

Lo studio TAILOR sancisce, nei pazienti con mCRC RAS wild-type, l'impiego in first line di FOLFOX in associazione a cetuximab

ALFREDO COLOMBO¹, GERARDO ROSATI², CONCETTA MARIA PORRETTO¹

¹UO di Oncologia medica, Casa di Cura Macchiarella, Palermo; ²Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza.

Pervenuto il 25 febbraio 2022.

Riassunto. Cetuximab in combinazione con la chemioterapia è un regime di trattamento di prima linea standard per pazienti con carcinoma coloretale metastatico (mCRC) RAS wild-type (wt); tuttavia, l'efficacia di cetuximab più leucovorin, fluorouracile e oxaliplatino (FOLFOX) non era mai stato dimostrato in uno studio di fase III controllato prospettico e randomizzato. Lo studio TAILOR è il primo studio randomizzato, multicentrico, prospettico di fase III che valuta l'aggiunta di cetuximab a FOLFOX in una popolazione RAS wt cinese e fornisce dati di conferma per l'efficacia e la sicurezza di cetuximab più FOLFOX rispetto a FOLFOX da solo.

Parole chiave. Carcinoma del colon, cetuximab, EGFR, mCRC, RAS wt.

The TAILOR study establishes, in patients mCRC wt, the first line use of FOLFOX in combination with cetuximab.

Summary. Cetuximab in combination with chemotherapy is a standard first-line treatment regimen for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) RAS wild-type (wt); however, the efficacy of cetuximab plus leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin (FOLFOX) had never been demonstrated in a prospective, randomized, controlled phase III study. The TAILOR study is the first randomized, multicenter, prospective Phase III study evaluating the addition of cetuximab to FOLFOX in a RAS wt Chinese population and thus providing confirmatory data for the efficacy and safety of cetuximab plus FOLFOX versus FOLFOX alone.

Key words. Cetuximab, colorectal cancer, EGFR, mCRC, RAS wt.

Introduzione

A livello mondiale, il cancro del colon-retto è il secondo per diffusione^{1,2}. Sebbene i risultati nei pazienti con cancro del colon-retto metastatico (mCRC) siano migliorati nell'ultimo decennio, la terapia target in associazione alla chemioterapia in prima linea per i pazienti RAS wild-type (wt) mCRC rimane dibattuta².

In diversi studi, l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-EGFR cetuximab alla chemioterapia standard di prima linea a base di fluorouracile (FU) per infusione ha migliorato gli outcome nei pazienti con mCRC RAS wt³⁻⁸.

Lo studio randomizzato di fase III CRYSTAL, cetuximab in combinazione con irinotecan nella terapia di prima linea per il mCRC, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di cetuximab più leucovorin, FU e irinotecan (FOLFIRI) versus FOLFIRI da solo; i criteri di inclusione si basavano solo sull'espressione dell'EGFR di membrana piuttosto che sullo stato mutazionale di KRAS/RAS³.

L'analisi retrospettiva dell'esone 2 di KRAS ha mostrato che l'aggiunta di cetuximab a FOLFIRI ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da

progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS) e il tasso di risposta globale (ORR)⁴.

Un'ulteriore analisi retrospettiva dei pazienti con tumori per RAS esteso (KRAS/NRAS, esoni da 2 a 4) ha rivelato che l'aggiunta di cetuximab a FOLFIRI ha conferito un beneficio significativo in termini di PFS, OS e ORR, mentre i pazienti con nuove mutazioni RAS (al di fuori dell'esone 2) di KRAS non traevano vantaggio dall'aggiunta di cetuximab.

Nel trattamento di prima linea del mCRC, lo studio OPUS di fase II confrontava cetuximab più leucovorin, FU e oxaliplatino (FOLFOX) rispetto a FOLFOX da solo⁸. L'aggiunta di cetuximab a FOLFOX ha migliorato significativamente l'ORR e la PFS nei pazienti con tumori KRAS wt dell'esone 2⁷. Sebbene limitata a un piccolo numero di pazienti, l'analisi retrospettiva della popolazione con tumori RAS wt ha mostrato un significativo beneficio in termini di ORR aggiungendo cetuximab a FOLFOX e un trend di miglioramento per PFS e OS⁸.

