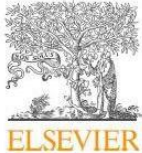




Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica



Oral Oncology 97 (2019) 18–22



Contents lists available at ScienceDirect

Oral Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/oraloncology



Triweekly carboplatin as a potential de-intensification agent in concurrent chemoradiation for early-stage HPV-associated oropharyngeal cancer



Shawn Iganaj^{a,*}, Bryce W. Beard^a, Jergin Chen^a, Gary L. Buchsacher Jr.^b, Iman A. Abdalla^b, Lester D.R. Thompson^c, Onita Bhattasali^a

^a Southern California Permanente Medical Group, Department of Radiation Oncology, 4950 Sunset Boulevard, Los Angeles, CA 90027, United States

^b Southern California Permanente Medical Group, Department of Hematology/Oncology, 1515 North Vermont Avenue, Los Angeles, CA 90027, United States

^c Southern California Permanente Medical Group, Department of Pathology, 5601 De Soto Avenue, Woodland Hills, CA 91365, United States

A cura di Simone Orelli

Obiettivi dello studio: Abbiamo confrontato la chemioradioterapia basata su cisplatino ad alta dose (HDC) e carboplatino tri-settimanale AUC 5 (TC) nei pazienti con carcinoma a cellule squamose orofaringee associato a HPV (OPSCC).

Materiali e Metodi: Dal 2006 al 2015 è stata condotta una revisione retrospettiva di 421 pazienti con OPSCC localmente avanzato p16-positivo che ricevevano radioterapia definitiva in concomitanza con 3 cicli di HDC (100 mg / m², n = 230) o TC (AUC = 5, n = 191). Sono riportate la recidiva locoregionale di tre anni (LRR), le metastasi a distanza (DM), il tasso di recidiva globale (ORR), la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza specifica per causa (CSS). HDC e TC sono stati confrontati tenendo conto dell'età, del sesso, del punteggio dell'indice di comorbidità, della storia del fumo, dello stadio T e dello stadio N.

Risultati: Per tutti i pazienti, nessuna differenza è stata osservata tra HDC e TC per qualsiasi risultato ad eccezione del tasso di recidiva globale che era inferiore nei pazienti che ricevevano HDC (12% contro 17%, p = 0,03).

All'analisi basata sullo stadio, nessuna differenza è stata osservata tra gli agenti per la malattia di stadio I o II. Tuttavia, i pazienti con malattia in stadio III in trattamento con HDC presentavano tassi più bassi di LRR (9% contro 21%, p = 0,03), DM (7% contro 28%, p = 0,006) e ORR (14% contro 40%, p = 0,002) e OS superiore (89% contro 78%, p = 0,04) e CSS (95% contro 80%, p = 0,02). I pazienti che hanno ricevuto HDC hanno presentato tassi più elevati di leucopenia di grado 3 (25% contro 11%, p < 0,001), perdita di peso ≥ 20% rispetto al basale (21% contro 8%, p < 0,001) e disturbi nutrizionali con posizionamento di PEG (66 % vs. 27%, p < 0,001).

Conclusioni: La terapia con Carboplatino tri-settimanale associato alla radioterapia ha dimostrato esiti comparabili al cisplatino ad alte dosi, nei pazienti con carcinoma a cellule squamose orofaringee associato a HPV in stadio I o II ma è inferiore a HDC per malattia in stadio III. La terapia con Carboplatino tri-settimanale è associata a una minore tossicità e può essere un potenziale agente di intensificazione per la malattia in stadio precoce.

Introduzione

La chemioradioterapia concomitante con cisplatino tri-settimanale ad alta dose (HDC) è considerata lo standard di cura per il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo localmente avanzato (LAHNSCC) e il regime preferito dalle linee guida NCCN [1].

La base di queste linee guida deriva dai risultati di molteplici studi randomizzati e meta-analisi che dimostrano la superiorità della chemioradioterapia a base di cisplatino rispetto alla sola radioterapia [2–4].

Tuttavia, la maggior parte dei pazienti arruolati negli studi che mostravano il beneficio di intensi regimi di chemioradioterapia con HDC aveva un carcinoma a cellule squamose della testa e del collo localmente avanzato HPV p16- negativo.

