponível hoje (QLQ-H&N43).

### 6.3 Materiais e Métodos

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço do estágio I ao IVB, localizado na cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, nasofaringe ou laringe, ou com sítio primário de tumor desconhecido, designado para tratamento radioterápico (seja operado previamente ou não) foram elegíveis para este estudo multicêntrico e prospectivo. Quinhentos e setenta pacientes, de 13 diferentes instituições, que atenderam aos critérios de elegibilidade completaram os questionários iniciais de junho de 2014 a dezembro de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da Universidade de Brasília e endossado por seus equivalentes em todas as outras instituições participantes. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Os pacientes responderam aos questionários em entrevista presencial com um gerente de dados. Os questionários foram preenchidos no início do tratamento (antes do tratamento radioterápico), ao final da RT (até 1 mês após o término) e com intervalos de 6 meses, a partir de então, em todas as consultas de acompanhamento; no entanto, isso poderia ser antecipado devido às solicitações dos pacientes, que geralmente eram motivadas pelo agravamento dos sintomas ou pela recorrência ou progressão do tumor. Na primeira entrevista, foram coletados os seguintes dados do paciente: sexo, idade, tabagismo, informações socioeconômicas, consumo de álcool, localização primária e estágio do tumor e modalidades de tratamento administradas. A partir da segunda entrevista também foram coletadas informações sobre controle ou progressão do tumor e sobrevida. Não foram permitidas entrevistas por telefone. Os resultados de QVRS foram avaliados usando um questionário de QVRS específico para câncer, o European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) [20]. O EORTC QLQ-H&N43 [26] é um módulo específico para pacientes com câncer de cabeça e pescoço, obtido com o EORTC (EORTC Data Center, Bruxelas, Bélgica), desenvolvido em um ambiente transcultural. Os questionários foram traduzidos para o português brasileiro, validados e aprovados pela EORTC.

O EORTC QLQ-C30 contém 5 escalas funcionais (física, cognitiva, emocional, social, funcional), 3 escalas de sintomas (dor, fadiga e náusea ou vômito), 6 itens únicos (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras) e uma escala global de QVRS. O EORTC QLQ-H&N43 é uma versão atualizada e revisada do EORTC QLQ-H&N35, que é usado mundialmente para medir problemas de QVRS em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Ele contém escalas para linfedema, problemas com cicatrização de feridas, problemas de pele, problemas neurológicos, problemas auditivos, problemas de fala, problemas no ombro, problemas nos dentes, contato físico, contato social, imagem corporal, ansiedade, dor, problemas de deglutição, abrir a boca, boca seca e saliva pegajosa, problemas com sentidos, tosse, sensação de mal-estar, alimentação social, analgésicos, suplementos nutricionais, tubos de alimentação e perda de peso.

O EORTC QLQ-C30 fornece uma pontuação global de QVRS com base em 2 perguntas com uma escala de 7 graduações (QVRS-C30). O módulo HN43 é específico da doença. Juntos, incluem 1 estado de saúde global/QVRS, 5 escalas funcionais de itens múltiplos, 10 escalas de sintomas de itens múltiplos e 17 escalas de sintomas de itens únicos. Uma pontuação alta nas escalas funcionais e na escala global de QVRS representa um alto nível de funcionamento, e uma pontuação alta nas escalas de sintomas ou itens únicos representa um alto nível de sintomas ou dificuldades [26]. Neste estudo, desenvolvemos uma pontuação alternativa, baseada na teoria de resposta ao item (TRI), para representar a QVRS global [109]. Ao contrário das medidas avaliadas com o EORTC QLQ-C30, nas quais 2 perguntas fornecem informações para pontuar a QVRS global, as informações em todos os outros itens incluídos neste questionário e em todos os itens do EORTC QLQ-H&N43 foram usadas para gerar uma nova medida global de QVRS (QVRS-TRI). Este modelo, embora mais complexo, já demonstrou as mesmas qualidades e deu resultados semelhantes, mas teve a vantagem de ser mais preciso e apropriado devido ao uso direto de dados brutos [110]. Detalhes adicionais sobre a TRI são apresentados no Apêndice 1.

A análise estatística foi realizada usando o SPSS (versão 19.0). Variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e porcentagens. Variáveis numéricas foram ilustradas usando médias e desvios padrões.

Quanto às interrupções do tratamento, os pacientes foram divididos em 2 grupos, para cada técnica de tratamento (2DRT, 3DRT e IMRT): aqueles que receberam a dose prescrita do intervalo de tempo previamente planejado, com um atraso máximo de 1 semana, e aqueles em que a dose de radiação prescrita foi entregue, mas levou mais de uma semana adicional. Os resultados foram comparados usando o teste qui-quadrado. A função de sobrevida foi estimada usando o método Kaplan-Meier. A diferença nas taxas de sobrevida entre os grupos foi avaliada pelo teste log-rank.

A avaliação do impacto da modalidade de tratamento na QVRS foi realizada com análises de regressão multivariada, usando a QVRS-TRI como variável dependente. Selecionamos o conjunto de variáveis independentes que compuseram o modelo final de regressão linear múltipla, adicionando-as ou excluindo-as com base na significância estatística do coeficiente estimado. Este procedimento termina quando as variáveis não podem ser adicionadas ou excluídas. Vale ressaltar que a seleção do modelo final foi realizada explorando, tanto quanto possível, as inter-relações entre as variáveis e interpretações [111].

Além da modalidade de RT, as características do paciente e do tratamento usadas como possíveis variáveis independentes foram sexo, idade, status de fumante, consumo de álcool, cirurgia, quimioterapia, localização primária e estágio do tumor. As regressões foram realizadas usando dados adquiridos após a conclusão da terapia de radiação. Os critérios para regressão linear foram verificadas.

## 6.4 Resultados

Um total de 570 pacientes de 13 instituições brasileiras foram incluídos, com 462 homens (81%) e 108 mulheres (19%) e uma idade média de 63,6 anos (variação de 22 a 97 anos). Eles pertenciam principalmente à classe social E (renda mensal abaixo de 2 salários-mínimos, aproximadamente US\$ 195, em valores de 2020)(289 pacientes; 50,7%), com apenas 11 (1,9%) recebendo uma renda mensal acima de 20 salários-mínimos (classe A). A maioria dos pacientes era fumante (78,8%), com 294 (51,6%) relatando uma carga de fumo superior a 40 maços por ano. De acordo com a localização, havia 208 tumores na cavidade oral (36,5%), 152 na orofaringe (26,7%), 138 na laringe (24,2%), 41 na hipofaringe (7,2%), 16 na nasofaringe (2,8%) e 15 em sítio primário desconhecido (2,6%). Quanto ao estágio, 38 pacientes (6,7%) receberam diagnóstico de tumores no estágio I, 42 (7,4%) no estágio II, 112 (19,6%) no estágio III e 378 (66,3%) no estágio IV (Tabela 6). Não foram coletadas informações sobre infecção por HPV, pois ainda é infrequente no Brasil e não é investigada rotineiramente [112].

Cento e sessenta e oito (29,5%), 249 (43,7%) e 153 (26,8%) pacientes foram tratados com 2DRT, 3DRT e IMRT, respectivamente. Todos os 3 grupos eram comparáveis em relação ao estágio da doença e aos sítios primários do tumor (Tabela 6). Duzentos e noventa e dois pacientes (51%) foram submetidos à radio-quimioterapia, com 186 (32,6%) submetidos à cirurgia; destes, 106 (19%) receberam radio-quimioterapia adjuvante e 80 (14%) RT adjuvante. Os 92 pacientes restantes (16%) foram tratados apenas com RT.

Observamos que, considerando a classe social, 90% dos pacientes da classe A receberam tratamento com IMRT, mas essa proporção caiu para 12% entre os pacientes da classe E. Considerando todo o grupo de pacientes tratados com IMRT, 6% tinham uma renda mensal que poderia ser classificada como classe A e 20% foram classificados como classe E. A maioria dos pacientes tratados com IMRT pertencia à classe C (renda mensal entre 4 e 10 salários-mínimos; 36,5%). Com relação à técnica 2DRT, nenhum paciente da classe A recebeu tal tratamento; dos tratados com esta técnica, 99 (65,6%) pertenciam à classe E.

Quanto à consistência interna do instrumento, o alfa de Cronbach para a escala completa é 0,96 e o Coeficiente Split- Half de Guttman é 0,98. Esses valores apontam para uma boa consistência interna do estudo exploratório. Para o índice de adequação da amostra, a medida de Kaiser-Meyer-Olkin foi 0,95, o que é uma excelente indicação para a análise fatorial. O teste de esfericidade de Bartlett ( $\chi^2 = 7903,90$ ;  $P < ,00$ ) indica correlação significativa. O estudo da dimensionalidade dos questionários, usando análise dos componentes principais da análise fatorial paralela (AFP), mostrou uma dimensão dominante, através do maior valor próprio do primeiro componente. A presença de uma dimensão dominante, como observado, é uma condição satisfatória para a aplicação de um modelo unidimensional usando TRI.

Tabela 6: Características dos pacientes

		<b>Todos os pacientes</b>	<b>2DRT</b>	<b>3DRT</b>	<b>IMRT</b>
<b>Idade</b>	Média (DP)	63.6	63.5	63.3	64.1
	Intervalo	22-97	36-94	25-90	22-97
<b>Sexo</b>	Masculino	462 (81,1%)	141 (30,5%)	203 (43,9%)	118 (25,5%)
	Feminino	108 (18,9%)	27 (25,0%)	46 (42,6%)	35 (32,4%)
<b>Classe Social</b>	A	11 (1,9%)	0 (0,0%)	2 (9,0%)	9 (91,0%)
	B	28 (4,9%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	24 (85,7%)
	C	116 (20,4%)	20 (17,2%)	41 (35,3%)	55 (47,4%)
	D	126 (22,1%)	37 (29,4%)	55 (43,7%)	34 (27,0%)
	E	289 (50,7%)	109 (37,7%)	149 (51,6%)	31 (10,7%)
<b>Tabagismo</b>	Não fumante	121 (21,2%)	20 (16,5%)	42 (34,7%)	59 (48,8%)
	Até 10 maços/ano	22 (3,9%)	13 (59,1%)	6 (27,3%)	3 (13,6%)
	Entre 11 e 20 maços/ano	42 (7,4%)	19 (45,2%)	17 (40,5%)	6 (14,3%)
	Entre 21 e 30 maços/ano	46 (8,1%)	24 (52,2%)	18 (39,1%)	4 (8,7%)
	Entre 31 e 40 maços/ano	45 (7,9%)	8 (17,8 %)	26 (57,8%)	11 (24,4%)
> 41 maços/ano	294 (51,6%)	84 (28,6%)	140 (47,6%)	70 (23,8%)	
<b>Estadiamento</b>	I	38	13	19	6
	II	42	12	17	13
	III	112	34	42	36
	IV	378	109	171	98
					p=0,51
<b>Tumor Primário</b>	Nasofaringe	16	4	8	4
	Orofaringe	152	34	76	42
	Cavidade Oral	208	65	85	58
	Hipofaringe	41	9	16	16
	Laringe	138	52	59	27
	Primário Desconhecido	15	4	5	6

p=0,11

O período médio de acompanhamento foi de 12,2 meses. Observamos a curva em U esperada da pontuação média de QVRS-TRI ao longo do tempo: a QVRS deteriora após a RT e depois melhora gradualmente. A Figura 5 mostra um boxplot da pontuação média de QVRS-TRI obtida na linha de base e em diferentes momentos de acompanhamento, bem como o boxplot de todas as pontuações obtidas após a

conclusão da RT para 2DRT, 3DRT e IMRT. A pontuação QVRS-TRI melhora gradualmente após a conclusão da RT.

O modelo final usado na comparação entre as técnicas de tratamento é apresentado na Tabela 7. Comparado com 3DRT, o 2DRT tem um efeito negativo na QVRS global avaliada por QVRS-TRI, enquanto o IMRT tem um efeito positivo significativo. Embora alguns valores discrepantes tenham sido observados, a normalidade da distribuição foi avaliada pelos testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov, e pela análise dos gráficos QQ [113]. Além disso, verificamos se a assimetria e a curtose da variável contínua (meses após o término do tratamento) eram relativamente baixas (entre -2,00 e 2,00). A hipótese de distribuição gaussiana para a variável dependente foi suportada por essas avaliações. Outras suposições do modelo de regressão (linearidade dos dados, homogeneidade da variância e independência dos termos de erro residual) foram verificadas usando gráficos de diagnóstico (resíduos vs ajustados, localização da escala, resíduos vs alavancagem). Como resultado, esta análise indicou que havia informações suficientes para validar a comparação das técnicas de RT. Os resultados das análises realizadas para verificar se os critérios necessários para o modelo de regressão linear foram respeitados estão no Apêndice 2. A SG do grupo inteiro, em um ano, foi de 77,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 73,5%-81,5%). Como esperado, uma melhor SG foi encontrada em pacientes com tumores em estágios iniciais. A SG observada em 1 ano foi: estágio I e II, 89,9% (IC 95%, 82,4%-94,3%), estágio III, 80,6% (IC 95%, 72,1%-86,8%) e estágio IV, 68,6% (IC 95%, 63,6%-73,0%).

Tabela 7: Modelo de regressão multivariada

Variáveis Independentes	R <sup>2</sup> =13%; R <sup>2</sup> Ajustado=12%		
	$\beta$	Desvio Padrão	P
Constante	55.969	1.556	<0.000
Localização tumoral			
Cavidade Oral	-2.048	0.731	0.005
Estadiamento			
III-IV	-4.662	0.926	<0.000
Idade			
>50 anos	-2.171	1.103	0.049
Tabagismo			
sim	-2.517	0.777	0.001
Meses após o término da RT	0.103	0.052	0.047
Técnica de Radioterapia			
2DRT	-5.075	0.926	<0.000
IMRT	2.627	0.804	0.001

Quanto a interrupções não planejadas do tratamento, observamos que, dos pacientes recebendo 2DRT, 3DRT e IMRT, respectivamente, 69%, 50,2% e 42,5% precisaram de um intervalo de mais de uma semana adicional para que a dose prescrita fosse administrada. Esta diferença entre as técnicas de tratamento foi considerada estatisticamente significativa (2DRT vs 3DRT: P = .006; 3DRT vs IMRT: P = .02).

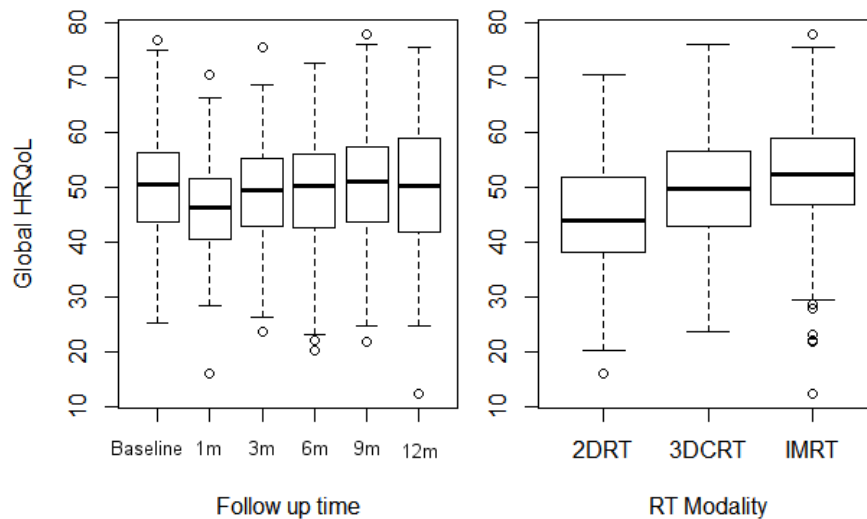


Figura 5: Mediana da qualidade de vida relacionada à saúde após radioterapia para todo o grupo de acordo com tempo de seguimento e modalidade de radioterapia.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa na sobrevida média (OS) do grupo 3DCRT comparado com IMRT ( $P = .43$ ), mas uma taxa de sobrevida pior foi observada para 2DRT em comparação com 3DCRT ( $P = .01$ ) e com IMRT ( $P < .005$ ; Figura 6). A SG média foi de 15,7, 25,0 e 27,8 meses para pacientes submetidos a 2DRT, 3DCRT e IMRT, respectivamente.

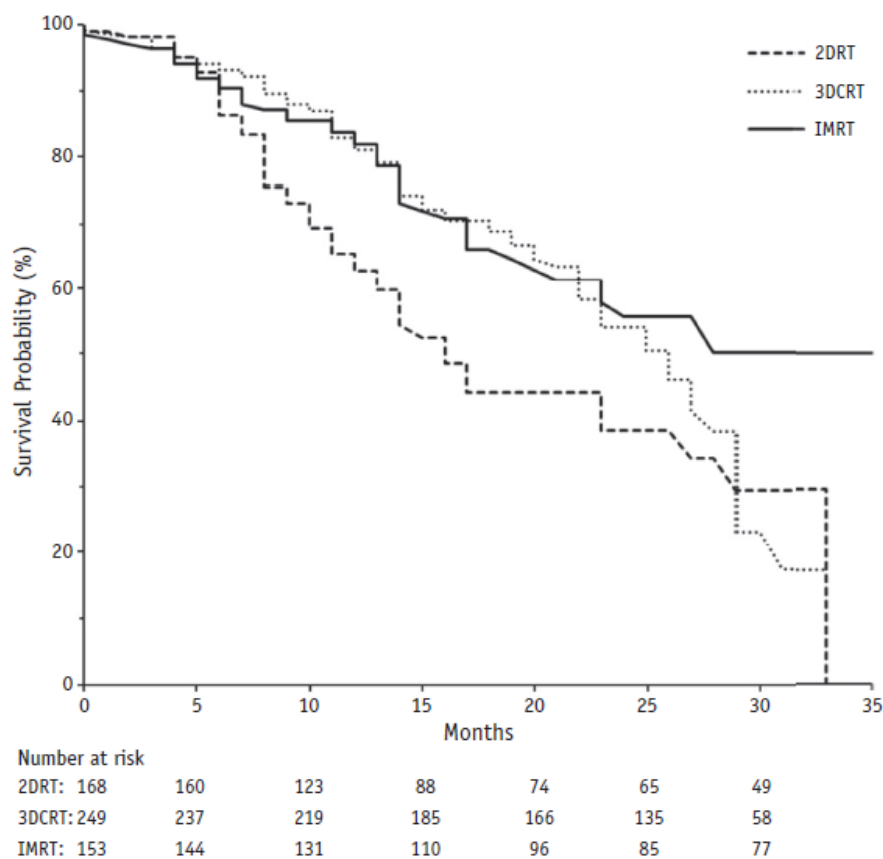


Figura 6: Probabilidade de sobrevivência de acordo com a modalidade de radiação.

## 6.5 Discussão

Neste estudo, observou-se que pacientes com CCP submetidos à RT no Brasil apresentam frequentemente doença localmente avançada. O diagnóstico tardio pode estar relacionado à baixa escolaridade, ao baixo nível socioeconômico e à falta de acesso aos serviços de saúde, além do tabagismo (hábito que também é altamente prevalente em nossa amostra) [114]. Observamos também que esses pacientes, quando iniciaram o tratamento, apresentaram queda significativa na QVRS. Porém, esses números tenderam a se recuperar, atingindo o valor pré-irradiação em um período de até 12 meses após o término do tratamento. Esses achados estão de acordo com outros estudos relatados na literatura [115-117]. Pacientes que recebem IMRT apresentam menor variação nesse parâmetro (menor nadir) e melhor qualidade de vida ao final do seguimento em comparação com pacientes que receberam 3DRT, indivíduos que, por sua vez, também apresentam melhor qualidade de vida do que os pacientes submetidos à 2DRT.

Existem poucos (e com poucos pacientes) estudos prospectivos publicados na literatura comparando as principais técnicas de RT, incluindo (ou não) a avaliação da QVRS (Tabela 8). Três desses estudos incluíram

apenas pacientes com tumores nasofaríngeos e sempre compararam a radioterapia convencional (2DRT) com IMRT, não incluindo pacientes tratados com 3DRT [118-120]. Tal desenho pode ser visto como uma comparação subótima, porque houve uma etapa intermediária na evolução tecnológica, quando ocorreu a mudança do 2DRT para planos que levavam em conta o volume (3DRT ou IMRT) [121]. Nenhum desses estudos responde à questão principal sobre o ganho de modulação do feixe (IMRT) em comparação com a técnica volumétrica que não utiliza esta ferramenta (3DRT), porque a 2DRT já é considerada uma técnica abaixo do ideal em muitos centros e foi amplamente abandonada no mundo desenvolvido. O comparador, portanto, está desatualizado. A principal questão que se coloca diz respeito ao segundo passo da revolução tecnológica da RT, ou seja, existem ganhos relevantes quando passamos do 3DRT para o IMRT? É nesta segunda etapa que surgem dúvidas sobre a vantagem de alocar recursos escassos e incorporar tecnologia. Isto é especialmente verdade em países onde o acesso a RT ainda é um problema relevante, que deve ser considerado uma prioridade, pois uma possibilidade real é que o indivíduo não tenha acesso a qualquer tratamento, como é o caso do Brasil e de muitos outros países em desenvolvimento [107,108].

Outros dois estudos, também prospectivos e randomizados, incluíram pacientes de outras regiões de cabeça e pescoço e compararam técnicas de RT. O primeiro, publicado por Nutting et al, também apresenta a mesma limitação de estudos anteriores, comparando pacientes com tumores oro e hipofaríngeos que receberam IMRT versus outros que foram tratados com 2DRT. Foram incluídos 94 indivíduos, sendo 47 em cada braço. Ao final do seguimento, foi observada diminuição estatisticamente significativa na ocorrência de xerostomia grau II em pacientes tratados com IMRT, sem, no entanto, diferenças estatisticamente significativas quando a QVRS é considerada globalmente [122].

O único estudo que comparou IMRT com 3DRT de forma prospectiva e aleatória foi publicado por Gupta et al [123]. Neste estudo, no qual a QVRS relacionada à cabeça e pescoço também foi avaliada pelo questionário QLQ-H&N35, os autores randomizaram 58 pacientes para receber as técnicas de tratamento acima mencionadas. Observaram redução significativa do grau 2 da xerostomia, além de melhora na qualidade de vida ligada a alguns parâmetros, como funcionamento emocional e social, boca seca e abertura bucal, com IMRT. Como limitação deste estudo, além da utilização de um questionário pendente de atualização [105], apenas um terço dos pacientes respondeu a todos os questionários. Além disso, há uma tendência natural de que essa perda ocorra em pacientes com pior prognóstico, aumentando assim a chance de resultados falso-positivos [126].

Tabela 8: Estudos prospectivos comparando técnicas de radiação em câncer de cabeça e pescoço

		Ano	País	Pacientes	Técnicas	Aleatório	Resultados QV	Resultados SG	Questionário
<b>Nasofaringe</b>	Pow et cols.	2006	Hong Kong	51	2D vs. IMRT	sim	↑ em alguns domínios da QV para IMRT	não reportado	HN 35
	Kam et cols.	2007	Hong Kong	60	2D vs. IMRT	sim	↓ xerostomia	não reportado	-
	Peng et cols.	2012	China	616	2D vs. IMRT	sim	↑ SG e ↓ toxicidades com IMRT	↑ SG com IMRT vs. 2D**	-
<b>Tumores de Cabeça e Pescoço</b>	Nutting et cols. (PARSPORT)*	2011	UK	94	2D vs. IMRT	sim	↓ xerostomia grau II sem ≠ na QVRS global	sem diferenças	HN 35
	Gupta et cols. Rathod et cols.	2012 2013	India	58	3D vs. IMRT	sim	↓ xerostomia ↑ em alguns domínios da QV para IMRT	sem diferenças	HN 35
	Santos et cols.	2020	Brazil	570	2D vs. 3D vs. IMRT	não	↑ QV com IMRT vs. 3D ↑ QV com 3D vs. 2D	↑ SG com IMRT/3D vs. 2D	HN 43

\* nasofaringe excluído

\*\* diferença significativa observada apenas em doenças com estadiamento III

A literatura inclui vários outros estudos que descrevem os resultados de séries não randomizadas. Esses artigos foram revisados por Scott-Brown et al, em 2010, e os autores concluíram que, apesar de evidências robustas indicando que a IMRT pode reduzir déficits funcionais tardios em pacientes irradiados, especialmente aqueles ligados à produção salivar, os resultados relativos à QVRS ainda são discrepantes. Além disso, afirmaram que tal discrepância poderia ser explicada pela enorme heterogeneidade observada entre os estudos, pelo fenômeno chamado “resposta-mudança”, que implicaria na adaptação a longo prazo do paciente às suas limitações, provocando mudanças na qualidade de vida ao longo do tempo e, por fim, aos resultados relativamente bons apresentados pelos pacientes tratados com RT convencional [106].

