

Quimioterapia neoadjuvante em carcinoma epidermóide de via aerodigestiva superior: estudo piloto de 23 casos

Neoadjuvant chemotherapy in squamous cell carcinoma of upper aero digestive tract: pilot study of 23 cases

Franzi SA¹, Amar A², Lehn CN³, Rapoport A⁴.

Hospital Heliópolis – Hosphel, São Paulo – Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia.

Resumo

Introdução: O mau prognóstico do carcinoma avançado de cabeça e pescoço é devido às complicações e à falha de tratamento loco-regional. **Aim** - Avaliar a resposta à quimioterapia neoadjuvante à cirurgia e/ou radioterapia, pára-efeitos e relação com a sobrevida livre de doença (SLD). **Métodos:** Avaliamos prospectivamente 23 pacientes com carcinoma epidermóide avançado de cabeça e pescoço (estádios clínicos III e IV) tratados no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis – São Paulo, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2000. A quimioterapia neoadjuvante (QTN) foi realizada com Cisplatina (CDDP) e 5 fluorouracil (5FU) com critérios adotados na avaliação da resposta loco-regional após cada ciclo, e os casos sem resposta eram encaminhados para cirurgia ou radioterapia. **Resultados:** A idade variou de 28 a 80 anos (média de 53 anos), sendo 20 homens e três mulheres. Todos os casos eram estádios clínicos III e IV, dos quais 11 localizados na boca, 4 na orofaringe, 2 na laringe, 5 na hipofaringe e 1 de seio maxilar. Em relação à QTN, seis pacientes receberam um ciclo, nove dois ciclos, seis três ciclos e dois quatro ciclos. Cerca de 14 pacientes tiveram resposta completa ou parcial à QTN. Observamos dois casos que evoluíram com metástases à distância. A taxa de SLD a três anos foi de 35%. Dois pacientes evoluíram com leucopenia grau 3, e um com broncopneumonia. Não ocorreram óbitos relacionados ao tratamento. **Conclusão:** A quimioterapia neoadjuvante com CDDP e 5FU foi bem tolerada pelos pacientes e a resposta pode ter um significado prognóstico.

Unitermos

Quimioterapia neoadjuvante; carcinoma epidermóide; trato aerodigestivo superior; sobrevida livre de doença.

Abstract

Introduction: The poor prognosis of advanced carcinoma of head and neck is due to complications and failure of loco-regional treatment. We assess response to neoadjuvant chemotherapy (NCT) to surgery and/or radiotherapy, side effects and the relationship with disease-free survival (DFS). **Methods:** We evaluated prospectively 23 patients with advanced squamous cells carcinoma of head and neck, clinical stage III and IV treated at the Department of Head and Neck Surgery and otorhinolaryngology, Heliópolis Hospital, São Paulo from January 1998 to December 2000. NCT was performed with cisplatin and 5-fluorouracil with criteria adopted in the evaluation of loco-regional response after each cycle, and cases with non-response were referred for surgery or radiotherapy. **Results:** The age ranged 28 to 80 yrs (mean 53 yrs), there were 20 males and 3 females. All cases were clinical stages III and IV, of which 11 were of the mouth, 4 of oropharynx, 2 of larynx, 5 of hypopharynx and 1 of maxillary sinus. In relation to the NCT, six patients received one cycle, nine patients received two cycle, six patients received three cycle, and two patients received four cycles. Fourteen patients had complete or partial responses to the NCT, and we observed two patients with distant metastasis. The rate of FDS to three yrs was 35%. Two patients developed grade 3 leukopenia and one with bronchopneumonia. No deaths related to the treatment. **Conclusions:** NCT with CDDP and 5-FU was well tolerated by patients and the response can have prognosis significance.

¹ Sergio Altino Franzi - Doutor em Medicina pela FMUSP; Cancerologista dos Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia e Oncologia do Hospital Heliópolis – Hosphel, São Paulo.

² Ali Amar - Doutor em Medicina pela UNIFESP; Cirurgião do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis – Hosphel, São Paulo.

³ Carlos Neutzling Lehn - Doutor em Medicina pela UNIFESP; Chefe do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis – Hosphel, São Paulo.

