

Ο ρόλος του Cetuximab στον καρκίνο του Στόματος: Τρέχουσες απόψεις και μελλοντικές προοπτικές

Δημήτριος ΜΑΣΤΑΓΚΑΣ¹, Ιωάννης ΧΑΤΖΗΣΤΕΦΑΝΟΥ¹, Χαράλαμπος ΑΝΔΡΕΑΔΗΣ^{2*}, Βασίλειος ΚΟΓΙΑΣ¹, Κωνσταντίνος ΒΑΧΤΣΕΒΑΝΟΣ³, Κωνσταντίνος ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ⁴

Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου» (Διευθυντής: Καθηγητής Κων. Αντωνιάδης), *3ο Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, Θεαγένειο Α.Ν. Θεσσαλονίκης

The role of Cetuximab in Oral Cavity Cancer: Current views and future prospectives

Dimitrios MASTAGKAS, Ioannis CHATZISTEFANOU, Charalampos ANDREADIS*, Vasileios KOGIAS, Konstantinos VAHTSEVANOS, Konstantinos ANTONIADES

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Aristotle University of Thessaloniki, "G. Papanikolaou" General Hospital, (Head: Professor K. Antoniadis), *3rd Department of Clinical Oncology, Theagenion Cancer Hospital, Thessaloniki

Βιβλιογραφική ανασκόπηση
Literature review

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Το Cetuximab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), αποτελεί μία από τις νεότερες θεραπευτικές επιλογές στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο. Σκοπός της εργασίας είναι να αναλύσει τις τρέχουσες απόψεις για τον ρόλο του φαρμάκου κυρίως στον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας καθώς επίσης και τις μελλοντικές του προοπτικές.

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση των πιο εκτεταμένων κλινικών ερευνών φάσεως III που έγιναν για το Cetuximab και οι οποίες αποτέλεσαν ορόσημο για την έγκριση του παράγοντα ως αξιόπιστη θεραπευτική επιλογή.

Συνολικά έξι μελέτες αναλύθηκαν, οι περισσότερες από τις οποίες αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του βιολογικού παράγοντα στον τοπικά προχωρημένο, υποτροπιάζοντα και μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο.

Το Cetuximab συμπληρώνει τα υπάρχοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα και φαίνεται να προσφέρει πλεονέκτημα στην ανταπόκριση, τον έλεγχο της νόσου τοπικοπεριοχικά και την συνολική επιβίωση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Cetuximab, EGFR, καρκίνος στόματος, καρκίνος κεφαλής και τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο

SUMMARY: Cetuximab, a monoclonal epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody (inhibitor), is one of the most recent treatment options for squamous cell head and neck cancer. The aim of this study is to analyse the current views on its role mainly in the treatment of oral cavity cancer, as well as its future prospectives.

We reviewed the most extensive phase III clinical trials on Cetuximab, which played a major role in its approval as a reliable treatment option.

A total of six studies were analysed, most of which prove the efficacy of this biological agent on locally advanced, recurrent and metastatic squamous cell head and neck cancer.

Cetuximab complements the current treatment protocols and seems to offer an advantage in terms of response, locoregional control of the disease and overall survival.

KEY WORDS: Cetuximab; EGFR; oral cancer; head and neck squamous cell cancer

¹Ειδικευόμενος ΣΓΠΧ
²Παθολόγος - Ογκολόγος,
Διευθυντής
³Αναπλ. Καθηγητής ΣΓΠΧ
⁴Καθηγητής ΣΓΠΧ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, η εντατική κλινική έρευνα στην ανοσολογία του καρκίνου βελτίωσε την κατανόηση των ανοσιακών μηχανισμών των όγκων και οδήγησε σε σημαντική πρόοδο στον σχεδιασμό θεραπειών με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Στην κλινική πράξη ένας από τους πιο σύγχρονους ανοσολογικούς στόχους στη θεραπεία του καρκίνου είναι ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor - EGFR).

Ο EGFR ανήκει στην οικογένεια ErbB των υποδοχέων κίνησης τυροσίνης. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα σηματοδοτεί μια αλληλουχία ενδοκυττάρων αντιδράσεων που ρυθμίζει την αύξηση των επιθηλιακών κυττάρων. Ο EGFR έχει παρατηρηθεί ότι εκφράζεται σε αυξημένα επίπεδα στα περισσότερα καρκινώματα εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου (Bonner και συν. 2000). Το συγκεκριμένο ανοσοϊστοχημικό χαρακτηριστικό σχετίζεται με πιο φτωχή πρόγνωση (Grandis και συν. 1998), καθώς επίσης και με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής τοπικά και περιοχικά και θανάτου (Chung και συν. 2011). Βασισμένη στα ευρήματα αυτά, η έρευνα πέτυχε την ανάπτυξη αναστολέων του EGFR, και συγκεκριμένα του Cetuximab (Erbiximab®).

Το Cetuximab είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που δρα έναντι του EGFR. Το αντίσωμα συνδέεται με το εξωκυττάριο τμήμα του EGFR που εκφράζεται στα κύτταρα. Η σύνδεση με τον υποδοχέα είναι υψηλής συγγένειας. Το Cetuximab ανταγωνίζεται τους φυσικούς ενδογενείς συνδέτες του EGFR με αποτέλεσμα να παρεμβαίνει στην ενεργοποίηση του υποδοχέα και των ενδοκυττάρων οδών σηματοδότησης που ελέγχει (Fan και συν. 1994, Li και συν. 2005).

