

# Hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie s modulovanou intenzitou u pokročilých nádorů hlavy a krku – prediktivní faktory celkového přežití

## Intensity Modulated Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy to Treat Advanced Head and Neck Cancer – Predictive Factors of Overall Survival

Cvek J.<sup>1</sup>, Knybel L.<sup>1</sup>, Stránský J.<sup>2</sup>, Matoušek P.<sup>3</sup>, Res O.<sup>2</sup>, Zeleník K.<sup>3</sup>, Otáhal B.<sup>1</sup>, Molenda L.<sup>1</sup>, Skácelíková E.<sup>1</sup>, Stieberová N.<sup>1</sup>, Čermáková Z.<sup>1</sup>, Feltl D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

<sup>2</sup> Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF OU a FN Ostrava

<sup>3</sup> Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF OU a FN Ostrava

<sup>4</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

### Souhrn

**Cíl:** Cílem této práce je zhodnocení toxicity a prognostických faktorů celkového přežití (overall survival – OS) při použití hyperfrakcionované akcelerované radioterapie s modulovanou intenzitou u pacientů s pokročilými nádory hlavy a krku nevhodných ke konkomitantní radiochemoterapii. **Metodika:** Od května 2008 do dubna 2013 bylo léčeno 122 pacientů s lokálně pokročilým nemetastazujícím spinocelulárním karcinomem hrtanu (14 %), hypofaryngu (30 %), orofaryngu (30 %) a dutiny ústní (27 %). Střední věk, KPS (Karnofského performance status) a GTV (gross tumor volume) byly 63 let (46–87 let), 80 % (50–100 %) a 46 ml (5–250 ml). Střední dávka radioterapie byla 72,6 Gy (62–77) à 1,4–1,5 Gy na oblast GTV (primární tumor a lymfadenopatie) s lemem 0,7 cm a 55 Gy à 1,1 Gy na regionální lymfatické oblasti s lemem 0,3 cm. Pomocí lineárního urychlovače 6 MeV byla doručena léčebná dávka 2× denně s přestávkami 6–8 hod. OS bylo zhodnoceno Kaplan-Meierovou metodou. Prediktory OS byly analyzovány pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik. **Výsledky:** Průměrná doba radioterapie trvala 37 dní (32–45 dní). Výskyt akutní toxicity 3. stupně byl 62 % na sliznicích (dutina ústní, hltan) a 0 % na kůži. Konfluentní zánět sliznice se zotavil ve všech případech do 21 dní. Stupeň toxicity 4 nebo 5 nebyl zaznamenán. U pacientů v kompletní remisi není žádná závislost na PEG (perkutánní endoskopické gastrostomii). Jednoleté a 2leté OS bylo 65, resp. 32 %. Multivariátní analýzou byly zjištěny negativní faktory OS – KPS horší než 80 % (RR 2,4, 95% CI 1,3–4,2; p = 0,004), jiný karcinom než orofaryngu nebo hrtanu (RR 2,0, 95% CI 1,1–3,5; p = 0,016) a velikost GTV (RR 1,006, 95% CI 1,001–1,011; p = 0,018). Dva roky po léčbě přežívá přibližně 30 % pacientů a výkonnostní stav před zahájením léčby je nejsilnějším faktorem pro OS. Další prediktory OS je potřeba hledat na molekulární úrovni.

### Klíčová slova

nádory hlavy a krku – frakcionace radioterapie – analýza přežití – akcelerace – hyperfrakcionace

Tato práce byla podpořena RVO-FNOs/2016 (HPV status a jeho prediktivní a prognostický význam u primárních a sekundárních karcinomů hlavy a krku).

This work was supported by RVO-FNOs/2016 (HPV status as predictive and prognostic factor for primary and secondary head and neck cancer).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



Ing. Lukáš Knybel  
Klinika onkologická  
LF OU a FN Ostrava  
17. listopadu 1790  
708 52 Ostrava  
e-mail: lukas.knybel@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 3. 2017

Přijato/Accepted: 19. 4. 2017

doi: 10.14735/amko2017282

## Summary

**Aim:** The aim of this study was to evaluate overall survival (OS) and prognostic factors in patients ineligible for chemotherapy who were treated with a hyperfractionated accelerated schedule with simultaneous integrated boost. **Material and Methods:** From May, 2008, to April, 2013, 122 patients with locally advanced nonmetastatic squamous laryngeal (14%), hypopharyngeal (30%), oropharyngeal (30%), and oral cavity (27%) cancer were treated at our institution. The median age, Karnofsky Performance Status (KPS), and gross tumor volume (GTV) of the patients were 63 years (range, 46–87 years), 80% (range, 50–100%), and 46 ml (range, 5–250 ml), resp. The median total dose of radiotherapy was 72.6 Gy (range, 62–77 Gy) at 1.4–1.5 Gy per fraction, and 55 Gy at 1.1 Gy per fraction was delivered for GTV (primary and lymphadenopathy) with a margin of 0.7 cm and regional lymphatic areas with a margin of 0.3 cm. The dose was delivered 2x a day, with a 6–8 hour interval between doses, via a 6 MeV linear accelerator. OS was estimated using the Kaplan-Meier method, and predictors of OS were analyzed using Cox proportional hazards regression. **Results:** The median duration of the radiotherapy series was 37 days (range, 32–45 days). The incidence of grade 3 acute toxicity was 62% for mucosa (oral cavity and/or pharynx) and 0% for skin. Confluent mucositis cleared in all cases within 21 days. No grade 4 or 5 toxicities were recorded. PEG was introduced before treatment in 55 patients (45%). The 1- and 2-year OS was 65% and 32%, resp. KPS less than 80% (RR 2.4, 95% CI 1.3–4.2;  $p = 0.004$ ), cancers other than oropharyngeal or laryngeal cancer (RR 2.0, 95% CI 1.1–3.5;  $p = 0.016$ ), and capacity of high GTV (RR 1.006, 95% CI 1.001–1.011;  $p = 0.017$ ) were found to be negative prognostic factors for OS. **Conclusion:** More than 30% of patients with poor prognosis survived for longer than 2 years. KPS before treatment was the strongest prognostic factor for better OS.

