



# Introducción de Cetuximab en el tratamiento del carcinoma escamosa de cabeza y cuello

Ricard Mesia Nin

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA  
DIVISIÓ CIÈNCIES DE LA SALUT  
FACULTAT DE MEDICINA

Tesis doctoral:

INTRODUCCION DE CETUXIMAB EN EL  
TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE  
CABEZA Y CUELLO.

Ricard Mesía  
Diciembre 2014

---

Autorizamos la presentación de la tesis doctoral: INTRODUCCION DE CETUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA Y CUELLO.

La tesis se basa en la presentación de cuatro publicaciones que firma el doctorando como primer o segundo autor:

- 1) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, y col. N Engl J Med. 2008; 359(11):1116-27.
- 2) Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Mesía R, Rivera F, Kawecki A, y col. Ann Oncol. 2010 Oct;21(10):1967-73.
- 3) Evaluation of EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: EXTREME study. Licitra L, Mesia R, Rivera F, y col. Ann Oncol. 2011 May;22(5):1078-87.
- 4) Adjuvant therapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx: results from a randomized, phase II prospective trial. Mesia R, Rueda A, Vera R, y col. Ann Oncol. 2013 Feb;24(2):448-53.

L'Hospitalet de Llobregat, 23 de Abril de 2014

Dr .Josep R Germà  
Director de la tesi

Dr. Manel Mañós  
Codirector de la tesi

---

**A l'Ana, la Laura, en Marc, l'Oscar i la Lilian**  
**Als qui no l'han vist acabar: els meus pares, el tiet Diego i la tia Estrella**

---

## **Agradecimientos personales**

A Ana, fuente de inspiración en momentos de cansancio y guardián de mi espacio en tiempo de trabajo.

A mis hijos y a la hija de Ana, que han compartido con mi tesis tiempo de estudio en sus respectivas batallas formativas, mientras sin darse cuenta se nos han hecho mayores.

A mis padres, que siempre creyeron en mí y que al final no pudieron ver terminada esta tesis.

A mis tíos Diego y Estrella que recientemente nos dejaron y que siempre me transmitieron fuerza y trabajo.

A mis abuelos, de cada uno de ellos he aprendido algo.

A mis hermanos y sus familias, núcleo de mi clan familiar.

---

## **Agradecimientos generales**

A todos los enfermos que voluntariamente participaron en los diferentes ensayos clínicos que se presentan en esta tesis.

A todos los investigadores de muchísimos hospitales de todo el mundo, con los que hemos compartido muchos momentos de ciencia.

A los miembros del grupo TTCC, compañeros infatigables en la investigación clínica del cáncer de cabeza y cuello.

A mis compañeros de trabajo en estos años de compartir asistencia e investigación. A los oncólogos Felipe Cardenal, Ana Montes, Margarita Majem, Silvia Vázquez, Ramón Palmero y Miren Taberna que en algún momento han compartido pacientes con cáncer de cabeza y cuello. A las enfermeras Montse Domínguez y Esther Vilajosana, contactos permanentes con todos los enfermos con esta patología y mi soporte continuo. Al diferente personal auxiliar, administrativo y celador de consultas externas que me han tolerado durante todos estos años.

A todos los residentes, porque a todos les he intentado inculcar el amor por esta disciplina, y en algunos lo he conseguido.

Al personal de la UIC, con su trabajo constante en los ensayos clínicos. Especialmente a Gema Berenguer por su labor continua de soporte en la patología y Xavi por sus enseñanzas estadísticas.

Al personal de la USAC y planta de hospitalización, porque aunque se han llevado la parte fea del estudio, lo han hecho con buena cara.

Una mención especial para Teresa Fuentes, soporte en tantas batallas desde nuestros inicios en el ICO y ahora soporte de estilo de esta tesis.

A Josep Ramon Germà y Manel Maños, codirectores de tesis. Porque siempre confiaron en este proyecto y me dieron soporte para terminarlo.

A Merck que financió todos estos estudios y a toda la cantidad de gente de esta empresa que en diferentes momentos han compartido ideas para mejorar estos trabajos. Especialmente a parte de su departamento médico durante los últimos 10 años: Claudi Sola, Enrique Jiménez, Jordi Farré, Sara Alonso, Enrique Granados y a las actuales Patricia Herranz y Elisa Hernández.

A la dirección del ICO porque siguen confiando en mi tras 18 años llevando la patología.

---

## INDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	8
1.1 Epidemiología e importancia clínica .....	8
1.2. Manejo actual de la patología .....	10
1.3. Enfermedad recurrente y metastásica .....	15
1.4. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC). .....	16
1.5. Cetuximab .....	17
1.6. Perfil de toxicidad de cetuximab .....	18
1.7 Tratamiento con cetuximab en la enfermedad recurrente y metastásica .....	19
1.8. Tratamiento con cetuximab en la enfermedad localmente avanzada .....	21
2. OBJETIVOS .....	27
2.1. Objetivos del primer estudio. ....	27
2.2. Objetivos del segundo estudio.	
3. PUBLICACIONES .....	29
4. DISCUSION .....	30
4.1. ENFERMEDAD RECURRENTE / METASTASICA .....	30
4.1.1. EXTREME, una combinación con impacto en la supervivencia de la enfermedad recurrente/metastásica. ....	30
4.1.2. EXTREME, un patrón de respuestas característico . . . .	33

---

4.1.3. ¿En cuánto incrementa la toxicidad añadir cetuximab a la quimioterapia con platino y fluorouracilo (PF)? . . . . .	35
4.1.4. EXTREME mejora la calidad de vida de los pacientes. . .	39
4.1.5. Los inhibidores orales del EGFR, ¿aportan la misma eficacia al asociarse a quimioterapia? . . . . .	42
4.1.6. Y, ¿Cuál ha sido el papel de los otros anticuerpos anti-EGFR en la enfermedad recurrente/metastásica. . . . .	46
4.1.7. ¿Por qué los biomarcadores relacionados con EGFR no han sido efectivos en predecir la respuesta a estos fármacos? .	51
4.2. ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA . . . . .	53
4.2.1. ¿Cómo mejorar los resultados del tratamiento con radioterapia más cetuximab? . . . . .	53
4.2.2. ¿Es cetuximab un fármaco que pueda utilizarse en el tratamiento complementario tras la radioterapia? . . . . .	55
4.2.3. El estudio con cetuximab adyuvante, ¿es un estudio positivo? . . . . .	56
4.2.4. ¿Cómo podríamos obtener un tratamiento adyuvante eficaz tras radioterapia + cetuximab? . . . . .	57
4.2.5. Estudio de biomarcadores en el estudio de tratamiento adyuvante. . . . .	58
5. CONCLUSIONES . . . . .	60
6. BIBLIOGRAFIA . . . . .	62



---

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Epidemiología e importancia clínica.

El cáncer de cabeza y cuello incluye una amplia serie de tumores malignos que se originan en las diferentes estructuras de esta región del organismo. Su presentación provoca tanto alteraciones estéticas como de funciones fisiológicas tan fundamentales como la fonación, la deglución, la audición y la respiración. Aproximadamente, el 95% de estos tumores malignos son carcinomas escamosos ya que se originan en el epitelio que recubre dichas estructuras. Las diferentes localizaciones (fundamentalmente laringe, orofaringe, cavidad oral, hipofaringe y nasofaringe), se diferencian en la incidencia, la forma de presentación y el abordaje terapéutico, que debe individualizarse en función de las estructuras afectas. Múltiples especialidades médicas intervienen en el diagnóstico y tratamiento de estos tumores: cirujanos de cabeza y cuello, cirujanos reparadores, oncólogos médicos y radioterapeutas, radiólogos, anátomo-patólogos,... lo que hace de esta subespecialidad una de las más dependientes de un buen abordaje multidisciplinar.<sup>1</sup>

La incidencia europea del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) se estimó en 139.500 casos en 2012, con 68.000 muertes provocadas ese mismo año.<sup>2</sup> Si exceptuamos los tumores de la piel, representan aproximadamente el 1.5% de todos los procesos malignos.<sup>3</sup> En España en 2012, la incidencia estimada estandarizada por edad fue de 32,1 casos por 100.000 habitantes, con una mortalidad de 11,7 casos por 100000 habitantes, lo que supone una incidencia parecida a la mediana europea, con una mortalidad 3 puntos por debajo de la mediana europea.<sup>2</sup>

---

Tanto en España como en otros países industrializados, ha existido una tendencia al incremento de la incidencia de estos tumores, en estrecha relación con el incremento del consumo de fumar y beber alcohol, así como la masiva incorporación de la mujer a dichos hábitos tóxicos. Un análisis de los datos de incidencia durante la década de los noventa en los EEUU mostró que el aumento anual del número de casos nuevos es de aproximadamente del 2%.<sup>4</sup> Actualmente, parece existir una tendencia a la baja en la incidencia en varones, debido a que las campañas anti-tabaco incidieron en este grupo de población hace más de una década. No así en las mujeres, que siguen presentando tendencias al alta. Además, para el cáncer de orofaringe existe una tendencia al alta en relación a los tumores ligados al virus del papiloma humano (HPV).<sup>5</sup>

Por tanto, existen 2 poblaciones diferenciadas relacionadas con el CECC. Los pacientes con CECC relacionado con el tabaco, son los más frecuentes en España, habitualmente se presentan asociados a otra patología médica acompañante relacionada con el tabaco que suele interferir en el tratamiento indicado. Muchos pacientes tienen enfermedades crónicas del corazón, pulmones, vasos sanguíneos e hígado en relación con los hábitos de tabaco y alcohol. Estos problemas se estiman que son la causa de muerte del 30% de pacientes con CECC.<sup>6</sup> La malnutrición y la mala higiene dental son otros factores que condicionan el tratamiento, se debe a los malos hábitos alimentarios e higiénicos propios de estos pacientes y a las alteraciones deglutorias secundarias a esta patología. Además, los tratamientos realizados como la cirugía, la radioterapia (RT) de esta área y la quimioterapia (QT) contribuyen a empeorar el estado nutricional.

---

Los hábitos tóxicos también condicionan la situación social-emocional de muchos pacientes, es frecuente encontrar pacientes que viven solos, sin actividad laboral y que cuentan con escaso soporte familiar y económico para afrontar el tratamiento de la enfermedad.

Los tumores relacionados con HPV tienen una entidad etiológica, biológica y clínica distinta<sup>7</sup>, y se relacionan con un mejor pronóstico<sup>8</sup>. El perfil de estos pacientes es distinto al anterior, suelen ser varones con pequeños tumores en la orofaringe, pero acompañados de grandes adenopatías quísticas y un riesgo superior de realizar metástasis. El perfil del paciente no se identifica en absoluto con el perfil de fumador / bebedor anterior.

## 1.2. Manejo actual de la patología.

Aproximadamente un tercio de los pacientes se diagnostican en estadios precoces (estadios I-II), mientras la mayoría aún se presentan como enfermedad localmente avanzada (estadios III-IV, M0). El tratamiento estándar se basa en tratamientos loco-regionales como la cirugía o la RT. Escoger entre ambos se basa en la localización de la enfermedad, el déficit funcional previsto, el pronóstico y la decisión del paciente. En pacientes con estadios precoces (I y II) se realiza un tratamiento único (cirugía o RT) con tasas de curación superior al 80% para el estadio I y del 60% para el estadio II.<sup>1</sup> En estos pacientes, la aparición de segundos tumores, generalmente en el epitelio aerodigestivo,<sup>9</sup> y la complicación por otras enfermedades subyacentes condicionan la supervivencia, por encima de la recurrencia de la neoplasia.

---

Para pacientes localmente avanzados (estadios III y IV, M0) el pronóstico es mucho peor, sólo el 30-40% de estos pacientes suele sobrevivir más allá de 5 años y la principal causa de muerte es la recidiva loco-regional.<sup>1</sup> El tratamiento suele incluir grandes cirugías y extensos campos de RT en combinación con QT basada en cisplatino. La decisión del tratamiento se decide de forma interdisciplinar ya que a menudo intervendrán en el mismo varias especialidades. La correcta coordinación del tratamiento y el cumplimiento del mismo es fundamental para conseguir la curación.

Cuando se considera que un tumor es irreseccable, cuando la pérdida de función prevista tras una cirugía no es aceptable, cuando el pronóstico de supervivencia es inferior al 20% a 5 años o cuando el paciente decide no operarse, la alternativa de tratamiento es la asociación de RT y QT. Ningún estudio ha comparado cirugía más RT y/o QT complementaria con RT + QT concomitante, aunque se asume que los resultados en cuanto a supervivencia son parecidos. Sin embargo, la alteración de la función provocada por el tratamiento y las secuelas producidas en los pacientes largos supervivientes no serán las mismas si se incluye de entrada la cirugía. Determinadas cirugías provocan déficits funcionales difícilmente compensables como es el caso de las laringectomías o las glosectomías totales, sin embargo el desarrollo de nuevas técnicas de reconstrucción del área mediante colgajos microvascularizados ha conseguido reducir muchos déficit de función y mejorar la estética final de los pacientes. La RT comporta secuelas crónicas, más o menos severas en función del volumen de irradiación, la dosis administrada y de la capacidad reparadora de los tejidos de los pacientes: xerostomía, fibrosis cervical, necrosis ósteo-cartilaginosa y de tejidos blandos, complicaciones dentales... que

---

también acabarán condicionando la calidad de vida de los pacientes supervivientes. Estas secuelas pueden verse agravadas por la asociación de cisplatino.

La QT como parte del tratamiento de los estadios III-IVM0 se ha incorporado en los últimos 15 años. Un meta-análisis<sup>10</sup> demostró que la única forma de conseguir incrementar la supervivencia frente a un tratamiento loco-regional único es mediante la utilización de tratamientos concomitantes (RT-QT concomitante). Este incremento significativo de la supervivencia no se producía ni con la QT de inducción ni con la QT adyuvante. Además, se han publicado varios estudios randomizados<sup>11-16</sup> que demuestran que el tratamiento con QT y RT concomitante es muy superior en control loco-regional (incremento del 15-20%) y supervivencia a la RT sola (incremento del 10-15%). En estos momentos RT-QT concomitante se considera el tratamiento de elección cuando no se indica cirugía en los estadios III-IV,M0. Además, tras una cirugía de un tumor avanzado el tratamiento complementario incluye la RT sola o la RT-QT cuando existen factores locales de mal pronóstico<sup>17,18</sup>. El esquema de QT más utilizado en asociación a RT es el Cisplatino a la dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 22 y 43 de la RT, otros esquemas de QT asociados a RT incrementan la toxicidad de forma significativa.

Añadir QT a los regímenes de RT ha supuesto un incremento importante de la toxicidad aguda en relación a la RT sola, que puede cuantificarse en un incremento del 13-30% de mucositis grado 3-4. Esta mucositis severa suele además tener una duración más prolongada (2-3 semanas más). También se incrementa un 5-10% la radiodermatitis 3-4, 10-15% la emesis 3-4, 30-40% la neutropenia 3-4, un 4-15% el riesgo de infección, un 10% la pérdida de peso superior al

---

10% del peso corporal inicial y un 2% la mortalidad por toxicidad. Todo ello provoca un incremento de las necesidades de soporte asistenciales de los pacientes en curso de tratamiento y hasta los 2 meses de haberlo finalizado, con un incremento importante de las visitas médicas y de enfermería durante todo este periodo. En este sentido mejorar el soporte nutricional de los pacientes (más de la mitad necesitarán tubos de alimentación enteral), prevenir el riesgo de infección (incremento de consumo de antibióticos), educar a los pacientes en los síntomas guía de toxicidad,... permitirá compatibilizar los efectos de la toxicidad aguda sobre el cumplimiento del tratamiento.

Antes se ha mencionado el incremento de toxicidad crónica con RT-QT concomitante. Aunque no existen datos en la literatura para cuantificar este incremento, sí existen datos indirectos: en los pacientes que han recibido RT-QT concomitante, la principal causa de muerte no relacionada con la enfermedad, durante el primer año, es la toxicidad relacionada con el tratamiento.<sup>19</sup> Argiris y col. analizan en más de 300 pacientes tratados en su institución con RT-QT concomitante, dentro de ensayo clínico, las causas de muerte en los primeros años: 45% son debidos a progresión de la enfermedad, 15% a complicaciones del tratamiento (9% agudas + 6% tardías), 9% a segundas neoplasias (sobretudo cáncer de pulmón) y 21% por la comorbilidad propia de estos pacientes. Es posible que el incremento de la toxicidad provocada por esquemas de tratamiento más agresivos condicione estas altas cifras de mortalidad por la comorbilidad del paciente. En un estudio realizado en el ICO sobre pacientes largos supervivientes en los que se medía los diferentes grados de toxicidad crónica se detectó que la RT-QT concomitante con Cisplatino era un factor de riesgo independiente para sufrir toxicidad crónica moderada (grado 2) y severa (grado 3-4) en relación con los que habían recibido RT y

---

cetuximab, en el análisis ajustado por fracción de RT recibido: OR (toxicidad moderada) cetuximab vs cisplatino: 0.38 (IC: 0.152-0.949; p-val=0,038); OR (toxicidad severa) cetuximab vs cisplatino: 0.285 (IC: 0.081-0.995; p-val=0,049).<sup>20</sup>

Mejorar el control loco-regional provoca que la recidiva metastásica pase a tener un papel importante en los pacientes tratados con RT-QT concomitante, sobretodo en pacientes con un alto riesgo de metástasis en el momento del diagnóstico como son los pacientes con estadio N2c-N3,21 alto grado histológico<sup>22</sup> o carcinoma indiferenciado de nasofaringe.<sup>23</sup> Para mejorar el control de la enfermedad sistémica parece pues necesario incrementar la dosis de los citostáticos utilizados con la RT, aunque la alta toxicidad provocada por los esquemas de tratamiento concomitante impiden que este incremento se realice durante la RT. La mejor opción para incrementar la dosis de QT parece ser la QT de inducción, ya que la utilización de tratamiento adyuvante tras tratamientos concomitantes<sup>24</sup> suele ser de difícil cumplimiento por un alto porcentaje de pacientes (aproximadamente la mitad de los pacientes no completa una QT adyuvante). En 1982 se publica por primera vez la utilización del régimen PF (Cisplatino y 5-Fluorouracilo) como primera arma de tratamiento antes de un tratamiento local en el CECC.<sup>25</sup> LA QT de inducción con PF se utilizaba antes de la publicación del meta-análisis<sup>10</sup> en el tratamiento preservador de la laringe y en la enfermedad irreseccable. No fue hasta la introducción de los taxanos (docetaxel y paclitaxel) en el tratamiento del CECC, que demostraron una alta actividad en enfermedad recurrente y metastásica, sin presentar resistencia cruzada con el cisplatino y con un perfil de toxicidad que se solapaba de forma mínima con el PF, lo que permitió diseñar regímenes de poliquimioterapia con 3 drogas (esquemas TPF). Estos regímenes demostraron ser muy

---

activos en los primeros estudios fase I-II<sup>26</sup> con tasas de respuesta de hasta un 90% y un alto porcentaje de remisiones completas. Estos buenos resultados impulsaron la realización de estudios fase III que compararon estos nuevos esquemas de 3 fármacos con el tratamiento clásico con PF. Tras más de 20 años de PF, TPF consiguió superarlo en todos los parámetros de eficacia medidos: mejor tasa de respuestas (y respuestas completas), mejor control loco-regional y mejor supervivencia global.<sup>27-29</sup> También la comparación de ambos esquemas en cáncer de laringe / hipofaringe demuestra la eficacia de TPF en el tratamiento conservador de órgano.<sup>30</sup>

### 1.3. Enfermedad recurrente y metastásica.

El debut del CECC con metástasis a distancia es relativamente raro (inferior al 10%), sin embargo ya hemos mencionado que más de la mitad de los pacientes con enfermedad localmente avanzada al diagnóstico van a recidivar. El 85% de las recurrencias son loco-regionales y sólo el 15% presentan metástasis a distancia como única manifestación de su enfermedad.<sup>1</sup> Los comités de tumores decidirán cuando una recurrencia loco-regional es susceptible de un nuevo tratamiento de rescate con intención radical. En estos casos el riesgo de toxicidad suele ser superior al provocado tras el primer tratamiento. Cuando se define que una recidiva no es rescatable o el paciente presenta metástasis a distancia, se indica un tratamiento paliativo. La mediana global de supervivencia de los pacientes con un CECC recidivante o metastático en la era pre-cetuximab era de 6 meses y aunque ningún estudio ha comparado en estos pacientes utilizar QT paliativa frente al mejor tratamiento de soporte posible, los pacientes que podían recibir QT tenían una mediana de supervivencia que se aproximaba a los 8 meses. Se indica QT paliativa cuando las



---

condiciones basales del paciente permiten realizar la QT sin un riesgo alto de empeorar su situación, ya que el objetivo principal debe ser reducir la sintomatología provocada por la enfermedad. Sorprendentemente ningún esquema de combinación de citostáticos ha obtenido mejores resultados en mediana de supervivencia que la monoterapia.<sup>31-34</sup> Los regímenes de poliquimioterapia obtienen mejores tasas de respuesta (alrededor del 30%) pero a costa de incrementar la toxicidad en relación a la monoquimioterapia.

Tras el fallo a una primera línea de QT basada en platino, la probabilidad de respuesta a una segunda línea es anecdótica y la mediana de supervivencia es de 3,4 meses<sup>35</sup> por lo que en esta fase de la enfermedad el tratamiento estándar es el tratamiento de soporte y sólo en casos seleccionados se indica alguna forma de tratamiento con QT o reirradiación.

#### 1.4. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC).

El EGFR es una glicoproteína transmembrana que se expresa en condiciones normales y es miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento tirosina-quinasa. El EGFR se expresa en muchos tejidos humanos, y la activación del proto-oncogén, que lo codifica, se traduce en una sobreexpresión presente en muchos tipos de tumores. El EGFR tiene un dominio extracelular que constituye un lugar de unión al ligando para el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y para el factor de crecimiento tumoral alfa (TGF $\alpha$ ). Tras la unión del ligando, se activa el dominio intracelular del EGFR, que desencadena la vía de transducción de señales de la tirosina-quinasa mediada por el receptor

---

y como consecuencia se activan varios mecanismos celulares que regulan el crecimiento y la división celular.<sup>36</sup>

El EGFR se expresa en más del 90% de los CECC. La sobreexpresión del EGFR en CCC es un factor de mal pronóstico<sup>37-39</sup> asociándose a un decremento de la supervivencia. Su activación se asocia a fenotipo tumoral: proliferación celular, metastatización, angiogénesis, reducción de la apoptosis, desdiferenciación,... El CECC es un tumor particularmente dependiente de la vía EGFR lo que hace prever que los tratamientos diseñados frente a esta diana pueden tener una alta eficacia terapéutica.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal diseñado frente a EGFR. La unión con el receptor bloquea la unión de éste con sus ligandos naturales, desactivando la vía de señales membrana - núcleo celular. Existen numerosos estudios preclínicos que demuestran que la inhibición del EGFR por cetuximab aumenta la eficacia de la RT,<sup>40</sup> ya que disminuye la proporción de células en fase S e incrementa la de fase G1, facilita la apoptosis, disminuye la capacidad de reparación del DNA, y tiene un claro efecto antiangiogénico.<sup>41-45</sup>

### 1.5. Cetuximab.

Cetuximab es un anticuerpo quimérico de la subclase IgG1, que se obtuvo originalmente de una línea celular de mieloma de ratón. El proceso de quimerización produjo un anticuerpo con una afinidad de unión al EGFR mayor que la del ligando natural EGF.<sup>46</sup> Cetuximab bloquea la unión del EGF y del TGF- $\alpha$  al EGFR e inhibe la activación inducida por el ligando de este receptor tirosina-quinasa. Cetuximab también estimula la internalización del EGFR, retirando al receptor de

---

la superficie celular e impidiendo así su interacción con el ligando. Como molécula IgG1 estimula la inmunidad celular dependiente de anticuerpo.

Cetuximab se creó mediante la quimerización del anticuerpo monoclonal murino (M225) desarrollado en la Universidad de California, San Diego. Cetuximab se construyó genéticamente clonando las cadenas pesadas y ligeras de M225 y adaptándolas para su expresión con las regiones constantes de la cadena ligera  $\kappa$  y la cadena pesada y humanas.

#### 1.6. Perfil de toxicidad de cetuximab.

El acontecimiento adverso asociado con mayor frecuencia con la administración de cetuximab es la erupción cutánea acneiforme (80% de los pacientes). La erupción cutánea acneiforme suele presentarse en la cara, en la parte superior del tórax y en la espalda, aunque a veces se extiende hacia las extremidades. Se caracteriza por la presencia de lesiones múltiples de aspecto folicular o pustuloso que histológicamente son una perifoliculitis linfocitaria o una foliculitis superficial supurativa. El inicio de la erupción cutánea suele producirse en las 3 primeras semanas de tratamiento y se resuelve sin secuelas a las 4 semanas de finalizar el mismo. El manejo incluye la utilización de antibióticos orales y tópicos, corticoides tópicos y cremas emolientes.<sup>47,48</sup> Se ha establecido una clara correlación entre la aparición de toxicidad cutánea y la eficacia del tratamiento tanto en respuesta como en supervivencia.<sup>49-51</sup>

Otras toxicidades directamente relacionadas con cetuximab: reacciones de hipersensibilidad (5%, <3% graves), diarrea, hipomagnesemia.

---

Cetuximab no incrementa de forma significativa la toxicidad cuando se ha utilizado en combinación con diferentes esquemas de QT ni de la RT.

### 1.7 Tratamiento con cetuximab en la enfermedad recurrente y metastásica.

La dosis de cetuximab elegida de los estudios fase I fue la de 400 mg/m<sup>2</sup> como dosis inicial o de carga, continuando a partir de los 7 días con 250 mg/m<sup>2</sup> cada semana.<sup>52</sup> Los primeros estudios fase II específicos para el CECC estudiaron la eficacia y seguridad de cetuximab combinado con un derivado del platino (cisplatino o carboplatino) o cetuximab en monoterapia en pacientes con un CECC metastásico y/o recurrente en los que se había objetivado una progresión de enfermedad durante la administración de una primera QT basada en un derivado del platino.<sup>53-55</sup> En los estudios que investigaron la combinación de cetuximab con un derivado del platino la tasa de respuesta global fue de 11-13%, la tasa de control de la enfermedad de 51%, la mediana del tiempo a progresión de 2,2-2,8 meses y la mediana de supervivencia de 5,2-6 meses.<sup>53,54</sup> En el estudio en que se investigó cetuximab en monoterapia en la misma población de pacientes la tasa de respuesta global fue de 13%, la tasa de control de la enfermedad de 45,5%, la mediana del tiempo a progresión de 2,2 meses y la mediana de supervivencia de 5,5 meses.<sup>55</sup>

Estos resultados indican que cetuximab en monoterapia proporciona el mismo beneficio que la combinación de cetuximab con un derivado del platino en pacientes que han progresado a una pauta de QT basada en platino. Los resultados obtenidos en estos 3 estudios son superiores a los resultados históricos observados en este tipo de pacientes: 3,4% de respuestas objetivas y una mediana de supervivencia de 3,5 meses.<sup>35</sup>

---

El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) comparó cisplatino (P) + cetuximab frente a P + placebo en 121 pacientes.<sup>56</sup> Los valores de eficacia un función del tiempo favorecieron al grupo tratado con cetuximab aunque no alcanzaron la significación estadística (supervivencia global: 9,2 vs. 7,9; supervivencia libre de progresión 4,1 vs. 3,4), y la tasa de respuesta global fue superior en dicho grupo (26% vs. 10%,  $p = 0,03$ ). La administración de cetuximab no modificó el perfil de seguridad del P.

El siguiente paso lógico era añadir el 5-fluorouracilo (F) para así testar la combinación más activa conocida en la enfermedad recurrente/metastásica (combinación PF), asociada a cetuximab. Para ello diseñamos un estudio fase I/II para investigar la tolerabilidad y eficacia de la pauta de P (o carboplatino) + F asociada a cetuximab como tratamiento de primera línea para el CECC recurrente y/o metastásico. Las dosis de cetuximab y P o carboplatino se mantuvieron constantes en las dosis de la combinación PF, subiendo en cada estrato la dosis de F desde los 600 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión de 5 días. El estudio farmacocinética nos demostró ninguna influencia de la QT en la farmacocinética del cetuximab. Los resultados demostraron que cetuximab no altera el perfil de seguridad conocido de la QT, por lo que se pudo alcanzar las dosis plenas de los 3 fármacos. Los datos de eficacia fueron alentadores con una tasa de respuesta global de 36%, una tasa de control de la enfermedad del 74%, una mediana de tiempo a la progresión de 5,5 meses y una mediana de supervivencia global de 9,8 meses.<sup>57</sup>

Los resultados de este último estudio superaban claramente la eficacia conocida hasta entonces para la enfermedad recurrente/metastásica.

---

No tanto en tasa de respuestas ya que la combinación PF había alcanzado cifras de 30%<sup>31-34</sup> sino en tasa de control de la enfermedad, medianas de supervivencia y supervivencia libre de progresión. Estos datos estimularon la realización del primer estudio presentado en esta tesis, que es la continuación a estos estudios citados en el desarrollo de cetuximab en la primera línea de tratamiento para la enfermedad recurrente/metastásica, el estudio pivotal randomizado fase III (EXTREME).<sup>58</sup>

#### 1.8 Tratamiento con cetuximab en la enfermedad localmente avanzada.

Basado en los efectos sinérgicos de RT y cetuximab en la fase preclínica, se llevó a cabo en la Universidad de Alabama un ensayo clínico fase Ib/IIa en pacientes con un CCC localmente avanzado.<sup>59</sup> En este ensayo de escalada de dosis, se administraron a los pacientes 8 infusiones semanales de cetuximab en combinación con RT normofraccionada o hiperfraccionada. La tolerancia fue excelente y las toxicidades asociadas a la radiación no aumentaron por el hecho de añadir cetuximab, por lo que se pudo escalar la dosis de cetuximab hasta dosis plenas. De los 15 pacientes evaluables de este estudio, se obtuvieron 13 (87%) respuestas completas. Estos resultados fueron muy esperanzadores con relación a los controles históricos, por lo que se diseñó un estudio fase III.<sup>60</sup>

En el estudio de Bonner y col., 424 pacientes con CECC localmente avanzado (estadio III-IVM0) se randomizaron para comparar la combinación de cetuximab y RT frente a RT sola (era el tratamiento estándar aceptado por la FDA cuando se inició el estudio en 1999). Un total 208 pacientes recibieron la combinación de cetuximab (dosis de carga: 400 mg/m<sup>2</sup> 1 semana previo al inicio de RT, seguido de una

---

dosis semanal de 250 mg/m<sup>2</sup> durante la RT) y RT (acelerada con sobreimpresión concomitante 56%; normofraccionada 26%; hiperfraccionada 18%) y 212 pacientes RT sola (acelerada con sobreimpresión concomitante 56%; normofraccionada 27%; hiperfraccionada 17%). La elección del esquema de RT dependía de cada centro. Ambas ramas de tratamiento estuvieron bien balanceadas en relación a los principales factores pronósticos. La mediana de seguimiento fue de 38 meses, con un seguimiento mínimo de 24 meses.

La combinación de cetuximab y RT proporcionó una mejoría significativa de la supervivencia (56% versus 45% a 3 años) y del control locorregional de la enfermedad (50% versus 41% a 2 años). La mediana del control loco-regional fue de 24,5 meses para el tratamiento combinado y 15 meses para la RT sola (p=0.005) [HR:0,68 (0,52-0,89)]. La mediana de supervivencia fue de 49 meses para el tratamiento combinado y 29 meses para la radioterapia sola (p = 0,02) [HR:0,74 (0,56-0,97)].<sup>60</sup>

Figura 1. Estimación de Kaplan-Meier del control loco-regional en ambos grupos de tratamiento.