⁴ Abrão Rapoport - Livre Docente pela FMUSP; Cirurgião do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia e Docente do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis – Hosphel, São Paulo.

CORRESPONDÊNCIA: R. Cônego Xavier, 276 – 10º andar; CEP 0431-030 – Sacomã – São Paulo. E-mail: safranzi@superig.com.br

Key Words

neoadjuvant chemotherapy; squamous cells carcinoma; upper aero digestive tract; free disease survival.

INTRODUÇÃO

Hill e Price¹ afirmam que todos os programas de tratamento combinado utilizando a quimioterapia neoadjuvante (QTN) à radioterapia, cirurgia ou mesmo concomitante à radioterapia, têm a intenção de melhorar seus resultados, em pacientes portadores de carcinoma epidermóide (CEC) de cabeça e pescoço. Tal argumento baseou-se no fato de que no tratamento adjuvante do carcinoma epidermóide de vias aerodigestivas superiores (VADS), a porcentagem de respostas completas (RC) e parciais (RP) são significativamente menores para os pacientes submetidos a tratamentos em decorrência de recidivas após cirurgia e ou radioterapia.

Segundo Kohno e Kitahara² o tratamento quimioterápico para o carcinoma de cabeça e pescoço foi inicialmente indicado nos casos avançados denominados intratáveis pela cirurgia e ou nas recidivas locorregionais (irressecáveis). Estes autores encontraram taxas de RC e ou RP em torno de 30%, entretanto, a sobrevida destes pacientes mantinha-se baixa. Observaram que os casos que apresentaram RC ao tratamento tiveram um maior período de sobrevida em relação aos pacientes que não responderam ao tratamento quimioterápico.

A terapêutica antineoplásica do CEC de cabeça e pescoço tem como base fundamental o complexo de platina (cis-diaminodicloroplatina, cis-diclorodiaminoplatina e diaminodicloroplatina) que são utilizados neste tipo de tratamento. Em pacientes com CEC irressecável de cabeça e pescoço, as taxas de respostas (parciais e completas) estão em torno de 50% a 90% e destas, cerca de 20% a 30% estão relacionadas às RC, entretanto, melhores resultados são apresentados quando da associação da CDDP com o 5-fluorouracil (5FU)³. O regime quimioterápico com CDDP e 5FU é mais eficaz para CEC de cavidade oral, nasofaringe, orofaringe, seios paranasais e possibilidade de preservação de órgãos tais como laringe/hipofaringe.

A opção do tratamento com QTN, apesar das taxas de respostas, não determinou aumento significativo da sobrevida, sendo preterido pela quimioterapia concomitante (QTc) à radioterapia, cujos benefícios terapêuticos foram confirmados em metanálises. Entretanto, estas duas estratégias não são excludentes e, segundo Forestiere⁴, a QTN confere ao paciente um benefício em relação à sobrevida, apesar de ter menor impacto na recidiva loco-regional, a rápida redução do tamanho do tumor e maior resposta ao tratamento.

A QTN teve impulso nos protocolos de preservação de órgãos, especialmente em CEC de laringe e hipofaringe, demonstrando prognóstico favorável⁵. Considerando os esquemas terapêuticos estabelecidos, a QTN apresenta efeito sistêmico, sendo aguardada sua ação em metástases a distância. Adicionalmente, em pacientes com doença

irressecável, a QTN proporcionou controle loco-regional e sobrevida, sugerindo que pacientes com doença avançada possam se beneficiar com esta estratégia terapêutica.

Neste estudo avaliamos a resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante (1 a 4 ciclos) com cisplatina e 5 fluorouracil à cirurgia e/ou radioterapia, seus parâmetros e sua relação com a SLD em pacientes portadores de CEC (operáveis e irressecáveis) avançado de VADS.

MÉTODOS

Avaliamos 23 pacientes portadores de CEC avançado de VADS tratados pelo Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis – São Paulo, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2000.

