



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

A comparison of cisplatin cumulative dose and cisplatin schedule in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma[☆]



Mete Gundog ^{a,*}, Hatice Basaran ^a, Oktay Bozkurt ^b e Celalettin Eroglu ^a

^a Erciyes University, Department of Radiation Oncology, Kayseri, Turquia

^b Erciyes University, Department of Medical Oncology, Kayseri, Turquia

Recebido em 20 de março de 2019; aceito em 13 de abril de 2019

Disponível na Internet em 8 de outubro de 2020

KEYWORDS

Cumulative cisplatin dose;
Chemotherapy schedule;
Nasopharyngeal carcinoma

Abstract

Introduction: Three-weekly cisplatin dose is accepted for standard treatment for concurrent chemo-radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. However, different chemotherapy schedules are presented in the literature.

Objective: We intend to compare toxicity and outcomes of high dose 3-weekly cisplatin versus low dose weekly-cisplatin and cumulative dose of cisplatin in the patients with nasopharyngeal carcinoma.

Methods: 98 patients were included in the study, between 2010 and 2018. Cumulative doses of cisplatin (≥ 200 mg/m² and < 200 mg/m²) and different chemotherapy schedules (weekly and 3-weekly) were compared in terms of toxicity and survival. Besides prognostic factors including age, gender, T category, N category and radiotherapy technique were evaluated in uni-multivariate analysis.

Results: Median follow-up time 41.5 months (range: 2–93 months). Five year overall survival, local relapse-free survival, regional recurrence-free survival and distant metastasis-free survival rates were; 68.9% vs. 90.3% ($p = 0.11$); 66.2% vs. 81.6% ($p = 0.15$); 87.3% vs. 95.7% ($p = 0.18$); 80.1% vs. 76.1% ($p = 0.74$) for the group treated weekly and 3 weekly, respectively. There was no statistically significant difference between groups. Five year overall survival, local relapse-free survival, regional recurrence-free survival and distant metastasis-free survival rates were; 78.2% vs. 49.2% ($p = 0.003$); 75.8% vs. 47.9% ($p = 0.055$); 91% vs. 87.1% ($p = 0.46$); 80% vs. 72.2% ($p = 0.46$) for the group treated ≥ 200 mg/m² and < 200 mg/m² cumulative dose cisplatin. There was statistically significant difference between groups for overall survival and there was close to being statistically significant difference between groups for local relapse-free survival. Age, gender, T category, N category, chemotherapy schedules were not associated with prognosis in the uni-variety analysis. Radiotherapy technique and cumulative dose of cisplatin was associated with

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.04.008>

[☆] Como citar este artigo: Gundog M, Basaran H, Bozkurt O, Eroglu C. A comparison of cisplatin cumulative dose and cisplatin schedule in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:676–86.

* Autor para correspondência.

E-mail: mgundog@erciyes.edu.tr (M. Gundog).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

prognosis in uni-variate analysis (HR=0.21; 95% CI: 0.071–0.628; $p=0.005$ and HR=0.29; 95% CI: 0.125–0.686; $p=0.003$, respectively). Only cumulative dose of cisplatin was found as an independent prognostic factor in multivariate analysis (HR=0.36; 95% CI: 0.146–0.912; $p=0.03$). When toxicities were evaluated, such as hematological toxicity, dermatitis, mucositis, nausea and vomiting, there were no statistically significant differences between cumulative dose of cisplatin groups ($<200\text{ mg/m}^2$ and $\geq 200\text{ mg/m}^2$) and chemotherapy schedules (3-weekly and weekly). But malnutrition was statistically significant higher in patients treated with 3-weekly cisplatin compared with patients treated with weekly cisplatin ($p=0.001$).

Conclusion: A cisplatin dose with $\geq 200\text{ mg/m}^2$ is an independent prognostic factor for overall survival. Chemotherapy schedules weekly and 3-weekly have similar outcomes and adverse effects. If patients achieve $\geq 200\text{ mg/m}^2$ dose of cumulative cisplatin, weekly chemotherapy schedules may be used safely and effectively in nasopharyngeal carcinoma patients.

© 2020 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Dose cumulativa de cisplatina;
Esquema de quimioterapia;
Carcinoma nasofaríngeo

Comparação da dose cumulativa de cisplatina e esquema de tratamento em pacientes com carcinoma nasofaríngeo tratados concomitantemente com quimiorradioterapia

Resumo

Introdução: Três doses semanais de cisplatina com quimiorradioterapia concomitante são aceitas como o tratamento-padrão para carcinoma nasofaríngeo. No entanto, diferentes esquemas quimioterápicos são recomendados na literatura científica.

Objetivo: Comparar a toxicidade e os resultados de 3 doses altas semanais de cisplatina *versus* dose baixa semanal de cisplatina em pacientes com carcinoma nasofaríngeo e verificar a dose cumulativa de cisplatina.

Método: Foram incluídos 98 pacientes, entre 2010 e 2018. As doses cumulativas de cisplatina ($\geq 200\text{ mg/m}^2$ e $< 200\text{ mg/m}^2$) e diferentes esquemas de quimioterapia (semanal e a cada 3 semanas) foram comparadas em termos de toxicidade e sobrevida. Além disso, fatores prognósticos, inclusive idade, sexo, categoria T, categoria N e técnica de radioterapia, foram avaliados na análise uni-multivariada.

Resultados: O tempo médio de seguimento foi de 41,5 meses (intervalo: 2–93 meses). Sobrevida global de cinco anos, sobrevida livre de recidiva local, sobrevida livre de recidiva regional e sobrevida livre de metástases a distância foram: 68,9% vs. 90,3% ($p=0,11$); 66,2% vs. 81,6% ($p=0,15$); 87,3% vs. 95,7% ($p=0,18$); e 80,1% vs. 76,1% ($p=0,74$) para os grupos tratados semanalmente e 3 x/semana, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Taxas de sobrevida global, sobrevida livre de recidiva local, sobrevida livre de recidiva regional e sobrevida livre de metástases a distância em cinco anos foram: 78,2% vs. 49,2% ($p=0,003$); 75,8% vs. 47,9% ($p=0,055$); 91% vs. 87,1% ($p=0,46$); 80% vs. 72,2% ($p=0,46$) para o grupo tratado com $\geq 200\text{ mg/m}^2$ e $< 200\text{ mg/m}^2$ de dose cumulativa de cisplatina. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para sobrevida global e houve uma diferença quase estatisticamente significativa entre os grupos para sobrevida livre de recidiva local. Idade, sexo, categoria T, categoria N e esquemas de quimioterapia não foram associados ao prognóstico na análise univariada. A técnica de radioterapia e dose cumulativa de cisplatina foram associadas ao prognóstico na análise univariada (HR=0,21; IC 95%: 0,071 $\pm$ 0,628; $p=0,005$ e HR=0,29; IC 95%: 0,125 $\pm$ 0,686; $p=0,003$, respectivamente). Apenas a dose cumulativa de cisplatina foi considerada um fator prognóstico independente na análise multivariada (HR=0,36; IC 95%: 0,146 $\pm$ 0,912; $p=0,03$). Quando as toxicidades foram avaliadas, como toxicidade hematológica, dermatite, mucosite, náusea e vômito, não houve diferença estatisticamente significativa entre a dose cumulativa dos grupos cisplatina ($< 200\text{ mg/m}^2$ e $\geq 200\text{ mg/m}^2$) e esquemas de quimioterapia (semanal e a cada 3 semanas). Entretanto, a desnutrição foi estatisticamente maior em pacientes tratados com cisplatina a cada 3 semanas em comparação com pacientes tratados com cisplatina semanalmente ($p=0,001$).

