

구인두암의 치료 전략

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

최 영 진

Current Treatment of Oropharyngeal Cancer

Young Jin Choi, MD

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

서 론

두경부암은 전 세계적으로 7번째로 흔한 종양이며 새로 진단된 종양의 3/4이 국소 혹은 국소 진행 종양으로 적절한 치료로 완치를 기대해 볼 수 있다.

국소 진행 두경부암(locally advanced head and neck squamous cell carcinoma)의 치료는 기관의 기능 보존과 급성, 장기 독성을 최소화 시키기 위해 다학제적 접근이 필요한 종양으로 수술을 담당하는 이비인후과, 방사선종양학과, 종양내과, 그리고 치과 의사 및 영양사의 도움이 필수적이다.

그 중에서 사람유두종바이러스(Human papillomavirus : HPV)와 구인두암과의 관련성 및 발생율에 대한 연구가 최근 활발히 진행되었으며 두경부암 중에서 구인두암이 가장 흔한 종류가 될 정도로 서구권을 중심으로 빠른 속도로 증가하고 있다. 일반적으로 HPV 양성 구인두암은 HPV 음성에 비해 좋은 예후를 가진다고 알려져 있다.¹⁾ 본 종설에서는 HPV 양성 및 음성 구인두암의 치료 전략에 대해 문헌 고찰을 통해 정리해 보고 현재 진행되고 있는 임상 연구에 대해 살펴 보기로 한다.

본 론

HPV- 관련 두경부암의 발생율

지난 20년 동안 서구권에서 구인두암의 발생율은 빠른 속도로 증가하고 있다. 이는 HPV 양성 구인두암이 증가하고 있는 것에서 기인하는데 구강성교, 복수의 성 파트너, 혼전 성경험의 증가로 생각된다. 반면 HPV 음성 구인두암은 1991년 이후 감소하고 있다. 서구권의 구인두암에서 HPV 양성율은 70~80%에 달할 정도로 증가했으며 미국의 경우 HPV 양성 구인두암의 연간 발생률이 2020년에 자궁경부암을 넘어설 것으로 생각되고 있다.²⁾ 1999년부터 2009년까지 국내 암등록 자료를 분석하여 HPV 관련 두경부암의 발생 양상의 변화를 밝힌 연구에 따르면 우리나라도 HPV 관련성이 높은 구인두암이 빠르게 증가하고 있으며 특히 젊은 연령대(30~59세) 남성에서 그 증가폭이 높으며 HPV 관련성이 다소 떨어지는 성문암 및 하인두암에서는 발생율이 떨어진다고 보고하여 미국과 인종적 문화적 배경이 다르다 하더라도 두경부암의 발생 양상이 비슷하다는 것을 밝혔다.³⁾

HPV 양성 구인두암은 동시화학방사선요법, 혹은 수술적 방법으로 높은 반응율을 보인다(Table 1). RTOG 0129 연구에서 HPV 양성 구인두암의 3년생존율이 82.4%였으며 음성군에서는 57.1%로 통계적으로 차이가 있었다.⁴⁾ 하지만 수술적 치료가 합병증을 유도하여 환자의 삶의 질을 떨어뜨릴 뿐 아니라, 흡연이나 림프절 전이와 같은

교신저자 : 최영진, 602-739 부산광역시 서구 구덕로 179
부산대학교 의학전문대학원 내과학교실
전화 : (051) 240-7225 · 전송 : (051) 254-3127
E-mail : chyj@pusan.ac.kr

Table 1. Subgroup analysis of clinical trials evaluating human papillomavirus (HPV) status as a prognostic factor

