

# 局晚期头颈鳞癌辅助化疗的研究现状

陈丽, 张涛\*

重庆医科大学附属第一医院肿瘤科, 重庆

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年5月3日; 发布日期: 2024年5月10日

## 摘要

局晚期头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma)是常见的恶性肿瘤, 有超过一半的患者被发现时处于局部晚期, 生存率不高, 主要治疗手段以手术及放疗为主, 但全身化疗也越来越多地与放疗和手术相结合, 比如辅助化疗、诱导化疗及同步化疗。本文就局部晚期头颈部鳞癌辅助化疗的研究现状做一综述, 旨在为临床工作中是否应对局晚期头颈部鳞癌患者行辅助化疗提供参考。

## 关键词

头颈部肿瘤, 鳞状细胞癌, 辅助化疗, 研究现状

# Research Status of Adjuvant Chemotherapy for Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Li Chen, Tao Zhang\*

Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 9<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 3<sup>rd</sup>, 2024; published: May 10<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Advanced head and neck squamous cell carcinoma is a common malignant tumor, more than half of the patients are found in the local advanced stage, the survival rate is not high, the main treatment methods are mainly surgery and radiotherapy, but systemic chemotherapy is also increasingly combined with radiotherapy and surgery, such as adjuvant chemotherapy, induction chemotherapy and synchronous chemotherapy. This article reviews the current research status of adjuvant chemotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma, aiming to

\*通讯作者。

provide reference for whether adjuvant chemotherapy should be performed in clinical work for patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.

## Keywords

Head and Neck Tumors, Squamous Cell Carcinoma, Adjuvant Chemotherapy, Research Status

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 头颈部肿瘤的现状

头颈部肿瘤(head and neck carcinoma, HNSCC)为全球第七大肿瘤,死亡率位居肿瘤相关死亡原因的第八位[1],头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)发病部位相对隐匿,超过一半的患者初诊时为局部晚期,易局部复发、转移,预后较差[2]。放化疗是治疗局部晚期头颈部鳞状细胞癌的标准方法,既可作为根治性治疗,也可在出现病理不良特征的情况下进行辅助治疗[3] [4]。然而,即使在手术和放疗后,患者局部区域复发(locregional relapse, LRR)、远处转移(distant metastasies, DM)发生率仍较高。为了克服手术和放疗的局限性以及保留器官功能的希望,研究了化疗在局部晚期头颈鳞癌中的作用。近年来由于诱导化疗、同步化疗等治疗手段的加入[5] [6] [7] [8],一定程度上改善了患者的预后,患者5年生存率也不超过50%,局部及区域复发率高达29%,远处转移率25% [9]。辅助化疗是在根治性局部治疗后进行的,目的是提高长期治愈率。辅助化疗在局部晚期头颈部鳞癌经根治性治疗后的应用一直存在争议,目前相关指南并未推荐辅助化疗在局部晚期头颈部鳞癌中使用,即使在术后具有病理高危因素的患者中[10]。这主要是基于一项由 Benjamin Lacasa 等人发起的大型 meta 分析[11]。这项 meta 分析纳入的研究大部分集中在1990年代,主要采用耐受性较差的博来霉素或者甲氨喋呤、阿奇霉素等药物进行辅助化疗[12] [13] [14],甚至纳入了鼻咽癌及早期舌癌,本文将对目前头颈部肿瘤辅助化疗的研究现状进行综述。

## 2. 复发高风险患者定义

在一些回顾性研究中人们发现当患者具有脉管侵犯、淋巴结包膜外侵、手术切缘阳性等危险因素时,患者的预后更差[15] [16] [17],累及两个或多个区域淋巴结、淋巴结包膜外扩散或显微镜下切缘阳性的患者局部复发率(Local-regional failure, LRF) (27%~61%)和远处转移率(distant metastasis rate, DMR) (18%~21%)和死亡风险高(5年生存率为27%~34%) [18]。在20世纪90年代初,为了提高III~IV期患者的生存率,人们开始尝试放疗加化疗的叠加使用[19]。在RTOG (9501)的研究中纳入口腔、口咽、喉或下咽术后具有以下高危因素:有侵犯两个或多个区域淋巴结的组织学证据、淋巴结包膜外侵犯以及显微镜下切缘阳性的患者[8]。验证放疗联合顺铂是否能改善这些高复发风险患者预后,结果显示:放疗联合顺铂组的局部控制率显著高于单纯放疗组(局部或区域复发的危险比为0.61;95%置信区间为0.41至0.91;P = 0.01)。长期随访后发现单纯放疗组与放疗联合顺铂化疗组患者的局部或区域复发率分别为28.8% vs 22.3% (P = 0.10),无病生存率分别为19.1% vs 20.1% (P = 0.25),总生存率分别为27.0% vs 29.1% (P = 0.31),顺铂没有给总体患者带来生存获益,但在显微镜下切缘阳性和/或淋巴结包膜外侵的患者的亚组分析中,两组的局部和区域复发率分别为33.1% vs 21.0% (P = 0.02),无病生存率为12.3% vs 18.4% (P =