Anche se interessanti, questi dati non sono mai stati valutati in uno studio di fase III.

La controversia riguardo alle combinazioni di cetuximab più FOLFOX è stata ulteriormente alimentata dai dati ottenuti dagli studi COIN e FLOX in pazienti con mCRC KRAS wt (NORDIC VII)^{9,10}.

L'inaspettata mancanza di efficacia dell'aggiunta di cetuximab a combinazioni con FOLFOX, come si è osservato negli studi COIN e NORDIC VII, potrebbe essere attribuibile all'uso del fluorouracile in bolo (non infusionale) o a regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine orali a dosaggi troppo elevati quando associate a oxaliplatino e cetuximab, piuttosto che all'interazione negativa fra cetuximab e oxaliplatino^{11,12}.

Infatti, lo studio randomizzato di fase III del Cancer and Leukemia Group B 80405 (CALGB/SWOG 80405), cetuximab e/o bevacizumab in combinazione con la chemioterapia nel trattamento di pazienti con mCRC, ha suggerito che cetuximab può essere tranquillamente associato a FOLFOX nei pazienti con mCRC RAS wt¹³; inoltre, questo studio aveva un braccio di controllo che includeva bevacizumab più chemioterapia, non disponibile in Cina al momento dell'avvio dello studio TAILOR.

Un ulteriore supporto all'associazione di cetuximab più FOLFOX è fornito dallo studio CELIM che ha impiegato FOLFOX più cetuximab nel trattamento neoadiuvante delle metastasi epatiche coloretali non reseccabili versus FOLFIRI più cetuximab, valutandone la sicurezza¹⁴⁻¹⁶.

Le evidenze scientifiche per il test RAS esteso si sono accumulate dopo che gli studi precedenti avevano completato l'accrua. Pertanto, un potenziale limite di questi trial è che tutte le analisi dei pazienti con tumori RAS wt sono state eseguite in modo retrospettivo.

Al contrario, lo studio TAILOR è stato progettato per affrontare questo limite, oltre a fornire un dato definitivo di fase III sull'utilità di combinare cetuximab con la schedula FOLFOX in prima linea, e quindi è il primo studio prospettico, randomizzato di fase III, a confermare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di cetuximab al FOLFOX in prima linea nei pazienti con mCRC RAS wt.

Da sottolineare che FOLFOX è stato selezionato come backbone di chemioterapia per lo studio TAILOR perché è il regime chemioterapico di prima linea maggiormente utilizzato in Asia¹⁷.

Pazienti e disegno dello studio

TAILOR è uno studio non in cieco, randomizzato, multicentrico, di fase III che confronta cetuximab più FOLFOX-4 rispetto a FOLFOX-4 nel trattamento di prima linea di pazienti con mCRC RAS wt. Con l'obiettivo di 247 eventi per l'endpoint primario, lo studio avrebbe una potenza dell'80% per rilevare le differenze tra i due bracci di trattamento ($\alpha=0,05$), prevedendo un tempo di PFS mediano di 10 mesi nel braccio di cetuximab più FOLFOX-4 e di 7 mesi nel braccio FOLFOX-4. Il tempo di follow-up è stato cal-

colato dalla data di randomizzazione alla data in cui il paziente era vivo all'ultimo controllo. Per i pazienti deceduti, il tempo di follow-up è stato "censored" alla data del decesso.

I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere cetuximab più FOLFOX-4 o FOLFOX-4 con una randomizzazione a blocchi non stratificata. Una revisione in cieco dei dati clinici e dell'imaging per l'endpoint primario PFS e l'endpoint secondario dell'ORR è stata effettuata da un comitato di revisione indipendente (IRC).