Study	Phase	Intervention	Study population		Overall survival						
			N	HPV (+)	HPV (-)	HR	95% confidence interval (CI)	Time point (year)	HPV (+) %	HPV (-) %	
RT0G 0129 ⁴⁾	III	Chemoradiation standard fractionation RT+CDDP	323	206	117	0.42	0.27-0.66	3	82.4	57.1	<0.001
ECOG 2399 ⁵⁾	II	Accelerated fractionation RT+CDDP Induction : carboplatin AUC 6+ paclitaxel 175 mg/m ² RT+ concomitant paclitaxel 30 mg/m ²	96	38	58	0.36	0.15-0.85	2	95.0	62.0	0.005
TROG 02.02 ⁶⁾	III	Chemoradiation : RT+CDDP±tirapazamine	172	102	70	0.39	0.20-0.74	2	91.0	74.0	0.004
TAX 324 ⁷⁾	III	RT and concomitant carboplatin	111	56	55	0.20	0.1-0.38	5	82.0	35.0	<0.001
DAHANCA ⁸⁾	III	Only control arm : conventional RT	156	35	121	0.22	0.008-0.56	5	62.0	26.0	0.0003
DAHANCA 6&7 ⁹⁾	III	Conventional vs. accelerated RT	794	179	615	0.62	0.49-0.78	5	62	47	<0.0001

RT : radiotherapy, CDDP : cisplatin, AUC : area under the curve, TPF : docetaxel +cisplatin+5-fluorouracil, PF : cisplatin+ 5-fluorouracil

부정적 예후 인자로 인해 HPV의 좋은 예후 인자가 결국 상쇄되기도 한다.^{10,11)} 재발 및 전이 그리고 이차암의 발생이 HPV 양성 구인두암의 주요 사망원인이 된다. 따라서 HPV 양성 구인두암의 효과적인 치료 전략을 설정하는 것이 중요하다. 하지만 현재는 구인두암에 있어 단일한 표준 치료는 없는 실정으로 수술, 항암화학요법, 방사선 요법, 혹은 이러한 치료의 병합 요법이 각각 다른 센터에서 다른 방법으로 시행되고 있다. 또한 현재까지 대부분의 임상 연구가 분자 유전학적으로 명확하게 다른 HPV 양성 및 음성 구인두암을 구분하지 않은 채 적용된 사례가 많았다.

구인두암의 수술적 접근

현재 구인두암의 표준 치료는 비수술적 기관 보존- 유도화학요법, 방사선요법, 동시화학방사선요법 등이다. 하지만 Cohen 등은 덜 침습적인, 경구개절제나 경구개 로봇 수술과 같은 수술적 기법에 대하여 통합적인 경부 림프절제를 병합하였을 때의 효과에 대해서 좋은 결과를 보인다고 발표한 바가 있다.¹²⁾ 수술적 절제를 결정할 때는 기관의 선호도 및 의사의 숙련도가 중요한 결정 요소가 되며 또한 수술 이후 구인두 부위의 결손에 대한 재건 및 기능 보존 또한 고려할 요소가 된다. 현재 수술적 방법에 대한 결론은 잘 정리된 전향적 연구가 있어야 할 것이다.

구인두암에서 항암화학요법 및 방사선 요법의 역할

환자 생존율의 개선과 합병증의 감소는 두경부 영역의 암 치료 선택에 있어 중요한 요소이다. 일반적으로 구인두암 환자는 원발 병소 및 림프절 절제를 수술적 방법으로 시도했을 때 다양한 술후 합병증(출혈, 유미 누출, 상처 감염 등)이 동반될 수 있다. 최근 수술 기법의 발전으로 예를 들면 경구개 로봇 수술과 같은 기법은 합병증 감소에 많은 기여를 했으나 구인두암 환자의 치료에 있어 수술 및 동시화학방사선 요법을 비교했을 때 표준 치료는 동시화학방사선요법을 근간으로 하는 치료가 된다.

HPV 양성 구인두암의 치료법을 선택할 때 고려해야 하는 점은 다음과 같은 요소가 있다.

- 1) HPV 양성 구인두암의 좋은 예후 인자가 종종 금연이나 다른 더 나쁜 예후 인자를 같이 가지고 있을 때

그 효과가 상쇄 될 수 있어 그러한 환자는 더 적극적인 치료가 필요할 수 있다.