0.05), 总生存率为 19.6% vs 27.1% ( $P = 0.07$ ), 可以发现术后辅助放化疗在改善高危患者的局部区域控制和无病生存率方面有益, 但并未最终延长患者生命。而类似的在 EORTC (22931) 的研究当中[6], 同样纳入口腔、口咽、喉或下咽高风险头颈部癌症患者, 发现放疗联合化疗组的无进展生存期有显著差异( $P = 0.044$ )。在总生存期方面, 放疗联合化疗组与单纯放疗组的总生存期有显著差异( $P = 0.02$ )。单纯放疗组局部区域复发的 5 年累积发生率估计为 31%, 放疗联合化疗组为 18% ( $P = 0.007$ )。纳入 EORTC (22931) 和 RTOG (9501) 这两项研究中结果让术后辅助放化疗成为高危患者的标准治疗方式, 为什么这两项相似的研究没有得出完全相同的结论? 尽管设计相对相似, 但两项研究对高风险的定义不同, 因此纳入标准也不同。除了显微镜下切缘阳性及淋巴结包膜外侵这两个危险因素外, RTOG 在选择风险因素时还考虑了两个或两个以上淋巴结转移, 而 EORTC 纳入的人群中包括 III/IV 期患者、口腔癌或口咽癌具有 IV 或 V 区淋巴结肿大的患者、病理显示脉管癌栓和/或神经侵犯。Jacques Bernier 等人对比了这两项试验后指出淋巴结包膜外侵及镜下手术切缘阳性是对生存期有显著影响危险因素[16]。综合以上研究结果后 NCCN 指南推荐危险因素包括: 肿瘤原发部位分期 T3、T4, 淋巴结 N2、N3, 术后病检: 淋巴结包膜外侵、切缘阳性, 神经侵犯、脉管癌栓。但只有在有淋巴结包膜外侵/或切缘阳性的患者中术后辅助同步放化疗。术后辅助同步放化疗可以改善患者局部控制率, 但在无转移生存期方面没有显示出有效的帮助[20]。

### 3. 可切除头颈部鳞癌患者的辅助化疗

对于经外科医生评估后局部晚期可切除患者, 其标准治疗方式为手术后根据是否有高危因素决定放疗或单纯放化疗, 在相关指南中并未推荐根治性治疗后继续辅助化疗[10], 尽管具有高危因素的患者局部复发率及远处转移率都较高。J T Johnson 等人的研究中, 初始阶段纳入的 50 例都接受了根治性手术(切除原发肿瘤 + 根治性颈淋巴清扫术), 并且有淋巴结包膜外侵的患者。这些患者术后均接受放疗和辅助化疗, 50 例病人的 2 年无病存活率(NED)为 66% [21], 随后他们进行扩展研究, 纳入 317 名患者并自愿选择是否接受辅助化疗。最终接受辅助化疗(131 例)与未接受辅助化疗(240 例)的人相比 30 个月生存率分别为 58%、36% ( $P < 0.001$ )。这项研究似乎表明淋巴结包膜外侵的患者可以从辅助化疗中获益, 但是这不是一项随机实验, 身体状况较好或经济状况较好的患者更可能选择辅助化疗。而在另一项可切除头颈部鳞状细胞癌的辅助化疗研中, III~IV 期口腔、口咽部和喉部肿瘤患者以及 II~IV 期下咽癌患者随机分配至辅助化疗组及未辅助化疗组, 所有患者都接受根治性手术及术后放疗。根据术后病理结果进行分层, 低危患者定义为手术切缘  $> 5 \text{ mm}$  且无淋巴结薄膜外侵, 手术切缘  $< 5 \text{ mm}$  和/或淋巴结包膜外侵归为高危。辅助化疗方案为 3 周期 PF (顺铂 + 5-氟尿嘧啶), 高危组纳入 228 名患者, 辅助化疗与未辅助化疗各 114 人, 辅助化疗组与未辅助化疗组 4 年局部和区域复发率 28%、34% ( $P = 0.07$ ), 4 年生存率分别为 50%、39% ( $P = 0.06$ ), 在 220 名低危组患者中, 109 人接受辅助化疗, 两组 4 年局部和区域复发率分别为(LRF) 22%、22% ( $P = \text{n.s.}$ ), 4 年生存率分别为 51%、45% ( $P = \text{n.s.}$ )。尽管没有达到统计学上的显著差异, 仍表现出辅助化疗在降低高风险亚组局部区域复发的可能性方面可能具有价值。可切除头颈部鳞癌患者术后一般预后较好, 但术后有高危因素的患者预后却很差, 可能需要更积极探索更有效的治疗手段。