Ora è noto che il carcinoma a cellule squamose dell'orofaringe associato all'HPV (OPSCC) ha una prognosi notevolmente più favorevole rispetto all'OPSCC negativo all'HPV [5,6].

Di fatto, grazie a questi risultati, l'ottava edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) distingue OPSCC associato all'HPV come entità separata, e molti pazienti che sono stati considerati in stadio III-IV vengono ora classificati per avere la malattia in stadio I o II [7,8].

Successivamente, numerosi sforzi per de-intensificare la terapia sono stati intrapresi nei pazienti con prognosi più favorevole [9-12].

L'HDC concomitante aumenta significativamente la tossicità acuta e può aumentare la mortalità tardiva non dovuta alla patologia neoplastica [4].

Pertanto, un modo per deintensificare la chemioradioterapia in questi pazienti sarebbe quello di sostituire questo regime con altri agenti chemioterapici meglio tollerati.

Nel 2004, uno studio randomizzato condotto dal gruppo di Oncologia Cooperativa Ellenica ha confrontato l'HDC concomitante (100 mg / m²) con il carboplatino tri-settimanale (TC) (AUC = 7) non mostrando differenze statisticamente significative negli esiti ad entrambi i regimi rispetto alla sola radioterapia [13]. Da quel momento, alcuni oncologi medici in questo studio hanno iniziato a impiegare TC a una dose moderata (AUC = 5) invece di HDC nella speranza di una migliore tolleranza del trattamento.

Qui riportiamo i risultati della chemioradioterapia concomitante con HDC rispetto a TC in una popolazione di pazienti con carcinoma a cellule squamose orofaringee associato all'HPV.

Materiali e Metodi

Uno studio retrospettivo è stato condotto presso una singola istituzione da febbraio 2006 a settembre 2015 dopo aver ottenuto l'approvazione dal comitato etico. I pazienti eleggibili erano affetti da OPSCC in stadio III-IVB (stadiazione AJCC 7a edizione) p16-positivo confermato istologicamente. La revisione istologica è stata eseguita con colorazione immunoistochimica p16. I pazienti già sottoposti precedentemente a radioterapia a livello del distretto testa-collo o con altri tumori maligni (ad eccezione dei tumori della pelle squamocellulari) nei cinque anni precedenti sono stati esclusi da questa analisi. Altri criteri di esclusione includevano la chemioterapia di induzione o la chirurgia oncologica di qualsiasi tipo prima della chemioradioterapia definitiva.

Analisi statistica

Le caratteristiche dei pazienti, della loro patologia e gli esiti di tossicità sono stati confrontati con il T-test per le variabili continue e il test Chi-quadrato per variabili categoriali.

Il Fallimento del trattamento e i risultati di sopravvivenza sono stati calcolati dal giorno dal completamento del trattamento.

I risultati analizzati includevano recidiva locoregionale, metastasi a distanza, tasso di ricorrenza globale, sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza globale e sopravvivenza specifica per causa.

Il controllo della malattia e la sopravvivenza erano determinati dal metodo Kaplan-Meier con risultati triennali riportati. È stato utilizzato un modello multivariato (Analisi di Cox) e valutati i risultati di controllo della malattia, di sopravvivenza tenendo conto dell'età, sesso, punteggio Charlson Comorbidity Index (CCI), storia di fumo (<10 pack-year vs. ≥10 pack-year), stadio T e stadio N (AJCC ottava edizione).

Sono state inoltre eseguite analisi stratificate sullo stadio adattate per età, sesso, CCI e storia del fumo. Il livello di significatività statistica è stato fissato a 0.05.

I pazienti hanno effettuato un trattamento con tecnica modulata di intensità, (IMRT) ad una dose di 66–70 Gy (mediana 70 Gy) con tecnica di boost integrata (SIB) in concomitanza con 3 cicli pianificati di HDC (100 mg / m²) o TC (AUC = 5) nei giorni 1, 22 e 43.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esami ematochimici a cadenza settimanale. Le tossicità erano classificate utilizzando i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) versione 5.0. Una pausa dal trattamento è stata definita come uno stop della durata di due giorni o più. La prima valutazione post- trattamento con l'esame clinico e la rinofaringoscopia sono stati eseguiti approssimativamente un mese dopo il completamento della chemioradioterapia concomitante. Il successivo il follow-up era inizialmente programmato ogni due o tre mesi e gradualmente passato poi ogni sei mesi fino a cinque anni. Il follow-up includeva una rivalutazione con TC o PET dopo 3 mesi dalla fine dal trattamento e un a radiografia del torace annuale. Imaging aggiuntivo era richiesto quando clinicamente indicato sulla base dei sintomi riportati dal paziente o risultati anormali all'esame di imaging.