A vantagem dosimétrica da IMRT, em comparação com técnicas menos modernas, é a capacidade de reduzir a dose administrada na parótida, o que levaria a uma melhora no fluxo salivar [127], diminuindo assim a xerostomia [128]. Embora contraintuitivo, é possível que não haja relação direta comprovada entre

xerostomia e QVRS. Alguns autores levantaram a hipótese, que ainda não foi comprovada, de que a QVRS esteja ligada à menor frequência de xerostomia após IMRT devido à importância de outras glândulas, como as glândulas submandibulares, na produção salivar. Isso dificultaria a demonstração dessa relação sem levá-la em consideração no planejamento [129]. Outros autores, estudando a pilocarpina, um conhecido agonista colinérgico que estimula a produção de saliva, já haviam observado anteriormente que a mucosite ou a disfagia podem ter tido maior importância na QVRS do que xerostomia [130], porque o uso de pilocarpina também não foi capaz de alterar os resultados desse desfecho [131]. Outra explicação pode vir da variabilidade no status social dos pacientes. Foi demonstrado que pacientes de classe social mais elevada tendem a relatar uma piora mais significativa de sua QVRS com o tratamento [132]. Como se espera que pacientes mais ricos tenham acesso às tecnologias mais modernas, essa relação inversa pode, em última instância, ser um fator de confusão, inerente à metodologia. Além disso, ganha muito mais relevância quando os pacientes apresentam grande variação em seu status social, como em nossa amostra. A dificuldade em demonstrar claramente a relação entre xerostomia e QVRS pode advir da forma como esta última variável é medida. O questionário mais utilizado, até o momento, foi o QLQ-H&N35, que é considerado um instrumento que necessitava de atualização por parte de seus próprios criadores, justamente por não abranger suficientemente os efeitos colaterais decorrentes dos tratamentos mais modernos. Isso levou ao desenvolvimento do QLQ-H&N43, que foi utilizado nesta pesquisa [105].

Finalmente, outra hipótese para explicar a variabilidade dos resultados ao tentar vincular a xerostomia à QVRS pode advir da sempre presente dificuldade em chegar a uma avaliação global da QVRS do paciente. Para avaliar com precisão a QVRS global, conforme perguntado por duas questões do EORTC QLQ-C30 (usado para medir a QVRS global), é necessário pesar todos os aspectos relacionados a este assunto. É preciso muito esforço, não é uma tarefa simples e, normalmente, não é realizada. Respostas a questões complexas como essa podem ser influenciadas por diferentes heurísticas [133]. Assim, levantamos a hipótese de que esse escore apresenta ruído excessivo e não representa bem a qualidade de vida global. Em comparação com a QVRS global avaliada pelo EORTC QLQ-C30 e outros escores gerais de QVRS, que usam um único item ou poucas perguntas genéricas, a estimativa da QVRS-IRT, aqui desenvolvida e fundamentada na teoria de resposta ao item, é baseada em questões mais específicas, que fornecem respostas mais precisas. Nessa medida, são utilizadas 71 questões de diversos aspectos relacionados à QVRS. Juntas, essas questões fornecem informações sobre uma dimensão dominante, conforme mostrado nas análises fatoriais, que interpretamos como a QVRS global individual. Uma pontuação geral resumida de QVRS confiável, baseada em muitos itens relacionados e sem nenhum julgamento dos desenvolvedores dos questionários para avaliar sua importância, pode ser útil para a tomada de decisões. Num escore global de QVRS baseado na TRI, os domínios dos questionários são ponderados pelo padrão de respostas do paciente a cada item. Essa metodologia fornece uma

relação entre a probabilidade de um paciente dar determinada resposta a um item e seu traço latente, a QVRS global. Portanto, esse escore foi utilizado no presente estudo [134].

Utilizando esta metodologia, demonstramos uma melhor qualidade de vida progressiva com a evolução das técnicas de tratamento. Pacientes submetidos à 2DRT apresentam níveis elevados de xerostomia, que se mantêm sem melhora, segundo dados da literatura, por períodos >2 anos. A secreção de saliva diminui drasticamente nesses pacientes imediatamente após o tratamento, porque as glândulas salivares maiores geralmente são incluídas quase inteiramente nos campos de irradiação. Além disso, os níveis de secreção salivar raramente voltam ao normal. Ainda, foi observado em pacientes submetidos à 3DRT que a diminuição da dose depositada na glândula parótida contralateral, quando possível, resulta em menor perda da função salivar, mesmo após 2 anos de seguimento, o que confere a esta técnica o potencial de diminuir a prevalência e a intensidade da xerostomia [135]. Por fim, com a IMRT, a literatura demonstra que esta técnica de irradiação produz os melhores resultados, dada a sua maior capacidade de diminuir a dose entregue às glândulas salivares. [128]. Portanto, podemos inferir que os resultados aqui apresentados apontam para o fato de que existe, finalmente, uma relação entre melhor QVRS e menos xerostomia, em pacientes submetidos a IMRT.

Observamos também em nossa amostra, possivelmente pelo maior número de efeitos colaterais moderados ou graves, que os pacientes submetidos à radioterapia convencional (2DRT) tiveram maior dificuldade em terminar o tratamento no período de tempo previsto. Acreditamos que esta pode ser uma das principais razões que contribuem para resultados mais baixos da SG. Essa relação entre o tempo prolongado de tratamento e a piora da SG já foi demonstrada em outros tumores, como tumores cervicais [136], pulmonares [137] e pediátricos [125]. Em relação ao CCP, Shaikh et al relataram uma possível relação direta entre o tempo para administrar a dose prescrita e a SG [138], com resultados consistentes com os aqui apresentados.

Não podemos excluir, entretanto, que a diferença na SG observada em nossa série em favor de técnicas de tratamento mais modernas também possa ser explicada por outros fatores, porque este não é um estudo randomizado. Houve um desequilíbrio considerável ao considerar as classes sociais: embora quase todos os pacientes da classe A tenham sido tratados com IMRT, a maioria dos pacientes da classe E recebeu 2DRT. É possível que os piores resultados apresentados pelo 2DRT possam ser explicados pelos problemas sentidos com maior frequência nas classes sociais mais desfavorecidas, como a desnutrição, a dificuldade de acesso a exames de imagem e de acesso regular ao centro de RT (atraso no tratamento) ou de realizar acompanhamento clínico adequado (potencialmente retardando eventuais diagnósticos de recidivas), entre outros; essas eram variáveis às quais não tivemos acesso ao construir nosso banco de dados [139].

O presente estudo apresenta algumas limitações, incluindo o acompanhamento relativamente curto dos pacientes. Contudo, este número, embora modesto, foi o resultado de um esforço conjunto que muitas vezes implicou uma procura ativa dos doentes, convocando-os para consulta de seguimento. Isso também pode ser entendido como reflexo do sistema de saúde brasileiro, que concentra o tratamento especializado nas regiões mais ricas do país. Pacientes de outras regiões muitas vezes se deslocam para essas áreas e, ao final do tratamento, retornam aos seus municípios de origem, dificultando o controle e o acompanhamento. Esta logística já foi descrita como problemática em outros países em desenvolvimento [140] e é um problema que só tende a ser resolvido quando estão disponíveis recursos para uma melhor infraestrutura de serviços de saúde em todo o país. Também é possível que as entrevistas telefônicas possam ser uma solução temporária para este problema. Contudo, muitos pacientes com CCP apresentam dificuldades de fala, dificultando a resposta aos questionários por esse meio de comunicação e podendo prejudicar os resultados, razão pela qual este estudo optou por não utilizar esse método de acompanhamento.

Este estudo não foi randomizado. No entanto, traz os resultados de uma análise do mundo real de séries de casos observacionais paralelos, onde os pacientes receberam os tratamentos contidos nos protocolos de suas instituições. Portanto, o pesquisador não escolheu a posteriori a técnica de tratamento que seria aplicada aos pacientes, pois essa escolha pode gerar viés de seleção. Supondo que os pacientes buscaram tratamento nas instituições que mais lhes convinham por questões logísticas (e não pela técnica ali oferecida), podemos inferir que essa variável definiu o tratamento ao qual foram submetidos. Embora os estudos randomizados continuem a ser o padrão-ouro para definir a segurança e eficácia de novas estratégias terapêuticas, critérios restritivos de inclusão e exclusão podem levar a estudos com tal desenho serem não representativos da população encontrada na prática clínica diária. A validade interna é muitas vezes alcançada às custas da validade externa. Os estudos do mundo real, por outro lado, são fontes complementares de evidências e podem fornecer informações sobre grandes populações heterogêneas, além de informações sobre padrão e uso e servir como base para futuros estudos econômicos em saúde [141,142], preenchendo a lacuna entre o ambiente controlado dos estudos randomizados e a dura realidade do mundo real [143]. Os resultados apresentados fornecem, portanto, informações úteis para médicos e gestores e, no caso destes últimos, especialmente para aqueles preocupados com o problema da alocação escassa de recursos.

Concluimos que os pacientes com CCP que se apresentam para RT no Brasil, em sua maioria, o fazem em estágios avançados da doença. Apresentam também uma diminuição significativa da QVRS durante e logo após o tratamento, com posterior melhoria observada, na nossa série, aproximadamente no final do primeiro ano de seguimento, quando, em média, foi observado um retorno aos valores iniciais. Os pacientes submetidos à IMRT apresentaram melhor QVRS em comparação aos pacientes tratados com 3DRT, e estes apresentaram

melhor QVRS do que aqueles tratados com 2DRT. Este último grupo apresentou pior SG em comparação com as 2 técnicas mais modernas, resultado que provavelmente está relacionado, entre outros possíveis fatores, a uma maior ocorrência de interrupções e atrasos no tratamento, o que comprometeu seus resultados finais.

## 6.6 Apêndice 1: Análise adicional do escore global de qualidade de vida relacionada à saúde

A teoria de resposta ao item (TRI) é um importante método psicométrico de validação de escalas, que é usado para a concepção e análise de questionários e para pontuar os indivíduos quanto às suas habilidades, atitudes ou outros traços latentes. É um método baseado em modelo para estimar parâmetros para cada item incluído em uma escala que separa as respostas da pessoa aos itens do nível subjacente (ou habilidade) da pessoa do construto latente que está sendo medido pela escala.

No modelo baseado na TRI utilizado neste estudo, para um paciente com QVRS global específica, existe uma probabilidade previsível para cada possível resposta às perguntas dos questionários (Figura 7). Para gerar os escores globais de QVRS, primeiro estimamos os parâmetros das equações matemáticas (representadas pela curva característica do item), que descrevem essas probabilidades em função da QVRS global. Após esse processo, foi conhecida a correspondência entre as respostas previstas para um item e a QVRS global. Portanto, usando os padrões de resposta da entrevista em conjunto com essas funções de probabilidade, estimamos a QVRS global dos pacientes individuais. Os 71 itens usados estão representados na Tabela 9 e o percentual das respostas válidas aos 71 itens utilizados na construção da escala QVRS-TRI estão descritos no Tabela 10. É possível verificar que diversos itens medem positivamente ou negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, essa é uma análise basicamente descritiva e não possui a capacidade de fornecer informações sobre a qualidade dos itens e de seus resultados. Por meio da TRI, foi possível quantificar a relevância de cada item e a construção de uma medida precisa e consistente para mensurar a qualidade de vida global. Entretanto, para avaliar os pressupostos da TRI, antes da construção da escala, foi realizado um estudo das dimensionalidades dos questionários.

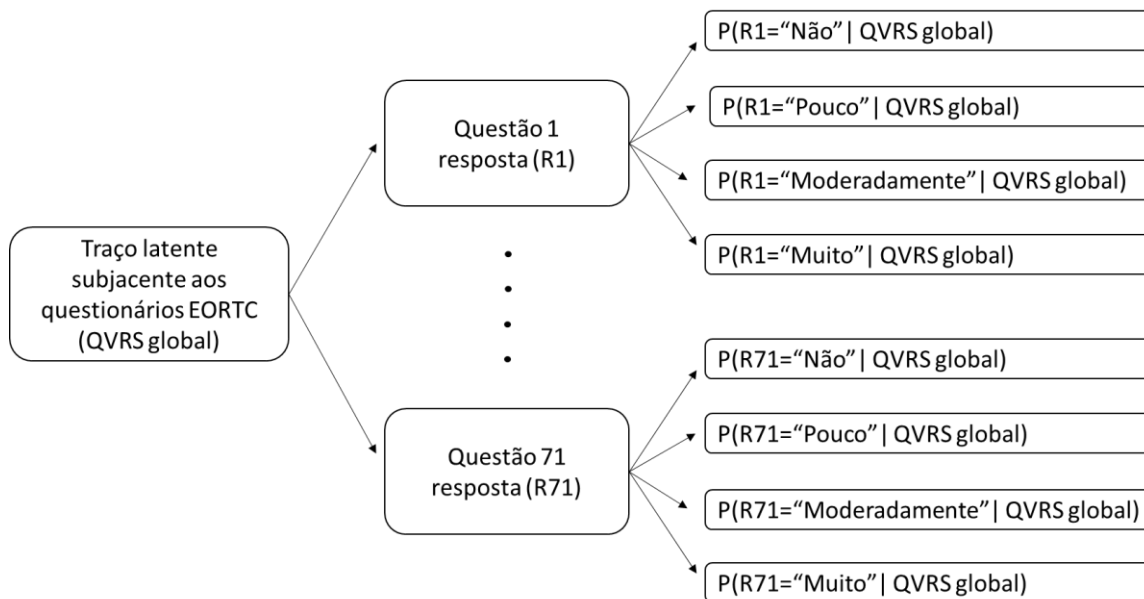


Figura 7: O modelo TRI considera que o traço latente subjacente aos questionários da EORTC (QVRS global) influencia a probabilidade de resposta dos pacientes. Com as equações matemáticas que descrevem essas probabilidades, o nível global de QVRS dos pacientes pode ser estimado identificando qual resposta eles escolheram para cada questão, usando métodos de estimativa de máxima verossimilhança.

Uma suposição crítica dos modelos TRI é a unidimensionalidade (neste estudo, nenhum outro fator, além da QVRS global, explica a variação das respostas aos itens do questionário). Embora nenhum conjunto de itens atenda perfeitamente às suposições de unidimensionalidade estritamente definidas, é possível avaliar se as escalas são “essencialmente” ou “suficientemente” unidimensionais para permitir a escalação imparcial de indivíduos em um traço latente comum [144]. As dimensionalidades dos itens dos questionários foram avaliadas por meio de análise fatorial paralela (AFP) e análise fatorial exploratória, que é útil para encontrar fatores interpretáveis necessários para explicar as correlações entre eles. Os fatores latentes foram definidos por meio de análise de eixos principais, rotação oblíqua Promax, matriz de correlação policórica, critério de Kaiser (autovalor  $\geq 1$ ) e carga fatorial superior a 0,30 para extração dos fatores. A consistência interna dos questionários foi avaliada por meio dos coeficientes alfa de Cronbach e Split-Half de Guttman. Os testes de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) e de esfericidade de Bartlett foram utilizados para verificar se o método experimental de análise fatorial era adequado aos objetivos do estudo. Foi utilizado o software livre R com auxílio dos pacotes psych e mirt.

Tabela 9: Itens contidos nos questionários EORTC QLQ-C30 e QLQ-H&N43 usados para gerar o escore QVRS-TRI

Descrição dos itens
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo, carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma LONGA caminhada?
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma CURTA caminhada fora de casa?
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?
6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?
8. Você teve falta de ar?
9. Você tem tido dor?
10. Você precisou repousar?
11. Você tem tido problemas para dormir?
12. Você tem se sentido fraco/a?
13. Você tem tido falta de apetite?
14. Você tem se sentido enjoado?
15. Você tem vomitado?
16. Você tem tido prisão de ventre?
17. Você tem tido diarreia?
18. Você esteve cansado/a?
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?
21. Você se sentiu nervoso/a?
22. Você esteve preocupado/a?
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?
24. Você se sentiu deprimido/a?
25. Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida familiar?
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades sociais?
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?
31. Você teve dor na boca?
32. Você teve dor na mandíbula?
33. Você sente sensibilidade na boca?
34. Você teve dor de garganta?
35. Você teve dificuldades em engolir líquidos?
36. Você teve dificuldades em engolir alimentos pastosos?
37. Você teve dificuldades em engolir alimentos sólidos?
38. Ao engolir, você se engasgou?
39. Você teve problemas com seus dentes?
40. Você teve problemas por causa da perda de alguns dentes?
41. Você teve dificuldades em abrir bem a boca?
42. Você sentiu a boca seca?
43. Você teve saliva com consistência pegajosa?

- 
44. Você teve dificuldades em sentir cheiros?
  45. Você teve dificuldades em sentir o sabor dos alimentos?
  46. Você teve tosse?
  47. Você teve rouquidão?
  48. Você teve problemas com a sua aparência?
  49. Você se sentiu fisicamente menos atraente devido à sua doença ou tratamento?
  50. Você se sentiu insatisfeito/a com o seu corpo?
  51. Você teve dificuldades em se alimentar?
  52. Você teve dificuldades em se alimentar na frente da sua família?
  53. Você teve dificuldades em se alimentar na frente de outras pessoas?
  54. Você teve dificuldades em sentir prazer nas refeições?
  55. Você teve dificuldades em falar com outras pessoas?
  56. Você teve dificuldades em falar ao telefone?
  57. Você teve dificuldades em falar em lugares barulhentos?
  58. Você teve dificuldades em falar claramente?
  59. Você teve dificuldades em ir a lugares públicos?
  60. Você sentiu menos interesse sexual?
  61. Você sentiu menos prazer sexual?
  62. Você teve dificuldades em levantar os braços ou movê-los para os lados?
  63. Você sentiu dores nos ombros?
  64. Você teve inchaço no pescoço?
  65. Você teve problemas de pele (ex.: coceira, pele seca)?
  66. Você teve erupção cutânea?
  67. A cor da sua pele mudou?
  68. Você ficou preocupado/a por seu peso estar muito baixo?
  69. Você ficou preocupado/a com os resultados de exames médicos?
  70. Você ficou preocupado/a com a sua saúde no futuro?
  71. Você teve problemas com a cicatrização de feridas?
  72. Você notou formigamento/dormência ou diminuição da sensibilidade nas mãos ou nos pés?
  73. Você teve dificuldades em mastigar?
- 

Com a suposição de unidimensionalidade verificada, foi utilizado o Modelo de Resposta Gradual de Samejima [145] para estimar os parâmetros dos itens. Este modelo assume que os pacientes têm diferentes probabilidades de responder a cada item de acordo com seu traço latente (QVRS global) e outros dois parâmetros. Um reflete a capacidade de cada item específico de distinguir níveis altos e baixos de QVRS (o parâmetro de discriminação -  $a_i$ ), enquanto o outro indica o nível de traço latente necessário para ter 50% de chance de endossar um item (o item dificuldade -  $b_{ik}$ ). Esta etapa fornece um modelo para a resposta de um paciente a um item por meio de uma função matemática de resposta ao item. A Tabela 11 apresenta os resultados da estimação dos parâmetros para cada um dos 71 itens.

O grau de discriminação de um item determina a qualidade do item. De acordo com Baker [146], itens com  $a_i$  igual a zero são considerados sem capacidade discriminatória. Também há diferentes categorias: itens com valores de  $a_i$  entre 0,01 e 0,34 possuem discriminação muito baixa, entre 0,35 e 0,64 baixa; entre 0,65 e 1,34 moderada, entre 1,35 e 1,69 alta; e  $a_i > 1,70$  muito alta. Na Tabela 11 é possível observar que os valores desse parâmetro variaram entre 0,53 e 2,19, indicando que todos os itens possuem um poder de explicação satisfatório. Os itens 7 (“Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?”), 10 (“Você precisou repousar?”), 5 (“Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?”) e 6 (“Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?”) são que melhor discriminam os pacientes quanto ao traço latente.

As estimativas do parâmetro de dificuldade do item estão na mesma escala que as estimativas da QVRS-TRI. A fim de facilitar a interpretação, foi realizada uma transformação linear na escala do parâmetro de dificuldade e da QVRS-TRI. Normalmente o software R trabalha com a métrica com média 0 e desvio padrão 1. Neste estudo utilizou-se uma escala com média igual a 50 e desvio padrão igual a 10. O parâmetro de dificuldade do item variou de -3,78 a 55,38. E as estimativas dos escores QVRS-TRI dos pacientes, por tempo de tratamento, variam de 13,80 a 77,71.

A construção da escala foi realizada com base nos níveis quase ancorados de itens com boa discriminação. Para que um item seja considerado quase ancorado em determinado nível da escala, espera-se que ele seja respondido positivamente por pelo menos 60% dos pacientes. Os níveis quase âncoras foram estabelecidos em função do desvio padrão da escala utilizada na calibração dos itens, que é igual a 10, no intervalo entre 0 e 100. Para facilitar a discussão dos resultados, a distribuição do traço latente foi transformada linearmente em uma distribuição normal com média 50 e desvio padrão 10. A Tabela 12 apresenta as categorias âncoras de cada nível quase âncora.

Tabela 10: Percentual das respostas válidas aos 71 itens utilizados na construção da escala QVRS-TRI.