### 4. 根治性放疗/根治性放化疗头颈部鳞癌患者的辅助化疗

由于头颈部肿瘤的位置特殊, 与许多重要的器官和神经相邻, 对患者生活质量影响较大, 手术往往受到限制。当外科医生认为不能在解剖学上切除大体肿瘤, 或者如果使用手术不太可能实现局部控制(即使术后予以辅助放疗), 则患者的癌症被认为是不可切除的。在可手术切除的患者中根治性手术及根治性放化疗疗效未见明显差异, 所以不可切除或选择器官保留的患者局部可行根治性放疗/放化疗。Pignon 及其同事[4]在一项针对 10,000 多例晚期无法手术疾病的高危患者的 meta 分析中发现, 单独放疗后的 5 年

总生存率不超过 32%。在 Jeffrey S Tobias 等人[22]的研究中有 731 人未做过手术的患者被分配到单纯放疗组、SIM (在放疗的第 1 天和第 14 天化疗)、SUM (放疗结束后第 14 天及第 28 天化疗)、SIM + SUM 组。结果显示 4 个组中位总生存期分别为 2.6 年、4.7 年、2.3 年、为 2.7 年( $P = 0.10$ ), 中位 EFS 分别为 1 年、2.2 年、1 年和 1 年( $P = 0.005$ )。与单纯放疗相比, SUM 组及 SIM + SUM 组均无生存获益。当然这个实验中 SIM 组化疗依从性较好, 有 92% 的人完成化疗, 在 SUB 组和 SIM + SUB 组分别为 50% 和 32%, 这也一定程度上减弱了辅助化疗的疗效阳性结果。目前选择根治性放疗/放化疗的患者大多肿瘤不可切除, 局部分期很晚, 患者往往预后较差, 可能需要更积极的治疗来延长患者生命[4]。当前头颈部肿瘤中积极尝试诱导化疗筛选出对化疗反应良好的患者, 希望能提高保留器官的可能, 对诱导化疗有反应的这部分患者在根治性治疗后是否也可尝试行辅助化疗呢?

## 5. 头颈部肿瘤异质性很大, 不同部位及不同分期的肿瘤预后有很大差异

就如在这项头颈部研究中[23]共 462 例 II 期(梨状窝)、III 期和 IV 期(口腔、下咽、喉)可切除的头颈部鳞癌患者, 随机分为 3 组, 分别为诱导组: 诱导化疗 + 手术 + 放疗; 辅助组: 诱导化疗 + 手术 + 放疗 + 辅助化疗(顺铂); 标准组: 手术 + 放疗。虽然最终所有患者在总生存期及无病生存期方面没有明显差异( $P$  分别为 0.86, 0.16), 但是 Jacobs C [24]对该研究进行亚组分析后发现, 在 192 名口腔癌患者中, 辅助化疗组 3 年无病存活率 67% ( $P = 0.05$ ), 喉及下咽中未见辅助化疗的明显效益。另外 Jacobs C 又针对不同 T、N 分期的患者进行分析后发现, 在 106 名 T1-2 癌症患者中, 与标准组(47%)或诱导组(43%)相比, 辅助化疗组(72%)的无病生存率略有提高(总  $P = 0.09$ )。T3 和 T4 疾病患者没有优势。与标准组(42%)相比, 辅助化疗组(70%) N1 疾病患者的无病生存率更高( $P = 0.024$ )。头颈部肿瘤异质性很大, 在某些特定部位和分期, 辅助化疗可能具有优势。