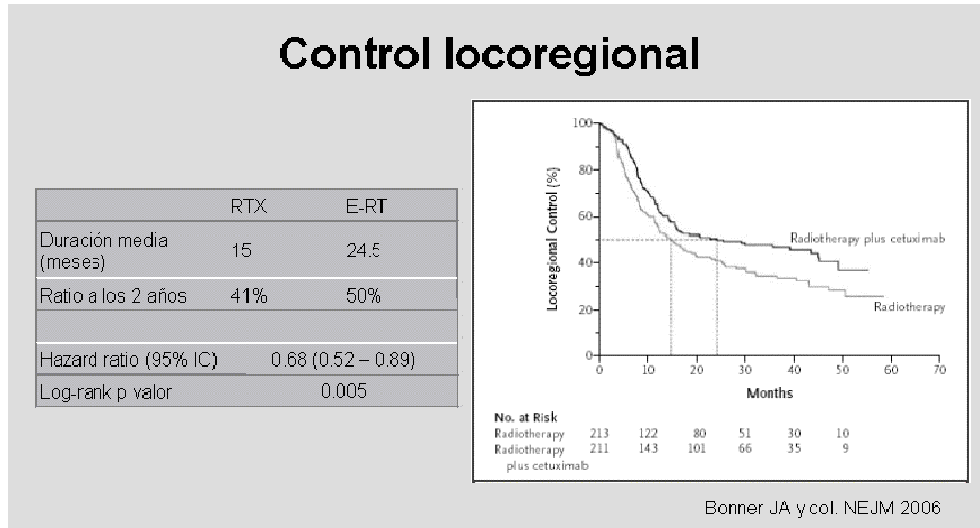
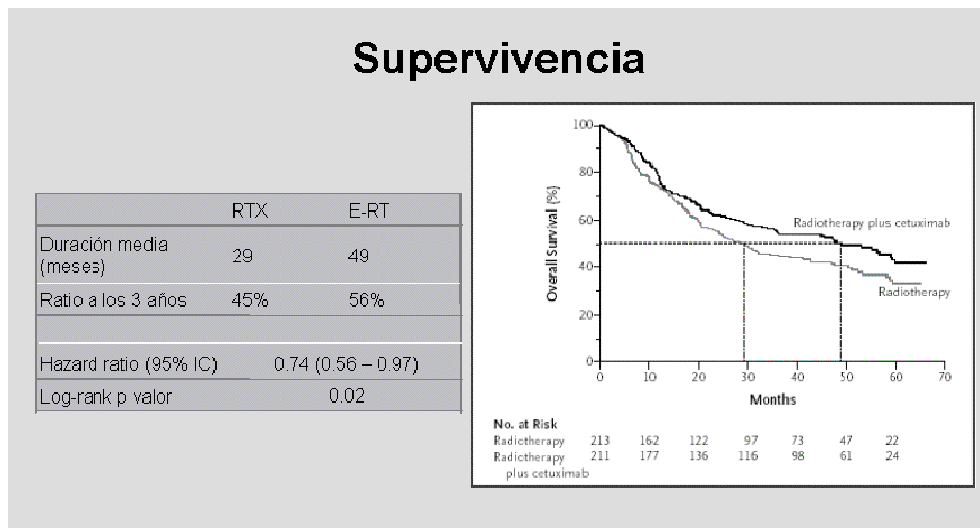


Figura 2. Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global en ambos grupos de tratamiento.





---

La magnitud de la mejoría de la supervivencia proporcionada por la combinación de cetuximab y RT es comparable a la asociada al tratamiento de QT-RT concomitante, pero con una menor toxicidad.<sup>11-16</sup> El análisis multivariado confirmó que la administración de cetuximab era un factor pronóstico independiente para la mejoría de la supervivencia. Los resultados actualizados a 5 años<sup>51</sup> demostraron que las diferencias del 10% se mantenían entre las dos ramas de tratamiento, y que además los pacientes que habían padecido un rash cutáneo grado 2-4 durante el tratamiento tenían un especial buen pronóstico.

En el estudio de Bonner, la combinación de cetuximab con RT no modificó la toxicidad grado 3-5, aguda o tardía, propia de la RT. De especial importancia es la constatación de la ausencia de incremento de mucositis y radiodermatitis ya que son las toxicidades que con frecuencia son responsables de las paradas de tratamiento con RT. Se conoce, desde hace muchos años, el perjuicio pronóstico que supone para el paciente las detenciones del tratamiento con RT, ya que favorecen la repoblación de las células tumorales y favorecen el fracaso terapéutico. La única toxicidad severa incrementada en la rama de tratamiento combinado fueron las toxicidades propias del cetuximab: incremento de un 16% de toxicidad cutánea grados 3-4 e incremento del 3% de reacciones de hipersensibilidad grados 3-4.

Tabla 1. Efectos adversos más emblemáticos para ambos grupos de tratamiento

Comparación de efectos adversos				
% Toxicidad	RT ( N=212)		RT + E ( N=208)	
	Todos 3/4	G	Todos 3/4	G
Dermatitis	91	18	97*	34**
Mucositis	83	52	91	54
Disfagia	63	30	64	25
Xerostomía	70	3	64	4
Fatiga	50	5	52	4

\* P < 0,05, \*\* P < 0,001, Fisher's exact test

Tras el estudio de Bonner puede afirmarse que la combinación de RT + cetuximab es superior al tratamiento con RT sola con un nivel de evidencia Ib (grado de recomendación A). Como hemos mencionado anteriormente el estudio fue diseñado en 1999, cuando el tratamiento estándar para los pacientes con estadios III-IVM0 no quirúrgicos era la RT sola. En la actualidad el tratamiento estándar para estos pacientes es la QT-RT concomitante tras la publicación de varios estudios randomizados y un meta-análisis demostraron la superioridad frente a RT sola.<sup>10-16</sup> Cuando el estudio Bonner se pone en el contexto de todos

---

estos estudios randomizados, se observa que las tasas de supervivencia de la rama estándar (RT sola en todos los estudios) varían entre 23%-34% a los 3 años, cifras muy similares a la rama estándar del estudio Bonner (41% a 3 años) y el incremento de supervivencia a favor de QT-RT concomitante es del 14-24%, también muy similar al incremento del 11% observado con RT + cetuximab.

El escaso incremento de toxicidades como mucositis, radiodermitis, trastornos deglutorios... producidos por la adición de cetuximab a la RT, permite ensayar en los nuevos estudios la asociación de cetuximab con RT con alteraciones del fraccionamiento, esquemas de tratamiento con mayor capacidad de control loco-regional que la RT convencional<sup>61,62</sup> y que nunca han podido ser aplicados en clínica en combinación con QT debido a un incremento de toxicidad no asumible.<sup>11,12</sup>

El estudio para la enfermedad localmente avanzada presentado en esta tesis es la continuación al estudio Bonner60, con la idea de testar el posible efecto de añadir cetuximab adyuvante tras la finalización de la combinación y hasta el momento de realizar la evaluación de la respuesta del tratamiento (12 semanas),<sup>63</sup> tiempo durante el cual los efectos antitumorales de la RT parecen mantenerse.

---

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivos del primer estudio (incluye 3 publicaciones).

El objetivo principal fue comparar el impacto sobre la supervivencia global (definida como el tiempo desde la randomización hasta la muerte) de la combinación de QT con platino + fluorouracilo + cetuximab (esquema EXTREME) frente a QT sola (esquema PF) en primera línea de la enfermedad recurrente/metastásica del CECC.

Como objetivos secundarios se especificaron: supervivencia libre de progresión; la mejor respuesta global (respuesta completa o respuesta parcial mantenida un mínimo de 4 semanas); control de la enfermedad (definido como respuesta completa, respuesta parcial o estabilización de la enfermedad); el tiempo al fallo terapéutico; la duración de la respuesta y seguridad.

También se evaluó como un objetivo secundario la calidad de vida de la combinación en relación con QT sola. Este parámetro fue analizado en una publicación adicional.

Se realizó otra publicación con la evaluación de la sobreexpresión de EGFR o su amplificación génica como marcadores útiles para evaluar qué pacientes pueden beneficiarse de tratamientos con cetuximab.

### 2.2. Objetivos del segundo estudio.

En el cáncer de orofaringe estadio III/IV: evaluar la eficacia y la seguridad de mantener un tratamiento de 12 semanas de

---

cetuximab tras una combinación de radioterapia y cetuximab (esquema Bonner). El objetivo principal del estudio fue determinar el control loco-regional a 1 año en la rama de tratamiento experimental (rama de tratamiento adyuvante), utilizando una rama control (tratamiento convencional) para evitar los sesgos de selección.

Como objetivos secundarios se incluyeron: control loco-regional a 2 y 3 años, supervivencia específica libre de enfermedad, supervivencia libre de evento, supervivencia global y seguridad.

De forma adicional se realizó estudio de biomarcadores para conocer alguna tendencia que predijera pronóstico o supervivencia en los mismos. De forma retrospectiva se analizó la positividad del virus del papiloma humano (HPV).

---

### 3. PUBLICACIONES

---

## 4. DISCUSION

### 4.1. Enfermedad recurrente/metastásica

#### 4.1.1. EXTREME, una combinación con impacto en la supervivencia de la enfermedad recurrente/metastásica.

Antes de la aparición de cetuximab utilizábamos la QT sola con el objetivo de mejorar los síntomas y la calidad de vida de los enfermos con una enfermedad recurrente o metastásica no susceptibles de recibir un tratamiento radical. Elegíamos entre monoquimioterapia (simbolizada por el metotrexate) con tasas de respuesta del 10-15% o poliquimioterapia (simbolizada por los esquemas que combinaban 5-fluorouracilo con cisplatino (esquema PF) o carboplatino con tasas de respuesta del 15-30%. En los últimos años, los taxanos se habían incorporado a la farmacopea de estos tumores, utilizando el paclitaxel semanal o la asociación de platino y paclitaxel, que no mejoraban la eficacia respecto a PF pero conseguimos tener fármacos y combinaciones con perfiles diferentes de toxicidad, de tal manera que nos permitía ajustar el esquema de QT al estado basal de cada paciente. Sabíamos que los pacientes que respondían mejoraban sus síntomas, y probablemente su calidad de vida (no se habían realizado estudios para testar la calidad de vida en pacientes que recibían QT), siempre que consiguiéramos que la toxicidad provocada por los fármacos administrados no fuera excesiva. En cuanto a la calidad de la respuesta, respondían mejor los pacientes con enfermedad metastásica y era menos frecuente obtener respuestas en recidivas dentro de un campo previo de irradiación. Las escasas respuestas observadas de la enfermedad recurrente dentro del campo de irradiación eran además muy poco duraderas, con progresiones rápidas al detener la QT.

---

El objetivo principal del estudio EXTREME era mejorar la supervivencia global. El estudio demostró una prolongación significativa de la mediana de supervivencia: la QT sola obtuvo una mediana de 7,3 meses mientras que la adición de cetuximab supuso 10,1 meses. Superar el límite de 10 meses en mediana de supervivencia fue especialmente significativo ya que ninguna rama de los estudios randomizados realizados en los últimos 35 años en esta población de pacientes lo había conseguido.<sup>31-34</sup> Con estos resultados el esquema EXTREME pasó a ser el nuevo estándar en el tratamiento de la enfermedad recurrente y metastásica y así lo han aceptado las diferentes guías de tratamiento catalanas, españolas, europeas y americanas.<sup>64-66</sup>

Un segundo dato muy significativo en este estudio es la marcada diferencia en supervivencia libre de progresión. La mediana casi se dobla entre los 3,3 meses del tratamiento con QT sola a los 5,6 meses con la asociación con cetuximab [HR: 0,54 (0,43-0,67)]. Observando las curvas, se aprecia una gran separación de ambas ramas de tratamiento desde el primer mes, lo que indica la potencia de la combinación en obtener respuestas rápidas, y mantener estas respuestas en el tiempo. Mantener al paciente durante más tiempo sin enfermedad seguramente influyó de manera significativa en el impacto de la combinación sobre la calidad de vida de los pacientes, que después comentaremos.

Siguiendo con los parámetros de eficacia, la diferencia entre la tasa de respuestas conseguida con la QT sola (20%) es ampliamente superada por la tasa de respuestas de la combinación (36%), lo que supone un incremento del 85% al asociar cetuximab. Otro aspecto interesante a comentar es la aparición de remisiones completas al asociar cetuximab (6,8% de los pacientes, frente a <1% con quimioterapia sola). Esto nos indica que la cantidad (y probablemente la calidad de la respuesta) es



---

diferente con la combinación, y este hecho seguramente también tiene importancia en la mejora de calidad de vida de estos pacientes y en la prolongación de la supervivencia, siendo responsable de parte de los largos supervivientes. En cuanto al parámetro control de la enfermedad (agrupa respuestas y estabilización) la diferencia también es significativa entre ambos grupos, 60% vs 81%. Es decir, con el esquema con cetuximab de cada 5 pacientes tratados potencialmente beneficiamos a 4, mientras que sólo a 3 con QT sola.

La tasa de respuesta del 20% en el grupo de QT sola se mueve en el rango bajo de los resultados que esta combinación había dado en otras ramas de estudios randomizados.<sup>31-34</sup> Existen 2 posibles causas que explican esta cifra tan baja: en primer lugar ambas ramas de tratamiento incluyeron 1/3 de pacientes que se trataron con carboplatino y es conocido desde hace años que la asociación de carboplatino + fluorouracilo es claramente menos eficaz que PF en el CECC.<sup>67</sup> Por otro lado, la utilización de las nuevas y más eficaces técnicas de medida de la respuesta en ensayo clínico hace mucho más restrictivo la consideración de respuesta en los estudios actuales. Este último dato viene confirmado por el hecho que a pesar del bajo porcentaje de respuestas en la rama estándar, la mediana de supervivencia sí estuvo en el rango alto de estos estudios (mediana de 7,3 meses). Es lógico que tras 30 años utilizando PF se alcancen estas cifras de supervivencia y se atribuye a la experiencia generada con la utilización del esquema y a las mejoras en el tratamiento de soporte en los últimos años.

Como se ha comentado, los investigadores del estudio podían elegir en cada paciente si se administraba carboplatino o cisplatino. La decisión tenía en cuenta los antecedentes (haber recibido o no cisplatino como parte del tratamiento inicial) así como el estado funcional del paciente en el momento de la recidiva y sus comorbilidades. En la rama control, los

---

pacientes tratados con PF obtuvieron un 23% de respuestas, superior al 15% de las respuestas obtenidas con carboplatino. Mientras, en la rama con cetuximab los pacientes tratados con cisplatino se aproximaron al 39% de respuestas, lo que supuso un incremento de casi el 75% respecto a los tratados con solo PF. Sin embargo, los pacientes tratados con carboplatino en la rama experimental consiguieron un 30,4% de respuestas, claramente superior a la rama PF sola (23%), y doblando la respuesta ofrecida por carboplatino + fluorouracilo. Por tanto, es claro que la adición de cetuximab al esquema con carboplatino mejora de forma muy significativa esta combinación. Es decir, el esquema EXTREME con carboplatino es una buena opción de tratamiento para todos aquellos pacientes que no pueden recibir cisplatino y por tanto deberíamos tenerla en cuenta en todos los pacientes frágiles o que presentan cierta alteración de la función renal (cada vez más se está utilizando P como parte del tratamiento inicial de su enfermedad: con la QT de inducción o en concomitancia asociado a la RT). El esquema EXTREME con carboplatino debe ser una opción válida de tratamiento para todos los pacientes que ya han recibido P como parte de su tratamiento inicial.<sup>64</sup>

#### 4.1.2. EXTREME, un patrón de respuesta característico.

Sabemos de los primeros estudios con cetuximab en monoterapia que la tasa de respuesta es del 13%,<sup>55</sup> es decir, es posible obtener respuesta con cetuximab en segunda línea de tratamiento, en pacientes que se demostraron resistentes a cisplatino. En primera línea, con el esquema EXTREME las respuestas obtenidas son rápidas y se producen casi exclusivamente durante la asociación de QT y cetuximab (sólo un 2% de los pacientes que recibieron cetuximab de mantenimiento siguieron mejorando la respuesta durante esa fase). Este mismo hecho se repite en el estudio del grupo GORTEC utilizando la combinación P, taxotere

---

(T) y cetuximab (esquema PTx): sólo se dio 1 respuesta en los 54 pacientes que recibieron mantenimiento (1,9%).<sup>68</sup>

Ante este hecho, ¿resulta útil el mantenimiento con cetuximab tras una respuesta/estabilización con el esquema EXTREME? Esta pregunta sólo es contestable categóricamente mediante un estudio comparativo utilizando o no mantenimiento. Sin embargo, tenemos evidencias indirectas de su utilidad. La primera es mediante el parámetro fallo al tratamiento, los pacientes tratados con QT tienen un tiempo al fallo del tratamiento de 3 meses frente a los 4,8 meses de los pacientes que recibieron cetuximab; hazard ratio 0,59 (0,48-0,73),  $p < 0,001$ . Posiblemente esta diferencia es explicable por el tratamiento de mantenimiento. Otra evidencia indirecta se produce en el estudio del grupo GORTEC que compara en un estudio fase II randomizado en la misma población de pacientes el esquema PT vs el esquema PTx. En este estudio, los pacientes de la rama con cetuximab que reciben tratamiento de mantenimiento tienen supervivencias bastante más prolongadas que las que no los reciben, llegando a una mediana de supervivencia de 16,8 meses (IC 95%: 13,8-27,3) y una supervivencia libre de progresión de 7,13 meses (IC 95%: 5,98-8,38), con 71,5% de los pacientes vivos a 1 año.<sup>68</sup> Aunque se trata de pacientes seleccionados, éstas son tasas de supervivencia nunca observadas en enfermedad recurrente/metastásica. Por último, existen también las evidencias clínicas, en muchos pacientes al pararse un tratamiento de mantenimiento al detectarse la progresión radiológica de la enfermedad se produce una progresión acelerada de la enfermedad.

Esta diferencia de casi 2 meses en el tiempo al fallo del tratamiento a favor de la combinación, nos aproxima a la magnitud del beneficio supervivencia que supone el uso de la combinación en la enfermedad recurrente. Es un indicador del tiempo durante el cual el tratamiento es

---

beneficioso para cada subgrupo y nos acerca a una estimación de la cantidad y calidad de la respuesta. La combinación QT + cetuximab obtiene una tasa de respuestas más alta que QT sola, mantener cetuximab tras la respuesta, la prolongaría en el tiempo. Un dato interesante y diferente a lo que se producía cuando solamente utilizábamos QT es que las respuestas son independientes de la localización de la recidiva, independientemente que esta se produzca dentro o fuera de un campo de irradiación. Este hecho también se constata en el estudio del grupo español TTCC con taxol y cetuximab.<sup>69</sup>

La asociación entre una QT con platino/5-FU, respuesta tumoral y control de síntomas en pacientes con CECC con enfermedad recurrente/metastásica ya fue reportada hace más de 15 años por Constela y col.<sup>70</sup> Reportaron que los pacientes que habían obtenido una respuesta objetiva al tratamiento con QT tenían mayor probabilidad de obtener una mejoría sintomática y una mejora de su estado general en relación con los que no obtenían respuesta. El estudio EXTREME reportó que la adición de cetuximab a la QT con platino y 5-FU mejoraba aún más la tasa de respuesta y no afectaba de manera adversa la calidad de vida de los pacientes. Además, varios parámetros medidos, como el dolor o la capacidad de tragar, mejoraban en los pacientes tratados con la combinación.<sup>71</sup>

#### 4.1.3. ¿En cuánto incrementa la toxicidad añadir cetuximab a la QT?

Se realizaron 2 revisiones de seguridad durante el estudio y en ninguna de ellas se detectó un incremento de la toxicidad asociado a la combinación. De hecho, el patrón de toxicidad de la combinación es similar al patrón de toxicidad asociado al PF (o carboplatino) al que se añade la toxicidad propia de cetuximab. La combinación con cetuximab

---

no afecta en absoluto a la toxicidad hematológica, y este hecho permite en la práctica clínica mantener la cadencia de tratamiento propia del PF (ciclos cada 3 semanas, todo y administrar cetuximab de forma semanal). Además, como cetuximab no afecta la toxicidad hematológica, podemos mantener el tratamiento con cetuximab en monoterapia en los periodos entre ciclos en los que el paciente está neutropénico o plaquetopénico. De esta manera, en un paciente neutropénico en el momento del siguiente ciclo de tratamiento, podemos retrasar el inicio de la QT y sin embargo mantener el tratamiento con cetuximab hasta la recuperación, no dejando por tanto, intervalos libres de tratamiento que puedan comprometer la eficacia final del esquema.

La combinación sólo incrementa discretamente la toxicidad extrahematológica. Por ejemplo, no se ven alteradas toxicidades potencialmente limitantes para el paciente en curso de un tratamiento paliativo como son la astenia, la anorexia y los vómitos. Tampoco se incrementan los eventos hemorrágicos tumorales, una situación no infrecuente en pacientes con recidivas tumorales cerca de los grandes vasos de la región del cuello. Sin embargo, hay que hacer una mención especial al 4% de sepsis graves (grado 3-4) que se detectó en la rama con cetuximab (<1% en el grupo control, diferencia estadísticamente significativa). La explicación a este hecho es multifactorial. Por un lado es probable el efecto sobre la inmunidad celular que produce cetuximab tenga incidencia en una predisposición a la infección, pero también el hecho de que la principal toxicidad de estos pacientes es la toxicidad cutánea y por tanto se produce una mayor fragilidad de la barrera cutánea que favorecería las infecciones, tanto en zonas de mayor toxicidad de la piel, como a través de los dispositivos venosos o enterales con comunicación externa que muchas veces necesitan estos pacientes para recibir tratamientos o alimentación y facilitan la propagación de la infección cutánea. Por último, los pacientes con

---

cáncer de cabeza y cuello tienen una especial propensión por las neumonías aspirativas, es probable que las rápidas respuestas conseguidas con la combinación en tumores que engloban la vía aérea faciliten estas aspiraciones al crearse comunicaciones con la vía digestiva, de hecho los procesos pneumónicos son algo más frecuentes en la rama de tratamiento combinado.

En relación a la toxicidad propia de cetuximab. Un 2% de los pacientes realizarán una reacción infusional grave, a pesar del tratamiento profiláctico administrado, que impedirá la continuación de tratamiento con cetuximab. Estas reacciones infusionales están relacionadas con el origen murino del anticuerpo. La hipomagnesemia es un hallazgo característico de la combinación, y hubo diferencias significativas de toxicidades severas en el grupo con cetuximab (5% vs 1%). También existió una tendencia a mayor número de episodios de hipocalcemia grave en el grupo experimental (4% vs 1%). No hubo diferencias en la alteración de los demás iones monitorizados. El problema de la hipomagnesemia y la hipocalcemia no fue detectado por los estudios previos fase I-II57 por la falta de muestra de estos estudios. Se produce a consecuencia del bloqueo de EGFR en la rama ascendente del asa de Henle, la localización donde más se expresa este receptor en el riñón que coincide con la zona de reabsorción del 70% del magnesio. En una situación de hipomagnesemia, la liberación de la hormona PTH y su capacidad de movilizar el calcio desde el hueso están afectadas, por lo que con frecuencia se asocia una hipocalcemia.<sup>72</sup> La incidencia de hipomagnesemia relacionada con anticuerpos anti-EGFR asociados a QT es del 17%, con un riesgo relativo general de 5,83 ( $p < 0,00001$ ) en relación a los pacientes tratados con QT sola y se confirma que el riesgo de hipomagnesemia grado 3-4 está alrededor del 5%. El riesgo de hipomagnesemia es incluso superior si la asociación es con panitumumab.<sup>73,74</sup> Con estas cifras es evidente la necesidad de la

---

monitorización y adecuada suplementación de magnesio y calcio en pacientes en curso de tratamiento con cetuximab para conseguir minimizar el problema.

La toxicidad más característica de cetuximab es la cutánea. Típicamente se inicia de forma precoz, desde las primeras semanas de tratamiento, en mayor o menor grado afecta casi al 90% de los pacientes, aunque es grave (grados 3 y 4) en menos del 10% de los casos. El tipo de toxicidad más frecuente es el rash maculo-papular en ocasiones pruriginoso, que afecta las zonas ricas en glándulas sebáceas (cara, cuello, parte superior del tronco) y alrededor del folículo piloso, aunque también se producen eritemas, reacciones eccematosas, lesiones telangiectásicas, xerosis... La toxicidad cutánea es cíclica y en tratamientos prolongados va reduciéndose la aparición de rash y sin embargo va adquiriendo mayor importancia la xerosis (que es prácticamente universal) y la aparición de fisuras de predominio en dedos de manos y pies, paroniquia, blefaritis e hipertrichosis y conjuntivitis. La afectación cutánea crónica de los dedos suele comportar trastornos funcionales en los pacientes y suele ser motivo de detenciones de tratamientos para facilitar la recuperación del paciente. En el estudio EXTREME no se determinó la influencia de la toxicidad cutánea en la eficacia del tratamiento. Sin embargo, es conocida la influencia del rash en la eficacia del tratamiento tanto en la enfermedad recurrente/metastásica<sup>56</sup> como en los tumores localmente avanzados en asociación a RT.51 También se conoce esta asociación en el tratamiento con cetuximab en el cáncer de colon.<sup>50</sup>

La toxicidad cutánea fue un problema importante al inicio ya que no existía experiencia en su manejo y era una causa frecuente de detenciones del tratamiento, requiriendo del soporte de los servicios de dermatología para aprender su manejo. Se ha producido una curva de aprendizaje en la que los oncólogos hemos aprendido de los

---

dermatólogos y actualmente la mayoría de servicios de oncología del país son capaces de manejar ambulatoriamente esta toxicidad principalmente con cremas (antibióticas y corticoideas), precisándose en algunos casos el tratamiento oral y muy raramente el intravenoso.<sup>47,48</sup> La prevención primaria de la toxicidad cutánea mediante hidratación, cremas emolientes, medidas higiénicas y evitar la exposición solar y el inicio precoz de los tratamientos anti-acné está reduciendo en gran medida el desarrollo de toxicidades graves, lo que acaba impactando en los cumplimientos terapéuticos y mejora la calidad de vida del paciente con tratamientos prolongados de cetuximab.

#### 4.1.4. EXTREME mejora la calidad de vida de los pacientes.

Un objetivo secundario del estudio fue comparar la calidad de vida de los pacientes tratados con la combinación frente a los pacientes tratados con QT sola. Para ello se utilizaron 2 cuestionarios de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)<sup>75,76</sup> Los pacientes debían completar los cuestionarios antes de iniciar el tratamiento y en diferentes momentos durante el tratamiento. La hipótesis nula del estudio era testar que no había diferencias en la calidad de vida entre los 2 grupos de tratamiento.

Como todos los estudios con test de calidad de vida asociados, tuvimos un problema con la cantidad de cuestionarios rellenados, lo que dificulta las conclusiones finales de este apartado. El estudio tuvo la limitación añadida de que en algunos países europeos no se pudo traducir el cuestionario al idioma original, por lo que sólo se dispuso de 361 cuestionarios de los 442 pacientes incluidos en el estudio (82% del total). El cumplimiento de los cuestionarios no fue óptimo, con una tasa de cumplimiento para ambos cuestionarios del 55% en todos los momentos previstos para rellenarlo durante el tratamiento. Además, el escaso



---

número de cuestionarios completados tras finalizar la QT o a los 12 meses de seguimiento hizo imposible incluir las evaluaciones de estos 2 momentos. La tasa de cumplimiento fue superior en la rama con cetuximab, lo que se explica por la mayor cantidad de pacientes que salieron de protocolo en la rama sin cetuximab. Para ambos cuestionarios, sólo un 44% de los pacientes tenían el cuestionario basal y al menos un cuestionario posterior.

El cuestionario QLQ-C30 mide el estado global de salud/escala de calidad de vida específica para cáncer y tiene 5 escalas funcionales – física, profesión, emocional cognitiva y social; 3 escalas de síntomas multi-ítem – cansancio, náusea/vómitos, y dolor- y 3 escalas de síntomas con un solo ítem – disnea, insomnio, pérdida de apetito, constipación, diarrea y dificultades económicas. Debido a la baja tasa de cumplimiento al final de la QT y a los 12 meses, los momentos evaluados fueron: antes del tercer ciclo de QT y a los 6 meses. La media de las puntuaciones en la rama con cetuximab fue en general favorable y ningún parámetro fue significativamente peor que en la rama con QT sola. Aunque algunos parámetros fueron significativamente mejores para la rama con cetuximab (estado global de salud/calidad de vida y las 3 escalas de síntomas multi-ítem), esta significación no se mantuvo al ajustarlo por los valores obtenidos en la determinación basal. Cuando se tuvo en cuenta el patrón de caída de pacientes del estudio se observó que el parámetro estado funcional de salud era estadísticamente mejor en el grupo que recibió cetuximab.

El cuestionario QLQ-Head and Neck 35 (QLQ-H&N35) es un módulo específico para pacientes con cáncer de cabeza y cuello y mide síntomas propios de esta enfermedad mediante escalas multi-ítem – dolor, problemas para tragar, sentido, habla, comida social, contacto social y reducción de la sexualidad- y escalas de síntomas de un solo

---

ítem – problemas dentarios, apertura de la boca, boca seca, saliva espesa, tos, sentirse enfermo, pérdida de peso, y ganancia de peso-. Para las 7 escalas de síntomas multi-ítem, midiendo la mediana de cambio desde los valores basales al peor valor post-basal, se apreciaron diferencias a favor de la combinación con cetuximab en todos los síntomas, aunque estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas para el dolor y los problemas de deglución. Para las 11 escalas de síntomas de un solo ítem, la única diferencia significativa fue para la tos.

Por tanto, el análisis de calidad de vida realizado durante el estudio EXTREME demuestra que la adición de cetuximab a la combinación PF no sólo no empeora la calidad de vida de nuestros pacientes con enfermedad recurrente/metastásica (hipótesis nula), sino que en algunos puntos, produce una mejoría significativa de síntomas tan importantes para estos pacientes como son el dolor o la capacidad de tragar. También mejora el estado general de salud tras 3 semanas de tratamiento y a los 6 meses en los pacientes que recibieron la combinación. El estudio de calidad de vida también aportó que presentar un peor estado global de salud era un factor de mal pronóstico para supervivencia en el análisis multivariado, conjuntamente con tener un índice de Karnofsky <80% o un carcinoma escamoso pobremente diferenciado. Este hallazgo se añade a otros estudios que habían ya reportado el estado general antes de iniciar el tratamiento como un factor pronóstico a tener en cuenta.<sup>77,78</sup>

Todo y la dificultad de realizar estudios asociados de calidad de vida en estudios randomizados fase III, creo que debemos seguir haciendo esfuerzos para asociarlos cuando estudiamos enfermedad no curable. Con el estudio de calidad de vida podemos afirmar que en pacientes con enfermedad recurrente/metastásica añadir cetuximab a la QT no

---

empeora la calidad de vida de los pacientes, y que existen indicios claros que podría estar mejorándola. Al menos, parámetros tan fundamentales para el paciente como el dolor y la capacidad de tragar mejoran de forma significativa con la combinación, y vienen a confirmar el axioma de que el mejor tratamiento para el dolor de un paciente con recurrencia de un CECC es poder utilizar el tratamiento con QT.

#### 4.1.5. Los inhibidores orales del EGFR ¿aportan la misma eficacia al asociarse a quimioterapia?

EGFR sigue siendo la única diana molecular sobre la que un tratamiento biológico ha demostrado beneficio terapéutico en CECC. Sin embargo, hasta ahora de todas las posibles moléculas inhibidoras de este receptor, solamente cetuximab ha conseguido la aprobación para ser utilizada en la práctica clínica. El éxito de cetuximab no se ha repetido para las pequeñas moléculas inhibidoras de tirosina-kinasa (iTK). Los iTK del EGFR, gefitinib y erlotinib, habían demostrado eficacia en los estudios preclínicos, incrementando la sensibilidad de las células tumorales a la RT y QT.<sup>79,80</sup> Estas pequeñas moléculas que inhiben específicamente la actividad tirosina-kinasa a nivel del dominio interno del receptor actúan bloqueando la unión del ATP en el dominio TK del EGFR de forma reversible o irreversible. A diferencia de la acción de los anticuerpos, estas moléculas permiten bloquear la actividad TK de EGFR mutantes y con actividad intrínseca potencial independiente del ligando, por eso parecía interesante testar su actividad en el CECC.

Los estudios con erlotinib y gefitinib en monoterapia mezclaron pacientes en primera o segunda línea de tratamiento, demostrando una actividad muy limitada en el CECC.<sup>81-83</sup> La tasa de respuesta fue inferior al 10%, y aunque la tasa de estabilización fue de alrededor del 40%, la mediana de tiempo a la progresión (2-3 meses) fue muy corta, y la supervivencia (6-8

---

meses) fue muy similar a la aportada por otros esquemas clásicos con QT sola en esta fase de la enfermedad. Estos malos resultados no permitieron continuar el desarrollo de estos inhibidores en CECC. Curiosamente, esta tasa de respuesta coincide con la tasa de mutaciones activantes del EGFR conocida para el CECC (<10%).<sup>84</sup>

La combinación de gefitinib y erlotinib con QT tampoco ha aportado resultados destacables. La combinación con erlotinib solamente llegó hasta los estudios fase II, en primera línea de tratamiento para la enfermedad recurrente. La combinación con cisplatino<sup>85</sup> aportó una tasa de respuesta del 21%, mientras que la combinación con cisplatino + docetaxel del 59%.<sup>86</sup> A pesar de esa tasa de respuesta, la mediana de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global no superó los resultados de la QT sola, por lo que el desarrollo clínico de erlotinib se paró definitivamente. Gefitinib sí llegó a ensayarse en estudios fase III, Stewart y col.<sup>87</sup> compararon dos dosis diferentes de gefitinib (250 y 500 mg/día) con metotrexate semanal a la dosis clásica en primera línea de tratamiento. Tanto la tasa de respuesta (inferior al 10%) como la mediana de supervivencia (inferior a 7 meses) fue similar en los 3 grupos de tratamiento y sin embargo se observó un incremento de eventos hemorrágicos tumorales en ambas ramas con gefitinib. El grupo americano ECOG<sup>88</sup> en pacientes tratados previamente con QT randomizó 270 pacientes a recibir docetaxel semanal con placebo o gefitinib 250 mg/día. El estudio debió detenerse en el análisis interino por falta de eficacia, no había diferencias significativas en la mediana de supervivencia (6 meses en la rama control vs 7,3 en la rama con gefitinib). Un análisis posterior no previsto al inicio, demostró que gefitinib podría mejorar la supervivencia en los pacientes menores de 65 años: mediana de 7,6 vs 5,2 meses, p=0,04. Un hallazgo interesante del estudio fue observar una tendencia a una mejor supervivencia en el grupo de pacientes con c-MET salvaje, independientemente del

---

tratamiento recibido. Las mutaciones de c-Met se han relacionado a resistencia frente a los fármacos anti-EGFR. En resumen, gefitinib no ha demostrado mejorar los resultados en la enfermedad recurrente ni en monoterapia ni en combinación con QT.