Item	Categoria				Item	Categoria			
	Não	Pouco	Moderado	Muito		Não	Pouco	Moderado	Muito
IT1	40,94%	18,75%	22,25%	18,05%	IT39	68,09%	15,12%	8,33%	8,47%
IT2	44,16%	18,12%	18,68%	19,03%	IT40	75,79%	10,85%	6,09%	7,28%
IT3	76,28%	13,02%	6,72%	3,99%	IT41	63,40%	19,94%	8,75%	7,91%
IT4	73,62%	14,35%	7,35%	4,69%	IT42	43,25%	20,15%	16,93%	19,66%
IT5	85,72%	7,14%	4,48%	2,66%	IT43	43,04%	20,64%	19,10%	17,21%
IT6	66,13%	16,38%	10,22%	7,28%	IT44	75,37%	12,46%	5,53%	6,65%
IT7	57,66%	17,98%	12,46%	11,90%	IT45	53,39%	19,73%	11,27%	15,61%
IT8	74,67%	15,68%	6,37%	3,29%	IT46	62,98%	23,65%	7,21%	6,16%
IT9	42,41%	23,23%	20,29%	14,07%	IT47	61,65%	18,82%	10,29%	9,24%
IT10	56,33%	23,72%	13,16%	6,79%	IT48	62,77%	18,05%	9,10%	10,08%
IT11	52,90%	19,94%	13,44%	13,72%	IT49	63,61%	15,47%	9,80%	11,13%
IT12	56,19%	22,46%	13,16%	8,19%	IT50	69,98%	13,93%	8,54%	7,56%
IT13	63,68%	19,03%	8,19%	9,10%	IT51	43,53%	21,20%	13,86%	21,41%
IT14	80,13%	11,55%	4,69%	3,64%	IT52	77,54%	9,87%	5,11%	7,49%
IT15	90,48%	6,79%	1,47%	1,26%	IT53	71,52%	9,45%	8,26%	10,78%
IT16	74,46%	12,53%	7,63%	5,39%	IT54	55,56%	16,24%	12,18%	16,03%
IT17	93,91%	3,99%	1,40%	0,70%	IT55	53,04%	20,50%	10,78%	15,68%
IT18	55,49%	26,10%	11,48%	6,93%	IT56	54,30%	17,07%	8,96%	19,66%
IT19	60,88%	16,17%	12,95%	10,01%	IT57	48,99%	17,14%	12,25%	21,62%
IT20	70,19%	14,98%	8,82%	6,02%	IT58	51,29%	18,89%	11,55%	18,26%
IT21	48,36%	26,31%	13,58%	11,76%	IT59	64,59%	14,42%	8,47%	12,53%
IT22	36,53%	28,13%	17,91%	17,42%	IT60	65,36%	12,25%	9,38%	13,02%
IT23	50,31%	23,02%	12,46%	14,21%	IT61	65,71%	12,39%	9,45%	12,46%
IT24	64,10%	19,17%	9,45%	7,28%	IT62	78,03%	11,13%	6,79%	4,06%
IT25	64,66%	22,81%	8,40%	4,13%	IT63	72,22%	14,98%	8,19%	4,62%
IT26	61,44%	18,68%	9,80%	10,08%	IT64	62,42%	20,64%	9,31%	7,63%
IT27	55,91%	19,17%	12,60%	12,32%	IT65	76,91%	15,75%	4,62%	2,73%
IT28	47,73%	18,47%	16,31%	17,49%	IT66	88,73%	7,42%	1,68%	2,17%
IT31	57,87%	18,47%	11,48%	12,18%	IT67	77,89%	15,05%	4,83%	2,24%
IT32	64,80%	16,10%	10,43%	8,68%	IT68	62,42%	15,89%	10,64%	11,06%
IT33	53,74%	22,74%	12,95%	10,57%	IT69	40,87%	21,41%	16,86%	20,85%
IT34	55,07%	21,55%	13,72%	9,66%	IT70	28,97%	23,30%	20,64%	27,08%
IT35	65,71%	15,54%	6,93%	11,83%	IT71	89,50%	5,88%	2,45%	2,17%
IT36	58,43%	17,91%	8,40%	15,26%	IT72	74,74%	16,38%	6,02%	2,87%
IT37	35,06%	17,49%	13,93%	33,52%	IT73	48,08%	16,17%	10,43%	25,33%
IT38	65,99%	19,80%	6,58%	7,63%	-	-	-	-	-

Tabela 11: Resultados da estimação dos parâmetros para cada um dos 71 itens com o valor de b médio.

Item	$a_i$	$b_{i,2}$	$b_{i,3}$	$b_{i,4}$	$b_{médio}$	Item	$a_i$	$b_{i,2}$	$b_{i,3}$	$b_{i,4}$	$b_{médio}$
1	1,47	35,63	45,96	53,16	44,92	39	0,80	16,13	26,93	38,88	27,31
2	1,52	36,41	45,26	52,18	44,61	40	0,95	18,85	26,80	35,57	27,07
3	1,89	24,81	32,44	39,96	32,40	41	1,27	25,27	33,33	44,10	34,24
4	2,10	26,98	34,06	41,49	34,18	42	0,53	21,41	38,63	55,38	38,47
5	2,37	24,69	30,98	-	27,83	43	0,82	27,85	41,71	53,65	41,07
6	2,40	30,98	44,62	-	37,80	44	1,09	20,67	27,87	37,27	28,61
7	2,49	35,23	41,29	-	38,26	45	1,03	30,12	38,21	48,42	38,92
8	1,39	19,04	28,82	39,37	29,08	46	0,94	16,65	26,83	43,25	28,91
9	1,37	32,16	43,33	52,91	42,80	47	0,56	6,64	22,99	40,87	23,50
10	2,44	30,78	39,35	48,01	39,38	48	1,81	31,61	45,39	-	38,50
11	1,21	30,56	39,29	48,62	39,49	49	1,86	32,85	38,69	-	35,77
12	2,19	31,56	39,57	47,87	39,67	50	1,79	28,81	42,37	-	35,59
13	1,28	26,89	33,98	44,15	35,01	51	1,80	38,68	52,12	-	45,40
14	1,43	20,55	27,79	36,61	28,32	52	2,12	30,32	39,78	-	35,05
15	1,39	11,62	17,82	28,61	19,35	53	1,99	32,71	42,13	-	37,42
16	0,74	7,90	21,71	33,82	21,14	54	1,92	36,14	42,04	48,08	42,09
17	1,02	-3,78	7,45	18,80	7,49	55	1,68	34,99	40,66	48,74	41,46
18	2,07	29,81	38,17	48,21	38,73	56	1,58	36,89	41,31	48,22	42,14
19	2,22	33,14	40,33	-	36,73	57	1,64	38,04	43,46	50,07	43,86
20	1,87	27,94	35,63	42,76	35,44	58	1,54	35,86	41,70	49,37	42,31
21	0,99	26,10	36,84	50,62	37,86	59	2,04	33,97	38,80	-	36,39
22	1,01	31,39	42,64	56,51	43,51	60	1,50	33,10	38,69	-	35,89
23	0,89	26,81	36,63	49,62	37,69	61	1,48	32,50	38,32	-	35,41
24	1,48	26,77	34,88	44,33	35,33	62	1,11	15,86	26,61	35,60	26,02
25	0,80	7,07	23,27	41,62	23,99	63	0,95	13,42	26,34	38,00	25,92
26	1,61	30,51	45,72	-	38,11	64	0,91	17,99	29,16	43,12	30,09
27	1,99	33,94	40,80	48,00	40,91	65	0,85	2,99	15,99	33,35	17,44
28	1,55	35,48	43,56	50,81	43,28	66	0,94	3,89	10,51	23,94	12,78
29	1,22	29,45	37,78	46,72	37,98	67	0,86	0,55	15,50	32,64	16,23
32	1,23	26,05	35,07	43,57	34,90	68	1,59	31,55	38,31	-	34,93
33	1,10	26,00	36,44	48,25	36,90	69	0,93	32,81	43,53	54,74	43,69
34	1,13	25,35	36,85	47,86	36,69	70	0,91	37,08	48,76	61,44	49,09
35	1,66	32,09	43,99	-	38,04	71	0,96	4,73	13,40	23,46	13,86
36	1,79	35,64	39,96	-	37,80	72	0,70	-4,29	13,45	32,53	13,90
37	1,50	43,37	48,82	-	46,10	73	1,29	38,70	50,65	-	44,67
38	1,19	23,99	31,00	42,87	32,62	-	-	-	-	-	-

Tabela 12: Categorias âncoras de cada nível quase âncora.

Categoria	Nível de qualidade de vida global							
	Nível 1			Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5	Nível 6
	0	10	20	30	40	50	60	>=70
1-Não	-	-	-	17, 66, 71	15, 16, 17, 62, 65, 66, 67, 71, 72	3, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 24, 25, 26, 32, 35, 38, 39, 40, 41, 44, 46, 47, 48, 50, 52, 53, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 71, 72	Exceto os itens da coluna abaixo	Todos os itens
2-Pouco	-	-	17, 66, 71, 72	15, 16, 25, 62, 65, 67, 72	3, 4, 5, 8, 13, 14, 20, 24, 25, 32, 38, 39, 40, 41, 44, 46, 47, 63	1, 2, 7, 9, 10, 11, 12, 18, 19, 21, 22, 23, 27, 28, 31, 33, 34, 36, 42, 43, 45, 49, 51, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 68, 69	37, 42, 70	-
3- Moderado	-	17, 65, 66, 67, 71, 72	15, 16, 25, 47, 62, 63, 65, 67	3, 4, 5, 8, 13, 14, 20, 24, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 46, 47, 63, 64	1, 2, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 18, 19, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 31, 33, 34, 35, 36, 42, 43, 45, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 68, 69	37, 51, 70, 73	-	-
4-Muito	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 68, 69, 70, 73.			1, 2, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 18, 19, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 31, 35, 36, 37, 43, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 68, 69, 70, 73.	37, 51, 70, 73.	-	-	-

A interpretação de um paciente posicionado na escala por meio do valor estimado da sua qualidade de vida global é feita em relação ao nível em que ele se encontra. Com base na descrição dos itens, os níveis da escala podem ser definidos da seguinte forma:

### **Nível 1**

Os pacientes posicionados neste nível provavelmente apresentam muita dificuldade de fazer grandes esforços, caminhadas longas, caminhadas curtas, atividades diárias, atividades de divertimento ou lazer, concentração e possuem problemas para dormir. A dor interfere nas atividades diárias. Passam muito tempo numa cama ou cadeira. Precisam de muito repouso e muita ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro. Sentem muita fraqueza, cansaço, nervosismo, preocupação, irritação, dor, tosse, falta de ar, falta de apetite e apresentam estado muito deprimido. Sentem muita dor na boca, mandíbula, garganta e muita sensibilidade na boca. Apresentam muitos problemas nos dentes e muitos problemas causados pela perda dos dentes. Apresentam boca muito seca, saliva com consistência muito pegajosa e inchaço no pescoço. Apresentam muita dificuldade de abrir a boca, mastigar, se alimentar, sentir cheiros, o sabor dos alimentos e prazer nas refeições, muita dificuldade de engolir líquidos, alimentos pastosos e alimentos sólidos. E ao engolir, existe muita chance de engasgo. Sentem muita dificuldade de se alimentar na frente de familiares e outras pessoas, de falar ao telefone, em lugares barulhentos, claramente, lugares públicos e com outras pessoas. Apresentam muita preocupação com o peso muito baixo, aparência, muita insatisfação com corpo e muita dificuldade de ir a lugares públicos. Fisicamente não se sentem atraentes devido à doença ou tratamento, não tem interesse e prazer sexual. A condição física ou tratamento médico tem interferido muito na vida familiar, atividades sociais e dificuldades financeiras. E ficam muito preocupados com os exames médicos e a saúde no futuro. Sentem moderada prisão de ventre, náuseas, diarreia e rouquidão. Apresentam moderados problemas de pele como coceira, pele seca, cor, erupção cutânea e cicatrização de feridas. Sentem moderada sensibilidade nas mãos ou nos pés e dores nos ombros. E moderada dificuldade de levantar os braços ou movê-los para os lados e de se lembrar das coisas. No estudo realizado, 2,54 % dos pacientes antes do tratamento, 4,12% dos pacientes pós-tratamento, 2,25% dos pacientes 3 meses após o tratamento, 4,96% dos pacientes 6 meses após o tratamento, 2,91% dos pacientes 9 meses após o tratamento, 3,64 % dos pacientes com mais de um ano de tratamento estavam neste nível.

## Nível 2

Os pacientes posicionados neste nível provavelmente apresentam muita dificuldade de fazer grandes esforços, caminhadas longas, atividades diárias, atividades de divertimento ou lazer e também possuem problemas para dormir. A dor interfere muito nas atividades diárias. Precisam de muito repouso. Sentem muita fraqueza, dor, cansaço, nervosismo, preocupação e irritação. Sentem dor na boca. Apresentam saliva com consistência muito pegajosa e muita dificuldade de se alimentar, sentir o sabor dos alimentos e prazer nas refeições, muita dificuldade de engolir líquidos, alimentos pastosos e alimentos sólidos. Sentem muita dificuldade de se alimentar na frente de familiares e outras pessoas, de falar ao telefone, em lugares barulhentos, lugares públicos e com outras pessoas. Apresentam muita preocupação com o peso muito baixo, aparência, muita insatisfação com corpo e muita dificuldade de ir a lugares públicos. Fisicamente não se sentem atraentes devido à doença ou tratamento, não têm interesse e prazer sexual. A condição física ou tratamento médico tem interferido muito na vida familiar, atividades sociais e dificuldades financeiras. Ficam muito preocupados com os resultados dos exames médicos e com a saúde no futuro. Apresentam moderada dificuldade em fazer caminhadas curtas, se concentrar, sentir cheiros e abrir boca. Ficam moderado tempo numa cama ou cadeira e precisam de moderada ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou ir ao banheiro. Sentem moderadas náuseas, tosse, rouquidão, e depressão, falta de apetite e ar. Sentem moderadas dores na mandíbula, garganta e ombros, sensibilidade na boca, inchaço no pescoço, além de engasgo ao engolir. Apresentam moderados problemas de dentes e moderados problemas por causa da perda de alguns dentes. Apresentam pouca ocorrência de vômito e prisão de ventre. Apresentam pouca dificuldade em levantar os braços ou movê-los para os lados, de lembrar-se das coisas e pouca sensibilidade nas mãos ou nos pés. Apresentam poucos problemas de pele como mudança de cor, coceira e pele seca. E não apresentam diarreia, erupção cutânea e problemas com a cicatrização de feridas. No estudo realizado, 12,57 % dos pacientes antes do tratamento, 22,68% dos pacientes pós-tratamento, 11,24% dos pacientes 3 meses após o tratamento, 9,22% dos pacientes 6 meses após o tratamento, 16,50% dos pacientes 9 meses após o tratamento, 8,48 % dos pacientes com mais de um ano de tratamento estavam neste nível.

## Nível 3

Os pacientes posicionados neste nível provavelmente apresentam muita dificuldade de se alimentar, mastigar e engolir alimentos sólidos. E estão muito preocupados com a saúde no futuro. Apresentam moderada dificuldade de fazer grandes esforços, caminhadas longas, atividades diárias, atividades de divertimento ou

lazer e moderados problemas para dormir. A dor interfere moderadamente nas atividades diárias. Precisam de moderado repouso. Sentem moderada fraqueza, dor, cansaço, nervosismo, preocupação e irritação. Sentem dor moderada na boca e garganta e sensibilidade na boca. Apresentam moderado inchaço no pescoço, saliva com consistência pegajosa, boca seca e moderada dificuldade de se alimentar, sentir o sabor dos alimentos e prazer nas refeições e moderada dificuldade de engolir líquidos e alimentos pastosos. Sentem moderada dificuldade de se alimentar na frente de familiares e outras pessoas, de falar ao telefone, em lugares barulhentos, ir a lugares públicos, claramente e com outras pessoas. Apresentam moderada preocupação com o peso muito baixo, aparência, moderada insatisfação com corpo e fisicamente moderadamente menos atraentes devido a doença ou tratamento. Sentem moderado interesse e prazer sexual. A condição física ou tratamento médico tem interferido moderadamente na vida familiar, atividades sociais e dificuldades financeiras. Ficam moderadamente preocupados com os resultados dos exames médicos. Apresentam pouca dificuldade de fazer caminhadas curtas, abrir bem a boca, sentir cheiros e ter concentração, lembrar-se das coisas e ficam pouco tempo numa cama ou cadeira. Sentem pouca falta de apetite, falta de ar, enjoo e depressão. Apresentam pouco engasgo, dores nos ombros e mandíbula, rouquidão, tosse, problemas nos dentes e problemas por causa da perda de alguns dentes. E precisam de pouca ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar banheiro. Não apresentam vômito, prisão de ventre, diarreia, dificuldades em levantar os braços ou movê-los para os lados, sensibilidade nas mãos ou nos pés e problemas de pele como coceira, pele seca, cor, erupção cutânea e cicatrização de feridas. No estudo realizado, 33,62 % dos pacientes antes do tratamento, 39,18% dos pacientes pós-tratamento, 38,20% dos pacientes 3 meses após o tratamento, 35,46% dos pacientes 6 meses após o tratamento, 29,13% dos pacientes 9 meses após o tratamento, 32,12 % dos pacientes com mais de um ano de tratamento estavam neste nível.

#### **Nível 4**

Os pacientes posicionados neste nível provavelmente apresentam moderada dificuldade de se alimentar, mastigar, engolir alimentos sólidos e se preocupam moderadamente com a saúde no futuro. Apresentam pouca dificuldade em fazer grandes esforços, caminhada longa, atividades de divertimento e lazer, poucos problemas para dormir e pouco repouso. A dor interfere pouco nas atividades diárias. Sentem pouco nervosismo, dor, preocupação, irritação, cansaço, fraqueza, boca seca, saliva com consistência pegajosa, dor na boca e garganta. Apresentam pouca dificuldade de engolir alimentos pastosos, de sentir o sabor dos alimentos e ter prazer nas refeições. Sentem pouca dificuldade de falar ao telefone, em lugares barulhentos, claramente, com outras pessoas e em ir a lugares públicos. Apresentam pouca preocupação com o peso muito baixo, se sentem fisicamente um pouco menos atraentes devido à doença ou tratamento e têm interesse e prazer sexual. Ficam pouco preocupados com os resultados de exames médicos e a condição física ou tratamento

médico tem interferido pouco nas atividades sociais e dificuldades financeiras. Não apresentam dificuldade de caminhadas curtas, atividades diárias, concentração, de se lembrar das coisas, sentir cheiros, levantar os braços ou movê-los para os lados, abrir bem a boca e precisam de pouca ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro. Não ficam muito tempo numa cama ou cadeira e não apresentam estado deprimido. Não sentem dor, fraqueza, cansaço, sensibilidade nas mãos ou nos pés, nervosismo, preocupação e irritação. Não apresentam falta de ar, tosse, rouquidão, falta de apetite, enjoo, vômito, prisão de ventre, diarreia, inchaço no pescoço, dores nos ombros e mandíbula. Não apresentam dificuldade de engolir líquidos e não apresentam engasgo. Não sentem dificuldade de se alimentar na frente de familiares e outras pessoas. Não apresentam problemas com os dentes e nem com as perdas dos dentes. Não apresentam coceira na pele, pele seca, mudança de cor da pele, cicatrização de feridas e erupção cutânea. Não apresentam preocupação com a aparência e insatisfação com corpo. A condição física ou tratamento médico não interfere na vida familiar. No estudo realizado, 36,44 % dos pacientes antes do tratamento, 29,90% dos pacientes pós-tratamento, 40,45% dos pacientes 3 meses após o tratamento, 34,75% dos pacientes 6 meses após o tratamento, 34,95% dos pacientes 9 meses após o tratamento, 32,73 % dos pacientes com mais de um ano de tratamento estavam neste nível.

#### **Nível 5**

Os pacientes posicionados neste nível provavelmente apresentam pouca dificuldade de engolir alimentos sólidos, pouca boca seca e pouca preocupação com a saúde no futuro. E respondem “não” para os demais itens. No estudo realizado, 12,71 % dos pacientes antes do tratamento, 4,12% dos pacientes pós-tratamento, 7,87% dos pacientes 3 meses após o tratamento, 13,48% dos pacientes 6 meses após o tratamento, 14,56% dos pacientes 9 meses após o tratamento, 19,39 % dos pacientes com mais de um ano de tratamento estavam neste nível.

#### **Nível 6**

A partir deste nível os pacientes deixam de apresentar dificuldade de engolir alimentos sólidos, ter boca seca e preocupação com a saúde no futuro. No estudo realizado, 2,12 % dos pacientes antes do tratamento, 0,00% dos pacientes pós-tratamento, 0,00% dos pacientes 3 meses após o tratamento, 2,13% dos pacientes 6 meses após o tratamento, 1,94% dos pacientes 9 meses após o tratamento, 3,64 % dos pacientes com mais de um ano de tratamento estavam neste nível.

## 6.7 Apêndice 2: Resultados das análises preliminares

Os resultados das análises realizadas no R para verificar se os critérios necessários para o modelo de regressão linear foram respeitados estão representados na figura 8.

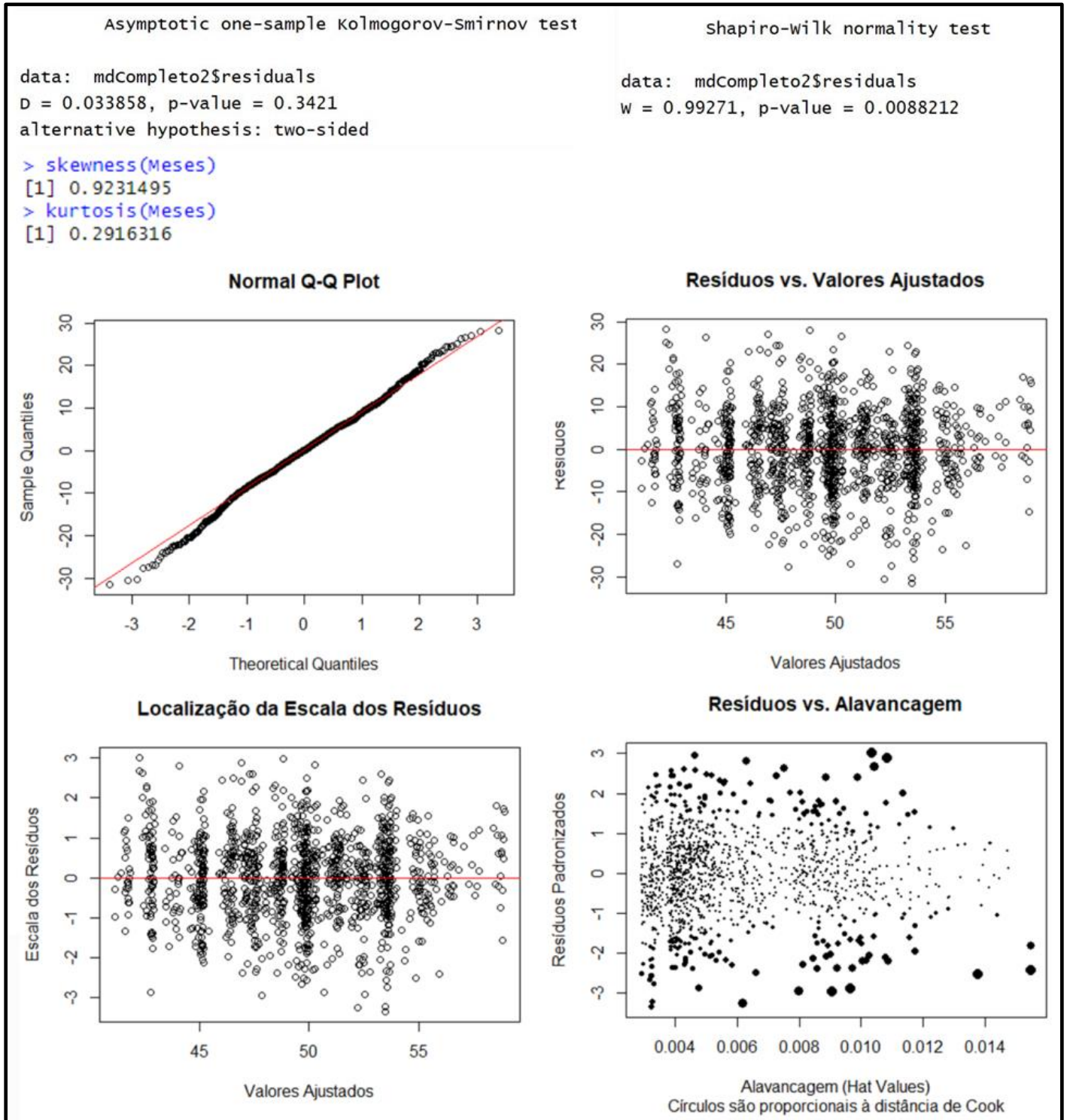


Figura 8 Resultados das análises preliminares usadas para verificar os critérios necessários para o modelo de regressão linear

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta tese, avaliamos o impacto de desfechos relacionados ao tratamento na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com câncer de cabeça e pescoço que foram submetidos a diferentes combinações de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Essa avaliação foi realizada com dois estudos. Em um deles, foram determinados os principais fatores que influenciam a QVRS dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. E no outro foram investigados os efeitos das características do paciente, da doença e do tratamento na QVRS global do paciente. Detalhes adicionais acerca das características dos dados coletados são apresentados no Anexo 1.

Destaca-se, no presente trabalho, o ineditismo do desenvolvimento de um escore para medir a qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço utilizando a Teoria da Resposta ao Item (TRI) e um grande número de participantes. A aplicação da TRI permitiu uma análise mais detalhada das respostas aos questionários, dado que essa abordagem inclui a calibração de cada item considerando as especificidades da condição de saúde dos respondentes [147]. Dessa forma, foram geradas curvas características que revelaram a utilidade de cada item em diferentes níveis de qualidade de vida. Essa abordagem, portanto, proporcionou uma medição mais precisa da qualidade de vida global, refinando a avaliação e, conseqüentemente, facilitando a compreensão do impacto do tratamento na vida dos pacientes.