All'inizio dello studio (settembre 2010), sono stati arruolati pazienti con tumori KRAS wt dell'esone. Come risultato da prove scientifiche esterne allo studio^{5,8,18}, l'inclusione è stata successivamente modificata in pazienti con tumori RAS estesi (KRAS/NRAS esoni da 2 a 4) e l'analisi si è basata su questa popolazione intent-to-treat modificata (mITT); non vi era alcun requisito per l'espressione dell'EGFR tumorale rilevabile. La data limite per l'analisi principale era gennaio 2016.

Outcome

La popolazione dell'analisi di efficacia primaria era composta da tutti i pazienti con tumori RAS wt che hanno ricevuto qualsiasi dose del trattamento sperimentale (ossia, la popolazione RAS wt mITT). La PFS, valutata da un IRC secondo i Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versione 1.0, era l'endpoint primario di TAILOR. La PFS è stata definita come il tempo dalla randomizzazione fino alla prima progressione (Progression Disease) confermata radiologicamente o morte per qualsiasi causa entro 90 giorni dall'ultima valutazione del tumore o assegnazione casuale (a seconda di quale delle due fosse successiva).

Gli endpoint secondari includevano OS, ORR, sicurezza e tollerabilità. Le valutazioni della PFS e dell'ORR sono state eseguite secondo i criteri RECIST versione 1.0 e sono state condotte separatamente sia dai ricercatori sia da un IRC; la revisione in cieco dell'IRC dei dati di imaging è stata utilizzata per l'analisi statistica primaria. Le valutazioni dello sperimentatore sono servite come base per le decisioni durante lo studio (cioè, continuazione o interruzione del trattamento) e sono state prese in considerazione nelle analisi di sensibilità. Per registrare gli eventi avversi (AE) è stato utilizzato il National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versione 3.0. Gli AE sono stati codificati secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities e classificati utilizzando i gradi di tossicità dei criteri comuni di terminologia del National Cancer Institute.

Risultati dello studio

POPOLAZIONE DI PAZIENTI

Un totale di 1425 pazienti è stato sottoposto a screening per lo stato KRAS/RAS del tumore. Dei 553 pazienti con tumori KRAS esone 2 wt, 504 sono stati ritenuti idonei. Dopo la modifica dei criteri di inclusione, per inserire i pazienti all RAS wt (esoni KRAS/NRAS da 2 a 4), sono stati esclusi 107 pazienti con tumori RAS-mutati o RAS-non valutabili. Dei 397 pazienti con tumori RAS wt randomizzati, 393 sono stati trattati. La popolazione mITT era composta da questi 393 pazienti con RAS wt mCRC.

La dose cumulativa, il numero di cicli e i dati relativi all'intensità della dose della popolazione di pazienti con tumori RAS wt confermavano l'esposizione bilanciata al trattamento tra il braccio sperimentale e il braccio di controllo. In breve, la durata mediana del trattamento con cetuximab è stata di 32 settimane (intervallo da 1 a 209 settimane). La durata mediana del trattamento con oxaliplatino è stata di 25,8 settimane (intervallo da 2 a 128 settimane) nel braccio cetuximab più FOLFOX-4 e 21 settimane (intervallo da 2 a 64 settimane) nel braccio FOLFOX-4.

EFFICACIA

Nella popolazione di pazienti con tumori RAS wt, l'aggiunta di cetuximab a FOLFOX-4 ha migliorato significativamente l'endpoint primario PFS in base all'IRC (hazard ratio [HR], 0,69; 95% CI, 0,54-0,89; $p=0,004$; mediana, 9,2 mesi con FOLFOX-4 più cetuximab vs 7,4 mesi con solo FOLFOX-4).