Conclusão: Uma dose de cisplatina $\geq 200\text{ mg/m}^2$ é fator prognóstico independente para sobrevida global. Os esquemas de quimioterapia semanais e a cada 3 semanas têm resultados e efeitos adversos semelhantes. Se os pacientes atingirem uma dose cumulativa $\geq 200\text{ mg/m}^2$ de cisplatina, os esquemas semanais de quimioterapia podem ser usados com segurança e eficácia em pacientes com carcinoma nasofaríngeo.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O carcinoma nasofaríngeo (CNF) é uma neoplasia maligna de cabeça e pescoço endêmica no sul da China, sudeste da Ásia e no Mediterrâneo. A radioterapia (RT) é o tratamento básico para CNF em estágio inicial, devido à alta radiosensibilidade.¹ Entretanto, o CNF localmente avançado está relacionado com maior risco de recidiva locorregional e metástases a distância.^{1,2} A quimiorradioterapia concomitante é considerada como o tratamento-padrão do CNF localmente avançado, com base em vários estudos que demonstraram melhoria na sobrevida global (SG),³⁻⁹ sobrevida livre de progressão (SLP),^{6,7,10} sobrevida livre de doença (SLD),⁸ sobrevida livre de recidiva locorregional¹⁰ e controle distante em comparação com a RT isolada. Para CNF localmente avançado, a quimioterapia combinada com RT pode prolongar a sobrevida global, com um benefício de sobrevida absoluta de 5 anos de 4%.^{3,4,11}

As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam a quimiorradioterapia concomitante (CCRT) à cisplatina como tratamento de primeira linha para o CNF, porque as terapias sistêmicas são mais eficazes no CNF do que em outros tipos de cânceres sólidos.^{12,13} O protocolo padrão na América do Norte é o esquema de tratamento Intergrupo-0099, que consiste em cisplatina 100 mg/m² administrada nos dias 1, 22 e 43, concomitantemente à RT, e seguida por cisplatina adjuvante e 5-fluorouracil.^{1,6} O ensaio clínico NPC-0099 demonstrou que a alta dosagem de cisplatina é melhor do que a RT isolada para pacientes com CNF avançado em termos de SG e SLP, mas esse regime está associado a significativa toxicidade aguda, o que pode limitar o uso da dose.¹⁴ A quimioterapia adjuvante tem sido frequentemente omitida devido à toxicidade cumulativa e até recentemente os estudos não demonstraram um benefício clínico claro que apoiasse o seu uso.¹⁵

Na literatura, os ensaios mostraram reações adversas agudas graves em pacientes com câncer de laringe localmente avançado que usaram altas doses de cisplatina, tanto na quimiorradioterapia pós-operatória quanto na quimiorradioterapia definitiva orgão-protetora.¹⁵⁻¹⁸ Além disso, atualizado em 2013, o estudo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 91-11 demonstrou uma taxa cumulativa de 33% em 10 anos de toxicidade tardia de grau 3-5 e alta incidência de morte não relacionada ao câncer de laringe em pacientes tratados com quimiorradioterapia à base de cisplatina para preservação da laringe.¹⁹ Embora o protocolo de alta dose de cisplatina a cada 3 semanas demonstre alta toxicidade, os protocolos semanais de baixa dose de cisplatina resultaram em menor toxicidade em diferentes estudos.¹⁰ Um estudo randomizado de Fase III revelou que o esquema semanal (cisplatina 40 mg/m²) concomitante com radioterapia foi mais facilmente tolerado pelos pacientes e mostrou benefícios de sobrevida em comparação com a RT isolada.¹⁰

A quimiorradioterapia concomitante é a terapia-padrão para CNF localmente avançado; entretanto, o esquema ideal para a administração da dose de cisplatina ainda não foi estabelecido. Neste estudo retrospectivo de base populacional, objetivamos comparar a toxicidade e os resultados de 3 doses altas semanais de cisplatina versus dose baixa de cisplatina semanal em pacientes com CNF.

Método

Seleção de pacientes

O diagnóstico de CNF foi confirmado por um conselho multidisciplinar de tumores antes do início do tratamento. Noventa e oito pacientes com CNF tratados com quimiorradioterapia concomitante entre 2010 e 2018 foram incluídos. Os critérios de inclusão compreenderam CNF confirmado histologicamente por biópsia, sem metástases a distância, funções hepáticas normais (bilirrubina total sérica $\leq 1,6$ mg/dL e níveis séricos de transaminases $< 2,5$ vezes maiores do que o limite superior); função renal normal (creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dL e clearance de creatinina ≥ 60 mL/min); hemograma completo normal (hemoglobina > 10 g/dL, leucócitos ≥ 4000 μ L, plaquetas ≥ 100.000 μ L); Escore de desempenho de Karnofsky (KPS) > 70 ; e receber apenas cisplatina durante a quimiorradioterapia concomitante. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local em pesquisa e o consentimento informado por escrito foi fornecido por todos os pacientes (comitê de ética em pesquisa local ID: 2019/160 e data: 06.03.2019).

Estadiamento clínico

O estadiamento foi determinado pelo exame clínico de cabeça e pescoço, nasoendoscopia com fibra óptica, ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT). Todos os pacientes foram reestadiados de acordo com a 8ª edição do sistema *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).²⁰

Tratamento

A técnica de radioterapia conformada em 2/3D foi aplicada antes de 2012 e a técnica de radioterapia com modulação de intensidade (IMRT) foi aplicada após 2012. A dose-padrão e o fracionamento para RT conformada em 2/3D foram de 70 Gy para o tumor primário; 50-60 Gy para os nódulos afetados em 35 frações diárias. A dose total e a fração para IMRT foram 70 Gy/ 2,12 Gy por fração para o volume alvo de planejamento de alto risco (volume do tumor primário e nódulos afetados), 60 Gy/1,8 Gy por fração para o volume alvo de planejamento de risco intermediário e 54 Gy/ 1,65 Gy por fração para o volume alvo de planejamento de baixo risco. O esquema de cisplatina consiste em infusão intravenosa de 100 mg/m² a cada 3 semanas ou 50 mg/m² de infusão intravenosa semanalmente. A quimioterapia foi iniciada no primeiro dia de tratamento com radiação para todos os pacientes.