No entanto, a abrangência dos questionários utilizados neste estudo, concentrada nos sintomas físicos, psicológicos e sociais, não é completa. Embora a espiritualidade possa influenciar significativamente a qualidade de vida [148], ela não é explicitamente abordada nos módulos do EORTC. A espiritualidade, por ser um aspecto mais subjetivo e pessoal, é mais difícil de quantificar, mas há instrumentos de avaliação da qualidade de vida, como o FACIT-Sp, que foram desenvolvidos especificamente para incluir a dimensão espiritual [149].

Ainda que essa dimensão não tenha sido contemplada de forma específica, o primeiro estudo, apresentado no capítulo 5, revela que problemas relacionados às atividades diárias e à fala são os principais fatores que afetam a QVRS. O segundo (capítulo 6) demonstra que a IMRT oferece uma melhor QVRS em comparação com o 3DCRT e o 2DRT, com o último apresentando os piores resultados. O modelo final obtido nesse segundo estudo também indica que o tabagismo, idade superior a 50 anos, doença com estadiamento III ou IV e localizadas na cavidade oral tendem a gerar pior QVRS.

Esse modelo ilustra a consistência interna da presente tese, pois, além do tabagismo ser um conhecido fator de risco para o desenvolvimento de CCP, ele pode afetar negativamente a resposta ao tratamento e a recuperação pós-tratamento, exacerbando os efeitos colaterais. O tabagismo pode agravar condições como

mucosite e xerostomia, impactando diretamente a QV do paciente [150,151]. Além disso, pacientes mais velhos, especialmente aqueles com mais de 50 anos, podem enfrentar desafios adicionais no tratamento do câncer de cabeça e pescoço. Isso inclui uma capacidade diminuída de recuperação e adaptação ao tratamento, bem como a presença de comorbidades relacionadas à idade. Esses fatores podem contribuir para uma redução na QV [152,153]. E, ainda, pacientes com CCP em estágios avançados enfrentam tratamentos mais agressivos e muitas vezes têm tumores maiores e mais invasivos. Esses fatores podem levar a efeitos colaterais mais severos, como problemas de deglutição e fala, dor e estético, todos impactando negativamente a QV [153,155]. Por fim, cânceres localizados na cavidade oral podem impactar significativamente funções essenciais como mastigação, deglutição e fala. Os tratamentos para esses cânceres podem causar disfunções significativas nessas áreas, além de alterações estéticas, afetando a autoestima e o bem-estar psicológico do paciente [156,157].

Neste trabalho, também foi observado que os pacientes geralmente apresentam uma diminuição na QVRS logo após o tratamento, independentemente da técnica de RT utilizada. No entanto, há uma tendência de recuperação da QVRS ao longo do tempo, geralmente retornando aos valores pré-tratamento em cerca de 12 meses. Esse padrão ressalta a natureza dinâmica da QVRS e a necessidade de avaliação e suporte contínuos.

A presente tese evidencia a influência significativa do status socioeconômico dos pacientes em seus resultados de saúde. Foi observado que pacientes de classes socioeconômicas mais baixas frequentemente apresentam diagnóstico em estágios mais avançados da doença, o que pode estar relacionado a fatores como baixo nível educacional e acesso limitado aos serviços de saúde, além de hábitos prejudiciais à saúde, como o tabagismo.

Os dados coletados sugerem que esses pacientes têm acesso limitado a tecnologias avançadas de tratamento, como a IMRT. A análise realizada indica que isso não apenas afeta negativamente a QVRS, mas, possivelmente, também a sobrevida global (SG). O grupo de pacientes submetidos a essa modalidade de radioterapia teve uma frequência menor de interrupções no tratamento e as interrupções na radioterapia de câncer de cabeça e pescoço podem ter um impacto significativo na SG, especialmente em casos de tumores de rápido crescimento [158]. Para tumores desse tipo, um estudo clínico destacou que um prolongamento de dois dias no tratamento de tumores laríngeos ao longo de quatro semanas teve um impacto significativo nos resultados [159]. Portanto, medidas preventivas e de compensação são essenciais para minimizar esse problema. Essas observações sugerem que há alta relevância em considerar, no Brasil, onde há recursos limitados e grandes desigualdades socioeconômicas, o contexto socioeconômico ao planejar o tratamento de pacientes com CCP.

Em conclusão, os achados desta tese enfatizam a necessidade de uma abordagem holística no tratamento do câncer de cabeça e pescoço, que considere a necessidade de adaptar e evoluir as estratégias de tratamento para não apenas prolongar a sobrevida, mas também para melhorar a qualidade dessa sobrevida, ponderando o contexto socioeconômico dos pacientes. A escolha da técnica de radioterapia tem implicações diretas na QVRS e, possivelmente, na SG. O acesso equitativo a tratamentos avançados é fundamental para melhorar os resultados em saúde. Além disso, a recuperação da QVRS após o tratamento requer suporte contínuo e monitoramento a longo prazo. Os estudos apresentados fornecem evidências para subsidiar decisões clínicas e políticas de saúde e reforçam a necessidade de melhorar o acesso e a qualidade dos tratamentos de radioterapia e dos cuidados aos pacientes com câncer de cabeça e pescoço no Brasil.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Sung, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.
2. Gormley, Mark et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *British Dental Journal*, v. 233, n. 9, p. 780-786, 2022.
3. Miranda-Filho, Adalberto; Bray, Freddie. Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth. *Oral oncology*, v. 102, p. 104551, 2020.
4. Bosetti, Cristina et al. Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality. *International journal of cancer*, v. 147, n. 4, p. 1040-1049, 2020.
5. Martelli, Alison José et al. Revaluation of the treatment of head and neck cancer in Brazil during the COVID-19 pandemic-phase 2. *Oral Oncology*, v. 123, p. 105600, 2021.
6. De Oliveira Santos, Marcella et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 69, n. 1, 2023.
7. Hashibe, Mia et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, v. 18, n. 2, p. 541-550, 2009.
8. Lubin, Jay H. et al. An examination of male and female odds ratios by BMI, cigarette smoking, and alcohol consumption for cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx in pooled data from 15 case-control studies. *Cancer causes & control*, v. 22, p. 1217-1231, 2011.
9. Hashibe, Mia et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 99, n. 10, p. 777-789, 2007.
10. Gormley, Mark et al. A multivariable Mendelian randomization analysis investigating smoking and alcohol consumption in oral and oropharyngeal cancer. *Nature Communications*, v. 11, n. 1, p. 6071, 2020.
11. R. L. K. D. M. a. A. J. Siegel, "Cancer statistics, 2019," *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 69.1, pp. 7-34, 2019.
12. B. A. Murphy, "Late treatment effects: reframing the questions.," *The Lancet Oncology*, vol. 10.6, pp. 530-531, 2009.
13. Group W. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research* 1993; 2: 153-9..
14. U. e. a. Tschiesner, "Content comparison of quality of life questionnaires used in head and neck cancer based on the international classification of functioning, disability and health: a systematic review," *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 265, n° 6, pp. 627-637, 2008.
15. "The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization," *Social science & medicine* (1982)., vol. 41, n° 10, pp. 1403-9, 1995.
16. Z. C. Seidl EM, "Quality of life and health: conceptual and methodological issues. [Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos.]," *Cadernos de saúde pública*, vol. 20, n° 2, pp. 580-8, 2004.

17. K. P. Devlin NJ, "The development of new research methods for the valuation of EQ-5D-5L," *Health economics in prevention and care*, Vols. %1 de %2 Suppl 1:S1-3, p. 14, 2013.
18. M. A. L. J. B. J. C. D. A. D. e. a. Chamlin SL, "Development and Validation of a Quality-of-Life Instrument for Infantile Hemangiomas.," *The Journal of investigative dermatology*, vol. 135, nº 6, pp. 1533-9, 2015.
19. M. R. W. B. R. S. K. S. K. M. e. a. Szymanski KM, "QUALity of Life Assessment in Spina bifida for Adults (QUALAS-A): development and international validation of a novel health-related quality of life instrument," *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, vol. 24, nº 10, pp. 2355-64, 2015.
20. N. Aronson, S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, N. Duez, A. Filiberti, H. Flechtner, S. Fleishman e J. de Haes, "The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology," vol. 85, p. 365–76, 1993.
21. K. Bjordal, E. Hammerlid, M. Ahlner-Elmqvist, A. de Graeff, M. Boysen, J. Evensen, A. Björklund, J. de Leeuw, P. Fayers, M. Jannert, T. Westin e S. Kaasa, "Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the EORTC H&N35," *J Clin Oncol*, vol. 17, p. 1008–19, 1999.
22. A. J. B. I. B. A. C. W. G. R. e. a. Singer S, "Quality of life in patients with head and neck cancer receiving targeted or multimodal therapy--update of the EORTC QLQ-H&N35, Phase I," *Head & neck*, vol. 35, nº 9, pp. 1331-8, 2013.
23. P. L. L. M. P. V. B. E. Heutte N, "Quality of life tools in head and neck oncology," *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, vol. 131, nº 1, pp. 33-47, 2014.
24. L. J. R. J. Klein J, "Health related quality of life in head and neck cancer treated with radiation therapy with or without chemotherapy: a systematic review," *Oral oncology*, vol. 50, nº 4, pp. 254-62, 2014.
25. S. Singer, J. Arraras, W. Chie, S. Fisher, R. Galalae, E. Hammerlid, O. Nicolatou-Galitis, C. Schmalz, I. Verdonck-de Leeuw, E. Gamper, J. Keszte e D. Hofmeister, "Performance of the EORTC questionnaire for the assessment of quality of life in head and neck cancer patients EORTC QLQ-H&N 35. A methodological review," *Qual Life Res*, vol. 22, pp. 1927-41, 2013.
26. S. e. a. Singer, "Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N Module, Phase III," *Head & neck*, vol. 37, nº 9, pp. 1358-1367, 2015.
27. Mody, Mayur D. et al. Head and neck cancer. *The Lancet*, v. 398, n. 10318, p. 2289-2299, 2021.
28. Furness, Susan et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4, 2011.
29. Lacas, Benjamin et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiotherapy and Oncology*, v. 156, p. 281-293, 2021.
30. Santos, Marcos et al. *Diretrizes oncológicas*. 2019.
31. Ojo, Bukola et al. A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments. *Oral oncology*, v. 48, n. 10, p. 923-937, 2012.
32. Rathod, Shrinivas et al. A systematic review of quality of life in head and neck cancer treated with surgery with or without adjuvant treatment. *Oral oncology*, v. 51, n. 10, p. 888-900, 2015.

33. Klein, Jonathan; Livergant, Jonathan; Ringhash, Jolie. Health related quality of life in head and neck cancer treated with radiation therapy with or without chemotherapy: a systematic review. *Oral oncology*, v. 50, n. 4, p. 254-262, 2014.
34. Senchak, Jordan J.; Fang, Carolyn Y.; Bauman, Jessica R. Interventions to improve quality of life (QOL) and/or mood in patients with head and neck cancer (HNC): A review of the evidence. *Cancers of the head & neck*, v. 4, n. 1, p. 1-11, 2019.
35. Sharma, Yojana; Mishra, Girish; Parikh, Vibhuti. Quality of life in head and neck cancer patients. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, v. 71, p. 927-932, 2019.
36. De Araújo Gomes, Elâine Patrícia Alves et al. Head and neck cancer patients' quality of life: analysis of three instruments. *Journal of Dentistry*, v. 21, n. 1, p. 31, 2020.
37. Murphy, Barbara A. et al. Quality of life research in head and neck cancer: a review of the current state of the science. *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 62, n. 3, p. 251-267, 2007.
38. Paiva CE, Carneseca EC, Barroso EM, et al. Further evaluation of the EORTC QLQ-C30 psychometric properties in a large Brazilian cancer patient cohort as a function of their educational status. *Support Care Cancer* 2014; 22(8): 2151–60.
39. Singer S, Amdal CD, Hammerlid E, et al. International validation of the revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: Phase IV. *Head Neck* 2019; 41(6): 1725–37.
40. D'Antonio, Linda L. et al. Quality of life and functional status measures in patients with head and neck cancer. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, v. 122, n. 5, p. 482-487, 1996.
41. Cella, David F. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*, v. 11, n. 3, p. 570-579, 1993.
42. Hassan, Sammy J.; Weymuller, Ernest A. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. *Head & neck*, v. 15, n. 6, p. 485-496, 1993.
43. Murphy, Barbara A. et al. Quality of life research in head and neck cancer: a review of the current state of the science. *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 62, n. 3, p. 251-267, 2007.
44. ViciniI, Lorena. *Análise multivariada: da teoria à prática*. 2005.
45. Tabachnick, Barbara G.; Fidell, Linda S.; Ullman, Jodie B. *Using multivariate statistics*. Boston, MA: pearson, 2013.
46. Gorsuch, Richard L. *Factor analysis: Classic edition*. Routledge, 2014.
47. AN, Xinming; Yung, Yiu-Fai. *Item response theory: What it is and how you can use the IRT procedure to apply it*. SAS Institute Inc, v. 10, n. 4, p. 364-2014, 2014.
48. Embretson, S.; Reise, S. P. *Item Response Theory for Psychologists*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Inc. Publishers, 2000.
49. Almeida, L. S.; Pasquali, L. *Teoria e métodos de medida em Ciências do Comportamento*. 1996.
50. De Andrade, Dalton Francisco; Tavares, Heliton Ribeiro; Da Cunha Valle, Raquel. *Teoria da Resposta ao Item*
51. Murphy BA. Late treatment effects: Reframing the questions. *The Lancet Oncology* 2009; 6(10): 530–1.

52. van der Laan HP, Van den Bosch L, Schuit E, Steenbakkens R, van der Schaaf A, Langendijk JA. Impact of radiation-induced toxicities on quality of life of patients treated for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2021; 160: 47–53.
53. List MA, Stracks J, Colangelo L, et al. How Do head and neck cancer patients prioritize treatment outcomes before initiating treatment? *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 877–84.
54. List MA, Rutherford JL, Stracks J, et al. Prioritizing treatment outcomes: head and neck cancer patients versus nonpatients. *Head Neck* 2004; 26(2): 163–70.
55. Sayed SI, Elmiyeh B, Rhys-Evans P, 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.
56. Paiva CE, Carnesecca EC, Barroso EM, et al. Further evaluation of the EORTC QLQ-C30 psychometric properties in a large Brazilian cancer patient cohort as a function of their educational status. *Support Care Cancer* 2014; 22(8): 2151–60.
57. Singer S, Amdal CD, Hammerlid E, et al. International validation of the revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: Phase IV. *Head Neck* 2019; 41(6): 1725–37.
58. Revelle W. *psych: Procedures for psychological, psychometric, and personality research*. Northwestern University, Evanston, Illinois 2014; 165: 1–10.
59. Adoga AA, Kokong DD, Ma'an ND, Mugu JG, Mgbachi CJ, Dauda AM. The predictive factors of primary head and neck cancer stage at presentation and survival in a developing nation's tertiary hospital. *SAGE Open Medicine* 2018; 6: 2050312118792416.
60. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24(3): 491–508.
61. Mariz B, Kowalski LP, William WN, Jr., et al. Global prevalence of human papillomavirus-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma following the ASCO guidelines: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 156: 103116.
62. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(4): 243–74.
63. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(10): 597–609.
64. Rogers LQ, Courneya KS, Robbins KT, et al. Physical activity and quality of life in head and neck cancer survivors. *Supportive Care in Cancer* 2006; 14(10): 1012–9.
65. Simon AM, Zittoun R. Fatigue in cancer patients. *Curr Opin Oncol* 1999; 11(4): 244–9.
66. Jereczek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(3): 317–25.
67. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2007; 34(1): 40–7.
68. Weaver KE, Forsythe LP, Reeve BB, et al. Mental and physical health-related quality of life among U.S. cancer survivors: population estimates from the 2010 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(11): 2108–17.

69. Sammut L, Fraser LR, Ward MJ, Singh T, Patel NN. Participation in sport and physical activity in head and neck cancer survivors: associations with quality of life. *Clin Otolaryngol* 2016; 41(3): 241–8.
70. van Nieuwenhuizen AJ, Buffart LM, van Uden-Kraan CF, et al. Patient-reported physical activity and the association with health-related quality of life in head and neck cancer survivors. *Support Care Cancer* 2018; 26(4): 1087–95.
71. Capozzi LC, Nishimura KC, McNeely ML, Lau H, Culos-Reed SN. The impact of physical activity on health-related fitness and quality of life for patients with head and neck cancer: A systematic review. *Br J Sports Med* 2016; 50(6): 325–38.
72. Devlin EJ, Denson LA, Whitford HS. Cancer Treatment Side Effects: A Meta-analysis of the Relationship Between Response Expectancies and Experience. *J Pain Symptom Manage* 2017; 54(2): 245–58 e2.
73. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ* 2001; 322(7296): 1240–3.
74. Tversky A, Kahneman D. The framing of decisions and the psychology of choice. *Science* 1981; 211(4481): 453–8.
75. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, Mustian K, Okunieff P, Bole CW. Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer. *Cancer* 2005; 104(8): 1772–8.
76. Jereczek-Fossa BA, Santoro L, Alterio D, et al. Fatigue during head-and-neck radiotherapy: prospective study on 117 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 403–15.
77. Cheville AL, Beck LA, Petersen TL, Marks RS, Gamble GL. The detection and treatment of cancer-related functional problems in an outpatient setting. *Support Care Cancer* 2009; 17(1): 61–7.
78. Bossi P, Di Pede P, Guglielmo M, et al. Prevalence of fatigue in head and neck cancer survivors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019; 128(5): 413–9.
79. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin Hematol* 1997; 34(3 Suppl 2): 4–12.
80. Campos M, Hassan B, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: A practical review. *Annals of Oncology* 2011; 22(6): 1273–9.
81. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: An American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; 32(17): 1840–50.
82. Murphy BA, Deng J. Advances in Supportive Care for Late Effects of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(29): 3314–21.
83. Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue and radiotherapy: (B) experience in patients 9 months following treatment. *Br J Cancer* 1998; 78(7): 907–12.
84. Schwartz AL, Nail LM, Chen S, et al. Fatigue patterns observed in patients receiving chemotherapy and radiotherapy. *Cancer Invest* 2000; 18(1): 11–9.
85. Rogers LQ, Courneya KS, Robbins KT, et al. Factors associated with fatigue, sleep, and cognitive function among patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2008; 30(10): 1310–7.

86. Carnaby-Mann G, Crary MA, Schmalfuss I, Amdur R. "Pharyngocise": randomized controlled trial of preventative exercises to maintain muscle structure and swallowing function during head-and-neck chemoradiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 2012; 83(1): 210–9.
87. Dwivedi RC, Kazi RA, Agrawal N, et al. Evaluation of speech outcomes following treatment of oral and oropharyngeal cancers. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(5): 417–24.
88. Yao M, Karnell LH, Funk GF, Lu H, Dornfeld K, Buatti JM. Health-related quality-of-life outcomes following IMRT versus conventional radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 2007; 69(5): 1354–60.
89. Goldenberg M. The Body as Capital. Understanding Brazilian Culture. *VIBRANT-Vibrant Virtual Brazilian Anthropology* 2010; 7(1): 220–38.
90. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010; 18(8): 1039–60.
91. Ilie G, Bradfield J, Moodie L, et al. The role of response-shift in studies assessing quality of life outcomes among cancer patients: A systematic review. *Front Oncol* 2019; 9: 783.
92. Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (9): CD009603.
93. Cousins N, MacAulay F, Lang H, MacGillivray S, Wells M. A systematic review of interventions for eating and drinking problems following treatment for head and neck cancer suggests a need to look beyond swallowing and trismus. *Oral Oncol* 2013; 49(5): 387–400.
94. Roh JL, Kim AY, Cho MJ. Xerostomia following radiotherapy of the head and neck affects vocal function. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 3016–23.
95. Bruns F, Buntzel J, Mucke R, Schonekaes K, Kisters K, Micke O. Selenium in the treatment of head and neck lymphedema. *Med Princ Pract* 2004; 13(4): 185–90.
96. Zimmermann T, Leonhardt H, Kersting S, Albrecht S, Range U, Eckelt U. Reduction of postoperative lymphedema after oral tumor surgery with sodium selenite. *Biol Trace Elem Res* 2005; 106(3): 193–203.
97. Bottomley A, Pe M, Sloan J, et al. Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: A start in setting international standards. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): e510–e4.
98. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *Adv Ther* 2018; 35(11): 1763–74.
99. Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: From where have we come and where are we going? *J Clin Epidemiol* 1999;52:355-363.
100. Beitz J, Gnecco C, Justice R. Quality-of-life end points in cancer clinical trials: The US Food and Drug Administration perspective. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;7-9.
101. Marquis P, Caron M, Emery M-P, Scott J, Arnould B, Acquadro C. The role of health-related quality of life data in the drug approval processes in the US and Europe: A review of guidance documents and authorizations of medicinal products from 2006 to 2010. *Pharmaceutical Medicine* 2011;25:147-160.

102. Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassisi NJ. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: An analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:25-36.
103. Hess CB, Chen AM. Global and health-related quality of life after intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:1469-1477.
104. Scott-Brown M, Miah A, Harrington K, Nutting C. Evidence-based review: Quality of life following head and neck intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010;97:249-257.
105. Singer S, Araujo C, Arraras JI, Baumann I, et al. Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N Module, Phase III. *Head Neck* 2015;37:1358-1367.
106. Travis LB, Ng AK, Allan JM, et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:357-370.
107. Atun R, Jaffray DA, Barton MB, et al. Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol* 2015;16:1153-1186.
108. de Araújo LP, de Sa´ NM, de Moraes Atty AT. Necessidades Atuais de Radioterapia no SUS e Estimativas para o Ano de 2030. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2016;62:35-42.
109. Glas CA, Geerlings H, van de Laar MA, Taal E. Analysis of longitudinal randomized clinical trials using item response models. *Con- temp Clin Trials* 2009;30:158-170.
110. Barbieri A, Anota A, Conroy T, et al. Applying the longitudinal model from item response theory to assess health-related quality of life in the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *Med Decis Making* 2016; 36:615-628.
111. Tabachnick BG, Fidell LS, Ullman JB. *Using Multivariate Statistics*. Boston, MA: Pearson; 2007.
112. Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Intern J Can* 2017;140:1968-1975.
113. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: A guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab* 2012;10:486-489.
114. Agarwal AK, Sethi A, Sareen D, Dhingra S. Treatment delay in oral and oropharyngeal cancer in our population: The role of socio-economic factors and health-seeking behaviour. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;63:145-150.
115. Singer S, Langendijk J, Yaron N. Assessing and improving quality of life in patients with head and neck cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013.
116. 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;122:1789-1795.
117. Hunter KU, Schipper M, Feng FY, et al. Toxicities affecting quality of life after chemo-IMRT of oropharyngeal cancer: Prospective study of patient-reported, observer-rated, and objective outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:935-940.
118. Pow E, Kwong D, McMillan A, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 981-991.

119. Kam M, Leung S, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 4873-4879.
120. Peng G, Wang T, Yang K-Y, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012;104: 286-293.
121. Tribius S, Bergelt C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: Is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treatment Reviews* 2011;37:511-519.
122. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, 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;12:127-136.
123. Gupta T, Agarwal J, Jain S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2012;104:343-348.
124. Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, et al. Quality of life (QoL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized. *Oral Oncol* 2013;49:634-642.
125. Santos MA, Viegas CM, Servidoni RA, Barros MH, Pinel MI, Araujo CM. Timing of radiation in children with medulloblastoma/PNET. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:416-422.
126. Ringash J. Quality of life in head and neck cancer: Where we are, and where we are going. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:662-666.
127. Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66: 975-980.
128. Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014;110:9-15.
129. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP. Submandibular gland-sparing intensity-modulated radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2014;37:514-516.
130. Maurer J, Hipp M, Schafer C, Kolbl O. Dysphagia. Impact on quality of life after radio(chemo)therapy of head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2011;187:744-749.
131. Scarantino C, LeVeque F, Swann RS, et al. Effect of pilocarpine during radiation therapy: Results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. *J Support Oncol* 2006;4:252-258.
132. Tribius S, Meyer MS, Pflug C, et al. Socioeconomic status and quality of life in patients with locally advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2018;194:737-749.
133. Tversky A, Kahneman D. *Judgment Under Uncertainty: Heuristics and Biases*, 185. New York: Science; 1974;1124-1131.
134. Gershon R, Cella D, Dineen K, Rosenbloom S, Peterman A, Lai J-S. Item response theory and health-related quality of life in cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2003;3:783-791.

135. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: Prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18:1039-1060.
136. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992; 25:273-279.
137. Chen M, Jiang GL, Fu XL, et al. The impact of overall treatment time on outcomes in radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;28:11-19.
138. Shaikh T, Handorf EA, Murphy CT, Mehra R, Ridge JA, Galloway TJ. The impact of radiation treatment time on survival in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:967-975.
139. Abrahão R, Perdomo S, Pinto LFR, Nascimento de Carvalho F, Dias FL, de Podestá JRV, et al. Predictors of survival after head and neck squamous cell carcinoma in South America: The InterCHANGE study. *JCO Glob Oncol* 2020;6:486-499.
140. Adoga AA, Kokong DD, Ma'an ND, Mugu JG, Mgbachi CJ, Dauda AM. The predictive factors of primary head and neck cancer stage at presentation and survival in a developing nation's tertiary hospital. *SAGE Open Med* 2018;6:2050312118792416.
141. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: Defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: The ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force ReportdPart I. *Value in Health* 2009;12:1044-1052.
142. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *Adv Ther* 2018;35:1763-1774.
143. Suvarna VR. Real world evidence (RWE): Are we (RWE) ready? *Perspect Clin Res* 2018;9:61-63.
144. De Andrade, Dalton Francisco; Tavares, Heliton Ribeiro; Da Cunha Valle, Raquel. *Teoria da Resposta ao Item: conceitos e aplicações*. ABE, Sao Paulo, 2000.
145. Samejima, Fumiko. Estimation of latent ability using a response pattern of graded scores. *Psychometrika monograph supplement*, 1969.
146. Baker, Frank B. The basics of item response theory. For full text: <http://ericae.net/irt/baker.>, 2001.
147. DE ANDRADE, Dalton Francisco; TAVARES, Heliton Ribeiro; DA CUNHA VALLE, Raquel. *Teoria da Resposta ao Item: conceitos e aplicações*. ABE, Sao Paulo, 2000.
148. WHITFORD, Hayley S.; OLVER, Ian N.; PETERSON, Melissa J. Spirituality as a core domain in the assessment of quality of life in oncology. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*, v. 17, n. 11, p. 1121-1128, 2008.
149. Pereira, Filomena; SANTOS, Célia. Adaptação cultural da Functional Assessment of Chronic ILLness Therapy-Spiritual Well-Being (FACIT-Sp): estudo de validação em doentes oncológicos na fase final de vida. *Cadernos de Saúde*, v. 4, n. 2, p. 37-45, 2011.
150. Chen, A. M., et al. (2011). "Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavorable outcome." *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 79(2): 414-419.

151. Browman, G. P., et al. (1993). "Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer." *New England Journal of Medicine* 328(3): 159-163.
152. Cooper, J. S., et al. (1995). "Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck." *New England Journal of Medicine* 332(11): 712-717.
153. Forastiere, A. A., et al. (2001). "Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer." *New England Journal of Medicine* 345(22): 1593-1600.
154. Cooper, J. S., et al. (1995). "Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck." *New England Journal of Medicine* 332(11): 712-717.
155. Forastiere, A. A., et al. (2001). "Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer." *New England Journal of Medicine* 345(22): 1593-1600.
156. Dziegielewski, P. T., et al. (2013). "Total glossectomy with laryngeal preservation and free flap reconstruction: objective functional outcomes and systematic review of the literature." *Laryngoscope* 123(1): 140-145.
157. Rogers, S. N., et al. (2002). "Quality of life following treatment for oral cancer: a 2-year prospective study." *Oral Oncology* 38(7): 687-693.
158. Higgins, G. et al. *The timely delivery of radical radiotherapy: guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions*. Lond.: R. Coll. Radiol., 2019.
159. Barton, M. B. et al. *The effect of treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer*. *Radiotherapy and Oncology*, v. 23, n. 3, p. 137-143, 1992.

## 9. ANEXO 1

Tabela 13 Número de pacientes tratados em cada modalidade em função do estadiamento.

	I	II	III	IV
<b>Cirurgia</b>	23 (2,5%)	18 (2,0%)	12 (1,3%)	20 (2,2%)
<b>Cirurgia com RT</b>	13 (1,4%)	15 (1,6%)	28 (3,1%)	62 (6,8%)
<b>Cirurgia com quimioterapia</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (0,4%)
<b>Cirurgia com radio-quimioterapia</b>	6 (0,7%)	7 (0,8%)	37 (4,0%)	118 (12,9%)
<b>Radio-quimioterapia</b>	6 (0,7%)	21 (2,3%)	79 (8,6%)	303 (33,0%)
<b>Quimioterapia</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	17 (1,9%)
<b>Radioterapia</b>	26 (2,8%)	20 (2,2%)	20 (2,2%)	61 (6,7%)

Tabela 14 Número de pacientes tratados em cada modalidade em função do sítio da doença.

	Cavidade Oral	Hipofaringe	Laringe	Nasofaringe	Orofaringe	Primário Oculto
<b>Cirurgia</b>	55 (6,0%)	0 (0,0%)	9 (1,0%)	0 (0,0%)	8 (0,9%)	1 (0,1%)
<b>Cirurgia com RT</b>	68 (7,4%)	0 (0,0%)	31 (3,4%)	5 (0,5%)	9 (1,0%)	5 (0,5%)
<b>Cirurgia com quimioterapia</b>	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Cirurgia com radio-quimioterapia</b>	100 (10,9%)	8 (0,9%)	33 (3,6%)	1 (0,1%)	21 (2,3%)	5 (0,5%)
<b>Radio-quimioterapia</b>	93 (10,1%)	46 (5,0%)	74 (8,1%)	31 (3,4%)	159 (17,3%)	6 (0,7%)
<b>Quimioterapia</b>	4 (0,4%)	1 (0,1%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)	10 (1,1%)	0 (0,0%)
<b>Radioterapia</b>	31 (3,4%)	10 (1,1%)	56 (6,1%)	0 (0,0%)	27 (2,9%)	3 (0,3%)

Tabela 15 Número de pacientes em cada sítio da doença em função do estadiamento.

	I	II	III	IV
<b>Cavidade Oral</b>	25 (2,7%)	45 (4,9%)	67 (7,3%)	215 (23,4%)
<b>Hipofaringe</b>	0 (0,0%)	1 (0,1%)	9 (1,0%)	55 (6,0%)
<b>Laringe</b>	40 (4,4%)	18 (2,0%)	55 (6,0%)	94 (10,3%)
<b>Nasofaringe</b>	4 (0,4%)	5 (0,5%)	5 (0,5%)	25 (2,7%)
<b>Orofaringe</b>	5 (0,5%)	12 (1,3%)	38 (4,1%)	179 (19,5%)
<b>Primário Oculto</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (0,3%)	17 (1,9%)

Tabela 16 Comparação das proporções de pacientes do gênero feminino e masculino em cada estadiamento e sítio da doença. Adicionalmente, há a comparação, entre os dois gêneros, da proporção de pacientes que, nos questionários de baseline, responderam sim à pergunta “Mantêm o tabagismo? ”. A tabela também apresenta a comparação entre as médias de idade dos dois grupos.

	Feminino	Masculino	
<b>Total</b>	183	734	
<b>Estadiamento</b>			<b>p</b>
I	18/183 (9,8%)	56/734 (7,6%)	0,407
II	16/183 (8,7%)	65/734 (8,9%)	1,000
III	44/183 (24,0%)	133/734 (18,1%)	0,087
IV	105/183 (57,4%)	480/734 (65,4%)	0,053
<b>Tabagismo</b>			
Sim	33/183 (18,0%)	223/734 (30,4%)	0,001
<b>Idade</b>			
Média ( $\pm$ DP)	61,2 ( $\pm$ 14,2)	60,2 ( $\pm$ 10,9)	0,361
<b>Sítio</b>			
Cavidade Oral	97/183 (53,0%)	255/734 (34,7%)	0,000
Hipofaringe	6/183 (3,3%)	59/734 (8,0%)	0,037
Laringe	28/183 (15,3%)	179/734 (24,4%)	0,010
Nasofaringe	6/183 (3,3%)	33/734 (4,5%)	0,599
Orofaringe	41/183 (22,4%)	193/734 (26,3%)	0,325
Primário Oculto	5/183 (2,7%)	15/734 (2,0%)	0,774

## Factorial Exploration of Health-Related Quality of Life in Brazilian Head-And-Neck Cancer Patients

### ABSTRACT

**Purpose:** Head-and-neck cancer (HNC) significantly impacts patients' health-related quality of life (HRQoL), necessitating research into factors influencing HRQoL for better clinical outcomes. This study aims to identify and hierarchically organize these factors among Brazilian HNC patients, providing a foundation for targeted interventions.

**Methods:** A prospective, multicenter observational study was conducted across 18 Brazilian medical institutions, enrolling patients diagnosed with head and neck squamous cell carcinoma at Stages I to IVB. The European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) and the head and neck cancer-specific module (QLQ-H&N43) were utilized for HRQoL assessments at baseline, post-treatment, and follow-up intervals. Descriptive statistics, parallel factor analysis (PFA), and exploratory factor analysis (EFA) were employed to analyze the data.

**Results:** The study included 917 patients, with a predominant male representation (80%) and an average age of 60 years. The majority of tumors were located in the oral cavity (38%), followed by the oropharynx (26%) and larynx (23%). Most patients were in stage IV of the disease (64%). Treatment modalities varied, with the majority receiving radio-chemotherapy. Fifteen factors were identified as influencing HRQoL, with daily activities and speech-related issues being the most significant. The study's factorial analysis highlighted the complexity of HRQoL impacts, suggesting the need for a multidisciplinary approach to HNC treatment.

**Conclusion:** This study underscores the multifaceted nature of HRQoL impacts on Brazilian HNC patients. It highlights the critical importance of addressing daily activities and speech-related issues to enhance HRQoL. These findings advocate for the integration of patient-reported outcomes in clinical decision-making and the development of targeted supportive care strategies.

### INTRODUCTION

Patients diagnosed with head and neck cancer (HNC) confront a multitude of challenges during their disease trajectory. The evaluation of treatment options, along with the consideration of their expected outcomes, constitutes a task that must be guided by robust evidence. Patient-reported outcomes (PROs) pertaining to quality of life (QoL) emerge as pivotal tools for offering guidance in this clinical context. QoL represents a multifaceted endpoint influenced by both personal and social variables and is officially defined by the World Health Organization as "the individual's perception of his or her position in life in the context of the culture and value systems in which the patient lives and in relation to his or her goals, expectations, standards and

concerns" [1]. In contrast, health-related quality of life (HRQoL) provides a more precise assessment, focusing specifically on the impact of the disease and its treatments on a patient's QoL.

Current therapeutic approaches for HNC patients have made remarkable strides in enhancing disease control and overall survival in recent times. Nonetheless, these advancements are accompanied by treatment-related side effects, the severity of which can vary depending on the chosen therapeutic option and significantly impact patient HRQoL [2, 3]. As a result, the delicate balance between improving survival rates and managing treatment-related toxicity becomes a critical consideration in the decision-making process, with a primary focus on what holds greater importance for the individual patient. Moreover, recognizing the significance that patients attribute to specific HRQoL domains serves as a potent guide for refining supportive care strategies and pursuing novel therapeutic approaches aimed at enhancing the overall HRQoL of HNC patients.

Identifying factors that influence HRQoL is only part of the equation. It is equally crucial to hierarchically prioritize these factors, as this can guide the allocation of efforts and resources, particularly in scenarios where resources are limited. Prior research has attempted to rank HRQoL domains based on patient reports, employing various methodologies. However, these studies have yielded inconsistent results, introducing uncertainty into the decision-making process [3-6]. Therefore, there is a pressing need for further research in this area to establish a consistent body of evidence. This consistency is essential not only for informing decision-making processes for HNC patients but also for guiding healthcare providers in delivering more effective care tailored to the specific needs of this patient population.

This study aimed to establish the factors that exert the most significant influence on HRQoL of HNC patients undergoing treatment in Brazil. To accomplish this, we conducted a prospective, multicenter, real-world data study, utilizing PROs as a valuable source of information.

## **SUBJECTS AND METHODS**

Conducted across 18 Brazilian medical institutions, this prospective, multicenter, observational study was designed to gather comprehensive insights into HNC treatment outcomes. The selection of these institutions was guided by their extensive experience in HNC treatment and a high volume of patient treatments annually. Ethical approval for the study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of the University of Brasília, and similar endorsements were secured from the corresponding ethics committees in all participating institutions. The data collection phase spanned from June 2014 to December 2019, during which all participants willingly provided written informed consent.

This study targeted patients diagnosed with head and neck squamous cell carcinoma at Stages I to IVB, with primary tumors located in the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, nasopharynx, larynx, or those with an unknown primary tumor. Excluded from the study were patients with a history of prior radiation therapy and those presenting with distant metastasis. Treatment protocols adhered to the guidelines established by each participating institution. A range of therapeutic modalities were employed, encompassing surgical procedures, systemic therapies, and radiotherapy. These treatment combinations included surgery followed by radiotherapy, surgery followed by radio-chemotherapy, radio-chemotherapy, and radiation therapy administered as a standalone treatment.

## Data Collection

HRQoL assessments were conducted using the cancer-specific European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQ-C30) questionnaire [7], coupled with a specialized module designed for head and neck cancer patients, the EORTC QLQ-H&N43 [8], which was developed in a cross-cultural context. The questionnaires have been translated into Brazilian Portuguese, validated, and approved by EORTC. Patients participated in face-to-face interviews with healthcare professionals to complete the questionnaires. The assessments took place at various intervals: initially at baseline (prior to the initiation of oncologic treatment), then at the conclusion of treatment (up to one month post-treatment completion), and subsequently at six-month intervals during follow-up visits. The timing of follow-up visits could vary and were often prompted by patient requests, typically associated with worsening symptoms, tumor recurrence, or disease progression.

The EORTC QLQ-C30 contains five functional scales (physical, cognitive, emotional, social, and role), three symptom scales (pain, fatigue, and nausea/vomiting), six single items (dyspnoea, insomnia, loss of appetite, constipation, diarrhoea, and financial difficulties), and a global QoL scale. The EORTC QLQ-H&N43 represents an updated and revised version of the globally utilized EORTC QLQ-H&N35, tailored to assess QoL aspects specific to head and neck cancer (HNC) patients. This comprehensive questionnaire encompasses scales evaluating various domains, including lymphedema, wound healing complications, skin issues, neurological concerns, hearing problems, speech impairments, shoulder difficulties, dental problems, physical and social aspects of contact, body image, anxiety, pain, swallowing difficulties, mouth opening, dry mouth and sticky saliva, sensory issues, coughing, overall illness perception, social eating, pain killers, nutritional supplements, the presence of feeding tubes, and weight loss.

## Analyses

To provide a comprehensive analysis, we initiated descriptive statistics utilizing IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0, to outline patient, disease, and treatment characteristics. In pursuit of identifying inherent relationships among questionnaire variables, we conducted both parallel factor analysis (PFA) and exploratory factor analysis (EFA). The rationale behind employing both PFA and EFA was twofold. PFA was used to determine the number of factors to retain by comparing the actual eigenvalues of the data with those obtained from randomly generated datasets, thus providing a more objective criterion for factor selection. EFA, on the other hand, was utilized to explore the underlying structure without a priori constraints, allowing for the identification of new and potentially unexpected patterns in the data.

Two items from the global quality of life (QoL) scale of the EORTC QLQ-C30 questionnaire were excluded from the analyses, as they posed complex questions devoid of a response format utilizing a 4-point Likert scale. The latent factors were defined through principal axis analysis, employing promax oblique rotation, polychoric correlation matrices, the Kaiser Criterion (eigenvalue  $\geq 1$ ), and a minimum factorial loading threshold of 0.30 for factor extraction.

To assess the internal consistency of the questionnaires, we calculated Cronbach and Split-Half of Guttman alpha coefficients. The appropriateness of our methodology was verified using the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) test and Bartlett's sphericity test. The influence on HRQoL of each factor was evaluated by considering the proportion of variance attributed to the factor following matrix rotation (explained variances), facilitating

discussions regarding which domains of HRQoL deterioration hold the greatest significance for the patient. Our analyses were conducted using the R software, complemented by the Psych [9] package.

To evaluate changes over time in the factors that exert the most significant influence on HRQoL, we conducted the analysis procedure by considering patient reports at various time intervals, including baseline, 6 months, and 12 months following treatment completion.

## RESULTS

Our sample consisted of 917 patients, representing a diverse geographic distribution across all regions of Brazil. Among the participants, 734 were male (80%), while 183 were female (20%), with a mean age of 60 years (ranging from 18 to 98 years). In terms of primary tumor site, 38% of the tumors were located in the oral cavity, 26% in the oropharynx, 23% in the larynx, 7% in the hypopharynx, 4% in the nasopharynx, and 2% had an unknown primary tumor site. Early-stage diagnoses were less common, with 8% of patients in stage I, 9% in stage II, 19% in stage III, and 64% in stage IV. The median follow-up duration was 9 months. Specifically, 312 patients completed the questionnaires at the 6-month post-treatment mark, while 248 patients did so at the 12-month post-treatment interval. Eligible patients began completing baseline questionnaires between June 2014 and December 2019. Table 1 provides a summary of the characteristics of the study population.

In terms of treatment modalities, our patient cohort exhibited a range of approaches. Specifically, 8% of patients underwent surgical intervention exclusively, while 13% received both surgery and radiotherapy. Another 18% of patients underwent surgery combined with chemotherapy, while the majority, comprising 45%, were treated with radio-chemotherapy. An additional 14% of patients received radiotherapy as the sole therapeutic modality (see Table 2). It's worth noting that the data pertaining to patients who underwent chemotherapy alone (2%) and those who received surgery with chemotherapy (< 1%) constituted the smallest subsets within our sample. Importantly, we did not encounter any missing data in the questionnaire responses, as data collection was conducted through face-to-face interviews.

The analysis conducted using the baseline and post-treatment data did not yield significant differences. Therefore, we have presented the results obtained from the baseline data, as it included the largest number of patients. The results of the analysis at different time points are shown in the Appendix. In the assessment of the baseline sample, Cronbach's alpha for the full scale yielded a robust value of 0.96, indicative of high internal consistency. Additionally, Guttman's Split-Half coefficient demonstrated a strong reliability of 0.98. Moreover, the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) index, which reached a commendable 0.95, suggested the suitability of our dataset for factor analysis. The Bartlett's sphericity test ( $\chi^2 = 7903.90$ ;  $p < 0.01$ ) confirmed the significant correlation among items.

Table 1: Study population characteristics

<i>Patient characteristics</i>			
Sex			
Male	734		80,0%
Female	183		20,0%
Age			
Mean (sd)	60		(12)
Minimum-maximum	18		98
Follow-up period			
Median (IR)	9		(16)
Minimum-maximum	0		44
<i>Disease characteristics</i>			
Tumor location			
oral cavity	352		38,4%
oropharynx	234		25,5%
hypopharynx	65		7,1%
nasopharynx	39		4,3%
larynx	207		22,6%
Unknown primary	20		2,2%
Stage			
I	74		8,1%
II	81		8,8%
III	177		19,3%
IV	585		63,8%

The Parallel Factor Analysis revealed a dominant dimension, as illustrated in Figure 1, primarily attributed to the highest eigenvalue of the first component. The outcome of the exploratory analysis, conducted using baseline data, is summarized in Table 3. This table outlines 15 factors which collectively accounted for 77% of the variance within the dataset. We decided to exclude 11 items from the analysis due to their lack of substantial factor loadings on any of the identified factors.

Table2: Treatment modality performed in the study population

Surgery	73	8,0%
Surgery with RT	118	12,9%
2DRT	17	1,9%
3DCRT	52	5,7%
IMRT	49	5,3%
Surgery with chemotherapy	4	0,4%
Surgery with radio-chemotherapy	168	18,3%
2DRT	63	6,9%
3DCRT	57	6,2%
IMRT	48	5,2%
Radio-chemotherapy	409	44,6%
2DRT	124	13,5%
3DCRT	170	18,5%
IMRT	115	12,5%
Chemotherapy	18	2,0%
Radiotherapy	127	13,8%
2DRT	16	1,7%
3DCRT	82	8,9%
IMRT	29	3,2%

In Table 3, along with the questions constituting each factor, we provide the corresponding factorial loading and communalities for each variable. Factor loading denotes the correlation of a variable with the factor, while communalities elucidate how effectively a factor explains the variances observed in the variable. Furthermore, Table 3 presents the explained variance of the extracted factors, offering insight into their respective effect on HRQoL. Notably, daily activities and speech-related issues emerged as the factors exerting the most pronounced influence on HRQoL. While issues related to pain, dysphagia, and other factors exhibited a somewhat smaller yet still significant influence, our study revealed that salivation problems ranked among the least influential factors affecting patient outcomes.

In general, the same variables, constituting the same factors presented in Table 3, demonstrated similar explained variances throughout the timepoints utilized in this study. The factors maintained a consistent pattern, albeit with observed discrepancies in the factorial analyses. For instance, in the analysis conducted with the data collected six months after treatment completion, issues related to body image and physical contact coalesced into a single factor. However, in the factorization carried out with the 12-month follow-up

data, physical contact problems were linked with anxiety problems. These differences in factorial analysis are detailed in the Appendix.

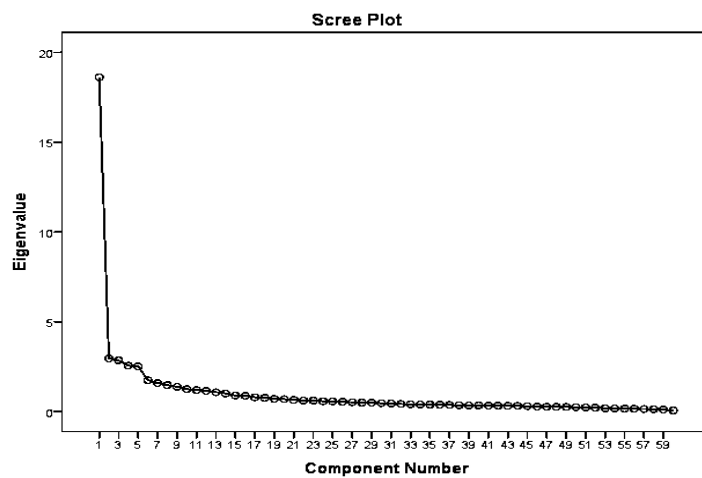


Fig 1: Scree plot showing a dominant dimension through the highest eigenvalue of the first component.

Table 3: Results of factorial analysis performed using the baseline data.