2) HPV 양성 구인두암의 예후가 일반적으로 좋지만 현재의 치료법이 향후 과도한 합병증을 야기할 수 있다. 예를 들면 연하 곤란, 타액 분비 감소, 미각장애와 같은 장기 합병증이 남을 수 있고 HPV 양성 구인두암환자가 다소 더 젊은 경향이 있으므로 이러한 장기 합병증을 고려 대상에 넣어야 한다.²⁾

3) HPV 양성/음성 구인두암에서 이차암으로 인한 사망률은 전체 사망률의 10% 정도로 비슷하다.¹⁾ 따라서 이차암으로 인한 사망률을 감소시키고자 하는 치료 전략 수립이 임상적으로 중요한 문제이다.

4) 현재까지 HPV 양성 구인두암의 재발과 미소 전이와 관련한 특정 요소에 대해서는 확실히 증명된 바가 없다. 예측 인자가 밝혀진다면 이러한 환자군을 겨냥한 특정 표적 치료가 가능할 것으로 생각된다.

HPV 양성 구인두암과 관련된 최근의 임상 연구

HPV 양성 구인두암에 초점을 맞추어 두경부암 영역에서 최근에 진행된 후향적 및 전향적 연구를 정리해 보도 록 한다.

다수의 후향적 연구에서 HPV 양성 구인두암이 음성 에 비해 더 좋은 예후를 가진다고 알려져 있다. 덴마크의 연구에 따르면 p16 양성 환자에서는 방사선 단독 치료로 도 질병 조정 능력이 훌륭하다고 한다.⁸⁾ 국소 질환 조절 이 p16 양성은 58%, 음성은 28%를 보였고 5년 생존율 또한 62 vs. 26%였다. Fakhry 등은 HPV 감염과 96명의 두경부암 환자와의 관련성, 치료에 관해 첫번째의 전향적 연구를 발표하였다.⁵⁾ 당시 연구에 포함되었던 환자는 62명이 구인두암, 34명이 후두암이었으며 carboplatin과 paclitaxel로 유도 화학요법을 시행한 이후 paclitaxel을 이용하여 동시화학방사선요법을 시행하였다. 이 연구에서 구인두암에서 HPV 양성 비율은 60%(38/62 DNA in situ hybridization)이었다. 이전 전향적 연구에서도 이전의 후향적 연구와 동일하게 HPV 양성이 음성에 비해 성적이 우월함을 증명하였다.

323명의 구인두암환자를 대상으로 검증된 대규모의 후향적 연구를 Ang 등이 진행한 바가 있다.¹⁾ 당시 HPV 양성율은 63.8%였으며 cisplatin을 이용한 가속분할과 표

준 분할조사를 비교한 동시화학방사선치료법의 성적에 대한 내용이었다. 세부 분석에서 처음으로 HPV 양성 구인두암 환자를 계층화하여 저위험, 중등도, 고위험군으로 나누어 성적을 비교하였다. 흡연은 독립적으로 생존율 및 무병 진행율에 나쁜 영향을 미쳤으며 흡연갑년이 매년 증가할수록 1%의 사망률 증가를 보였다. 또한 림프절 전이 및 원발 병소의 병기 또한 예후 인자가 되었다. 고위험군의 3년 생존율이 70.8%인 반면 저위험군에서는 93%에 달했다. 대규모의 후향적 연구를 전향적으로 증명할 필요는 있지만 HPV 양성 구인두암 환자를 흡연 및 림프절 전이, 원발 병소의 병기에 따라 계층화하여 고위험군은 더 적극적으로 치료 전략을 세우고 저위험군은 합병증을 최소화시킬 수 있는, 즉 치료 전략을 달리 해야 함을 보여주는 최초의 연구라 하겠다(Table 2).

저위험군환자에서 장기 독성을 최소화시키고자 하는 전략

저위험군 구인두암환자의 완치율은 상당히 높기 때문에 장기 생존자에서 동시화학방사선 요법 이후의 후기 독성에 대한 관심이 커지고 있다. RTOG 1016연구(NCT 101302834)는 HPV 양성 구인두암에서 한군은 cisplatin,

Table 2. Oropharyngeal cancer risk group according to RTOG 0129 subgroup analysis

