

Audiological findings in patients treated with radiotherapy for head and neck tumors

Achados audiológicos em pacientes tratados com radioterapia para tumores de cabeça e pescoço

Ana Helena Bannwart Dell'Aringa¹, Myrian de Lima Isaac², Gustavo Viani Arruda³, Alfredo Rafael Dell'Aringa⁴, Maria Carolina B. N. Esteves⁵

Keywords:

head and neck neoplasms, loss, radiotherapy.

Abstract

Radiotherapy has been widely used given its increase in the successful outcomes and cure of some cancers. **Aim:** To evaluate the functionality of the auditory system in patients who underwent radiotherapy treatment for head and neck tumors. **Materials and Methods:** From May 2007 to May 2008, otorhinolaryngological and audiological evaluation (Pure Tone Audiometry (air and bone conduction), Speech Audiometry, Tympanometry, Acoustic Reflex testing and Distortion Product Otoacoustic Emissions) were performed in 19 patients diagnosed with head and neck neoplasia and treated with radiotherapy. Prospective case series study. **Results:** 10.5% left ears and 26.3% right ears had bilateral hearing loss soon after radiotherapy according to ASHA criteria. **Conclusions:** Radiotherapy treatment for head and neck cancer has ototoxic effects. Early programs of auditory rehabilitation should be offered to these patients.

Palavras-chave:

neoplasias de cabeça e pescoço, perda auditiva, radioterapia.

Resumo

A radioterapia é uma modalidade terapêutica muito utilizada, uma vez que o aumento de resultados satisfatórios e a cura de algumas neoplasias através deste tipo de tratamento estão sendo observados. **Objetivo:** Avaliar a funcionalidade do sistema auditivo em pacientes submetidos ao tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço. **Material e Método:** Estudo realizado no período de maio de 2007 a maio de 2008. Foram realizadas avaliações otorrinolaringológicas e audiológicas como audiometria tonal limiar por via aérea e óssea, audiometria vocal, timpanometria, pesquisa do reflexo do estapédio e Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção em 19 pacientes com diagnóstico de neoplasia em região de cabeça e pescoço e indicação do tratamento radioterápico. Estudo de série prospectivo. **Resultados:** 10,5% orelhas esquerdas e 26,3% orelhas direitas apresentaram diminuição dos limiares auditivos tonais logo após o término do tratamento radioterápico, segundo os critérios da ASHA. **Conclusão:** O tratamento radioterápico apresentou efeitos ototóxicos quando realizado em região de cabeça e pescoço. Programas de monitoramento audiológico e reabilitação auditiva precoce devem ser oferecidos aos pacientes submetidos a esse tipo de tratamento.

¹ Especialista em Audiologia, Fonoaudióloga da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Marília.

² Doutora em otorrinolaringologia, Docente do Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto, FMUSP-RP.

³ Especialista em Radioterapia, Docente da Disciplina de Oncologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Marília.

⁴ Doutor em Otorrinolaringologia, Chefe da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Marília.

⁵ Especialista em Otorrinolaringologia, Médica voluntária da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Marília.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 26 de setembro de 2009. cod. 6664

Artigo aceito em 23 de dezembro de 2009.

INTRODUÇÃO

A deficiência auditiva é uma das principais complicações da terapia oncológica em pacientes com tumores de cabeça e pescoço¹. Recentemente, a adição de quimioterapia (QT) com cisplatina à radioterapia (RT) tem melhorado a sobrevida dos pacientes portadores destas neoplasias, tornando-se padrão de tratamento para tumores localmente avançados. Entretanto, ambos os tratamentos, radioterapia e quimioterapia com cisplatina, são conhecidos pelos seus efeitos ototóxicos.

Deficiências auditivas irreversíveis, como consequência do tratamento de radioterapia em região de cabeça e pescoço, têm sido estudadas, e a literatura consultada demonstra uma grande variação de incidência para a sua ototoxicidade, variando de 18% a 50%.²⁻⁵

Com relação aos efeitos ototóxicos causados pela radiação em região de cabeça e pescoço encontra-se na literatura muitas divergências.