Todos os pacientes apresentavam *clearance* de creatinina maior do que 54 ml/minuto e o tratamento quimioterápico neoadjuvante realizado com CDDP e fluorouracil 5FU, na seguinte dosagem: CDDP 100 mg/m², sendo aplicado 1/3 da dose nos dias 1, 2 e 3 em infusão de uma hora. O 5FU 1,0 g/m², em infusão contínua nos dias 1, 2, 3, 4 e 5.

Foram realizados de um a quatro ciclos, com intervalos de 21 a 24 dias. O critério adotado para a continuação de QTN consistiu na avaliação da avaliação loco-regional após cada ciclo, permanecendo em tratamento, os pacientes que apresentaram algum tipo de resposta. Nos casos que não apresentaram nenhuma resposta objetiva ou mesmo com progressão do tumor eram encaminhados para o tratamento definitivo, consistindo de cirurgia e/ou quimiorradioterapia.

A avaliação da resposta foi baseada no exame loco-regional, considerando o sítio primário e o pescoço, realizado de 14 a 21 dias após o último dia de cada ciclo. A RC foi definida como o desaparecimento completo do tumor clinicamente e ou radiologicamente, enquanto que, a RP foi considerada como uma redução de pelo menos 50% no volume tumoral. A progressão tumoral foi definida como aumento de pelo menos 25% no volume do tumor durante o tratamento.

RESULTADOS

Os pacientes apresentavam idade variando de 28 a 80 anos, com média de 53 anos. As características clínico-patológicas pré-tratamento para todos os pacientes são apresentadas na Tabela 1.

A Tabela 2 apresenta uma maior frequência do número de ciclos de quimioterapia neoadjuvante entre 1 a 3 ciclos em relação ao quarto ciclo.

Tabela 1
Distribuição das características clínicas e histológicas dos pacientes.

Variável	Categorias	Pacientes	%
Idade	Média	23	53 anos
Gênero	Mulheres	3	13
	Homens	20	87
Etnia	Não-Brancos	17	74
	Brancos	6	26
T	T1	2	9
	T2	4	17
	T3	4	17
	T4	13	57
N	N0	5	21
	N1	2	9
	N2	8	35
	N3	8	35
Sítio anatômico	Boca	11	48
	Orofaringe	4	17
	Hipofaringe	5	22
	Laringe	2	9
	Seios da face	1	4
Grau histológico	Grau 1	3	13
	Grau 2	16	70
	Grau 3	4	17

A Tabela 3 apresenta a distribuição dos 23 pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante em relação ao tratamento subsequente, sendo observado que sete pacientes foram submetidos a algum tipo de cirurgia, destacando-se que destes pacientes pelo menos 1 ciclo de QTN fora administrado.

Independente no número de ciclos de QTN, observamos que nos 23 pacientes, somente três pacientes apresentaram complicações em relação a este tratamento, (dois pacientes evoluíram com leucopenia grau 3, e submetidos a tratamento com Granulocyte®, e um paciente evoluiu com broncopneumonia) com evolução clínica satisfatória e sem interrupção do tratamento quimioterápico. Nenhum dos pacientes deste estudo evoluiu para óbito devido ao tratamento com QTN.

A Tabela 4 apresenta o número de pacientes que se beneficiaram com o tratamento quimioterápico neoadjuvante, sem contarem com o tratamento adjuvante, sendo que 14 (60%) casos apresentaram resposta e somente nove (39%) casos não responderam à QTN.

A Figura 1 apresenta a distribuição da curva de SLD dos pacientes submetidos à QTN recebendo cisplatina e 5 fluorouracil, quando correlacionada aos pacientes que obtiveram ou não respostas globais (RC e/ou RP) tanto no sítio primário e/ou pescoço. Observamos que dos pacientes que apresentaram respostas globais após QTN, dois pacientes receberam tratamento adjuvante com

Tabela 2
Distribuição do número de ciclos de quimioterapia neoadjuvante

Variável	Ciclos	Pacientes	%
QTN	1	6	26,1
	2	9	39,1
	3	6	26,1
	4	2	8,7
Total	10	23	100,0