Σημαντικό είναι ότι από τις αρχικές μελέτες αποδείχθηκε η συνεργική δράση του Cetuximab με την ακτινοθεραπεία και η ευαισθητοποίηση των καρκινικών κυττάρων στην ακτινοθεραπεία, όπως εκφράζεται με την σημαντική κλινική βελτίωση (Saleh και συν. 1999) (Huang και συν. 1999). Επίσης διαπιστώθηκε πολύ καλή αποτελεσματικότητα, με κλινική υποστρόφη της νόσου όταν συγχորηγείται με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως Cisplatin (Baselga και συν. 2005).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται είναι το ακμοειδές εξάνθημα (acneiform rash) και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την πρώτη χορήγηση (Busam και συν. 2001). Το εξάνθημα παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών κατά την διάρκεια της θεραπείας, ενώ η εντονότερη εκδήλωσή του συσχετίστηκε με καλύτερη συνολική επιβίωση των ασθενών, εύρημα που είναι πιθανόν δείκτης της ανοσιακής απόκρισης έναντι του όγκου (Bonner και συν. 2010).

Αρχές Θεραπείας στον τοπικοπεριοχικά προχωρημένο Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο.

Η επιτυχής θεραπεία των ασθενών με καρκίνο του στό-

INTRODUCTION

In the recent years, intensive clinical research on cancer immunology has improved our understanding of tumour immune mechanisms and led to significant advances in terms of designing treatments based on the use of monoclonal antibodies. In clinical practice, one of the most recent immunological achievements in the treatment of cancer is the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). EGFR belongs to the ErbB family of tyrosine kinase receptors. Receptor activation initiates a chain of intracellular reactions that regulates the increase of squamous cells. According to observations, EGFR is expressed at increased levels in most head and neck squamous cell carcinomas (Bonner et al. 2000). This immunochemical feature has been associated with poor prognosis (Grandis et al. 1998), as well as higher rates of local and regional recurrence and death (Chung et al. 2011). On the basis of these findings, researchers managed to develop EGFR inhibitors, and more specifically Cetuximab (Erbiximab®).

Cetuximab is a chimeric monoclonal antibody of the IgG1 type that acts against EGFR. The antibody binds to the extracellular domain of EGFR that is expressed on the cells. The binding to the receptor is of high affinity. Cetuximab competes with natural endogenous ligands of EGFR, with the result that it inhibits the activation of the receptor and intracellular signalling routes it controls (Fan et al. 1994, Li et al. 2005).

In the early studies it was proven that Cetuximab acts in synergy with radiotherapy and that cancer cells are sensitised to radiotherapy, as expressed through significant clinical improvement (Saleh et al. 1999) (Huang et al. 1999). It was also realized that it has very good efficacy with clinical regression of the disease, when coadministered with chemotherapeutic agents, such as Cisplatin (Baselga et al. 2005).

The most commonly reported adverse effects are acneiform rash and hypersensitivity reactions following the first dose (Busam et al. 2001). The rash occurs in a significant number of patients during the treatment; its intensity has been associated with better overall survival of the patients, which is probably an indication of immunoreaction against the tumour (Bonner et al. 2010).

Treatment guidelines for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer

The successful treatment of patients with squamous cell cancer, and head and neck cancer in general, relies on

ματος από πλακώδες επιθήλιο και γενικότερα της κεφαλής και του τραχήλου, στηρίζεται στην πλήρη προεγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου και απαιτεί, συνήθως, τον συνδυασμό διαφόρων θεραπευτικών επιλογών. Η χειρουργική θεραπεία και η ακτινοθεραπεία ως μονοθεραπείες ενδείκνυνται στους ασθενείς με πρώιμη νόσο (stage I ή II) που αποτελούν το 30 με 40% των περιστατικών κατά την αρχική διάγνωση. Ωστόσο, στην προχωρημένη τοπική και περιοχική νόσο (60% των ασθενών) ενδείκνυται ο συνδυασμός θεραπειών. Η μετεγχειρητική διαχείριση των ασθενών περιλαμβάνει είτε παρακολούθηση είτε συμπληρωματική θεραπεία. Η επιλογή καθοδηγείται από την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας (site), το στάδιο της νόσου (stage), τα ευρήματα της παθολογοανατομικής έκθεσης, τις συννοσηρότητες και τη γενική κατάσταση του ασθενούς.