Low risk	
Three-year overall survival (OS) :	93%
Human papillomavirus (HPV) positive, smoking history <10pack -year	
HPV positive, smoking history ≥10pack- years, with N0 to N2a disease	
Intermediate risk	
Three-year overall survival (OS) :	70.8 % (HR 3.54 ; 95% CI 1.91–6.57)
HPV positive, smoking history ≥10pack- years, with N2b to N3 disease	
HPV negative, smoking history <10pack- years, with T2 to T3 tumors	
High risk	
Three-year overall survival (OS) :	46.2 % (HR 7.16 ; 95% CI 3.97 to 12.93)
HPV negative, smoking history <10pack- years, with T4 tumors	
HPV negative, smoking history ≥10pack- years, with T2 to T3 tumors	

다른 군은 cetuximab을 이용하여 가속분할 동시화학방사선 요법을 시행하는 연구로 동시화학방사선과 5년 생존율을 비교할 예정이다. 현재 대상환자는 등록이 끝났으며 삶의 질 또한 같이 보고될 예정이다. 반면에 E1308 연구는 HPV 양성 구인두암에서 cisplatin, paclitaxel, cetuximab으로 유도 화학요법을 3차례 시행한 이후 cetuximab을 이용한 동시화학방사선을 시행할 때 완전 관해를 획득한 환자는 저용량의 세기변조방사선치료(54 Gy/27fx), 부분 반응, 안정성 질환인 경우는 표준 치료(69.3 Gy/33fx)를 시행하였다. 총 80명의 환자가 등록되었고 유도 요법후 완전 관해율은 71%이었다. 총 62명이 저용량 방사선치료군에 등록되었고 1년 무병생존율은 91%(95% CI 0.80, 0.96)이며 후속 결과를 지켜봐야 할 것이다.¹³⁾ 또한 좋은 예후 인자를 가진 환자군에 저강도의 치료를 사용하고자 하는 전략은 표준 유도 치료로 사용하는 taxotere, cisplatin, 5-FU 삼중 치료 대신 다른 화학요법을 사용한다거나 동시화학방사선요법에서 독성을 가중시킬 수 있는 cisplatin 대신 독성이 덜한 다른 약제를 사용하는 방법들이 연구되고 있다. 게다가 새로운 수술 기법의 발전, 예를 들면 경구개 로봇 수술과 같은 기법은 전통적인 방법으로는 수술이 불가능한 암종에서 기능을 개선시키고 합병증을 최소화하여 훌륭한 치료 대안이 되고 있다. 따라서 조기 구인두암에서 경구개 로봇수술과 방사선 치료의 성적 비교, 진행된 구인두암 환자에서 수술 이후 보조 방사선요법과 동시화학방사선 요법의 비교 연구는 질병 조절 뿐만 아니라 향후 장기 독성 측면에서 중요한 결과를 제시할 수 있다.

고위험군환자에서 생존율을 개선시키고자 하는 전략

고위험군 환자에서 순차 치료와 동시화학방사선요법의 비교 연구에 대한 결과는 아직 확립되어 있지 않다. 최근 발표된 PARADIGM¹⁴⁾이나 DeCIDE¹⁵⁾ 연구에서 유도화학요법이후의 동시화학방사선요법- 즉 순차요법의 우수성을 증명하지 못하였는데 이를 임상에 바로 받아들이기 어려운 이유가 있다. 포함된 군에 있어 HPV나 흡연에 관해 적절한 계층화가 이루어져 있지 않았고, 조기 종료되었거나 통계학적으로 충분한 환자를 확보하지 못한 연구, 그리고 DeCIDE연구에서는 동시화학요법을 시행할 때 기존의 cisplatin 대신 docetaxel, hydroxy-

urea, 5-FU 등 실제적으로 흔히 사용하지 않는 약제로 연구를 진행했다는 제한점이 있다. 임상에서 유도 화학요법을 시행할 수 있는 적절한 환자군으로, 국소 증상으로 인한 통증이 있거나 국소, 혹은 원격 전이로 인한 치료 실패의 가능성이 높은 환자군(large T4 or N2-N3), 기관 보존의 경우 생각해 볼 수 있다. 현재까지도 치료 순응도와 치료 지수에 적절한 유도화학요법 종류 및 방사선과 같이 투여할 때 화학요법의 종류 또한 아직 명확하게 제시되지 않아 앞으로 전향적 연구 결과를 기다려 봐야 한다.