QTN – quimioterapia neoadjuvante

Tabela 3
Distribuição dos casos submetidos à QTN segundo o tratamento adjuvante

Ciclos	RXT	CIR	RXT/OT	CIR/RXT
1	4	-	-	2
2	3	-	4	2
3	3	1	1	1*
4	1	-	-	1*

RXT – radioterapia; CIR – cirurgia; RXT/OT – radioterapia = quimioterapia concomitante; CIR/RXT – cirurgia no sítio primário + radioterapia ou * esvaziamento cervical mais radioterapia

Tabela 4
Distribuição da resposta ao tratamento com quimioterapia neoadjuvante

Variável	Tu primário	LN (+) pescoço*	Ambos
Resposta completa	6	4	3
Resposta parcial	7	5	11
Sem resposta	9	7	7
Progressão	1	2	2

*5 pacientes - estágio clínico N0

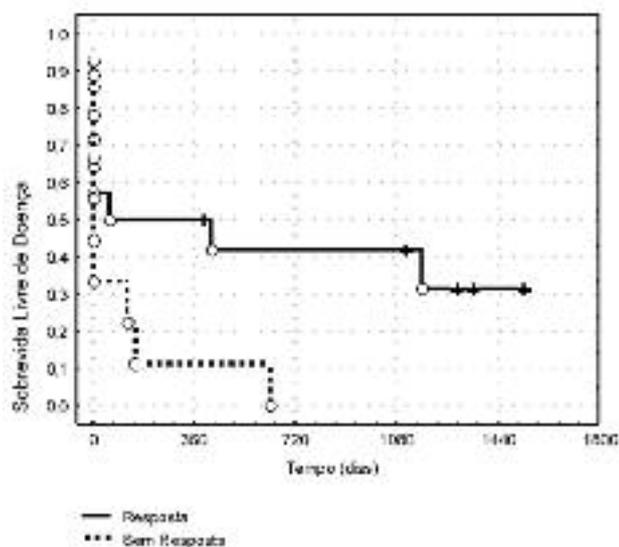


Figura 1. Distribuição da sobrevida livre de doença incluindo os 23 casos estudados.

radioquimioterapia e um paciente recebeu como tratamento adjuvante a cirurgia seguida de radioterapia, apresentando uma melhor taxa de SLD quando comparada ao grupo que não obtiveram respostas ao tratamento.

DISCUSSÃO

O fracionamento e o ajuste das doses de CDDP e 5FU foram diretamente relacionados com o índice de *clearance* de creatinina, proporcionando baixa toxicidade, e assim contribuindo com maiores taxas de respostas globais e com o que também é sustentado por Kohno et al.,² que obtiveram baixos índices de complicações, sem comprometer o resultado oncológico. Como muitos destes pacientes estão debilitados, as medidas de suporte são fundamentais para o êxito deste tratamento.

Todos os pacientes deste estudo eram portadores de CEC avançado, estádios clínicos III e IV, considerados operáveis e irressecáveis quanto às margens cirúrgicas, por decisão clínica e tomografia computadorizada. Assim sendo, por decisão do grupo e por serem considerados pacientes operáveis, indicamos a QTN com a premissa de torná-los tumores ressecáveis, principalmente diante de uma RP ou RC.

Segundo Zorat et al.⁶, a realização do quarto ciclo de QTN é uma promissora abordagem no tratamento de pacientes com CEC avançado e inoperável de cabeça e pescoço, o que não observamos em nosso estudo (8,7%). Entretanto, concordamos com estes autores em relação ao fato de que não deve ser indicado o quarto ciclo para pacientes com tumor operável.

De Andrés et al.,⁷ utilizaram QTN em pacientes portadores de CEC avançado de cabeça e pescoço e como tratamento adjuvante utilizaram radioterapia e cirurgia, se ressecável, nos casos que apresentassem RC, apresentando resultado favorável nestes pacientes. Semelhante aos achados destes autores⁷, em nosso estudo, utilizamos como tratamento adjuvante nos pacientes que apresen-

taram RC à radioterapia ou à radioquimioterapia seguida de cirurgia ou cirurgia seguida de radioterapia, apresentando somente um caso de óbito pelo câncer.

