

การศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลัน ในการใช้ยาเคมีบำบัด “ซิสพลาติน” แบบทุก 3 สัปดาห์  
เปรียบเทียบกับ แบบทุกสัปดาห์ ร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอ  
ระยะลุกลามเฉพาะที่, การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

ตะวัน ชัยภูวนารถ พบ., ว. รังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลมหาราชชนครศรีธรรมราช

บทคัดย่อ

**บทนำ:** โรคมะเร็งศีรษะและลำคอ มีอุบัติการณ์ต่อปีทั่วโลก มากกว่า 550,000 ราย โดยประมาณ 90% เป็นชนิดสความัส (Squamous cell carcinoma) ผู้ป่วยส่วนมากมักมาพบแพทย์เมื่อโรครอยู่ในระยะลุกลามแล้ว

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลัน ในการใช้ยาเคมีบำบัด ซิสพลาติน (Cisplatin) แบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ ( $80-100 \text{ mg/m}^2$  เข้าเส้นเลือด) เปรียบเทียบกับการให้ยาทุกสัปดาห์ (ขนาด  $30-40 \text{ mg/m}^2$  เข้าเส้นเลือด) ร่วมกับการฉายรังสี ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอระยะลุกลามเฉพาะที่

**วัสดุและวิธีการศึกษา:** ผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดสความัส (Squamous cell carcinoma) จำนวน 40 คน ที่มารักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ขอนแก่น ระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2560 - ธันวาคม พ.ศ. 2560 ถูกรับเข้างานวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม คนไข้ได้รับการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ด้วยวิธีสุ่มด้วยจดหมายปิดผนึก คือ กลุ่ม A ฉายรังสีร่วมกับ เคมีบำบัด Cisplatin ทุก 3 สัปดาห์ และ กลุ่ม B ฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด Cisplatin ทุกสัปดาห์ แล้วประเมินความเป็นพิษเฉียบพลัน ที่สัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์สุดท้ายของการรักษาด้วย NCI CTCAE 4.03

**ผลการศึกษา:** การฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดทั้งสองแบบ มีความเป็นพิษเฉียบพลันและอัตราการได้รับยาถึงระดับเป้าหมายไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อประเมินด้วย NCI CTCAE 4.03 การให้ยาแบบทุก 3 สัปดาห์ สัมพันธ์กับภาวะน้ำหนักลดที่สัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์สุดท้ายของการรักษา มากกว่า การให้ยาแบบทุกสัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.011$  และ  $p = 0.047$  ตามลำดับ) และพบว่าการให้ยาแบบทุกสัปดาห์ ผู้ป่วยสามารถปฏิบัติตามแผนการรักษาสูงกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.043$ ) อย่างไรก็ตามยังต่ำกว่าผลจากการสืบค้นงานวิจัยในอดีต

**สรุป:** การฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด Cisplatin ทุกสัปดาห์ ไม่ได้มีความเป็นพิษเฉียบพลันน้อยกว่าการให้ยาแบบทุก 3 สัปดาห์ เมื่อประเมินด้วย NCI CTCAE 4.03 และมีอัตราการได้รับยาถึงระดับเป้าหมายเท่ากัน แต่พบว่ามีน้ำหนักลดน้อยกว่าและอัตราการเสร็จสิ้นการรักษาสูงกว่า การให้ยาเคมีบำบัด Cisplatin จากผลการศึกษาจึงแนะนำว่าการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด Cisplatin ทุกสัปดาห์สามารถใช้ทดแทนการให้ยาแบบมาตรฐานได้ในเวชปฏิบัติ

**คำสำคัญ:** มะเร็งชนิดสความัส ระยะลุกลามเฉพาะที่ การฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด ซิสพลาติน ความเป็นพิษเฉียบพลัน ความสามารถปฏิบัติตามแผนการรักษา ระดับยาเป้าหมาย

## Acute Toxicity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma During Treatment with Tri-weekly VS Weekly Cisplatin CCRT, A Randomized Controlled Trial.

Tawan Chaipuwant, MD.Dip., Thai Board of Radiation Oncology  
 Department of Radiology, Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

### Abstract

**Background:** Head and neck cancer there are more than 550,000 annual incidents worldwide, of which approximately 90% are squamous cell carcinoma. Most patients are referred to the physician when the disease progresses.

**Objective:** This study was aimed to compare the acute toxicity during treatment of 30-40 mg/m<sup>2</sup> weekly versus 80-100 mg/m<sup>2</sup> tri-weekly cisplatin based concurrent chemoradiation therapy regimens in locally advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer patients.

**Materials and Methods:** From January 2017- December 2017, the study enrolled 40 patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Patients were randomly assigned into 2 treatment regimens, either concurrent chemoradiation with tri-weekly cisplatin (ARM A) or weekly cisplatin (ARM B). The acute toxicity and compliance during treatment were analyzed.

**Results:** Acute toxicity profiles by NCI CTCAE 4.03 grading of both regimens were not statistically significant difference. Statistical similar rate of optimal target dose acquired of both regimens. Tri-weekly regimen associated with significant more weight loss at 4<sup>th</sup> and the last week of treatment, p = 0.011 and p = 0.047 respectively. Chemotherapy completion rate was higher in weekly cisplatin, p = 0.043. Treatment compliance was lower than the reviewed data.

**Conclusions:** In our study, the acute toxicity outcomes of weekly cisplatin regimen were not superior to that of cisplatin triweekly regimens by NCI CTCAE 4.03 grading system. Cisplatin weekly regimen associated with same optimal target dose acquired, statistical similar acute toxicity profiles, higher completion rate and less weight loss. Our study suggests that concurrent chemoradiation with weekly cisplatin is feasible in clinical practice.