## Key words

head and neck cancer – radiotherapy dose fractionation – survival analysis – acceleration – hyperfractionation

## Úvod

Radioterapie zaujímá v léčbě nádorů hlavy a krku zásadní roli, ale i přes značný pokrok jsou léčebné výsledky stále neuspokojivé. Zlepšení celkového přežití (overall survival – OS) o 8 % je možno očekávat od přidání konkomitantní chemoterapie, event. biologické léčby [1], ale za cenu toxicity, která způsobuje nízký terapeutický index [2]. Vlastní účinnost radioterapie lze zvýšit na základě znalostí z radiobiologie a s využitím moderní ozařovací techniky [2]. Publikovaná metaanalýza klinických studií potvrdila, že je výhodné při ozařování volit alterované frakcionační režimy, zejména hyperfrakcionaci a akceleraci [3]. Kvalitnější ozaření cílového objemu za současného šetření okolních orgánů, tedy příznivějších dozimetrických vlastností, lze docílit použitím techniky IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou), a to zejména je-li naplánována jako konkomitantní integrovaný boost [4]. Tento protokol léčby integruje poznatky z radiobiologie a radiační fyziky, využívá tři výše uvedené výhody (hyperfrakcionace, akcelerace, dozimerie), a je tedy teoretický předpoklad pro zvýšení terapeutického indexu, resp. zlepšení léčebných výsledků bez nutného zvýšení nežádoucích účinků. Cílem této práce je zhodnocení toxicity a prognostických faktorů OS u pacientů nevhodných ke konkomitantní chemoterapii.

## Material a metody

V období od května 2008 do dubna 2013 bylo protokolem (hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie s konkomitantním integrovaným boostem – HARTCIB) léčeno 122 pacientů s pokročilým nemetastatickým nádorem ORL oblasti. Mezi kritéria patří inoperabilní nemetastatický spinocelulární karcinom oro/hypofaryngu, hltanu nebo dutiny ústní; objemný primární tumor > 40 ml; Karnofského performance status (KPS) > 60; podepsaný informovaný souhlas; kontraindikace konkomitantního podávání chemoterapie. Perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG) byla před radioterapií zavedena 55 pacientům (45 %), kteří měli potíže s polykáním nebo měli váhový úbytek  $\geq 10\%$  v posledních 3 měsících. Staging byl proveden pomocí standardních klinických a paraklinických procedur, podle potřeby byla před zahájením radioterapie provedena sanace chrupu a nutriční intervence. PET, scintigrafie skeletu a CT břicha nebo hrudníku byly provedeny pouze ve vybraných případech.

## Radioterapie

GTV (gross tumor volume) zahrnuje primární tumor a lymfatické uzliny určené pomocí CT a fyzikálního vyšetření a/nebo endoskopie. CTV (clinical target volume) zahrnoval GTV + 4 mm izometricky. Elektivní oblasti lymfatických uzlin zahrnují oboustranné spádové lymfatické oblasti uzlin II–V (I–V pro tu-

mory dutiny ústní). Bezpečnostní lem CTV-PTV (planning target volume) byl 3 mm. Řízení obrazem bylo prováděno pomocí cone beam CT v týdenních intervalech (častěji v případě zjištěných chyb v nastavení > 3 mm) (tab. 1).

Radioterapie probíhala 2x denně s pauzou min. 6 hod, celkem 10 frakcí týdně (50 frakcí v 5 týdnech). Primární tumor s lymfadenopatií ( $PTV_{tumor}$ ) obdržel celkovou dávku 70–75 Gy à 1,4–1,5 Gy. Elektivní oblasti  $PTV_{uninvolved}$  byly ozařeny dávkou 55 Gy à 1,1 Gy. Ozařovací plán byl normalizován na průměrnou dávku ( $D_{mean}$ ). Bylo použito inverzní plánování (Precise PLAN® 2.11, Elekta, Crawley, UK) pro step-and-shoot IMRT 6 MeV. Požadavek na maximální dávku ( $D_{max}$ ) míchy < 48 Gy byl splněn ve všech případech. Pokud bylo možné chránit příušní žlázy, byl požadavek na střední dávku < 26 Gy. Hltan, dutina ústní a hrtan byly definovány jako kritické struktury, pokud nebyla zjištěna nádorová infiltrace. V těchto případech byla střední hodnota dávky minimalizována na nejnižší možnou hodnotu bez konkrétních dávkově-objemových parametrů. Dolní čelist, mozkový kmen nebo brachiální plexus byly jako kritické struktury zakresleny ve specifických případech.