Smouha e Karmody relatam como principais alterações a necrose de conduto auditivo externo, osteorradionecrose de osso temporal, otite média associada a uma deficiência auditiva condutiva, otalgia e zumbido.⁶

Bohne et al.⁷ relataram que a degeneração das células ciliadas, tanto sensoriais quanto de sustentação, pode ocorrer até 2 anos após o término do tratamento radioterápico. Outros autores relatam deficiência sensorioneural bilateral em frequências agudas como consequência da radiação.⁸⁻¹⁰

Nosso estudo teve por objetivo avaliar a funcionalidade do sistema auditivo de pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço devido à preocupação de seus efeitos ototóxicos.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo prospectivo realizado na Disciplina de Otorrinolaringologia e Disciplina de Oncologia/Radioterapia, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob protocolo nº 165/06.

Participou deste estudo um total de 19 pacientes do sexo masculino com diagnóstico de neoplasia em região de cabeça e pescoço.

Devido às características do tumor primário e estadiamento clínico, todos os pacientes foram tratados com radioterapia.

Após confirmação do diagnóstico de neoplasia por exame anatomopatológico e indicação da radioterapia como tratamento, os pacientes foram encaminhados ao Ambulatório de Otorrinolaringologia para a avaliação otorrinolaringológica e audiológica, a qual consistiu de duas etapas: pré e pós-tratamento radioterápico. Nestas foram realizados os seguintes procedimentos: Anamnese

e Avaliação Otorrinolaringológica Clínica, Anamnese Fonoaudiológica, Audiometria Tonal Limiar por via aérea e óssea, Logaudiometria, Imitanciometria, Pesquisa de Reflexo Estapediano e Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção (EOAE-DP).

Considerou-se como fator de exclusão o tratamento prévio, químico e/ou radioterápico concomitante ou não e pacientes com neoplasias de rinofaringe.

Foram excluídos de nossa amostra dois pacientes portadores deste tipo de neoplasia devido à presença de deficiência auditiva condutiva pré-tratamento unilateral (lado da neoplasia) e audição normal pós-tratamento (provavelmente devido à diminuição do tamanho do tumor e descompressão da tuba auditiva).

Na Disciplina de Radioterapia todos os pacientes foram estadiados por meio de exame físico completo, laringoscopia direta ou indireta, tomografia computadorizada de cabeça e pescoço e raios-X de tórax, antes do tratamento.

A dose de radioterapia prescrita variou conforme o sítio primário da doença e o estadiamento do tumor primário. Antes de se iniciar as sessões de radioterapia os pacientes foram submetidos à simulação convencional (raios-X), para delimitação do campo de radioterapia e confecção de máscaras termoplásticas moldáveis, utilizadas para a imobilização em posição supina e a delimitação da área de tratamento.

Os limites de tratamento (campo de radiação) variaram conforme o sítio primário da patologia. No entanto, devido à natureza avançada dos casos, todos os pacientes tiveram a borda superior do campo de radioterapia na base do crânio, o que resultou na inclusão da cóclea dentro do campo de radioterapia.

Para realizarmos o cálculo do volume de tratamento radioterápico (VTRT) utilizamos a distância látero-lateral do paciente, medido durante o processo de simulação e multiplicado pela área resultante do campo de simulação em cada paciente.

Análise estatística

Com a finalidade de se analisar as diferenças entre as médias dos limiares tonais, para as diferentes frequências, pré e pós-tratamento, realizou-se o Teste T-Student.

Para verificar quais valores (acima ou abaixo) das médias das variáveis idade, volume e dose de RT teriam alguma relação com a diminuição dos limiares tonais no pós-tratamento aplicou-se o Teste Exato de Fisher e conforme tabela de Contingência, calculou-se o Odds Ratio, para determinar a relação entre a probabilidade de ocorrência com a de não ocorrência de se ter uma alteração auditiva pós tratamento radioterápico, levando-se em consideração as variáveis idade, volume e dose de RT.