Factor	Explained Variance (%)	Variables	Factorial loading	Communalities
Daily Activities	10	2. Do you have any trouble taking a long walk?	0,86	0,77
		3. Do you have any trouble taking a short walk outside of the house?	0,82	0,74
		1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	0,74	0,7
		6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	0,73	0,8
		5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	0,73	0,8
		4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	0,71	0,75
		7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	0,63	0,81
		18. Were you tired?	0,5	0,72
		10. Did you need to rest?	0,45	0,71
		12. Have you felt weak?	0,44	0,71
Speech	8	56. Have you had problems talking on the telephone?	0,94	0,96
		58. Have you had trouble speaking clearly?	0,93	0,93
		57. Have you had trouble talking in a noisy environment?	0,92	0,9
		55. Have you had problems talking to other people?	0,87	0,91
		59. Have you had problems going out in public?	0,43	0,68
Pain	6	31. Have you had pain in your mouth?	0,83	0,86
		32. Have you had pain in your jaw?	0,75	0,71
		33. Have you had soreness in your mouth?	0,75	0,72
		9. Have you had pain?	0,64	0,71
		73. Have you had problems chewing?	0,49	0,78
		41. Have you had problems opening your mouth wide?	0,44	0,64
		19. Did pain interfere with your daily activities?	0,39	0,77
Emotional/Anxiety	6	21. Did you feel tense?	0,8	0,71
		22. Did you worry?	0,78	0,72
		23. Did you feel irritable?	0,76	0,66
		24. Did you feel depressed?	0,64	0,72
		69. Have you worried about the results of examinations and tests?	0,52	0,64
		70. Have you worried about your health in the future?	0,48	0,65

Continuation of Table 3

Factor	Explained Variance (%)	Variables	Factorial loading	Communalities
swallowing	6	35. Have you had problems swallowing liquids?	0,89	0,88
		36. Have you had problems swallowing pureed food?	0,82	0,9
		37. Have you had problems swallowing solid food?	0,64	0,83
		34. Have you had pain in your throat?	0,54	0,55
		38. Have you choked when swallowing?	0,48	0,58
		51. Have you had problems eating?	0,39	0,83
Physical Contact	5	61. Have you felt less sexual enjoyment?	1,01	0,97
		60. Have you felt less interest in sex?	0,98	0,95
Body Image	5	49. Have you felt less physically attractive as a result of your disease or treatment?	0,7	0,85
		50. Have you felt dissatisfied with your body?	0,66	0,83
		48. Have you had problems with your appearance?	0,57	0,72
		68. Have you worried that your weight is too low?	0,41	0,6
Shoulder	4	63. Have you had pain in your shoulder?	0,74	0,73
		62. Have you had problems raising your arm or moving it sideways?	0,71	0,77
Skin	4	66. Have you had a rash?	0,96	0,95
		65. Have you had skin problems (e.g. itchy, dry)?	0,67	0,71
		71. Have you had problems with wounds healing?	0,35	0,62
		67. Has your skin colour changed?	0,34	0,67
Teeth	4	40. Have you had problems because of losing some teeth?	0,91	0,9
		39. Have you had problems with your teeth?	0,79	0,7
Digestive System	4	17. Have you had diarrhea?	0,66	0,67
		14. Have you felt nauseated?	0,6	0,73
		15. Have you vomited?	0,53	0,73
		13. Have you lacked appetite?	0,38	0,62

Continuation of Table 3

<b>Factor</b>	<b>Explained Variance (%)</b>	<b>Variables</b>	<b>Factorial loading</b>	<b>Communalities</b>
Salivation	3	45. Have you had problems with your sense of taste?	0,69	0,82
		42. Have you had a dry mouth?	0,55	0,6
		43. Have you had sticky saliva?	0,46	0,63
Social eating	3	52. Have you had problems eating in front of your family?	0,6	0,87
		53. Have you had problems eating in front of other people?	0,57	0,82
		54. Have you had problems enjoying your meals?	0,36	0,77
Airway	2	47. Have you had problems with hoarseness?	0,49	0,61
		46. Have you had problems with coughing?	0,43	0,49
Social functioning	2	26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your family life?	0,47	0,62
		27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your social activities?	0,46	0,73
		20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	0,33	0,62

## DISCUSSION

In this article, we tackled the challenge of establishing a hierarchy of the dimensions of HRQoL in the context of the multifaceted nature of head and neck cancer and its treatment. We organized the primary factors influencing HRQoL in patients with head and neck cancer, based on reports from patients across 18 institutions throughout Brazil. In a real-world context, these patients faced a variety of challenges. By employing factor analysis, we were able to distill numerous observed variables into a more concise set of interpretable factors and subsequently estimated the magnitude of their effect on HRQoL. Our findings indicate a consistent influence of these factors on HRQoL over a 12-month post-treatment follow-up period.

In our data collection process, we operated under the assumption that any potential errors during the database population occurred randomly and did not adversely impact the integrity of our ensuing discussion. Our examination revealed a notably high degree of internal consistency within the questionnaires, demonstrating excellent values, particularly noteworthy for an exploratory study.

The identification of a dominant dimension in Parallel Factor Analysis supports the hypothesis that the items of the EORTC questionnaires collectively reflect an underlying latent trait, which we interpret as a summary for HRQoL. Exploratory Factor Analysis, especially with Promax rotation allowing factors to correlate, can reveal interrelated factors representing different aspects of HRQoL. The contribution of each factor to HRQoL may be interdependent rather than exclusively individual. Furthermore, the observed differences in the explained variance of the principal factor obtained in PFA (Figure 3), without matrix rotation, and in EFA (Table 3), obtained with Promax rotation, suggest that the construct is complex and may reflect an underlying latent trait with multiple dimensions, which is typical in HRQoL assessments.

The substantial disparity between the patient count responding to the questionnaires at the baseline and those at the 6-month and 12-month follow-up intervals could be attributed to a distinct feature of the Brazilian healthcare system. Cancer treatment centers tend to be concentrated in the more affluent regions of the country. Consequently, patients from other, often less affluent, regions tend to return to their respective cities once their treatment concludes. Therefore, this migration significantly impedes the continuity of follow-up assessments. Such challenges have been previously documented in other developing nations as well. [10]. This observation may offer a plausible rationale for the relatively limited duration of follow-up in our study.

Our analysis revealed a high prevalence of oral cavity tumors within our sample, encompassing more than one-third of the patients (38%). In contrast, in high-income countries like Australia, for instance, the prevalence hovers around 15%, and in high-risk regions such as Indonesia, India, and Bangladesh, the proportion does not exceed 25% [11]. This discrepancy is likely attributable to the lower incidence of tumors associated with the presence of Human Papillomavirus (HPV) in our local region. According to a recent systematic review, Brazil exhibits one of the lowest incidence rates of diseases linked to this virus, standing at 11%, in contrast to the global average of 45% (11%, while the world proportion is 45%) [12].

Our analyses have unveiled that challenges associated with daily activities and speech constitute the foremost determinants influencing HRQoL in HNC patients. This observation aligns with a recent study involving an extensive cohort of over 1,000 patients, with the primary objective of ascertaining the comparative significance of physician-rated toxicities and patient-rated symptoms in the context of QoL for

HNC patients[3]. The study's authors reported that speech-related issues and fatigue emerge as the most pivotal factors, exerting a more substantial impact on QoL when compared to, for instance, xerostomia.

The facets associated with daily activities serve as a gauge of a patient's capacity to execute various physical tasks, encompassing fundamental actions and activities that are deemed indispensable for preserving autonomy. Our study underscores a linkage between fatigue and this capacity[13, 14]. Cancer-related fatigue is inherently multidimensional and has been defined as a “distressing, persistent, subjective sense of physical, emotional, and/or cognitive tiredness or exhaustion related to cancer and cancer treatment that is not proportional to recent activity and interferes with usual functioning” [15]. Notably, the items pertaining to fatigue, physical well-being, and role functioning scales within the EORTC QLQ-C30 questionnaire represent the variables encompassed within this factor.

While there exists limited information regarding the link between overall HRQoL and challenges with daily activities in HNC patients, other studies corroborate our findings. Jereczek-Fossa et al. and Volgelzang et al., for instance, reported that fatigue has a more pronounced impact on global QoL when compared to pain, sexual dysfunction, and various other symptoms [16, 17]. Furthermore, multiple studies have revealed an association between cancer-related fatigue and HRQoL [14, 18]. Although an assessment of the effect size is lacking, Weaver et al. noted that physical issues tend to exert a greater influence on HRQoL among cancer survivors than emotional problems obblems [19]. Additionally, a number of investigations have identified strong correlations between high levels of physical activity and elevated global HRQoL, suggesting that physical activities may also be linked with enhanced physical function, role function, and reduced fatigue [15, 20, 21].

In contrast, certain studies have yielded results in which factors other than those related to daily activities were deemed of greater significance. For instance, List et al. reported that the absence of pain holds greater importance for patients compared to having a normal level of energy [4]. In another study by List et al., it was concluded that the most critical domains affecting HRQoL include the fear of tumor progression, issues related to swallowing, talking/voice quality, neck swelling, and the sense of taste [5]. Notably, these investigations encompassed patients who had not undergone prior treatment for HNC, and their priorities were evaluated. This evaluation guided them to categorize potential disease and treatment effects into high, medium, or lower priority, followed by ranking statements within each category. Consequently, it's important to note that these findings reflect more the expectations of patients concerning potential outcomes rather than their actual lived experiences. Other studies that focused on the treatment outcome priorities of HNC patients, also based on expectations, have reported distinct conclusions [22].

Expectations can significantly influence both patient experiences [23] and patient-reported outcomes [24]. However, due to the methodological disparities present across these studies, making direct comparisons between our findings and theirs is a matter of uncertainty. In several of these methodologies, investigators create intricate scenarios wherein the patient is required to make choices. Nevertheless, this approach presents a challenge, as “the psychological principles that govern the perception of decision problems and the evaluation of probabilities and outcomes produce shifts of preference when the same problem is framed in different ways” [25]. In contrast, our ranking was derived from 71 straightforward and validated questions that pertained to the current status of the patient. These questions covered a wide spectrum of dimensions associated with HRQoL, with the most pivotal ones ascertained indirectly. The factors having the most pronounced influence on HRQoL were generated based on the response patterns of patients to these questions,

devoid of any underlying hypotheses posed by the investigators. Moreover, it's worth noting that the study samples used in these investigations originate from distinct cultural settings, which may further contribute to the disparities observed in the results.

Our research indicates that effectively addressing issues related to fatigue, physical, and role functioning is crucial for enhancing HRQoL in HNC patients. These problems have a high prevalence [14, 26-29] and, despite its adverse impact on HRQoL, as indicated in our study, they tend to be underestimated by medical and nursing professionals [28, 30]. In addition, these problems can impact clinical decisions, including treatment interruption and de-intensification. While several studies have explored potential approaches to manage these issues [13, 14, 18, 22, 31-33], further research is needed to investigate whether an increased level of physical activity might lead to HRQoL improvements. It is also important to investigate the associations between clinical, lifestyle, socioeconomic, and treatment-related factors with daily activity-related problems, as the existing data on these matters are inconsistent [15, 20, 21, 26, 27, 29, 34-36].

Similarly, our findings underscore the importance of addressing speech-related issues to improve HRQoL in HNC patients. Rehabilitation has shown the potential to improve speech functions following treatment, and addressing this issue can occur before, during, and after treatment [37]. To optimize outcomes, it is essential that the intervention plan engages the patient's entire care and rehabilitation team. The choice of surgical type and technique can significantly impact post-surgical speech functions [38], and the same holds true for radiotherapy [39]. Therefore, the selection of a treatment approach can play a vital role in mitigating speech-related problems. For instance, prioritizing the preservation of structures associated with speech during radiotherapy planning may lead to a better QoL outcome, as speech difficulties tend to have a more substantial impact on QoL compared to other issues that often receive more attention during treatment planning.

In our assessment, issues related to dysphagia, pain, and other factors such as emotional well-being and body image exhibit a comparable influence on HRQoL. Problems related to the shoulder and salivation showed the least influence in our study. The observed response patterns from patients indicate that body image has a more influence on HRQoL compared to other factors that typically receive more attention from oncologists, such as dry mouth. This observation may reflect a cultural nuance, as the aesthetic value of appearance is highly regarded in Brazilian culture and may significantly influence the body image concerns of HNC patients in Brazil [40]. Consequently, it is plausible that this factor has varying effects on HRQoL depending on the cultural context.

An issue arises from this outcome. Despite the influence of body image on the quality of life of these patients, delayed diagnoses of the disease are common in Brazil, even when there are visible alterations in physical appearance. A possible explanation for this phenomenon can be attributed to two aspects: the perception and acceptance of the illness, and the stigma and denial associated with it. Many patients struggle to recognize and accept the initial signs of head and neck cancer. They may fail to grasp the severity of the initial symptoms or may underestimate them, especially if they do not cause significant pain or discomfort. This delay in seeking diagnosis and treatment may reflect a reluctance to accept the situation, a sort of unconscious denial that postpones facing the reality of the disease. Additionally, there is social stigma associated with cancer, particularly in visible areas like the head and neck. Fear of being stigmatized and the shame associated with changes in physical appearance may lead patients to avoid seeking medical help. Even when the disease progresses to the point of significantly altering appearance, many may prefer to conceal or

ignore these signs rather than confront the stigma and implications of a cancer diagnosis. Thus, while physical appearance is valued by patients, as evidenced by the analysis of the current study, fear and denial may outweigh concerns about body image, resulting in this observed paradox.

Our study serves to clarify contentious findings regarding the impact of HRQoL dimensions on overall HRQoL, as exemplified by the case of xerostomia. While hyposalivation is a well-established side effect of HNC treatment, the influence of its consequential subjective sensation of dry mouth on HRQoL presents conflicting outcomes in the literature [41]. In our sample, salivation problems accounted for 3% of the variance in data and, with a high factor loading, xerostomia is one of the three variables constituting this factor. Consequently, according to our analysis, its effect on global HRQoL appears relatively minimal and may be challenging to discern. This implies that measuring this effect is particularly susceptible to noise (measurement random error), particularly in smaller sample sizes. Nonetheless, it is crucial to emphasize that even if a variable makes a modest contribution to the overall variance in HRQoL, it can hold clinical significance. The response shift effect could potentially obscure or diminish genuine complications, stemming from patients' cognitive reframing of their circumstances [42]. Moreover, it's important to note that we are not evaluating independent variables. Our Bartlett's sphericity test indicates that the variables are significantly correlated, suggesting possible cause-effect relationships among various problems.

The reduction of dimensions in the EORTC questionnaires carried out in this study underscores the intricate, multifaceted nature of the effects of HNC and its treatment-related consequences. It underscores the necessity for a multidisciplinary approach to caring for HNC patients. Such an approach should no longer fragment the various phenomena but rather present a comprehensive framework, necessitating the development of novel methods and strategies. This approach is of paramount importance, given the high complexity associated with managing the issues related to the disease and its aggressive treatment. For instance, swallowing problems are closely associated with mouth pain and salivation issues [43] and can have an impact on psychosocial aspects [44]. Inadequate nutrition can lead to fatigue, which, in turn, is linked to challenges with daily activities and depression [13, 14]. In our study, taste sensation was integrated into the factor associated with salivation. Xerostomia is related to mucosal ulcerations, which can cause mouth pain and may affect dental health and vocal function [43, 45]. Furthermore, we observed a correlation between social contact issues and speech-related problems. In the factor analysis we conducted using the 6-month follow-up data, the variable of lymphedema was associated with skin problems. Other studies have suggested that lymphedema may manifest as alterations in the mechanical properties of the skin, particularly in terms of viscosity, elasticity, and sensory changes [46, 47]. Undoubtedly, there are numerous instances of interrelatedness among different HRQoL domains, as indicated.

Our investigation encapsulated the most critical HRQoL outcomes for HNC patients treated in Brazil, employing PRO tools within a prospective, multicentered, and longitudinal data collection framework. Nevertheless, this study comes with limitations, in addition to those inherent in PRO methodology [48] and real-world data collection methods [49]. We utilized a substantial yet diverse sample with a relatively short-term follow-up and did not differentiate well-defined patient groups. The location of the tumor, the specific treatment regimens administered, and other parameters have a discernible impact on patient needs. Consequently, the HRQoL of these distinct subgroups may be differentially affected by similar problems. Another concern pertains to our utilization of explained variances to estimate the influence of the factors on HRQoL. This approach assumes that the data's variance is equivalent to the global HRQoL variance, implying

that each variable contributes equally to the HRQoL summary. However, we believe that our findings can make valuable contributions to the field, offering critical insights for informed decision-making among patients, researchers, and healthcare professionals.

In conclusion, our findings indicate that the influence of the most critical dimensions of HRQoL on overall HRQoL remains relatively consistent from the baseline assessment to the 12-month post-treatment completion period. Prioritizing the management of problems related to daily activities (fatigue, physical well-being, and role functioning), as well as addressing speech-related issues, should be of paramount concern in the endeavor to enhance the global HRQoL among HNC patients. It is also important to recognize the intricate interrelationships among HRQoL dimensions and their combined impact on the care of HNC patients. Furthermore, our study highlights that, for Brazilian HNC patients, pain, emotional distress, swallowing difficulties, and body image concerns wield a comparable influence on HRQoL, albeit with a lesser effect compared to daily activities and speech-related problems. Other factors, such as salivation problems, demonstrate an even lower influence, accounting for only 3% of the explained variance. Our findings contribute to a more profound understanding of the complex clinical management landscape, facilitating a more precise selection of HRQoL outcomes for informed decision-making for both HNC patients and their healthcare providers.

## REFERENCES

1. Group, W. *Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL)*. *Quality of life Research*. 1993; 2:153-159.
2. Murphy, B.A. *Late treatment effects: reframing the questions*. *The lancet oncology*. 2009; 6:530-531.
3. van der Laan, H.P., et al. *Impact of radiation-induced toxicities on quality of life of patients treated for head and neck cancer*. *Radiother Oncol*. 2021; <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.04.011>.
4. List, M.A., et al. *How Do head and neck cancer patients prioritize treatment outcomes before initiating treatment?* *J Clin Oncol*. 2000; <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.4.877>.
5. List, M.A., et al. *Prioritizing treatment outcomes: head and neck cancer patients versus nonpatients*. *Head Neck*. 2004; <https://doi.org/10.1002/hed.10367>.
6. Sayed, S.I., 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; <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.03.001>.
7. Paiva, C.E., et al. *Further evaluation of the EORTC QLQ-C30 psychometric properties in a large Brazilian cancer patient cohort as a function of their educational status*. *Support Care Cancer*. 2014; <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2206-3>.
8. Singer, S., et al. *International validation of the revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: Phase IV*. *Head Neck*. 2019; <https://doi.org/10.1002/hed.25609>.
9. Revelle, W. *psych: Procedures for psychological, psychometric, and personality research*. Northwestern University, Evanston, Illinois. 2014; 165:1-10.
10. Adoga, A.A., et al. *The predictive factors of primary head and neck cancer stage at presentation and survival in a developing nation's tertiary hospital*. *SAGE open medicine*. 2018; 6:2050312118792416.
11. Montero, P.H. and S.G. Patel. *Cancer of the oral cavity*. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015; <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>.

12. Mariz, B., et al. *Global prevalence of human papillomavirus-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma following the ASCO guidelines: A systematic review and meta-analysis*. Crit Rev Oncol Hematol. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103116>.
13. Rock, C.L., et al. *Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors*. CA Cancer J Clin. 2012; <https://doi.org/10.3322/caac.21142>.
14. Bower, J.E. *Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments*. Nat Rev Clin Oncol. 2014; <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.127>.
15. Rogers, L.Q., et al. *Physical activity and quality of life in head and neck cancer survivors*. Supportive Care in Cancer. 2006; 14:1012-1019.
16. Simon, A.M. and R. Zittoun. *Fatigue in cancer patients*. Curr Opin Oncol. 1999; <https://doi.org/10.1097/00001622-199907000-00002>.
17. Jereczek-Fossa, B.A., H.R. Marsiglia, and R. Orecchia. *Radiotherapy-related fatigue*. Crit Rev Oncol Hematol. 2002; [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(01\)00143-3](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(01)00143-3).
18. Gupta, D., C.G. Lis, and J.F. Grutsch. *The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer*. Journal of pain and symptom management. 2007; 34:40-47.
19. Weaver, K.E., et al. *Mental and physical health-related quality of life among U.S. cancer survivors: population estimates from the 2010 National Health Interview Survey*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0740>.
20. Sammut, L., et al. *Participation in sport and physical activity in head and neck cancer survivors: associations with quality of life*. Clin Otolaryngol. 2016; <https://doi.org/10.1111/coa.12506>.
21. van Nieuwenhuizen, A.J., et al. *Patient-reported physical activity and the association with health-related quality of life in head and neck cancer survivors*. Support Care Cancer. 2018; <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3926-y>.
22. Capozzi, L.C., et al. *The impact of physical activity on health-related fitness and quality of life for patients with head and neck cancer: a systematic review*. Br J Sports Med. 2016; <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-094684>.
23. Devlin, E.J., L.A. Denson, and H.S. Whitford. *Cancer Treatment Side Effects: A Meta-analysis of the Relationship Between Response Expectancies and Experience*. J Pain Symptom Manage. 2017; <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.03.017>.
24. Carr, A.J., B. Gibson, and P.G. Robinson. *Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience?* BMJ. 2001; <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7296.1240>.
25. Tversky, A. and D. Kahneman. *The framing of decisions and the psychology of choice*. Science. 1981; <https://doi.org/10.1126/science.7455683>.
26. Hickok, J.T., et al. *Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer*. Cancer. 2005; <https://doi.org/10.1002/cncr.21364>.
27. Jereczek-Fossa, B.A., et al. *Fatigue during head-and-neck radiotherapy: prospective study on 117 consecutive patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.024>.
28. Cheville, A.L., et al. *The detection and treatment of cancer-related functional problems in an outpatient setting*. Support Care Cancer. 2009; <https://doi.org/10.1007/s00520-008-0461-x>.
29. Bossi, P., et al. *Prevalence of Fatigue in Head and Neck Cancer Survivors*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2019; <https://doi.org/10.1177/0003489419826138>.
30. Vogelzang, N.J., et al. *Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey*. The Fatigue Coalition. Semin Hematol. 1997; 34:4-12.
31. Campos, M., et al. *Cancer-related fatigue: a practical review*. Annals of Oncology. 2011; 22:1273-1279.
32. Bower, J.E., et al. *Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation*. J Clin Oncol. 2014; <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.4495>.

33. Murphy, B.A. and J. Deng. *Advances in Supportive Care for Late Effects of Head and Neck Cancer*. J Clin Oncol. 2015; <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.3836>.
34. Smets, E.M., et al. *Fatigue and radiotherapy: (B) experience in patients 9 months following treatment*. Br J Cancer. 1998; <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.600>.
35. Schwartz, A.L., et al. *Fatigue patterns observed in patients receiving chemotherapy and radiotherapy*. Cancer Invest. 2000; <https://doi.org/10.3109/07357900009023057>.
36. Rogers, L.Q., et al. *Factors associated with fatigue, sleep, and cognitive function among patients with head and neck cancer*. Head Neck. 2008; <https://doi.org/10.1002/hed.20873>.
37. Carnaby-Mann, G., et al. "Pharyngocise": randomized controlled trial of preventative exercises to maintain muscle structure and swallowing function during head-and-neck chemoradiotherapy. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics. 2012; 83:210-219.
38. Dwivedi, R.C., et al. *Evaluation of speech outcomes following treatment of oral and oropharyngeal cancers*. Cancer Treat Rev. 2009; <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.04.013>.
39. Yao, M., et al. *Health-related quality-of-life outcomes following IMRT versus conventional radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics. 2007; 69:1354-1360.
40. Goldenberg, M. *The Body as Capital. Understanding Brazilian Culture*. VIBRANT-Vibrant Virtual Brazilian Anthropology. 2010; 7:220-238.
41. Jensen, S.B., et al. *A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life*. Support Care Cancer. 2010; <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0827-8>.
42. Ilie, G., et al. *The Role of Response-Shift in Studies Assessing Quality of Life Outcomes Among Cancer Patients: A Systematic Review*. Front Oncol. 2019; <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00783>.
43. Furness, S., et al. *Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions*. Cochrane Database Syst Rev. 2013; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009603.pub3>.
44. Cousins, N., et al. *A systematic review of interventions for eating and drinking problems following treatment for head and neck cancer suggests a need to look beyond swallowing and trismus*. Oral Oncol. 2013; <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.12.002>.
45. Roh, J.L., A.Y. Kim, and M.J. Cho. *Xerostomia following radiotherapy of the head and neck affects vocal function*. J Clin Oncol. 2005; <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.419>.
46. Bruns, F., et al. *Selenium in the treatment of head and neck lymphedema*. Med Princ Pract. 2004; <https://doi.org/10.1159/000078313>.
47. Zimmermann, T., et al. *Reduction of postoperative lymphedema after oral tumor surgery with sodium selenite*. Biol Trace Elem Res. 2005; <https://doi.org/10.1385/BTER:106:3:193>.
48. Bottomley, A., et al. *Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards*. Lancet Oncol. 2016; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30510-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30510-1).
49. Blonde, L., et al. *Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician*. Adv Ther. 2018; <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0805-y>.