Tampoco los estudios realizados con estas moléculas en enfermedad localmente avanzada han reportado resultados positivos. Recientemente, la asociación de erlotinib a la combinación de RT y P no ha demostrado ningún beneficio frente a RT + P.<sup>89</sup> Estos resultados están en la misma línea de la falta de sinergia de la adición de cetuximab a la combinación RT+P demostrada en un estudio fase III<sup>90</sup> o de la asociación de panitumumab a RT+P en un estudio fase II randomizado.<sup>91</sup>

En base a todos estos resultados es evidente que en CECC los resultados con anticuerpos monoclonales son superiores a los de las pequeñas moléculas iTK tanto en la enfermedad recurrente como en la enfermedad localmente avanzada. Totalmente al contrario de lo que sucede en el carcinoma de pulmón no célula pequeña, donde los iTKs son superiores a los anticuerpos monoclonales. Esta situación se explicaría por la presencia de mutaciones activantes en EGFR, donde los iTKs tendrían su mayor efectividad.<sup>92</sup> Queda claro pues que en el CECC la localización del bloqueo del EGFR marca de manera definitiva la actividad del agente antidiaria. Tanto la vía de transmisión de señales dependiente de este receptor y todas las vías que interactúan con la misma se afectarían de manera diferente por la acción de los anticuerpos que con los iTKs. Además, los patrones farmacocinéticos de ambas moléculas pueden también tener cierta influencia en la eficacia: las vidas medias de los anticuerpos son mucho más prolongadas (vida media para cetuximab: 112 horas vs vida media para erlotinib: 36 horas), la biodisponibilidad para los iTKs es variable, elevada variabilidad interpaciente para la degradación de los iTK como consecuencia de los

---

polimorfismos del citocromo P450, y menor especificidad de los iTKs en relación a cetuximab para el EGFR.<sup>93,94</sup> Debemos también reseñar los mecanismos inmuno-efectores asociados a cetuximab, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo o de complemento. Por tanto, tanto erlotinib como gefitinib deben considerarse de escaso valor en el tratamiento de los pacientes con CECC, a menos que se detecte un biomarcador de sensibilidad a los mismos.

En cuanto a los nuevos iTKs que busquen el bloqueo de otros receptores de la familia EGFR. Se habían concebido esperanzas en los resultados de lapatinib, un inhibidor dual de las tirosin-kinasas del EGFR y de EGFR-2 (HER-2). La idea pasa por bloquear otros receptores más allá de EGFR que pudieran conferir una resistencia primaria a tratamientos confinados al EGFR. Sin embargo, la experiencia con lapatinib también ha sido negativa en esta patología. Lapatinib no obtuvo ninguna respuesta en un estudio fase II en 47 pacientes con enfermedad recurrente, ni en pacientes tratados previamente con anti-EGFR ni en pacientes sin tratamiento previo.<sup>95</sup> Es más, en un estudio que testaba frente a placebo el efecto de lapatinib administrado antes del tratamiento local definitivo no demostró un especial efecto apoptótico de lapatinib sobre el CECC virgen de tratamiento (objetivo principal del estudio). Analizando las 4 respuestas objetivas a lapatinib de este estudio, se observa que en 2 de ellas fueron en pacientes con amplificación del EGFR y otras 2 en pacientes con sobreexpresión de HER-2. Parece pues que lapatinib tiene escasa eficacia en pacientes con CECC, y solamente tendría cierta eficacia en pacientes con expresión de HER-2<sup>96</sup> demostrándose que es un fármaco con menos capacidad de acción dual de la que se creía, siendo más importante su acción bloqueadora de HER-2.

---

Afatinib es el primer inhibidor irreversible pan-Erb (frente a EGFR, ErbB2 y ErbB4) testado en el CECC. En estudios preclínicos demostró que puede tener actividad frente al receptor truncado de EGFR (con actividad constitutiva independiente de ligando) y por tanto responsable potencial de parte de las resistencias primarias a cetuximab.<sup>97</sup> En pacientes resistentes a cisplatino, afatinib demostró una eficacia similar a cetuximab en un estudio fase II randomizado, aunque con una tasa de diarrea grado 3-4 no tolerable (16%).<sup>98</sup> Los nuevos estudios con afatinib en el CECC han reducido la dosis inicial de 50 mg/d a 40 mg/d para evitar la diarrea. Dacomitinib con un espectro de inhibición similar a Afatinib también ha obtenido resultados prometedores en monoterapia en primera línea de enfermedad recurrente.<sup>99</sup>

4.1.6. Y, ¿cuál ha sido el papel de los otros anticuerpos anti-EGFR en la enfermedad recurrente / metastásica?

Panitumumab a diferencia de cetuximab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, siendo el tipo de inmunoglobulina una IgG2. Por tanto, no tiene actividad efectora sobre el sistema inmunitario y no precisa de premedicación ya que las reacciones infusionales del fármaco son muy raras (0,04% frente a 2% con cetuximab). La administración es igualmente intravenosa, pero no precisa de dosis de carga, consigue el estado de equilibrio plasmático tras 3 dosis de 6 mg/kg administrado cada 2 semanas o el mismo tiempo equivalente para las dosis de 2,5 mg/Kg semanal o 9 mg/kg cada 3 semanas.<sup>100</sup> Como se ve existen diferentes pautas de administración de panitumumab y aún desconocemos la que obtiene un mejor balance entre efectos terapéuticos y efectos tóxicos. El desarrollo de panitumumab fue rápidamente dirigido a la primera línea de la enfermedad recurrente/metastásica. El estudio SPECTRUM<sup>101</sup> se diseñó de manera

---

muy parecida al estudio EXTREME. Los pacientes fueron randomizados a recibir 6 ciclos de QT con esquema PF frente al mismo esquema con la adición de panitumumab a la dosis de 9 mg/Kg cada 3 semanas. Cabe destacar como diferencias en relación al estudio EXTREME: limitaron la inclusión a pacientes con performance status 0-1, candidatos a recibir tratamiento con cisplatino (únicamente si aparecían complicaciones durante el tratamiento se permitía el cambio a carboplatino). Además, la fase de mantenimiento con panitumumab en el grupo experimental tras el fin de la QT era optativo. El estudio no alcanzó su objetivo principal, supervivencia global: mediana de supervivencia de 9 meses (IC-95%:8,1–11,2) frente a 11,1 (IC-95%:9,8–12,2); HR: 0,87 (IC-95%:0,73–1,05); p=0,14. Por tanto, es un estudio negativo, a pesar que otros objetivos secundarios como la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta si fueron estadísticamente significativos a favor del grupo tratado con panitumumab.

¿Por qué un estudio tan parecido al estudio EXTREME puede haber dado un resultado negativo? Probablemente se sucedieron una serie de causas que explicarían este resultado:

- Realmente, las poblaciones incluidas en ambos estudios son diferentes. Al seleccionar tanto la inclusión de pacientes (PS 0-1, sólo candidatos a recibir CDDP) comportó que a diferencia del estudio EXTREME la rama control obtuviera unos resultados muy buenos para este tipo de pacientes: tasa de respuestas del 25% (EXTREME: 20%), mediana supervivencia libre de progresión 4,6 meses (EXTREME: 3,3 meses) y mediana de supervivencia de 9 meses (EXTREME: 7,4 meses). La mejora de supervivencia de la rama control (superiores a las previstas en el diseño del estudio) hizo que las diferencias observadas con la rama con panitumumab (a pesar de superar los 11 meses de mediana) no fueran significativas.



- 
- A diferencia del estudio ESTREME, que fue un estudio europeo, SPECTRUM fue mundial con 126 centros en 26 países. Cómo no hubo una estratificación por centro se desconoce si pudo haber desbalances entre las ramas de tratamiento por centro o país. Este dato es muy importante si se tiene en cuenta que existen diferencias marcadas en el tratamiento de soporte y del acceso a segundas líneas de QT entre los diferentes países reclutadores. Además, podrían existir diferencias demográficas o étnicas de eficacia que no se habrían tenido en cuenta.
  - El hecho que la fase de mantenimiento con panitumumab fuera optativo hizo que sólo un tercio de los pacientes en la rama experimental lo acabara recibiendo, frente a dos tercios en el estudio EXTREME. Si como decimos el tratamiento de mantenimiento permite prolongar en el tiempo la respuesta obtenida, este hecho puede haber tenido peso en restar supervivencia al grupo experimental.
  - No se permitía la utilización de la combinación carboplatino/5-FU desde el inicio. Como ya hemos comentado la adición de cetuximab mejora de forma muy significativa la combinación carboplatino/5-FU, mucho más que la mejora obtenida al asociarse a cisplatino. Así pues, no haber incluido pacientes con carboplatino evitó que se observaran estas mayores diferencias entre ramas de tratamiento.
  - Al analizar la toxicidad producida por panitumumab (9 mg/kg/3 semanas) se observa que se dobla la toxicidad cutánea grado 3-4 en relación con el estudio EXTREME. Es probable que esta dosis de panitumumab sea excesivamente tóxica, tal como se ha observado en otros estudios con esta dosis.<sup>91</sup> El exceso de toxicidad de la combinación influye en un menor cumplimiento

---

terapéutico de la rama experimental que puede restar eficacia al tratamiento.

Nimotuzumab es un anticuerpo humanizado desarrollado en la India, que al igual que cetuximab también es IgG1, pero a diferencia de cetuximab y panitumumab no produce toxicidad severa en las localizaciones propias de estos anticuerpos: cutánea, renal y mucosa gastrointestinal. La afinidad de cetuximab y panitumumab por el receptor sería mucho mayor que con nimotuzumab, ya que en contraste con los otros anticuerpos, nimotuzumab requiere una unión bivalente con el receptor (por ejemplo, unirse con ambos brazos del anticuerpo a dos dianas simultáneamente) para conseguir una unión estable con la superficie celular, lo que provoca que nimotuzumab tenga mayor selectividad para aquellos tejidos expresan niveles moderados o altos de EGFR (donde tendría una mayor internalización).<sup>102</sup> Este hecho explicaría el diferente patrón de toxicidad, sin reducir su eficacia terapéutica.<sup>103</sup> En los tejidos no tumorales nimotuzumab tendría una menor internalización y por tanto explicaría la menor toxicidad. Se han reportado resultados de un estudio fase II realizado en la India con muy pocos pacientes incluidos con enfermedad localmente avanzada, asociado a RT o QT+RT.<sup>104</sup> Se confirma la escasa toxicidad cutánea del anticuerpo.

Zalutumumab, otro anticuerpo humanizado IgG1, se comparó en segunda línea de tratamiento en pacientes refractarios a cisplatino.<sup>105</sup> Es un estudio randomizado fase III con inclusión 2:1, que compara en este grupo de pacientes Zalutumumab versus tratamiento de soporte (permitía utilizar metotrexate a las dosis clásicas en este grupo y de hecho el 78% de pacientes lo recibieron), con lo que en realidad la comparación es prácticamente el anticuerpo vs metotrexate en segunda línea. Un dato interesante del estudio es que los pacientes recibían zalutumumab a dosis crecientes según el grado de toxicidad cutánea

---

observada durante el tratamiento. El objetivo principal del estudio era la supervivencia global, y aunque ésta fue superior en la rama de zalutumumab (mediana de 6,7 meses frente a 5,2 meses), las diferencias no fueron significativas (hazard ratio: 0.77, IC-95%: 0.57-1.05; p=0.0648). La tasa de respuesta fue sólo del 6% (en una población de pacientes donde cetuximab había dado 13% respuestas,<sup>55</sup> aunque sí una proporción elevada de pacientes (42%) consiguió estabilizar su enfermedad. Aunque un objetivo secundario del estudio como la supervivencia libre de progresión fue estadísticamente significativa, no parece tener relevancia clínica (ganancia sólo de 1,5 semanas). El patrón de toxicidad fue parecido al de cetuximab en monoterapia.

Con la intención de superar los resultados de cetuximab se están diseñando mezclas de anticuerpos que bloqueen diferentes epítopes del dominio externo del EGFR. Sym004 es la mezcla de 2 anticuerpos quiméricos IgG1 con esta función.<sup>106</sup> Los 2 anticuerpos se han manufacturado de forma individual, para después ser formulados como un solo fármaco. Parte de este aumento de eficacia vendría dado por la facilidad de esta combinación de ligar receptores vecinos y facilitar de esta manera la internalización del receptor y por tanto su eliminación. Esto se traduciría en una inhibición más efectiva de los eventos celulares mediados por la señal EGFR, mayor capacidad para eliminar las resistencias adquiridas a los anti-EGFR causadas por: incremento producción ligando, interacción del EGFR con otros miembros de la familia ErbB o con otros sistemas de receptores.<sup>107</sup> En ASCO de 2013 se presentó un estudio piloto fase II con este fármaco en pacientes previamente ya tratados para una enfermedad recurrente/metastásica y que se encuentran en progresión. Los pacientes recibieron tratamiento con Sym004 a la dosis de 12 mg/kg cada semana hasta detectarse la progresión o toxicidad no aceptable. El objetivo principal del estudio es la tasa de SLP a las 24 semanas, que se evaluaba de forma centralizada.

---

No se obtuvieron respuestas objetivas en los pacientes incluidos y la SLP fue de 82 días y aunque ha superado los resultados del mismo autor con Zalutumumab<sup>105</sup> en segunda línea, no es exactamente la misma población de pacientes la incluida en este estudio. En resumen, el desarrollo actual de Sym004 se encamina a la segunda línea de tratamiento al fallo de EXTREME, cuando habiéndose demostrado un anticuerpo más potente que cetuximab en los estudios preclínicos, el desarrollo lógico parecería la comparación directa de ambos anticuerpos en primera línea.

#### 4.1.7. ¿Por qué los biomarcadores relacionados con EGFR no han sido efectivos en predecir la respuesta a estos fármacos?

Como hemos expresado en la introducción, EGFR se expresa en el 90-100% de los CECC. Además, la sobreexpresión del receptor parece ser un marcador precoz de carcinogénesis,<sup>37</sup> y los altos niveles de expresión en el tumor se correlacionaban con un peor pronóstico.<sup>38,39</sup> La elevación del número de copias del EGFR es un evento que ocurre en el desarrollo de esta enfermedad y podría ser un indicador de mal pronóstico.<sup>108,109</sup> Por tanto cuando iniciamos los tratamientos con cetuximab nos parecía claro que medir el número de copias del EGFR podría ser un marcador predictivo de eficacia que nos sirviera para poder indicar el tratamiento con cetuximab a los pacientes con probabilidad de beneficiarse. Disponer de un parámetro molecular predictivo de respuesta nos serviría para seleccionar los pacientes con posibilidad de respuesta al tratamiento, o en contrapartida evitar administrar tratamientos a pacientes que no tuvieran posibilidad de responder. El incremento del número de copias de un gen, en nuestro caso EGFR, indicaría que un tumor es altamente dependiente de ese gen amplificado para continuar con la proliferación y la supervivencia celular<sup>110</sup> y por tanto ese tumor

---

sería particularmente sensible al bloqueo del producto de este gen (el receptor de EGF), tal como sucede con la amplificación del gen Her2 en cáncer de mama o cáncer gástrico y la especial sensibilidad a herceptin.

En el estudio EXTREME se realizó un análisis retrospectivo en las muestras de tejido recogidas durante la randomización para determinar mediante el método FISH el estado del número de copias del EGFR en el tumor. Se pudieron evaluar muestras tisulares del 71% de los pacientes incluidos, siendo el número de muestras disponibles en cada rama del estudio parecidas. Este porcentaje de muestras analizadas es uno de los mayores nunca realizado en un estudio fase III y por tanto sus resultados deben ser considerados como robustos. El análisis demostró que este parámetro no es un factor predictivo de la eficacia (se valoró supervivencia, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta) de cetuximab asociado a QMT. Es decir, el número de copias del gen EGFR no influye en los parámetros de eficacia de los pacientes que recibieron cetuximab. Este hecho, puede ser parcialmente explicado por los mecanismos inmuno-efectores de los anticuerpos. Este mecanismo no se da para los iTK, pero además es diferente para cada tipo de anticuerpo, ya que depende de la interacción del fragmento Fc con los receptores Fcγ de los macrófagos y células natural-killer. Los polimorfismos del fragmento Fcγ explicarían la variabilidad de eficacia de los diferentes anticuerpos monoclonales.<sup>111</sup> Recientemente se ha demostrado que el polimorfismo FcγRIIIa no predice la respuesta a cetuximab pero es necesario para la interacción células dendríticas-células natural killer y la presentación cruzada inducida por el anticuerpo. Las células T específicas para el EGFR en pacientes con CECC tratados con cetuximab podrían contribuir a su respuesta clínica.<sup>112</sup> Por tanto, cada vez se implica más la respuesta inmune inducida por el anticuerpo en relación a la posible eficacia del mismo en cada paciente.

---

En cáncer de colon se conoce la utilidad de utilizar una proteína de la cascada de señales del EGFR como es K-ras como biomarcador que permite determinar que pacientes se benefician y cuáles no de la adición de cetuximab al tratamiento. Los pacientes que expresan el genotipo K-ras no mutado se benefician de la adición de un inhibidor EGFR al tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, los pacientes que expresan el genotipo K-ras mutado no se beneficiarían.<sup>113,114</sup> No se ha investigado la influencia del estado mutacional del K-ras en CECC, sin embargo la mutación de K-ras en esta patología es rara (inferior al 5%),<sup>115</sup> y por tanto no se recomienda su determinación antes de la indicación de un tratamiento con cetuximab en CECC.

#### 4.2. Enfermedad localmente avanzada.

##### 4.2.1. ¿Cómo mejorar los resultados del tratamiento con radioterapia más cetuximab?

El estudio Bonner60 comportó la demostración que un tratamiento antidiario era capaz de potenciar el efecto de la RT y por tanto tenía una traducción en la eficacia clínica. Los pacientes tratados con RT y Cetuximab (bioradioterapia) obtenían un incremento del 10% de supervivencia global que se mantenía incluso a los 5 años.<sup>51</sup> Este incremento de eficacia conseguido con un fármaco biológico es similar al conseguido con la adición de QT a la RT, incluido el régimen de RT + cisplatino concomitante (tratamiento considerado estándar en la actualidad), siempre desde la comparación indirecta ya que no existen estudios comparativos entre radio-quimioterapia y bio-radioterapia. La gran diferencia está en el perfil de toxicidad, todos los estudios con RT-QT incrementaron la toxicidad aguda,<sup>11-18</sup> mientras que el estudio de Bonner y col.<sup>60</sup> este incremento no tiene significación estadística. Parece ser que la toxicidad crónica también sería mayor en pacientes tratados

---

con QT en relación a cetuximab.<sup>20</sup> En base a estos datos de tolerabilidad del fármaco y ante la evidencia que los efectos antitumorales de la RT se mantienen tras unas semanas de la finalización del tratamiento, nos pareció que era factible estudiar el mantenimiento de cetuximab tras un tratamiento de siete semanas de bioRT.

Había otras opciones de intentar mejorar la combinación de Bonner: utilizando QT de inducción, con o sin cetuximab<sup>116</sup> o añadiendo QT a la bio-RT.<sup>90,91</sup> Nos decantamos por explorar el tratamiento adyuvante ya que contábamos con nuestros propios resultados preclínicos, simulando un tratamiento de mantenimiento con cetuximab en tumores altamente dependientes de EGFR.<sup>117</sup> El estudio consistió en tratar en cultivo la línea celular de carcinoma epidermoide humano A431, que sobreexpresa EGFR, con RT fraccionada + cetuximab. Las células supervivientes al tratamiento (enfermedad residual microscópica) se inyectaron subcutáneamente a ratoncitos atímicos. El primer resultado fue observar un fenotipo tumoral más agresivo en esta enfermedad residual microscópica tras un tratamiento con RT: elevada tasa de crecimiento, elevado índice Ki-67 y mayor angiogénesis que los tumores control no irradiados. Este fenotipo se asoció con una activación de ERK-1/2 (señal extracelular relacionada con la kinasa), de Akt, una superior transcripción de EGFR y TGF- $\alpha$ , e incremento de la secreción de VEGF, todos ellos capaces de ser inhibidos por cetuximab. Los animales con los tumores xenoimplantados fueron randomizados a recibir o no cetuximab adyuvante (rememorando un tratamiento de mantenimiento). Los que recibieron cetuximab tuvieron un importante impacto negativo sobre el crecimiento tumoral y también se experimentó una reducción de la agresividad tumoral: menor índice ki-67 y menor angiogénesis. El tratamiento con cetuximab in vivo inhibió el crecimiento de los xenoimplantes tumorales, sin ninguna evidencia que la respuesta inmune

---

tuviera un papel relevante en nuestro modelo. Por tanto, contábamos con una evidencia preclínica que daba soporte al estudio clínico.

Así pues, nuestra opción pasaba por apostar por la baja toxicidad de cetuximab en monoterapia (teníamos ya la experiencia de la utilización de cetuximab en mantenimiento del estudio EXTREME<sup>58</sup>, donde se puede mantener cetuximab en monoterapia durante meses con una alta tasa de cumplimiento)<sup>118</sup> e investigar la opción de mantener tratamiento con cetuximab durante 12 semanas tras el fin del tratamiento con RT. La elección de 12 semanas se escogió por el tiempo máximo que debe pasar desde que finaliza la RT y la evaluación clínica y radiológica de la respuesta obtenida. Diseñamos un estudio piloto ya que no había datos previos en la literatura usando cetuximab de mantenimiento y añadimos al estudio una rama control (idéntica al estudio de Bonner), que es con la que queríamos comparar, para evitar los sesgos de selección, propios de la mejoría de la técnica de RT con el tiempo y de las características del paciente escogido.

Nos centramos exclusivamente en los tumores de orofaringe para conseguir unos resultados lo más homogéneos posibles, pero también porque en el análisis de eficacia por localización tumoral del estudio de Bonner y col.<sup>60</sup> la orofaringe parecía ser la sublocalización que más se beneficiaba del tratamiento concomitante con cetuximab (mediana de supervivencia global de 20 meses con RT sola frente a >66 meses con bioRT). La elección del tipo de RT (acelerada con boost concomitante) nos pareció la más efectiva en asociación a cetuximab (mediana de supervivencia global de 31 meses con RT convencional frente a >66 meses).<sup>60</sup>

4.2.2. ¿Es cetuximab un fármaco que pueda utilizarse en el tratamiento complementario tras la radioterapia?



---

Nuestro estudio demostró que 12 semanas adicionales de cetuximab es un tratamiento posible (más del 75% de los pacientes recibieron un mínimo de 10 semanas de tratamiento adyuvante). Como se esperaba, la principal toxicidad también en esta fase del estudio era la toxicidad cutánea. La experiencia previa con cetuximab de mantenimiento en la enfermedad recurrente/metastásica sirvió para poder manejar esta toxicidad cutánea exclusivamente con tratamientos tópicos. Además, la hipomagnesemia ya no comporta problemas si se realiza la monitorización y suplementación adecuada de magnesio. Y lo más importante, las principales toxicidades del tratamiento concomitante (mucositis, odino-disfagia y radiodermatitis) no se afectaron por la adición del tratamiento complementario. Estos datos postulan la utilización de cetuximab en combinación con otros fármacos en ensayos clínicos futuros. El único efecto adverso que se incrementó de forma clara durante la fase de mantenimiento fueron los episodios neumónicos (6,5% vs 0), que se correlacionan también con el hallazgo del 5% de episodios de sepsis en pacientes tratados con la combinación de QT y cetuximab en el estudio EXTREME, y que se podría explicar por una alteración de la respuesta inmune de estos pacientes que acaban también de recibir RT sobre la parte anatómica que antecede al árbol respiratorio facilitando las posibles microaspiraciones.

#### 4.2.3. El estudio con cetuximab adyuvante, ¿es un estudio positivo?

El objetivo principal del estudio fue alcanzado, ya que observamos un incremento del control loco-regional a 1 año que era del 12% en la rama con adyuvancia (59% vs 47% de los pacientes que no recibieron tratamiento complementario adicional). También observamos que la tasa de respuesta y, sobretodo, la tasa de respuestas completas eran también

---

superiores en la rama de adyuvancia, lo que además comportaba reducir la necesidad de un rescate ganglionar cervical tras el tratamiento radical. Desde este punto de vista podemos decir que el estudio es positivo. Sin embargo, al escoger el parámetro de eficacia elegimos uno propio de los estudios con tratamiento concomitante, donde habitualmente las diferencias de control locoregional al año, se mantienen en el tiempo y acaban siendo un preludio de que el tratamiento impactará sobre la supervivencia.

Sin embargo, se produjo una caída del control loco-regional entre el primer y el segundo año (control locoregional del 44% en las 2 ramas de tratamiento), que se mantiene idéntico a los 3 años (38% vs 37%). Por tanto, tal como nos decía nuestro estudio preclínico, cetuximab de mantenimiento es capaz de bloquear el fenotipo agresivo de la enfermedad mínima residual tras la RT, que se nos manifiesta con más pacientes en remisión completa tras el tratamiento, menor necesidad de rescate ganglionar y mejor control loco-regional al primer año, pero este bloqueo de cetuximab no es suficiente para eliminar esta enfermedad residual, que finalmente acaba reactivándose y nos iguala las curvas de control loco-regional a partir del segundo año. Analizando las curvas de supervivencia global, también observamos como las dos curvas se igualan a partir del tercer año. Por tanto, podemos decir que cetuximab puede ser útil en el tratamiento adyuvante, pero no suficiente por si solo (al menos durante 12 semanas) para poder impactar sobre el control loco-regional y la supervivencia.

4.2.4. ¿Cómo podríamos por tanto obtener un tratamiento adyuvante eficaz tras RT + cetuximab?

Sabemos ahora que la enfermedad mínima residual tras un tratamiento radical con RT y cetuximab es muy agresiva y que no es suficiente

---

añadir 12 semanas de cetuximab para controlarla. Una alternativa a estudiar podría ser prolongar el tratamiento con cetuximab hasta 6 ó 12 meses. Por otro lado, para eliminar una enfermedad residual agresiva parece que deberíamos considerar fármacos con actividad citotóxica, como los taxanos. En CECC, los taxanos se han mostrado activos como QT de inducción en la enfermedad localmente avanzada<sup>27-29</sup> y en la enfermedad recurrente/metastásica<sup>34</sup>. En la enfermedad recurrente/metastásica la administración de taxol semanal es activa y bien tolerada en pacientes que ya han recibido platino en primera línea,<sup>119</sup> y la combinación semanal de taxol y cetuximab<sup>69</sup> es muy activa y con efectos secundarios tolerables y fácilmente manejables. Esta última combinación podría ser de interés en el tratamiento adyuvante, buscando el efecto aditivo de taxanos y cetuximab para intentar destruir la agresividad de esta enfermedad residual, pudiendo tener un perfil de toxicidad aceptable tras un tratamiento radical con RT.

#### 4.2.5. Estudio de biomarcadores en el estudio de adyuvancia.

Ya que contábamos con una población homogénea, cáncer de orofaringe, diseñamos un estudio de biomarcadores que nos pudiera ofrecer alguna pista en relación a poder prever la eficacia de cetuximab. Determinamos la positividad de EGFR, el número de copias del gen por FISH, mutaciones PI3K, mutaciones bRAF, expresión de PTEN y activación de p-AKT y MAPK. Al conocer el valor pronóstico de los tumores de orofaringe relacionados con el HPV, añadimos de forma retrospectiva la determinación del HPV. Analizamos muestras de 29 pacientes en cada rama de tratamiento (64% de los pacientes incluidos) pero fuimos incapaces de identificar ningún subgrupo pronóstico o predictivo dada la escasa muestra que disponíamos. Cabe destacar la escasa positividad que tuvimos por ejemplo en mutaciones de PI3K (12%), bRAF (ningún paciente) o nula o baja expresión de PTEN (14%).

---

Sólo un 3% de los tumores estudiados se relacionaron con el HPV. Probablemente nuestro estudio se realizó en un momento de baja positividad en nuestro país (primera década del siglo XXI) y esto explica estos resultados tan bajos, sobre todo con las cifras que estamos observando en nuestro propio centro en esta segunda década (12% de positividad) y con una tendencia clara al incremento. Este hecho nos está indicando que los tumores de los pacientes incluidos en nuestro estudio eran fundamentalmente relacionados con el tabaco/alcohol.

---

## 5. CONCLUSIONES:

- En comparación con el esquema de platino/fluorouracilo, la misma combinación con cetuximab mejora de forma significativa la supervivencia global en primera línea de la enfermedad recurrente/metastásica.
- Todos los demás parámetros de eficacia (supervivencia libre de progresión, mejor respuesta global, control de la enfermedad y tiempo al fallo terapéutico) también favorecieron a la combinación con cetuximab.
- EXTREME añade las toxicidades propias de cetuximab: cutánea, infusionales e hipomagnesisemia. Además, existe un 5% de sepsis en los pacientes con la combinación que no se dan en el grupo de QT sola.
- La adición de cetuximab a la QT con platino/fluorouracilo no afecta de forma adversa la calidad de vida de los pacientes con enfermedad recurrente/metastásica. Además, mejoran algunos de los síntomas asociados al CECC (como el dolor o la deglución), por lo que le dan más relevancia a la combinación en una fase de la enfermedad donde el control sintomático es fundamental.
- El número de copias del EGFR tumoral no es un biomarcador predictivo de la eficacia de la combinación de cetuximab, platino y FU en primera línea de la enfermedad recurrente/metastásica. Por tanto, el análisis de este parámetro antes del inicio de un tratamiento no aportará ninguna información relevante al clínico. Por tanto, también podemos decir que el beneficio asociado a la combinación de quimioterapia y cetuximab es independiente del número de copias del EGFR.
- Doce semanas de tratamiento adyuvante con cetuximab tras un tratamiento radical con RT + cetuximab es posible y seguro, y

---

mejora el control de la enfermedad al final del tratamiento, y el control loco-regional al primer año. No obstante, el bloqueo en solitario del EGFR durante 12 semanas no es suficiente para eliminar la enfermedad mínima residual tras el tratamiento radical y por tanto no es capaz de mantener ese mayor control en el tiempo, con un incremento de recidivas loco-regionales en el segundo año de seguimiento, y ningún impacto sobre la supervivencia.

---

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Forastiere AA, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345(26):1890-900.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, y col. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6): 1374-403.
3. GLOBOCAN 2012 Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Descriptive Epidemiology Group of International Agency for Research on Cancer (IARC). [http://globocan.iarc.fr/Pages/summary\\_table\\_site\\_sel.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx)
4. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). National Cancer Institute; oral cavity and pharynx cancer data base SEER-2001.
5. Chatuverdi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, y col. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4294-301.
6. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, y col. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328:184-94.
7. Fakir C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006; 24:2606-11.
8. Ang KK, Harris J, Wheeler R, y col. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:24-35.
9. Khuri FR, Kim ES, Lee JJ, y col. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on secondary primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoic, chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10:823-9.

- 
10. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000;355:949–55.
  11. Brizel DM, Albers MA, Fisher SR y col. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338:1798-804.
  12. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, y col. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16:1318-24.
  13. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, y col. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. A prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:1458-64.
  14. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, y col. Randomized study comparing radiation alone versus radiotherapy with concomitant chemotherapy in stages III and IV oropharynx carcinoma. Preliminary results of the 94.01 study from the French group of radiation oncology for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2081-6.
  15. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, y col. 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* 2003; 21:92-8.
  16. Huguenin P, Beer KT, Allal A, y col. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:4665-73.



- 
17. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, y col. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-52.
  18. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, y col. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350:1937-44.
  19. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, y col. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10:1956-62.
  20. Taberna M, Hierro C, Díez M, y col. Late toxicity after radical treatment for locally advanced head-and-neck carcinomas. *J Eur Soc Radiother Oncol* 2013; 106(Suppl 1):S34:PO-081.
  21. Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, y col. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: A 9-year, 337 patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol* 2004; 15:1179-86.
  22. Fortin A, Albert M, Eric V, Josee A. Histologic grade as an independent predictor of distant metastases in head and neck cancers. *Proc ASCO* 2000; 19:411a(A1647).
  23. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2003; 21:631-7.
  24. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Shanker PG, y col. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer. Phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310-7.