Considerou-se como diminuição da acuidade auditiva, os critérios da ASHA, a qual considera como efeito de ototoxicidade o aumento de 20 dB em uma frequência isolada ou de 10 dB em duas ou mais frequências sucessivas.¹¹

Para todos os testes estatísticos considerou-se o valor de até 5% para o nível de significância (valor de $p < 0.05$).

RESULTADOS

As características dos pacientes incluindo sexo, idade, localização anatômica do tumor, distribuição por estadiamento clínico, dose de radioterapia por fração, dose total de radioterapia e volume de tratamento radioterápico estão descritos no Quadro 1.

Como observado no Quadro 1 todos os pacientes deste grupo eram do sexo masculino, na faixa etária de 37 a 82 anos, sendo a idade média de 63,6 anos e a mediana de 64 anos. A dose total da radioterapia variou de 60,0 Gy a 72,0 Gy, sendo a dose média de 65,6 Gy e mediana da dose de 64 Gy, com variação da dose diária de 1.8Gy -2,0 Gy. Quanto ao volume de tratamento radioterápico encontramos uma média de 1.743,8 cm³, mediana de 1.664 cm³ e variação de 768 cm³ a 2.828 cm³.

Dentre os 19 pacientes e 38 orelhas avaliadas, observou-se na avaliação otorrinolaringológica que 1 orelha apresentava membrana timpânica perfurada e

37 membranas timpânicas íntegras. Durante as sessões de radioterapia apenas 1 orelha apresentou alteração à otoscopia, sendo esta membrana pré-tratamento sem alteração e retraída após o tratamento. Na primeira avaliação audiológica esta orelha apresentava-se com deficiência auditiva sensorioneural e no pós-tratamento deficiência auditiva mista.

Quanto às avaliações audiológicas realizadas pré-tratamento radioterápico observou-se em nossa amostra que apenas 4 orelhas apresentaram limiares dentro dos padrões da normalidade (menores de 20 dB em todas as frequências) e a maioria dos pacientes avaliados já apresentava algum tipo de alteração auditiva. Uma orelha apresentou deficiência auditiva mista de grau moderado.

As demais orelhas apresentaram alterações do tipo sensorioneural: deficiência auditiva de grau moderado (8 orelhas), deficiência auditiva de grau leve (5 orelhas), rebaixamento auditivo a partir de 2KHz (2 orelhas), a partir de 3KHz (8 orelhas), a partir de 4KHz (7 orelhas) e a partir de 6KHz (3 orelhas).

Na análise dos dados obtidos é possível verificar que as médias das frequências avaliadas de 250Hz a 8KHz mostraram-se alteradas quando comparadas pré e pós tratamento radioterápico, como demonstrado na Quadro 2, o qual também demonstra dados referentes ao desvio padrão, intervalo de confiança e valor de p para cada frequência bilateralmente.

Quadro 1. Distribuição das características individuais de cada paciente do grupo 1 (n = 19).

	Sexo	Idade	Localização Anatômica	Estadiamento	Dose Fracionada	Dose Total	Volume Tratamento
1	M	66	Parótida	T4N0M0	2,0	60,0	768
2	M	64	Laringe	T4N0M0	1,8	70,2	1.261
3	M	73	Orofaringe	T4N3M0	1,8	70,2	2.828
4	M	62	Laringe	T3N0M0	2,0	72,0	1.562
5	M	66	Parótida	T1N1M0	2,0	60,0	1.411
6	M	59	Orofaringe	T2N3M0	1,8	72,0	2.608
7	M	52	Laringe	T2N0M0	2,0	66,0	1.664
8	M	45	Orofaringe	T3N0M0	2,0	60,0	992
9	M	52	Orofaringe	T4N0M0	1,8 -2,0	61,0	1.930
10	M	64	Orofaringe	T2N1M0	1,8	61,2	1875
11	M	66	Laringe	T4N2M0	2,0	72,0	2.044
12	M	77	Laringe	T2N0M0	1,8	66,6	1.822
13	M	74	Laringe	T4N3M0	1,8	72,0	1.980
14	M	58	Orofaringe	T2N0M0	2,0	60,0	1.605
15	M	78	Laringe	T4N0M0	2,0	64,0	1.060
16	M	58	Laringe	T4N0M0	1,8	60,0	1.597
17	M	76	Hipofaringe	T2N0M0	1,8 -2,0	72,0	2.400
18	M	82	Orofaringe	T2N1M0	2,0	62,0	1.905
19	M	37	Laringe	T2N0M0	1,8	66,6	1.822