As informações sobre toxicidade foram registradas pela equipe médica durante o tratamento e coletadas dos prontuários dos pacientes. A avaliação da toxicidade aguda do tratamento foi feita de acordo com o *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* versão 3.0.²¹

Seguimento

O seguimento dos pacientes foi definido desde o primeiro dia de tratamento até o último exame ou morte. Tanto a RM

como a PET-CT foram feitas para avaliar a resposta ao tratamento no terceiro mês após o último dia de tratamento. A avaliação da resposta ao tratamento foi feita de acordo com o *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos – Recist).²² A resposta ao tratamento foi classificada como resposta completa (RC), resposta parcial (RP), doença estável (DE) ou doença progressiva (DP). Se a resposta fosse completa, os pacientes eram monitorados a cada 3 meses nos primeiros 2 anos com RM e os exames de acompanhamento eram feitos a cada 6 meses até a morte.

Análise estatística

O local da primeira recidiva clínica foi aceito como falha local, se o local da recidiva fosse na nasofaringe. O local da primeira recidiva clínica foi aceito como falha regional, se o local da recidiva fosse na região nodal. Se o local da recidiva estivesse além das áreas acima mencionadas, era considerado como falha distante. A duração da sobrevida livre de doença (SLD), sobrevida livre de recidiva local e sobrevivência livre de recidiva regional (SLRL e SLRR) e sobrevida livre de metástases a distância (SLMD) foram calculados a partir do dia 1 do tratamento até que a falha do tratamento fosse documentada. A sobrevida global (SG) foi calculada a partir do dia 1 do tratamento até a morte ou a data do último acompanhamento. A análise estatística dos dados foi feita com o programa IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, Nova York, EUA). Todos os dados foram expressos como médias $\pm$ DP, a menos que indicado de outra forma e controlados para normalidade com o teste de Shapiro-Wilk. Os testes de qui-quadrado e exato de Fisher foram usados para comparar as variáveis categóricas, tais como idade diferente, sexo, estágio T, estágio N e esquema de quimioterapia. O tempo de sobrevida entre os grupos foi comparado com os testes de análise de Kaplan-Meier e log-rank. As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0,05$. Os fatores determinantes na sobrevida global e na sobrevida livre de recidiva locorregional foram analisados pelo modelo multivariado de regressão de Cox (método de Backward/Wald). A probabilidade de remoção para *stepwise* foi tomada como $p < 0,10$. O valor de $p < 0,05$ denotou significância estatística.

Resultados

Características dos pacientes

De 2010 a 2018, foram avaliados 98 (28 mulheres e 70 homens) pacientes elegíveis. A mediana da idade foi de 49,5 anos (variação de 16–75). Dos 98 pacientes, 17 (17,3%), 28 (28,6%), 20 (20,4%) e 33 (33,7%) tinham câncer nos estágios T₁, T₂, T₃, e T₄, respectivamente. Dos 98 pacientes, 20 (20,4%), 28 (28,6%), 38 (38,8%) e 12 (12,2%) tinham neoplasias nos estágios N₀, N₁, N₂, e N₃, respectivamente. Dos 98 pacientes, 19 (19,4%), 36 (36,7%) e 43 (43,9%) tinham câncer de estágio II, estágio III e estágio IV_A, respectivamente. Sessenta e um pacientes (62,2%) receberam cisplatina semanal e 37 (37,8%) receberam cisplatina a cada 3 semanas. Cinco dos 98 pacientes (5,1%) foram tratados com a técnica de RT conformada em 2/3D. Noventa e três dos 98 pacientes

(94,9%) foram tratados com a técnica IMRT. Após a quimiorradioterapia, 80 pacientes (81,6%) foram avaliados como apresentando resposta completa e 18 pacientes (18,4%) como resposta parcial. Uma dose cumulativa ≥ 200 mg/m² foi alcançada em 46 de 61 (74%) pacientes no grupo de cisplatina semanal e todos os pacientes (100%) no grupo de cisplatina a cada 3 semanas recebeu uma dose cumulativa ≥ 200 mg/m². A mediana dos dias de tratamento foi de 48 dias (intervalo: 30-87 dias). As características dos pacientes estão resumidas na [tabela 1](#).

Toxicidade

Toxicidade hematológica grau 1–2 foi observada em 88 dos pacientes (89,8%) e toxicidade hematológica grau 3–4 foi observada em 10 dos pacientes (10,2%). Seis dos pacientes com toxicidade hematológica de Grau 3–4 estavam no grupo de cisplatina a cada 3 semanas e 4 dos pacientes com toxicidade Grau 3–4 estavam no grupo de cisplatina semanal. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,17$). Mucosite de grau 1–2 foi observada em 57 dos pacientes (57,2%) e mucosite de grau 3–4 foi observada em 41 dos pacientes (41,8%). Treze dos pacientes com mucosite Grau 3–4 estavam no grupo de cisplatina a cada 3 semanas e 28 dos pacientes com mucosite Grau 3–4 estavam no grupo de cisplatina semanal. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,39$). Oitenta e sete dos pacientes (88,8%) apresentaram dermatite Grau 1–2 e 11 dos pacientes (11,2%) apresentaram dermatite Grau 3–4. Nove pacientes com dermatite Grau 3–4 estavam no grupo de tratamento com cisplatina semanal e dois pacientes com dermatite Grau 3–4 estavam no grupo de cisplatina a cada 3 semanas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,199$).

A toxicidade mais frequentemente determinada foi a desnutrição. Em comparação com o esquema semanal, o esquema de tratamento com cisplatina a cada 3 semanas induziu toxicidade significativamente mais grave para os nutrientes. Sessenta e nove dos pacientes (69/98) apresentaram desnutrição. A porcentagem média de desnutrição no grupo de cisplatina semanal foi de 59% (36/61) e no grupo de cisplatina a cada 3 semanas, 89,2% (33/37). A desnutrição não foi observada em 25 pacientes (41%) no grupo de cisplatina semanal e não foi observada em apenas 4 pacientes (10,8%) no grupo de cisplatina a cada 3 semanas. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em termos de desnutrição ($p=0,001$). O grupo de cisplatina semanal mostrou-se mais confortável quanto à toxicidade para nutrientes. As características da toxicidade dos pacientes estão resumidas na [tabela 2](#).

A cisplatina cumulativa em altas doses não mostrou diferença estatisticamente significativa nas toxicidades de Grau 3–4, inclusive toxicidade hematológica, mucosite, dermatite e desnutrição, em comparação à cisplatina cumulativa em baixas doses ($p=1,00$; $p=0,09$; $p=0,38$; $p=1,00$ respectivamente). Para náuseas e vômitos, a diferença entre os grupos foi próxima de ser estatisticamente significativa ($p=0,051$). A comparação entre as toxicidades e a dose cumulativa administrada de cisplatina está resumida na [tabela 3](#).