- 
25. Weaver A, Fleming S, Vandenberg H, y col. Cisplatin and 5-fluorouracil as initial therapy in advanced epidermoid cancers of the head and neck. *Head Neck Surg* 1982;4:370-3.
  26. Schrijvers D, Vermorken JB. Role of taxoids in head and neck cancer. *Oncologist* 2000; 5:199-206.
  27. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, y col. Cisplatin,Fluorouracil and Docetaxel in unresectable Head and Neck cancer. Phase III trial EORTC 24971/ TAX 323. *N Eng J Med* 2007; 357:1695-704.
  28. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, y col. Cisplatin and Fluorouracil alone or with Docetaxel in head and neck cancer. TAX 324 Study Group. *N Eng J Med* 2007: 357:1705-25.
  29. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, y col. Phase III study comparing Cisplatin plus Fluorouracil to Paclitaxel, Cisplatin, and Fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636-45.
  30. Pointreau Y, Garuad P, Chapet S, y col. Randomized trial of induction chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil with or without Docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:498-506.
  31. Jacobs C, Lyman G, Vélez-García E y col. 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; 10:257-63.
  32. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE y col. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1245-51.

- 
33. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, y col. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 1994; 5:521-6.
  34. Gibson MK, Li Y, Murphy B, y col. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:3562-7.
  35. Leon X, Hitt R, Constela M, y col. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol* 2005; 17:418-24.
  36. Ang KK, Andratschke NH, Milas L, y col. Epidermal growth factor receptor and response of head and neck carcinoma to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:959-65.
  37. Grandis J, Melhem M, Gooding W, y col. Levels of TGF-alfa and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst*; 1998;90:824-32.
  38. Maurizi M, Almadori G, Ferrandina G y col. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 74:1253-7.
  39. Ang KK, Berkey BA, Tu X, y col. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62:7350-6.
  40. Balaban N, Moni J, Shanon M, Dang L, Murphy E y Goldkorn T. The effect of ionizing radiation on signal transduction: antibodies to EGF

- 
- receptor sensitize A431 cells to radiation. *Biochem Biophys Acta*, 1996; 1314:147-56.
41. Wu X, Fan Z, Masui H, y col. Apoptosis induced by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in a human colorectal carcinoma cell line and its delay by insulin. *J Clin Invest* 1995; 1897-905.
  42. Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L, Mason K, Ang KK, y Milas L. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Research* 1999; 5:437-43.
  43. Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response following epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2166-74.
  44. Milas L, Mason K, Hunter N, y col. *In vivo* enhancement of tumor radioresponse by C225 anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Clin. Cancer Res.*, 2000; 6:701-8.
  45. Harari PM, Huang SM. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: combining EGFR blockade with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:427-33.
  46. Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, y col. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res* 1995;1:1311-18.
  47. Mesia R, Vilajosana E, Lozano A, Esteller L, Vázquez S. Management of cutaneous toxicity and radiation dermatitis in patients with squamous cancer of the head and neck undergoing concurrent treatment with cetuximab and radiotherapy. *J Cancer Sci Ther* 2009; 1 (1): 28-33. ([www.omicsonline.org](http://www.omicsonline.org); JCST/Vol.1 Issue 1).

- 
48. Bernier J, Russi EG, Homey B, y col. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22:2191-200.
  49. Pérez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol*. 2005; 23:5235-46.
  50. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, y col. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-45.
  51. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, y col. 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; 11:21-8.
  52. Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R, y col. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. *Clin.Cancer Res*. 2001; 7:1204–13.
  53. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, y col. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23:5578–87.
  54. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, y col. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody Cetuximab in combination with platinum based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and Neck. *J Clin Oncol* 2005; 23:5568-77.
  55. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski, y col. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and

- 
- toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:2171-7.
56. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III Randomized Trial of Cisplatin Plus Placebo Compared With Cisplatin Plus Cetuximab in Metastatic/Recurrent Head and Neck Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:8646-54.
  57. Bourhis J, Rivera F, Mesia R, y col. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24:2866-72.
  58. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, y col. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-27.
  59. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, y col. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3234-43.
  60. Bonner JA, Harari PM, Giralt J y col. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New Eng J Med* 2006; 354:567-78.
  61. Bourhis J, Etessami A, Wilbault P y col. Altered fractionated radiotherapy in the management of head and neck carcinomas: advantages and limitations. *Curr Opin Oncol* 2004; 16:215-9.
  62. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, y col. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation therapy for head and neck squamous cell

- 
- carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 487-96.
63. Mesia R, Rueda A, Vera R, y col. Adjuvant therapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx: results from a randomized, phase II prospective trial. *Ann Oncol* 2013; 24:448-53.
  64. Mesia R, Pastor M, Grau JJ, del Barco. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) 2013. *Clin Transl Oncol* 2013; 15:1018-24.
  65. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS - ESMO - ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; Suppl 5:v184-6.
  66. NCCN clinical practical guidelines in Oncology (NCCN guidelines®). Head and neck Cancers. Version 2. 2013. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
  67. De Andres L, Brunet J, López-Pousa A, y col. 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; 13:1493-500.
  68. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, y col. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEX) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Final results of phase II trial GORTEC 2008-03. *J Clin Oncol* 2012; 30; Issue 15\_S:5505.
  69. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JÁ, Cruz-Hernández JJ. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent

- 
- and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2012; 23:1016-22.
70. Constenla DO, Hill ME, A'Hern RP, y col. Chemotherapy for symptom control in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1997; 8:445-9.
  71. Mesia R, Rivera F, Kawecki A, y col. Quality of life patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab firsts line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2010; 21:1967-73.
  72. Schrag D, Cheng KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1221-4.
  73. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: systematic review and pooled análisis of randomized studies. *Expert Opin Drug Saf* 2012; Suppl 1:S9-19.
  74. Cao Y, Liao c, Tan A, Gao F. Meta-analysis of incidente and risk of hypomagnesemia with cetuximab for advanced cancer. *Chemotherapy* 2010; 56:459-65.
  75. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, y col. EORTC ALQ-C30 Scoring Manual. Brussels, Belgium: EORTC 1999.
  76. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, y col. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.9) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC quality of life group. *Eur J Cancer* 2000; 36:1796-807.
  77. Grignon LM, Jameson MJ, Karnell LH, y col. General health measures and long-term survival in patients with head and neck cáncer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:471-6.



- 
78. Karvonen-Gutierrez CA, Ronis DL, Fowler KE, y col. Quality of life scores predict survival among patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2754-60.
  79. Solomon B, Hagekyriakou J, Trivett MK, Stacker SA, McArthur GA, Cullinane C. EGFR blockade with ZD1839 ("Iressa") potentiates the antitumor effects of single and multiple fractions of ionizing radiation in human A431 squamous cell carcinoma. Epidermal growth factor receptor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:713-23.
  80. Grünwald V, Hidalgo M. Development of the epidermal growth factor receptor inhibitor OSI-774. *Semin Oncol* 2003; 30(Suppl 6):23-31.
  81. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, y col. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2003; 21:1980-7.
  82. Cohen EE, Kane MA, List MA, y col. Phase II trial of gefitinib 250 mg daily in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2005; 11:8418-24.
  83. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo M, Agarwala SS, Siu LL. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004; 22:77-85.
  84. Smilek P, Neuwirthova J, Jarkovsky J, y col. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression and mutations in the EGFR signaling pathway in correlation with anti-EGFR therapy in head and neck squamous cell carcinomas. *Neoplasma* 2012; 59:508-15.
  85. Siu LL, Soulieres D, Chen EX, y col. Phase I/II trial of erlotinib and cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a Princess Margaret Hospital phase

- 
- II consortium and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:2178-83.
86. Kim ES, Kies M, Sabichi A, y col. Phase II study of combination cisplatin, docetaxel and erlotinib in patients with metastatic/recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2005; 23: Issue 16S: 5546.
  87. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, y col. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009; 27:1864-71.
  88. Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, y col. Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:1405-14.
  89. Martins RG, Parvathaneni U, Bauman JE, y col. Cisplatin and radiotherapy with or without erlotinib in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase II trial. *J Clin oncol* 2013; 31:1415-21.
  90. Ang KK, Zhang QE, Rosenthal DI, y col. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC). *J Clin Oncol* 2011; 29:360s (suppl 15; abstr 5500).
  91. Mesía R, Henke M, Fortin A, y col. A Phase 2, randomized trial (CONCERT-1) of chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Lancet Oncol* 2014 (en prensa).
  92. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, y col. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350:2129-39.

- 
93. Dancey J, Sausville EA. Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003; 2:296-313.
  94. Huang S, Amstrong EA, Benavente S, y col. Dual-agent molecular-targeting of the epidermal growth factor receptor (EGFR): combining anti-EGFR antibody with tiroxine kinase inhibitor. *Cancer Res* 2004; 64:5355-62.
  95. de Souza JA, Davis DW, Zhang Y, y col. A phase II study of lapatinib in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2012;18:2336-43.
  96. Del Campo JM, Hitt R, Sebastian P, y col. Effects of lapatinib monotherapy: results of a randomised phase II study in therapy-naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 2011;105:618-27.
  97. Tinhofer I, Klinghammer KF, Weichert W, y col. Interference of amphiregulin and EGFRVIII expression with outcome of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck(SCCHN) receiving cetuximab-docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 2011; 29:15-S:5508.
  98. Seiwert TY, Fayette J, del Campo J, y col. Updated results of a randomized, open label phase II study exploring BIBW 2992 versus cetuximab in patients with platinum-refractory metastatic/recurrent head and neck cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:8-S:1010.
  99. Abdul Razak AR, Soulières D, Laurie SA, y col. A phase II trial of dacomitinib, an oral pan-human EGF receptor (HER) inhibitor, as first-line treatment in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2013; 24:761-9.
  100. Foon KA, Yang XD, Weiner LM, y col. Preclinical and clinical evaluations of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:984-90.

- 
101. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, y col. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase III randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:697-710.
  102. Garrido G, Tikhomirov IA, Rabasa A, y col. Bivalent binding by intermediate affinity of nimotuzumab: a contribution to explain antibody clinical profile. *Cancer Biol Ther* 2011;11:373-82.
  103. Allan D. Nimotuzumab: evidence of clinical benefit without rash. *Oncologist* 2005; 10:760-1.
  104. Basavaraj C, Sierra P, Shivu J, Melarkode R, y col. Nimotuzumab with chemoradiation confers a survival advantage in treatment-naïve head and neck tumors over expressing EGFR. *Cancer Biol Ther* 2010; 10:673-81.
  105. Machiels JP, Subramanian S, Ruzsa A, y col. Zalutumumab plus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:333-43.
  106. Koefoed K, Steinaa L, Nielsen J, y col. Rational identification of an optimal antibody mixture for targeting the epidermal growth factor receptor. *mAbs* 2011; 3:584-95.
  107. Machiels JP, Specenier P, Kraub J, y col. Sym004, a novel strategy with an antibody mixture, in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck progressing after anti-EGFR monoclonal antibody therapy: a proof of concept study. *J Clin Oncol* 2013; 31, Issue 15-S:6002.
  108. Cheng CH, Ely K, McGavran L, y col. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis

- 
- in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:4170-6.
109. Teman S, Kawaguchi H, El-Naggar Ak, y col. Epidermal growth factor receptor copy number alterations correlate with poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2164-70.
110. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res* 2008; 68:3077-80
111. Carter P. improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nature reviews Cancer* 2001; 1:118-29.
112. Srivastava RM, Lee SC, Andrade Filho PA, et al. Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 2013; 19:1858-72.
113. Amado RG, Wolf M, Peeters M, y col. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1626–34.
114. Karapetis CS, Khambata–Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757-65.
115. Kiaris H, Spandidos DA, Jones AS, Vaughan ED, Field JK. Mutations, expression and genomic instability of the H-ras proto-oncogene in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer* 1995; 72:123-8.
116. Mesía R, Vázquez S, Grau JJ, A single arm phase II trial to evaluate the combination of cetuximab plus taxotere, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) as induction chemotherapy in patients with unresectable SCCHN. *J Clin Oncol* 2009; 27,15-S:6015.

- 
117. Pueyo G, Mesía R, Figueras A, et al. Cetuximab may inhibit tumor growth and angiogenesis induced by ionizing radiation: a preclinical rationale for maintenance treatment after radiotherapy. *Oncologist* 2010; 15:976-86.
118. Vermorken J, Remenar E, Hitt R, y col. Platinum-based chemotherapy (CT) plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer (R/MSCHN): 5-year follow-up data for the EXTREME trial. *ProcASCO-2014*.
119. Grau JJ, Caballero M, Verger e, et al. Weekly paclitaxel for platinum-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009; 129:1294-9.

## ORIGINAL ARTICLE

# Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer

Jan B. Vermorken, M.D., Ph.D., Ricard Mesia, M.D., Fernando Rivera, M.D., Ph.D., Eva Remenar, M.D., Andrzej Kawecki, M.D., Ph.D., Sylvie Rottey, M.D., Ph.D., Jozsef Erfan, M.D., Dmytro Zabolotnyy, M.D., Ph.D., Heinz-Roland Kienzer, M.D., Didier Cupissol, M.D., Frederic Peyrade, M.D., Marco Benasso, M.D., Ihor Vynnychenko, M.D., Ph.D., Dominique De Raucourt, M.D., Carsten Bokemeyer, M.D., Armin Schueler, M.S., Nadia Amellal, M.D., and Ricardo Hitt, M.D., Ph.D.

## ABSTRACT

**BACKGROUND**

Cetuximab is effective in platinum-resistant recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck. We investigated the efficacy of cetuximab plus platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck.

**METHODS**

We randomly assigned 220 of 442 eligible patients with untreated recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck to receive cisplatin (at a dose of 100 mg per square meter of body-surface area on day 1) or carboplatin (at an area under the curve of 5 mg per milliliter per minute, as a 1-hour intravenous infusion on day 1) plus fluorouracil (at a dose of 1000 mg per square meter per day for 4 days) every 3 weeks for a maximum of 6 cycles and 222 patients to receive the same chemotherapy plus cetuximab (at a dose of 400 mg per square meter initially, as a 2-hour intravenous infusion, then 250 mg per square meter, as a 1-hour intravenous infusion per week) for a maximum of 6 cycles. Patients with stable disease who received chemotherapy plus cetuximab continued to receive cetuximab until disease progression or unacceptable toxic effects, whichever occurred first.

**RESULTS**

Adding cetuximab to platinum-based chemotherapy with fluorouracil (platinum-fluorouracil) significantly prolonged the median overall survival from 7.4 months in the chemotherapy-alone group to 10.1 months in the group that received chemotherapy plus cetuximab (hazard ratio for death, 0.80; 95% confidence interval, 0.64 to 0.99;  $P=0.04$ ). The addition of cetuximab prolonged the median progression-free survival time from 3.3 to 5.6 months (hazard ratio for progression, 0.54;  $P<0.001$ ) and increased the response rate from 20% to 36% ( $P<0.001$ ). The most common grade 3 or 4 adverse events in the chemotherapy-alone and cetuximab groups were anemia (19% and 13%, respectively), neutropenia (23% and 22%), and thrombocytopenia (11% in both groups). Sepsis occurred in 9 patients in the cetuximab group and in 1 patient in the chemotherapy-alone group ( $P=0.02$ ). Of 219 patients receiving cetuximab, 9% had grade 3 skin reactions and 3% had grade 3 or 4 infusion-related reactions. There were no cetuximab-related deaths.

**CONCLUSIONS**

As compared with platinum-based chemotherapy plus fluorouracil alone, cetuximab plus platinum-fluorouracil chemotherapy improved overall survival when given as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck. (ClinicalTrials.gov number, NCT00122460.)

From Antwerp University Hospital, Edegem (J.B.V.); and Ghent University Hospital, Ghent (S.R.) — both in Belgium; Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (R.M.); Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (F.R.); and Hospital 12 de Octubre, Madrid (R.H.) — all in Spain; Orszagos Onkológiai Intezet, Budapest (E.R.), and Szabolcs-Szatmar Bereg Megyei Josa Andras Korh, Nyiregyhaza (J.E.) — both in Hungary; Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center, Warsaw, Poland (A.K.); Institute of Otolaryngology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev (D.Z.); and Sumy Regional Oncology Center, Sumy (I.V.) — both in Ukraine; Ludwig Boltzmann Institute for Applied Cancer Research, Kaiser Franz Josef Spital, Vienna (H.-R.K.); Centre Val d'Aurelle Paul Lamarque Service d'Oncologie, Montpellier (D.C.); Centre Antoine Lacassagne, Nice (F.P.); and Centre François Baclesse, Caen (D.D.R.) — all in France; Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genoa, Italy (M.B.); and Universitaetskrankenhaus Hamburg-Eppendorf, Hamburg (C.B.); and Merck, Darmstadt (A.S., N.A.) — both in Germany. Address reprint requests to Dr. Vermorken at Antwerp University Hospital, Department of Medical Oncology, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, Belgium, or at jan.b.vermorken@uza.be.

N Engl J Med 2008;359:1116-27.  
Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society

**P**LATINUM-BASED CHEMOTHERAPY consisting of either cisplatin or carboplatin is the usual first-line treatment for inoperable recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck. Cisplatin is often combined with fluorouracil, but the results of this treatment are far from satisfactory.<sup>1</sup>

Head and neck cancer cells often express the epidermal growth factor receptor (EGFR), and its presence is associated with a poor outcome.<sup>2-4</sup> Cetuximab (Erbix, developed by Merck [Darmstadt], under license from ImClone) is an IgG1 monoclonal antibody that inhibits ligand binding to the EGFR<sup>5-7</sup> and stimulates antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity.<sup>8-10</sup> It also enhances the activity of a number of chemotherapeutic agents, including cisplatin.<sup>11</sup>

Cetuximab is effective in recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck that progresses despite platinum-containing therapy.<sup>12-14</sup> In first-line therapy, adding cetuximab to cisplatin improves the response rate as compared with cisplatin alone.<sup>15</sup> A combination of platinum, fluorouracil, and cetuximab is also active in first-line treatment.<sup>16</sup> We investigated the efficacy and safety of platinum, fluorouracil, and cetuximab in the first-line treatment of patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck.

## METHODS

### PATIENTS

Patients were eligible if they were 18 years of age or older and had histologically or cytologically confirmed recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck. Other inclusion criteria included ineligibility for local therapy; at least one lesion that was bidimensionally measurable by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI); a Karnofsky performance score of 70 or more (on a scale of 0 to 100, with higher scores indicating better performance); adequate hematologic, renal, and hepatic function; and tumor tissue that was available for evaluation of EGFR expression. The main exclusion criteria were surgery or irradiation within the previous 4 weeks, previous systemic chemotherapy unless it was part of multimodal treatment for locally advanced disease that had been completed more than 6 months before study entry, nasopharyngeal carcinoma, and other concomitant anticancer therapies.

The trial protocol was approved by the independent ethics committee of each center and by the authorities in each relevant country. The trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All patients provided oral and written informed consent.

### STUDY DESIGN

Patients with previously untreated recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive a platinum agent (either cisplatin or carboplatin) plus fluorouracil, either alone (the chemotherapy-alone group) or in combination with cetuximab (the cetuximab group). Randomization was performed with the use of a centralized interactive voice-response system and permuted blocks and was stratified according to the receipt or nonreceipt of previous chemotherapy and the Karnofsky score (either <80 or ≥80).

The primary end point was overall survival, defined as the time from randomization to death. Secondary end points were progression-free survival (the time from randomization to the first radiologic confirmation of disease progression, or death from any cause within 60 days after the last assessment or randomization, whichever came first), the best overall response (a complete response or partial response persisting for at least 4 weeks), disease control (defined as a complete response, a partial response, or stable disease), the time to treatment failure (the time from randomization until the date of the first occurrence of one of the events specified in the protocol as constituting treatment failure), the duration of the response (the time from the first documentation of a complete or partial response until the first occurrence of disease progression or until death), and safety.

The study was designed by the Global Clinical Development Unit in Oncology and the Department of Biostatistics and Data Sciences at Merck (Darmstadt), in collaboration with Dr. Vermorken. Merck sponsored the trial and performed the statistical analyses. Data were collected by the investigators at each center. All authors had access to all the data; Dr. Vermorken vouches for the completeness and accuracy of the data and analyses. The article was written by Dr. Vermorken, with the assistance of an independent medical writer funded by Merck, and was reviewed by all coauthors and the sponsor.



**TREATMENT**

The patients received either cisplatin (at a dose of 100 mg per square meter of body-surface area as a 1-hour intravenous infusion on day 1) or carboplatin (at an area under the curve of 5 mg per milliliter per minute, as a 1-hour intravenous infusion on day 1) and an infusion of fluorouracil (at a dose of 1000 mg per square meter per day for 4 days) every 3 weeks. The use of cisplatin or carboplatin was at the discretion of the investigator. Cetuximab was administered at an initial dose of 400 mg per square meter given as a 2-hour intravenous infusion, followed by subsequent weekly doses of 250 mg per square meter given as a 1-hour intravenous infusion, ending at least 1 hour before the start of chemotherapy. Dose modifications of chemotherapy and cetuximab were permitted according to protocol-specified criteria.

Patients received a maximum of six cycles of chemotherapy. Patients with unacceptable toxic effects of one of the study drugs received only the tolerated drugs until disease progression. Patients who discontinued treatment before disease progression remained in the study and continued to undergo assessments at 6-week intervals until disease progression. After a maximum of six cycles of chemotherapy, patients in the cetuximab group who had at least stable disease received cetuximab monotherapy until the disease progressed or there were unacceptable toxic effects, whereas patients in the chemotherapy-alone group received no further active treatment but remained in the study until disease progression.

**ASSESSMENT**

Tumor responses were assessed by CT or MRI at baseline and at 6-week intervals after the start of treatment until disease progression. Imaging within 4 weeks after screening was acceptable, and imaging could be performed whenever disease progression was suspected. Modified World Health Organization criteria were used to determine tumor response and disease progression.<sup>12</sup> Concomitant medications and adverse events were monitored weekly throughout the study in the cetuximab group and at the start of every cycle in the chemotherapy-alone group. After disease progression, survival status and any further anticancer treatments were documented at follow-up visits every 3 months.

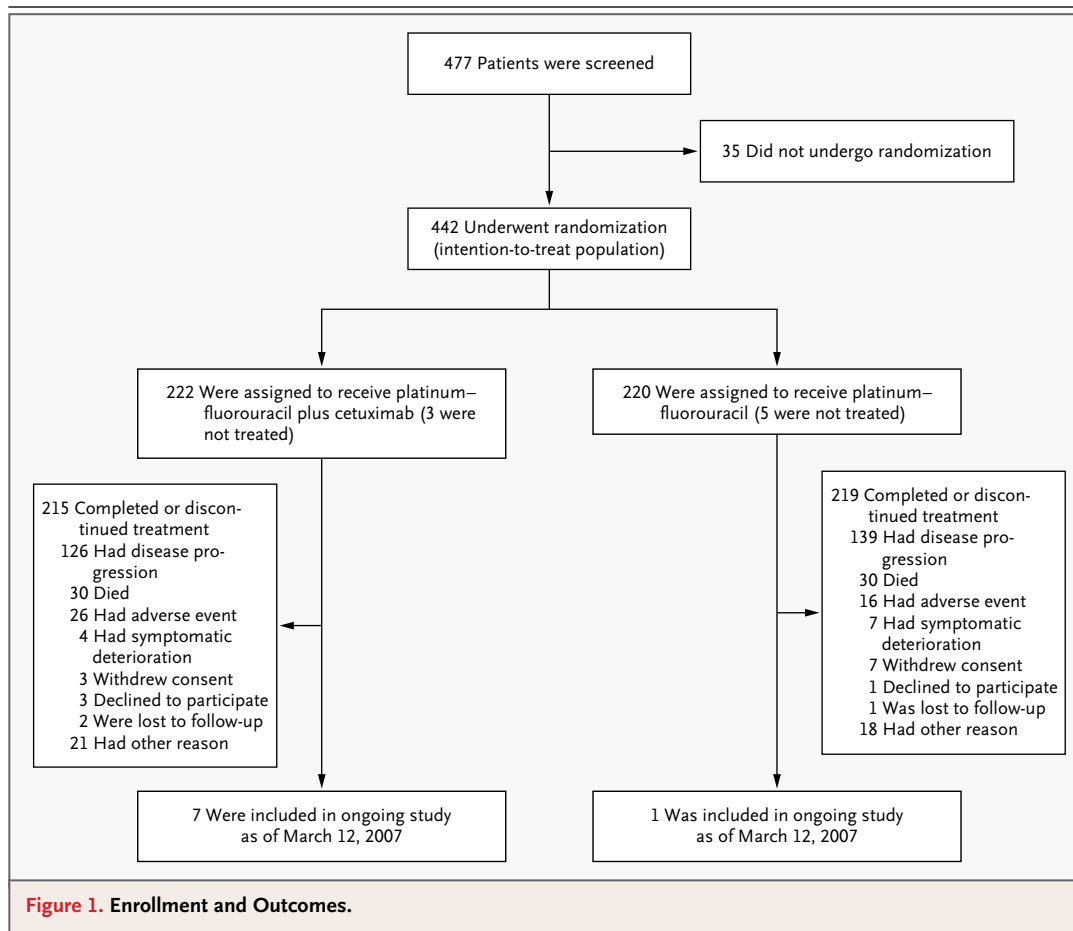
**STATISTICAL ANALYSIS**

Assuming a median survival of 7 months among patients with recurrent or metastatic disease and an approximate increase of 36% in median survival with the addition of cetuximab to platinum-fluorouracil chemotherapy, we calculated that an event-driven analysis after 340 deaths would provide the study with a power of 80% to detect a difference at a two-sided, 5% significance level. Random assignment to study groups of a total of 420 patients within 20 months would lead to an estimated total study duration of 34 months (with the assumption that 5% of the patients would be lost to follow-up). The data cutoff point for the study was March 12, 2007.

All patients were randomly assigned to receive a study treatment; efficacy analyses were conducted in the intention-to-treat population. To adjust for multiple comparisons, a hierarchical order of the end points for efficacy was specified (i.e., overall survival time, progression-free survival time, best overall response, disease control, time to treatment failure, and duration of response), which would allow for confirmatory conclusions in the case of significant P values. The safety population included all patients who received any dose of any study medication. Safety data were monitored by an independent data safety monitoring board. Further analyses, such as subgroup analyses, were purely exploratory. All subgroup analyses were stipulated in the protocol.

Time-to-event variables were compared by means of the use of the stratified log-rank test with the strata used for randomization. The Cox regression method, stratified according to the randomization categories, was used to calculate the hazard ratios. The model was extended by inclusion of an interaction variable for subgroup status and treatment effect. One significant interaction would be expected on the basis of chance alone.

All statistical tests comparing treatment groups were two-sided, with an alpha level of 5% considered to indicate statistical significance. The interquartile range (quartiles 1 to 3) was provided for medians. In a secondary multivariate analysis of overall survival time, a Cox regression model with stepwise variable selection was used to identify variables of potential prognostic relevance. The significance levels used for determining the entry and removal of variables from the



model were  $P=0.15$  and  $P=0.40$ , respectively. The stratification factors were forced into the model, and the treatment factor was added at the end of the selection process. Cox regression modeling with a time-varying covariate analysis was performed to evaluate the association between the development of skin reactions and overall survival time<sup>17</sup> in patients receiving cetuximab in whom disease progression did not develop during the first cycle of chemotherapy (i.e., within 21 days after study entry).

## RESULTS

### CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS

Between December 21, 2004, and December 30, 2005, a total of 477 patients underwent screening at 81 centers in 17 European countries (Fig. 1). Of these 477 patients, 41 were not enrolled: 30 patients did not meet inclusion or exclusion criteria,

3 died, 3 withdrew consent, and 5 were not enrolled for other reasons. In addition to the 436 eligible patients, 6 ineligible patients were randomly assigned to study groups, resulting in a total of 442 patients who underwent randomization (the intention-to-treat population). Eight patients (three in the cetuximab group and five in the chemotherapy-alone group) did not receive any treatment. Thus, the safety population comprised 434 patients.

The two treatment groups were well balanced with respect to the baseline characteristics of the patients (Table 1). Cisplatin was administered as the initial platinum-based treatment in 149 patients (67%) in the cetuximab group and in 135 patients (61%) in the chemotherapy-alone group. One patient in the safety population received neither cisplatin nor carboplatin. During treatment, 10% of the patients receiving cisplatin-fluorouracil plus cetuximab and 15% of the patients re-

Variable	Cetuximab plus Platinum–Fluorouracil (N = 222)	Platinum–Fluorouracil Alone (N = 220)
Sex — no. (%)		
Male	197 (89)	202 (92)
Female	25 (11)	18 (8)
Age		
Median age — yr	56	57
<65 yr — no. (%)	183 (82)	182 (83)
≥65 yr — no. (%)	39 (18)	38 (17)
Karnofsky score		
Median score	80	80
Interquartile range	80–90	80–90
<80 — no. (%)	27 (12)	25 (11)
≥80 — no. (%)	195 (88)	195 (89)
Duration of disease — mo†		
Median	15.5	15.8
Interquartile range	10.3–27.0	9.5–33.5
Primary tumor site — no. (%)		
Oropharynx	80 (36)	69 (31)
Hypopharynx	28 (13)	34 (15)
Larynx	59 (27)	52 (24)
Oral cavity	46 (21)	42 (19)
Other	9 (4)	23 (10)
Extent of disease — no. (%)		
Only locoregionally recurrent	118 (53)	118 (54)
Metastatic with or without locoregional recurrence	104 (47)	102 (46)
Histologic type — no. (%)		
Well differentiated	35 (16)	40 (18)
Moderately differentiated	93 (42)	101 (46)
Poorly differentiated	46 (21)	46 (21)
Not specified or missing	48 (22)	33 (15)
Previous treatment — no. (%)		
Chemotherapy	90 (41)	80 (36)
Radiotherapy	189 (85)	190 (86)
Percentage of EGFR-detectable cells — no. (%)‡		
0	3/209 (1)	5/204 (2)
>0 to <40	32/209 (15)	32/204 (16)
≥40	174/209 (83)	167/204 (82)
Missing data	13/222 (6)	16/220 (7)

\* Percentages may not sum to 100 because of rounding. EGFR denotes epidermal growth factor receptor.

† The duration of disease is the time from initial diagnosis to informed consent.

‡ These percentages are for patients in whom EGFR data were available.

ceiving cisplatin–fluorouracil alone could not tolerate cisplatin and were switched to carboplatin. Of the 413 tumors that were tested by immunohistochemical analysis, 98% had detectable EGFR, and more than 80% had 40% or more EGFR-positive cells.

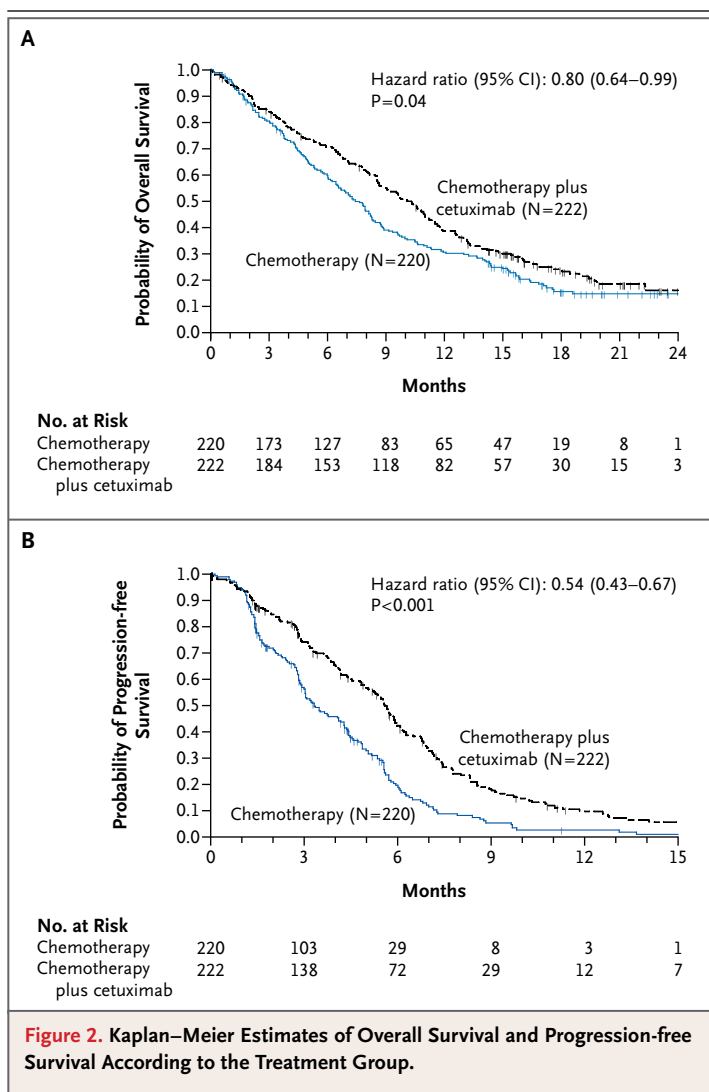
#### COMPLIANCE

The median duration of treatment with cetuximab was 18 weeks (interquartile range, 8 to 29). For 84% of the patients, the relative dose intensity of cetuximab (the amount given over a specified time as a proportion of the planned amount) was 80% or more after the initial dose of 400 mg per square meter. A total of 100 patients received cetuximab monotherapy during the maintenance period, with a median duration of treatment of 11 weeks. For 82% of the patients, the relative dose intensity of cetuximab was 80% or more during this maintenance period. Patients in the cetuximab group received a median of five cycles of chemotherapy, and patients in the chemotherapy-alone group received a median of four cycles.