Quadro 2. Distribuição das médias dos limiares auditivos tonais e diferença entre estes, pré e pós-tratamento, intervalo de confiança e valor de p para cada frequência de ambas as orelhas (n=19).

	Frequência	Média pré-tratamento	Média pós-tratamento	Diferença entre médias	Intervalo confiança	Valor P
OD	250 Hz	21,57	23,15	1,58	-6,12 2,96	0,47
	500 Hz	19,47	22,10	2,63	-7,47 2,21	0,26
	1 KHz	21,84	23,68	1,84	-6,40 2,71	0,40
	2 KHz	27,89	31,31	3,42	-8,44 1,59	0,16
	3 KHz	37,11	42,36	5,25	-12,00 1,48	0,18
	4 KHz	45,00	52,89	7,89	-15,31 -0,47	0,38
	6 KHz	62,10	55,00	-7,10	-0,27 14,48	0,58
	8 KHz	62,89	55,79	-7,10	0,13 14,07	0,04
OE	250 Hz	21,84	21,57	-0,27	-2,57 3,10	0,84
	500 Hz	17,63	17,89	0,26	-2,86 2,33	0,83
	1 KHz	18,68	20,78	2,10	-4,27 0,06	0,05
	2 KHz	26,05	27,63	1,58	-3,85 0,70	0,16
	3 KHz	36,57	34,47	-2,10	-0,82 5,03	0,14
	4 KHz	45,26	43,68	-1,58	-1,32 4,48	0,26
	6 KHz	53,15	51,31	-1,84	-2,02 5,71	0,33
	8 KHz	55,00	62,89	7,89	-14,18 -1,60	0,01

Quadro 3. Demonstra dados da relação entre a probabilidade de ocorrência com a de não ocorrência de se ter uma alteração auditiva pós-tratamento radioterápico, levando-se em consideração as variáveis idade, dose total de radioterapia e volume de tratamento radioterápico com os critérios da ASHA.

		Idade		Total	Valor p
		≤ 64 anos	> 64 anos		
Alteração auditiva	Sim	8	7	15	0,667
ASHA	Não	2	2	4	
Total		10	9	19	
		Dose Total RT		Total	Valor p
		≤ 64 Gy	> 64 Gy		
Alteração auditiva	Sim	1	2	3	0,41
ASHA	Não	8	16	24	
Total		9	18	27	
		Volume de Tratamento RT		Total	Valor p
		≤ 1800 cm	> 1800 cm		
Alteração auditiva	Sim	1	3	4	0,333
ASHA	Não	8	7	15	
Total		9	10	19	

Segundo os critérios da ASHA, 10,5% orelhas esquerdas e 26,3% orelhas direitas, apresentaram diminuição dos limiares auditivos tonais logo após o término do tratamento radioterápico. As avaliações audiológicas pós-tratamento foram realizadas dentro do intervalo de tempo de 15 dias após a última sessão de radioterapia.

Os fatores idade, volume de tratamento radioterápico e dose total de radiação segundo análise do teste exato

de Fisher não apresentaram relação com a diminuição dos limiares auditivos tonais pós tratamento quando considerados os critérios da ASHA (Quadro 3).

DISCUSSÃO

A Radioterapia é um dos efetivos tratamentos para tumores da região da cabeça e pescoço.