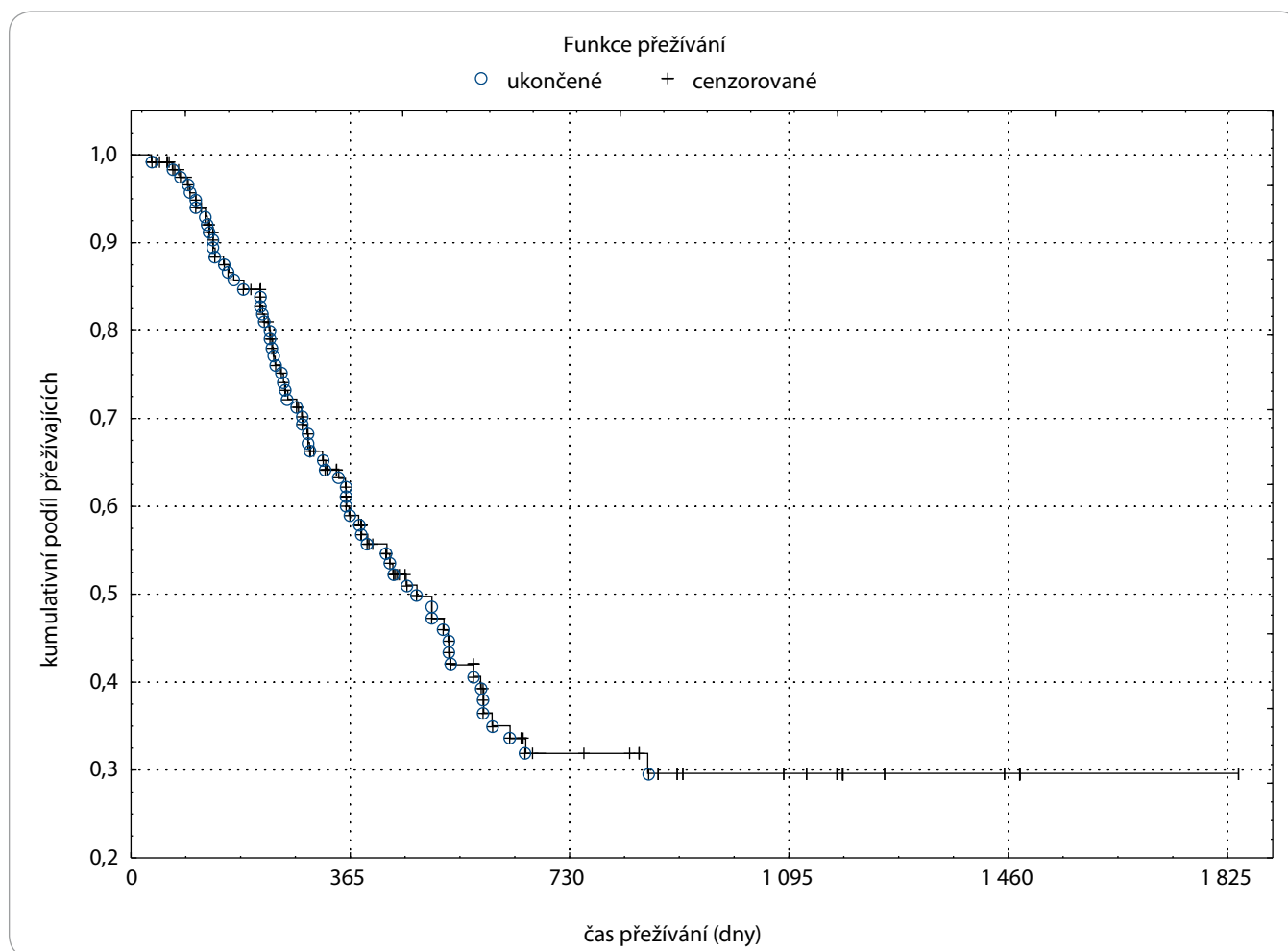
## Zhodnocení toxicity a reakce

Akutní toxicita byla vyhodnocována jedním onkologem během léčby a po ní jednou týdně až do zotavení podle škály

Tab. 1. Radiobiologická analýza různých frakcionačních režimů.

Režim	70 Gy/NF	CB 72 Gy/ /6 týdnů	CB 69,5 Gy/ /5 týdnů	HFR 81,6 Gy/ /7 týdnů	CIBa (1,4 Gy)	CIBb (1,45 Gy)	CIBc (1,5 Gy)
celková dávka	70	72	69,5	81,6	70	72,5	75
dopoledne	2	1,8	1,8	1,2	1,4	1,45	1,5
odpoledne	0	1,5	1,5	1,2	1,4	1,45	1,5
celková doba (dny)	47	40	33	47	33	33	33
počet frací	35	42	40	68	50	50	50
EQD <sub>2</sub> akutní	42,0	47,0	49,4	48,2	49,8	52,5	55,2
EQD pozdní	70,0	68,0	66,2	68,5	61,6	64,5	67,5
EQD tumor	70,0	74,4	76,1	76,2	74,5	77,2	79,9