**Keywords:** Squamous cell carcinoma, Locally advanced, Concurrent chemoradiation, Cisplatin, Acute toxicity, Treatment compliance, Optimal target dose, NCI CTCAE 4.03

## บทนำ

โรคมะเร็งศีรษะและลำคอ มีอุบัติการณ์ต่อปีทั่วโลก มากกว่า 550,000 ราย โดยประมาณ 90% เป็นชนิดสความัส (Squamous cell carcinoma) ผู้ป่วยส่วนมากมักมาพบแพทย์เมื่อโรครอยู่ในระยะลุกลามแล้ว<sup>(1)</sup> จากข้อมูลรายงานสถิติประจำปี 2557 ของหน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั้งหมด 6,093 คน เป็นผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ 439 ราย หรือประมาณร้อยละ 7 โดยร้อยละ 60 ได้รับการวินิจฉัยว่าอยู่ในระยะที่ 3-4<sup>(2)</sup>

ปัจจุบันโรคมะเร็งศีรษะและลำคอระยะลุกลามเฉพาที่ การใช้ยาเคมีบำบัดซิสพลาติน (Cisplatin) แบบให้ยาทุก 3 สัปดาห์ (100 mg/m<sup>2</sup> เข้าเส้นเลือดดำ ทุก 21 วัน จำนวน 3 ครั้ง) ร่วมกับการฉายรังสี เป็นแนวทางการรักษามาตรฐานซึ่งจากการศึกษา RTOG 9501/Intergroup พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (Locoregional control) ได้ร้อยละ 10 ที่ 2 ปี เปรียบเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 82 ต่อร้อยละ 72) และเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค (Disease free survival) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(3)</sup> ในการศึกษาของ EORTC 22931 พบว่าสามารถเพิ่มระยะเวลาของการมีชีวิตอยู่โดยไม่มีการดำเนินโรคของมะเร็ง (Progressive free survival) ได้ร้อยละ 11 และเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยรวมที่ 5 ปีได้ร้อยละ 13 เมื่อเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว<sup>(4)</sup>

การศึกษาแบบ meta-analysis โดย Pignon JP และคณะ<sup>(5)</sup> พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี สามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยรวมที่ 5 ปีได้ร้อยละ 6.5 (5 years overall survival) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ประโยชน์ของการให้ยาเคมี

บำบัดจะลดลงเมื่อผู้ป่วยอายุมากขึ้น (p=0.003) และพบว่าไม่ได้ประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญหากผู้ป่วยอายุเกิน 70 ปี

การใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีแบบทุก 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยบางส่วนไม่สามารถทนการรักษาได้โดยผู้ป่วยสามารถรับการรักษาได้ครบตามกำหนดร้อยละ 63 จากการศึกษา Intergroup study-0099<sup>(6)</sup> และร้อยละ 43 จากการศึกษาของ Bahl และคณะ<sup>(7)</sup> เนื่องจากเกิดพิษเฉียบพลัน เช่น เยื่อぶอักเสบ (mucositis) พิษต่อไขกระดูกและเลือด พิษต่อไต เป็นต้น ต่อมาจึงมีแนวคิดปรับการใช้ยาเป็นทุกสัปดาห์ ขนาด 30-40mg/m<sup>2</sup> ร่วมกับการฉายรังสี ซึ่งหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ดี มีความเป็นพิษเฉียบพลันในระดับที่ยอมรับได้ โดยอัตราการอยู่รอด และอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ ไม่แตกต่างกับการให้ยาแบบทุก 3 สัปดาห์ และประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่าการให้ยาแบบทุก 3 สัปดาห์ Ji Yun Lee และคณะ<sup>(8)</sup> พบว่าระยะเวลาของการมีชีวิตอยู่โดยไม่มีการดำเนินโรคของมะเร็งที่ 3 ปี (3 years progressive free survival) ของการใช้ยาแบบทุกสัปดาห์ ไม่ด้อยกว่าการให้ยาแบบทุก 3 สัปดาห์และการอยู่รอดโดยรวมที่ 3 ปี (3 years overall survival) ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและพบว่าการให้ยาแบบทุก 3 สัปดาห์ มีแนวโน้มเกิดพิษเฉียบพลันคือ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) และเยื่อบุช่องปากอักเสบ (stomatitis) น้อยกว่าการให้ยาแบบทุกสัปดาห์ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Tsan และคณะ<sup>(9)</sup> ที่พบว่า การใช้ยาแบบทุกสัปดาห์ มีความเป็นพิษเฉียบพลันโดยรวมและเกิดภาวะเยื่อบุอักเสบมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและพบว่าเม็ดเลือดขาวนิวโทร

ฟิลต่ำ (neutropenia) มากกว่า ในกลุ่มที่ให้ยาทุกสัปดาห์แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

Uygun และคณะ<sup>(10)</sup> พบว่า การเกิดพิษเฉียบพลันระดับ 3-4 ในคนไข้ที่ให้ยาทุก 3 สัปดาห์มากกว่าคนไข้ที่ให้ยาแบบทุกสัปดาห์แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการศึกษาของ Kean F. Ho และคณะ<sup>(11)</sup> พบว่าความเป็นพิษโดยรวมของการให้ยาทั้ง 2 แนวทาง ไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าการให้ยาแบบทุก 3 สัปดาห์ มีแนวโน้มเกิดผิวดวงอักเสบจากรังสี (Radiation dermatitis) มากกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตัวอย่างการศึกษาวิจัยดังกล่าวข้างต้นเห็นว่าประสิทธิภาพของการให้ยาทั้ง 2 วิธีไม่แตกต่างกัน ส่วนความเป็นพิษเฉียบพลันนั้นยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการให้ยาแนวทางใดมีความเป็นพิษเฉียบพลันมากกว่า เนื่องจากผลการวิจัยมีข้อสรุปที่แตกต่างกันออกไป

โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น มีการใช้ยาเคมีบำบัด ซิสพลาติน (Cisplatin) ร่วมกับการฉายรังสีทั้ง 2 แนวทาง และยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบความเป็นพิษเฉียบพลัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาเปรียบเทียบความเป็นพิษเฉียบพลัน ในการใช้ยาเคมีบำบัด ซิสพลาติน (Cisplatin) แบบทุก 3 สัปดาห์ 80-100 mg/m<sup>2</sup> เข้าเส้นเลือดดำ กับการให้ยาทุกสัปดาห์ 30-40 mg/m<sup>2</sup> ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ร่วมกับการฉายรังสี ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอระยะลุกลามเฉพาะที่ ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น