## APPENDIX

Table A1: Results of factorial analysis performed using the data obtained 6 months after treatment completion.

Factor	Explained Variance (%)	Variables	Factorial loading	Communalities
Daily Activities	10	3. Do you have any trouble taking a short walk outside of the house?	0,79	0,85
		2. Do you have any trouble taking a long walk?	0,71	0,81
		4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	0,7	0,83
		6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	0,69	0,89
		7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	0,67	0,86
		1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	0,66	0,73
		like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?		
		5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	0,63	0,88
		yourself or using the toilet?		
		27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your social activities?	0,48	0,79
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your family life?	0,47	0,74		
10. Did you need to rest?	0,46	0,81		
18. Were you tired?	0,39	0,76		
12. Have you felt weak?	0,36	0,67		
Speech	8	57. Have you had trouble talking in a noisy environment?	0,87	0,91
		58. Have you had trouble speaking clearly?	0,86	0,91
		55. Have you had problems talking to other people?	0,77	0,86
		56. Have you had problems talking on the telephone?	0,76	0,88
		59. Have you had problems going out in public?	0,63	0,82
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	0,3	0,71		
Emotional	6	23. Did you feel irritable?	0,84	0,76
		21. Did you feel tense?	0,76	0,72
		22. Did you worry?	0,68	0,77
		24. Did you feel depressed?	0,4	0,75

Continuation of Table A1

Factor	Explained Variance (%)	Variables	Factorial loading	Communalities
Physical Contact/Body Image	6	60. Have you felt less interest in sex?	0,72	0,82
		61. Have you felt less sexual enjoyment?	0,67	0,78
		50. Have you felt dissatisfied with your body?	0,5	0,82
		49. Have you felt less physically attractive as a result of your disease or treatment?	0,48	0,87
		48. Have you had problems with your appearance?	0,48	0,79
		68. Have you worried that your weight is too low?	0,32	0,57
Social eating	5	52. Have you had problems eating in front of your family?	0,76	0,98
		53. Have you had problems eating in front of other people?	0,71	0,89
		54. Have you had problems enjoying your meals?	0,5	0,76
		51. Have you had problems eating?	0,47	0,81
Swallowing	5	35. Have you had problems swallowing liquids?	0,71	0,86
		36. Have you had problems swallowing pureed food?	0,67	0,85
		37. Have you had problems swallowing solid food?	0,66	0,84
Pain	5	31. Have you had pain in your mouth?	0,69	0,83
		9. Have you had pain?	0,59	0,76
		33. Have you had soreness in your mouth?	0,59	0,68
		34. Have you had pain in your throat?	0,55	0,6
		32. Have you had pain in your jaw?	0,43	0,75
		19. Did pain interfere with your daily activities?	0,38	0,83
Digestive System	5	14. Have you felt nauseated?	0,74	0,89
		15. Have you vomited?	0,66	0,79
		17. Have you had diarrhea?	0,45	0,64
		13. Have you lacked appetite?	0,3	0,68
Skin	4	66. Have you had a rash?	0,83	0,87
		65. Have you had skin problems (e.g. itchy, dry)?	0,7	0,76
		67. Has your skin colour changed?	0,6	0,76
		64. Have you had a swelling in your neck?	0,42	0,54
		71. Have you had problems with wounds healing?	0,41	0,47
Teeth	4	40. Have you had problems because of losing some teeth?	0,91	0,92
		39. Have you had problems with your teeth?	0,81	0,72

Continuation of Table A1

<b>Factor</b>	<b>Explained Variance (%)</b>	<b>Variables</b>	<b>Factorial loading</b>	<b>Communalities</b>
Shoulder	4	63. Have you had pain in your shoulder?	0,78	0,81
		62. Have you had problems raising your arm or moving it sideways?	0,71	0,75
Salivation	3	42. Have you had a dry mouth?	0,74	0,76
		43. Have you had sticky saliva?	0,67	0,66
		45. Have you had problems with your sense of taste?	0,37	0,57
Airway	3	46. Have you had problems with coughing?	0,72	0,66
		47. Have you had problems with hoarseness?	0,7	0,62
		38. Have you choked when swallowing?	0,49	0,57
		8. Were you short of breath?	0,3	0,57
Anxiety	3	70. Have you worried about your health in the future?	0,59	0,71
		69. Have you worried about the results of examinations and tests?	0,59	0,66
Mouth	3	41. Have you had problems opening your mouth wide?	0,68	0,74
		73. Have you had problems chewing?	0,37	0,62

Table A2: Results of factorial analysis performed using the data obtained 12 months after treatment completion.

Factor	Explained Variance (%)	Variables	Factorial loading	Communalities
Daily Activities	7	10. Did you need to rest?	0,64	0,85
		4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	0,57	0,84
		6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	0,54	0,85
		3. Do you have any trouble taking a short walk outside of the house?	0,54	0,83
		5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	0,52	0,86
		2. Do you have any trouble taking a long walk?	0,5	0,75
		7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	0,39	0,79
		12. Have you felt weak?	0,35	0,82
		19. Did pain interfere with your daily activities?	0,33	0,83
		18. Were you tired?	0,31	0,79
		11. Have you had trouble sleeping?	0,3	0,64
Speech	7	56. Have you had problems talking on the telephone?	0,87	0,93
		57. Have you had trouble talking in a noisy environment?	0,85	0,85
		55. Have you had problems talking to other people?	0,85	0,92
		58. Have you had trouble speaking clearly?	0,78	0,86
		59. Have you had problems going out in public?	0,33	0,76
swallowing	5	37. Have you had problems swallowing solid food?	0,69	0,76
		36. Have you had problems swallowing pureed food?	0,68	0,79
		35. Have you had problems swallowing liquids?	0,59	0,74
		51. Have you had problems eating?	0,49	0,71
		73. Have you had problems chewing?	0,44	0,71
Social eating	5	53. Have you had problems eating in front of other people?	0,81	0,89
		52. Have you had problems eating in front of your family?	0,75	0,87
		54. Have you had problems enjoying your meals?	0,49	0,7

Continuation of Table A2

<b>Factor</b>	<b>Explained Variance (%)</b>	<b>Variables</b>	<b>Factoral loading</b>	<b>Communalities</b>
Emotional	5	21. Did you feel tense?	0,82	0,79
		23. Did you feel irritable?	0,74	0,69
		22. Did you worry?	0,43	0,65
		24. Did you feel depressed?	0,37	0,76
Shoulder	5	63. Have you had pain in your shoulder?	0,8	0,8
		62. Have you had problems raising your arm or moving it sideways?	0,75	0,72
		64. Have you had a swelling in your neck?	0,41	0,51
Social functioning	5	26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your family life?	0,65	0,81
		27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your social activities?	0,62	0,81
		28. Has your physical condition or medical treatment interfered caused you financial difficulties?	0,56	0,71
Mouth	5	31. Have you had pain in your mouth?	0,68	0,71
		33. Have you had soreness in your mouth?	0,56	0,6
		32. Have you had pain in your jaw?	0,55	0,75
		9. Have you had pain?	0,45	0,75
Eating	5	44. Have you had problems with your sense of smell?	0,86	0,81
		45. Have you had problems with your sense of taste?	0,61	0,62
		13. Have you lacked appetite?	0,33	0,62

Continuation of Table A2

Factor	Explained Variance (%)	Variables	Factorial loading	Communalities
Digestive System	4	15. Have you vomited?	0,79	0,85
		14. Have you felt nauseated?	0,57	0,79
Body Image	4	49. Have you felt less physically attractive as a result of your disease or treatment?	0,63	0,86
		48. Have you had problems with your appearance?	0,62	0,74
		50. Have you felt dissatisfied with your body?	0,47	0,75
Anxiety/Physical Contact	4	69. Have you worried about the results of examinations and tests?	0,54	0,78
		61. Have you felt less sexual enjoyment?	0,53	0,84
		60. Have you felt less interest in sex?	0,51	0,81
		68. Have you worried that your weight is too low?	0,38	0,68
Teeth	3	70. Have you worried about your health in the future?	0,35	0,57
		39. Have you had problems with your teeth?	0,85	0,75
		40. Have you had problems because of losing some teeth?	0,79	0,73
Salivation	3	42. Have you had a dry mouth?	0,59	0,66
		47. Have you had problems with hoarseness?	0,54	0,56
		46. Have you had problems with coughing?	0,35	0,54
		43. Have you had sticky saliva?	0,34	0,45
		38. Have you choked when swallowing?	0,31	0,49
Skin	3	65. Have you had skin problems (e.g. itchy, dry)?	0,59	0,48
		66. Have you had a rash?	0,53	0,53
		67. Has your skin colour changed?	0,44	0,72
		71. Have you had problems with wounds healing?	0,35	0,5

## Clinical Investigation

**Health-Related Quality of Life Outcomes in Head and Neck Cancer: Results From a Prospective, Real-World Data Study With Brazilian Patients Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy, Conformal and Conventional Radiation Techniques**

Marcos Santos, MD, PhD,<sup>\*,†</sup> Luís Felipe Oliveira e Silva, MSc,<sup>†</sup>  
 Hugo F. Kohler, MD,<sup>‡</sup> Otavio Curioni, MD, PhD,<sup>§,||</sup>  
 Ricardo Vilela, MD, MSc,<sup>†</sup> Marcel Fang, MD,<sup>||</sup>  
 Carmen Silvia Passos Lima, MD, PhD,<sup>¶</sup> João Pedro Gomes, MSc,<sup>¶</sup>  
 Aline Chaves, MD,<sup>#</sup> Bruno Resende, MD,<sup>\*\*</sup> Karine Trindade, MD,<sup>††</sup>  
 Mauricio Collares, MD,<sup>‡‡</sup> Fernando Obs, MD,<sup>§§</sup> Janaina Brollo, MD,<sup>|||</sup>  
 Ronaldo Cavalieri, MD,<sup>¶¶</sup> Ediane Ferreira, MSc,<sup>†</sup> Leandro Brust, MD,<sup>##</sup>  
 Doralina Rabello, MD, PhD,<sup>†</sup> Christian Domenge, MD PhD,<sup>\*\*\*</sup> and  
 Luiz Paulo Kowalski, MD, PhD<sup>‡</sup>

*\*EORTC Quality of Life Group, Head and Neck Tumors, Brussels, Belgium; †Radiation therapy Department, Brasília University, Brasília, DF, Brazil; ‡AC Camargo Cancer Center—São Paulo, SP, Brazil; §Hospital Heliópolis, São Paulo, SP, Brazil; ||Prevent Sênior, São Paulo, SP, Brazil; ¶Oncology Department, University of Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brazil; #Head and Neck Cancer Research Group, Oncology Department, Universidade Federal de São João Del Rey, MG, Brazil; \*\*Hospital Evangélico de Cachoeiro do Itapemirim, Cachoeiro do Itapemirim, ES, Brazil; ††Santa Casa de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brazil; ‡‡Santa Casa de Bagé, Bagé, RS, Brazil; §§Radiation therapy Department, Pontifícia Universidade Católica, Porto Alegre, RS, Brazil; |||Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brazil; ¶¶Oncobeda, Centro Integrado de Oncologia, Campos, RJ, Brazil; ##Hospital Bruno Born, Lajeado, RS, Brazil; and \*\*\*Société Franco-Brésilienne de Cancérologie, Nice, France*

Received May 27, 2020. Accepted for publication Sep 21, 2020.

Corresponding author: Marcos, Santos, MD, PhD; E-mail: [marcosrxt@gmail.com](mailto:marcosrxt@gmail.com)

Presented at the 2019 annual meeting of the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), September 15-18, 2019, Chicago, IL.

Disclosures: None.

Data sharing statement: Research data are stored in an institutional repository and will be shared upon request to the corresponding author.

Supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.09.044>.

**Purpose:** To compare global health-related quality of life (HRQoL) and overall survival (OS) in patients with head and neck cancer treated with intensity modulated radiation therapy (IMRT), conformal radiation therapy (3DCRT) or conventional radiation therapy (2DRT).

**Methods and Materials:** In this real-world, multi-institutional and prospective study, HRQoL outcomes were assessed using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Head and Neck 43 (H&N43) questionnaires. Item response theory was used to generate a global HRQoL score, based on the 71 questions from both forms. The effect of treatment modality on HRQoL was studied using multivariate regression analyses. Survival was estimated using the Kaplan-Meier method, and groups were compared by the log-rank test.

**Results:** Five hundred and seventy patients from 13 institutions were included. Median follow-up was 12.2 months. Concerning the radiation technique, 29.5% of the patients were treated with 2DRT, 43.7% received 3DCRT, and 26.8% were treated with IMRT. A higher proportion of patients receiving 2DRT had a treatment interruption of more than 5 days (69% vs 50.2% for 3DCRT and 42.5% for IMRT). IMRT had a statistically significant positive effect on HRQoL compared with 3DCRT ( $\beta = 2.627$ , standard error = 0.804,  $P = .001$ ) and 2DRT had a statistically significant negative effect compared with 3DCRT ( $\beta = -5.075$ , standard error = 0.926,  $P < .001$ ). Patients receiving 2DRT presented a worse OS ( $P = .01$ ). There were no differences in OS when IMRT was compared with 3DCRT.

**Conclusions:** IMRT provided better HRQoL than 3DCRT, which provided better HRQoL than 2DRT. Patients receiving 2DRT presented a worse OS, which might be related to more frequent treatment interruptions. © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

## Introduction

Health-related quality of life (HRQoL) is a multidimensional concept, which includes physical, psychologic, and social domains, as well as symptoms related to the disease and its treatment. It is also subjective and must be reported by the patient, according to their personal experiences.<sup>1</sup> This is a highly important endpoint, according to regulatory agencies as the American Federal Drug Administration or the European Regulatory Agency, which can provide useful information for interpreting the effect observed on the primary outcome, and its consequences for the individual's daily and social life.<sup>2,3</sup>

Patients with head and neck cancer (HNC) usually have problems related to swallowing, breathing, speaking, and hearing, in addition to the psychologic consequences of the changes that their bodies go through in exposed areas, secondary to both the disease and the treatment.<sup>4</sup> Intensity modulated radiation therapy (IMRT) has become widely adopted in the treatment of HNC, although data on HRQoL, compared with the previous technology, conformal radiation therapy (3DCRT), are still limited and conflicting.<sup>5,6</sup> In addition, the QLQ-H&N35 questionnaire, the most widely used HRQoL measurement tool in patients with HNC, was developed in the 1990s and does not adequately measure the main side effects arising from more modern therapies. It was therefore recently replaced by the QLQ-H&N43.<sup>7</sup>

Technologic evolution brings benefits, but it is not without risks.<sup>8</sup> In addition, they may not be available to populations living in developing countries like Brazil, where a significant part of the population does not even have access to radiation treatment (40%, according to a recent estimate),<sup>9</sup> due to, among other factors, a chronic deficit of linear accelerators.<sup>10</sup> In this scenario, access to

treatment or treatment with modern technology can be excluding variables, meaning that it is necessary to quantify the benefit arising from technologic incorporation.

The aim of this study was to prospectively assess and compare the HRQoL of Brazilian patients with HNC treated with conventional (2DRT), conformal (3DRT), or modulated intensity RT (IMRT), and to evaluate outcomes presented by these patients in the real world, obtained by the most modern questionnaire available today (QLQ-H&N43).

## Methods and Materials

Patients with stage I to IVB head and neck cancer located in the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, nasopharynx, or larynx, or with an unknown primary tumor site assigned to radiation treatment (whether previously operated upon or not) were eligible for this prospective multicenter study. Five hundred seventy patients from 13 different institutions who met the eligible criteria completed the baseline questionnaires from June 2014 to December 2018. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Brasilia University and was endorsed by its equivalents in all other participating institutions. All participants provided written informed consent.

Patients answered the questionnaires in a face-to-face interview with a data manager. The questionnaires were completed at baseline (before radiation treatment), at the end of RT (until 1 month after the completion) and with 6-month intervals, thereafter, in every follow-up visit; this could be anticipated due to patient requests, however, which were usually driven by worsening symptoms or tumor recurrence or progression. In the first interview, the following patient data were collected: sex, age, smoking

status, socioeconomic information, alcohol consumption, primary location and stage of the tumor, and treatment modalities delivered. From the second interview onward, information about tumor control or progression and survival were also gathered. No phone interviews were allowed. HRQoL outcomes were assessed using a cancer-specific HRQoL questionnaire, the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30).<sup>11</sup> The EORTC QLQ-H&N43,<sup>7</sup> a specific module for head and neck patients which was obtained from the EORTC QoL unit (EORTC Data Center, Brussels, Belgium), developed in a cross-cultural setting. The questionnaires were translated into Brazilian Portuguese, validated, and approved by the EORTC.

The EORTC QLQ-C30 contains 5 functional scales (physical, cognitive, emotional, social, role), 3 symptom scales (pain, fatigue, and nausea or vomiting), 6 single items (dyspnea, insomnia, loss of appetite, constipation, diarrhea, and financial difficulties) and a global HRQoL scale. The EORTC QLQ-H&N43 is an updated and revised version of the EORTC QLQ-H&N35, which is in worldwide use for measuring HRQoL issues in patients with head and neck cancer. It contains scales for lymphedema, problems with wound healing, skin problems, neurologic problems, problems with hearing, speech problems, shoulder problems, problems with teeth, physical contact, social contact, body image, anxiety, pain, problems with swallowing, opening mouth, dry mouth and sticky saliva, problems with senses, coughing, feeling ill, social eating, painkillers, nutritional supplements, feeding tubes, and weight loss.

The EORTC QLQ-C30 provides a global HRQoL score based on 2 questions with a 7-graduation scale (HRQoL-C30). The HN43 module is disease specific. Together, they include 1 global health status/HRQoL state, 5 item multi-item functional scales, 10 multi-item symptom scales, and 17 single-item symptom scales. A high score in functional scales and overall HRQoL scale represents a high level of functioning, and a high score in symptom scales or single items represents a high level of symptoms or difficulties.<sup>7</sup> We developed an alternative score, based on the item-response theory (IRT), to represent global HRQoL.<sup>12</sup> Unlike the measures assessed with EORTC QLQ-C30, in which 2 questions provide information to score global HRQoL, the information in all other items included in this questionnaire and in all items of EORTC QLQ-H&N43 was used to generate a novel global HRQoL measure (HRQoL-IRT). This model, although more complex, has previously shown the same qualities and gave similar results, but had the advantage of being more precise and appropriate due to the direct use of raw data.<sup>13</sup> Additional details on the IRT are presented in [Appendix 1](#).

Statistical analysis was performed using SPSS (version 19.0). Categorical variables were expressed in absolute numbers and percentages. Numerical variables were illustrated using means and standard deviations.

Regarding treatment interruptions, patients were divided into 2 groups, for each treatment technique (2DRT, 3DRT, and IMRT): those who received the prescribed dose from the previously planned time interval, to a maximum delay of 1 week, and those in which the prescribed radiation dose had been delivered, but it was taken over more than an additional week. The results were compared using the  $\chi^2$  test. Survival function was estimated using the Kaplan-Meier method. The difference in survival rates between groups was assessed by the log-rank test.

The evaluation of the impact of the treatment modality on HRQoL was performed with multivariate regression analyses, using the HRQoL-IRT as a dependent variable. We selected the set of independent variables that made up the final multiple linear regression model, adding or excluding them based on the statistical significance of the estimated coefficient. This procedure finishes when variables cannot be further added or deleted. It is worth mentioning that the final model selection was carried out exploring, as much as possible, interrelationships between variables and interpretations.<sup>14</sup>

In addition to the RT modality, the patient and treatment characteristics used as possible independent variables were sex, age, smoking status, alcohol consumption, surgery, chemotherapy, primary location, and stage of the tumor. Regressions were performed using data acquired after the completion of radiation therapy. Assumptions for linear regression were checked.

## Results

A total of 570 patients from 13 Brazilian institutions were included, with 462 men (81%) and 108 women (19%) and a median age of 63.6 years old (range, 22-97 years). They mainly belonged to social class E (monthly income below 2 minimum wages, approximately US\$195, in 2020 values; 289 patients; 50.7%), with only 11 (1.9%) receiving a monthly income above 20 minimum wages (class A). Most patients were smokers (78.8%), with 294 (51.6%) reporting a smoking burden greater than 40 packs per year. According to the location, there were 208 tumors of the oral cavity (36.5%), 152 of the oropharynx (26.7%), 138 of the larynx (24.2%), 41 of the hypopharynx (7.2%), 16 of the nasopharynx (2.8%), and 15 of an unknown primary site (2.6%). Regarding stage, 38 patients (6.7%) received a diagnosis of stage I tumors, 42 (7.4%) with stage II, 112 (19.6%) with stage III, and 378 (66.3%) with stage IV ([Table 1](#)). No information was gathered about HPV infection, as it is still infrequent in our region and is not routinely investigated.<sup>15</sup>

A hundred and sixty-eight (29.5%), 249 (43.7%), and 153 (26.8%) patients were treated with 2DRT, 3DRT, and IMRT, respectively. All 3 groups were comparable with respect to disease stage and primary tumor sites ([Table 1](#)). Two hundred and ninety-two patients (51%) underwent radiochemotherapy, with 186 (32.6%) were submitted to surgery; among these, 106 (19%) received adjuvant

**Table 1** Patient characteristics

	All patients	2DRT	3DRT	IMRT
<b>Age</b>				
Mean (SD)	63.6	63.5	63.3	64.1
Range	22-97	36-94	25-90	22-97
<b>Sex</b>				
Male	462 (81.1%)	141 (30.5%)	203 (43.9%)	118 (25.5%)
Female	108 (18.9%)	27 (25.0%)	46 (42.6%)	35 (32.4%)
				<i>P</i> = 0.28
<b>Social class</b>				
A	11 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (9.0%)	9 (91.0%)
B	28 (4.9%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	24 (85.7%)
C	116 (20.4%)	20 (17.2%)	41 (35.3%)	55 (47.4%)
D	126 (22.1%)	37 (29.4%)	55 (43.7%)	34 (27.0%)
E	289 (50.7%)	109 (37.7%)	149 (51.6%)	31 (10.7%)
				<i>P</i> < .01
<b>Tobaccoism</b>				
Nonsmoking	121 (21.2%)	20 (16.5%)	42 (34.7%)	59 (48.8%)
≤10 packs/y	22 (3.9%)	13 (59.1%)	6 (27.3%)	3 (13.6%)
11-20 packs/y	42 (7.4%)	19 (45.2%)	17 (40.5%)	6 (14.3%)
21-30 packs/y	46 (8.1%)	24 (52.2%)	18 (39.1%)	4 (8.7%)
31-40 packs/y	45 (7.9%)	8 (17.8%)	26 (57.8%)	11 (24.4%)
>41 packs/y	294 (51.6%)	84 (28.6%)	140 (47.6%)	70 (23.8%)
				<i>P</i> < .01
<b>Stage</b>				
I	38	13	19	6
II	42	12	17	13
III	112	34	42	36
IV	378	109	171	98
				<i>P</i> = .51
<b>Primary tumor</b>				
Nasopharynx	16	4	8	4
Oropharynx	152	34	76	42
Oral cavity	208	65	85	58
Hypopharynx	41	9	16	16
Larynx	138	52	59	27
Unknown primary site	15	4	5	6
				<i>P</i> = .11

Abbreviations: 2DRT = 2-dimensional radiation therapy; 3DRT = 3-dimensional radiation therapy; IMRT = intensity modulated radiation therapy.

radiochemotherapy and 80 (14%) adjuvant RT. The remaining 92 patients (16%) were treated with RT alone.

We observed that, considering the social class, 90% of class A patients received IMRT treatment, but this proportion dropped to 12% among class E patients. Considering the entire group of patients treated with IMRT, 6% had a monthly income that could be classified as class A, and 20% were classified as class E. Most patients treated with IMRT belonged to class C (monthly income between 4 and 10 minimum wages; 36.5%). With respect to the 2DRT technique, no class A patient received such treatment; of those treated with this technique, 99 (65.6%) belonged to class E.