Ορόσημο για τον ρόλο της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας αποτέλεσαν τα αποτελέσματα δύο μεγάλων ανεξάρτητων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών φάσεως III, της Radiation Therapy Oncology Group (RTOG #9501) και της European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC #22391) που πραγματοποιήθηκαν στην Αμερική και στην Ευρώπη αντίστοιχα (Cooper και συν. 2004, Bernier και συν. 2004). Η μετα-ανάλυση των δύο ερευνών καθόρισε τον κίνδυνο για υπολειμματική τοπικοπεριοχική νόσο και υποτροπή ανάλογα με τους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου και καθόρισε τους ασθενείς “υψηλού κινδύνου” (high risk) για υποτροπή (Bernier και συν. 2005). Η παρουσία εξωκαψικής λεμφαδενικής διασποράς και τα θετικά όρια εκτομής του παρασκευάσματος είναι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες που χαρακτηρίζουν τους ασθενείς “υψηλού κινδύνου” για υποτροπή της νόσου, και οι οποίοι χρήζουν συμπληρωματική σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία (Πίνακας 1) (Bernier και συν. 2005). Ο “ενδιάμεσος κίνδυνος” των ασθενών για υπολειμματική τοπικοπεριοχική νόσο καθορίζεται από την παρουσία άλλων δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (πρωτοπαθής νόσος pT3 ή pT4, νόσος T2 με βάθος διήθησης >5 mm, λεμφαδένες N2a ή μεγαλύτερο χωρίς εξωκαψική διασπορά, θετικοί λεμφαδένες στα επίπεδα IV/V, εγγύτητα ορίων εκτομής < 5mm, περινευρική διήθηση, λεμφαγγειακή διήθηση) (Πίνακας 2) και απαιτείται τουλάχιστον μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, ενώ μπορεί να εξεταστεί και η χορήγηση σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας (NCCN Guidelines, RTOG 0920).

Πρόσφατες κλινικές μελέτες για το Cetuximab - τρέχουσες απόψεις

Η αποτελεσματική δράση του παράγοντα Cetuximab στη θεραπεία του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο και κατ’ επέκταση της στοματικής κοιλότητας, αποδείχθηκε μέσα από πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες στην Ευρώπη και την Αμερική. Ακολουθεί η ανασκόπηση των πιο εκτεταμένων κλινικών

Πίνακας 1

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες «υψηλού κινδύνου» για υποτροπή. Οι ασθενείς χρήζουν συμπληρωματική σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία. (NCCN Guidelines, Bernier και συν. 2005).

Ασθενείς υψηλού κινδύνου για υποτροπή	
1	εξωκαψική λεμφαδενική διασπορά
2	θετικά όρια εκτομής

Table 1

Unfavourable prognostic factors for a high risk of recurrence. The patients require adjuvant concurrent chemoradiotherapy. (NCCN Guidelines, Bernier et al. 2005).

Patients with high risk of recurrence	
1	extracapsular nodal spread
2	positive excision margins

the complete preoperative classification of the disease and usually requires a combination of treatment options. Surgical treatment and radiotherapy as monotherapies are recommended for patients with early disease (stage I or II), which corresponds to 30-40% of cases at the time of the initial diagnosis. The postoperative management of these patients involves either follow-ups or adjuvant treatment. The decision is determined by the primary site, stage of the disease, pathological findings, co-morbidities and general condition of the patient.

The role of adjuvant chemotherapy and radiotherapy was established on the basis of the results of two large independent randomised phase III clinical studies by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG #9501) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC #22391), which were conducted in the US and Europe respectively (Cooper et al. 2004, Bernier et al. 2004). The meta-analysis of these two trials determined the risk of residual locoregional disease and recurrence depending on unfavourable prognostic factors, and defined high risk patients for recurrence (Bernier et al. 2005). The presence of extracapsular lymph node involvement and positive excision margins are unfavourable prognostic factors that define patients who have a “high risk” of disease recurrence and require adjuvant concurrent chemoradiotherapy (Table 1) (Bernier et al. 2005). “Intermediate risk” of residual locoregional disease is defined by the presence of other unfavourable prognostic factors (pT3 or pT4 primary disease, T2 disease with an invasion depth of >5 mm, N2a or larger lymph nodes without extracapsular involvement, positive lymph nodes at IV/V levels, proximity of excision margins < 5mm, perineural invasion, lymphovascular invasion) (Table 2). This requires at least post-

Πίνακας 2

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες «ενδιάμεσου κινδύνου» για υποτροπή. Στους ασθενείς αυτούς απαιτείται τουλάχιστον μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, ενώ μπορεί να εξεταστεί και η εφαρμογή σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας (NCCN Guidelines, RTOG 0920).

	Ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου για υποτροπή
1	πρωτοπαθής νόσος pT3 ή pT4
2	νόσος T2 με βάθος διήθησης >5 mm
3	λεμφαδένες πάνω από N2a (χωρίς εξωκαψική διασπορά)
4	θετικοί λεμφαδένες στα επίπεδα IV/V
5	εγγύτητα ορίων εκτομής <5mm
6	περινευρική διήθηση
7	λεμφαγγειακή διήθηση

ερευνών βάσει των οποίων εγκρίθηκε ο παράγοντας ως αξιόπιστη θεραπευτική επιλογή στον υποτροπιάζοντα, ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και του τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο (Πίνακας 3).

Το 2005, οι Burtness και συνεργάτες δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της πρώτης μεγάλης κλινικής μελέτης φάσης III από τη χρήση του Cetuximab στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος και μεταστατικού καρκίνου κεφαλής και τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο. Στην εν λόγω μελέτη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της συγχρόνησης του Cetuximab με Cisplatin έναντι μόνο του Cisplatin σε 117 ασθενείς. Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν Cetuximab περιγράφηκε στατιστικά σημαντική άνοδος του συντελεστή ανταπόκρισης (Response Rate: 26% έναντι 10%, $P=0.03$). Επίσης αναφέρθηκε βελτίωση στην συνολική και στην χωρίς εξέλιξη της νόσου επιβίωση, ωστόσο οι τιμές των συντελεστών δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές (Burtness και συν. 2005).