### วัตถุประสงค์

**วัตถุประสงค์หลัก:** เพื่อศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลัน (acute toxicity) โดยประเมินจากผลเลือดและอาการแสดงของผู้ป่วย (hematogenous toxicity and clinical symptoms) รวมถึงความเป็นพิษเฉียบพลันอื่น (non-hematogenous toxicity) ในการใช้ยาเคมีบำบัด ซิสพลาติน (Cisplatin) แบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ (80-100 mg/m<sup>2</sup> เข้าเส้นเลือด) เปรียบเทียบกับการให้ยาทุกสัปดาห์ (ขนาด 30-40 mg/m<sup>2</sup> เข้าเส้นเลือด) ร่วมกับการฉายรังสี ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอระยะลุกลามเฉพาะที่ ของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น

**วัตถุประสงค์รอง:** จำนวนผู้ป่วยที่สามารถปฏิบัติตามแผนการรักษา (treatment compliance)

### วัสดุและวิธีการศึกษา

เป็นการทดลองโดยวิธีสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) โดยกลุ่มประชากร คือ ผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอระยะลุกลามเฉพาะที่ ซึ่งได้แก่ มะเร็งส่วนริมฝีปาก (lips), ช่องปาก (oral cavity), คอหอยส่วนปาก (oropharynx), กล่องเสียง (larynx) และคอหอยส่วนล่าง (hypopharynx) ชนิดสความัสเซลล์ (squamous cell carcinoma) ที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2560 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2560

### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่โครงการ (Inclusion criteria)

1. อายุ 18 – 70 ปี
2. เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์
3. ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน ประเมินโดย Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status grade 0 หรือ 1
4. ได้รับการวินิจฉัยเป็น โรคมะเร็งศีรษะ และลำคอ ระยะลุกลามเฉพาะที่ (Locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: LA-HNSCC ของช่องปาก (oral cavity), คอ หอย ส่วน ปาก (oropharynx) และ กล่องเสียง (larynx) ประเมินโดย American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition 2010

\* ผู้ป่วยที่ผ่าตัดแล้ว (Post operation) คือ ผู้ป่วยที่ผ่าตัดทำ Tumor removal with or without lymph nodes biopsy or dissection โดยที่ Adverse features คือ Extracapsular nodal spread, Positive margin, Multiple positive nodes, Perineural/lymphatic/vascular invasion.

\*\* ผู้ป่วยที่ปฏิเสธการผ่าตัด (Decline surgery) คือ ผู้ป่วยที่แพทย์พิจารณาแล้วว่าสามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ (Operable) แต่ผู้ป่วยแสดงความจำนงว่าไม่ต้องการรักษาด้วยการผ่าตัด

5. มีผลอ่านอย่างเป็นทางการ (Official report) ของภาพรังสีวินิจฉัย จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT: Computed

Tomography) หรือ ภาพเอ็มอาร์ (MRI: Magnetic Resonance Imaging)

6. มีผลตรวจชิ้นเนื้ออย่างเป็นทางการทางพยาธิวิทยา (Official pathological report)
7. White blood cells count  $\geq 5,000$  cell/mm<sup>3</sup>, ANC (absolute neutrophil count)  $>1,500$  cell/mm<sup>3</sup>, Hemoglobin  $> 10$  gm/dl, Platelet  $> 100,000$  cell/mm<sup>3</sup>. (ANC = WBC  $\times$  (PMNs + Bands) / 100), Creatinine Clearance  $\geq 50$  ml/min คำนวณโดย Cockcroft-Gault Equation

### เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มะเร็งอยู่ในระยะแพร่กระจาย (metastatic cancer: M1) ประเมินโดย American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition 2010
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษานำเป็นการให้ยาเคมีบำบัด (Induction chemotherapy case)
3. ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องจากภาวะภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoimmune) หรือติดเชื้อเอชไอวี
4. ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปฐมภูมิ (Primary cancer) มากกว่า 1 ตำแหน่ง
5. ผู้ป่วยที่มะเร็งกลับมาเป็นซ้ำ (Recurrent tumor)
6. ผู้ป่วยมีภาวะ sensorineural hearing loss

### วิธีการรักษาหรือการปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

ใช้การรักษาที่เป็นแนวทางการรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี ที่มีการใช้อยู่เป็นปัจจุบัน ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น เพื่อเปรียบเทียบกัน ด้านความเป็นพิษเฉียบพลันของการให้ยาซิสพลาติน (Cisplatin) 2 แนวทาง ได้แก่

กลุ่ม A : ขนาดยา 80-100 mg/m<sup>2</sup> ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ ในช่วงการฉายรังสี

กลุ่ม B : ขนาดยา 30-40 mg/m<sup>2</sup> ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ทุกสัปดาห์ ในช่วงการฉายรังสีโดยใช้จำนวนประชากรกลุ่มตัวอย่าง ทั้งหมด 40 คน แบ่งเป็น กลุ่ม A 20 คน และ กลุ่ม B 20 คน โดยผู้ป่วยจะถูกแยกกลุ่ม (allocation) โดยการสุ่มแบบ simple block randomization ด้วยซองจดหมายแบบปิด(Close envelope)

โดยการฉายรังสี ทำโดยการฉายรังสีโฟตอน (Photon) และ/หรือ อิเล็กตรอน ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มการศึกษา

เมื่อใช้เป็นการรักษาหลัก (definitive radiation therapy) ขนาดรังสีที่ใช้คือ Dose 66-70 Gy ที่ high risk (tumor and involved nodes or high-risk level lymph nodes) Dose 44-50 Gy (2.0 Gy/fraction) หรือ 54-63 Gy (1.8 Gy/fraction) ที่ low to intermediate risk sites วันละ 1 ครั้ง จันทร์ ถึง ศุกร์ เว้นวันหยุดราชการ