Em relação à incidência de metástases à distância, foram diagnosticadas em dois pacientes (8,6%) os quais haviam sido tratados com cirurgia. Resultados semelhantes foram encontrados por Hasegawa⁸, o qual refere que a QTN diminui a incidência de metástases à distância, não detectando, entretanto, diferenças estatisticamente significantes na sobrevida global. Resultados semelhantes foram encontrados por Wheeler e Spencer⁹ que também utilizaram a quimioterapia neoadjuvante com intenção de reduzir a incidência de metástases a distância, entretanto, não observaram alteração da frequência de recidiva ou sobrevida. Semelhante aos nossos resultados não observamos também alteração na sobrevida global.

Em nosso estudo obtivemos menores taxas de metástases à distância, em 8,7% e com taxa de falha de tratamento loco-regional de 39,1%, com o esquema de quimioterapia neoadjuvante utilizando-se CDDP e 5FU, taxas estas inferiores àquelas encontradas por Taylor et al.,¹⁰ que estão na ordem de 10% e 55%, respectivamente.

Observamos também que a idade média dos pacientes estudados foi de 53 anos e os efeitos da agressividade da terapia combinada para estes pacientes submetidos à QTN seguida de terapia adjuvante mostrou uma SLD a três anos de 35%, resultados semelhantes aos encontrados por Ampil et al.,¹¹ que obteve taxa de sobrevida no mesmo período de 30%. Entretanto, as taxas de metástases à distância encontradas por estes autores diferem de nossos achados (8,7%) e apresentam também menores taxas de falha loco-regional (30%). Porém, nossas taxas de complicações foram de 17,4%. Semelhante aos achados de De Andrés et al.,⁷ observamos que o tratamento com QTN seguido de cirurgia e radioterapia, possibilitaram melhores resultados em relação à SLD quando comparados ao pacientes submetidos à radioterapia exclusiva.

Com a utilização da CDDP e 5FU nos pacientes portadores de CEC avançado de VADS, observamos que entre aqueles que não responderam ao tratamento, nenhum apresentou sobrevida a dois anos, a despeito do tratamento definitivo subsequente, resultados semelhantes foram relatados por Jacob et al.,¹².

Em relação aos pára-efeitos a partir da utilização de CDDP e 5FU, houve predomínio de mucosite e vômitos refratários. Observamos em nosso estudo que três (13%) pacientes apresentaram leucopenia grau 3, sendo necessária a utilização de Granulokyne[®]. Um paciente evoluiu com broncopneumonia. Nenhum paciente apresentou vômito ou mucosite graus 3 ou 4, assim como nenhum paciente apresentou comprometimento da função renal com *clearance* de creatinina menor do que 54 ml/minuto.

Pignon et al.,¹³ realizaram uma metanálise para avaliar o impacto do tratamento loco-regional com QTN em relação à sobrevida, em pacientes portadores de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço. Encontraram discretos impactos na sobrevida, afirmando que o efeito da quimioterapia permanece ainda incerto. Ainda nesta linha de discussão, segundo Graf et al.,¹⁴ a QTN apresenta menor impacto no controle loco-regional em pacientes com CEC avançado. Entretanto, segundo estes autores¹⁴, a QTN seguida de radioquimioterapia parece ter um melhor resultado no controle loco-regional e uma tendência à maior sobrevida, sendo, todavia, menos efetivo do que a QTc à radioterapia e com toxicidade semelhante em ambos os grupos de tratamentos.

Ao optarmos por QTN com utilização de duas drogas (cisplatina e 5 fluorouracil) reportamo-nos aos resultados de Recloux et al.,¹⁵ que estudaram múltiplas drogas antineoplásicas, tais como cisplatina, methotrexate, bleomicina e vincristina. Estes autores encontraram menores taxas de respostas completas (9%) e global (7%) diferentemente de nossos achados, pois obtivemos melhores taxas de RC (21,7%) e global (52,2%). Segundo estes autores,¹⁵ a utilização de múltiplas drogas para realização de QTN leva às complicações graves como mielodesspressão, náuseas, vômitos, neurotoxicidade e estomatite. Em relação à utilização de múltiplas drogas antineoplásicas, salientaram uma taxa SLD de 10,5% e com falha loco-regional de 85%. Diferentemente de nossos achados, utilizando-se duas drogas (CDDP e 5FU) obtivemos taxa de SLD a três anos de 35% e uma taxa de falha loco-regional de 39%.