Σχετικά σύντομα δημοσιεύτηκαν τα επόμενα ερευνητικά αποτελέσματα του νέου αυτού βιολογικού παράγοντα. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη, ο Bonner και οι συνεργάτες έδειξαν ότι στην προχωρημένη τοπικοπεριοχική νόσο, υπήρχε κλινική βελτίωση στην ομάδα των ασθενών που χορηγήθηκε το cetuximab ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία, συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε μόνο ακτινοθεραπεία. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε αύξηση της διάρκειας διάρκειας ελέγχου της νόσου τοπικοπεριοχικά (median duration of locoregional control), η οποία ήταν 24.4 μήνες στη σύγχρονη θεραπεία έναντι 14.9 μήνες στη μονοθεραπεία ($P=0.005$). Επίσης, οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία εμφάνισαν αύξηση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS: 17.1 μήνες έναντι 12.4 μήνες, $P=0.006$, HR:0.70) και της διάρκειας επιβίωσης (median OS: 49.0 μήνες έναντι 29.3 μήνες, $P=0.03$, HR:0.74). Στην έρευνα δεν παρατηρήθηκε αύξηση των τοξικών επιδράσεων της ακτινοθεραπείας (Bonner και συν. 2006). Η μελέτη έδειξε ότι το Cetux-

Table 2

Unfavourable prognostic factors for an intermediate risk of recurrence. These patients require at least postoperative radiotherapy, while concurrent chemoradiotherapy may also be considered as an option. (NCCN Guidelines, RTOG 0920).

	Patients with intermediate risk of recurrence
1	pT3 or pT4 primary disease
2	T2 disease with an invasion depth of >5 mm
3	lymph nodes above N2a (without extracapsular spread)
4	positive lymph nodes at IV/V levels
5	resected margin that is <5mm
6	perineural invasion
7	lymphovascular invasion

operative radiotherapy, and concurrent chemoradiotherapy may also be considered as an option (NCCN Guidelines, RTOG 0920).

Recent clinical studies of Cetuximab – current views

The effectiveness of Cetuximab in the treatment of squamous cell head and neck cancer, and by extension oral cavity cancer, was confirmed in multicentre prospective studies in Europe and the US. In what follows, we review the most extensive clinical trials on the basis of which this agent (Cetuximab) was approved as a reliable treatment option for recurrent, unresectable or metastatic squamous cell head and neck cancer (Table 3).

In 2005, Burtness et al. published the results of the first large-scale phase III randomized clinical study on the use of Cetuximab in the treatment of recurrent and metastatic squamous cell head and neck cancer. This study compared the efficacy of the coadministration of Cetuximab and Cisplatin versus just Cisplatin in 117 patients. It was reported that in the group that received Cetuximab, there was a statistically significant increase in Response Rate: 26%, versus 10%, $P=0.03$. It was also reported that there was an improvement in terms of overall and progression-free survival, however the coefficient values were not statistically significant (Burtness et al. 2005).

The next set of research findings on this new biological agent were published soon afterwards. In a randomised study, Bonner et al. showed that in cases of locoregionally advanced disease, there was clinical improvement in the patients who received cetuximab with concurrent radiotherapy, in comparison to the group that received just radiotherapy. More precisely, there was an increase in the median duration of locoregional control, which was 24.4 months in concurrent treatment versus 14.9 months in monotherapy ($P=0.005$). Moreover, the patients who received a combined treatment had an improvement in progression-free survival (PFS: 17.1 months

Πίνακας 3

Μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης III, που διερευνούν τον ρόλο του cetuximab στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής τραχήλου. (HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Cancer, RR: Response Rate, OS: Overall Survival, PFS: Progression Free Survival)

Μελέτη	Στάδιο νόσου	Δείγμα	Θεραπεία	Αποτελέσματα
Burtness και συν. 2005 (ECOG 5397)	μεταστατικός/ υποτροπιάζων HNSCC	117	cetuximab με cisplatin έναντι cisplatin μόνο	<ul style="list-style-type: none"> • βελτίωση RR (26% vs 10%, P=0.03) • χωρίς στατιστικό όφελος στην OS και στην PFS
Bonner και συν. 2006	τοπικο-περιοχικά προχωρημένος HNSCC	424	cetuximab με ακτινοθεραπεία έναντι ακτινοθεραπείας μόνο	<ul style="list-style-type: none"> • αύξηση διάρκειας διάρκειας ελέγχου νόσου τοπικοπεριοχικά (24.4 μήνες vs 14.9 μήνες, P=0.005) • παράταση PFS (17.1 μήνες vs 12.4 μήνες, P=0.006) • αύξηση διάρκειας OS (49.0 μήνες vs 29.3 μήνες, P=0.03)
Vermorken και συν. 2008 (EXTREME TRIAL)	μεταστατικός/ υποτροπιάζων HNSCC	442	cetuximab με platinum-fluorouracil έναντι platinum-fluorouracil	<ul style="list-style-type: none"> • υψηλότερο RR (36% vs 20%, P<0.001) • αύξηση PFS (5.6 μήνες vs 3.3 μήνες, P<0.001) • αύξηση OS (10.1 μήνες vs 7.4 μήνες, P=0.04)
Bonner και συν. 2010	τοπικο-περιοχικά προχωρημένος HNSCC	424	ακτινοθεραπεία με cetuximab έναντι μόνο ακτινοθεραπείας	<ul style="list-style-type: none"> • παράταση 5ετούς OS (45.6% vs 36.4%, P=0.018) • υψηλότερο OS στους ασθενείς που έλαβαν cetuximab και εμφάνισαν έντονο εξάνθημα
Ang και συν. 2014 (RTOG 0522)	τοπικο-περιοχικά προχωρημένος HNSCC	891	cetuximab με χημειοακτινοθεραπεία έναντι χημειοακτινοθεραπείας	<ul style="list-style-type: none"> • χωρίς σημαντικές διαφορές στην OS, PFS
RTOG 0920	τοπικά προχωρημένος χειρουργηθέν HNSCC	700 τουλάχιστον	μετεγχειρητική συμπληρωματική ακτινοθεραπεία (IMRT) με cetuximab έναντι ακτινοθεραπείας μόνο	<ul style="list-style-type: none"> • σε εξέλιξη από τον Νοέμβριο 2009