CB – konkomitantní boost, CIB – konkomitantní integrovaný boost, HFR – hyperfrakcionace, NF – normofrakcinace, EQD<sub>2</sub> – ekvivalentní dávka à 2 Gy NF

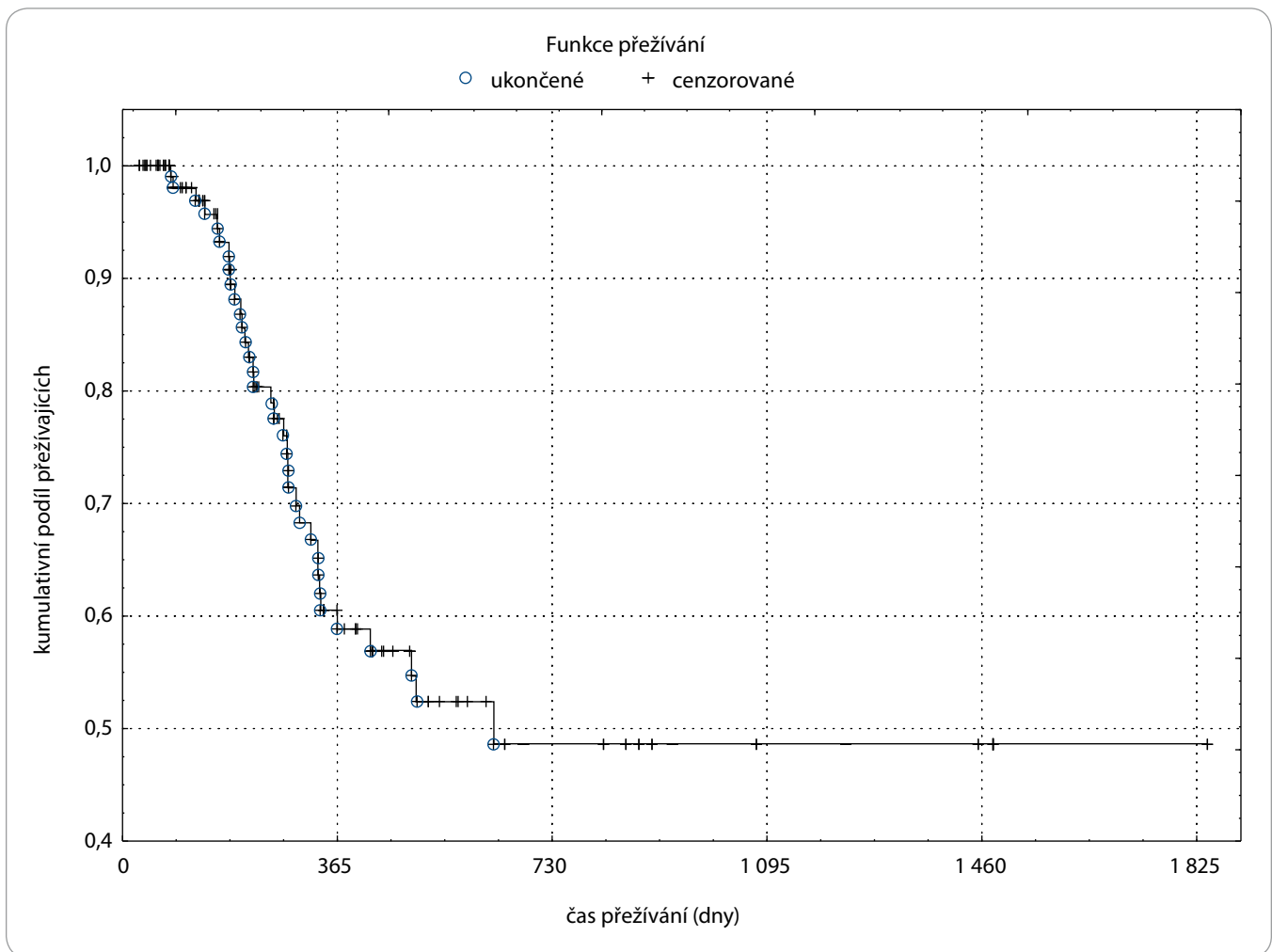


Graf 1. Celkové přežití.

RTOG/EORTC. Toxicita byla považována za akutní, pokud byla zjištěna během radioterapie nebo do 90 dnů od ukon-

čení léčby. Pacienti byli následně vyhodnocováni v 3měsíčních intervalech otolaryngologem a radiačním onkologem.

Pozdní toxicita byla zaznamenána podle škály RTOG/EORTC pro pacienty v kompletní remisi.



Graf 2. Doba do lokálně regionální progresse.

### Statistická analýza

U OS bylo započteno datum úmrtí z jakékoli příčiny. Kumulativní pravděpodobnosti přežití, lokální kontroly a doby do generalizace od zahájení radioterapie byly vypočteny na základě Kaplan-Meierovy metody. Faktory potenciálně ovlivňující OS byly testovány nejprve univariátní analýzou. Pro spojité proměnné byl v rámci univariátní analýzy použit jednoduchý Coxův model proporcionálních rizik, pro kategoriální proměnné potom Gehan-Wilcoxonův test. Prognostické faktory s hladinou významnosti  $p < 0,25$  z univariátní analýzy byly otestovány následně v rámci multivariátní analýzy s využitím Coxova modelu proporcionálních rizik. Hladina významnosti v rámci multivariátní analýzy byla stanovena na 0,05. Pro statistické zpracování byl použit software STATISTICA 12 (StatSoft ČR).