เมื่อใช้เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (post-operative radiation therapy) ขนาดรังสีที่ใช้คือ Dose 60-66 Gy at high risk area Dose 44-50 Gy (2.0 Gy/fraction) หรือ 54-63 Gy (1.8 Gy/fraction) วันละ 1 ครั้ง จันทร์ ถึง ศุกร์ เว้นวันหยุดราชการ

### ผลการศึกษา

ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2560 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2560 มีผู้ป่วยมะเร็งส่วนศีรษะและลำคอ ที่ไม่ใช้มะเร็งหลังโพรงจมูก จำนวน 207 คน ที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น โดยมีผู้ป่วยจำนวน 43 คน เข้าเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การวิจัย ผู้ป่วย 3 คน ปฏิเสธเข้าร่วมการวิจัย จึงได้ผู้ป่วยที่ลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัยเป็นลายลักษณ์อักษร ทั้งหมด 40 คน

ผู้ป่วยทุกคนมีรายงานผลทางพยาธิวิทยา ยืนยันการเป็นมะเร็งชนิดสความัสเซลล์ มีรายงานผลทางรังสีวิทยาอย่างเป็นทางการ ประกอบด้วย เอกซเรย์คอมพิวเตอร์และสแกนแม่เหล็ก มีผลทางโลหิตวิทยาที่ผ่านเกณฑ์ ทุกคนได้ตรวจการได้ยิน และมีสมรรถภาพตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ที่ 0-1.

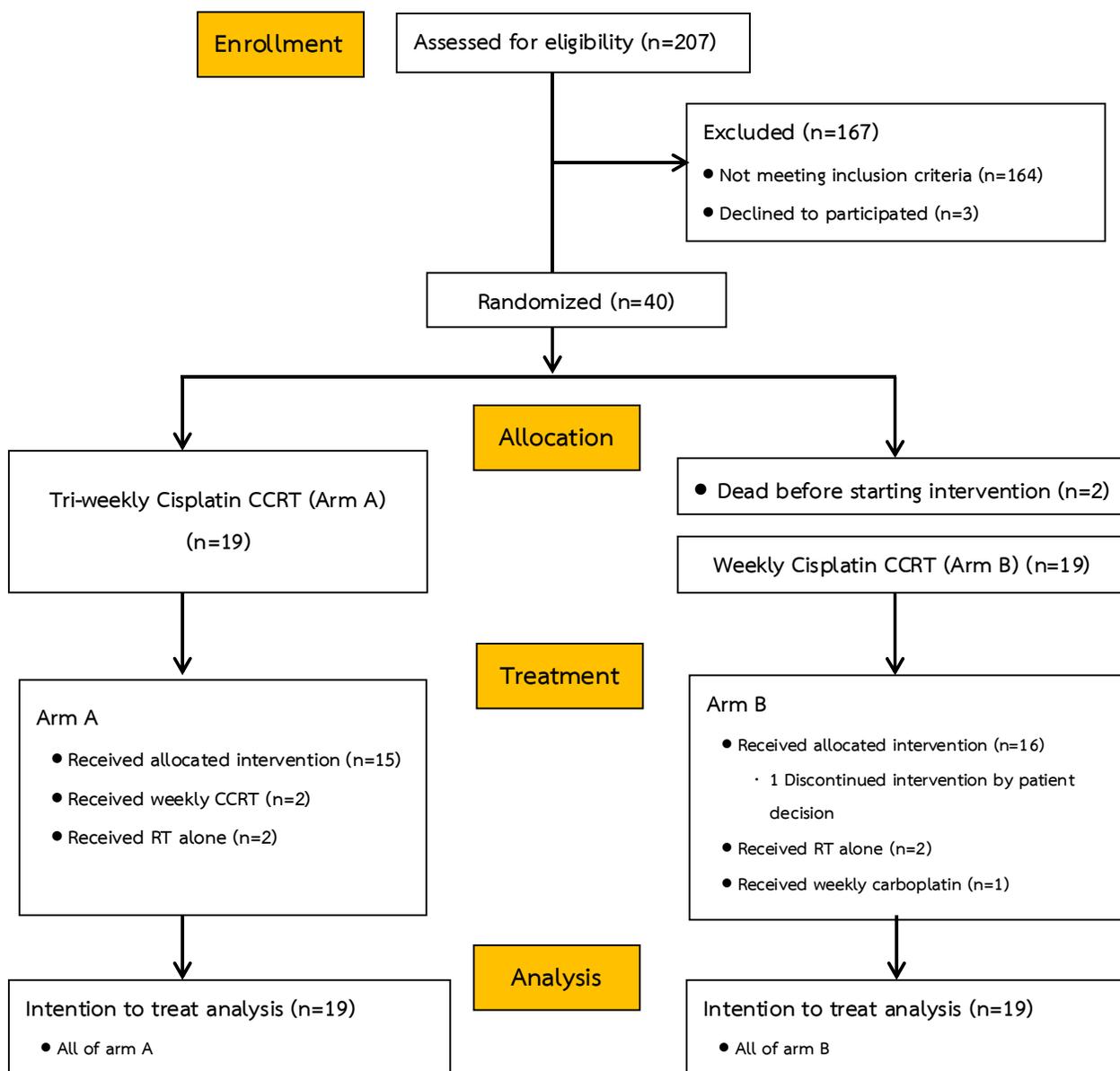
ผู้ป่วยถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ด้วยจดหมายปิดผนึกกลุ่ม A 19 คน ได้รับการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดแบบทุก 3 สัปดาห์ ขนาดยา cisplatin 80 - 100 mg/m<sup>2</sup> ให้ห่างกันทุก 21 วัน ระหว่างการฉายรังสี กลุ่ม B 21 คนโดย 2 เสียชีวิตก่อนเริ่มการรักษาเนื่องจากการลุกลามของมะเร็ง จึงเหลือ 19 คนที่ได้รับการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดแบบทุกสัปดาห์ ขนาดยา cisplatin 30 - 40 mg/m<sup>2</sup> ให้ห่างกันทุก 7 วัน ระหว่างการฉายรังสี ใช้การวางแผนด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และฉายรังสีด้วยเครื่องเร่งอนุภาค (LINAC 6-10 MV photon) ปริมาณรังสี 60 - 70 Gy ใน 30-35 ครั้ง ครั้งละ 1.8-2.0 Gy ทุกวันจันทร์ถึงศุกร์