imab αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας, επιβεβαίωσε τη δράση του φαρμάκου ως ακτινοευσθητοποιού ουσίας, χωρίς να εμφανίζεται μεγαλύτερη συχνότητα των τοξικών επιδράσεων αυτής. Ακολούθησε η πολυκεντρική μελέτη EXTREME TRIAL (Vermorken και συν. 2008) από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Έρευνας και Θεραπείας Καρκίνου (European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC) που περιελάμβανε 442 ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο κεφαλής και τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο. Στην μελέτη αυτή, 220 ασθενείς έλαβαν το κλασσικό σχήμα χημειοθεραπείας platinum (Cisplatin ή Carboplatin) συνδυαστικά με Fluorouracil (5FU), ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν το ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα μαζί με Cetuximab. Η μελέτη αυτή ήταν η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη που ανέδειξε το θεραπευτικό όφελος από την προσθήκη του cetuximab στα κλασσικά σχήματα χημειοθεραπείας, όπως εκφράζεται με τη στατιστικώς σημαντική αύξηση της διάρκειας συνολικής επιβίωσης (median OS: 10.1 μήνες έναντι 7.4 μήνες, P=0.036). Επίσης με τη συγχρόνηση του cetux-

imab αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας, επιβεβαίωσε τη δράση του φαρμάκου ως ακτινοευσθητοποιού ουσίας, χωρίς να εμφανίζεται μεγαλύτερη συχνότητα των τοξικών επιδράσεων αυτής. Ακολούθησε η πολυκεντρική μελέτη EXTREME TRIAL (Vermorken και συν. 2008) από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Έρευνας και Θεραπείας Καρκίνου (European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC) που περιελάμβανε 442 ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο κεφαλής και τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο. Στην μελέτη αυτή, 220 ασθενείς έλαβαν το κλασσικό σχήμα χημειοθεραπείας platinum (Cisplatin ή Carboplatin) συνδυαστικά με Fluorouracil (5FU), ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν το ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα μαζί με Cetuximab. Η μελέτη αυτή ήταν η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη που ανέδειξε το θεραπευτικό όφελος από την προσθήκη του cetuximab στα κλασσικά σχήματα χημειοθεραπείας, όπως εκφράζεται με τη στατιστικώς σημαντική αύξηση της διάρκειας συνολικής επιβίωσης (median OS: 10.1 μήνες έναντι 7.4 μήνες, P=0.036). Επίσης με τη συγχρόνηση του cetux-

Table 3

Large randomised phase III clinical studies investigating the role of cetuximab in head and neck cancer patients. (HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Cancer, RR: Response Rate, OS: Overall Survival, PFS: Progression Free Survival)

Study	Disease stage	Sample	Treatment	Results
Burtness et al. 2005 (ECOG 5397)	metastatic/ recurrent HNSCC	117	cetuximab with cisplatin versus just cisplatin	<ul style="list-style-type: none"> • improved RR (26% vs 10%, P=0.03) • no statistically significant advantage in terms of OS and PFS
Bonner et al. 2006	locoregionally advanced HNSCC	424	cetuximab with radiotherapy versus just radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • increased median locoregional control rate (24.4 months vs 14.9 months, P=0.005) • prolonged PFS (17.1 months vs 12.4 months, P=0.006) • increased median OS (49.0 months vs 29.3 months, P=0.03)
Vermorken et al. 2008 (EXTREME TRIAL)	metastatic/ recurrent HNSCC	442	cetuximab with platinum-fluorouracil versus platinum-fluorouracil	<ul style="list-style-type: none"> • higher RR (36% vs 20%, P<0.001) • increased PFS (5.6 months vs 3.3 months, P<0.001) • increased OS (10.1 months vs 7.4 months, P=0.04)
Bonner et al. 2010	locoregionally advanced HNSCC	424	radiotherapy with cetuximab versus just radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • 5-year extension of overall survival (45.6% vs 36.4%, P=0.018) • higher OS in patients who received cetuximab and developed a severe rash
Ang et al. 2014 (RTOG 0522)	locoregionally advanced HNSCC	891	cetuximab with chemo- radiotherapy versus chemoradiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • no significant difference in terms of OS, PFS
RTOG 0920	locally advanced resected HNSCC	700 at least	postoperative adjuvant radiotherapy (IMRT) with cetuximab versus just radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • ongoing since November 2009

imab βελτιώθηκε τόσο ο συντελεστής ανταπόκρισης (Response Rate) από το 20% στο 36% (P<0.001), όπως επίσης και η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS: 5.6 μήνες έναντι 3.3 μήνες, P<0.001, HR:0.54).