### Výsledky

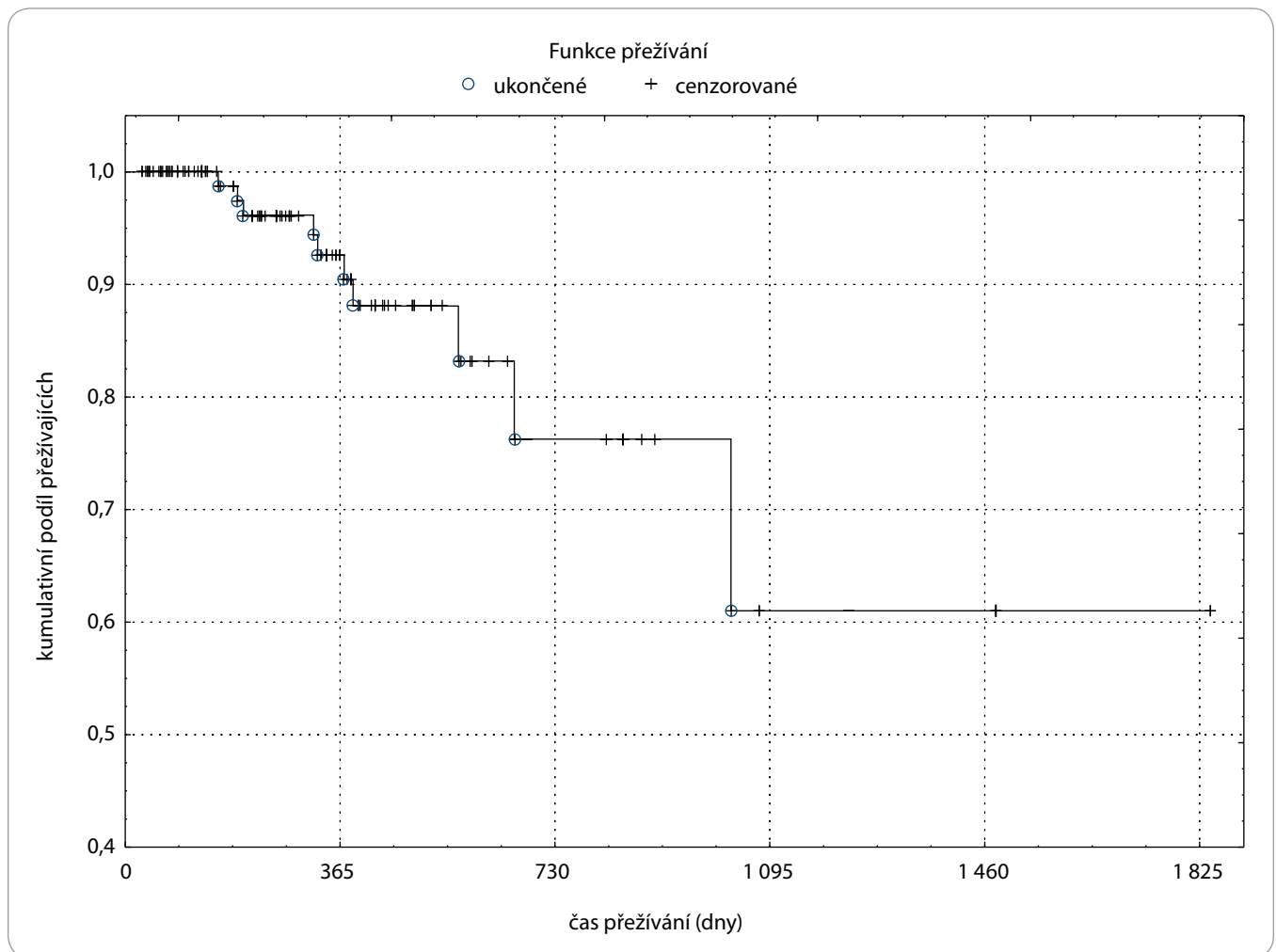
Od května 2008 do dubna 2013 bylo podle HARTCIB protokolu léčeno 122 pacientů s pokročilým nemetastatickým inoperabilním karcinomem hlavy a krku stadia II (2 %), III (16), IV (82 %). Medián OS byl 473 dní, medián doby do lokoregionální progresse byl 583 dní, mediánu u generalizace pak nebylo dosaženo (graf 1–3).

V rámci univariátní analýzy vyšly jako statisticky významné faktory objem nádorové infiltrace v době zahájení radioterapie GTV ( $p = 0,005$ ), výkonnostní stav KPS horší než 80 % ( $p = 0,0007$ ), jiný karcinom než orofaryngu nebo hrtanu ( $p = 0,047$ ) a doba radioterapie ( $p = 0,02$ ). Nebyl prokázán vliv klinického stadia III vs. IV ( $p = 0,117$ ), gradingu ( $p = 0,462$ ), věku v době zahájení radioterapie ( $p = 0,24$ ), pohlaví ( $p = 0,688$ ), fyzi-

kální dávky záření ( $p = 0,885$ ) nebo výše biologicky ekvivalentní dávky ( $p = 0,74$ ) (graf 4 a 5).