## 6. 头颈部肿瘤辅助化疗方案

在 Jeffrey S. Tobias 等人的研究中[22], SUM 及 SIM + SUM 组出现毒副作用的患者比例分别为 28%、36%, SIM 组及单纯放疗组分别为 28%、11%, 长期的化疗对患者来说是有困难的。Jacobs C [24]等人研究中辅助化疗方案为 6 周期顺铂单药化疗, 结果 151 名患者分配到辅助化疗组, 只有 13 名患者完成了 6 个周期的化疗。其他研究[25]也报道了辅助化疗的副反应较重从而导致治疗中断的情况。有研究表明, S-1、UTF 等化疗反应可以耐受, 治疗方式简便的药物在辅助化疗中可以明显改善患者生存期, 特别是在接受根治性放疗/放化疗后无病灶残存的患者中更明显[26] [27], 在既往辅助化疗的相关研究中, 除了副反应大、依从性差的问题, 化疗药物也与现在有很大区别。在 90 年代, 化疗大多以博来霉素、甲氨蝶呤为主, 副反应较重且疗效不理想。后来人们发现铂类加氟尿嘧啶有显著获益, 该化疗方案的效果与其他方案有显著差异[4]并尝试在铂类与氟尿嘧啶的基础上联合紫杉醇类药物[25] [28], 研究表明铂类加氟尿嘧啶及紫杉醇类药物可能在头颈部肿瘤中疗效最佳[25]辅助化疗作为局部根治性治疗后的辅助手段, 其面临着患者的耐受降低、依从性差的挑战, 未来可能有越来越多的化疗药物可供选择, 一个可耐受的化疗方案是保证辅助化疗完成度和化疗疗效重要一环。

## 7. 结论

综上所述, 鉴于目前头颈部肿瘤患者的预后不尽人意, 辅助化疗仍是我们期待的一个方式。目前化疗在头颈部肿瘤治疗方式包括诱导化疗、同步放化疗、辅助化疗等治疗手段, 辅助化疗的临床试验包括来自上述三种环境的各种患者, 因此构成了一个异质性患者群体, 这使得对现有数据的解释变得困难, 不同的局部治疗手段对患者预后也有一定影响, 无疑导致了辅助治疗确切价值的不确定性。需要进一步细分肿瘤患者, 精准找到适合辅助化疗的人群及辅助化疗的方案。

## 参考文献

- [1] Chow, L.Q.M. (2020) Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 60-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1715715>
- [2] Baxi, S.S., Pinheiro, L.C., Patil, S.M., *et al.* (2014) Causes of Death in Long-Term Survivors of Head and Neck Cancer. *Cancer*, **120**, 1507-1513. <https://doi.org/10.1002/cncr.28588>
- [3] Pignon, J.P., Bourhis, J., Domenge, C., *et al.* (2000) Chemotherapy Added to Locoregional Treatment for Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma: Three Meta-Analyses of Updated Individual Data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *The Lancet*, **355**, 949-955. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)90011-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)90011-4)
- [4] Pignon, J.P., le Maître, A., Maillard, E., *et al.* (2009) Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): An Update on 93 Randomised Trials and 17,346 Patients. *Radiotherapy and Oncology*, **92**, 4-14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>
- [5] Wendt, T.G., Grabenbauer, G.G., Rödel, C.M., *et al.* (1998) Simultaneous Radiochemotherapy versus Radiotherapy Alone in Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*, **16**, 1318-1324. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1318>
- [6] Bernier, J., Domenge, C., Ozsahin, M., *et al.* (2004) Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 1945-1952. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032641>
- [7] Cooper, J.S., Zhang, Q., Pajak, T.F., *et al.* (2012) Long-Term Follow-Up of the RTOG 9501/Intergroup Phase III Trial: Postoperative Concurrent Radiation Therapy and Chemotherapy in High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **84**, 1198-1205. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.008>
- [8] Cooper, J.S., Pajak, T.F., Forastiere, A.A., *et al.* (2004) Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 1937-1944. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032646>
- [9] Laramore, G.E., Scott, C.B., Al-Sarraf, M., *et al.* (1992) Adjuvant Chemotherapy for Resectable Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck: Report on Intergroup Study 0034. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **23**, 705-713. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90642-U](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90642-U)
- [10] Caudell, J.J., Gillison, M.L., Maghami, E., *et al.* (2022) NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2022. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **20**, 224-234. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0016>
- [11] Lacas, B., Carmel, A., Landais, C., *et al.* (2021) Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): An Update on 107 Randomized Trials and 19,805 Patients, on Behalf of MACH-NC Group. *Radiotherapy and Oncology*, **156**, 281-293. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.013>
- [12] Holoye, P.Y., Grossman, T.W., Toohill, R.J., *et al.* (1985) Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, **93**, 712-717. <https://doi.org/10.1177/019459888509300604>
- [13] Kun, L.E., Toohill, R.J., Holoye, P.Y., *et al.* (1986) A Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy for Cancer of the Upper Aerodigestive Tract. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **12**, 173-178. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(86\)90090-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(86)90090-8)
- [14] Taylor 4th, S.G., Applebaum, E., Showel, J.L., *et al.* (1985) A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy in Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **3**, 672-679. <https://doi.org/10.1200/JCO.1985.3.5.672>
- [15] Ang, K.K., Trotti, A., Brown, B.W., *et al.* (2001) Randomized Trial Addressing Risk Features and Time Factors of Surgery Plus Radiotherapy in Advanced Head-and-Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **51**, 571-578. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01690-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01690-X)
- [16] Bernier, J., Cooper, J.S., Pajak, T.F., *et al.* (2005) Defining Risk Levels in Locally Advanced Head and Neck Cancers: A Comparative Analysis of Concurrent Postoperative Radiation Plus Chemotherapy Trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head & Neck*, **27**, 843-850. <https://doi.org/10.1002/hed.20279>
- [17] Rosenthal, D.I., Liu, L., Lee, J.H., *et al.* (2002) Importance of the Treatment Package Time in Surgery and Postoperative Radiation Therapy for Squamous Carcinoma of the Head and Neck. *Head & Neck*, **24**, 115-126. <https://doi.org/10.1002/hed.10038>
- [18] Cooper, J.S., Pajak, T.F., Forastiere, A., *et al.* (1998) Precisely Defining High-Risk Operable Head and Neck Tumors Based on RTOG #85-03 and #88-24: Targets for Postoperative Radiochemotherapy? *Head & Neck*, **20**, 588-594. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199810\)20:7<588::AID-HED2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0347(199810)20:7<588::AID-HED2>3.0.CO;2-F)
- [19] Dewit, L. (1987) Combined Treatment of Radiation and Cisdiamminedichloroplatinum (II): A Review of Experimental and Clinical Data. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **13**, 403-426.