Tabela 1 Comparação das características dos pacientes entre os grupos

		Grupo semanal n = 61 (%)	Grupo a cada 3 semanas n = 37 (%)	Total n = 98 (%)	P
Sexo	Feminino	16 (26,2)	12 (32,4)	28 (28,6)	0,64 ^a
	Masculino	45 (73,8)	25 (67,6)	70 (71,4)	
Idade	≤ 50	28 (45,9)	27 (73)	55 (56,1)	0,01 ^a
	> 50	33 (54,1)	10 (27)	43 (43,9)	
Categoria T	T1	13 (21,3)	4 (10,8)	17 (17,3)	0,16 ^b
	T2	20 (32,8)	8 (21,6)	28 (28,6)	
	T3	12 (19,7)	8 (21,6)	20 (20,4)	
	T4	16 (26,2)	17 (45,9)	33 (33,7)	
Categoria N	N0	14 (23)	6 (16,2)	20 (20,4)	0,30 ^b
	N1	16 (26,2)	12 (32,4)	28 (27,5)	
	N2	26 (42,6)	12 (32,4)	38 (38,8)	
	N3	5 (8,2)	7 (18,9)	12 (12,2)	
Técnica RT	2/3D-RT	4 (6,6)	1 (2,7)	5 (5,1)	0,64 ^a
	IMRT	57 (93,4)	36 (97,3)	93 (94,9)	
Estágio TNM	II	16 (26,2)	3 (8,1)	19 (19,6)	0,01 ^b
	III	25 (41,0)	11 (29,7)	36 (36,7)	
	IV _A	20 (32,8)	23 (62,2)	43 (43,9)	
Dose cumulativa	≥ 200 mg/m ²	45 (73,8)	37 (100)	82 (83,7)	< 0,001 ^a
	< 200 mg/m ²	16 (26,2)	0 (0)	16 (16,3)	

2/3D-RT, radioterapia bidimensional ou tridimensional; IMRT, radioterapia com modulação de intensidade; TNM, categorias T e N de acordo com o sistema de estadiamento da 8ª edição do *American Joint Commission on Cancer*.

^a Teste exato de Fisher.

^b Qui-quadrado.

Tabela 2 Comparação de toxicidade entre o grupo semanal e a cada 3 semanas

		Grupo semanal n = 61 (%)	Grupo a cada 3 semanas n = 37 (%)	Total n = 98 (%)	p ^a
Toxicidade hematológica	Grau 1-2	57 (93,4)	31 (83,8)	88 (89,8)	0,17
	Grau 3-4	4 (6,6)	6 (16,2)	10 (10,2)	
Mucosite	Grau 1-2	33 (54,1)	24 (64,9)	57 (58,2)	0,39
	Grau 3-4	28 (45,9)	13 (35,1)	41 (41,8)	
Dermatite	Grau 1-2	52 (85,2)	35 (94,6)	87 (88,8)	0,19
	Grau 3-4	9 (14,8)	2 (5,4)	11 (11,2)	
Náusea e vômitos	Grau 1-2	31 (50,8)	24 (64,9)	48 (56,1)	0,21
	Grau 3-4	30 (49,2)	13 (35,1)	50 (43,9)	
Desnutrição	Grau 1-2	25 (41)	4 (10,8)	29 (29,6)	0,001
	Grau 3-4	36 (59)	33 (89,2)	69 (70,4)	

^a Valor do teste exato de Fisher.

Desfechos de tratamento

A mediana do seguimento foi de 41,5 meses (intervalo: 2–93 meses). Recidiva local foi observada em 23 dos 98 pacientes. A taxa de recidiva local foi de 19,4% (19/61) no grupo de cisplatina semanal e de 4,1% (4/37) no grupo de cisplatina a cada 3 semanas ($p=0,02$) (tabela 4). A recidiva regional foi observada em 8 dos 98 pacientes. A taxa de recidiva regional foi de 7,1% (7/61) no grupo de cisplatina semanal e 1% (1/37) no grupo de cisplatina a cada 3 semanas ($p=0,25$) (tabela 4). Metástase a distância foi observada em 17 dos 98 pacientes. A taxa de metástase a distância foi de 11,2% (11/61) no grupo de cisplatina semanal e de 6,1% (6/37) no grupo de cisplatina a cada 3 semanas ($p=1,00$) (tabela 4).

Enquanto a dose de cisplatina ≥ 200 mg/m² foi atingida em 82 dos 98 pacientes, a dose de cisplatina < 200 mg/m² foi atingida em 16 dos 98 pacientes. Enquanto a taxa de resposta completa foi de 82,9% nos pacientes que atingiram uma dose de cisplatina ≥ 200 mg/m², verificou-se que foi de 75% nos pacientes que atingiram uma dose de cisplatina < 200 mg/m² e as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significantes ($p=0,48$) (tabela 4). Enquanto a taxa de recidiva local foi de 19,5% nos pacientes que atingiram uma dose de cisplatina ≥ 200 mg/m², foi de 43,8% dos pacientes que atingiram uma dose < 200 mg/m² de cisplatina e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,03$) (tabela 4). Em termos de taxa de recidiva regional, a diferença não foi estatisticamente significativa.

Tabela 3 Comparação da dose cumulativa de cisplatina administrada e toxicidade

		Pacientes com cisplatina 200 ≥ mg/m ² n = 82 (%)	Pacientes com cisplatina 200 < mg/m ² n = 16 (%)	Total n = 98 (%)	p ^a
Toxicidade hematológica	Grau 1-2	73 (89)	15 (93,8)	88 (89,8)	1,00
	Grau 3-4	9 (11)	1 (6,3)	10 (10,2)	
Mucosite	Grau 1-2	51 (62,2)	6 (37,5)	57 (58,2)	0,096
	Grau 3-4	31 (37,8)	10 (62,5)	41 (41,8)	
Dermatite	Grau 1-2	74 (90,2)	13 (81,3)	87 (88,8)	0,381
	Grau 3-4	8 (9,8)	3 (18,7)	11 (11,2)	
Náusea e vômitos	Grau 1-2	50 (61)	5 (31,3)	55 (56,1)	0,05
	Grau 3-4	32 (39)	11 (68,7)	43 (43,9)	
Desnutrição	Grau 1-2	24 (29,3)	5 (31,3)	29 (29,6)	1,00
	Grau 3-4	58 (70,7)	11 (68,7)	69 (70,4)	

^a Valor do teste exato de Fisher.**Tabela 4** Comparação dos resultados do tratamento entre os grupos