Tabella 1
Caratteristiche dei pazienti

	Cisplatin (n = 230)	Carboplatin (n = 191)	p-value
Età mediana (anni)	58 (33–77)	62 (35–83)	< 0.001
Maschi	207 (90.0%)	168 (88.0%)	0.50
Sottosito			0.53
Tonsilla	126 (54.8%)	106 (55.5%)	
Base lingua	97 (42.2%)	83 (43.5%)	
Palato molle	5 (2.2%)	1 (0.5%)	
Parete Faringea	2 (0.9%)	1 (0.5%)	
T stage*			0.19
1	55 (24.0%)	26 (13.6%)	
2	82 (35.7%)	83 (43.5%)	
3	49 (21.3%)	45 (23.6%)	
4	44 (19.1%)	37 (19.4%)	
N stage*			0.41
0	9 (3.9%)	8 (4.2%)	
1	161 (70.0%)	142 (74.4%)	
2	58 (25.2%)	38 (19.9%)	
3	2 (0.9%)	3 (1.6%)	
TNM stage*			0.64
1	104 (45.2%)	94 (49.2%)	
2	80 (34.8%)	58 (30.4%)	
3	46 (20.0%)	39 (20.4%)	
Fumo			0.94
Mai fumato	93 (40.4%)	81 (42.4%)	
Fumatore occasionale	97 (42.2%)	74 (38.7%)	
Fumatore abituale	40 (17.4%)	36 (18.9%)	
≥10 pack-year fumato	97 (42.2%)	73 (38.2%)	0.41
Media Charlson Comorbidity Index	3.7	4.3	< 0.001

* AJCC 8th edition.

Risultati

Da febbraio 2006 a settembre 2015, 421 pazienti con OPSCC positivo per p16 hanno ricevuto trattamento radiochemioterapico concomitante con HDC (n = 230) o TC (n = 191). Il follow-up mediano per i pazienti è stato di 47 mesi (intervallo 16–135).

Le caratteristiche dei pazienti è riportato nella Tabella 1.

I pazienti che hanno ricevuto HDC erano più giovani di quelli che ha ricevuto TC (età media 58 contro 62, p <0,001) e avevano un Charlson Comorbidity Index (CCI), inferiore (3,7 contro 4,3, p <0,001).

I due gruppi erano ben bilanciati per le altre caratteristiche comprese la stadiazione e la storia di fumo.

I tassi di recidiva complessivi a 3 anni sono stati inferiore per la coorte HDC, 12% vs. 17% (p = 0,03). Una differenza statisticamente significativa è stata trovata nei pazienti in stadio III, 14% vs. 40% (p = 0,002), con tassi di ricorrenza globali simili per lo stadio I e pazienti in stadio II confrontando i due gruppi chemioterapici (Tabella 2).

Nessuna differenza nell'incidenza a tre anni di recidiva locoregionale è stata riscontrate, con recidiva loco regionale tassi di 7% e 8% (p = 0,10) e tassi di metastasi a distanza dell'8% e 12% (p = 0,21) per i gruppi HDC e TC, rispettivamente.

Però, per quelli con malattia in stadio III, sono risultati statisticamente significativi i tassi di recidiva locoregionale (9% vs. 21%, p = 0,03) e di metastasi a distanza (7% vs. 28%, p = 0,006) in coloro che hanno ricevuto HDC(Tabella 2).

Tuttavia, la sopravvivenza globale a 3 anni è stata superiore per quelli con malattia in stadio III trattati con HDC, 89% vs. 78% (p = 0,04). Anche la sopravvivenza a tre anni specifica per causa era a favore la coorte HDC (95% contro 80%, p = 0,02). Nessuna differenza in entrambi i gruppi è stata riscontrata per la sopravvivenza globale o la sopravvivenza specifica per causa nei pazienti con malattia di stadio I o II (tabella 2).

Tabella 2

Controllo triennale della malattia, esiti di sopravvivenza e rapporti di rischio adeguati.