- [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(87\)90015-0](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90015-0)
- [20] Bachaud, J.M., Cohen-Jonathan, E., Alzieu, C., *et al.* (1996) Combined Postoperative Radiotherapy and Weekly Cisplatin Infusion for Locally Advanced Head and Neck Carcinoma: Final Report of a Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **36**, 999-1004. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00430-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00430-0)
- [21] Johnson, J.T., Myers, E.N., Schramm Jr., V.L., *et al.* (1987) Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Journal of Clinical Oncology*, **5**, 456-458. <https://doi.org/10.1200/JCO.1987.5.3.456>
- [22] Tobias, J.S., Monson, K., Gupta, N., *et al.* (2010) Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: 10-Year Follow-Up of the UK Head and Neck (UKHAN1) Trial. *The Lancet Oncology*, **11**, 66-74. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70306-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70306-7)
- [23] (1987) Adjuvant Chemotherapy for Advanced Head and Neck Squamous Carcinoma. Final Report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer*, **60**, 301-311. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870801\)60:3<301::AID-CNCR2820600306>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870801)60:3<301::AID-CNCR2820600306>3.0.CO;2-V)
- [24] Jacobs, C. and Makuch, R. (1990) Efficacy of Adjuvant Chemotherapy for Patients with Resectable Head and Neck Cancer: A Subset Analysis of the Head and Neck Contracts Program. *Journal of Clinical Oncology*, **8**, 838-847. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.5.838>
- [25] Hitt, R., López-Pousa, A., Martínez-Trufero, J., *et al.* (2005) Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Fluorouracil to Paclitaxel, Cisplatin, and Fluorouracil Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 8636-8645. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.1990>
- [26] Kubota, A., Nakatani, E., Tsukahara, K., *et al.* (2018) Adjuvant Chemotherapy with S-1 after Curative Chemoradiotherapy in Patients with Locoregionally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Reanalysis of the ACTS-HNC Study. *PLOS ONE*, **13**, e0198391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198391>
- [27] Tsukahara, K., Kubota, A., Hasegawa, Y., *et al.* (2015) Randomized Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy with S-1 after Curative Treatment in Patients with Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck (ACTS-HNC). *PLOS ONE*, **10**, e0116965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116965>
- [28] Posner, M.R., Hershock, D.M., Blajman, C.R., *et al.* (2007) Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 1705-1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070956>