Η τέταρτη σημαντική ανακοίνωση από κλινικές μελέτες φάσεως III για το cetuximab, έγινε το 2010 από τον Bonner και ήταν συνέχεια της προηγούμενης του αναφοράς (Bonner και συν. 2010). Παρουσιάστηκαν τα πενταετή δεδομένα επιβίωσης (5-year survival data) των ασθενών με προχωρημένη τοπικοπεριοχική νόσο καθώς επίσης και η συσχέτιση του εξανθήματος από το φάρμακο με την συνολική επιβίωση. Η ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με σύγχρονη χορήγηση Cetuximab και ακτινοθεραπείας είχαν ποσοστά πενταετούς επιβίωσης (5-year overall survival) 45.6% έναντι 36.4% των ασθενών που υποβλήθηκαν μόνο σε ακτινοθεραπεία. Στη δημοσίευση, ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι οι ασθενείς που εκδήλωναν εντονότερο εξάνθημα είχαν στατιστικώς βελτιωμένη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν ηπιότερες δερματικές εκδηλώσεις, εύρημα που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης πρόγνωσης της νόσου.

P=0.036). Moreover, the coadministration of cetuximab improved both the Response Rate from 20% to 36% (P<0.001), and median progression-free survival (PFS: 5.6 months versus 3.3 months, P<0.001, HR: 0.54).

The fourth important announcement from phase III clinical studies on cetuximab came from Bonner in 2010, in continuation of his previous report (Bonner et al. 2010). He presented the 5-year survival data on patients with locoregionally advanced disease, as well as the correlation between Cetuximab-induced rash and survival. The group of patients that was treated with coadministration of Cetuximab and radiotherapy had a 5-year overall survival at 45.6% versus 36.4% of the patients who received just radiotherapy. An interesting finding in this publication was that the patients who developed a more severe rash had statistically better overall survival than patients with milder skin reactions, which could be used a prognostic index for the disease.

More recently, RTOG 0522, a large-scale randomised phase III clinical study, was concluded, with a sample of 891 patients. Ang et al. studied the efficacy of Cetuximab

Σχετικά πρόσφατα ολοκληρώθηκε η μεγάλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη φάσεως III RTOG 0522, με δείγμα 891 ασθενείς. Ο Ang και οι συνεργάτες μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του Cetuximab όταν χορηγείται με σύγχρονη ακτινοθεραπεία και Cisplatin, όπως αυτή εκφράζεται στους συντελεστές επιβίωσης (Ang και συν. 2014). Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της έρευνας ήταν η χωρίς εξέλιξη της νόσου επιβίωση. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση, την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου, την τοπικοπεριοχική υποτροπή και τις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Επίσης, η προσθήκη του Cetuximab συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό βλεννογονίτιδας από ακτινοβολία (43,2% έναντι 33,3%) και ακμοειδές εξάνθημα (acneiform rash).

Η πιο πρόσφατη ανακοίνωση τυχαίοποιημένης μελέτης του Cetuximab έγινε τον Δεκέμβριο του 2015 σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο. Η συγκεκριμένη μελέτη, αν και φάσεως II, θα πρέπει να θεωρηθεί επαναστατική, διότι είναι η πρώτη προσπάθεια άμεσης σύγκρισης της σύγχρονης ακτινοθεραπείας με Cetuximab έναντι της σύγχρονης ακτινοθεραπείας με Cisplatin. Οι Magrini και συνεργάτες σύγκριναν την αποτελεσματικότητα, την τοξικότητα και την συμμόρφωση των ασθενών ανάμεσα στα δύο θεραπευτικά σχήματα (Magrini και συν. 2015). Η ομάδα των ασθενών που έλαβε το πρωτόκολλο της ακτινοθεραπείας με το Cetuximab εκδήλωσε υψηλότερο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων δράσεων (19% έναντι 3%, $P=0.044$), επίσης υπήρχε μικρότερη συμμόρφωση στη θεραπεία, ενώ η αποτελεσματικότητα ήταν όμοια και στις δύο ομάδες ασθενών. Σημαντικός περιορισμός της δημοσίευσης ήταν το μικρό δείγμα ασθενών ($n=70$), λόγω πρόωρης διακοπής της μελέτης.

Μελλοντικές προοπτικές - Ερευνητικές εξελίξεις

Το Cetuximab έχει καθιερωθεί μετά από μια σειρά μεγάλων πολυκεντρικών μελετών και συμπεριλαμβάνεται πλέον στις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ως θεραπευτική επιλογή στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (NCCN Guidelines). Στην παρούσα φάση, υπό διερεύνηση σε μελέτες φάσης II και III είναι και άλλοι νεότεροι βιολογικοί παράγοντες όπως το zalutumumab και το gefitinib που στοχεύουν τους υποδοχείς της οικογένειας ErbB, μέλος της οποίας είναι και ο EGFR (Steward και συν. 2009, Machiels και συν. 2011, Cohen 2014).