		<u>Cisplatin</u>	<u>Carboplatin</u>	<u>Hazard ratio (HR)</u>	<u>p-value</u>
<u>Recidiva Locoregionale</u>	Tutti	7%	8%	0.53 (0.25–1.13)	0.10
	Stage I	6%	3%	1.60 (0.39–6.64)	0.52
	Stage II	5%	10%	0.38 (0.09–1.59)	0.19
	Stage III	9%	21%	0.22 (0.06–0.84)	0.03
<u>Metastasi a distanza</u>	Tutti	8%	11%	0.66 (0.34–1.28)	0.21
	Stage I	6%	7%	0.87 (0.27–2.82)	0.82
	Stage II	10%	6%	1.63 (0.47–5.71)	0.45
	Stage III	7%	28%	0.15 (0.04–0.58)	0.006
<u>Tasso di recidiva globale</u>	Tutti	12%	17%	0.55 (0.32–0.94)	0.03
	Stage I	9%	10%	0.78 (0.30–2.02)	0.61
	Stage II	13%	13%	0.88 (0.35–2.23)	0.78
	Stage III	14%	40%	0.20 (0.07–0.55)	0.002
<u>Sopravvivenza globale</u>	Tutti	92%	90%	0.96 (0.54–1.71)	0.90
	Stage I	94%	92%	1.03 (0.38–2.78)	0.96
	Stage II	93%	95%	2.19 (0.74–6.51)	0.16
	Stage III	89%	78%	0.34 (0.12–0.97)	0.04
<u>Sopravvivenza specifica per causa</u>	Tutti	95%	93%	0.73 (0.36–1.49)	0.39
	Stage I	95%	96%	1.24 (0.36–4.26)	0.73
	Stage II	94%	98%	1.26 (0.33–4.82)	0.73
	Stage III	95%	80%	0.18 (0.04–0.76)	0.02

Tossicità

La dose totale di radiazione mediana e la durata del trattamento erano simili tra i due gruppi. Non c'era differenza nei pazienti che hanno richiesto qualche modifica della dose di chemioterapia tra HDC e TC (48% contro 49%, $p = 0,70$); tuttavia, i destinatari HDC avevano meno probabilità di completare tutti e tre i cicli di chemioterapia (77% contro 84%, $p = 0,03$). Tra i pazienti nel gruppo HDC, il 16% ha ricevuto 2 cicli e il 7% ha ricevuto 1 ciclo di chemioterapia. Nel TC gruppo, il 14% dei pazienti ha ricevuto 2 cicli e il 2% ha ricevuto 1 ciclo di chemioterapia. Leucopenia di grado 3 era più comune nel gruppo HDC (25% vs. 11%, $p < 0,001$), mentre i tassi di anemia di grado 3, trombocitopenia di grado 3, e la nefrotossicità di grado 3 erano simili tra i due gruppi. I pazienti che ricevevano HDC avevano maggiori probabilità di avere una PEG posizionata in modo profilattico rispetto ai pazienti che ricevono TC (45% vs. 2%, $p < 0,001$). Il tasso di accesso al pronto soccorso durante o entro 30 giorni dal trattamento è stato più elevato nei pazienti trattati con HDC (50% vs. 32%, $p < 0,001$), tuttavia ciò non ha comportato un tasso più elevato di ricoveri ospedalieri. Quarantadue (18%) destinatari HDC e 25 (13%) I destinatari della TC hanno richiesto una pausa di trattamento della durata di 2 giorni o più, ma questa differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,20$).

I risultati sono elencati in dettaglio nella Tab.3

Tabella 3

Confronto dei risultati di tossicità

	<u>Cisplatin</u> [n (%)]	<u>Carboplatin</u> [n (%)]	<u>p-value</u>
Tossicità di 3 Grado			
Leucopenia	57 (24.8%)	21 (11.0%)	< 0.001
Anemia	9 (3.9%)	3 (1.6%)	0.25
Thrombocitopenia	6 (2.6%)	2 (1.0%)	0.42
Danno renale	5 (2.2%)	1 (0.5%)	0.31
Perdita di peso $\geq 20\%$	49 (21.3%)	16 (8.4%)	< 0.001
Posizionamento tubo gastrostomico			
Qualsiasi posizionamento	152 (66.1%)	51 (26.7%)	< 0.001
Posizionamento profilattico	104 (45.2%)	4 (2.1%)	< 0.001
Posizionamento reattivo	48 (38.0%)	47 (25.0%)	0.017
Tubo gastrostomico post trattamento			
100 giorni	79 (34.4%)	30 (15.7%)	< 0.001
1 anno	9 (4.9%)	9 (17.7%)	0.36
Accesso in sala di emergenza prima dei 30 giorni dal trattamento	115 (50%)	61 (31.9%)	< 0.0001
Ospedalizzazione prima dei 30 giorni dal trattamento	78 (33.9%)	56 (29.3%)	0.37