The median duration of treatment with cisplatin was 15 weeks (interquartile range, 6 to 19) in the cetuximab group and 12 weeks (interquartile range, 6 to 19) in the chemotherapy-alone group. For 89% of the patients in the cetuximab group and 86% of the patients in the chemotherapy-alone group, the relative dose intensity of cisplatin was 80% or more.

The median duration of treatment with carboplatin was 18 weeks (interquartile range, 10 to 19) in the cetuximab group and 13 weeks (interquartile range, 9 to 18) in the chemotherapy-alone group. The relative dose intensity of carboplatin was 80% or more in 93% of the patients in the cetuximab group and in 80% of the patients in the chemotherapy-alone group.

The median duration of treatment with fluorouracil was 17 weeks (interquartile range, 8 to 18) in the cetuximab group and 13 weeks (interquartile range, 6 to 18) in the chemotherapy-alone group; the relative dose intensity of fluorouracil was 80% or more in 83% and 84% of patients in the two groups, respectively. Fourteen patients (6%) in the chemotherapy-alone group received cetuximab after the conclusion of the study.



#### EFFICACY

The median overall survival was 10.1 months (95% confidence interval [CI], 8.6 to 11.2) in the cetuximab group and 7.4 months (95% CI, 6.4 to 8.3) in the chemotherapy-alone group (hazard ratio for death, 0.80; 95% CI, 0.64 to 0.99; P=0.04) (Fig. 2A and Table 2). The median follow-up was 19.1 months in the cetuximab group and 18.2 months in the chemotherapy-alone group. Among the patients who were alive at the time of the analysis, the minimum follow-up was 12.9 months and the maximum follow-up was 26.0 months. Sixteen patients (4%) withdrew consent or were lost to follow-up.

**Table 2. Responses to Treatment and Survival.\***

Variable	Cetuximab plus Platinum–Fluorouracil (N=222)	Platinum–Fluorouracil Alone (N=220)	Hazard Ratio or Odds Ratio (95% CI)	P Value
Survival — mo†				
Overall	10.1 (8.6–11.2)	7.4 (6.4–8.3)	Hazard ratio, 0.80 (0.64–0.99)	0.04‡
Progression-free	5.6 (5.0–6.0)	3.3 (2.9–4.3)	Hazard ratio, 0.54 (0.43–0.67)	<0.001‡
Best response to therapy — %				
Overall	36 (29–42)	20 (15–25)	Odds ratio, 2.33 (1.50–3.60)	<0.001§
Disease control¶	81 (75–86)	60.0 (53–67)	Odds ratio, 2.88 (1.87–4.44)	<0.001§
Time to treatment failure — mo†	4.8 (4.0–5.6)	3.0 (2.8–3.4)	Hazard ratio, 0.59 (0.48–0.73)	<0.001‡
Duration of response — mo	5.6 (4.7–6.0)	4.7 (3.6–5.9)	Hazard ratio, 0.76 (0.50–1.17)	0.21‡

\* Data in the treatment columns are median (95% CI). The P values, hazard ratios, and odds ratios are stratified according to receipt or nonreceipt of previous chemotherapy and the Karnofsky performance score at randomization.

† The number of months was estimated with the use of the Kaplan–Meier method.

‡ The P value was calculated with the use of the log-rank test.

§ The P value was calculated with the use of the Cochran–Mantel–Haenszel test.

¶ Disease control includes complete response, partial response, and stable disease. Time to treatment failure was defined as the time from randomization until the first occurrence of one of the following events: disease progression as assessed by the investigator, discontinuation of treatment because of disease progression, discontinuation of treatment because of an adverse event, initiation of any new anticancer therapy, or withdrawal of consent or death within 60 days after the final tumor assessment or randomization.

|| Data on the duration of response were available for 62 patients in the cetuximab group and 36 patients in the chemotherapy-alone group; data on disease progression in these patients were available at the time of the analysis. The number of months was estimated with the use of the Kaplan–Meier method.

Median progression-free survival was 5.6 months in the cetuximab group and 3.3 months in the chemotherapy-alone group (hazard ratio for progression, 0.54; 95% CI, 0.43 to 0.67;  $P < 0.001$ ) (Fig. 2B and Table 2). The addition of cetuximab to platinum–fluorouracil chemotherapy was also associated with significant increases in the overall response rate, disease-control rate, and time to treatment failure as compared with platinum–fluorouracil chemotherapy alone (Table 2). The duration of the response in the two groups did not differ significantly. Among the 100 patients who received cetuximab as maintenance treatment, the median progression-free survival was 12 weeks from the start of maintenance treatment. There were two tumor responses during cetuximab maintenance treatment.

Preplanned multivariate analysis identified the Karnofsky score as having the greatest prognostic relevance for overall survival time. A Karnofsky score of 80 or more reduced the risk of death by 49% as compared with a Karnofsky score of less than 80 (hazard ratio, 0.51; 95% CI, 0.37 to 0.69;  $P < 0.001$ ). There was no significant difference in survival between patients with metastatic or

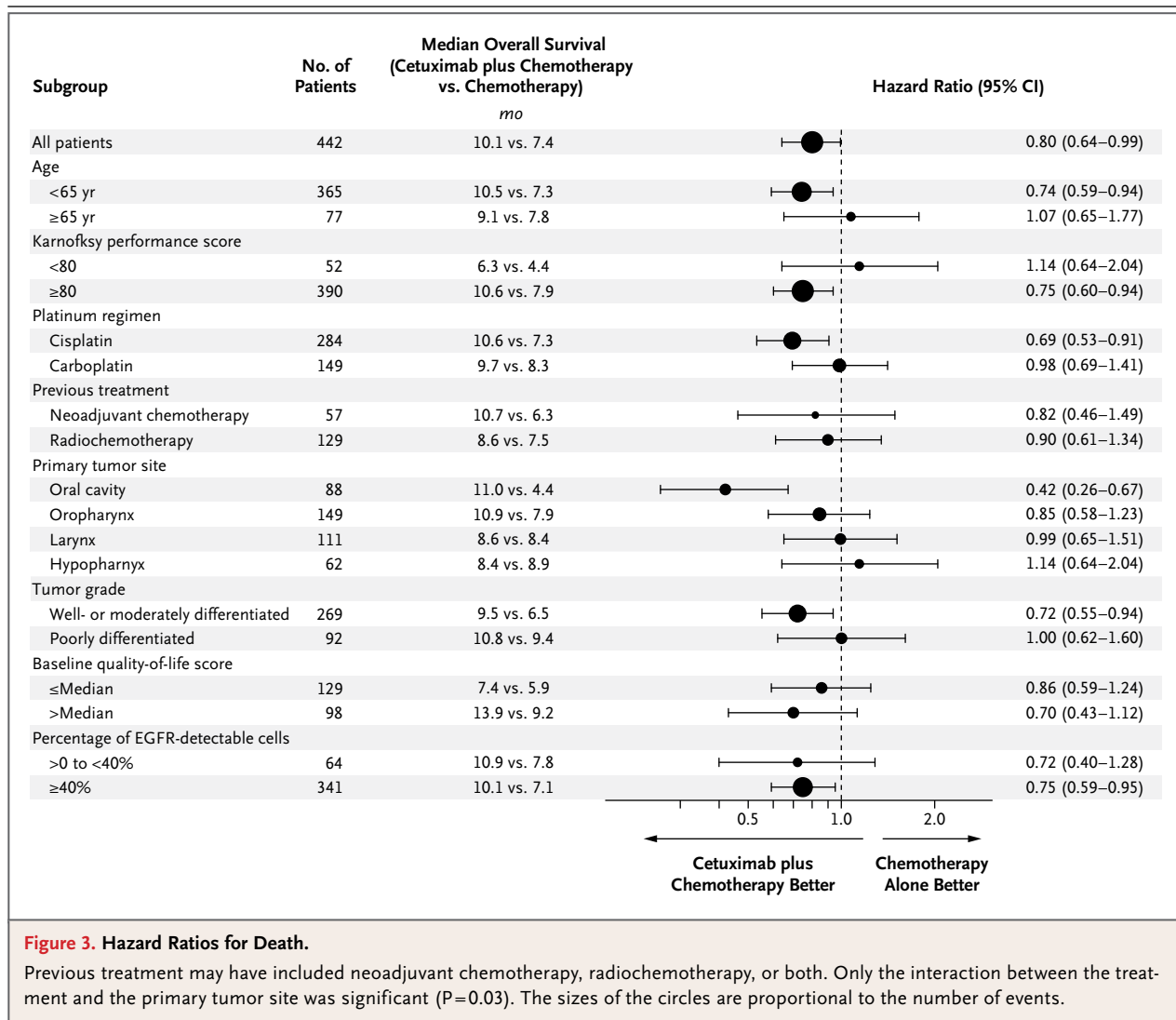
current and metastatic disease and those with only recurrent locoregional disease ( $P = 0.06$ ). The treatment effect seen in the multivariate model (hazard ratio for progression, 0.79; 95% CI, 0.64 to 0.97;  $P = 0.03$ ) confirmed the effect seen in the primary analysis. There was no significant association between the appearance of a rash and survival (hazard ratio for death, 0.77; 95% CI, 0.55 to 1.09;  $P = 0.14$  by the score test).

#### SUBGROUP ANALYSES

Protocol-defined subgroup analyses showed that the beneficial effects of adding cetuximab to platinum–fluorouracil chemotherapy on overall survival and progression-free survival were evident in most subgroups analyzed (Fig. 3 and 4).

#### SAFETY

No safety concerns were identified at the two meetings of the data safety monitoring board that were held during the study. The safety profile of the study treatment was consistent with that expected for the agents used. For the most part, there was no significant difference in the overall incidence of grade 3 or 4 adverse events between



**Figure 3. Hazard Ratios for Death.**

Previous treatment may have included neoadjuvant chemotherapy, radiochemotherapy, or both. Only the interaction between the treatment and the primary tumor site was significant ( $P=0.03$ ). The sizes of the circles are proportional to the number of events.

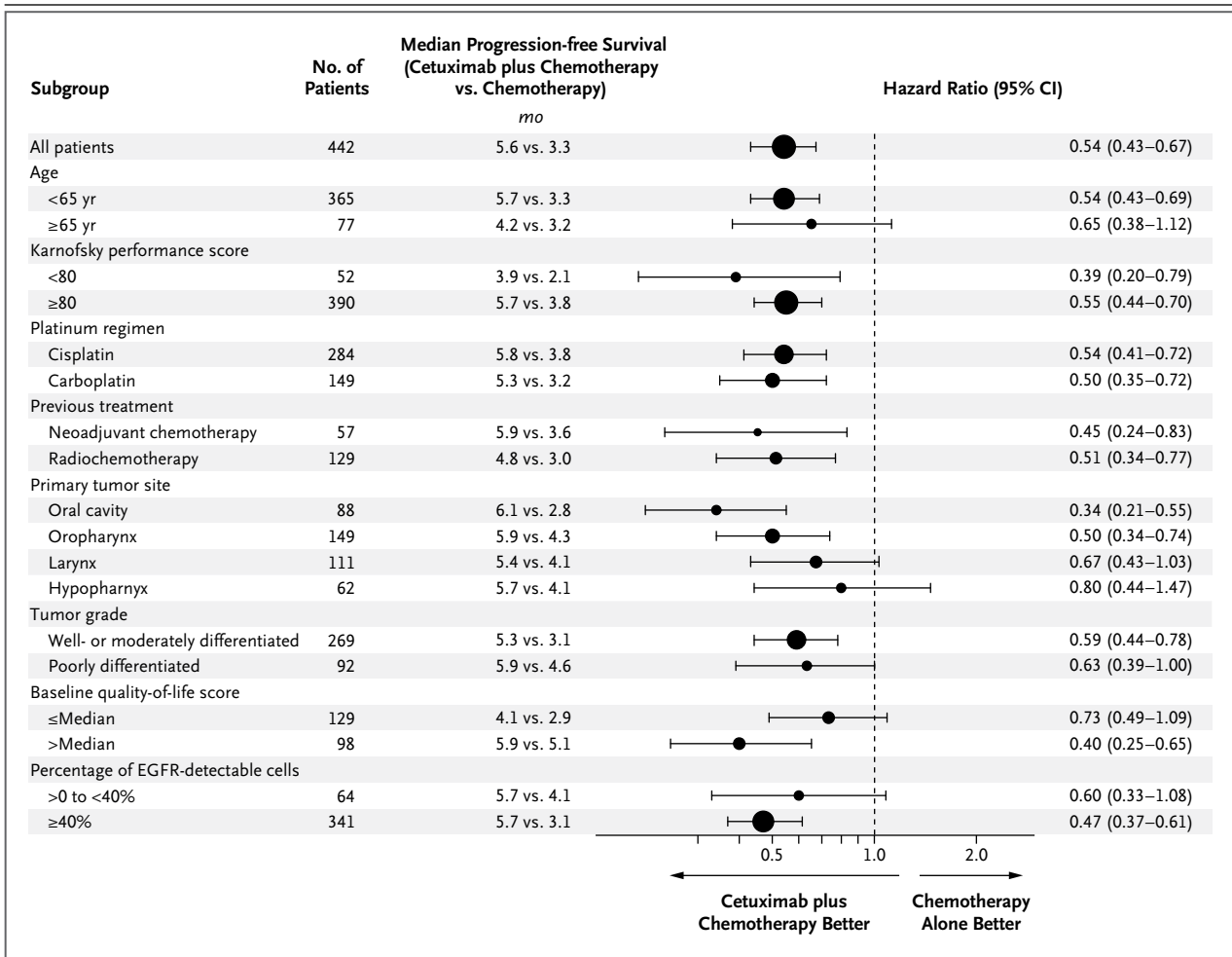
the groups. However, there were 9 cases of sepsis in the cetuximab group, as compared with 1 case in the chemotherapy-alone group ( $P=0.02$ ), and there were 11 cases of hypomagnesemia in the cetuximab group, as compared with 3 cases in the chemotherapy-alone group ( $P=0.05$ ) (Table 3).

Grade 3 skin reactions were seen in 9% of the patients who received cetuximab. No grade 4 skin reactions were reported. There were four grade 3 infusion-related reactions (two cases of allergy or anaphylaxis, one of dyspnea, and one of hypotension) and two grade 4 reactions (allergy or anaphylaxis in both cases) among patients receiving cetuximab. There were no infusion-related reactions in the chemotherapy-alone group. Adverse

events led to discontinuation of chemotherapy or cetuximab in approximately 20% of the patients in each group. Ten deaths (three in the cetuximab group and seven in the chemotherapy-alone group) were considered by the investigators to be treatment-related. No deaths were considered to be related to cetuximab by the investigators while they were still unaware of the treatment assignment.

## DISCUSSION

This phase 3, randomized trial of first-line treatment of recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck showed a significant increase in overall survival with the addition of



**Figure 4. Hazard Ratios for Disease Progression.**

Previous treatment may have included neoadjuvant chemotherapy, radiochemotherapy, or both. Only the interaction between the treatment and primary tumor site was significant ( $P=0.02$ ). The sizes of the circles are proportional to the number of events.

cetuximab to standard doses of platinum–fluorouracil chemotherapy. The addition of cetuximab was associated with a 2.7-month increase in the median survival and a significant 20% reduction in the relative risk of death, as compared with platinum–fluorouracil chemotherapy alone. Secondary efficacy end points were also significantly improved in the cetuximab group, with a 2.3-month prolongation of progression-free survival (a 46% reduction in the risk of disease progression), an 83% increase in the response rate, and a 41% reduction in the risk of treatment failure.

The median overall survival of 7.4 months in the chemotherapy-alone group is consistent with the results of other randomized trials.<sup>18,19</sup> The best

overall response rate observed in this study (20%) was at the lower end of the range usually reported for cisplatin-based therapy; this might be due to the fact that approximately one third of the patients received carboplatin, which is associated with lower response rates than cisplatin.<sup>18,20</sup>

Subgroup analyses indicated that the benefit of adding cetuximab to platinum–fluorouracil chemotherapy was evident in most of the subgroups. The hazard ratios for progression-free survival showed a uniformly positive effect of adding cetuximab in all subgroups, with hazard ratios ranging from 0.34 to 0.80. There was a significant interaction with the primary tumor site, but because of repeated testing, this result could be due to



**Table 3. Grade 3 or 4 Adverse Events in the Safety Population.\***

Event	Cetuximab plus Platinum–Fluorouracil (N=219)		Platinum–Fluorouracil Alone (N=215)		P Value†
	Grade 3 or 4	Grade 4	Grade 3 or 4	Grade 4	
	number of patients (%)				
Any event	179 (82)	67 (31)	164 (76)	66 (31)	0.19
Neutropenia	49 (22)	9 (4)	50 (23)	18 (8)	0.91
Anemia	29 (13)	2 (1)	41 (19)	2 (1)	0.12
Thrombocytopenia	24 (11)	0	24 (11)	3 (1)	1.00
Leukopenia	19 (9)	4 (2)	19 (9)	5 (2)	1.00
Skin reactions‡	20 (9)	0	1 (<1)	0	<0.001
Hypokalemia	16 (7)	2 (1)	10 (5)	1 (<1)	0.31
Cardiac events§	16 (7)	11 (5)	9 (4)	7 (3)	0.22
Vomiting	12 (5)	0	6 (3)	0	0.23
Asthenia	11 (5)	1 (<1)	12 (6)	1 (<1)	0.83
Anorexia	11 (5)	2 (1)	3 (1)	1 (<1)	0.05
Hypomagnesemia	11 (5)	8 (4)	3 (1)	1 (<1)	0.05
Febrile neutropenia	10 (5)	2 (1)	10 (5)	4 (2)	1.00
Dyspnea	9 (4)	2 (1)	17 (8)	5 (2)	0.11
Pneumonia	9 (4)	3 (1)	4 (2)	1 (<1)	0.26
Hypocalcemia	9 (4)	5 (2)	2 (1)	0	0.06
Sepsis (including septic shock)	9 (4)	6 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0.02
Tumor hemorrhage	3 (1)	2 (1)	6 (3)	4 (2)	0.33
Decreased performance status	2 (1)	1 (<1)	4 (2)	4 (2)	0.45
Respiratory failure	1 (<1)	0	5 (2)	4 (2)	0.12

\* Grade 3 or 4 adverse events are listed if they were reported in 5% or more of patients in either treatment group, and grade 4 adverse events are listed if they were reported in 1% or more of patients in either group.

† The P values are for the differences between the treatment groups for grades 3 and 4 combined.

‡ Skin reactions were coded with the use of preferred terms from the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. These terms include acne pustular, acne, cellulitis, dermatitis acneiform, dry skin, erysipelas, erythema, face edema, folliculitis, growth of eyelashes, hair growth abnormal, hypertrichosis, nail-bed infection, nail-bed inflammation, nail disorder, nail infection, paronychia, pruritus, rash erythematous, rash follicular, rash generalized, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash, skin exfoliation, skin hyperpigmentation, skin necrosis, staphylococcal scalded skin syndrome, telangiectasia, wound necrosis, and xerosis. Grade 2 skin reactions were observed in 70 patients receiving platinum–fluorouracil plus cetuximab and in 6 patients receiving platinum–fluorouracil alone.

§ “Cardiac events” was a special adverse-event category comprising five medical conditions: arrest, arrhythmia, congestive heart failure, ischemia or infarction, and sudden death. The main grade 3 or 4 cardiac events in this study for patients receiving platinum–fluorouracil plus cetuximab and those receiving platinum–fluorouracil alone were congestive heart failure (four patients and one patient, respectively), infarction and ischemia (seven patients and two patients), and sudden death (three patients and one patient).

chance. Such subgroup analyses must be interpreted cautiously<sup>21</sup>; the results do not allow us to state with certainty that some groups did not benefit or to speculate on the degree of benefit.

Compliance with cetuximab was good: a relative dose intensity of 80% or more was achieved in 84% of the patients who received cetuximab

after the initial dose of 400 mg per square meter and in 82% of the patients who received cetuximab as maintenance therapy. Compliance with chemotherapy was similar in the two groups, indicating that the addition of cetuximab did not affect the tolerability of the standard treatment.

The adverse-event profile in the chemotherapy-



alone group was typical of that for the combination of platinum plus fluorouracil<sup>18,19</sup> and was not affected by the addition of cetuximab, except that there were 9 cases of sepsis in the cetuximab group, as compared with 1 case in the chemotherapy-alone group. The main additional grade 3 or 4 adverse events, including skin reactions, were consistent with the side-effect profile of cetuximab.

This trial and an earlier randomized trial in which cetuximab was combined with cisplatin<sup>15</sup> showed that cetuximab was effective in combination with platinum-based regimens for recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck. Since the introduction of cisplatin for the treatment of recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck approximately 30 years ago, there has been little

improvement in survival among patients with this disease.<sup>1,22</sup> Our finding that the combination of platinum, fluorouracil, and cetuximab significantly improved survival as compared with platinum and fluorouracil alone is therefore notable.

Supported by Merck (Darmstadt).

Drs. Vermorken, Bokemeyer, Kaweckı, Rottey, Benasso, Mesia, and Rivera report serving on paid advisory boards and receiving lecture fees from Merck; Dr. Rottey, receiving lecture fees from Merck; Dr. Vermorken, serving on paid advisory boards for Amgen and Genmab; Dr. Erfan, receiving lecture fees from Onkoterápiás Tudományos Alapítvány; Dr. Rivera, serving on paid advisory boards for Amgen and Roche and receiving lecture fees from Roche; Drs. Bokemeyer, Benasso, and Mesia, receiving grant support from Merck; Dr. Amellal, having been an employee of Merck; and Mr. Schueler, being an employee of Merck. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

We thank our colleagues at the many centers involved in this trial, the patients and their families, and the study team at Merck.

#### REFERENCES

- Schantz SP, Harrison LB, Forastiere A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. In: DeVita VT, Hellman SA, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 797-860.
- Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, et al. Levels of TGF- $\alpha$  and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:824-32.
- Chung CH, Ely K, McGavran L, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24:4170-6.
- Temam S, Kawaguchi H, El-Naggar AK, et al. Epidermal growth factor receptor copy number alterations correlate with poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2164-70.
- Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, Rockwell P, Mendelsohn J. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res* 1995;1:1311-8.
- Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, Wiltzius JJ, Kussie P, Ferguson KM. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell* 2005;7:301-11.
- Sato JD, Kawamoto T, Le AD, Mendelsohn J, Polikoff J, Sato GH. Biological effects in vitro of monoclonal antibodies to human epidermal growth factor receptors. *Mol Biol Med* 1983;1:511-29.
- Kang X, Patel D, Ng S, Melchoir M, Ludwig D, Hicklin D. High affinity Fc receptor binding and potent induction of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) *in vitro* by anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:Suppl:128s. abstract.
- Kimura H, Sakai K, Arao T, Shimoyama T, Tamura T, Nishio K. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of cetuximab against tumor cells with wild-type or mutant epidermal growth factor receptor. *Cancer Sci* 2007;98:1275-80.
- Zhang W, Gordon M, Schultheis AM, et al. FCGR2A and FCGR3A polymorphisms associated with clinical outcome of epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3712-8.
- Fan Z, Baselga J, Masui H, Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. *Cancer Res* 1993;53:4637-42.
- Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:2171-7.
- Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5568-77.
- Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5578-87.
- Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-54. [Erratum, *J Clin Oncol* 2006;24:724.]
- Bourhis J, Rivera F, Mesia R, et al. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006;24:2866-72.
- Collett D. *Modelling survival data in medical research*. 2nd ed. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC Press, 2003:49-51.
- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-51.
- Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, 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;10:257-63.

20. Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. *Ann Oncol* 1998;9:13-21. [Erratum, *Ann Oncol* 1998;9:341.]
21. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine — reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med* 2007;357:2189-94.
22. Wittes RE, Cvitkovic E, Shah J, Gerold FP, Strong EW. CIS-dichlorodiammine-platinum(II) in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 1977;61:359-66.

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

# Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck

R. Mesía<sup>1</sup>, F. Rivera<sup>2</sup>, A. Kawecki<sup>3</sup>, S. Rottey<sup>4</sup>, R. Hitt<sup>5</sup>, H. Kienzer<sup>6</sup>, D. Cupissol<sup>7</sup>, D. De Raucourt<sup>8</sup>, M. Benasso<sup>9</sup>, P. Koralewski<sup>10</sup>, J.-P. Delord<sup>11</sup>, C. Bokemeyer<sup>12</sup>, D. Curran<sup>13</sup>, A. Gross<sup>14</sup> & J. B. Vermorken<sup>15\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Catalan Institute of Oncology, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Medical Oncology Department, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Spain; <sup>3</sup>Head and Neck Cancer Department, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland; <sup>4</sup>Medical Oncology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; <sup>5</sup>Medical Oncology Department, University Hospital '12 de Octubre', Madrid, Spain; <sup>6</sup>3rd Medical Department, Kaiser Franz Josef Spital, Ludwig Boltzmann Institute for Applied Cancer Research, Vienna, Austria; <sup>7</sup>Department of Medical Oncology, Val d'Aurelle-Paul Lamarque Regional Cancer Centre, Montpellier, France; <sup>8</sup>Head and Neck Unit, François Baclesse Centre, Caen, France; <sup>9</sup>Oncology Department, San Paolo Hospital, Savona Italy; <sup>10</sup>Oncology, Rydygier Memorial Hospital, Krakow-Nowa Huta, Poland; <sup>11</sup>Department of Medical Oncology, Claudius Regaud Institute, Toulouse, France; <sup>12</sup>Department of Oncology, Hematology, BMT with section Pneumology, Hubertus Wald Tumorzentrum, University Cancer Center Hamburg, University Hospital, Hamburg, Germany; <sup>13</sup>Statistics, OMEGA Research, Santry, Dublin, Ireland; <sup>14</sup>Global Statistics, Merck KGaA, Darmstadt, Germany; <sup>15</sup>Department of Medical Oncology, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

Received 18 November 2009; revised 5 February 2010; accepted 9 February 2010

**Background:** A phase III trial demonstrated that cetuximab is the first agent in 30 years to improve survival when added to platinum-based chemotherapy (platinum-fluorouracil) first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). This analysis of the trial assessed the impact of treatment on quality of life (QoL).

**Patients and methods:** The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) and QLQ-Head and Neck 35 (QLQ-H&N35) module were used to assess QoL.

**Results:** Of 442 patients randomly assigned, 291 (QLQ-C30) and 289 (QLQ-H&N35) patients completed at least one evaluable questionnaire. For QLQ-C30, cycle 3 and month 6 mean scores for platinum-fluorouracil plus cetuximab were not significantly worse than those for platinum-fluorouracil. Pattern-mixture analysis demonstrated a significant improvement in the global health status/QoL score in the cetuximab arm ( $P = 0.0415$ ) but no treatment differences in the social functioning scale. For QLQ-H&N35, the mean score for the cetuximab arm was not significantly worse than that for the chemotherapy arm for all symptom scales at all post-baseline visits. At cycle 3, some symptom scores significantly favored the cetuximab arm (pain, swallowing, speech problems, and social eating).

**Conclusion:** Adding cetuximab to platinum-fluorouracil does not adversely affect the QoL of patients with recurrent and/or metastatic SCCHN.

**Key words:** cetuximab, cisplatin, head and neck cancer, quality of life, recurrent and metastatic

## introduction

For patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN), platinum has been an integral part of palliative care for about the past 30 years. The median survival time of these patients remains around 6–7 months [1]. In 2008, the EXTREME (Erbix in first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer) trial

( $n = 442$ ) demonstrated that adding the immunoglobulin G1 epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeting monoclonal antibody cetuximab to first-line platinum (cisplatin or carboplatin) and 5-fluorouracil (5-FU) significantly improved outcome compared with platinum-based chemotherapy alone for patients with recurrent and/or metastatic SCCHN [2]. Adding cetuximab to platinum-based chemotherapy significantly prolonged median overall survival [7.4 versus 10.1 months; hazard ratio (HR) for death 0.80, 95% confidence interval (CI) 0.64–0.99;  $P = 0.04$ ] and progression-free survival (PFS; 3.3 versus 5.6 months; HR for

\*Correspondence to: Professor J. B. Vermorken, Department of Medical Oncology, Antwerp University Hospital, Wilrijkstraat 10, B-2650 Edegem, Belgium. Tel: +32-3-821-3375; Fax: +32-3-825-0564; E-mail: jan.b.vermorken@uza.be

progression 0.54, 95% CI 0.43–0.67;  $P < 0.001$ ) and significantly increased the response rate from 20% to 36% ( $P < 0.001$ ) [2]. This is the first randomized trial in 30 years to show a benefit of adding a new drug to platinum-based therapy over platinum-based chemotherapy alone.

Cetuximab is generally well tolerated in SCCHN [2–6], the most common adverse event being skin reactions. In the EXTREME trial, the incidence of grade 3/4 events was similar between the treatment arms, with the exception of skin reactions (9% versus <1%;  $P < 0.001$ ), sepsis (4% versus <1%;  $P = 0.02$ ), and hypomagnesemia (5% versus 1%;  $P = 0.05$ ), which were higher in the combined chemotherapy–cetuximab arm [2]. The use of cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer [7–9] or when added to radiotherapy for patients with locally advanced SCCHN [10] appears not to adversely affect patients' quality of life (QoL). A secondary objective of the EXTREME trial was to compare the QoL of patients receiving platinum–fluorouracil plus cetuximab with that of patients receiving platinum–fluorouracil alone for recurrent and/or metastatic SCCHN.

## patients and methods

### study design and treatment

The methods and results for the phase III EXTREME trial have previously been described [2]. The protocol was approved by the independent ethics committees of each participating center and by the authorities in each country and the trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All patients provided oral and written informed consent.

Patients with histologically or cytologically confirmed recurrent and/or metastatic SCCHN (excluding nasopharyngeal carcinoma) not suitable for local therapy and a Karnofsky performance score (KPS) of  $\geq 70$  were randomly assigned to receive cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> as a 1-h i.v. infusion on day 1) or carboplatin [AUC (area under the curve for drug concentration as a function of time) 5 mg·min/ml by 1-h i.v. infusion on day 1] and an infusion of 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup> per day for 4 days) every 3 weeks, with or without cetuximab [initial dose of 400 mg/m<sup>2</sup> (2-h i.v. infusion) followed by subsequent weekly doses of 250 mg/m<sup>2</sup> (1-h i.v. infusion), ending at least 1 h before the start of chemotherapy] [2]. Treatment was continued for a maximum of six cycles of chemotherapy. After six cycles, patients in the cetuximab arm who had at least stable disease received cetuximab monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity, whereas patients in the chemotherapy-alone arm received no further active treatment but remained in the study until disease progression. Randomization was stratified according to receipt or nonreceipt of previous chemotherapy and KPS (<80 versus  $\geq 80$ ).

The primary objective of the trial was to assess the effects of treatment on overall survival. QoL was a secondary objective.

### QoL analysis

Two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) multidimensional QoL questionnaires were used [11, 12].

The QoL Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30 version 3.0) is a cancer-specific, self-administered questionnaire with 30 questions and comprises an overall global health status/QoL scale; five functional scales—physical, role, emotional, cognitive, and social functioning scales; three multi-item symptom scales—fatigue, nausea/vomiting, and pain; and six single-item symptom scales—dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea, and financial difficulties.

The QLQ-Head and Neck 35 (QLQ-H&N35) module is a head and neck cancer-specific module with 35 questions and comprises 7 multi-item symptom scales—pain, problems with swallowing, sense, speech, social eating, social contact, and reduced sexuality—and 11 single-item symptom scales—problems with teeth, opening the mouth, dry mouth, sticky saliva, coughing, feeling ill, requirement for analgesics, nutritional supplements, use of a feeding tube, weight loss, and weight gain.

QoL assessments were conducted at each study site where appropriate validated translations of the instruments were available. The scores of the scales were calculated according to the procedure defined in the EORTC QLQ-C30 scoring manual [11]. All the scores were derived from mutually exclusive sets of items, with scale scores ranging from 0 to 100 after a linear transformation. For the global health status/QoL and functioning scales, higher scores indicate higher levels of function and QoL. For symptom scales, higher scores indicate worse symptoms or QoL. The prognostic value of the baseline global health status/QoL, fatigue and physical functioning scale scores were investigated to analyze their relationship with overall survival.