Multivariátní analýzou byly následně otestovány faktory s hodnotou  $p < 0,25$  z univariátní analýzy. Byly zjištěny následující negativní faktory OS:

- KPS horší než 80 % (RR 2,4, 95% CI 1,3–4,2;  $p = 0,004$ ), pacienti s KPS horším než 80 % mají 2,4× vyšší riziko úmrtí než pacienti s KPS lepším než 80 %.
- Karcinom jiný než orofaryngu nebo hrtanu (RR 2,0, CI 1,1–3,5;  $p = 0,016$ ), pacienti s karcinomem jiným než orofaryngu nebo hrtanu mají 2× vyšší riziko úmrtí než pacienti s karcinomem orofaryngu nebo hrtanu.
- Velikost GTV (RR 1,006, CI 1,001–1,011;  $p = 0,018$ ) – zvýší-li se objem nádorové infiltrace o 1 ml, zvýší se riziko úmrtí pacienta 1,006×.



Graf 3. Doba do vzniku vzdálených metastáz.

- V rámci multivariantační analýzy nebyl prokázán vliv na OS u věku ( $p = 0,82$ ), klinického stadia ( $p = 0,75$ ) a délky radioterapie ( $p = 0,10$ ) (tab. 2).

### Toxicita

Všichni pacienti dokončili naplánovanou léčbu; nebyla zaznamenána toxicita, která by vyžadovala přerušení léčby. Průměrná doba radioterapie byla 37 dní (rozsah 32–45 dní) z důvodu plánovaných a neplánovaných odstávek přístroje nebo svátků. Výskyt akutní toxicity 3. stupně byl 62 % na sliznici (dutina ústní/hltan) a 0 % na kůži. Konfluentní zánět sliznic se u všech pacientů zotavil do 21 dní. Nebyla zaznamenána žádná toxicita 4. nebo 5. stupně. Parenterální výživa kvůli závažné mukozitidě byla důvodem pro hospitalizaci v šesti případech (15 %), PEG byl zaveden před léčbou 55 pacientům (45 %).

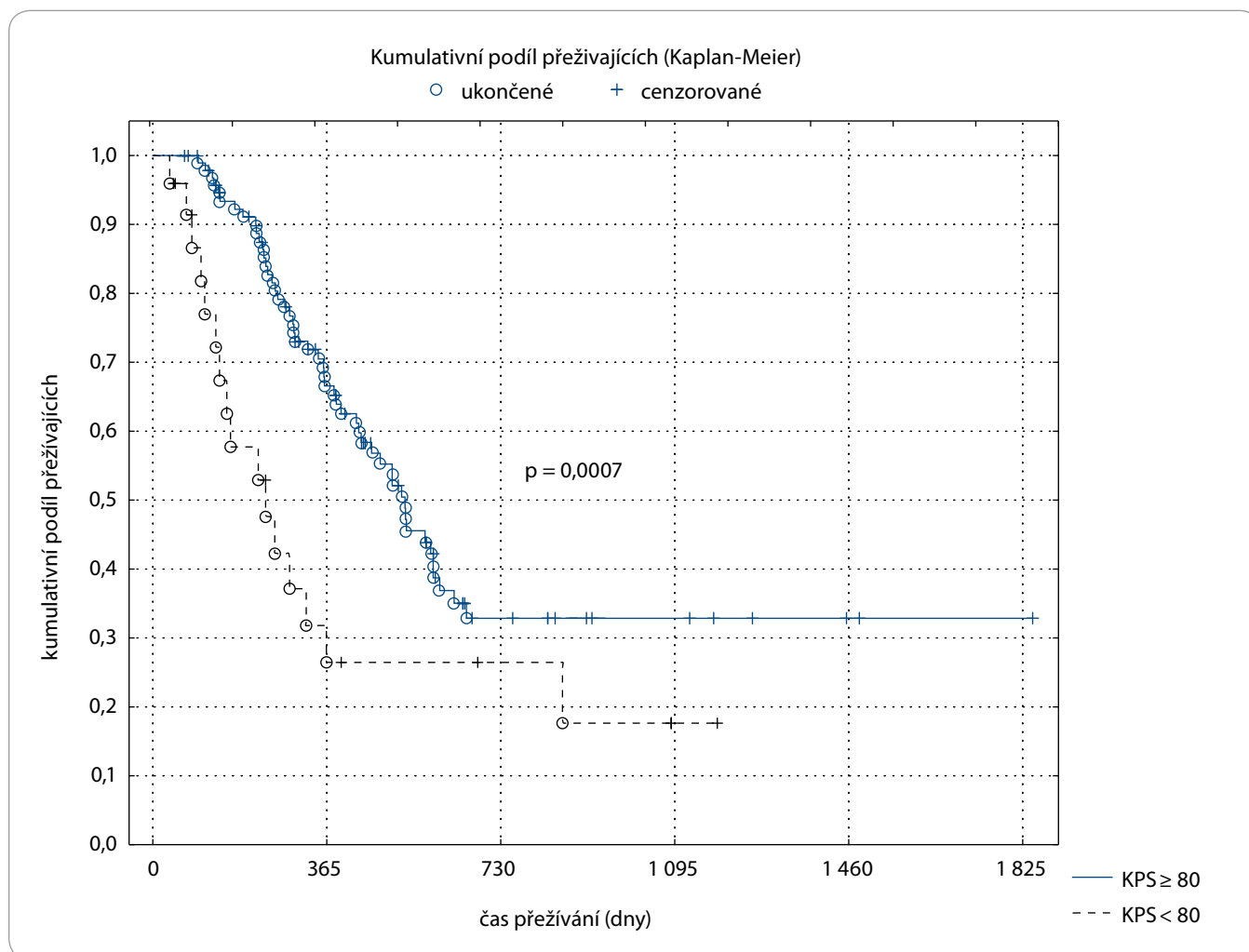
Pozdní toxicita byla zaznamenána u pacientů v kompletní remisi. Podkožní fibróza 1. stupně byla zjištěna u 71 %, 2. stupně u 29 %, xerostomie 1. stupně u 79 % a xerostomie 2. stupně u 21 % pacientů. Vyšší stupně pozdní toxicity nebyly zaznamenány, není žádná závislost na PEG u pacientů v kompletní remisi.