Discussione e Conclusioni

Secondo le linee guida del NCCN, il trattamento radiochemioterapico concomitante con HDC è di prima scelta nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa- collo localmente avanzato associato ad HPV o meno. Questa raccomandazione si basa sulla comprovata superiorità di questo regime rispetto alla sola radioterapia o radioterapia con cetuximab in studi multipli randomizzati [3,4,15,16].

La tossicità acuta e potenziale tardiva associata a chemioradioterapia concomitante con l'utilizzo di HDC è ben documentata [3,4]. Mentre il carboplatino in monoterapia non è menzionato come alternativa NCCN alla combinazione HDC.

La terapia con carboplatino e 5-fluorouracile (5-FU) è elencata come un'opzione di categoria 1 basata sui risultati di studi randomizzati in Francia [17,18]. Questi studi hanno confrontato la sola radioterapia (eseguita in entrambi i modi, convenzionale o ipofrazionato) con e senza 2 o 3 cicli di carboplatino (70 mg / m² al giorno per 4 giorni) e 5-FU (600 mg / m² per giorno per infusione continua nell'arco di 4 giorni) e ha mostrato un miglioramento del controllo locale e sopravvivenza con la chemioradioterapia concomitante.

L'impiego di questo regime (GORTEC) non è utilizzato comunemente negli Stati Uniti a causa dell'inconveniente dell'infusione di 4 giorni e dell'aumento dei tassi di mucosite e tossicità ematologiche aggiungendo il 5-FU.

Qui viene riportata l'esperienza nel trattamento di pazienti con carcinoma a cellule squamose orofaringee associato a HPV p16-positivi con HDC o TC. È stato scoperto che per l'intera popolazione in studio, L'HDC era leggermente superiore al TC in termini di tassi di recidiva senza alcuna differenza di sopravvivenza tra i due gruppi.

Di recente, i risultati di due studi randomizzati, RTOG 1016 e De- ESCALaTE, confrontando cetuximab e radio-chemioterapia concomitante a base di HDC in pazienti con carcinoma a cellule squamose orofaringee associato ad HPV.

Anche se il disegno degli studi variava leggermente in termini di popolazione, frazionamento, e numero di cicli di HDC erogati; questi hanno dimostrato entrambi che sia il controllo della malattia che la sopravvivenza globale è significativamente inferiore nel braccio del cetuximab.

La superiorità del HDC su cetuximab è stata osservata in tutte le fasi della malattia in entrambi gli studi, il sono state osservate. In particolare, lo studio De-ESCALaTE ha mostrato un danno alla sopravvivenza globale di 2 anni nei pazienti con cetuximab di quasi il 26% (67% vs. 93%) nella malattia in stadio III rispetto a solo una differenza del 5% (98% vs. 93%) in quelli con malattia in stadio I.

Uno dei risultati più sorprendenti di questo rapporto è la superiorità di HDC a TC nel ridurre i tassi di metastasi a distanza per pazienti in stadio III. A prima vista, si potrebbe considerare questa osservazione piuttosto inaspettata, come storicamente, è stato segnalato che il vantaggio della chemioradioterapia concomitante si limita a migliorare il controllo locale rispetto alla sola radioterapia [3,4,17].

Tuttavia, è anche ben documentato che la recidiva locale in pazienti con carcinoma a cellule squamose orofaringee HPV positivo differisce dai pazienti con malattia p16- negativa. Infatti la malattia p16-positiva è più sensibile alla chemioterapia e, quindi, non è sorprendente che un agente attivo come il cisplatino somministrato a dosi elevate potrebbe avere maggiori possibilità di eradicare microscopiche metastasi a distanza in questo contesto [9].