### schedule of assessments

Patients were scheduled to complete the questionnaires at screening or baseline, on day 1 of cycle 3, at the first 6-weekly evaluation following completion of chemotherapy, at 6 and 12 months after randomization, and at the final tumor assessment (supplemental Table S1, available at *Annals of Oncology* online). Only questionnaires with a date of assessment and completed within the cut-off date and before further antitumor therapy were considered evaluable. Only one questionnaire per patient per time window was analyzed. If a patient completed multiple questionnaires within a time window, the one completed closest to the scheduled assessment was analyzed.

### statistical analysis

The null hypothesis to be tested with regard to treatment effect was that there was no difference between the treatment groups. All statistical tests were performed two sided at the 5% level. No adjustments for multiple testing were made.

Compliance was defined for each assessment period as the ratio of the total number of patients with at least one evaluable questionnaire over the total number of patients for whom a questionnaire was expected.

The intention-to-treat (ITT) population comprised all patients randomly assigned from countries where the QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires were available. Baseline characteristics were summarized for patients with at least one evaluable questionnaire for the relevant instrument. Descriptive statistics were provided for continuous and categorical variables. A logistic regression model was fitted to test if the dropout process was missing completely at random. The  $P$  value for the Wald chi-square test was used to test the effect of QoL scores on drop out. QoL data were analyzed using descriptive statistics for the multi-item and single-item measures for each treatment group at each of the assessments points. Least-squares (LS) mean estimates for a treatment by time interaction, and the difference in the LS means and associated  $P$  values, were obtained from an analysis of variance (ANOVA) model (including terms for age, gender, histology, KPS, disease stage, EGFR staining, and a treatment by time interaction) fitted for time points where at least 20% of patients completing a baseline QoL questionnaire remained in the population. Results were presented as adjusted and not adjusted for differences at baseline. Plots of the QoL scores over time were generated for the global health status/QoL and social functioning scales. Exploratory analyses assessed per patient best (functioning and generic scales) and worst (functioning, generic, and symptom scales) QoL summary scores, and the change between baseline and best and worst scores for each scale, and compared between treatment arms using the Wilcoxon nonparametric test.

The primary QoL analysis was a pattern-mixture analysis of the mean global health status/QoL scores and social functioning scores against time by dropout pattern for each treatment group. Only time points where at least 20% of patients completing a baseline QoL questionnaire remained in the population were included in the analysis. For prognostic factor analysis, baseline global health status/QoL, fatigue, and physical functioning scale scores were split at the median to yield 'good' and 'poor' scores. Survival curves were estimated using the Kaplan–Meier technique. The Cox proportional hazards regression model, stratified for treatment arm, was used for multivariate analyses. Significance was assessed using the Wald chi-square test, the HR and its 95% CI values.

## results

### QoL assessments

A total of 442 patients were randomly assigned to receive treatment in the EXTREME trial, 220 to platinum–fluorouracil and 222 to platinum–fluorouracil plus cetuximab. The ITT subset populations for the QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires comprised 361 patients. No QoL assessments were conducted in Hungary ( $n = 43$ ), Ukraine ( $n = 34$ ), or Slovakia ( $n = 4$ ) due to the lack of validated questionnaire translations.

Results are presented for the assessments at cycle 3 and at 6 months. In general, the numbers of patients contributing data at the first 6-weekly evaluation visit after the end of chemotherapy, at 12 months, and at the final tumor assessment were insufficient to allow meaningful statistical analysis.

### evaluability and compliance

Altogether, ~80% of the ITT subset completed at least one evaluable questionnaire: 291 patients for the QLQ-C30 questionnaire (152 receiving platinum–fluorouracil plus cetuximab and 139 receiving platinum–fluorouracil alone) and 289 for the QLQ-H&N35 module (152 and 137 patients, respectively). Of 812 QLQ-C30 and 799 QLQ-H&N35 questionnaires completed, ~60% were evaluable.

Compliance rates for both questionnaires were ≤55% in both treatment arms at all scheduled post-baseline assessments. The slightly higher compliance rates seen in the combined treatment arm can be explained partly by the higher dropout rate in the chemotherapy-alone arm. For both questionnaires, only 44% of patients had both an evaluable baseline and a post-baseline assessment.

The baseline demographics of patients completing at least one QLQ-C30 questionnaire (Table 1) or QLQ-H&N35 module were generally similar between treatment arms, with the exceptions that there were more women and slightly fewer cases of stage IV disease in the cetuximab arm. Among patients not evaluable for the QoL analysis, there were no marked differences between the treatment arms in the extent of disease, the stage of the disease, or the KPS. The baseline demographics of the QoL population were broadly similar to those in the ITT population of the EXTREME trial.

### QLQ-C30 analysis

At cycle 3 and at 6 months, for each of the functioning and symptom scales, the mean scores in the cetuximab-containing

**Table 1.** Baseline characteristics for patients completing evaluable EORTC QLQ-C30 questionnaires

Characteristic	Platinum–fluorouracil + cetuximab ( $n = 152$ )	Platinum–fluorouracil alone ( $n = 139$ )
Male, $n$ (%)	131 (86)	130 (94)
Female, $n$ (%)	21 (14)	9 (6)
Median age, years (range)	56 (37–80)	56 (33–78)
Karnofsky performance score, $n$ (%)		
<80	20 (13)	20 (14)
≥80	132 (87)	119 (86)
Extent of disease, $n$ (%)		
Only locoregionally recurrent	76 (50)	70 (50)
Metastatic with or without locoregional recurrence	76 (50)	69 (50)
Histology, $n$ (%)		
Well/moderately differentiated	94 (62)	89 (64)
Poorly differentiated	28 (18)	30 (22)
Not specified	28 (18)	19 (14)
Missing	2 (1)	1 (1)
Disease stage, $n$ (%)		
I–III	57 (38)	42 (30)
IV	92 (61)	91 (65)
Missing	3 (2)	6 (4)
% EGFR staining, $n$ (%)		
<40	21 (14)	21 (15)
≥40	123 (81)	107 (77)
Missing	8 (5)	11 (8)
Platinum therapy, $n$ (%)		
Cisplatin	96 (63)	86 (62)
Carboplatin	55 (36)	51 (37)
Missing	1 (1)	2 (1)

EGFR, epidermal growth factor receptor; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30.

arm were generally favorable and were not significantly worse than those in the chemotherapy-alone arm.

At the 6-month assessment, the LS mean for global health status/QoL was significantly higher in the cetuximab-containing arm compared with the chemotherapy-alone arm (difference in LS means 12.81 points;  $P = 0.0399$ ). However, the difference was not statistically significant when the scores were adjusted for baseline (7.22 points,  $P = 0.2842$ ). At cycle 3, differences in the LS means for the physical functioning scale and the three multi-item symptom scales (fatigue, nausea/vomiting, and pain) were all significantly in favor of cetuximab-containing arm (Table 2). However, statistical significance was not retained when scores were adjusted for baseline. Figure 1 shows the LS means for global health status/QoL and social functioning scores over time from baseline to month 6. The mean worst post-baseline scores for global health status/QoL and the five functional scales were not significantly different between the treatment arms. The mean best post-baseline scores consistently favored the cetuximab-containing arm, although between-arm differences did not reach statistical significance. For the multi-item symptom scales of fatigue,



**Table 2.** EORTC QLQ-C30 scores between treatment arms at the cycle 3 assessment for the physical functioning scale and the multi-item symptoms scale

QLQ-C30 scale	Statistic	Platinum–fluorouracil + cetuximab (n = 152)	Platinum–fluorouracil alone (n = 139)	Difference in LS means (95% CI)	P value	Difference in LS means adjusted for baseline (95% CI)	P value
Functioning scales <sup>a</sup>							
Physical functioning	LS mean score (n) <sup>b</sup>	67.46 (79)	59.72 (64)	7.74 (0.69 to 14.79)	0.0317	1.23 (–6.26 to 8.72)	0.7458
Multi-item symptom scale							
Fatigue	LS mean score (n) <sup>b</sup>	48.12 (80)	58.70 (64)	–10.58 (–19.24 to –1.92)	0.0169	–5.54 (–15.11 to 4.03)	0.2547
Nausea and vomiting	LS mean score (n) <sup>b</sup>	19.99 (79)	26.66 (64)	–6.67 (–13.27 to –0.06)	0.0478	–6.49 (–14.15 to 1.18)	0.0965
Pain	LS mean score (n) <sup>b</sup>	22.93 (80)	35.72 (64)	–12.79 (–22.35 to –3.24)	0.0090	–10.35 (–20.99 to 0.29)	0.0566

<sup>a</sup>There were no statistically significant differences between the treatment arms in the outcomes for the other functioning scales: role, emotional, cognitive, and social functioning scales. Note that higher scores for physical functioning indicate better physical functioning, whereas higher scores for symptoms indicate worse symptoms.

<sup>b</sup>Patients without missing covariates in the multivariate mixed model.

CI, confidence interval; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS, least squares.

nausea/vomiting, and pain, there was no statistically significant difference between the treatment arms in the mean worst post-baseline scores or in the mean change from baseline to worst post-baseline symptom scores. For the six single-item symptom scales, there were no statistically significant differences in the mean change from baseline to worst post-baseline scores between treatment groups for any item.

Pattern-mixture analysis revealed a significant difference in the global health status/QoL score between treatment groups in favor of the cetuximab-containing arm ( $P = 0.0415$ ). There was no statistically significant difference between the treatment arms in the social functioning scale.

### QLQ-H&N35 analysis

At cycle 3 and at month 6, for every symptom scale, the mean score in the cetuximab-containing arm was not significantly worse than that in the platinum–5-FU-alone arm.

At cycle 3, differences between the arms in the LS means for four of the seven multi-item symptom scales (pain and problems with swallowing, speech, and social eating) were significantly in favor of the cetuximab-containing arm. These differences remained significant after adjusting for the difference at baseline (Table 3). There were no significant differences between the treatment arms in the mean worst post-baseline scores for any of the seven multi-item symptom scales (pain or problems with swallowing, sense, speech, social eating, social contact, or reduced sexuality). However, there were statistically significant differences in the mean change from baseline to worst post-baseline scores for pain in favor of platinum–fluorouracil plus cetuximab (Figure 2). Between-group differences in favor of the cetuximab group in speech problems and trouble with social eating were of borderline significance.

For the 11 single-item symptom scales, the only significant difference in the worst post-baseline score between the treatment arms was for cough: e.g. more than half (55%) of the patients in the cetuximab-containing arm showed little or no post-baseline cough compared with 34% receiving platinum–fluorouracil alone (Table 4). There were no statistically

significant differences in the mean change from baseline to worst post-baseline scores between treatment groups for any item when figures were adjusted for baseline.

### prognostic value of QoL

Patients with a higher global health status/QoL score at baseline had a lower risk of death than those with a lower score at baseline (HR 1.87, 95% CI 1.38–2.53;  $P < 0.0001$ ). In multivariate analysis, the baseline factors significantly associated with a poorer survival were KPS <80 (HR 1.98, 95% CI 1.28–3.04;  $P = 0.0019$ ), poorly differentiated histology (HR 1.61, 95% CI 1.01–2.56;  $P = 0.0432$ ), and poor global health status (HR 1.58, 95% CI 1.05–2.39;  $P = 0.0287$ ).

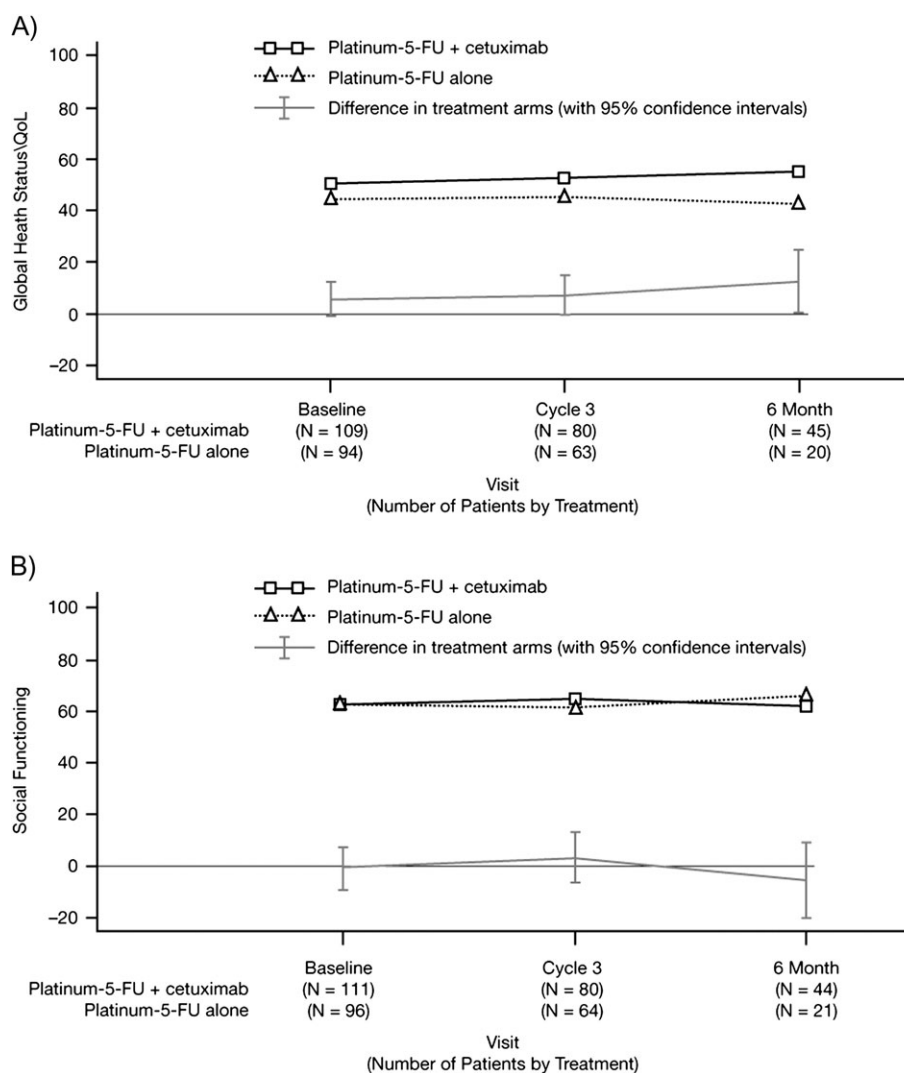
### missing data patterns

Of the 291 patients with evaluable QLQ-C30 questionnaires, missing data patterns were intermittent for 80 and monotone (a complete series of questionnaires before drop out) for 211. For intermittent missing data, the primary reason documented at all time points was a random occurrence, unrelated to the QoL of the patients. For monotone missing data, logistic regression analysis revealed a nonrandom pattern whereby patients with a low previous global health status/QoL score had a higher probability of drop out. The dropout rate was not statistically significantly different between the treatment arms. This effect was confirmed by pattern-mixture analysis, which showed that patients in both arms of the study remaining in the study longer had a better global health status/QoL score at baseline.

### discussion

The results of this analysis demonstrate that adding cetuximab to platinum–fluorouracil does not negatively affect the QoL of patients with recurrent and/or metastatic SCCHN.

In general, QLQ-C30 summary QoL measures showed a favorable mean score for platinum–fluorouracil plus cetuximab and none of the scales showed a significantly worse score for this combination. Longitudinal analyses revealed



**Figure 1.** (A) EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life and (B) social functioning scores over time from baseline to month 6 by treatment arm (least-squares means). EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30.

**Table 3.** EORTC QLQ-H&N35 multi-item symptom scale scores at the cycle 3 assessment

QLQ-H&N35 scale	Statistic	Platinum– fluorouracil + cetuximab (n = 152)	Platinum– fluorouracil alone (n = 137)	Difference in LS means (95% CI)	P value	Difference in LS means adjusted for baseline (95% CI)	P value
Pain	LS mean score (n) <sup>a</sup>	25.79 (80)	37.68 (63)	-11.89 (-19.79 to -3.99)	0.0034	-11.91 (-20.70 to -3.11)	0.0083
Swallowing problems	LS mean score (n) <sup>a</sup>	36.88 (79)	51.01 (60)	-14.12 (-23.54 to -4.71)	0.0035	-14.44 (-24.03 to -4.84)	0.0034
Speech problems	LS mean score (n) <sup>a</sup>	39.15 (78)	51.11 (59)	-11.96 (-21.16 to -2.76)	0.0112	-14.07 (-23.25 to -4.89)	0.0029
Social eating problems	LS mean score (n) <sup>a</sup>	40.31 (79)	50.89 (57)	-10.58 (-20.60 to -0.57)	0.0384	-11.86 (-21.67 to -2.04)	0.0182

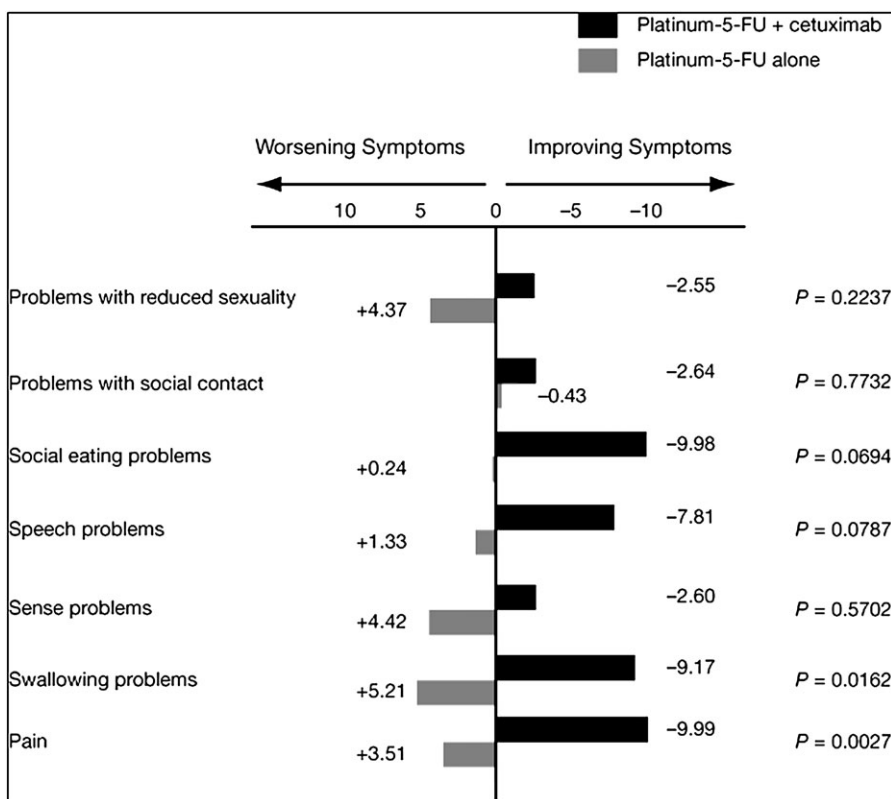
There were no statistically significant differences between the treatment arms in the outcomes for the other items on the multi-item symptom scale: sense, social contact, and sexuality. Note that higher scores for symptom scales indicate worse symptoms.

<sup>a</sup>Patients without missing covariates in the multivariate mixed model.

CI, confidence interval; EORTC QLQ-H&N35, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35; LS, least squares.

some between-arm differences in favor of the combined treatment with cetuximab at some individual time points for global health status, fatigue, nausea/vomiting, and pain, but differences were not statistically significant when adjusted for

baseline. Simplified analyses, which do not take the dropout pattern into account, can be subject to bias. In this analysis, the evaluability rates were rather low, ~60%. Compliance rates were also rather low, with a post-baseline compliance rate of at



**Figure 2.** EORTC QLQ-H&N35 multi-item symptom scale scores: mean change from baseline to worst post-baseline scores. EORTC QLQ-H&N35, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35.

**Table 4.** EORTC QLQ-H&N35 worst post-baseline single-item symptom scale scores for selected symptoms

Symptom	Extent of problem, <i>n</i> (%)			
	Platinum-fluorouracil + cetuximab ( <i>n</i> = 152)		Platinum-fluorouracil alone ( <i>n</i> = 137)	
	None at all/a little	Quite a bit/very much	None at all/a little	Quite a bit/very much
Problems with teeth	83 (55)	16 (11)	61 (45)	11 (8)
Problems with opening mouth	68 (45)	33 (22)	48 (35)	27 (20)
Dry mouth	58 (38)	44 (29)	46 (34)	30 (22)
Sticky saliva	50 (33)	50 (33)	35 (26)	40 (29)
Coughing	83 (55)	19 (13)	46 (34)	28 (20)
Feeling ill	74 (49)	28 (18)	50 (36)	25 (18)

EORTC QLQ-H&N35, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35.

most 55%. These figures probably reflect the fact that collection of QoL data was not compulsory in the phase III trial. The rates of questionnaire evaluability and compliance were both better in the cetuximab-containing arm than in the chemotherapy-alone arm. In addition, the dropout rate was higher for chemotherapy alone. According to logistic regression and pattern-mixture analyses, the probability of drop out was dependent on the previous global health status/QoL score: if these were low, then the probability of drop out was high.

When the dropout pattern was taken into account, adding cetuximab to platinum-fluorouracil was associated with a statistically significant improvement in patients' overall global health status/QoL score (*P* = 0.0415), compared with platinum-fluorouracil alone. A similar analysis of the

QLQ-C30 social functioning scale revealed no statistically significant difference between the treatment arms, suggesting that the addition of cetuximab to platinum-fluorouracil did not have a negative effect on patients' ability to function normally in a social context [10].

The results from the QLQ-H&N35 module also generally favored the combined use of platinum-fluorouracil and cetuximab. At cycle 3, statistically significant differences in favor of the cetuximab arm for pain and problems with swallowing, speech, and social eating were observed. The results for pain and problems with swallowing were confirmed by the changes from baseline to worst post-baseline score. These results provide evidence to suggest that adding cetuximab to platinum-fluorouracil helps to alleviate the symptoms associated with head and neck cancer.



The applicability and validity of version 3.0 of the QLQ-C30 questionnaire [12] and the QLQ-H&N35 module [12, 13] for assessing QoL in patients with head and neck cancer from a range of countries has been demonstrated. These instruments were also used to investigate QoL in patients receiving cetuximab plus radiotherapy for locally advanced SCCHN [10], and the results from that analysis are similar to those reported here, with no adverse effects on global health status/QoL or social functioning as a result of adding cetuximab to a standard treatment approach.

In the current analysis, baseline global health status/QoL was identified as a statistically significant prognostic indicator. This finding supports those of other large analyses of patients with early- and late-stage head and neck cancers [14, 15] and is consistent with the finding of Curran et al.'s [10] analysis of cetuximab in locoregionally advanced disease.

In conclusion, this analysis supports the clinical benefits of adding a third agent (cetuximab) to first-line platinum-based doublet therapy (i.e. cisplatin or carboplatin in combination with infusional 5-FU) in patients with recurrent and/or metastatic SCCHN. Not only does cetuximab plus platinum-based therapy provide statistically significant and clinically meaningful improvements in overall survival, PFS, and response and disease control rates compared with platinum-based chemotherapy alone [2], it does this without adversely affecting QoL. Moreover, adding cetuximab to this type of platinum-based chemotherapy provided relief from some of the symptoms associated with SCCHN. These findings strongly support the place of cetuximab plus platinum-fluorouracil as a new standard first-line therapy for recurrent and/or metastatic SCCHN.

## funding

Merck KGaA.

## acknowledgement

The authors acknowledge Oliver Kisker for his clinical input and critical review of the manuscript.

## disclosures

DCur reports being a consultant statistician and QoL expert; AG is an employee of Merck KGaA; RM reports receiving lecture fees from Merck KGaA and sanofi-aventis; FR reports serving on advisory boards and receiving research grants from Merck KGaA; SR reports receiving lecture fees from Merck KGaA; JBV reports serving on paid advisory boards of Merck KGaA, Amgen, and Oncolytics Biotech Inc., and receiving lecture fees from Merck KGaA, Amgen, Lilly, and

Boehringer-Ingelheim; and MB, CB, DCup, J-PD, DDR, RH, HK, and PK declare no conflict of interest.

## references

- Schantz SP, Harrison LB, Forastiere A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. In DeVita VT, Hellman SA, Rosenberg SA (eds): *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 797–860.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–1127.
- Vermorken JB, Trigo J, Hitt R et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2171–2177.
- Burtress B, Goldwasser MA, Flood W et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8646–8654.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567–578.
- Bourhis J, Rivera F, Mesia R et al. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2866–2872.
- Au H-J, Karapetis CS, O'Callaghan CJ et al. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and *KRAS*-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1822–1828.
- Folprecht F, Nowacki M, Lang I et al. Cetuximab plus FOLFIRI first line in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): a quality-of-life (QoL) analysis of the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (Abstr 4076).
- Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311–2319.
- Curran D, Giralt J, Harari PM et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2191–2197.
- Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K et al. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. Brussels, Belgium: EORTC 1999.
- Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1796–1807.
- Sherman AC, Simonton S, Adams DC et al. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer: cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Head and Neck module (QLQ-H&N35). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 459–467.
- Grignon LM, Jameson MJ, Karnell LH et al. General health measures and long-term survival in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 471–476.
- Karvonen-Gutierrez CA, Ronis DL, Fowler KE et al. Quality of life scores predict survival among patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2754–2760.

# Evaluation of *EGFR* gene copy number as a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: EXTREME study

L. Licitra<sup>1</sup>, R. Mesia<sup>2</sup>, F. Rivera<sup>3</sup>, É. Remenár<sup>4</sup>, R. Hitt<sup>5</sup>, J. Erfán<sup>6</sup>, S. Rottey<sup>7</sup>, A. Kawecki<sup>8</sup>, D. Zabolotny<sup>9</sup>, M. Benasso<sup>10</sup>, S. Störkel<sup>11</sup>, S. Senger<sup>12</sup>, C. Stroh<sup>13</sup> & J. B. Vermorken<sup>14\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Medical Oncology, Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy; <sup>2</sup>Department of Medical Oncology, Catalan Institute of Oncology, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Medical Oncology Department, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Spain; <sup>4</sup>Head and Neck Department, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary; <sup>5</sup>Medical Oncology Department, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; <sup>6</sup>Department of Oncoradiology, Jóna András County Hospital, Nyíregyháza, Hungary; <sup>7</sup>Medical Oncology, Ghent University Hospital, Gent, Belgium; <sup>8</sup>Head and Neck Cancer Department, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Warsaw, Poland; <sup>9</sup>Institute of Otolaryngology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine; <sup>10</sup>Oncology Department, San Paolo Hospital, Savona, Italy; <sup>11</sup>Institute of Pathology, HELIOS Hospital Wuppertal, Wuppertal, Germany; <sup>12</sup>Global Biostatistics; <sup>13</sup>Oncology Research, Merck KGaA, Darmstadt, Germany; <sup>14</sup>Department of Medical Oncology, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

Received 10 June 2010; revised 19 August 2010; accepted 20 August 2010

**Background:** The phase III EXTREME study demonstrated that combining cetuximab with platinum/5-fluorouracil (5-FU) significantly improved overall survival in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) compared with platinum/5-FU alone. The aim of this investigation was to evaluate elevated tumor *EGFR* gene copy number as a predictive biomarker in EXTREME study patients.

**Patients and methods:** Dual-color FISH was used to determine absolute and relative *EGFR* copy number. Models of differing stringencies were used to score and investigate whether increased copy number was predictive for the activity of cetuximab plus platinum/5-FU.

**Results:** Tumors from 312 of 442 patients (71%) were evaluable by FISH and met the criteria for statistical analysis. A moderate increase in *EGFR* copy number was common, with high-level amplification of the gene occurring in a small fraction of tumors (~11%). Considering each of the models tested, no association of *EGFR* copy number with overall survival, progression-free survival or best overall response was found for patients treated with cetuximab plus platinum/5-FU.

**Conclusion:** Tumor *EGFR* copy number is not a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab plus platinum/5-FU as first-line therapy for patients with R/M SCCHN.

**Key words:** cetuximab, copy number, EGFR, EXTREME, FISH, platinum/5-fluorouracil

## Introduction

The randomized phase III EXTREME study demonstrated that the addition of cetuximab to platinum/5-fluorouracil (5-FU) chemotherapy statistically significantly improved overall survival when given as first-line treatment to patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) compared with platinum/5-FU alone (median 10.1 versus 7.4 months, hazard ratio 0.80,

$P = 0.04$ ) [1]. The addition of cetuximab to platinum/5-FU also led to significant improvements in progression-free survival (PFS) and best overall response rate, which was approximately doubled. Safety analysis demonstrated that the combination was feasible, with a manageable side-effect profile. The 2.7-month median survival time benefit associated with the addition of this epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted monoclonal antibody to standard platinum-based chemotherapy represents the most significant advance in the treatment of the disease in this setting for ~30 years. These data complement an earlier study in locally advanced SCCHN which showed that the addition of cetuximab to radiotherapy conferred a long-term survival benefit compared with

\*Correspondence to: Prof. J. B. Vermorken, Department of Medical Oncology, Antwerp University Hospital, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, Belgium. Tel: +32-38-214548; Fax: +32-38-251592; E-mail: jan.b.vermorken@uza.be

radiotherapy alone, the magnitude of which (9% absolute survival benefit at 5 years) was similar to that achievable in this setting with chemoradiotherapy [2–5].

Recent studies have shown that the clinical impact of EGFR-targeted therapies can be increased if treatment administration can be tailored to particular subpopulations of patients whose tumors have specific molecular alterations [6, 7]. Elevated gene copy number, which may arise within a tumor cell as the result of an increase in the numbers of chromosomes encoding the gene (polysomy) or may occur as a consequence of local amplification of a chromosomal region (gene amplification), is a somatic event with potential predictive utility. Increased copy number may indicate that a tumor is highly dependent on the activity of an amplified gene for continued proliferation and/or survival, a situation described as oncogene addiction [8]. In this case, the tumor may be particularly sensitive to anticancer agents that target the product of that gene and elevated copy number may consequently be a predictive biomarker, as exemplified by *ERBB2* gene amplification in breast cancer and sensitivity to trastuzumab [9]. Copy number can be evaluated in tumors and the two different causal genetic mechanisms can be distinguished through the use of dual-color FISH analysis incorporating a gene-specific probe combined with a centromere-specific probe for the chromosome encoding that gene.

The data on the impact of *EGFR* gene copy number status on cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer (mCRC) and non-small-cell lung cancer (NSCLC) is contradictory. While some studies reported an association of high *EGFR* gene copy number and improved outcome in mCRC and NSCLC patients receiving cetuximab [10–14], other studies failed to identify similar associations [15–17]. No data on *EGFR* gene copy number and cetuximab efficacy have so far been reported for SCCHN.

Expressed in 90%–100% of tumors, up-regulation of *EGFR* appears to be an early marker of SCCHN carcinogenesis [18–20], and high-level tumor expression has been correlated with poor clinical outcome [21]. Elevation of *EGFR* copy number is a characteristic somatic event that occurs in the development of this disease and may additionally be an indicator of poor prognosis [22, 23]. The aim of the current study was to investigate in the large relatively homogeneous population recruited for the randomized phase III EXTREME study whether elevated tumor *EGFR* copy number was predictive for the activity of cetuximab plus platinum/5-FU, administered as first-line therapy to patients with R/M SCCHN.

## patients and methods

### EXTREME study design

As previously reported [1], inclusion criteria included age  $\geq 18$  years, untreated R/M SCCHN, ineligibility for local therapy, Karnofsky Performance Score of  $\geq 70\%$  and adequate organ function. Patients were excluded if they had received prior surgery or radiotherapy within 4 weeks of study entry or prior systemic chemotherapy (apart from for locally advanced disease).

Patients were randomly assigned to receive every 3 weeks for up to six cycles either cisplatin, 100 mg/m<sup>2</sup> day 1, or carboplatin area under the curve

of 5 day 1 (physician's choice); plus 5-FU infused at 1000 mg/m<sup>2</sup>/day for 4 days either with or without cetuximab, administered at an initial dose of 400 mg/m<sup>2</sup> and then 250 mg/m<sup>2</sup> weekly, both during chemotherapy and subsequently as maintenance therapy until the occurrence of disease progression or unacceptable toxicity. The primary end point was overall survival. Secondary end points included PFS, best overall response, disease control, time-to-treatment failure, duration of response and safety.

### collection and storage of patient material

All patients provided written informed consent for EGFR testing on tumor samples. All available formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor tissue specimens from patients in the clinical study (blocks and slides) were analyzed at a central laboratory (Wuppertal Institute of Pathology, Wuppertal, Germany) according to a standard protocol.

### FISH analysis

FISH analysis was carried out on deparaffinized 3- to 5- $\mu$ m FFPE sections using the prepared solutions and protocol provided in the Histology FISH Accessory Kit (Dako, Denmark; see supplemental Methods, available at *Annals of Oncology* online). *EGFR* copy number was assessed using an *EGFR*/CEN-7 FISH probe mix (Dako). Fluorescence was visualized using a DM50000 B (Leica, Germany) fluorescence microscope with a DAPI filter and a Texas Red double filter. *EGFR* (normal location 7p11.2) signals appeared red and CEN-7 signals (probe homologous to the centromeric region of chromosome 7) appeared green.