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ได้รับสารน้ำก่อนและหลังการให้ยาเคมีบำบัด ยาป้องกันการอาเจียน ยาสแตียรอยด์ Magnesium sulfate และ potassium

chloride ในกรณีมีแมกนีเซียมหรือโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

ผู้ป่วยได้รับการตรวจประเมินอาการและตรวจเลือดสัปดาห์ละครั้ง ผลด้านความเป็นพิษถูก

บันทึกที่สัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์สุดท้ายของการรักษา ด้วยเกณฑ์ NCI CTCAE 4.03 และสรุปผลเมื่อการรักษาเสร็จสิ้น<sup>(12)</sup> ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1



ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ลักษณะผู้ป่วย Characteristics	กลุ่ม A (Triweekly) (n=19)		กลุ่ม B (Weekly) (n=19)		รวม (n=38)		p
	No.	%	No.	%	No.	%	
ค่ากลาง Median (range)							
อายุ (ปี)	53	(42-66)	54	(30-69)	53.5	(30-69)	0.98
เพศ							1.00
ชาย	16	84.2%	16	84.2%	32	84.2%	
หญิง	3	15.8%	3	15.8%	6	15.8%	
ค่ากลาง Median (range)							
น้ำหนัก (kg)	49	(38-83)	47	(39.5-62.2)	48.4	(38-83)	0.66
ส่วนสูง (m)	1.62	(1.5-1.8)	1.62	(1.49-1.76)	1.62	(1.49-1.8)	0.45
BSA (m <sup>2</sup> )	1.47	(1.32-2.03)	1.49	(1.39-1.75)	1.48	(1.32-2.03)	0.96
Serum Cr (mg/dL)	0.76	(0.39-1.21)	0.75	(0.43-1.1)	0.755	(0.39-1.21)	0.46
CrCl (ml/min)	102.6	(63.3-138.1)	102	(71.1-136.9)	102.3	(63.3-138.1)	0.48
ECOG PS							0.74
0	9	47.37%	7	36.84%	16	42.11%	
1	10	52.63%	12	63.16%	22	57.89%	
Primary site							1.00
Oral cavity	3	15.79%	3	15.79%	6	15.79%	
Oropharynx	8	42.11%	7	36.84%	15	39.47%	
Larynx	4	21.05%	4	21.05%	8	21.05%	
Hypopharynx	4	21.05%	5	26.32%	9	23.68%	
Staging							0.46
II	0	0.00%	1	5.26%	1	2.63%	
III	2	10.53%	1	5.26%	3	7.89%	
IV a	12	63.16%	15	78.95%	27	71.05%	
IV b	5	26.32%	2	10.53%	7	18.42%	
T stage							1.00
1	2	10.53%	1	5.26%	3	7.89%	
2	3	15.79%	4	21.05%	7	18.42%	
3	4	21.05%	3	15.79%	7	18.42%	
4	10	52.63%	11	57.89%	21	55.26%	
N stage							0.50
0	3	15.79%	3	15.79%	6	15.79%	
1	3	15.79%	2	10.53%	5	13.16%	
2	9	47.37%	13	68.42%	22	57.89%	
3	4	21.05%	1	5.26%	5	13.16%	(ต่อ)

ลักษณะผู้ป่วย Characteristics	กลุ่ม A (Triweekly) (n=19)		กลุ่ม B (Weekly) (n=19)		รวม (n=38)		p
	No.	%	No.	%	No.	%	
	<b>Indication</b>						
Definite	13	68.42%	12	63.16%	25	65.79%	
Post op	6	31.58%	7	36.84%	13	34.21%	
<b>Histology</b>							0.79
Well diff	8	42.11%	9	47.37%	17	44.74%	
Moderate diff	8	42.11%	9	47.37%	17	44.74%	
Poorly diff	3	15.79%	1	5.26%	4	10.53%	
<b>ค่าผลเลือด Hematologic baseline, Median (range)</b>							
Hemoglobin (g/dL)	11.20(7.5-14.5)		12.40(9.3-13.5)		11.6(7.5-14.5)		0.14
Platelet (cell/mm <sup>3</sup> )	318x10 <sup>3</sup> (139x10 <sup>3</sup> -483x10 <sup>3</sup> )		328x10 <sup>3</sup> (216x10 <sup>3</sup> -536x10 <sup>3</sup> )		320x10 <sup>3</sup> (139x10 <sup>3</sup> -536x10 <sup>3</sup> )		0.22
WBC (cell/ $\mu$ L)	9,180 (4,300-65,000)		8,000 (4,200-25,910)		9,140 (4,200-65,000)		0.97
ANC (cell/ $\mu$ L)	5,833 (1,847-12,814)		5,184 (2,641-20,209)		5,420.50 (1,847-20,209)		0.53

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; RT = radiotherapy, 3D-CRT = 3-dimensional conformal RT, IMRT = intensity-modulated radiation therapy, WBC = white blood cell count, ANC = absolute neutrophil count, Cr = creatinine, CrCl = creatinine clearance. Statistically significant is  $p < 0.05$ .

#### รายละเอียดการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้เริ่มต้นการรักษาทั้งหมด 38 คน เป็นกลุ่ม A 19 คน (cisplatin 80-100 mg/m<sup>2</sup> tri-weekly กลุ่ม B 21 คน (cisplatin 30-40 mg/m<sup>2</sup> weekly) รายละเอียดการรักษาดังแสดงในตารางที่ 2

ทั้งสองกลุ่มได้รับปริมาณยา Cisplatin สะสม, ปริมาณรังสี และจำนวนวันหยุดพักการรักษา เทียบเท่ากันทางสถิติ ที่สัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์สุดท้ายของการรักษา เป้าหมายของขนาดยา Cisplatin สะสมที่เพียงพอต่อการรักษาได้ระบุไว้เท่ากับ 180-200 mg/m<sup>2</sup> โดยร้อยละ 34.2 ของผู้ป่วยได้รับยาสะสมตามเป้าหมาย ผู้ป่วย 4 ใน 19 คน

หรือประมาณร้อยละ 21 ในกลุ่ม A ได้รับยาครบ 3 ครั้ง ของการให้ยาทุก 3 สัปดาห์ขณะที่ผู้ป่วย 10 ใน 19 คนหรือร้อยละ 52.6 ของกลุ่ม B ได้รับยาครบ 6 ครั้งของการให้ยาแบบทุกสัปดาห์ ( $p = 0.043$ )

ผู้ป่วย 4 คน ร้อยละ 21 ในกลุ่ม A ไม่ได้เริ่มต้นด้วยยาเคมีบำบัดตรงตามที่จัดกลุ่มไว้ โดย 2 คนได้รับการฉายแสงอย่างเดียว เนื่องจากมี 1 คน ปอดอักเสบติดเชื้อ (*S.aureus*) ในขณะที่อีก 1 คน สมรรถภาพแย่งลงร่วมกับค่าการทำงานของไตบกพร่อง (Cr 1.21 mg/dL, CrCl 63.3 ml/min) ที่เหลืออีก 2 คนได้รับยา Cisplatin แบบสัปดาห์ละครั้ง โดย 1 ใน 2 คนนี้ ถูกปรับยาเคมีเป็น Carboplatin ภายหลังจากให้ยา Cisplatin ขนาด 40mg/m<sup>2</sup> ได้ 1 รอบ เนื่องจาก มีไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ ติดเชื้อ (febrile neutropenia จากการติดเชื้อ *P. Aeruginosa* บริเวณฝีต่อมน้ำลายพาโรติด) ร่วมกับไตวายเฉียบพลัน ในขณะที่อีก 1 คน ได้รับยา Cisplatin 30-40 mg/m<sup>2</sup>แบบสัปดาห์ละครั้ง จนครบ 7 ครั้ง

2 คน ร้อยละ 15.8 ในกลุ่ม B ได้รับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวเนื่องจาก คนแรกมีไข้ และ คนที่

สองปอดรั่วจากหัตถการเจาะคอ (Tracheostomy) 1 คนได้รับยา Carboplatin แทนสูตรที่วางแผนไว้ และ 1 คน ขอดถอนตัวจากงานวิจัยหลังได้รับยา Cisplatin ขนาด 40mg/m<sup>2</sup> ไป 1 รอบ โดยไม่ได้ตรวจพบอาการความเป็นพิษรุนแรงใดๆ

ผู้ป่วยที่เริ่มต้นด้วยยาเคมีตามสูตรที่วางแผนไว้ ทั้งหมด 11 คน ในกลุ่ม A ร้อยละ 57.9 มีผู้ป่วย 4 คนหยุดยาเคมี หลังจากได้ cisplatin 100 mg/ m<sup>2</sup>ไป 1 รอบ เนื่องจากพบความเป็นพิษเฉียบพลันระดับ 3 ผู้ป่วย 4 คนหยุดยาหลังจากได้ cisplatin 100 mg/ m<sup>2</sup>ไป 2 รอบ เนื่องจากพบความเป็นพิษเฉียบพลันคือเม็ดเลือดขาวต่ำและคลื่นไส้อาเจียน ระดับที่ 2 ผู้ป่วย 3 คนสุดท้ายได้รับการเปลี่ยนสูตรยาเป็น Carboplatin หรือ Cisplatin เนื่องจากเกิดความเป็นพิษต่อไตเฉียบพลัน

ผู้ป่วย 6 คนในกลุ่ม B ร้อยละ 31.6 มีผู้ป่วย 4 คนได้รับการเปลี่ยนยาเป็น Carboplatin หลังให้ Cisplatin ได้ 3 รอบ และ 3 คนที่เหลือเปลี่ยนยาหลังจากได้ Cisplatin 4 รอบ ทั้งหมดเกิดจากพบความเป็นพิษต่อไตเฉียบพลันระดับ 2

**ตารางที่ 2** รายละเอียดการรักษา

	Arm A (Triweekly) (n=19)	Arm B (Weekly) (n=19)	Total (n = 38)	p
Cumulative cisplatin (mg/m <sup>2</sup> ) at 4 <sup>th</sup> wk				0.31
Median (range)	100 (0-200)	120 (0-160)	103.1 (0-200)	
Mean (SD)	113.68 (62.26)	94.50 (52.44)	104.09 (57.61)	

	Arm A (Triweekly) (n=19)		Arm B (Weekly) (n=19)		Total (n = 38)		p
Cumulative cisplatin (mg/m <sup>2</sup> ) at the lastwk							0.86
Median (range)	138.4 (0-300)		180 (0-280)		156.7 (0-300)		
Mean (SD)	150.96 (88.40)		145.91 (90.22)		148.43 (88.14)		
TD (Gy)							
Median (range)	68 (60-70.2)		66 (40-70)		66.6(40-70.2)		0.52
Median (range)							
V <sub>60</sub> cm <sup>3</sup>	656 (121.8-1892.3)		514 (0-976.3)		609.45 (0-1892.3)		0.26
Intended cyclescompletion rate, n and % (3 cycles ในกลุ่ม A, 6 cycles ในกลุ่ม B)							0.043
Yes	4	21%	10	52.6%	14	36.8%	
No	15	79%	9	47.4%	24	63.2%	
Cumulative cisplatin dose,n and %							0.87
Cisplatin ≥160 mg/m <sup>2</sup>	9	47.4%	10	52.6%	19	50%	
Cisplatin ≥180 mg/m <sup>2</sup>	8	42.1%	10	52.6%	18	47.4%	
Cisplatin ≥200 mg/m <sup>2</sup>	7	36.8%	6	31.6%	13	34.2%	
Radiation Treatment interruption, n and %							0.89
0 day	10	52.6%	12	63.2%	22	57.9%	
1 - 5 days	6	31.6%	4	21.0%	10	26.3%	
≥ 5 days	3	15.8%	3	15.8%	6	15.8%	

TD : Total radiation dose

Statistically significant,  $p \leq 0.05$ .