Στο εγγύς μέλλον αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον από την ιατρική κοινότητα τα αποτελέσματα της μελέτης RTOG 0920 που ξεκίνησε το 2009 (RTOG 0920). Στην εν λόγω μελέτη ερευνάται το θεραπευτικό όφελος της προσθήκης του Cetuximab στην μετεγχειρητική συμπληρωματική ακτινοθεραπεία σε ασθενείς που έχουν ενδιάμεσο κίνδυνο για υποτροπή. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της έρευνας είναι η συνολική διάμεση επιβίωση. Στη μελέτη εντάσσονται και περιστατικά καρκίνου στόματος,

when coadministered with concurrent radiation plus Cisplatin, as expressed through survival rates (Ang et al. 2014). The primary conclusion of this study was related to progression-free survival. Their findings showed no statistical significant difference in terms of overall survival, progression-free survival, locoregional recurrence and distal metastases. Moreover, the addition of Cetuximab was associated with increased rates of radiation-induced mucositis (43.2% versus 33.3%) and acneiform rash.

The most recent announcement from a randomised study of Cetuximab was made in December 2015, in relation to patients with locally advanced squamous cell head and neck cancer. This is a groundbreaking phase II study; it is the first attempt to compare concurrent radiation plus Cetuximab with concurrent radiation plus Cisplatin. Magrini et al. compared the efficacy, toxicity and patient adherence between these two treatment schemes (Magrini et al. 2015). The group of patients that received the radiation plus Cetuximab protocol experienced a higher rate of serious adverse reactions (19% versus 3%, $P=0.044$). Patient adherence to the treatment was lower, while efficacy levels were similar between the two groups of patients. A significant limitation of this publication was the small patient sample it involved ($n=70$), due to the early discontinuation of the study.

Future prospects – Research developments

Cetuximab has been established after a series of large-scale multicentre studies, and it is now part of the NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guidelines as a treatment option for squamous cell head and neck cancer. Currently, a number of phase II and phase III studies investigate other newer biological agents such as zalutumumab and gefitinib that target the receptors of the ErbB family, one of which is EGFR (Steward et al. 2009, Machiels et al. 2011, Cohen 2014).

The medical community is looking forward to the results of the RTOG 0920 trial, which began in 2009 (RTOG 0920). This trial is studying the therapeutic benefits of adding Cetuximab to the postoperative adjuvant radiation therapy in patients with "intermediate" risk of recurrence. The primary outcome measure of this trial is the overall median survival. It includes cases of oral cancer too, and uses IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy).

CONCLUSIONS

The use of Cetuximab is one of the most recent advances in the treatment of squamous cell oral cavity cancer. As mentioned above, its efficacy was established through a series of clinical studies that were conducted in the past decade, and it is demonstrated in terms of increased response rate, progression-free survival and overall survival.

The following administration guidelines have been established. Cetuximab-based treatment can be used in: a) lo-

ενώ τέλος χρησιμοποιείται η IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρήση του Cetuximab αποτελεί μια από τις πιο σύγχρονες θεραπευτικές παρεμβάσεις στην θεραπεία του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας από πλακώδες επιθήλιο. Όπως προαναφέρθηκε, η τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητα του βιολογικού αυτού παράγοντα, όπως εκφράζεται με αύξηση των ανταποκρίσεων, της επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου και της συνολικής επιβίωσης, ήρθε μέσα από διαδοχικές κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν την τελευταία δεκαετία.

Για τη χορήγηση του φαρμάκου έχουν θεσπιστεί οι εξής κατευθυντήριες οδηγίες. Η θεραπεία με Cetuximab μπορεί να εφαρμόζεται: α) σε τοπικά προχωρημένη νόσο ως αρχική θεραπεία με σύγχρονη ακτινοθεραπεία (Bonner και συν. 2010), β) σε υποτροπιάζουσα, μεταστατική ή ανεγχείρητη νόσο με συγχρόνηση Cisplatin (Burtness και συν. 2005) ή χημειοθεραπεία με Cisplatin και 5-Fluorouracil (Vermorken και συν. 2008), γ) σε ασθενείς που εντάσσονται σε κλινικές μελέτες. Ωστόσο, στην τοπικά προχωρημένη νόσο, παρόλο που η χρήση του Cetuximab είναι με επίπεδο τεκμηρίωσης κατηγορίας I στις οδηγίες του NCCN (NCCN Guidelines), η προτεινόμενη θεραπεία είναι η σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία με τον παράγοντα Cisplatin (Forastiere και συν. 2013). Επίσης στον υποτροπιάζοντα, ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο η προσθήκη του Cetuximab φαίνεται να πλεονεκτεί διότι διπλασιάζει την ανταπόκριση συγκριτικά με τη χορήγηση ενός χημειοθεραπευτικού παράγοντα (Burtness και συν. 2005, Vermorken και συν. 2008).