### statistical methods

The FISH investigation was a retrospectively planned exploratory analysis. For a patient to be included, a target of 100 evaluable (where a signal was present for both *EGFR* and CEN-7) cells and a minimum of 50 cells were to be assessed. Patients from the intention-to-treat (ITT) population with FISH assessments for at least 50 cells formed the FISH ITT population. For each analyzed cell, observed *EGFR*/CEN-7 signals were used to determine absolute and relative *EGFR* copy numbers. Average (mean) signal counts or ratios per patient were calculated.

Given the possibility that the most appropriate scoring system to assess the association of copy number changes and clinical outcome may vary according to the disease or the particular stage of disease, a series of different systems were used to define FISH-positive (elevated *EGFR* copy number) and FISH-negative (nonelevated *EGFR* copy number) status in R/M SCCHN, including five predefined *EGFR* enrichment models and the Colorado scoring system, previously developed for the analysis of *EGFR* copy number in NSCLC (Table 1) [12, 24].

### *EGFR* enrichment models

*EGFR* enrichment models were evaluated in both treatment groups of the study. Five different models were developed using different thresholds to define each analyzed cell as FISH positive or negative. To derive a factor representative of the degree of heterogeneity across the tumor cells sampled for each patient, the percentage of FISH-positive tumor cells (of those analyzed) was then calculated for each patient and model (FISH score; ranging from 0% to 100%). For each model, for patients in each study arm, these values were used to construct scatter plots of survival time and PFS time versus the FISH score. These plots were subsequently assessed both visually and statistically (see supplemental Methods, available at *Annals of Oncology* online) in an attempt to identify a particular threshold value that allowed for a significant enrichment of patients with a survival benefit according to *EGFR* copy number status. For each model, for each arm, box plots of best overall response according to FISH score were also constructed and assessed visually to determine whether a clear correlation was apparent between tumor response and *EGFR* copy number.

**Table 1.** FISH scoring systems

Scoring systems and models	Definitions
<i>EGFR</i> enrichment model for evaluation of FISH status	
Model A	
FISH positive	<i>EGFR</i> /CEN-7 ratio $\geq 2$ or presence of <i>EGFR</i> signal cluster
Model B	
FISH positive	<i>EGFR</i> signal count $\geq 3$ or presence of <i>EGFR</i> signal cluster
Model C	
FISH positive	<i>EGFR</i> signal count $\geq 6$ or presence of <i>EGFR</i> signal cluster
Model D	
FISH positive	<i>EGFR</i> /CEN-7 ratio $\geq 2$ or presence of <i>EGFR</i> signal cluster or <i>EGFR</i> signal count $\geq 3$
Model E	
FISH positive	<i>EGFR</i> /CEN-7 ratio $\geq 2$ or presence of <i>EGFR</i> signal cluster or <i>EGFR</i> signal count $\geq 6$
Colorado scoring system	
FISH positive	$\geq 40\%$ of cells display $\geq 4$ <i>EGFR</i> counts or the presence of gene amplification, as defined by either Mean <i>EGFR</i> /CEN-7 ratio $\geq 2$ >10% of cells displaying >15 <i>EGFR</i> counts >10% of the cells displaying the presence of loose or tight <i>EGFR</i> signal clusters or atypically large <i>EGFR</i> signals ( <i>EGFR</i> cluster scored)

CEN-7, probe for centromeric region of human chromosome 7.

### Colorado scoring system

*EGFR* copy number was also defined for patients in each study arm according to the previously established Colorado scoring system (Table 1). This system differed from the enrichment models in that it allowed the classification of tumors (rather than individual tumor cells) as either FISH positive or negative. The association of FISH status according to the Colorado system with clinical outcome was investigated using log-rank (PFS and overall survival) and Cochran–Mantel–Haenszel (response) tests.

## results

### patient population and material

Tumor tissue samples were available from 381 of the 442 (86%) patients in the ITT population of the EXTREME study. Samples from 312 patients (71%) were evaluable by FISH and met the criteria for statistical analysis (FISH ITT population; Table 2). Treatment arms were essentially balanced with respect to the number of evaluable samples, with 158 deriving from patients receiving cetuximab plus chemotherapy (71%) and 154 from those receiving chemotherapy alone (70%). The effects of treatment in relation to overall survival, PFS and best overall response were comparable for the ITT and FISH ITT

**Table 2.** ITT patients assessed for *EGFR* tumor gene copy number by FISH

Patients, <i>n</i> (%)	Cetuximab + chemotherapy	Chemotherapy alone
Randomly assigned to treatment (ITT population)	222 (100)	220 (100)
FISH assessments not performed	28 (13)	33 (15)
FISH assessments performed	194 (87)	187 (85)
FISH results not available <sup>a</sup>	35 (16)	33 (15)
Assessment not possible for technical reasons	29 (13)	23 (10)
Excluded from statistical analysis (sample taken after first dose of cetuximab)	11 (5)	12 (5)
FISH results available	159 (72)	154 (70)
FISH results available for $\geq 50$ cells (FISH ITT population)	158 (71)	154 (70)
FISH results for <50 cells	1 (0.5)	0

<sup>a</sup>Both reasons may apply.

ITT, intention to treat.

populations (see supplemental Table 1, available at *Annals of Oncology* online).

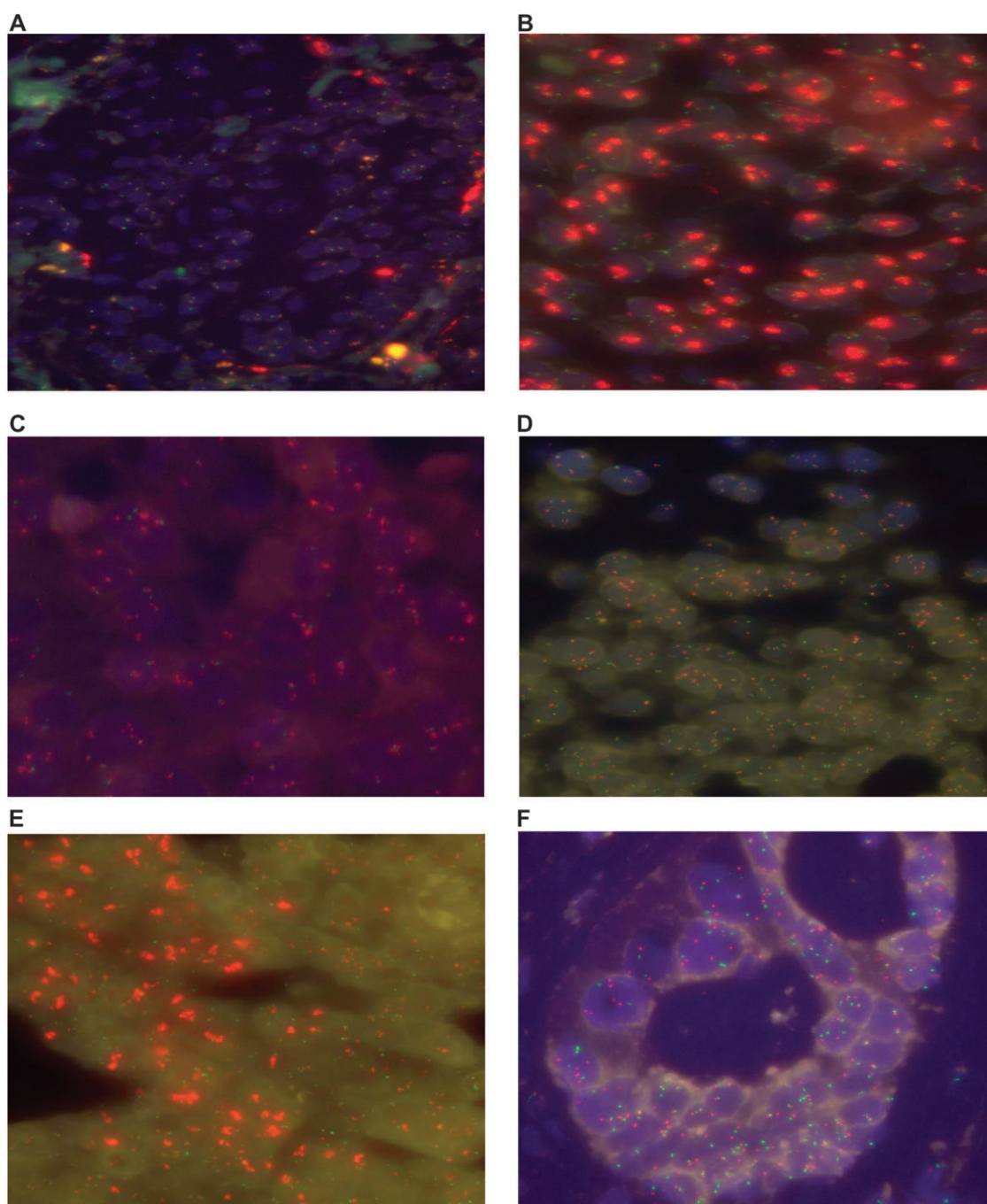
### FISH analysis

Dual-color FISH analysis was carried out to evaluate for each tumor the number of signals in each cell related to *EGFR* and to the centromeric region of chromosome 7. Representative images from these assays are shown in Figure 1. The average numbers of *EGFR* and CEN-7 signals and the average ratio of *EGFR*/CEN-7 signals were calculated for the tumors of patients in each arm and in the overall FISH ITT population (Table 3). The decimal fraction of cells with *EGFR* signal clusters was also determined.

The distributions of the average signal counts for *EGFR* and CEN-7 and the *EGFR*/CEN-7 ratio were comparable between the two treatment groups. Tumor *EGFR* gene copy number was elevated in a substantial fraction of patients, with 40% of the FISH ITT population having average *EGFR* signal counts per cell of >3 and 11% of >5 (Table 3). The observed elevation of tumor *EGFR* gene copy number was due to both polysomy events (27% of patients had average CEN-7 signal counts of >3) and local amplification (12% of patients had an average cellular *EGFR*/CEN-7 ratio of >2). In 13% of patients, a fraction of tumor cells was scored as having strong localized *EGFR* amplification, such that individual signals could not be distinguished (clusters): 11% of patients had such clusters in  $\geq 25\%$  of tumor cells (Table 3).

As there was no known *EGFR* copy number threshold value that might be of predictive utility in this setting, a series of models with different stringencies were designed to provide definitions, which could be used to assign FISH status (Table 1). These models were then used to assess whether elevated *EGFR* copy number, as defined in each model, was predictive for cetuximab efficacy.





**Figure 1.** Representative FISH analyses showing tumors comprising cells with (A) normal gene copy number (two signals for each probe per cell); (B) high-level *EGFR* gene amplification, as demonstrated by the presence of large *EGFR* signal clusters; (C) low/moderate-level gene amplification, as demonstrated by the presence of small *EGFR* signal clusters; (D) polysomy, as demonstrated by  $>2$  *EGFR*/CEN-7 signals per cell; (E) heterogeneity for *EGFR* copy number, with only a subpopulation showing high-level gene amplification and (F) heterogeneity for *EGFR* copy number, with certain cells showing polysomy and others, normal copy numbers.

### ***EGFR* enrichment models**

For each evaluable tumor, a FISH score was determined according to one of the five different enrichment models (Table 1). The distribution of FISH scores was comparable between subgroups of tumor samples from the invasive front and tumor center (data not shown). As expected, the median FISH score in models A, C and E which used more stringent criteria for

defining a FISH-positive cell was markedly lower than in models B and D, which used less stringent criteria (supplemental Figure 1, available at *Annals of Oncology* online).

In an initial exploration of the predictive potential of *EGFR* FISH status, scatter plots were constructed for each model for survival time versus the respective FISH score for patients in both study arms (Figure 2A). These plots did not demonstrate

**Table 3.** Average signal counts following FISH analysis (FISH ITT population)

FISH evaluations	Cetuximab + chemotherapy, n = 158	Chemotherapy alone, n = 154	FISH ITT population, n = 312
<b>CEN-7</b>			
Average numbers of signals/cell, n			
Median of all patients (range)	2.3 (1.1–6.2)	2.4 (1.2–5.8)	2.3 (1.1–6.2)
Mean of all patients (SD)	2.5 (0.88)	2.5 (0.82)	2.5 (0.85)
Patients in categories defined by average number of signals/cell, n (%)			
1–2	61 (39)	50 (32)	111 (36)
>2–3	57 (36)	61 (40)	118 (38)
>3–4	33 (21)	33 (21)	66 (21)
>4	7 (4)	10 (6)	17 (5)
<b>EGFR</b>			
Average numbers of signals/cell, n			
Median of all patients (range)	2.6 (1.1–26.8)	2.8 (1.0–43.2)	2.7 (1.0–43.2)
Mean of all patients (SD)	3.4 (3.26)	4.1 (4.77)	3.7 (4.08)
Patients in categories defined by average number of signals/cell, n (%)			
1–2	48 (30)	40 (26)	88 (28)
>2–3	50 (32)	49 (32)	99 (32)
>3–4	36 (23)	35 (23)	71 (23)
>4–5	9 (6)	10 (6)	19 (6)
>5	15 (9)	20 (13)	35 (11)
<b>EGFR/CEN-7 ratio</b>			
Average signal ratio/cell			
Median of all patients (range)	1.0 (0.6–10.7)	1.1 (0.5–20.8)	1.1 (0.5–20.8)
Mean of all patients (SD)	1.5 (1.57)	1.9 (2.57)	1.7 (2.13)
Patients in categories defined by average signal ratio/cell, n (%)			
0–1	24 (15)	17 (11)	41 (13)
>1–2	119 (75)	116 (75)	235 (75)
>2	15 (9)	21 (14)	36 (12)
<b>EGFR signal clusters</b>			
Decimal fraction of cells per patient with EGFR signal cluster present			
Median of all patients (range) <sup>a</sup>	0 (0–1.0)	0 (0–1.0)	0 (0–1.0)
Mean of all patients (SD)	0.1 (0.24)	0.1 (0.30)	0.1 (0.27)
Patients in categories defined by decimal fraction of cells with clusters <sup>b</sup> , n (%)			
0	139 (88)	132 (86)	271 (87)
>0 to <0.25	5 (3)	3 (2)	8 (3)
0.25–0.75	5 (3)	3 (2)	8 (3)
>0.75 to <1	8 (5)	9 (6)	17 (5)
1	1 (0.6)	7 (5)	8 (3)

<sup>a</sup>0 = no cluster in any cell; 1 = clusters in every cell.

<sup>b</sup>For example, 0.25 equates to 25% of cells having clusters.

CEN-7, probe for centromeric region of human chromosome 7; ITT, intention to treat; SD, standard deviation.

a visible correlation between *EGFR* FISH score and survival time for any model, in either study arm. The process was repeated for each model for the analysis of PFS time versus the respective FISH score for patients in both study arms (Figure 2B), with similar results. Evaluation of the misclassification error rates further supported the lack of predictive utility of *EGFR* FISH status in relation to overall survival and PFS (see supplemental Results, available at *Annals of Oncology* online). Box plots of FISH score versus best overall response for each model were also constructed. As for the other efficacy end points, these plots did not show a visible correlation between parameters (Figure 2C).

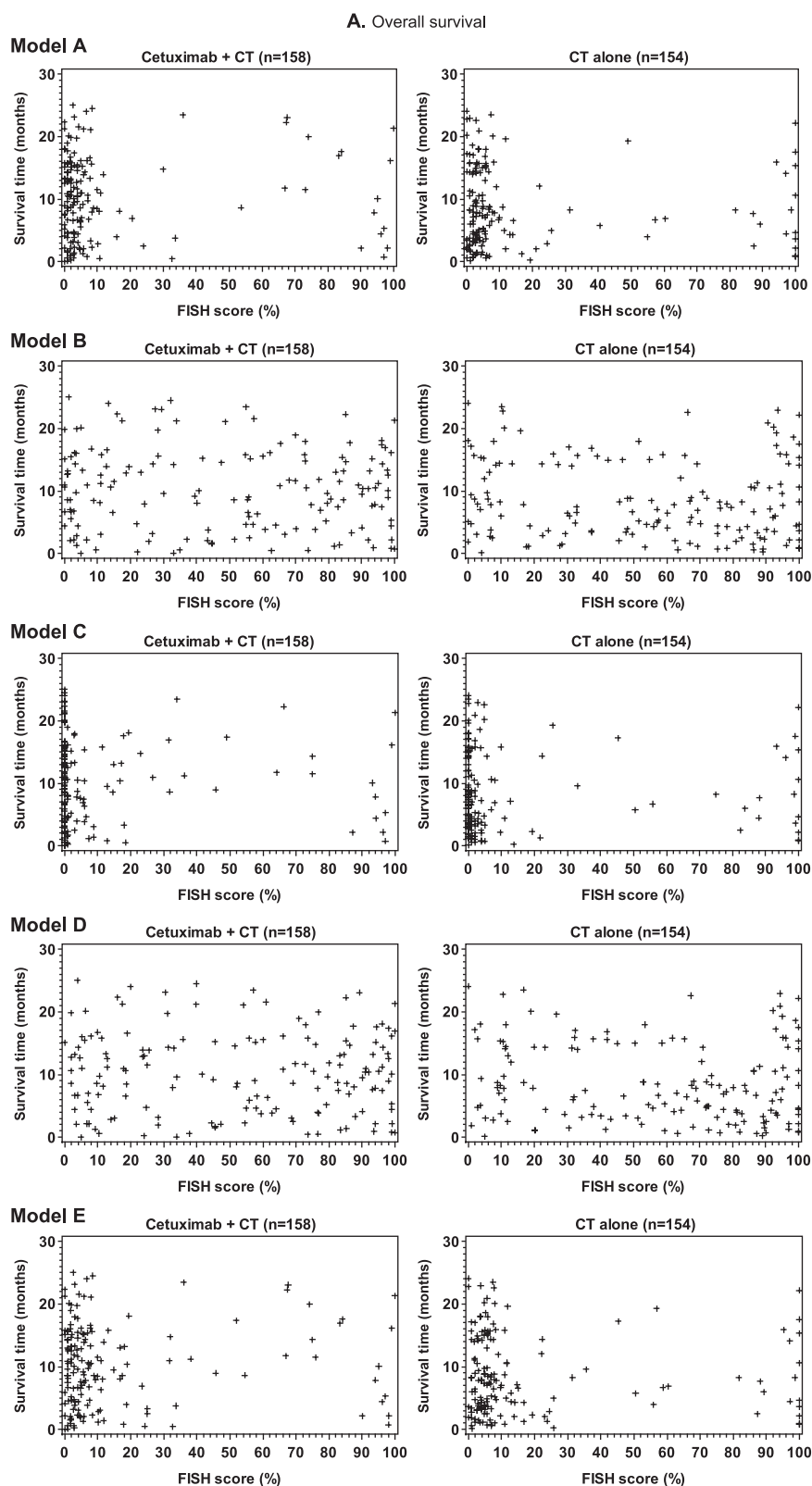
### Colorado model

The Colorado model (Table 1) was used to define tumor *EGFR* FISH status for patients in both study arms. Treatment outcome was then assessed according to FISH status. Using this scoring system, 32% of patients were deemed to have *EGFR* FISH-positive tumors. No significant association was apparent for this model between elevated *EGFR* copy number and overall survival, PFS or best overall response (Table 4).

### discussion

The collection of tissue samples during the course of large randomized studies in different settings provides a powerful platform to assess the predictive potential of candidate biomarkers, with the analysis of the control arm allowing discrimination between effects, which are prognostic for standard treatment or predictive for the experimental therapy [25]. Evaluation in such individual studies is important as particular mutational or epimutational events which may occur across various tumor types can have different phenotypic consequences in different cell types or against a background of other disease-typical genetic lesions. Consequently, the same mutational event may be predictive for a treatment agent in one tumor type and not another. This has been exemplified in the case of cetuximab by the contrasting data from randomized studies in advanced colorectal cancer and advanced NSCLC, where *KRAS* codon 12/13 mutations are predictive for treatment benefit for cetuximab plus standard chemotherapy compared with chemotherapy alone in the former setting [26, 27] but not the latter [16, 17]. The consequence of such findings is that the potential utility of predictive biomarkers cannot be assumed to be generalizable for a given agent and must be assessed specifically in each tumor type and in each treatment setting. In relation to SCCHN, *KRAS* is mutated (at least in the above-mentioned codons) in only a small fraction of cases [28–30], and therefore, *KRAS* status is not likely to be a useful predictive marker for cetuximab benefit in this disease.

The current study, the largest of its type in this setting, which included an extensive series of tumor samples from 312 patients, represents a truly comprehensive analysis investigating the influence of a disease-relevant candidate biomarker, *EGFR* copy number status, on clinical outcome in patients with R/M SCCHN treated with cetuximab plus platinum-based chemotherapy as part of a large randomized phase III study. As



**Figure 2.** Scatter and box plots did not demonstrate an association between FISH score and (A) overall survival time, (B) progression-free survival (PFS) time or (C) best overall response, for patients in either study arm, when *EGFR* copy number was analyzed according to enrichment models A–E, as indicated. The upper and lower boundaries of each box plot represent the 25th and 75th percentile and the horizontal lines within the box represent the median values. The bars extend to the last observation not defined as an extreme value (represented by + symbols) or to the minimum/maximum values if an extreme value was not identified. CR, complete response; CT, chemotherapy; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

B. Progression-free survival

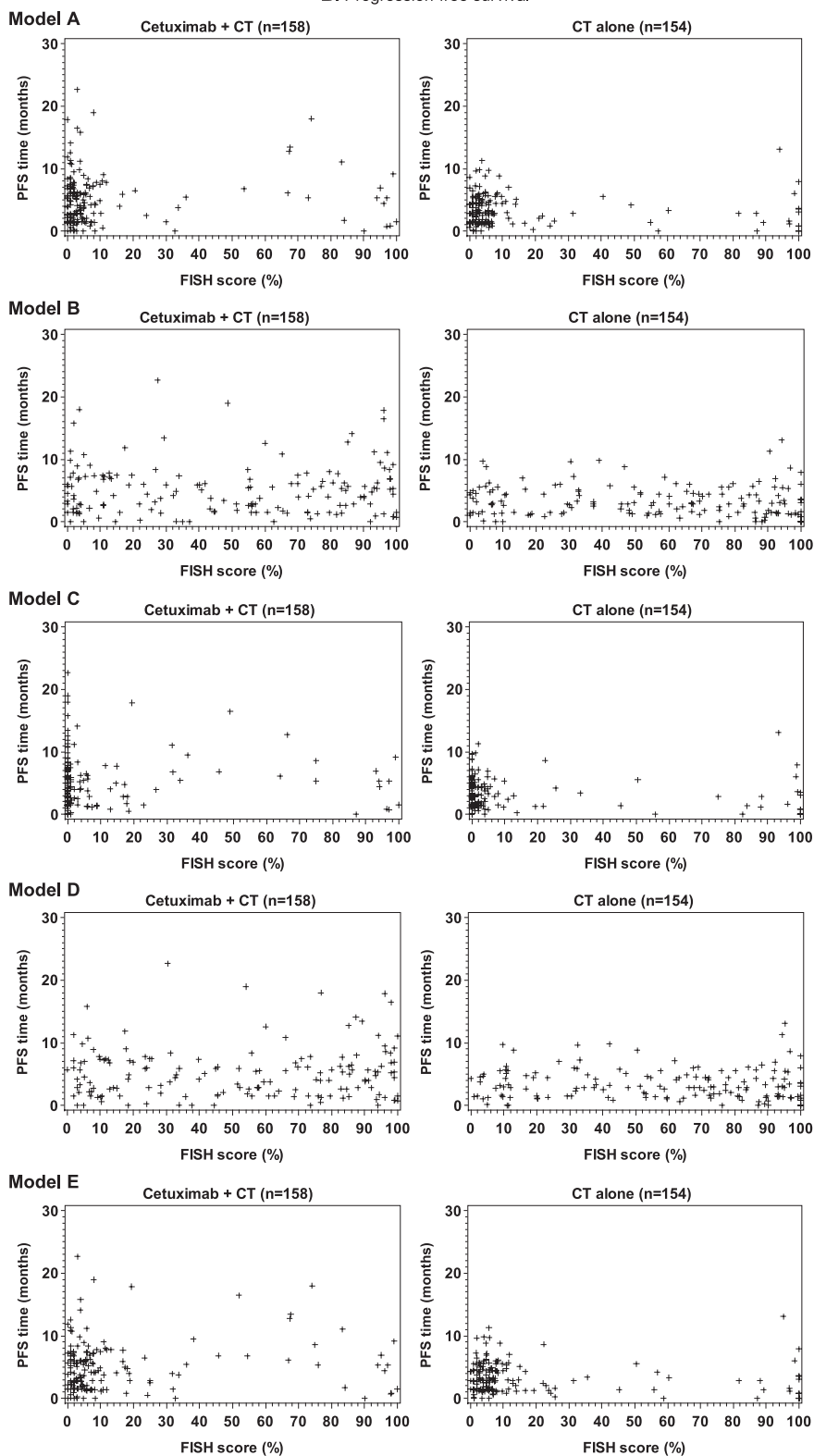


Figure 2. (Continued)

the first such exploratory analysis, an appropriate threshold for abnormal copy number on which this and future similar studies could be based had to be determined. By using different enrichment models and calculating a FISH score

for each tumor, a broad spectrum of thresholds (from moderate to high) was tested. In addition to these models, the Colorado scoring system, which has been used to demonstrate the predictive utility of *EGFR* gene copy number in NSCLC



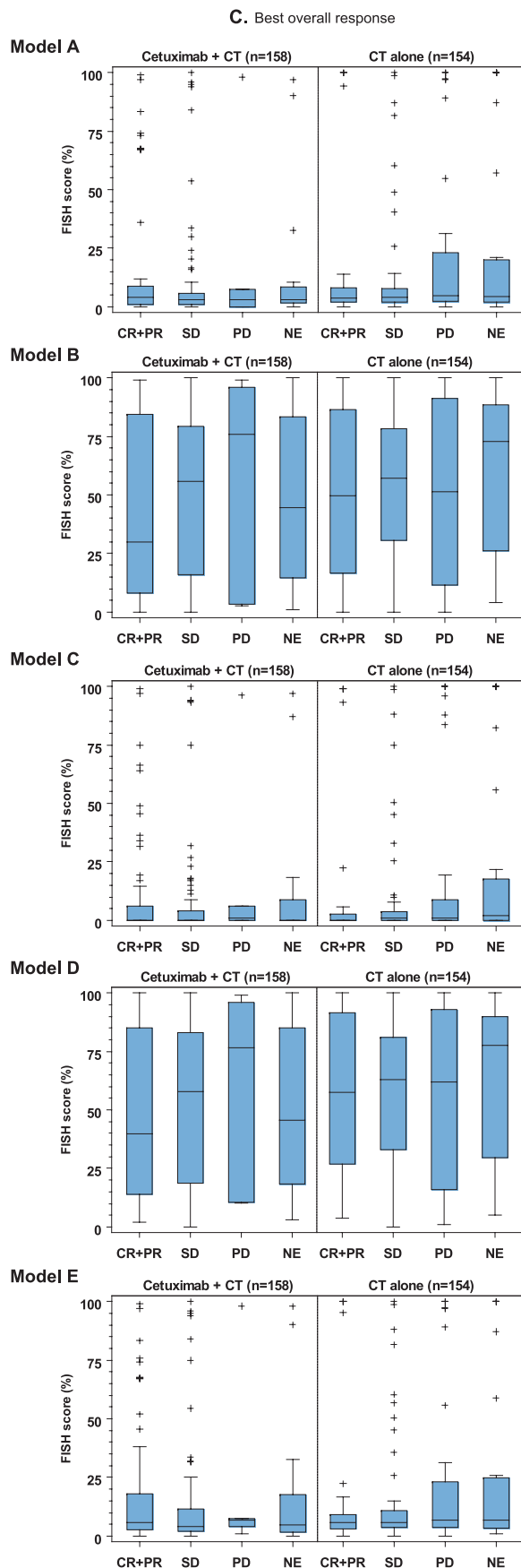


Figure 2. (Continued)

**Table 4.** Colorado FISH status according to tumor site and efficacy according to FISH status (FISH ITT population)

Parameter	Cetuximab + chemotherapy		Chemotherapy alone	
	FISH+, n = 50	FISH–, n = 108	FISH+, n = 51	FISH–, n = 103
Overall survival time				
Median, months	10.5	10.6	7.2	7.8
Hazard ratio <sup>a</sup> (95% CI)		1.02 (0.69–1.51)		1.04 (0.71–1.51)
P value		0.93		0.86
PFS time				
Median, months	6.2	5.7	3.1	4.1
Hazard ratio <sup>a</sup> (95% CI)		0.86 (0.58–1.27)		1.05 (0.71–1.54)
P value		0.46		0.81
Best overall response rate, %	36.0	34.3	11.8	22.3
Odds ratio <sup>b</sup> (95% CI)		1.08 (0.54–2.18)		0.46 (0.18–1.22)
P value		0.83		0.12

<sup>a</sup>Hazard ratios <1 correspond to benefit for FISH+ patients.

<sup>b</sup>Odds ratios >1 correspond to benefit for FISH+ patients.

CI, confidence interval; PFS, progression-free survival.

[12], was also evaluated for its predictive potential in this setting.

Considering each of these models covering a range of stringencies, no association of *EGFR* copy number status with overall survival, PFS and best overall response was found. Given the extensive nature of this analysis, it seems reasonable to conclude that *EGFR* copy number status as determined by FISH is not a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab combined with platinum/5-FU in the first-line treatment of R/M SCCHN. Although there was a trend for a higher response rate in patients receiving chemotherapy alone with *EGFR* FISH-negative compared with FISH-positive tumors, according to the Colorado scoring system, no robust association between *EGFR* copy number status and any efficacy measure was detected in the overall study population (data not shown). Thus, *EGFR* copy number status does not appear to be a prognostic marker in this setting.

High *EGFR* copy number was previously found to be a marker of poor prognosis in a FISH analysis of a heterogeneous population of 82 patients with SCCHN, 75 of whom were assessable for FISH [22]. Seventy-two primary tumor blocks were initially available from patients who had received no prior anticancer treatment and 14 from patients with recurrent tumors (four paired samples). All patients in the survival analysis were treated with curative intent. The difference between this and the current study in relation to the assessment of the prognostic potential of *EGFR* copy number may be due to the dissimilarity of the patient populations analyzed (R/M SCCHN in the current study versus potentially curable stages I–IV patients in the previous study). Analyzed tissues in the current study were essentially therefore derived from patients with more advanced disease who were to receive palliative treatment. In this context, we cannot derive a definitive

conclusion with respect to patients who might be treated with curative intent with cetuximab since it could well be that *EGFR* copy number has prognostic and/or predictive utility in this setting.

In relation to the mean signal counts, 40% of tumors had *EGFR* copy numbers of >3 and 11% of tumors had copy numbers of >5. The tumor *EGFR*/CEN-7 ratio was >2 for 12% of patients and 11% of patients had *EGFR* signal clusters in  $\geq 25\%$  of their tumor cells. Applying the Colorado system, 32% of tumors were scored as *EGFR* FISH positive. Taken together, these data indicate that a moderate increase in *EGFR* copy number is a common event in SCCHN, with high-level amplification of the gene occurring in a small fraction of tumors (~11%).

The *EGFR* copy number data in the current study are in the range of values reported from earlier FISH analyses [22, 23, 31, 32]. Two smaller studies using the Colorado scoring system found incidences of FISH-positive tumors of 57% (43 of 75 patients) [22] and 13% (4 of 31 patients) [31], respectively. Analyzing a large series of SCCHN samples using a tissue microarray, Freier et al. [32] reported that 13% (63 of 496) of tumors had 10% of cells showing  $\geq 8$  signals or tight signal clusters from the gene-specific probe, which is comparable to the incidence of high-level *EGFR* amplification reported in this study. However, it should be noted that even among patients in the current study whose tumors had high-level increases in *EGFR* gene copy number based on the more stringent enhancement models, no clear distinction in relation to survival benefit was observed (Figure 2A).

In summary, the retrospective analysis of tissue collected during the randomized phase III EXTREME study has indicated that tumor *EGFR* copy number status is not a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab plus platinum/5-FU administered as first-line therapy to patients with R/M SCCHN. Therefore, analyzing *EGFR* copy number by FISH in this setting before the administration of cetuximab does not appear to provide any clinically relevant information for the physician. This study has therefore shown that the benefit conferred by the addition of cetuximab to standard chemotherapy for this disease is independent of tumor *EGFR* copy number.

## funding

Merck KGaA.

## acknowledgements

The excellent technical support (FISH analysis) of Mrs. Sylvia Vogel and Mrs. Petra Boehmer is highly appreciated. We would like to thank all EXTREME study investigators who provided patient tissue samples for analysis. The authors acknowledge the contribution of Jim Heighway, who provided medical writing services on behalf of Merck KGaA.