### รายละเอียดความเป็นพิษเฉียบพลัน

รายละเอียดความเป็นพิษเฉียบพลัน แสดงในตารางที่ 3.1 และ 3.2 โดยพบว่าการให้ยาแบบทุก 3 สัปดาห์ สัมพันธ์กับน้ำหนักลดลง ที่สัปดาห์ที่ 4 ( $p = 0.011$ ) และสัปดาห์สุดท้ายของการรักษา ( $p = 0.047$ ) มากกว่าการให้ยาแบบทุกสัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติความเป็นพิษเฉียบพลันที่พบได้บ่อยที่สุดคือ กลืนลำบาก (dysphagia) ร้อยละ 21 ที่สัปดาห์ที่ 4 และ ร้อยละ 36.8 ที่สัปดาห์สุดท้ายของการรักษารองลงมาคือเยื่อช่องปากอักเสบ(mucositis) และคลื่นไส้อาเจียน ส่วนเม็ดเลือดขาวต่ำระดับที่ 3 พบในกลุ่ม A เท่านั้น

ร้อยละ 10.5 และไตวายเฉียบพลันระดับที่ 3 พบในกลุ่ม B เท่านั้น ร้อยละ 2.6 อย่างไรก็ตาม ความเป็นพิษเฉียบพลันของทั้ง 2 กลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ดังแสดงในตารางที่ 2 ผู้ป่วย 22 จาก 38 คน (57.9%) ที่สามารถฉายรังสีจนครบโดยไม่หยุดพัก มี 6 คนที่พักรักษาฉายรังสี  $\geq 5$  วัน ในจำนวนนี้คือ 1 คน จากกลุ่ม A เนื่องจากเม็ดเลือดขาวต่ำระดับ 3, 2 คน จากกลุ่ม A และ 1 คนจากกลุ่ม B พักฉายรังสีจากอาการกลืนลำบาก 1 คนจากกลุ่ม A เนื่องจากมีไข้ และ 1 คนจากกลุ่ม B เนื่องจากผิวหนังลอกแบบเปียก (moist desquamation).

ตารางที่ 3.1 ความเป็นพิษเฉียบพลันที่ สัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา

Acute Toxicity At 4 <sup>th</sup> week	Arm A (Triweekly) (n=19)		Arm B (Weekly) (n=19)		Total (n = 38)		p
Weight alteration*							0.011
Median (range)	-2.9 (-8 to 2)		0 (-14.7 to 6)		-1 (-14.7 to 6)		
Hematologic acute toxicities, n and %							
Anemia							1.00
< Grade 3	19	100%	19	100%	38	100%	
≥ Grade 3	0		0		0		
Neutropenia							0.48
< Grade 3	17	89.5%	19	100%	36	94.7%	
≥ Grade 3	2	10.5%	0		2	5.3%	
Thrombocytopenia							1.00
< Grade 3	19	100%	19	100%	38	100%	
≥ Grade 3	0		0				
Non-hematologic acute toxicities, n and %							
Nausea/vomiting							0.99
< Grade 3	16	84.2%	17	89.5%	33	86.8%	
≥ Grade 3	3	15.8%	2	10.5%	5	13.2%	
Dysphagia							0.69
< Grade 3	14	73.7%	16	84.2%	30	79%	
≥ Grade 3	5	26.3%	3	15.8%	8	21%	
Mucositis							1.00
< Grade 3	17	89.5%	18	94.7%	35	92.1%	
≥ Grade 3	2	10.5%	1	5.3%	3	7.9%	
Radiation dermatitis							1.00
< Grade 3	19	100%	18	94.7%	37	97.4%	
≥ Grade 3	0		1	5.3%	1	2.6%	
Acute renal injury							0.99
< Grade 2	16	84.2%	16	84.2%	32	84.2%	
Grade 2	3	15.8%	2	10.5%	5	13.2%	
Grade 3	0		1	5.3%	1	2.6%	

\* Compare with initial body weight

## ตารางที่ 3.2 ความเป็นพิษเฉียบพลันที่ สัปดาห์สุดท้าย ของการรักษา

Acute Toxicity At the last week	Arm A (Triweekly) (n=19)		Arm B (Weekly) (n=19)		Total (n = 38)		p
Weight alteration*							0.047
Median (range)	-3.5 (-12 to 6)		-1.2 (-18 to 4.4)		-2 (-18 to 6)		
Hematologic acute toxicities, n and %							
Anemia			**		**		0.48
< Grade 3	19	100%	17	89.5%	36	94.7%	
≥ Grade 3	0		1	5.3%	1	2.6%	
Neutropenia							0.48
< Grade 3	17	89.5%	18	94.7%	35	92.1%	
≥ Grade 3	2	10.5%	0		2	5.3%	
Thrombocytopenia							1.00
< Grade 3	19	100%	18	94.7%	37	97.4%	
≥ Grade 3	0		0				
Non-hematologic acute toxicities, n and %							
Nausea/vomiting							0.40
< Grade 3	14	73.7%	16	84.2%	30	78.9%	
≥ Grade 3	5	26.3%	2	10.5%	7	18.4%	
Dysphagia							0.31
< Grade 3	10	52.6%	13	68.4%	23	60.5%	
≥ Grade 3	9	47.7%	5	26.3%	14	36.8%	
Mucositis							0.69
< Grade 3	16	84.2%	14	73.7%	30	78.9%	
≥ Grade 3	3	15.8%	4	21.1%	7	18.4%	
Radiation dermatitis							0.48
< Grade 3	19	100%	17	89.5%	36	94.7%	
≥ Grade 3	0		1	5.3%	1	2.6%	
Acute renal injury							0.99
< Grade 2	16	84.2%	16	84.2%	32	84.2%	
Grade 2	3	15.8%	2	10.5%	5	13.2%	
Grade 3	0		1	5.3%	1	2.6%	

\* Compare with initial body weight

\*\* The denominator of these column were 19 for Arm B and 38 for Total albeit, 1 คน had dropped out.