Η συμπλήρωση νεότερων εκτεταμένων μελετών, με αυστηρή επιλογή ασθενών, ενδέχεται στο άμεσο μέλλον να προσφέρει την εφαρμογή θεραπευτικών σχημάτων με Cetuximab σε επιπλέον ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

cally advanced disease as an initially treatment with concurrent radiation therapy (Bonner et al. 2010), b) recurrent, metastatic or unresectable disease in coadministration with Cisplatin (Burtness et al. 2005) or chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil (Vermorken et al. 2008), c) patients enrolled in clinical studies. In locally advanced disease, despite the fact that the use of Cetuximab has a grade I documentation level in the NCCN Guidelines, the recommended treatment involves concurrent radiochemotherapy with the Cisplatin agent (Forastiere et al. 2013). Moreover, in recurrent, unresectable or metastatic cancer, the addition of Cetuximab seems to offer an advantage as it doubles the response rate in comparison to the administration of just one chemotherapy agent (Burtness et al. 2005, Vermorken et al. 2008).

The completion of new extensive studies with carefully selected patients, can offer the option of Cetuximab treatment schemes to more patients with head and neck cancer in the near future.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

- Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, Galvin JM, Bonner JA, Harris J, El-Naggar AK, Gillison ML, Jordan RC, Kanski AA, Thorstad WL, Trotti A, Beitler JJ, Garden AS, Spanos WJ, Yom SS, Axelrod RS: Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without Cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 32(27):2940-50, 2014
- Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortés-Funes H, Hitt R, Gascón P, Amellal N, Harstrick A, Eckardt A: 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* 23(24):5568-77, 2005
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945-1952, 2004
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 27:843-850, 2005
- Bonner JA, Risch KP, Trummell HQ, Robert F, Meredith RF, Spencer SA, Buchsbaum DJ, Saleh MN, Stackhouse MA, LoBuglio AF, Peters GE, Carroll WR, Waksal HW: Enhanced apoptosis with combination C225/radiation treatment serves as the impetus for clinical investigation in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 18: 47-53, 2000
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azamia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK: Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354(6):567-578, 2006

- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK: 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* 11(1); 21-8, 2010
- 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* 23: 8646-8654, 2005
- Busam KJ, Capodiceci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC: Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 144(6):1169-76, 2001
- Chung CH, Dignam JJ, Hammond ME, Klimowicz CA, Petrillo KS, Magliocco KS, Jordan R, Trotti A, Spencer S, Cooper SJ, Quynh-Thu Le, Ang KK: Glioma-Associated Oncogene Family Zinc Finger 1 Expression and Metastasis in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated With Radiation Therapy (RTOG 9003). *J Clin Oncol* 29(10): 1326-1334, 2011
- Cohen RB: Current challenges and clinical investigations of epidermal growth factor receptor (EGFR)- and ErbB family-targeted agents in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Cancer Treat Rev* 40(4): 567-77, 2014
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350:1937-1944, 2004
- Fan Z, Lu Y, Wu X, Mendelsohn J: Antibody-induced epidermal growth factor receptor dimerization mediates inhibition of autocrine proliferation of A431 squamous carcinoma cells. *J Biol Chem* 269(44): 27595-602, 1994
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Thorstad W, Wagner H, Ensley JF, Cooper JS: Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31(7):845-52, 2013
- Grandis JR, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, Drenning SD, Tweardy DJ: Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *Natl Cancer Inst* 90(11):824-32, 1998
- 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* 59(8):1935-40, 1999
- 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* 7(4):301-311, 2005
- Machiels JP, Subramanian S, Ruzsa A, Repassy G, Lifirenko I, Flygare A, Sørensen P, Nielsen T, Lisby S, Clement PM: Zalutumumab plus best supportive care versus 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, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 12(4): 333-43, 2011
- Magrini SM, Buglione M, Corvò R, Pirtoli L, Paia F, Ponticelli P, Petrucci A, Bacigalupo A, Crociani M, Lastrucci L, Vecchio S, Bonomo P, Pasinetti N, Triggiani L, Cavagnini R, Costa L, Tonoli S, Maddalo M, Grisanti S: Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 34(5):427-35, 2016
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Head and Neck cancers. NCCN.org
- RTOG Clinical Trials, Study Number 0920: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0920>
- Saleh MN, Raisch KP, Stackhouse MA, Grizzle WE, Bonner JA, Mayo MS, Kim HG, Meredith RF, Wheeler RH, Buchsbaum DJ: Combined modality therapy of A431 human epidermoid cancer using anti-EGFR antibody C225 and radiation. *Cancer Biother Radiopharm* 1999 14(6):451-63, 1999
- Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, Vodvarka P, Rischin D, Garin AM, Hirsch FR, Varela-Garcia M, Ghiorghiu S, Hargreaves L, Armour A, Speake G, Swaisland A, Vokes EE: Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 27(11): 1864-71, 2009
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecky A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R: Platinum-based chemotherapy plus Cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359(11):1116-1127, 2008

Διεύθυνση επικοινωνίας:

Δημήτριος Μασταγκάς
Θεαγένους Χαρίση 34
54639, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
Τηλ.: 6973339748
e-mail: dmastagk@yahoo.gr

Address:

Dimitrios Mastagkas
34 Theagenous Charissi Street
54639, Thessaloniki, Greece
Tel.: +30 6973339748
e-mail: dmastagk@yahoo.gr