In un'analisi di sensibilità, il conteggio di tutti i decessi come eventi (solo i decessi entro 90 giorni dall'ultima valutazione del tumore o dalla randomizzazione, come nella definizione dell'endpoint primario) ha prodotto risultati coerenti di PFS (HR, 0,56; 95% CI, 0,45-0,70; $p<0,001$; mediana, 8,7 vs 5,6 mesi con FOLFOX-4 più cetuximab vs FOLFOX-4 da solo, rispettivamente). Inoltre, risultati comparabili di PFS sono stati ottenuti da un'analisi di sensibilità in cui la progressione della malattia è stata valutata dallo sperimentatore (IRC; HR, 0,65; 95% CI, 0,51-0,82; $p<0,001$; mediana, 9,2 contro 7,4 mesi con FOLFOX-4 più cetuximab vs FOLFOX-4 da solo, rispettivamente).

Dopo 300 eventi (76,3% della popolazione di pazienti con tumori RAS wt), l'OS al cut-off per l'endpoint primario della PFS ha mostrato anche un beneficio clinicamente rilevante e statisticamente significativo dall'aggiunta di cetuximab a FOLFOX-4 (HR, 0,76; 95% CI, 0,61-0,96; $p=0,02$; mediana, 20,7 vs

17,8 mesi con FOLFOX-4 più cetuximab v FOLFOX-4 da solo, rispettivamente).

Da segnalare che relativamente pochi pazienti hanno ricevuto una terapia di II linea dopo la progressione (rispettivamente il 42,5% e il 46% dei pazienti nei bracci cetuximab più FOLFOX-4 e FOLFOX-4) e solo il 15% dei pazienti nel gruppo FOLFOX-4 rispetto all'1,6% dei pazienti nel braccio cetuximab più FOLFOX-4 ha ricevuto terapia di II linea con anti-EGFR, poiché la rimborsabilità in Cina non è pienamente concessa nelle linee oltre la prima.

Anche l'endpoint secondario dell'ORR è stato significativamente migliorato con l'aggiunta di cetuximab a FOLFOX-4 secondo la revisione dell'IRC (odds ratio [OR], 2,41; 95% CI, 1,61-3,61; $p<0,001$; 61,1% vs 39,5% con FOLFOX-4 più cetuximab vs FOLFOX-4). Simile ai risultati di PFS, in un'analisi di sensibilità, anche l'ORR valutato dagli sperimentatori era paragonabile ai risultati dell'IRC (OR, 2,89; 95% CI, 1,92-4,36; $p<0,001$; 66,3% vs 40,5% con FOLFOX-4 più cetuximab versus FOLFOX-4 da solo). Infine, 8 pazienti nel braccio cetuximab più FOLFOX-4 e 6 pazienti nel braccio FOLFOX-4 sono stati sottoposti a intervento chirurgico con intento curativo; 7 e 2 pazienti nei bracci cetuximab più FOLFOX-4 e FOLFOX-4, rispettivamente, hanno avuto resezioni R0.

L'efficacia di cetuximab in associazione a FOLFOX-4 è stata costantemente maggiore in quasi tutti i sottogruppi, a eccezione dei pazienti con mutazione BRAF. Tuttavia, l'effetto negativo del trattamento può essere stato causato dal piccolo numero del sottogruppo di pazienti con tumori con mutazione di BRAF e da uno squilibrio nelle caratteristiche di base in questo sottogruppo. In particolare, l'attività del trattamento era indipendente dallo stato di espressione dell'EGFR tumorale. Anche i dati per tutti gli altri sottogruppi devono essere interpretati con cautela a causa del basso numero di pazienti.

Considerando i recenti dati in merito al potenziale valore prognostico e predittivo della sidedness del tumore primario¹⁹⁻²¹, nello studio TAILOR è stato esaminato il suo effetto sui risultati nella popolazione di pazienti con tumori RAS wt tramite un'analisi di sottogruppo esplorativa *post hoc*, ipotesi generandi. Le caratteristiche di base erano ragionevolmente bilanciate tra i bracci di trattamento nel sottogruppo di localizzazione del tumore sul lato sinistro; tuttavia, tra i pazienti con tumori del lato destro, c'erano più squilibri tra i bracci di trattamento. Tuttavia, l'effetto prognostico della localizzazione del tumore primario (lato destro vs lato sinistro) all'interno dei bracci di trattamento è stato mostrato per la PFS (HR, 1,72; 95% CI, 1,16-2,55; $p=0,007$), l'OS (HR, 1,84; 95% CI, 1,25-2,70; $p=0,002$) e l'ORR (OR, 0,40; 95% CI, 0,20-0,80; $p=0,014$) nel braccio cetuximab più FOLFOX-4, nonché per la PFS (HR, 1,97; IC 95%, 1,28-3,02; $p=0,002$), l'OS (HR, 1,43;