### Diskuze

Léčebné výsledky pokročilých nádorů hlavy a krku jsou i přes jisté zlepšení stále neuspokojivé [1,2]. Metaanalýza hodnotící intenzifikované alterované frakcionační režimy ukazuje na přínos OS v řádu několika málo jednotek procent [3]. Alternované frakcionační režimy jsou na provedení náročnější, a protože ne každý pacient z intenzifikované radioterapie profituje, jsou hledány prognostické faktory [5–9].

Silnou stránkou naší studie je velikost souboru s neměnnou technikou radioterapie. Medián OS byl v našem souboru 473 dní, rozsah nádorové infiltrace, nízký KPS a jiný než orofaryngeální či laryngeální primární nádor jsou nejsilnější negativní prediktivní faktory OS.

Zvýší-li se objem nádorové infiltrace o 1 ml, zvýší se riziko úmrtí pacienta 1,006× ( $p = 0,018$ ). Zároveň nebyl prokázán vliv klinického stadia III vs. IV ( $p = 0,752$ ). Objem nádorové infiltrace je lepším prediktorem než T a/nebo N stadium [10]. Tsou et al hodnotili objem u 51 pacientů, OS u pacientů s nádory menšími než 19 ml bylo dvojnásobné [11]. Podobně Chun et al stanovují v případě orofaryngeálních karcinomů kritickou velikost nádoru na 35 ml [12]. Z radiobiologického pohledu nejsou tyto závěry překvape-



Graf 4. Celkové přežití dle Karnofsky performance statusu.

Tab. 2. Multivariantní analýza.

Parametr	RR	95% CI	p
věk pacienta			0,82
diagnóza dle MKN10 (dvě skupiny)	2,0	(1,1; 3,5)	0,016
GTV (ml)	1,006	(1,001; 1,014)	0,018
klinické stadium III vs. IV			0,75
KPS > 80 vs. KPS < 80	2,4	(1,3; 4,2)	0,004
délka radioterapie (dny)			0,10

GTV – gross tumor volume, RR – relativní riziko

ním, účinnost radioterapie souvisí s počtem klonogenních nádorových buněk, a tedy i s velikostí nádorové infiltrace [13].