	Cisplatina ≥ 200 mg/m ² n (%)	Cisplatina < 200 mg/m ² n (%)	Total n (%)	p	Cisplatina semanal n (%)	Cisplatina a cada 3 semanas n (%)	Total n (%)	p
Resposta ao tratamento								0,42
Parcial	14 (17,1)	4 (25)	18 (18,4)	0,48	13 (21,3)	5 (13,5)	18 (18,4)	
Completa	68 (82,9)	12 (75)	80 (81,6)		48 (78,7)	32 (86,5)	80 (81,6)	
Recidiva local								0,02
-	66 (80,5)	9 (56,3)	75 (76,5)	0,03	42 (68,9)	33 (89,2)	75 (76,5)	
+	16 (19,5)	7 (43,7)	23 (23,5)		19 (31,1)	4 (10,8)	23 (23,5)	
Recidiva regional								0,25
-	76 (92,7)	14 (87,5)	90 (91,9)	0,61	54 (88,5)	36 (97,3)	90 (91,8)	
+	6 (7,3)	2 (12,5)	8 (8,1)		7 (11,5)	1 (2,7)	8 (8,2)	
Metástase a distância								1,00
-	69 (84,1)	12 (75)	81 (82,6)	0,46	50 (82)	31 (83,8)	81 (82,7)	
+	13 (15,9)	4 (25)	17 (17,4)		11 (18)	6 (16,2)	17 (17,3)	

entre os pacientes que atingiram uma dose de cisplatina ≥ 200 mg/m² e os pacientes que atingiram uma dose de cisplatina < 200 mg/m² ($p=0,61$) (tabela 4). Em termos de taxa de metástase a distância, a diferença não foi estatisticamente significativa entre os pacientes que atingiram uma dose de cisplatina ≥ 200 mg/m² e aqueles que atingiram uma dose de cisplatina < 200 mg/m² ($p=0,46$) (tabela 4).

A SLRL média foi 70,7 meses para todos os pacientes. As taxas de SLRL em 5 anos no grupo de cisplatina semanal e no grupo de cisplatina a cada 3 semanas foram de 66,2% e 81,6%, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,15$) (fig. 1). As taxas de SLRL em 5 anos nos pacientes que atingiram uma dose de cisplatina ≥ 200 mg/m² e nos pacientes que atingiram uma dose de cisplatina < 200 mg/m² foram 75,8% e 47,9%, respectivamente. A diferença entre os grupos foi próxima de ser estatisticamente significativa ($p=0,055$) (fig. 2). Os parâmetros clínicos, sexo, idade, categoria T, categoria N, estágio TNM, esquema de quimioterapia e dose cumulativa de

cisplatina, não tiveram qualquer efeito sobre a SLRL, exceto para a técnica de RT. A SLRL foi influenciada pela técnica de RT (HR = 0,23, IC95%: 0,068–0,787, $p=0,01$) (tabela 5).

A SLRR média foi de 85,2 meses para todos os pacientes. As taxas de SLRR em 5 anos no grupo de cisplatina semanal e no grupo de cisplatina a cada 3 semanas foram de 87,3% e 95,7%, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,18$) (fig. 1). As taxas de SLRR em 5 anos em pacientes que atingiram uma dose de cisplatina ≥ 200 mg/m² e em pacientes que atingiram uma dose de cisplatina < 200 mg/m² foram de 91,0% e 87,1%, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,46$) (fig. 2). A SLRR não foi influenciada por qualquer parâmetro clínico na análise univariada (tabela 5).

A SLMD média foi de 77,1 meses para todos os pacientes. As taxas de SLRR em 5 anos no grupo de cisplatina semanal e no grupo de cisplatina a cada 3 semanas foram de 80,1% e 76,1%, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,74$) (fig. 1).

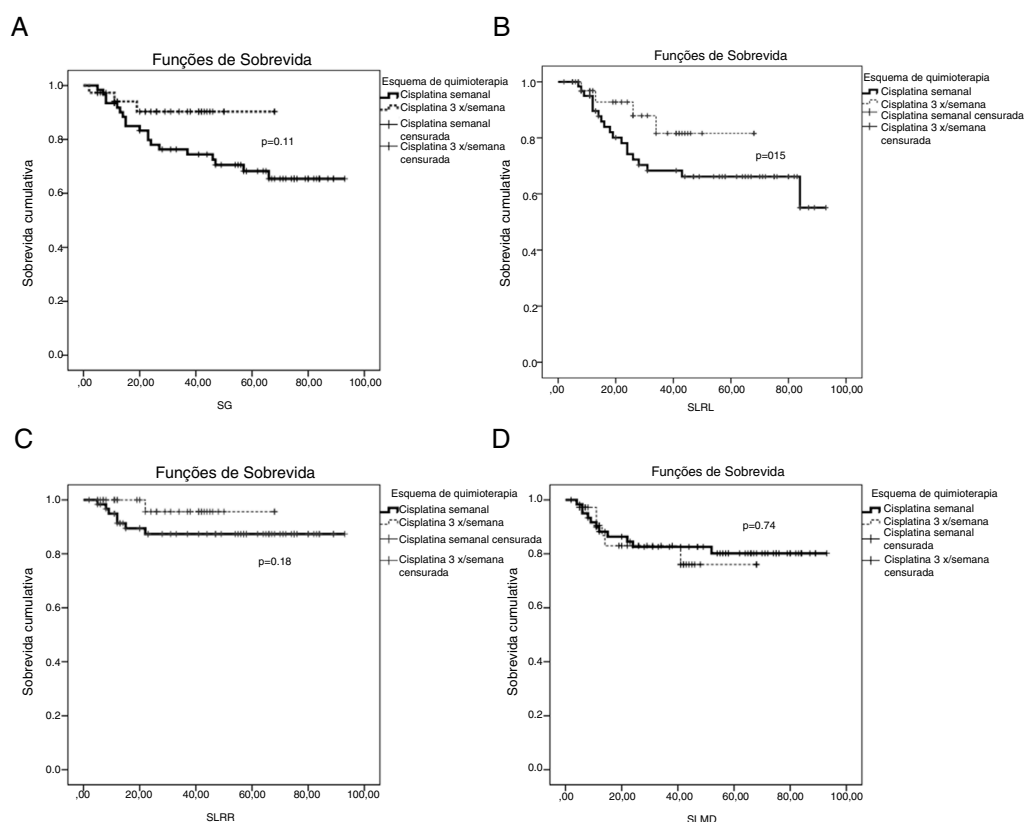


Figura 1 (A) Curva de sobrevida global entre os grupos semanal e a cada 3 semanas; (B) curva de sobrevida livre de recidiva local entre os grupos semanal e a cada 3 semanas; (C) curva de sobrevida livre de recidiva regional entre os grupos semanal e a cada 3 semanas; (D) curva de sobrevida livre de metástases a distância entre os grupos semanal e a cada 3 semanas.