GSTTC Italian 그룹에서 순차요법에 관한 3상 연구를 최근 2013년 미국 암학회에서 발표한 바 있다.¹⁶⁾ 진행된 두경부암(3기 or 4기)-구인두암, 구강암, 하인두암-에서 한군은 3 cycle의 TPF(docetaxel 75 mg/m² D1, Cisplatin 80 mg/m² D1, 5-FU 800 mg/m² D1-4) 유도화학요법을 시행하고 나머지 군은 시행하지 않았다. 그리고 두번째 무작위 배정으로 동시화학방사선요법(70 Gy, 2 Gy/d ; cisplatin 20 mg/m² D1-4, 5-FU 800 mg/m² D1-4)와 표적치료제를 이용한 방사선치료(70 Gy, 2 Gy/d ; Cetuximab 400 mg/m² 1 week before start of radiotherapy, then 250 mg/m² weekly until the end of radiotherapy)를 비교한 2×2 요인설계를 시행하였다. 유도화학요법에 대한 연구는 아직 발표되지 않았으나 두번째 방사선요법에 대한 무작위 배정 결과(동시화학방사선요법 vs. 생물학적제제를 이용한 방사선요법)가 발표되었다. 첫번째 연구 목적은 양군간에 독성 비교인데 주목할 만하게도 점막염 및 피부 독성 등을 주로 비교했을 때 양군 간의 큰 차이는 없었다. Cisplatin과 5-FU를 사용했을 때는 신독성 및 오심이 주된 부작용이었으며 cetuximab의 경우는 방사선 부위 밖의 과도한 피부 부작용이 주된 문제점이었다. 각각의 군에서 92%, 93% 예정된 방사선 치료를 마쳤고 양군간 평균 70 Gy의 방사선량이 조사되었다. 그러나 cetuximab 군에서 3일 이상의 치료 중단율이 38 vs. 23%로 높았으며 이는 치료 기간의 연장(중양값, 8 vs. 7주)를 가져왔다. 두번째 연구 목적인 치료 효과(완전 관해 34 vs. 38%) 및 무병생존율(중양값, 20.9 vs. 20.7 개월 ; HR 1.085), 전체 생존율(중양값, 39.5 vs. 38.2 개월 ; HR 0.981)로 유사하였다. 향후 이번 연구에서 HPV양성 구인두암에 관한 세부 분

석도 나올 예정이다.

Bonner 등의 2006년 연구에서¹⁷⁾ 방사선요법에 cetuximab을 동시에 투여했을 때 동시 화학방사선요법보다 방사선부위의 독성이 덜하다고 알려져 있는 상황에서 GSTCC 연구에서 cetuximab을 이용한 군에서 높은 독성과 치료 중단율을 보인 것은 다소 놀랄만한 결과가 될 수 있다. 결론적으로 GSTTC연구는 동시화학방사선요법과 생물학적제제를 이용한 방사선요법에 대한 효과와 내약성에 대해 명확한 답을 제시해 주지 못했으며 현재까지는 동시화학방사선요법이 국소진행 두경부암에 있어 표준 치료로 남겨놔야 할 가능성이 높다.

현재 임상적으로 고위험군환자에서 순차 치료를 시행하기 위해서는 전문화된 다학제 팀이 반드시 필요하다. 유도화학요법을 하는 동안 환자를 지속적으로 관찰하여 독성이 과하거나 효과적이지 못할 때는 빨리 최종 치료로 넘어가야 완치율을 높힐 수 있다. 따라서 유도 화학요법이 익숙치 못하거나 전문화된 팀이 없는 경우에는 동시화학방사선요법이 추천된다.

HPV vaccines

HPV는 두경부암 뿐만 아니라 자궁경부암, 항문암, 음경암등의 다수의 암종과 연관되어 있다. HPV 백신은 현재 2가지 종류가 임상에 사용되고 있는데 Gardasil[®] (HPV4)-HPV type : 6, 11, 16, 18-과 Cervarix[®] (HPV 2)-HPV 16,18-가 있다. 2009년 10월 미국 FDA에서 여성을 대상으로 자궁경부암 예방을 목적으로 승인을 한 바 있다.