Questa osservazione è stato notata anche nel trattamento del carcinoma rinofaringeo, un altro tumore maligno chemiosensibile, in cui il cisplatino non solo migliora il controllo locale ma riduce anche l'incidenza di metastasi a distanza se aggiunto alla sola radioterapia [20,21].

Coerentemente con questi risultati, sia De-ESCALaTE che RTOG 1016 hanno rivelato che l'HDC riduce l'incidenza di metastasi a distanza, sebbene la riduzione sia stata non statisticamente significativa nello studio RTOG e ha mostrato solo una tendenza verso una differenza statistica ($p = 0,09$).

Conclusioni

In sintesi, questo studio suggerisce che la chemioradioterapia concomitante con Carboplatino tri-settimanale (TC) ha efficacia comparabile al trattamento radio-chemio concomitante con Cisplatino ad alte dosi sempre tri-settimanale (HDC) nei pazienti con carcinoma a cellule squamose dell'orofaringe associato a HPV negli stadi iniziali (I e II stadio), ma risulta inferiore nella malattia in stadio III.

Il Carboplatino tri-settimanale può essere considerato come sostituto per i pazienti considerati non idonei per cisplatino, in particolare in quelli con malattia meno avanzata e dovrebbe non essere impiegato in pazienti candidabili al cisplatino con malattia in stadio III.

Il TC (AUC 5) ha dimostrato un profilo di tossicità più favorevole rispetto all'HDC (100 mg / m²) e, unitamente alla sua efficacia comparabile, può essere un potenziale agente nei pazienti con carcinoma a cellule squamose orofaringee associato a HPV.

Bibliografia

- [1] Network NCC. Head and Neck Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) 2019.
- [2] Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol: J Eur Soc Therap Radiol Oncol* 2009;92(1):4–14.
- [3] Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, 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: Offic J Am Soc Clin Oncol* 2003;21(1):92–8.
- [4] Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91–11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol: Offic J Am Soc Clin Oncol* 2013;31(7):845–52.
- [5] Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *New Engl J Med* 2010;363(1):24–35.
- [6] O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol: Offic J Am Soc Clin Oncol* 2013;31(5):543–50.
- [7] O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17(4):440–51.
- [8] Cancer AJCo. AJCC cancer staging manual. In: Amin MB, editor. *Pharynx - Oropharynx HPV-Mediated (p16+)*. 8th edSpringer; 2016.
- [9] Marur S, Li S, Cmelak AJ, et al. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx-ECOG-ACRIN cancer research group. *J Clin Oncol: Offic J Am Soc Clin Oncol* 2016;Jco2016683300.
- [10] Chen AM, Felix C, Wang PC, et al. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(6):803–11.
- [11] Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE, et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2018;124(11):2347–54.
- [12] Tsai CJ, McBride SM, Riaz N, Lee NY. Reducing the radiation therapy dose prescription for elective treatment areas in human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma being treated with primary chemoradiotherapy at memorial sloan kettering cancer center. *Pract Radiat Oncol* 2019;9(2):98–101.
- [13] Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, et al. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol (Northwood, Lond, Engl)* 2004;21(2):95–107.
- [14] Lewis Jr. JS, Beadle B, Bishop JA, et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the college of american pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(5):559–97.
- [15] Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet (Lond, Engl)* 2018.
- [16] Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (Lond, Engl)* 2018.
- [17] Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94–01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol: Offic J Am Soc Clin Oncol* 2004;22(1):69–76.
- [18] Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99–02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):145–53.
- [19] Madhava K, Hartley A, Wake M, Watkinson JC, Ghalholm J. Carboplatin and hypofractionated accelerated radiotherapy: a dose escalation study of an outpatient chemoradiation schedule for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Oncol (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2006;18(1):77–81.
- [20] 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: Offic J Am Soc Clin Oncol* 1998;16(4):1310–7.
- [21] Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(23):1761–70.
- [22] Oncology N. Reduced-Dose Intensity-Modulated Radiation Therapy With or Without Cisplatin in Treating Patients With Advanced Oropharyngeal Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02254278>.
- [23] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21–8.
- [24] Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J, et al. Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol: Offic J Am Soc Clin Oncol* 2016;34(12):1300–8.
- [25] Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. *Ann Oncol: Offic J Eur Soc Med Oncol* 1998;9(1):13–21.
- [26] Munger K, Gwin TK, McLaughlin-Drubin ME. p16 in HPV-associated cancers.