Tabela 5 Análise univariada para sobrevida livre de recidiva local, sobrevida livre de recidiva regional e sobrevida livre de metástases à distância

		SLRL			SLRR			SLMD		
		HR	IC95%	p	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Sexo	Feminino	1,19	0,787 – 1,824	0,39	1,57	0,789 – 3,157	0,19	1,11	0,680 – 1,839	0,66
	Masculino									
Idade	≤ 50	1,39	0,589 – 3,310	0,44	0,83	0,417 – 1,667	0,60	1,04	0,396 – 2,741	0,93
	> 50									
Categoria T	T1-2	0,90	0,596 – 1,378	0,64	0,86	0,424 – 1,777	0,69	1,06	0,661 – 1,713	0,79
	T 3-4									
Categoria N	N 0-1	1,24	0,814 – 1,905	0,31	1,00	0,501 – 2,005	0,99	1,06	0,661 – 1,713	0,79
	N 2-3									
Técnica RT	3D-RT	0,23	0,068 – 0,787	0,01	21,6	0,0 – 5,223	0,68	0,35	0,80 – 1,540	0,16
Estágio TNM	IMRT									
	II	1,00	0,552 – 1,837	0,92	1,63	0,601 – 4,428	0,61	1,53	0,765 – 3,095	0,45
	III									
Quimioterapia	IV _A									
	Semanal	0,46	0,156 – 1,366	1,62	0,26	0,033 – 2,171	0,21	1,17	0,430 – 32,33	0,74
Dose cumulativa	A cada 3 semanas									
	≥200mg/m ²	0,42	0,175 – 1,050	0,06	0,55	0,111 – 2,746	0,46	0,66	0,217 – 2,044	0,47
	< 200mg/m ²									

3D-RT, radioterapia tridimensional; IMRT, radioterapia com modulação de intensidade; TNM, categorias T e N de acordo com o sistema de estadiamento da 8^a edição do *American Joint Commission on Cancer*.

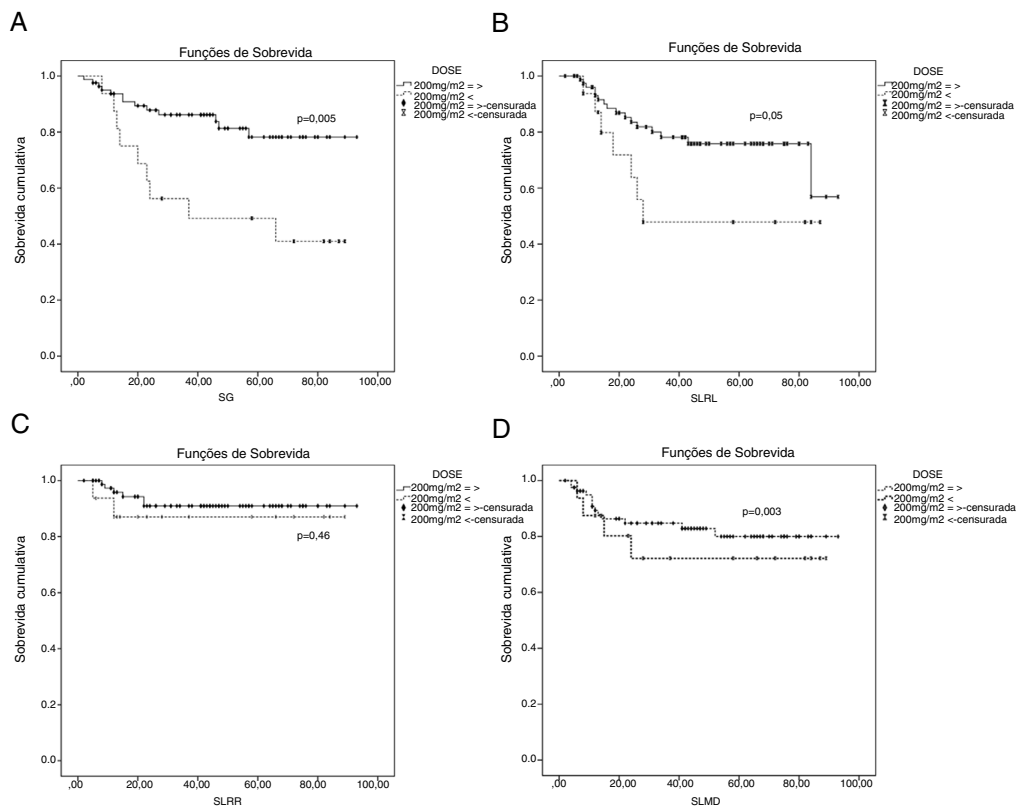


Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier para pacientes que recebiam cisplatina $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ e $< 200 \text{ mg/m}^2$. (A) Curva de sobrevida global entre $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ e $< 200 \text{ mg/m}^2$; (B) Curva de sobrevida livre de recidiva local entre $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ e $< 200 \text{ mg/m}^2$; (C) Curva de sobrevida livre de recidiva regional entre $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ e $< 200 \text{ mg/m}^2$, (D) Curva de sobrevida livre de metástases a distância entre $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ e $< 200 \text{ mg/m}^2$.

As taxas de SLMD em 5 anos nos pacientes que atingiram uma dose $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ de cisplatina e nos pacientes que atingiram uma dose $< 200 \text{ mg/m}^2$ de cisplatina foram de 80% e 72,2%, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,47$) (fig. 2). O SLMD não foi influenciado por qualquer parâmetro clínico na análise univariada (tabela 5).

A SG média foi de 73,6 meses para todos os pacientes. As taxas de SG em 5 anos no grupo de cisplatina semanal e no grupo de cisplatina a cada 3 semanas foram de 68,3% e 90,3% respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,11$) (fig. 1). As taxas de SG em 5 anos nos pacientes que atingiram uma dose de cisplatina $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ e nos pacientes que atingiram uma dose de cisplatina $< 200 \text{ mg/m}^2$ foram de 78,2% e 49,2%, respectivamente. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,003$) (fig. 2).

Quando avaliados na análise de subgrupo, não houve diferença estatisticamente significativa em termos de SG, SLRL, SLRR e SLMD ($p=0,40$, $p=0,36$, $p=0,22$ e $p=0,22$, respectivamente) (fig. 3) entre os esquemas de quimioterapia a cada 3 semanas e semanais em pacientes com dose cumulativa de cisplatina $\geq 200 \text{ mg/m}^2$.

A dose cumulativa de cisplatina e a técnica de RT foram efetivas na análise univariada da SG. A RT conformada em 2/3D e a dose de cisplatina $< 200 \text{ mg/m}^2$ foram associadas a menor SG na análise univariada (HR=0,21, IC 95%: 0,071-0,628, $p=0,005$ e HR=0,29, IC 95%: 0,125-0,686, $p=0,003$,

respectivamente) (tabela 6). Entre os parâmetros clínicos, apenas dose de cisplatina $< 200 \text{ mg/m}^2$ foi um fator prognóstico para a SG na análise multivariada (HR=0,36, IC 95%: 0,146-0,912, $p=0,03$) (tabela 6).

Discussão

Neste estudo, todos os pacientes apresentavam tipo histopatológico de tumor indiferenciado não queratinizado, o qual é altamente responsivo ao tratamento. Ambos os grupos de tratamento com cisplatina semanal e a cada 3 semanas foram comparáveis em termos de sexo, categoria T, categoria N e técnica de RT.