IC 95%, 0,97-2,10; $p=0,073$) e l'ORR (OR, 0,41; IC 95%, 0,18-0,92; $p=0,028$) nel braccio FOLFOX-4. Un'analisi di sensibilità escludendo i tumori originati dal colon trasverso non ha alterato le conclusioni. In un'analisi multivariata che includeva trattamento, genere, sidedness, precedente terapia adiuvante e stato BRAF, i valori di "p" per l'interazione tra la localizzazione del tumore primario e il trattamento erano $p=0,4575$ (PFS), $p=0,0839$ (OS) e $p=0,9154$ (ORR); pertanto, non è stato confermato un potenziale effetto predittivo della localizzazione del tumore primario.

Dati di sicurezza

Nei pazienti RAS wt, l'incidenza di eventi avversi emergenti dal trattamento è stata in linea con le aspettative^{5,8}. La neutropenia è stata l'evento avverso emergente dal trattamento con grado ≥ 3 , più comune in entrambi i bracci (l'incidenza di neutropenia febbrile di grado ≥ 3 era dell'1% in entrambi i bracci). Reazioni cutanee di grado ≥ 3 si sono verificate nel 25,8% dei pazienti nel braccio cetuximab più FOLFOX-4 (23,7% rash simil-acne). AE gravi sono stati riscontrati dal 19,1% dei pazienti che hanno ricevuto cetuximab più FOLFOX-4 rispetto al 13,1% dei pazienti trattati con FOLFOX-4 (rispettivamente 5,7% e 5,5% dei pazienti hanno avuto eventi avversi gravi correlati al trattamento). Nel braccio cetuximab più FOLFOX-4, il 16% dei pazienti ha interrotto cetuximab a causa di un evento avverso. Gli eventi avversi hanno causato l'interruzione della chemioterapia nel 39,2% e nel 27,1% dei pazienti nei bracci cetuximab più FOLFOX-4 e FOLFOX-4, rispettivamente. Ci sono stati 8 eventi avversi che hanno portato alla morte nel braccio cetuximab più FOLFOX-4 e 5 nel braccio FOLFOX-4; tuttavia, ciò includeva gli eventi avversi di tutte le potenziali cause (non necessariamente correlati al farmaco) e non si sono verificati decessi specificamente correlati a cetuximab.

Considerazioni finali

Come precedentemente menzionato, TAILOR è il primo studio prospettico, multicentrico, randomizzato, di fase III, condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di un anti-EGFR al FOLFOX-4 in prima linea in pazienti con mCRC RAS wt indipendente dallo stato di EGFR. L'aggiunta di cetuximab a FOLFOX-4 ha migliorato significativamente la PFS, l'OS e l'ORR nei pazienti cinesi con RAS wt mCRC (tabella 1)²². L'esposizione alla chemioterapia è stata inferiore a quella degli studi storici ma simile tra i bracci di trattamento; l'intensità della dose relativa era paragonabile a quella degli studi storici^{5,8}.

La dose cumulativa di chemioterapia, maggiore nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo probabilmente è attribuibile alla PFS più lunga. Pertanto, i dati sono coerenti con i risultati precedenti, retrospettivi, di fase II dello studio OPUS^{5,8}. Inoltre, non sono state registrate nuove tossicità; il profilo di sicurezza di cetuximab più FOLFOX è stato simile a quello osservato in precedenti studi clinici randomizzati⁸. Pertanto, lo studio TAILOR ci ha fornito solide prove per la pratica clinica relativa alla combinazione di cetuximab con FOLFOX come trattamento standard di prima linea per i pazienti RAS wt.