Para lesões iniciais T1 e T2 os resultados do uso exclusivo da RT, são comparáveis aos obtidos com os procedimentos cirúrgicos. Para lesões mais avançadas, como alguns sítios anatômicos da cabeça e pescoço, a RT associada à QT tem sido preferida, devido à possibilidade de preservação do órgão. As complicações da radioterapia são sítios específicos, ou seja, dependem da área (campo de radioterapia) em que a radiação está sendo aplicada.¹²

Particularmente para a doença avançada, devido à presença de tumores volumosos, há a necessidade de se irradiar o sítio primário da doença e áreas suspeitas de doença microscópica, tendo como consequência um efeito potencial de complicações, principalmente nos tecidos saudáveis próximos ao leito tumoral. Como exemplo disto tem-se a ototoxicidade nos casos de RT em região de cabeça e pescoço, principalmente quando a cóclea está inserida no campo de radiação.

Apesar de não realizamos a RT conformada por imagem 3-D, conseguimos estimar o VTRT para cada paciente utilizando os parâmetros técnicos de simulação e tratamento. Em análise estatística comparamos o grupo de pacientes que receberam VTRT maior e menor que 1.800 cm³, e não foram observadas alterações auditivas significativas entre eles. Portanto, para a amostra estudada o volume de tratamento radioterápico não foi considerado um fator de risco importante para a ototoxicidade (Quadro 3).

Quanto ao fator dose de radiação, Che et al. relataram uma relação entre a ototoxicidade e a dose pontual radiação recebida pela cóclea, quando utilizado o equipamento de RT conformada tridimensional, observaram um aumento significativo para o risco de se adquirir a deficiência auditiva em pacientes que receberam doses de radiação a partir 48 Gy.¹³

Segundo resultados de nossa análise estatística não se observou relação significativa para a diminuição dos limiares auditivos tonais pós tratamento para os pacientes que receberam doses de radiação maiores que 64 Gy. É válido ressaltar que esta dose de radiação é a dose total do campo de tratamento realizado e não dose de recebida pela cóclea (Quadro 3).

O aumento da idade dos pacientes submetidos ao tratamento também têm sido evidenciado como um fator no aumento do risco da diminuição da acuidade auditiva. Alguns estudos relacionam o aumento da idade com o aumento da ototoxicidade.^{14,15}

Em nossa amostra, todos os pacientes avaliados apresentaram idade \geq 40 anos, sendo a idade média de 64 anos. Em análise estatística também não foram observadas diferenças significantes entre os grupos de pacientes com idades acima e abaixo de 64 anos (Quadro 3).

Quanto à alteração nos limiares auditivos tonais logo após o término do tratamento radioterápico, encontramos em nossa amostra aumento dos limiares tonais para as frequências de 4KHz em orelha direita e 8KHz

em orelha esquerda.

Todos os pacientes incluídos em nossa casuística apresentaram alterações auditivas, sendo 36,8% deles com alteração auditiva significativa segundo os critérios de ototoxicidade da ASHA e 63,2% com aumento dos limiares que não se enquadram nestes critérios.

Em estudo prospectivo, Ho et al. avaliaram 526 orelhas de pacientes com câncer de nasofaringe tratados com radioterapia exclusiva.¹⁶ Com um seguimento de 4.5 anos observaram que as alterações auditivas iniciaram logo após o término da radioterapia. Após dois anos 40% dos pacientes recuperaram parcialmente a alteração auditiva, enquanto o restante dos pacientes apresentou uma piora acentuada com o passar dos anos.

Ressaltamos que as neoplasias de nasofaringe podem apresentar deficiências auditivas do tipo condutiva devido à compressão da tuba auditiva.

Com relação às queixas auditivas apresentadas pelos pacientes, alguns estudos relatam o aparecimento de zumbido. Outros relatam que o zumbido geralmente é transitório, desaparecendo após algumas horas ou semanas do final do tratamento e ocorre em 2% a 36% dos pacientes.¹⁷⁻¹⁹ Em nossa amostra apenas um paciente apresentou queixa de aparecimento de zumbido durante e após as sessões de radioterapia. Três pacientes já apresentavam queixa de zumbido pré-tratamento, sem alteração desse durante o tratamento. Um paciente queixou-se de otalgia pós-tratamento.