Em nosso centro, observamos que o esquema semanal de cisplatina tende a ser mais frequentemente aplicado em pacientes idosos e em pacientes com comorbidades. Os esquemas semanais podem ter sido preferidos pelos médicos a fim de evitar os efeitos adversos da cisplatina em pacientes com menor desempenho clínico, comorbidades e pacientes mais velhos. Várias doses de cisplatina, como 20–40 mg/m^2 , foram relatadas na literatura.^{10,23–26} Os estudos prospectivos NPC-9901 e NPC-9902 mostraram que pelo menos 2 ciclos de esquema a cada 3 semanas de administração de cisplatina proporcionam melhoria na sobrevida livre de recidiva local e SG em comparação com a administração de ciclo único.²⁷ Além disso, foi relatado que mais de 5 aplicações de cisplatina foi um fator prognóstico independente em aplicações

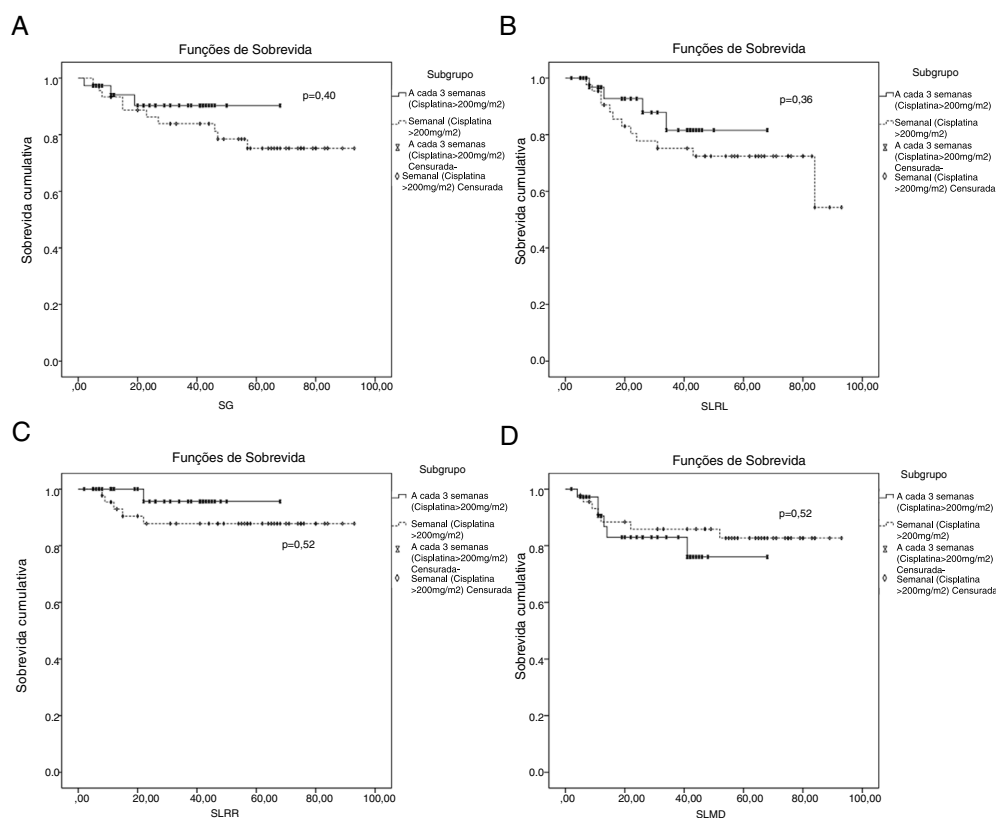


Figura 3 Curvas de sobrevida entre esquema semanal de quimioterapia e esquema a cada 3 semanas em pacientes com dose cumulativa de cisplatina $\geq 200\text{mg/m}^2$. (A) Curva de sobrevida global; (B) sobrevida livre de recidiva local; (C) curva de sobrevida livre de recidiva regional; (D) curva de sobrevida livre de metástase à distância.

Tabela 6 Análise de regressão Cox univariada e multivariada para sobrevida global

			Univariada			Multivariada		
		Evento	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Sexo	Feminino	6	0,92	0,575–1,471	0,72			
	Masculino	16						
Idade	< 50	7	2,41	0,890–6,554	0,08			
	≥ 50	15						
Categoria T	T 1–2	12	1,25	0,826–1,916	0,28			
	T 3–4	20						
Categoria N	N 0–1	9	0,85	0,558–1,307	0,46			
	N 2–3	13						
Técnica RT	3D-R	4	0,21	0,071–0,628	0,005	0,33	0,105–1,087	0,06
	IMRT	18						
Estágio TNM	II	3	1,20	0,670–2,278	0,69			
	III	9						
	IVA	10						
Quimioterapia	Semanal	19	0,38	0,113–1,325	0,13			
	A cada 3 semanas	3						
Dose cumulativa	$\geq 200\text{mg/m}^2$	9	0,29	0,125–0,686	0,003	0,36	0,146–0,912	0,03
	< 200mg/m ²	13						

3D-RT, radioterapia tridimensional; IMRT, radioterapia com modulação de intensidade; TNM, categorias T e N de acordo com o sistema de estadiamento da 8^a edição do *American Joint Commission on Cancer*.

concomitantes de quimiorradioterapia (radioterapia conformada 2D ou 3D) com cisplatina semanal (40 mg/m²).²⁸ No presente estudo, administramos uma dose de cisplatina de 50 mg para pacientes que recebiam quimioterapia semanal. Dezesesseis dos 61 pacientes que receberam cisplatina semanal receberam menos de 5 ciclos de quimioterapia. Uma taxa significativamente alta de recidiva local (26%) foi detectada no grupo de tratamento com cisplatina semanal, o que pode ser devido a uma baixa dose cumulativa de cisplatina.

Em nosso estudo, 37 pacientes no grupo de cisplatina a cada 3 semanas e 45 pacientes no grupo de cisplatina semanal atingiram doses cumulativas de cisplatina ≥ 200 mg/m² (82 de 98 pacientes). A dose cumulativa de cisplatina está associada a resultados de sobrevida em longo prazo em pacientes com CNF tratados com quimiorradioterapia.^{14,29,30} Os estudos NPC-9901 e NPC-9902 declararam que pelo menos dois ciclos de cisplatina (100 mg/m² em cada ciclo) melhoraram a SLRL e a SG em comparação com um ciclo de cisplatina.¹⁴ No estudo de Loong et al.,²⁸ eles demonstraram que os pacientes que receberam uma dose de cisplatina ≥ 200 mg/m² tiveram sobrevida mais longa do que os pacientes que receberam uma dose < 200 mg/m². Além disso, Ou et al. relataram que uma dose total de cisplatina > 300 mg/m² foi um fator prognóstico independente para SG, SLD e SLMD em pacientes com CNF.³¹ De maneira oposta, no estudo de Peng H. et al.,³² a dose cumulativa de cisplatina > 240 mg/m² não foi um fator prognóstico independente para SG. O valor de corte da dose cumulativa de cisplatina ainda é controverso.

Nosso estudo também mostrou que os pacientes com dose de cisplatina > 200 mg/m² apresentaram sobrevida em longo prazo estatisticamente significativa e isso é compatível com a literatura. Além disso, o SLRL em pacientes com dose cumulativa de cisplatina ≥ 200 mg/m² foi próximo de atingir um valor estatisticamente significativo.