Non ci sono state differenze importanti tra lo studio TAILOR e quelle precedentemente riportate da analoghi studi registrativi sul mCRC che hanno arruolato prevalentemente pazienti non asiatici^{5,8}.

Una considerazione va fatta su come la diversità dell'etnia possa impattare sugli outcome di risposta e sulle tossicità: infatti, da uno studio retrospettivo si apprende come i pazienti asiatici tollerino meno rispetto ai pazienti occidentali la capecitabina e l'irinotecano, ma non l'oxaliplatino, il fluorouracile e cetuximab²³.

Sebbene l'incidenza assoluta di neutropenia e leucopenia nel braccio FOLFOX-4 di questa popolazio-

Tabella 1. Efficacia nella popolazione RAS wild-type mITT.

Popolazione e braccio di trattamento	N. di pazienti	PFS (end point primario)			OS			ORR		
		HR (95% IC)	P per HR (log-rank test)	Mediana (mesi)	HR (95% IC)	P per HR (log-rank test)	Mediana (mesi)	OR (95% IC)	P per OR (test esatto di Fisher)	%
mITT		0,69 (0,54-0,89)	0,004		0,76 (0,61-0,96)	0,020		2,41 (1,61-3,61)	<0,001	
Cetuximab + FOLFOX-4	193			9,2			20,7			61,1
FOLFOX-4	200			7,4			17,8			39,5

Legenda: FOLFOX-4= leucovorina, fluorouracile e oxaliplatino; HR= hazard ratio; mITT= modified intent to treat; OR= odds ratio; ORR= overall response rate; OS= overall survival; PFS= progression-free survival.

Modificata da: Qin et al.²².

ne di pazienti asiatici fosse più alta rispetto a quanto generalmente osservato negli studi globali, l'aumento relativo dell'incidenza nel braccio cetuximab più FOLFOX-4 è stato coerente con quello di altri studi⁸; inoltre, l'incidenza di neutropenia febbrile di grado ≥ 3 è stata dell'1% in entrambi i bracci di trattamento nello studio TAILOR. Allo stesso modo, c'è stato un numero significativo di reazioni correlate all'infusione nel braccio FOLFOX-4 dello studio TAILOR, ma l'aumento relativo dell'incidenza dopo l'aggiunta di cetuximab era in linea con le osservazioni precedenti⁸. Infine, il tempo medio di OS osservato in TAILOR è inferiore a quello riportato in altri studi contemporanei^{5,13,24}; tuttavia, ciò è probabilmente attribuibile al fatto che relativamente pochi pazienti in TAILOR hanno ricevuto una II linea dopo essere andati in progressione (<50% dei pazienti in TAILOR hanno ricevuto un trattamento chemioterapico antitumorale di seconda linea rispetto, per esempio, a >75% dei pazienti nello studio FIRE-3)²⁴ a causa anche dell'accesso limitato alle target therapies nelle successive linee di trattamento a progressione della I linea. Nel complesso, l'ottimizzazione della sequenza di trattamento includendo i farmaci biologici nella seconda e terza linea di terapia in Cina potrebbe potenzialmente migliorare i risultati di sopravvivenza nei pazienti con mCRC RAS wt.

Le osservazioni fin qui fatte suggeriscono che l'aggiunta di cetuximab a FOLFOX-4 sembri avvantaggiare i pazienti indipendentemente dall'espressione di EGFR, in linea con i rapporti precedenti^{14,25-27} nonché con le attuali linee guida della Società europea di oncologia medica e del National Comprehensive Cancer Network^{2,28}.