Regarding the internal consistency of the instrument, Cronbach's alpha for full scale is 0.96 and Guttman's Split-Half Coefficient is 0.98. These values point to good internal consistency of the exploratory study. For the adequacy

index of the sample, the Kaiser-Meyer-Olkin measurement was 0.95, which is an excellent indication for the factor analysis. Bartlett's sphericity test ( $\chi^2 = 7903.90$ ;  $P < .00$ ) indicates significant correlation. The study of dimensionality of the questionnaires, using principal factor analysis, showed a dominant dimension, through the highest eigenvalue of the first component. The presence of a dominant dimension, as observed, is a satisfactory condition for the application of a one-dimensional model using IRT.

The median follow-up period was 12.2 months. We observed the expected U-shaped curve of the median HRQoL-IRT score over time: the HRQoL deteriorates after RT and then gradually improves over time. Figure 1 shows a boxplot of the median HRQoL-IRT score obtained in the baseline and in different follow-up times, as well as the boxplot of all scores obtained after RT completion for 2DRT, 3DRT, and IMRT. The HRQoL-IRT score gradually

improves after RT completion. Compared with 3DRT, 2DRT effects negatively on global HRQoL assessed by HRQoL-IRT, whereas IMRT has a significant positive effect. Although some outliers were observed, the normality of the distribution was evaluated by Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests, and by analyzing the QQ plots.<sup>16</sup> In addition, we checked if the skewness and kurtosis of the variables were relatively low (between  $-2.00$  and  $+2.00$ ). The hypothesis of Gaussian distribution for the dependent variables was supported by this evaluation. The same tools were used to verify the normality of the final model residuals. Furthermore, the other regression model assumptions (linearity of the data, homogeneity of variance, and independence of residual error terms) were checked using diagnostic plots (residuals vs fitted, scale-location, residuals vs leverage). As a result, this analysis indicated that there was sufficient information to validate the RT technique comparison.

The OS of the entire group, in 1 year, was 77.8% (95% confidence interval [CI], 73.5%-81.5%). As expected, better OS was found in patients with tumors at earlier stages. The observed 1-year OS was: stage I and II, 89.9% (95% CI, 82.4%-94.3%), stage III, 80.6% (95% CI, 72.1%-86.8%) and stage IV, 68.6% (95% CI, 63.6%-73.0%). Regarding unplanned treatment interruptions, we observed that, of the patients receiving 2DRT, 3DRT, and IMRT, respectively, 69%, 50.2%, and 42.5% needed an interval of more than 1 additional week for the prescribed dose to be delivered. This difference between the treatment techniques was considered statistically significant (2DRT vs 3DRT:  $P = .006$ ; 3DRT vs IMRT:  $P = .02$ ).

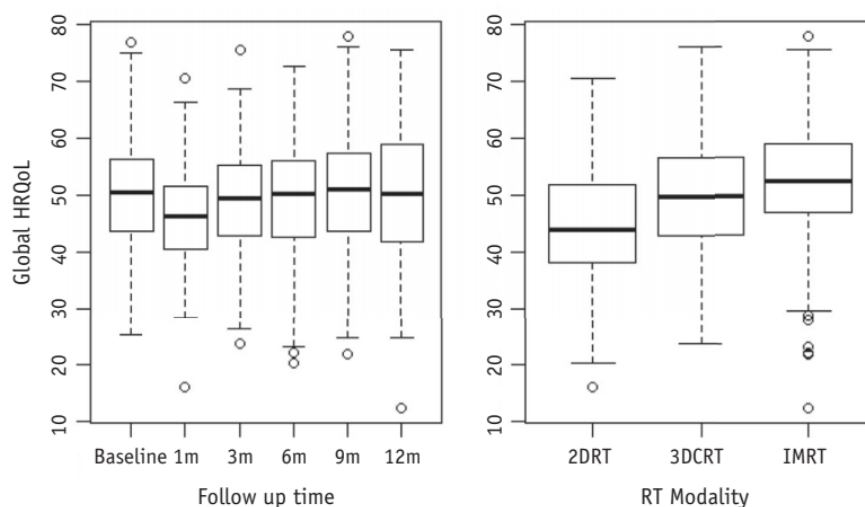
No statistically significant difference was observed in the median OS of 3DRT group compared with IMRT

( $P = .43$ ), but a worse survival rate was observed for 2DRT compared with 3DRT ( $P = .01$ ) and to IMRT ( $P < .005$ ; Fig. 2). The median OS was 15.7, 25.0, and 27.8 months for patients submitted to 2DRT, 3DRT, and IMRT, respectively.

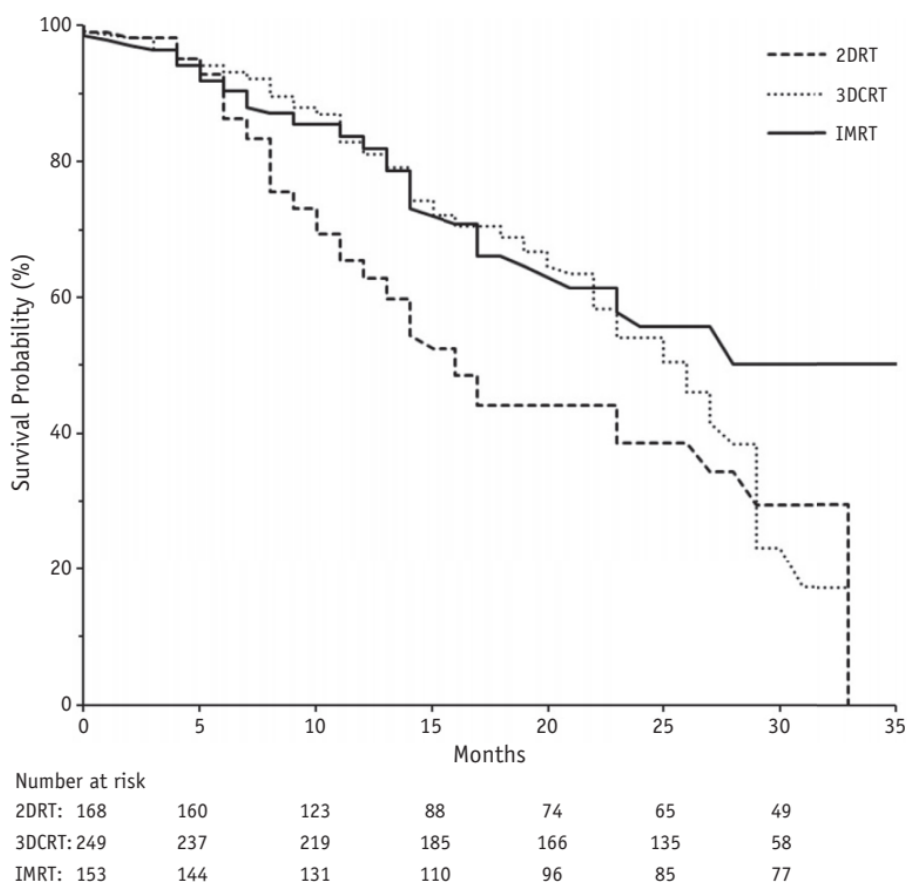
## Discussion

In this study, it was observed that patients with HNC submitted to RT in Brazil, frequently present themselves with locally advanced disease. Late diagnosis can be related to low levels of education, low socioeconomic status, and a lack of access to health services, in addition to smoking (a habit that is also highly prevalent in our sample).<sup>17</sup> We also observed that these patients, when starting their treatment, showed a significant drop in their HRQoL. However, these numbers tended to recover, and reach the preirradiation value in a period of up to 12 months after the end of the treatment. These findings are in line with other studies reported in the literature.<sup>18-20</sup> Patients receiving IMRT have less variation in this parameter (lower nadir) and better quality of life at the end of the follow-up compared with patients who received 3DRT, individuals who, in turn, also have better quality of life than those patients undergoing 2DRT.

There are few (and with few patients) prospective studies published in the literature comparing the main techniques of RT, including (or not) the assessment of HRQoL (Table 2). Three of these studies included only patients with nasopharyngeal tumors and always compared conventional radiation therapy (2DRT) with IMRT, failing to include patients treated with 3DRT.<sup>21-23</sup> Such a design can be seen as a suboptimal comparison, because there was



**Fig. 1.** Median health-related quality of life after radiation treatment for the whole group according to follow-up time and radiation therapy modality. *Abbreviations:* HRQoL = health-related quality of life; 2DRT = 2-dimensional radiation therapy; 3DRT = 3-dimensional radiation therapy; IMRT = intensity modulated radiation therapy; RT = radiation therapy.



**Fig. 2.** Survival probability according to radiation modality. *Abbreviations:* 2DRT = 2-dimensional radiation therapy; 3DRT = 3-dimensional radiation therapy; IMRT = intensity modulated radiation therapy.

**Table 2** Prospective studies comparing radiation techniques in head and neck cancer

		Year	Country	Patients	Techniques	Randomized	Results QoL	Results OS	Questionnaire
Nasopharynx	Pow et al <sup>21</sup>	2006	Hong Kong	51	2D vs IMRT	Yes	↑ in some QoL domains for IMRT	Not reported	HN 35
	Kam et al <sup>22</sup>	2007	Hong Kong	60	2D vs IMRT	Yes	↓ xerostomia	Not reported	-
	Peng et al <sup>23</sup>	2012	China	616	2D vs IMRT	Yes	↑ OS and ↓ toxicities with IMRT	↑ OS with IMRT vs 2D <sup>†</sup>	-
Head and neck tumors	Nutting et al (PARSPORT) <sup>25*</sup>	2011	UK	94	2D vs IMRT	Yes	↓ grade II xerostomia no differences in general QoL	No differences	HN 35
	Gupta et al <sup>26</sup>	2012	India	58	3D vs IMRT	Yes	↓ xerostomia ↑ in some QoL domains for IMRT	No differences	HN 35
	Rathod et al <sup>27</sup>	2013	Brazil	570	2D vs 3D vs IMRT	No	↑ QoL with IMRT vs 3D ↑ QoL with 3D vs 2D	↑ OS with IMRT/3D vs 2D	HN 43
	Santos et al <sup>28</sup>	2020	Brazil	570	2D vs 3D vs IMRT	No	↑ QoL with IMRT vs 3D ↑ QoL with 3D vs 2D	↑ OS with IMRT/3D vs 2D	HN 43

*Abbreviations:* 2D = 2-dimensional; 3D = 2-dimensional; IMRT = intensity modulated radiation therapy; HN = head and neck; OS = overall survival; QoL = quality of life.

\* Excluded nasopharynx.

† Significant difference was noted only in stage III disease.

an intermediate step in the technological evolution, when a shift occurred from 2DRT to plans that took volume (3DRT or IMRT) into account.<sup>24</sup> None of these studies answer the main question regarding the gain of beam modulation (IMRT) compared with the volumetric technique that does not use this tool (3DRT), because 2DRT is already considered suboptimal technique in many centers and has been largely abandoned in the developed world. The comparator, therefore, is out of date. The main question that arises concerns the second step of the technologic revolution of RT, that is, are there relevant gains when we move from 3DRT to IMRT? It is in this second step that doubts arise over the advantage of allocating scarce resources and incorporating technology. This is especially true in countries where access to RT is still a relevant problem, which should be considered a priority, as one real possibility is that the individual may have no access to any treatment, as is the case in Brazil and many other developing countries.<sup>9,10</sup>

Two other studies, also prospective and randomized, included patients from other head and neck sites, and compared RT techniques. The first, published by Nutting et al, also has the same limitation as previous studies, comparing patients with oro- and hypopharyngeal tumors who received IMRT versus others who were treated with 2DRT. Ninety-four individuals were included, with 47 in each arm. At the end of the follow-up, a statistically significant decrease in the occurrence of grade II xerostomia was observed in patients treated with IMRT, without, however, statistically significant differences when HRQoL is considered globally.<sup>25</sup>

The only study that prospectively and randomly compared IMRT with 3DRT was published by Gupta et al.<sup>26</sup> In this study, where HRQoL related to the head and neck was also assessed by the QLQ-H&N35 questionnaire, the authors randomized 58 patients to receive the aforementioned treatment techniques. They observed a significant reduction in grade 2 and xerostomia, in addition to an improvement in the quality of life linked to some parameters, such as emotional and social functioning, dry mouth, and mouth opening, with IMRT. As a limitation of this study, in addition to the use of a questionnaire pending updating,<sup>7</sup> only one-third of the patients answered all of the questionnaires. Also, there is a natural tendency for this loss to occur in patients with a worse prognosis, thus increasing the chance of false-positive results.<sup>29</sup>

The literature includes several other studies that describe the results of nonrandomized series. These articles were reviewed by Scott-Brown et al, in 2010, and the authors concluded that, despite robust evidence indicating that IMRT can reduce late functional deficits in irradiated patients, especially those linked to salivary production, the results regarding HRQoL are still outliers. Also, they stated that such a discrepancy could be explained by the enormous heterogeneity observed between the studies, by the phenomenon called “response-shift,” which would imply the

long-term adaptation of the patient to his limitations, making changes in the quality of life over time complicated and, finally, to the relatively good results presented by patients treated with conventional RT.<sup>6</sup>

The dosimetric advantage of IMRT, compared with less modern techniques, is the ability to reduce the dose delivered to the parotid, which would lead to an improvement in salivary flow,<sup>30</sup> thereby decreasing xerostomia.<sup>31</sup> Although counterintuitive, it is possible that there is no proven direct relationship between xerostomia and HRQoL. Some authors have hypothesized that HRQoL has not yet been proven to be linked to the lower frequency of xerostomia after IMRT due to the importance of other glands, such as the submandibular glands, in salivary production. This would make it difficult to demonstrate this relationship without taking it into account in planning.<sup>32</sup> Other authors, studying pilocarpine, a well-known cholinergic agonist that stimulates the production of saliva, had previously observed that mucositis or dysphagia may have had more importance in HRQoL than xerostomia,<sup>33</sup> because use of pilocarpine was not able to alter the results of this outcome either.<sup>34</sup> Another explanation may come from the variability in patients' social status. It has been shown that patients of a higher social class tend to report a more significant worsening of their HRQoL with the treatment.<sup>35</sup> As richer patients are expected to have access to the most modern technologies, this inverse relationship can ultimately be a confounding factor, which is inherent to the methodology. Also, it gains much more relevance when patients present wide variation in their social status, as in our sample. The difficulty in clearly demonstrating the relationship between xerostomia and HRQoL may come from the way in which this last variable is measured. The most commonly used questionnaire, so far, was the QLQ-H&N35, which is considered an instrument that needed updating by its own creators, precisely because it does not sufficiently cover the side effects arising from the most modern treatments. This led to the development of the QLQ-H&N43, which was used in this research.<sup>7</sup>

Finally, another hypothesis to explain the variability of results when trying to link xerostomia to HRQoL may come from the ever-present difficulty in arriving at a global assessment of the patient's HRQoL. To rate the overall HRQoL accurately, as asked by one of the questions of EORTC QLQ-C30 (used to measure global HRQoL), it is necessary to weigh all aspects related to this subject. It takes a lot of effort, it is not a simple task and it is, usually, not performed. Answers to complex questions like this can be biased by different heuristics.<sup>36</sup> Thus, we hypothesized that this score has an excessive noise and does not represent the global quality of life well. In comparison to global HRQoL as assessed by EORTC QLQ-C30 and other overall summary HRQoL scores, which use a single item or few generic questions, the HRQoL-IRT estimate, based on the item response theory, is based on more specific questions, which provide more accurate answers. In this measurement,

71 questions of many aspects related to HRQoL are used. Together, these questions provide information about one dominant dimension, as shown in the factor analyses, which we interpreted as the individual global HRQoL. A reliable overall summary HRQoL score, based on many related items and with no judgment of the questionnaires developers to weight their importance, may be useful for decision-making. In a global HRQoL score based on IRT, the domains of the questionnaires are weighted by the pattern of patient's responses to each item. This methodology provides a relation between the probability of a patient giving a certain response to an item and her latent trait, the global HRQoL. Therefore, this score was used in the present study.<sup>37</sup>

Using this methodology, we demonstrate a better progressive quality of life with the evolution of treatment techniques. Patients undergoing 2DRT have high xerostomia levels, which are maintained without improvement, according to data in the literature, for periods >2 years. Saliva secretion decreases dramatically in these patients immediately after treatment, because the larger salivary glands are usually included almost entirely in the irradiation fields. Also, levels rarely return to normal. In addition, it was observed in patients undergoing 3DRT that decreasing the dose deposited in the contralateral parotid gland, when possible, results in less loss of salivary function, even after 2 years of follow-up, which gives this technique the potential to decrease the prevalence and intensity of xerostomia.<sup>38</sup> Finally, with IMRT, the literature demonstrates that this irradiation technique produces the best results, given its greater ability to decrease the dose delivered to the salivary glands.<sup>31</sup> Therefore, we can infer that the results presented here point to the fact that there is, finally, a relationship between better HRQoL and less xerostomia, in patients undergoing IMRT.

We also observed in our sample, possibly due to the greater number of moderate or severe side effects, that patients undergoing conventional radiation therapy (2DRT) had greater difficulty finishing their treatments in the period of time predicted. We believe this may be one of the main reasons contributing to lower OS results. This relationship between extended treatment time and worsening OS has already been demonstrated in other tumors, such as cervical,<sup>39</sup> lung,<sup>40</sup> and pediatric tumors.<sup>28</sup> Regarding HNC, Shaikh et al reported a possible direct relationship between time to deliver the prescribed dose and OS,<sup>41</sup> with results that are consistent with those presented here.

We cannot exclude, however, that the difference in OS observed in our series in favor of more modern treatment techniques can also be explained by other factors, because this is not a randomized study. There was a considerable imbalance when considering social classes: although almost all patients in class A were treated with IMRT, most patients in class E received 2DRT. It is possible that the worst results presented by the 2DRT can be explained by the discomfort felt more frequently among the most disfavored social classes, such as malnutrition, difficulty in accessing

image examinations, and difficulty in accessing the RT center regularly (delaying treatment) or carrying out adequate clinical follow-up (potentially delaying eventual diagnoses of recurrences), among others; these were variables which we did not have access to when building our database.<sup>42</sup>

The present study has some limitations, including the relatively short follow-up of patients. However, this number, although modest, was the result of a joint effort that often implied an active search for patients, calling them for follow-up consultation. This can also be understood as a reflection of the Brazilian health system, which concentrates specialized treatment in the richest regions of the country. Patients from other regions often move to these areas and, at the end of their treatment, return to their municipalities of origin, making control and follow-up difficult. Such logistics have already been described as problematic in other developing countries,<sup>43</sup> and are a problem that only tends to be solved when resources are available for better service infrastructure across the country. It is also possible that telephone interviews may be a temporary solution to this problem. However, many patients present with HNC difficulties in speech, making it difficult for them to answer the questionnaires by this means of communication and potentially falsifying the results, which is why this study chose not to use this follow-up method.

This study was not randomized. However, it does bring the results of a real-world analysis of parallel, observational case series, where patients received the treatments contained in their institutions' protocols. Therefore, the researcher did not choose a posteriori the treatment technique that would be applied to patients, because this choice may lead to selection bias. Assuming patients sought treatment in institutions that best suited them based on logistical issues (and not by the technique offered there), we can infer that this variable defined the treatment to which they were submitted. Although randomized studies continue to be the gold standard for defining the safety and efficacy of new therapeutic strategies, restrictive inclusion and exclusion criteria lead to studies with such a design not representative of the population found in day-to-day clinical practice. Internal validity is often achieved at the expense of external validity. Real-world studies, on the other hand, are complementary sources of evidence and can provide information regarding large heterogeneous populations, in addition to information on pattern and use and serve as a basis for future economic studies in health,<sup>44,45</sup> filling the gap between the controlled environment of randomized studies and the harsh reality of the real world.<sup>46</sup> The results presented therefore provide useful information for doctors and managers and, in the case of the latter, especially for those concerned with the problem of the scarce resource allocation.

We conclude that patients with HNC who present for RT in Brazil mostly do so in the advanced stages of disease. They also present a significant decrease in HRQoL during

and shortly after treatment, with a subsequent improvement observed, in our series, approximately at the end of the first year of follow-up, when, on average, a return to the starting point values was observed. Patients submitted to IMRT had a better HRQoL compared with patients treated with 3DRT, and these showed better results than those treated with 2DRT. This last group presented a worse OS compared with the 2 most modern techniques, a result that is probably related, among other possible factors, to a greater occurrence of interruptions and delays in treatment, which compromised its final results.

## References

- Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: From where have we come and where are we going? *J Clin Epidemiol* 1999;52:355-363.
- Beitz J, Gnecco C, Justice R. Quality-of-life end points in cancer clinical trials: The US Food and Drug Administration perspective. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;7:9.
- Marquis P, Caron M, Emery M-P, Scott J, Arnould B, Acquadro C. The role of health-related quality of life data in the drug approval processes in the US and Europe: A review of guidance documents and authorizations of medicinal products from 2006 to 2010. *Pharmaceutical Medicine* 2011;25:147-160.
- Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassisi NJ. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: An analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:25-36.
- Hess CB, Chen AM. Global and health-related quality of life after intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:1469-1477.
- Scott-Brown M, Miah A, Harrington K, Nutting C. Evidence-based review: Quality of life following head and neck intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010;97:249-257.
- Singer S, Araujo C, Arraras JI, Baumann I, et al. Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N Module, Phase III. *Head Neck* 2015;37:1358-1367.
- Travis LB, Ng AK, Allan JM, et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:357-370.
- Atun R, Jaffray DA, Barton MB, et al. Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol* 2015;16:1153-1186.
- de Araújo LP, de Sá NM, de Moraes Atty AT. Necessidades Atuais de Radioterapia no SUS e Estimativas para o Ano de 2030. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2016;62:35-42.
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, 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;85:365-376.
- Glas CA, Geerlings H, van de Laar MA, Taal E. Analysis of longitudinal randomized clinical trials using item response models. *Contemp Clin Trials* 2009;30:158-170.
- Barbieri A, Anota A, Conroy T, et al. Applying the longitudinal model from item response theory to assess health-related quality of life in the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *Med Decis Making* 2016;36:615-628.
- Tabachnick BG, Fidell LS, Ullman JB. *Using Multivariate Statistics*. Boston, MA: Pearson; 2007.
- Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Intern J Can* 2017;140:1968-1975.
- Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: A guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab* 2012;10:486-489.
- Agarwal AK, Sethi A, Sareen D, Dhingra S. Treatment delay in oral and oropharyngeal cancer in our population: The role of socio-economic factors and health-seeking behaviour. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;63:145-150.
- Singer S, Langendijk J, Yaron N. Assessing and improving quality of life in patients with head and neck cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013.
- 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;122:1789-1795.
- Hunter KU, Schipper M, Feng FY, et al. Toxicities affecting quality of life after chemo-IMRT of oropharyngeal cancer: Prospective study of patient-reported, observer-rated, and objective outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:935-940.
- Pow E, Kwong D, McMillan A, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;981-991.
- Kam M, Leung S, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007;4873-4879.
- Peng G, Wang T, Yang K-Y, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012;104:286-293.
- Tribius S, Bergelt C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: Is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treatment Reviews* 2011;37:511-519.
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, 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;12:127-136.
- Gupta T, Agarwal J, Jain S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2012;104:343-348.
- Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, et al. Quality of life (QoL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized. *Oral Oncol* 2013;49:634-642.
- Santos MA, Viegas CM, Servidoni RA, Barros MH, Pinel MI, Araujo CM. Timing of radiation in children with medulloblastoma/PNET. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:416-422.
- Ringash J. Quality of life in head and neck cancer: Where we are, and where we are going. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:662-666.
- Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:975-980.
- Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014;110:9-15.
- Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP. Submandibular gland-sparing intensity-modulated radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2014;37:514-516.
- Maurer J, Hipp M, Schafer C, Kolbl O. Dysphagia. Impact on quality of life after radio(chemo)therapy of head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2011;187:744-749.