## disclosure

LL reports a compensated consultancy/advisory role with Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Lilly, Merck Serono

and Amgen, has received research funding from Eisai Pharmaceuticals, Exelixis, Lilly, Merck Serono and Amgen and travel funds from Merck Serono. RM is a member of a speakers' bureau for Merck Serono. FR has conducted research sponsored by Merck Serono. AK reports receiving occasional honoraria for sponsored lectures from Merck Serono and sanofi-aventis. CS is a full time employee of Merck KGaA, as is SS, who also holds stock in the company. JBV has served on advisory boards of Merck Serono and has received honoraria for lectures from Merck Serono. All other authors report no conflict of interest.

## references

- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–1127.
- 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: 21–28.
- Budach V, Stuschke M, Budach W et al. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1125–1135.
- 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* 2004; 22: 69–76.
- Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H et al. Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1308–1316.
- Linardou H, Dahabreh IJ, Bafaloukos D et al. Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 352–366.
- Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 962–972.
- Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res* 2008; 68: 3077–3080; discussion 3080.
- Sauter G, Lee J, Bartlett JM et al. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1323–1333.
- Cappuzzo F, Finocchiaro G, Rossi E et al. EGFR FISH assay predicts for response to cetuximab in chemotherapy refractory colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2008; 19: 717–723.
- Frattini M, Saletti P, Romagnani E et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2007; 97: 1139–1145.
- Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3351–3357.
- Lievre A, Bachet JB, Le Corre D et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3992–3995.
- Personeni N, Fieuws S, Piessevaux H et al. Clinical usefulness of EGFR gene copy number as a predictive marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab: a fluorescent in situ hybridization study. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5869–5876.

15. Italiano A, Follana P, Caroli FX et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors for which FISH analysis does not detect an increase in EGFR gene copy number. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 649–654.
16. Khambata-Ford S, Harbison CT, Hart LL et al. Analysis of potential predictive markers of cetuximab benefit in BMS099, a phase III study of cetuximab and first-line taxane/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 918–927.
17. O'Byrne KJ, Bondarenko I, Barrios C et al. Molecular and clinical predictors of outcome for cetuximab in non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLEX study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl; Abstr 8007).
18. Christensen ME, Therkildsen MH, Hansen BL et al. Epidermal growth factor receptor expression on oral mucosa dysplastic epithelia and squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249: 243–247.
19. Grandis JR, Twardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 3579–3584.
20. Grandis JR, Melhem MF, Barnes EL, Twardy DJ. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1996; 78: 1284–1292.
21. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 4): S9–S15.
22. Chung CH, Ely K, McGavran L et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4170–4176.
23. Temam S, Kawaguchi H, El-Naggar AK et al. Epidermal growth factor receptor copy number alterations correlate with poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2164–2170.
24. Varela-Garcia M. Stratification of non-small cell lung cancer patients for therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors: the EGFR fluorescence in situ hybridization assay. *Diagn Pathol* 2006; 1: 19.
25. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4027–4034.
26. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–671.
27. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–1417.
28. Yarbrough WG, Shores C, Witsell DL et al. ras mutations and expression in head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1994; 104: 1337–1347.
29. Anderson JA, Irish JC, Ngan BY. Prevalence of RAS oncogene mutation in head and neck carcinomas. *J Otolaryngol* 1992; 21: 321–326.
30. Lea IA, Jackson MA, Li X et al. Genetic pathways and mutation profiles of human cancers: site- and exposure-specific patterns. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1851–1858.
31. Agulnik M, da Cunha Santos G, Hedley D et al. Predictive and pharmacodynamic biomarker studies in tumor and skin tissue samples of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with erlotinib. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2184–2190.
32. Freier K, Joos S, Flechtenmacher C et al. Tissue microarray analysis reveals site-specific prevalence of oncogene amplifications in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 1179–1182.

## references

- Ganti A, Bociek R, Bierman P et al. Follicular lymphoma: expanding therapeutic options. *Oncology (Huntingt)* 2005; 19: 213–228.
- Fisher RI, Kaminski MS, Wahl RL et al. Totitumomab and iodine-131 Totitumomab produces durable complete remissions in a subset of heavily pretreated patients with low-grade and transformed non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7565–7573.
- Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF et al. Improved Survival of Follicular Lymphoma Patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5019–5026.
- Liu Q, Fayad L, Cabanillas F et al. Improvement of Overall and Failure-Free Survival in Stage IV Follicular Lymphoma: 25 Years of Treatment Experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1582–1589.
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258–1265.
- Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1202–1208.
- Eden J, Institute of Medicine (US). Committee on reviewing evidence to identify highly effective clinical services. *Knowing what works in health care: a roadmap for the nation*. Washington, DC: National Academies Press 2008.
- Simera I, Altman DG, Moher D et al. Guidelines for reporting health research: the EQUATOR network's survey of guideline authors. *PLoS Med* 2008; 5: e139.
- Matar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin North Am* 2008; 46: 175–198.
- Nabhan C, Taylor M, Hirata J et al. Racial disparities in disease presentation, treatment, and response rates of follicular lymphoma (FL) in the United States (US): report from the National LymphoCare study (NLCS). *ASH Annu Meeting Abstr* 2009; 114: 1381.
- Federico M, Vitolo U, Zinzani PL et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Intergruppo Italiano Linfomi. Blood* 2000; 95: 783–789.
- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
- Perea G, Altes A, Montoto S et al. Prognostic indexes in follicular lymphoma: a comparison of different prognostic systems. *Ann Oncol* 2005; 16: 1508–1513.
- van de Schans SAM, Steyerberg EW, Nijziel MR et al. Validation, revision and extension of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in a population-based setting. *Ann Oncol* 2009; 20: 1697–1702.
- Buske C, Hoster E, Dreyling M et al. The follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006; 108: 1504–1508.
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4555–4562.
- Overman MJ, Feng L, Pro B et al. The addition of rituximab to CHOP chemotherapy improves overall and failure-free survival for follicular grade 3 lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 553–559.

*Annals of Oncology* 24: 448–453, 2013

doi:10.1093/annonc/mds291

Published online 5 October 2012

## Adjuvant therapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx: results from a randomized, phase II prospective trial

R. Mesía<sup>1\*</sup>, A. Rueda<sup>2</sup>, R. Vera<sup>3</sup>, A. Lozano<sup>4</sup>, J. A. Medina<sup>5</sup>, D. Aguiar<sup>6</sup>, F. Árias<sup>7</sup>, G. Triana<sup>8</sup>, J. Carles<sup>9</sup> & R. López-López<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Medical Oncology Department, IDIBELL, Institut Català d'Oncologia-L'Hospitalet, Barcelona; <sup>2</sup>Medical Oncology Department, Complejo Hospitalario Virgen de la Victoria, Málaga; <sup>3</sup>Medical Oncology Department, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona; <sup>4</sup>Radiation Oncology Department, IDIBELL, Institut Català d'Oncologia-L'Hospitalet, Barcelona; <sup>5</sup>Radiation Oncology Department, Complejo Hospitalario Virgen de la Victoria, Málaga; <sup>6</sup>Medical Oncology Department, Hospital General Dr Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; <sup>7</sup>Radiation Oncology Department, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona; <sup>8</sup>Radiation Oncology Department, Centro Oncológico Regional de Galicia, A Coruña; <sup>9</sup>Medical Oncology Department, Hospital del Mar, Barcelona; <sup>10</sup>Medical Oncology Department, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Spain

Received 2 May 2012; revised 29 June 2012; accepted 4 July 2012

**Background:** Cetuximab combined with radiotherapy (RT) is a treatment option for head and neck cancer. The objectives of this randomized, phase II trial were to evaluate the efficacy and safety of cetuximab maintenance therapy following definitive RT with concomitant cetuximab in patients with oropharyngeal cancer.

**Patients and methods:** Ninety-one patients with stage III–IV M0 oropharyngeal tumors were randomly assigned to the treatment with accelerated concomitant boost RT (69.9 Gy) + cetuximab or the same treatment with the addition of 12 consecutive weeks of cetuximab maintenance therapy. The primary end point was locoregional control (LRC) at 1 year.

\*Correspondence to: Dr R. Mesía, Department of Medical Oncology, IDIBELL, Institut Català d'Oncologia-L'Hospitalet, Avda Castelldefels, s/n L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain. Tel: +34-932607744; Fax: +34-932607741; E-mail: rmesia@iconcologia.net

**Results:** LRC at 1 year was superior among patients in the experimental arm, treated with cetuximab maintenance (59% versus 47%). However, LRC was similar between both arms after 2 years of follow-up, as a result of increased locoregional recurrences after the first year in the maintenance group. Patients treated with adjuvant cetuximab do recover very soon from toxic effect after combined treatment.

**Conclusions:** Twelve weeks of cetuximab maintenance therapy after concomitant cetuximab + RT in locally advanced oropharyngeal carcinoma is feasible and improves clinical outcomes measured at 1 year. This improvement is not maintained after the second year suggesting that epidermal growth factor receptor blockade is not sufficient to completely eliminate the minimal residual disease.

**Key words:** bioradiotherapy, cetuximab maintenance, oropharynx carcinoma

## introduction

Treatment strategies for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) have been evolving in the last 20 years but without making substantial changes in the survival of these patients. Efforts have been made to improve locoregional control (LRC) and survival, and different therapeutic regimens including concurrent chemoradiotherapy (CRT), sequential CRT or bioradiation have been tested. Oropharyngeal cancer is the most common head and neck tumor in the European Union, with an incidence of 23 new cases per 100 000 inhabitants per year [1].

To further improve the outcome of patients with locally advanced SCCHN, effective new treatments with less toxic effects are needed. Cetuximab is a chimeric monoclonal antibody that binds to the extracellular domain of epidermal growth factor receptor (EGFR) [2], and in addition induces antibody-dependent cellular cytotoxicity [3]. Several preclinical studies demonstrated that inhibition of EGFR by cetuximab increases the efficacy of radiotherapy (RT) [4, 5]. The combination of cetuximab plus RT has demonstrated superior efficacy when compared with RT alone in the phase III Bonner et al. trial [6]. The preclinical data support extending cetuximab after RT is completed [7, 8].

Previous experiences have shown that tumor cells from the head and neck area get into accelerated repopulation phase, ~30 days after RT initiation. In theory, this suggests that a schedule providing adequate radiation (two fractions per day) would be an advantageous treatment of these tumors during this rapid growing phase [9]. This accelerated fraction with concomitant boost (AFX-C) RT may reduce the volume of tissue treated at an accelerated rate, while reducing the overall treatment time and maintaining a similar total dose of standard RT [10].

Cetuximab combined with accelerated concomitant boost RT is an option in the treatment of locally advanced head and neck cancers. Adding maintenance cetuximab to this treatment could play a role in hampering the viability of a possible residual disease. The objectives of the study were to evaluate the efficacy and safety of administering cetuximab after a curative intent treatment with RT and cetuximab in patients with locally advanced oropharynx cancers.

## patients and methods

### study patients

From November 2005 to July 2007, previously untreated patients between 18 and 80 years old, with histologically proven, stage III–IV,

non-metastatic, squamous cell carcinoma of the oropharynx were included in this trial. Patients have been followed-up until March 2011. Normal values for hematopoietic, hepatic and renal functions were required. Other inclusion criteria included Karnofsky performance score >60% and an adequate nutritional status at inclusion. Immunostaining of the tumor for EGFR was done in all specimens, although it was not required for eligibility. The protocol was approved by all ethics committees at the participating institutions, and all the patients provided written informed consent. Additional approval from ethics committees was also requested when it was decided to retrospectively analyze human papillomavirus (HPV) status, a new informed consent was required from patients still alive.

### study design and treatment

This is a prospective, multicenter, randomized, open phase II pilot study. Patients were randomly assigned 1:1 to receive (group B, experimental group) or not (group A, control group) 12 weeks of adjuvant therapy with cetuximab (250 mg/m<sup>2</sup> weekly) after a treatment with AFX-C plus cetuximab at the standard dose (400 mg/m<sup>2</sup> as start dose 1 week before RT followed by 250 mg/m<sup>2</sup> weekly during RT). Stratification factors included Karnofsky performance status (70%–80% versus 90%–100%) and stage (III versus IV).

Patients in the arm A received a treatment protocol similar to the experimental arm of the Bonner et al. trial [6], while those included in the arm B continued treatment with cetuximab at the dose of 250 mg/m<sup>2</sup>/weekly without any interruption after finalizing RT till completing 12 weeks of adjuvant treatment. RT consisted of AFX-C at 1.8 Gy/fraction/day, 5 days/week to large field + 1.5 Gy/fraction/day to boost field for the last 13 treatment days to a total dose of 69.9 Gy/41 fractions/28 days.

Salvage neck dissection was performed in each case only with persistent nodal disease and primary tumor control after the first evaluation of response (from 12 weeks after the end of RT). When other surgery different from a salvage neck dissection at the end of definitive treatment was performed, it was considered as a locoregional failure.

### study evaluations

In each arm, weekly evaluations were performed during treatment until minimum 12 weeks after the end of RT or until recovery from acute toxic effect to less than grade 2. Complete blood count and chemistry profile were performed every 3 weeks.

All patients were assessed for tumor response by laryngoscopy and radiographic methods (computed tomography or magnetic resonance imaging) 12 weeks after the end of RT. Physical evaluations were performed every 2 months during the first year, every 3 months during the second and third years and then every 6 months. Neck imaging assessments were performed every 6 months until the fifth year. Tumor responses were assessed following World Health Organization criteria [11].



Translational research was performed on the paraffin-embedded tumor from the initial biopsy. Whenever sufficient tumor material was not available, results were expressed as 'not evaluated'. EGFR by immunohistochemistry was done routinely. HPV status in the tumor was analyzed using a high sensitive and specific short PCR (protein chain reaction) fragment (SPF) [12] HPV DNA test and PCR/DNA ELISA immunoassay (DEIA) method as described by Kleter et al. [13].

### study end points

The primary end point of the study was LRC rate at 1 year in the experimental arm (arm B), using a control arm (arm A) to avoid a selection bias. LRC was defined as the complete disappearance of disease in the primary tumor and regional lymph nodes. The appearance of a second tumor within the radiation field was also regarded as a therapeutic failure. Secondary end points included LRC rates at 2 and 3 years, specific disease-free survival (SDFS), event-free survival (EFS), overall survival (OS) and the safety and toxic effect of concomitant accelerated RT plus cetuximab followed by 12 additional weeks of treatment with cetuximab. The acute toxic effect of the treatment was evaluated through the Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute, version 3.0. [14]. We also determined biologic molecular markers in the tumor to explore their possible prognostic significance.

### statistical methods

At the time of study design, no data in the literature on the effectiveness of a complementary treatment with cetuximab after definitive RT in patients with SCCHN had been reported in the literature. Therefore, we designed an exploratory non-comparative phase II pilot study. We selected a homogeneous population of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma stage III–IV, who received additional treatment with 12 weeks of cetuximab after the completion of accelerated RT with a concomitant boost according to the study of Bonner et al. [6]. A control group perfectly comparable with the experimental group but without receiving adjuvant therapy was used to avoid a selection bias.

The main objective of the study was to determine the LRC rate at 1 year in the experimental arm (group B). We considered that a number of 40 patients would be enough to allow for an estimation of LRC with sufficient accuracy. Due to the special characteristics of patients with head and neck cancer, we included 10% additional patients in each arm to account for potential patient drop-outs. This resulted in a total of 90 patients, 45 in each arm.

An intent-to-treat analysis was performed. Descriptive statistics including mean, standard deviation, median, minimum and maximum for continuous data and number and percentage of subjects for categorical data were used to describe patient demographic-, pathological- and clinical characteristics. The distributions of LRC, SDFS, EFS and OS were estimated using the actuarial method (LRC) or the Kaplan–Meier method. Despite being a non-comparative trial, the log-rank test was performed to test differences in survival between both treatment groups. The actuarial method was used to display LRC over time. Differences in the LRC rate at 1 year between treatment groups were assessed using a  $\chi^2$  test. All the efficacy parameters were calculated from the initial date of the assigned treatment (first dose of cetuximab).

## results

### patient characteristics

Ninety-one patients were enrolled, 45 in the arm A and 46 in the arm B. Demographic, clinical and pathological

characteristics were similar between the two treatment groups (Table 1). The most frequent primary tumor site was the tonsil, although in some cases the tumor volume affected more than one site. The analysis of HPV status was decided retrospectively and that was because we could only analyze 42 patients' samples (46% of the total). Biomarker status was evaluated in 29 patients in each group but the results did not identify any subgroup with enough power to detect differences (supplementary Table S1, available at *Annals of Oncology* online). The median follow-up time was 44.6 months (range 34–56.6 months).

### treatment exposure and compliance

During concomitant treatment, none of the patients discontinued treatment in group B. However, there were two treatment discontinuations in group A (one adverse event and one loss of follow-up). Treatment compliance during the concomitant phase was high and similar in both groups. More than 85% of the patients received the planned dose of RT and cetuximab, whereas four patients (9%) in group A and six

**Table 1.** Patient demographics and clinical characteristics

	Group A (control) N = 45	Group B (experimental) N = 46
Age, years [median (range)]	60 (42–75)	61 (45–80)
Sex [N (%)]		
Male	36 (80)	42 (91)
Female	9 (20)	4 (9)
Karnofsky score [N (%)]		
70–80%	15 (34)	13 (28)
90–100%	30 (67)	33 (72)
Staging [N (%)]		
III	11 (24)	14 (30)
IV-A	27 (60)	24 (52)
IV-B	7 (16)	8 (17)
Site of primary tumor [N (%)]		
Tonsil	22 (49)	23 (50)
Base of tongue	12 (27)	18 (39)
Lateral or posterior wall	6 (13)	4 (9)
Soft palate	5 (11)	1 (2)
Differentiation grade [N (%)]		
1	8 (18)	6 (13)
2	12 (27)	20 (44)
3	6 (13)	6 (13)
Not defined	19 (42)	14 (30)
EGFR immunostaining [N (%)]		
Positive	38 (84)	40 (87)
Negative	1 (2)	0
No evaluated	6 (13)	6 (13)
HPV status [N (%)]		
Positive	1 (2)	2 (4)
Negative	19 (42)	20 (44)
Not evaluated	25 (56)	24 (52)

EGFR, epidermal growth factor receptor; HPV, human papilloma virus.

(13%) in group B received less than the planned 69.9 Gy. RT delays of >10 days occurred in only two patients (one due to radiation dermatitis and one due to a tumor bleeding). The median number of doses of xetuximab during concomitant treatment was seven in both groups.

In group B, compliance during the adjuvant phase was also high. Four patients (9%) did not start adjuvant cetuximab because of consent withdrawals after RT ( $N = 2$ ) and adverse events ( $N = 2$ , one intestinal occlusion and one mucositis grade 4 complicated with pneumonia and death). Thirty-seven patients (79%) completed >10 weeks of adjuvant treatment.

## efficacy

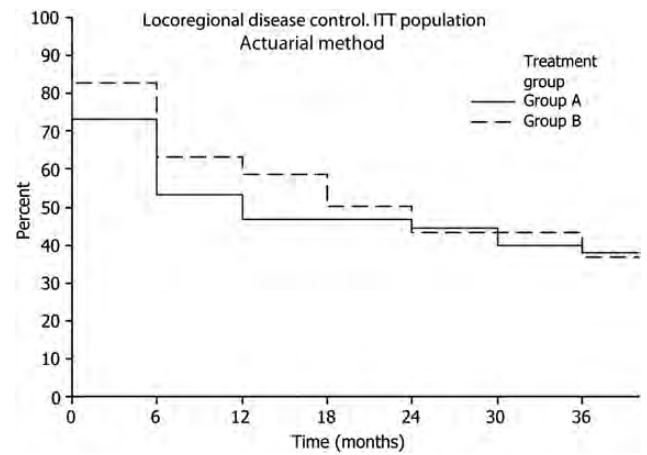
The response rate at the first evaluation (12 weeks after the end of RT) was higher in the adjuvant group (group B): overall response was 85% in the group A [complete response (CR) rate of 56% and partial response (PR) rate of 29%] and 96% in the group B (CR rate of 65% and PR rate of 30%;  $P$ -value = 0.073). Patients not evaluated at this point were due to consent withdrawal (two in the group A) or death: three patients in the group A and two in the group B died within 12 weeks after the last RT treatment. A salvage cervical neck dissection was indicated in six patients (13%) in the group A and in four (8%) in the group B. This resulted in an initial LRC of 73% for group A and 83% for group B (LRC at this point includes initial CR, PR that finally were confirmed as CR, and partial cervical responses salvaged with the neck dissection). This initial difference was maintained at 1 year (the primary end point of the study), with 1-year LRC of 59% for group B versus 47% for group A ( $P$ -value = 0.25). This initial advantage observed in the group B was lost after 2 years of follow-up, with similar LRC rates at 2 and 3 years in both treatment groups. (Table 2 and Figure 1).

Between the first and the second year following adjuvant treatment, five patients in group B and only one in group A had a locoregional recurrence. With respect to the secondary end point, the results obtained were as follows: median SDFS and EFS in the group A: 35.3 months (9.1—not reached) and 18.4 months (6.7–51.2), respectively versus 41 months (9.8–50.8) and 23.7 months (9.3–50.8) for the group B ( $P$ -value =

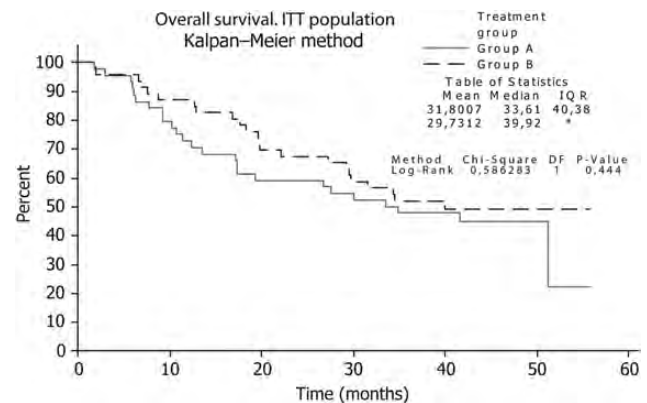
**Table 2.** Response rate and LRC at 1, 2 and 3 years according to the treatment group

	Group A ( $N = 45$ )	Group B ( $N = 46$ )
Response rate after RT [N (%)]		
Complete response	25 (56)	30 (65)
Partial response	13 (29)	14 (30)
Stable disease	0	0
Disease progression	2 (4)	0
Not evaluated	5 (11)	2 (4)
LRC after neck dissection [N (%)]	33 (73)	38 (83)
LRC 1 year [N (%)]	21 (47)	27 (59)
LRC 2 years [N (%)]	20 (44)	20 (44)
LRC 3 years [N (%)]	17 (38)	17 (37)

LRC, locoregional control; RT, radiotherapy.



**Figure 1.** Actuarial method for locoregional control according to the treatment group.



**Figure 2.** Kaplan-Meier plots for overall survival according to the treatment group.

0.94 and 0.48), respectively. There were only slightly differences in the curves of OS between groups till the third year, with a median OS rate 33.6 months (10.8–51.2) for group A and 39.9 months (19.6—not reached) for group B ( $P$ -value = 0.44; Figure 2). Numbers of deaths at the data cut-off were nearly the same in both groups, with similar results with respect to the causes of deaths (supplementary Table S1, available at *Annals of Oncology* online).

In all, eight secondary tumors were diagnosed during the follow-up period: two in group A (lung cancer;  $N = 1$  and head and neck cancer,  $N = 1$ ) and six in group B (lung cancer;  $N = 3$ , pancreas;  $N = 1$  and prostate;  $N = 2$ ).

## toxic effect

Adverse events during concomitant treatment were comparable between both treatment groups. Only one patient discontinued cetuximab because of a hypersensitivity reaction after the first infusion (group A). Cetuximab was generally well tolerated; most adverse events were grade 1–2 and mainly included skin rash, mucositis, odynophagia and asthenia. There were few episodes of grade 4 toxic effect: 4 mucositis [1 in the arm A (2%) and 3 in the arm B (7%)], 1 skin toxic effect (arm A) and

1 radiation dermatitis (arm A). Only two of them occurred before RT completion (1 mucositis in the arm B and the radiation dermatitis episode).

It is noticeable that patients treated with adjuvant cetuximab do recover very soon from toxic effect after combined treatment. Toxic effect due to RT had a similar recovery pattern after completion of RT, with <3% of grade 3–4 adverse events after week 4. Only mild mucositis (grade 1–2) recovered slower in group B. The skin toxic effect was increased during the adjuvancy in the group B, but was mild in the majority of the cases with a clear tendency to improvement with time. Pneumonia was the main cause of infection in these patients with three events (7%) during the adjuvancy in the group B. Hypomagnesemia was not a problem in this trial probably because all the patients received magnesium supplementation at the first detection of magnesium depletion in the blood test. Table 3 shows the main toxic effect in both treatment groups, after administration of RT and until 12 weeks of adjuvant treatment.

## discussion

To our knowledge, results of adjuvant treatment approaches to the Bonner schedule have not yet been reported with cetuximab. Our study was designed after the results of the Bonner et al. trial [6] and is part of an attempt to improve those results. We focused only on patients with oropharyngeal cancer to obtain outcomes that would be as homogeneous as possible, and also because the efficacy analysis by tumor location in the Bonner study pointed to the possibility that it is precisely the oropharyngeal cancer which benefited the most from concomitant therapy. Only Argiris et al. [15] added 6 months of maintenance treatment with cetuximab in a schedule that also included induction and concomitant treatment in locally advanced disease. No conclusion related to maintenance treatment was obtained in that trial.

The use of adjuvant cetuximab was supported by our previous preclinical study [7]. We identified an aggressive phenotype in the microscopic residual disease after treatment with RT of a human epidermoid cell line A431. These surviving cells were then injected s.c. into nude mice. The animals receiving adjuvant cetuximab showed a notable negative impact on tumor growth and also on reduction of the aggressiveness of the tumors with lower Ki-67 index and lower tumor-associated angiogenesis. Another important factor for electing cetuximab monotherapy as adjunctive treatment was the potential lower toxic effect (mainly skin toxic effect) in association with RT [6] or chemotherapy in recurrent/metastatic disease [16].

In this study, the 12-week adjuvant treatment with cetuximab is a feasible treatment (over 75% of patients received 10 or more doses of adjuvant cetuximab). As expected, the main toxic effect during the adjuvancy was on the skin. No typical toxic effect associated with the concomitant phase of cetuximab plus RT was worsened or lengthened during the adjuvant treatment. This would favor the use of cetuximab in combination with other drugs in future adjuvant trials. The only adverse event clearly increased during the maintenance phase with cetuximab was the occurrence of pneumonia (none

**Table 3.** Acute toxic effect (grades 1–2 and 3–4) from the end of RT until 12 weeks after the completion of RT (by periods of 4 weeks), according to the treatment group (A/B)

Patients with toxic effect (%)	End of RT (A/B)	Week 4 (A/B)	Week 8 (A/B)	Week12 (A/B)
<b>Anorexia</b>				
Grade 1–2	7/22	9/7	7/4	4/4
Grade 3–4	2/2	0/4	0/0	0/0
<b>Asthenia</b>				
Grade 1–2	20/24	11/13	9/11	4/9
Grade 3–4	0/2	0/2	0/0	2/0
<b>Diarrhea</b>				
Grade 1–2	4/4	4/2	0/0	2/2
Grade 3–4	2/0	0/0	0/0	0/0
<b>Xerostomia</b>				
Grade 1–2	22/19	7/9	7/15	22/13
Grade 3–4	0/0	0/0	0/0	0/0
<b>Mucositis</b>				
Grade 1–2	45/34	31/39	18/39	13/17
Grade 3–4	42/57	11/15	2/2	0/2
<b>Odynophagia</b>				
Grade 1–2	47/41	29/26	18/24	11/9
Grade 3–4	27/35	9/7	2/2	0/4
<b>Weight loss</b>				
Grade 1–2	27/22	20/24	11/7	7/4
Grade 3–4	0/4	2/0	2/0	2/2
<b>Radiation dermatitis</b>				
Grade 1–2	27/30	27/20	7/13	2/0
Grade 3–4	18/4	20/20	0/0	0/0
<b>Skin toxic effect</b>				
Grade 1–2	78/87	25/33	7/26	0/16
Grade 3–4	13/11	9/7	0/2	0/0
<b>Vomiting</b>				
Grade 1–2	16/11	2%/4	0/4	0/2
Grade 3–4	0/0	0/0	0/2%	0/0
<b>Hypomagnesemia</b>				
Grade 1–2	0/0	0/2	2/2	0/0
Grade 3–4	0/2	0/0	0/0	0/0
<b>Infusion-related reaction</b>				
Grade 1–2	20/15	0/2	0/2	0/2
Grade 3–4	2/0	0/0	0/0	0/0
<b>Pneumonia</b>				
Grade 3–4	2/2	0/4	0/0	0/2

RT, radiotherapy.

versus 7%). This is in accordance correlate with the finding of an increase in the sepsis rate (5%) in patients treated with chemotherapy and cetuximab in the EXTREME study [16]. A possible explanation for this is an alteration of the immune response in these patients who have also been treated with RT at the beginning of the respiratory tract and who are thus more likely to suffer from microaspiration episodes.

In our study, 12 weeks of maintenance with cetuximab not seem to be enough to remove the microscopically more aggressive residual disease, resulting from previous definitive RT. Although initial efficacy parameters improved in group B, these improvements were not maintained after the first year of follow-up, with a rise of locoregional relapses in this group.



Despite this is not an adequately powered study to answer definitively this question, it seems that the EGFR blockade produced by the maintenance cetuximab may reduce the aggressiveness of the minimal residual disease but is not enough to eliminate it, and it will finally reappear.

To help definitively eliminate this residual disease, we should consider the use of cytotoxic drugs having synergistic effects with the EGFR blockade signal due to cetuximab. Taxans have been shown to be active in induction chemotherapy [17–19], as well as in recurrent/metastatic disease [20]. In recurrent disease, weekly administration of paclitaxel (Taxol, Bristol-Myers Squibb) is active and well tolerated in the second-line treatment [21]. Further, the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment is feasible and highly active [22]. This last combination might be of special interest in adjuvant treatment, looking for the additive effect of taxanes and cetuximab to overcome the aggressiveness of the residual disease and with acceptable tolerability after curative intent treatment with RT.

In summary, 12 weeks of adjuvant treatment with cetuximab after a definitive treatment with RT plus cetuximab is safe and feasible and seems to improve the LRC at the end of treatment and 1 year later. However, the EGFR blockade alone may not be able to eliminate the minimal residual disease after the definitive treatment; and therefore, this improvement is not maintained throughout the following 1–2 years. This is in accordance with the increase in locoregional recurrences in the second year of follow-up. Additional efforts are warranted to further improve treatment after bioradiation perhaps by differentiating populations according to tumor locations and HPV status.

## acknowledgements

We thank Dr Claudi Sola, Jordi Farrés, Sara Alonso and Patricia Herranz for their continuous support during the development of this clinical trial.

## disclosures

RM has advisory relationships with Merck-Serono and is also a member of the speakers bureau for Merck-Serono. In addition, RM and AR have received honoraria from Merck-Serono. AR has received lecture fees from Merck KGaA.

## references

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765–781.
2. Goldstain NI, Prewett M, Zuklys K et al. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 1311–1318.
3. Waksal HW. Role of an anti-epidermal growth factor receptor in treating cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1999; 18: 427–436.
4. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 1935–1940.
5. Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response following epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2166–2174.
6. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567–578.
7. Pueyo G, Mesía R, Figueras A et al. Cetuximab may inhibit tumor growth and angiogenesis induced by ionizing radiation: a preclinical rationale for maintenance treatment after radiotherapy. *Oncologist* 2010; 15: 976–986.
8. Milas L, Fu-Ming F, Mason KA. Importance of maintenance therapy in C225-induced enhancement of tumor control by fractionated raditain. *Int J Radiation Oncology Phys* 2007; 67: 568–572.
9. Peters LJ. Accelerated fractionation using the concomitant boost: a contribution of radiobiology to radiotherapy. *Br J Radiol* 1992; 24: 200–203.
10. 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: 7–16.
11. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207–214.
12. Brandwein MS, Nuovo GJ, Biller H. Analysis, of prevalence of human papillomavirus in laryngeal carcinomas. Study of 40 cases using polymerase chain reaction and consensus primers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 309–313.
13. Kleter B, van Doorn LJ, ter Schegget J et al. A novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. *Am J Pathol* 1998; 153: 1731–1739.
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). v3.0. U.S. National Institute of Health. 2006; [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov).
15. Argiris A, Heron DE, Smith RP et al. Induction docetaxel, cisplatin and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5294–5300.
16. Vermorken J, Mesía R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–1127.
17. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636–8645.
18. Vermorken JB, Remenar E, van Harpen C et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1695–1704.
19. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705–1715.
20. Gibson MK, Li Y, Murphy B et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3562–3567.
21. Grau JJ, Caballero M, Verger E et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 1294–1299.
22. Hitt R, Irigoyen A, Cortés-Funes H et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2012; 23: 1016–1022.