Výkonnostní stav je pro OS statisticky významný ( $p = 0,004$ ), pacienti

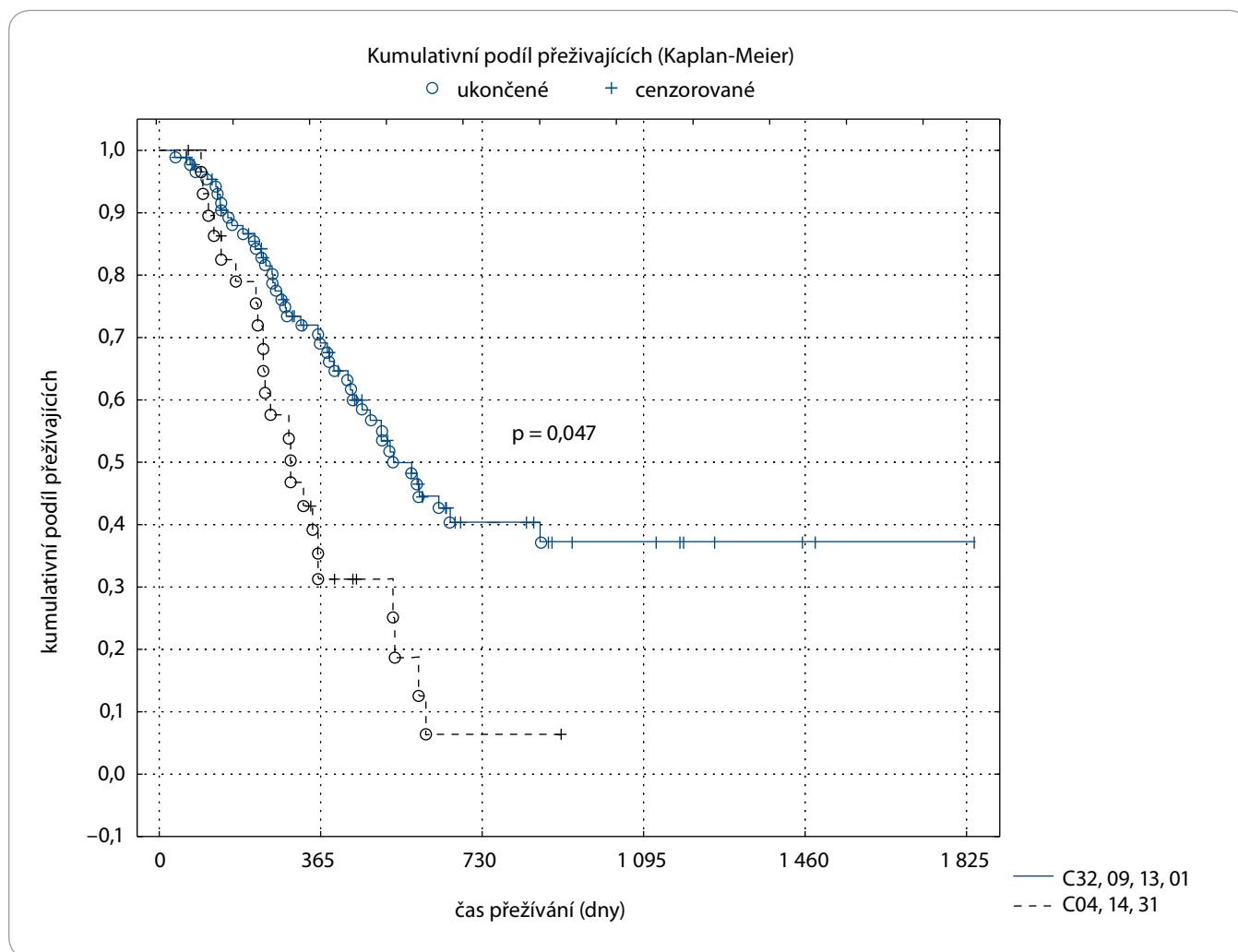
s KPS horším než 80 % mají 2,4× vyšší riziko úmrtí než pacienti s KPS lepším než 80 %. Podobné závěry plynou z podrobnějšího rozboru výsledků studie RTOG 90-03 a 91-11, KPS < 80 % před léčbou byl shledán jako silný negativní faktor

OS [14]. Siddiqui et al v této práci uvádějí, že KPS může být pro návrh optimální léčebné strategie lepším parametrem než výsledek měření kvality života.

Jiný karcinom než orofaryngeální nebo laryngeální se vyznačuje dvojnásobným rizikem selhání léčby ( $p = 0,016$ ). V případě karcinomu orofaryngu je zřejmou příčinou HPV, kde je dobře popsána vyšší radiosenzitivita [15]. V případě karcinomu hrtanu je výsledek překvapující, protože laryngeální karcinom je popisován jako jediný se zhoršujícím se přežitím při častějším použití radioterapie [16].

### Závěr

Hyperfrakcionovaná akcelerovaná technika radioterapie s modulovanou intenzitou se vyznačuje příznivým profi-



**Graf 5. Celkové přežití dle origo tumoru.**

lem toxicity. Dva roky po léčbě přežívá přibližně 30 % pacientů a výkonnostní stav před zahájením léčby je nejsilnějším faktorem pro OS. Další prediktory přežití je potřeba hledat na molekulární úrovni.

#### Literatura

- Pignon JP, Bourhis J, Domenge CO et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355(9208): 949–955.
- Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 85(1): 156–170.
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368(9538): 843–854.
- Mohan R, Wu Q, Manning M et al. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(3): 619–630.
- Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 7–16.
- Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9388): 933–940.
- Skladowski K, Maciejewski B, Golen M et al. Continuous accelerated 7-days-a-week radiotherapy for head-and-neck cancer: long-term results of phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(3): 706–713.
- Terhaard CH, Kal HB, Hordijk GJ. Why to start the concomitant boost in accelerated radiotherapy for advanced laryngeal cancer in week 3. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(1): 62–69.
- Halámka M, Feltl D, Cvek J et al. Projekt HARDROCK: parametrický sběr a analýza dat pacientů s nádory hlavy a krku na Klinice onkologické FN Ostrava – důraz na význam frakcionace a definice cílového objemu v radioterapii. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 274–281.
- Strongin A, Yovino S, Taylor R et al. Primary tumor volume is an important predictor of clinical outcomes among patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck treated with definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): 1823–1830. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.053.
- Tsou YA, Hua JH, Lin MH et al. Analysis of prognostic factors of chemoradiation therapy for advanced hypopharyngeal cancer – does tumor volume correlate with central necrosis and tumor pathology? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006; 68(4): 206–212.
- Chung EJ, Lee NJ, Baek SK et al. Clinical efficacy of primary tumor volume measurements: comparison of different primary sites. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2009; 2(2): 78–84.
- Johnson CR, Thames HD, Huang DT et al. The tumor volume and clonogen number relationship: tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(2): 281–287.
- Siddiqui F, Pajak TF, Watkins-Bruner D et al. Pre-treatment quality of life predicts for locoregional control in head and neck cancer patients: a radiation therapy oncology group analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2): 353–360.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(1): 24–35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
- Hoffman HT, Porter K, Karnell LH et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006; 116 (2 Suppl 111): 1–13.