Gardasil[®]은 2011년 남성에 있어 HPV관련 암종(구인두암, 항문암, 음경암)에 있어 승인을 받았다. 미국예방접종자문위원회에서 11~12세 소년들에게 관례화된 백신을 권유하였으며 13~26세의 남성에게도 권유할 만하다 하였다. 또한 HPV양성 구인두암에서 백신의 치료적 효과에 관한 다수의 연구가 진행되고 있으며 다른 항암제를 병합하거나 단독으로 사용하여 백신과 관련된 면역증강효과를 보고자 하는 연구들이 다수를 이루고 있다.

결 론

국소 진행성 구인두암의 최적의 치료는 개인화된 맞춤

치료가 필수적이다. 완치율을 높이고 독성을 최소화하기 위해서는 적절한 환자군을 선택하고 그 기관의 다학제적 치료가 적절히 수행될 수 있는지가 중요한 문제이다.

마지막으로 앞으로의 연구는 HPV의 상태, 환자의 신체, 사회적 요소, 종양의 특징에 대한 세분화된 연구가 진행되어야 구인두암의 치료 전략을 세울 수 있으리라 본다.

중심 단어 : 구인두암 · 사람유두종바이러스 · 동시화학방사선조사.

본 연구는 2013년 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

REFERENCES

- 1) Leon MB, Mintz GS, Keren G, Popma JJ, Bonner R1Ang KK, Harris J, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(1):24-35.
- 2) Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294-301.
- 3) Shin A, Jung YS, Jung KW, Kim K, Ryu J, Won YJ. Trends of human papillomavirus-related head and neck cancers in Korea: National cancer registry data. *Laryngoscope* 2013; 123(11):E30-7.
- 4) Ang KK, Zhang Q, Wheeler RH, Rosenthal DI, Nguyen-Tan F, Kim HC, et al. A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): impact of radiation and cisplatin intensity on outcome. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl;abstr 5507):15s.
- 5) Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(4):261-9.
- 6) Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le QT, Peters LJ, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(27): 4142-8.
- 7) Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker LM, Sarlis NJ, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011;22(5):1071-7.
- 8) Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, Tramm T, Alsnær J, Overgaard J. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009;27(12):1992-8.

- 9) Lassen P, Eriksen JG, Krogdahl A, Therkildsen MH, Ulhøi BP, Overgaard M, et al. Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer: evaluation of the randomised DAHANCA 6&7 trial. *Radiother Oncol* 2011;100(1):49-55.
- 10) Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A, Voogd AC, Schepers M, Bot FJ, et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008;122(12):2656-64.
- 11) Weiss D, Koopmann M, Rudack C. Prevalence and impact on clinicopathological characteristics of human papillomavirus-16 DNA in cervical lymph node metastases of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011;33(6): 856-62.
- 12) Cohen MA, Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Feldman M, Quon H. Transoral robotic surgery and human papillomavirus status: oncologic results. *Head Neck* 2011;33(4):573-80.
- 13) Marur S, Li S, Cmelak A, Gillison ML, Ferris RL, Bauman JE, et al. Eastern Cooperative Oncology Group E 1308: a phase II trial of induction chemotherapy (IC) followed by cetuximab with low dose versus standard dose IMRT in patients with human papilloma virus (HPV)-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx (OP-SCC). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl; abstr 6005).
- 14) Haddad RI, Rabinowits G, Tishler RB, Adkins D, Khuri FR, Clark J, et al. The PARADIGM trial: a phase III study comparing sequential therapy (ST) to concurrent chemoradiotherapy (CRT) in locally advanced head and neck cancer (LANHC). *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl; abstr 5501).
- 15) Cohen EE, Karrison T, Kocherginsky M, Huang CH, Agulnik M, Mittal BB, et al. DeCIDE: a phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/ N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 2012;30(suppl;abstr 5500).
- 16) Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Rocca MC, Verri E, et al. For the GSTTC Italian Study Group. A phase II-III study comparing concomitant chemoradiotherapy (CRT) versus cetuximab/RT (CET/RT) with or without induction docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LASCCHN): Efficacy results (NCT01086826). *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl; abstr 6003).
- 17) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354(6):567-78.