Concordamos com o consenso na utilização das drogas CDDP e 5FU que devem ser de primeira linha na proposta de QTN para o tratamento de pacientes com CEC de cabeça e pescoço (operáveis e irrissecáveis), principalmente em estádios avançados, baseado na sua eficácia e tolerância¹⁶. Estes quimioterápicos (CDDP e 5FU) são amplamente disponíveis, têm baixos custos e há longa experiência com a sua utilização clínica e podem também estar associados aos taxanes.

CONCLUSÕES

A QTN utilizando-se CDDP e 5FU foi bem tolerada pelos pacientes, podendo ser utilizada como de primeira linha e com segurança quanto aos para-efeitos. Em nosso estudo, podemos observar que a SLD deva ser avaliada em um maior número de pacientes, pois apresentou junto com as taxas de respostas, um melhor significado prognóstico. Entretanto, a sobrevida global permanece pouco promissora, o que não impede novos estudos e pesquisas, para obtermos na associação de outras drogas antineoplásicas, resultados que nos levam a aumentar a sobrevida global. São necessários estudos adicionais para estabelecer o momento preciso para iniciar o tratamento com QTN para pacientes com carcinoma epidermóide

avançado para obtenção de melhores resultados com sua associação aos tratamentos cirúrgicos e ou radioterápicos.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- Hill BT, Price LA. Lack of survival advantage in patients with advanced squamous cell carcinomas of the oral cavity receiving neoadjuvant chemotherapy prior to local therapy, despite achieving an initial high clinical complete remission rate. *Am J Clin Oncol* 1994; 17(1):1-5.
- Kohno N, Kitahara S. Chemotherapy for head and neck cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000;27(2):177-82.
- Dimery IW, Hong WK. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(2):95-111.
- Forastiere AA. Is there a new role for induction chemotherapy in the treatment of head and neck cancer? *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(22): 1647-9.
- Brockstein BE, Vokes EE. Oral chemotherapy in head and neck cancer. *Drugs* 1999;58 Suppl 3:91-7.
- Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, Loreggian L, Gava A, Mione CA et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1714-7.
- De Andres L, Brunet J, Lopez-Pousa A, Burgues J, Vega M, Tabernero JM, et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and fluorouracil in patients with stage IV-M0 head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1493-500.
- Hasegawa Y. Chemo-radiotherapy for head and neck cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002;29(5):677-83.
- Wheeler RH, Spencer S. Cisplatin plus radiation therapy. *J Infus Chemother* 1995;5(2):61-6.
- Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel JM, Colin P, Dray M, Caldarelli DD, et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(2): 385-95.
- Ampil FL, Mills GM, Stucker FJ, Burton GV, Nathan CO. Radical combined treatment of locally extensive head and neck cancer in the elderly. *Am J Otolaryngol* 2001;22(1):65-9.
- Jacobs C, Lyman G, Vélez-Garcia E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, Goodnough LT, Mortimer JE, Einhorn LH, Schacter, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992 10(2):257-63.
- Pignon JP, Bourhis J, Dromeu C, Designe L. 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. *Lancet* 2000;355(9208):949-55.
- Graf R, Hildebrandt B, Tilly W, Riess H, Felix R, Budach V, et al. A non randomised, single-centre comparison of induction chemotherapy followed by radiochemotherapy versus concomitant chemotherapy with hyperfractionated radiotherapy in inoperable head and neck carcinomas. *BMC Cancer* 2006;6:30.
- Recloux P, Dodion PF, Andry G, Chantraine G, Dor P, Buyse M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Surg Oncol* 1989;15(6):568-74.
- Prevost A, Merol JC, Aime P, Moutel K, Roger-Liautaud F, Nasca S, et al. A randomized trial between two neoadjuvant chemotherapy protocols: CDDP + 5-FU versus CDDP + VP16 in advanced cancer of the head and neck. *Oncol Rep* 2005;14(3):771-6.