### วิจารณ์

การให้ยาเคมีบำบัด Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> แบบทุก 3 สัปดาห์ ร่วมกับการฉายรังสี เป็นวิธีการรักษามาตรฐานของการรักษามะเร็งส่วนศีรษะและลำคอชนิดสความัสเซลล์ระยะลุกลามเฉพาะที่<sup>(5)</sup> แม้ว่า จะมีความ เป็นพิษเฉียบพลันที่เป็นผลข้างเคียงจากการรักษาที่สูง<sup>(13)</sup> โดยจากการวิจัย RTOG 9501 และ EORTC22931 มีผู้ป่วยร้อยละ 61 และร้อยละ 49 ตามลำดับ ที่สามารถรับยาเคมีบำบัด แบบทุก 3 สัปดาห์ได้จนครบ 3 ครั้ง<sup>(3-4)</sup>

การวิจัยนี้วิเคราะห์ ความเป็นพิษเฉียบพลันของการให้ยาเคมีบำบัด Cisplatin 80-100mg/m<sup>2</sup> ทุก 3 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับ 30-40 mg/m<sup>2</sup> ทุกสัปดาห์ ร่วมกับการฉายรังสี ในการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยไม่มีความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบทุก 3 สัปดาห์ร่วมกับการฉายรังสี สัมพันธ์กับภาวะน้ำหนักลดระหว่างการรักษามากกว่าการให้ยาแบบทุกสัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่สัปดาห์ที่ 4 ( $p=0.011$ ) และสัปดาห์สุดท้ายของการรักษา ( $p=0.047$ ) แม้ว่า จะมีปริมาณยา Cisplatin สละสมตามเป้าหมาย ไม่แตกต่างกันการให้ยาแบบทุกสัปดาห์มีอัตราการสำเร็จการรักษา (Completion rate) มากกว่าการ

ให้ยาแบบทุก 3 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามยังต่ำกว่าการวิจัยในอดีต ซึ่งอาจเกิดจาก ในงานวิจัยนี้มีความไม่สม่ำเสมอของการรักษา (Treatment heterogeneity) มากกว่า จากการปรับสูตรการรักษาตามสถานการณ์ความเป็นพิษเฉียบพลันที่เกิดขึ้น เมื่อดูที่ความเป็นพิษเฉียบพลัน งานวิจัยนี้ไม่สามารถพบความแตกต่างของการเกิดพิษเฉียบพลันเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มดังกล่าวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหากประเมินตามแบบ NCI CTCAE 4.03 ซึ่งอาจเกิดจากวิธีการประเมินเป็นแบบจัดหมวดหมู่ (Category) ที่ช่วงกว้างเกินไปหรือข้อจำกัดด้านจำนวนผู้ป่วยที่น้อยเกินไป

### สรุป

การให้ยาเคมีบำบัด Cisplatin แบบทุกสัปดาห์ร่วมกับการฉายรังสี ไม่ได้ลดความเป็นพิษเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้ยาแบบทุก 3 สัปดาห์เมื่อประเมินตาม NCI CTCAE 4.03 การให้ยาเคมี Cisplatin แบบทุกสัปดาห์ ได้รับขนาดยาสะสมตามเป้าหมาย เทียบเท่ากับการให้ยาแบบทุก 3 สัปดาห์ โดยมีน้ำหนักลดลงน้อยกว่า จากผลการวิจัยจึงเห็นว่าการให้ยาเคมีบำบัด Cisplatin แบบทุกสัปดาห์ ร่วมกับการฉายรังสีได้

## เอกสารอ้างอิง

1. HEAD AND NECK CANCER Union for International Cancer Control 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines [Internet]. World Health Organization; 2014 [cited 1 January 2015]. Available from: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/applications/HeadNeck.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/HeadNeck.pdf)
2. Hospital-Based Tumor Registry Statistical Report 2014 [Internet]. Khon Kaen: Cancer Unit, Faculty of Medicine Khon Kaen University, Srinagarind Hospital, Khon Kaen University; 2014 [cited 1 January 2015]. Available from: [http://kkcr.kku.ac.th/images/stories/CR\\_Report/hospital-based%20annual%20report%202014.pdf](http://kkcr.kku.ac.th/images/stories/CR_Report/hospital-based%20annual%20report%202014.pdf)
3. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004; 350(19):1937-44.
4. Bernier J, Dromedaire C, Ozsahin M et al. EORTC 22931 Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-52.
5. Gupta T, Agarwal JP, Ghosh-Laskar S et al. Radical radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in loco-regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a single-institution experience. *Head Neck Oncol*. 2009; 1:17.
6. Pignon JP, le Maître A, Maillard E et al. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. Jul 2009; 92(1):4-14.
7. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310-7.
8. Bahl M, Siu LL, Pond GR et al. Tolerability of the Intergroup 0099 (INT 0099) regimen in locally advanced nasopharyngeal cancer with a focus on patients' nutritional status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1127-36.

9. Lee JY, Sun JM, Oh DR et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02) *Radiother Oncol.* 2016;118(02):244–50.
10. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. [evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf). Updated June 14, 2010. Accessed June 3, 2015.
11. Uygun K, Bilici A, Karagol H et al. The comparison of weekly and three-weekly cisplatin chemotherapy concurrent with radiotherapy in patients with previously untreated inoperable non-metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 2009; 64:601-5.
12. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. [evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf). Updated June 14, 2010. Accessed June 3, 2015.
13. De Castro G Jr, Snitcovsky IM, Gebrim EM et al. High-dose cisplatin concurrent to conventionally delivered radiotherapy is associated with unacceptable toxicity in unresectable, non-metastatic stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 Dec; 264(12):1475-82.