Neste estudo retrospectivo, observamos que a quimiorradioterapia concomitante semanal ou a cada 3 semanas com cisplatina demonstrou os mesmos resultados de tratamento em termos de SG, SLMD, SLRL e SLRR em pacientes com CNF. Vários estudos mostraram que não houve diferença entre os esquemas de cisplatina semanais e a cada 3 semanas para SG, SLD e SLMD em pacientes com CNF.²⁹⁻³³ Os resultados do nosso estudo foram compatíveis com a literatura. Verificou-se que a técnica de RT foi um fator prognóstico em análises univariadas para SLRL. Enquanto doses cumulativas de cisplatina e a técnica de RT mostraram ser fatores prognósticos em análises univariadas para SG, apenas doses cumulativas de cisplatina mostraram ser um fator prognóstico independente para SG na análise multivariada.

Perfil de toxicidade pareceu ser semelhante com ambos os esquemas de tratamento. Não houve diferenças estatisticamente significantes em termos de efeitos adversos, consistiram em toxicidade hematológica, mucosite, dermatite, náuseas e vômitos, exceto pela desnutrição. A mucosite foi o efeito adverso mais comum, como esperado. Desnutrição de grau 3-4 foi observada em 33 dos 37 pacientes no grupo de tratamento com cisplatina a cada 3 semanas. No estudo de Tao CJ et al., mucosite de Grau 3-4 foi mais observada no grupo de tratamento com cisplatina semanal do que no grupo de tratamento com cisplatina a cada 3 semanas.²⁶ No entanto, em nosso estudo, não houve diferença estatisticamente significativa para a

mucosite entre os grupos. Além disso, nenhum dos pacientes necessitou de nutrição enteral.

As limitações do estudo são o desenho retrospectivo, a expressão da experiência de um único centro, o número insuficiente de pacientes e o curto período de seguimento.

Conclusão

Os esquemas semanais ou a cada 3 semanas de cisplatina em regimes de quimiorradioterapia concomitantes podem ser indicados de acordo com a experiência no centro de tratamento para pacientes com CNF. O esquema semanal de cisplatina tem desfechos de tratamento e efeitos adversos semelhantes durante o tratamento, em comparação com o regime a cada 3 semanas. Se os pacientes atingirem uma dose de cisplatina ≥ 200 mg/m², os esquemas semanais de quimioterapia podem ser usados de forma segura e eficaz. De acordo com os desfechos do nosso estudo, a dose de cisplatina ≥ 200 mg/m² é um fator prognóstico independente em pacientes com CNF em termos de sobrevida global. Mais estudos prospectivos são necessários para confirmar os resultados do presente estudo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol.* 2010;21:308-12.
2. Afqir S, Ismaili N, Errihani H. Concurrent chemoradiotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma: current status. *J Cancer Res Ther.* 2009;5:3-7.
3. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient's data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:47-56.
4. Langedijk JA, Leamans CR, Butter J, Berkhof J, Slotman BJ. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol.* 2004;22:4604-12.
5. Chan AT, Leung SF, Ngan RK, Teo PM, Lau WH, Kwan WH, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregional advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:536-9.
6. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998;16:1310-7.
7. Lin JC, San JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol.* 2003;21:631-7.
8. Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol.* 2005;23:6730-8.

9. Chen Y, Liu MZ, Lian SB, Zong JF, Mao YP, Tang LL, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of China. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:1356–64.
10. Chan AT, Teo PM, Ngan RK, Leung TW, Lau WH, Zee B, et al. Concurrent chemotherapy–radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:2038–44.
11. O’Sullivan B. Nasopharynx cancer: value of chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:118–21.
12. Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:12–22.
13. Shah BA, Qureshi MM, Jalisi S, Grillone G, Salama A, Cooley T, et al. Analysis of decision making at a multidisciplinary head and neck tumor board incorporating evidence based National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6:248–54.
14. Lee AW, Tung SY, Ngan RK, Chappell R, Chua DT, Lu TX, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for locoregionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 trials. *Eur J Cancer.* 2011;47:656–66.
15. Adelstein DJ, Li Y, Adams GI, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:92–8.
16. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:2091–8.
17. Bernier J, Dromeu C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945–52.
18. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high risk squamous cell carcinoma of the head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1937–44.
19. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three non-surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:845–52.
20. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, Chan LL, O’Sullivan B, Lin SJ, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer.* 2016;122:546–58.
21. National Cancer Institute. Common toxicity criteria version 3.0; 2006 [updated 30.01.06].
22. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:225–47.
23. Quon H, Leong T, Haselow R, Leipzig B, Cooper J, Forastiere A. Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck; an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:719–25.
24. Ho KF, Swindell R, Brammer CV. Dose intensity comparison between weekly and 3-weekly cisplatin delivered concurrently with radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective comparison from New Cross Hospital, Wolverhampton, UK. *Acta Oncol.* 2008;47:1513–8.
25. Maguire PD, Papagikos M, Hamann S, Neal C, Meyerson M, Hayes N, et al. Phase II trial of hyperfractionated intensity-modulated radiation therapy and concurrent weekly cisplatin stage III and IVa head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1081–8.
26. Newlin HE, Amdur RJ, Riggs CE, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM. Concomitant weekly cisplatin and altered fractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Cancer.* 2010;116:4533–40.
27. Lee AW, Tung SY, Ngan RK, Chappell R, Chua DT, Lu TX, et al. Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 trials. *Eur J Cancer.* 2011;47:656–66.
28. Loong HH, Ma BB, Leung SF, Mo F, Hui EP, Kam MK, et al. Prognostic significance of the total dose of cisplatin administered during concurrent chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiation Oncol.* 2012;104:300–4.
29. Jagdis A, Laskin J, Hao D, Hay J, Wu J, Ho CJ. Dose delivery analysis of weekly versus three-weekly cisplatin concurrent with radiation therapy for local advanced Nasopharyngeal Carcinoma (NPC). *Am J Clin Oncol.* 2014;37:63–9.
30. Tao CJ, Lin L, Zhou GQ, Tang LL, Chen L, Mao YP, et al. Comparison of long term survival and toxicity of cisplatin delivered weekly versus every 3-weekly with intensity modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One.* 2014;9:e110765.
31. Ou X, Zhou X, Shi Q, Xing X, Yang Y, Xu T, et al. Treatment outcomes and late toxicity of 869 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with definitive intensity modulated radiation therapy: new insight into the value of total dose of cisplatin and radiation boost. *Oncotarget.* 2015;6:38381–97.
32. Peng H, Chen L, Li WF, Guo R, Mao YP, Zhang Y, et al. The cumulative cisplatin dose affects the long-term survival outcomes of patients with nasopharyngeal carcinoma receiving concurrent chemo-radiotherapy. *Sci Rep.* 2016;6:24332.
33. Meng DF, Sun R, Peng LX, Huang YS, Yang Q, Luo DH, et al. A comparison of weekly versus 3-weekly cisplatin during concurrent chemo-radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma using intensity modulated radiotherapy: a matched study. *J Cancer.* 2018;9:92–9.