CONCLUSÃO

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento radioterápico convencional apresentaram uma elevada incidência do aumento dos limiares auditivos tonais ao término do tratamento.

Nossos dados ressaltam a importância de se realizar a avaliação auditiva pré e pós-tratamento em todos os pacientes submetidos ao tratamento de radioterapia convencional para tumores em região de cabeça e pescoço.

Deste modo, salientamos a importância das orientações sobre as consequências do tratamento radioterápico, para que os pacientes possam ser inseridos em programas de reabilitação auditiva precocemente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os pacientes que apresentaram rebaixamento auditivo e relataram dificuldade auditiva foram orientados sobre o uso de prótese auditiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pearson SE, Meyer AC, Adams GL, Ondrey FG. Decreased hearing after combined modality therapy for head and neck cancer. *Am J Otolaryngol.* 2006;27(2):76-80.

-
2. Forastiere, AA, Takasugi, BJ, Baker, SR, Wolf, GT, & Kudla-Hatch, V. High-dose cisplatin in advanced head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1987; 19: 155-8.
 3. Barr-Hamilton, RM; Mathelson, LM; Keay, DG. Ototoxicity of cisplatin and its relationship to eye color. *J Laryngol Otol.* 1991;105:7-11.
 4. Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG, Malayapa RS, Mendenhall WM. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Phys.* 2007;1;67(2):469-79.
 5. Anteunis LJ, Wanders SL, Hendriks JJ, Langendijk JA, Manni JJ, de Jong JM. A prospective longitudinal study on radiation-induced hearing loss. *Am J Surg.* 1994;168(5):408-11.
 6. Smouha EE, Karmody CS. Non-osteitic complications of therapeutic irradiation to the temporal bone. *Am J Otolaryngol.* 1995;16:83-7 EE, Karmody CS. Non-osteitic complications of therapeutic irradiation to the temporal bone. *Am J Otolaryngol.* 1995;16:83-7.
 7. Bohne BA, Marks JE, Glasgow GP. Delayed effects of ionizing radiation on the ear. *Laryngoscope.* 1985;95:818-28.
 8. Chen W, Liao C, Wang C, Tsai H, Tang SG, Yeh J, Hong J, et al. Radiation-induced hearing impairment in patients treated for malignant parotid tumor. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999; 108:1159-64.
 9. Johannesen TB, Rasmussen K, Winther FO, Halvorsen U, Lore K. Late radiation effects on hearing, vestibular function and taste in brain tumor patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53:86-90.
 10. Raaijmakers E, Engelen AM. Is sensorineural hearing loss a possible side effect of nasopharyngeal and parotid irradiation? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2002; 65:1-7.
 11. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA.*1994;36(suppl 12):11-19.
 12. Salvajoli JV, Maia MAC, Novaes PERS. Tumores de cabeça e pescoço. In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. *Radioterapia em oncologia.* Rio de Janeiro: Dedsi. 1999. p. 335-489.
 13. Chen WC, Jackson A, Budnick AS. Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.*2006; 15;106(4):820-9.
 14. Honore´ HB, Bentzen SM, Moller K. Sensori-neural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: individualized risk estimation. *Radiother Oncol.* 2002;65:9-16.
 15. Pan CC, Eisbruch A, Lee JS. Prospective study of inner ear radiation dose and hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:1393-402.
 16. Ho WK, Wei WI, Kwong DL, Sham JS, Tai PT, Yuen AP, Au DK, et al. Long-term sensorineural hearing deficit following radiotherapy in patients suffering from nasopharyngeal carcinoma: A prospective study. *Head Neck.* 1999;21(6):547-53.
 17. Blakley, B. W.; Gupta, A. K.; Myres, S. F.; Schwan, S. -Risk factors for ototoxicity due to cisplatin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120: 541-6.
 18. Saito T, Aran JM. Comparative ototoxicity of cisplatin during acute and chronic treatment. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1994;56(6):315-20.
 19. Powis GD, Hacker MP. *The Toxicity of Anticancer Drugs.* New York: Pergamon Press. 1991. 82-105.