Nel piccolo sottogruppo di pazienti con mutazioni BRAF, viene suggerito un effetto detrimentalmente del trattamento, che non è in linea con altri report²⁹⁻³¹, in cui sono stati descritti alcuni benefici con l'aggiunta di cetuximab alla chemioterapia nei pazienti con BRAF mutati. Sono state tratte conclusioni contraddittorie anche da due meta-analisi che hanno valutato l'impiego di anti-EGFR nei pazienti BRAF mutati^{32,33}. Infatti, mentre Rowland et al.³³ hanno concluso che non vi sono prove sufficienti per giustificare l'esclusione della terapia anti-EGFR per i pazienti con RAS wt/BRAF-mutato mCRC, Pietrantonio et al.³² hanno scoraggiato l'uso di queste terapie in questi pazienti. Il risultato negativo osservato nello studio TAILOR potrebbe essere correlato a caratteristiche basali non bilanciate in questo sottogruppo.

Inoltre, grazie all'analisi di sottogruppo *post hoc* esplorativa, si evidenzia come l'aggiunta di cetuximab al FOLFOX-4 in first line, migliori tutti gli outcome rispetto al braccio di controllo, indipendentemente dalla sidedness. Infatti, i pazienti con right side mCRC, BRAF wt, sembravano trarre beneficio dall'ag-

giunta di cetuximab a FOLFOX-4, anche se il numero di pazienti è piccolo³⁴.

Pertanto, le presenti osservazioni sono in parte in contrasto con i risultati dei sottogruppi presentati in precedenza dagli studi di prima linea su cetuximab CRYSTAL, FIRE-3 e CALGB 80405^{20,21}, mentre i risultati nei pazienti con tumori del lato sinistro sono coerenti con una meta-analisi recentemente pubblicata che ha preso in considerazione gli studi su cetuximab³⁵. Inoltre, l'ORR del TAILOR osservata con cetuximab nel right side mCRC è coerente con le osservazioni precedenti e fornisce ulteriore supporto per il ruolo di cetuximab in questa popolazione di pazienti quando la citoriduzione è un obiettivo chiave del trattamento.

Quindi, lo studio TAILOR è il primo studio randomizzato di prima linea, prospettico, di fase III che ha valutato i vantaggi dell'aggiunta di cetuximab a FOLFOX su una popolazione RAS wt, fornendo così dati statisticamente significativi per efficacia e sicurezza indipendente dallo stato di EGFR, alla data di pubblicazione dello stesso.

Conflitto di interessi: A.C. ha avuto rapporti di consulenza con: AMGEN, Merck, Sanofi, Ipsen, Novartis, Janssen, Pfizer, Bayer; C.M.P. dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386-422.
3. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-17.
4. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011-9.
5. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 692-700.
6. 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: 663-71.
7. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22: 1535-46.
8. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1243-52.
9. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103-14.

10. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1755-62.
11. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 618-25.
12. Taieb J, Maughan T, Bokemeyer C, et al. Cetuximab combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer (mCRC): a pooled analysis of COIN and OPUS study data. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl; abstr 3574).
13. Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded RAS analyses in untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 4; abstr 5010).
14. Chang AL, Cornelio GH, Shen L, et al. Final analysis of the phase 2 APEC study: overall survival (OS) data and biomarker subanalyses for first-line FOLFOX or FOLFIRI with cetuximab (cet) once every 2 weeks in patients (pts) with KRAS or RAS (KRAS and NRAS, exons 2-4) wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl 3; abstr 566).
15. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: The CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47.
16. Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3133-43.
17. Cheng AL, Li J, Vaid AK, et al. Adaptation of international guidelines for metastatic colorectal cancer: An Asian consensus. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13: 145-55.
18. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023-34.
19. Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1405-14.
20. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 3504).
21. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol* 2017; 3: 194-201.
22. Qin S, Li J, Liwei W, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFIRI plus bevacizumab in patients with RAS Wild-Type metastatic colorectal cancer: the open-label, randomized, phase III TAILOR trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3031-9.
23. Ma BB, Hui EP, Mok TS. Population-based differences in treatment outcome following anticancer drug therapies. *Lancet Oncol* 2010; 11: 75-84.
24. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065-75.
25. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1803-10.
26. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
27. Hebbar M, Wacrenier A, Desauw C, et al. Lack of usefulness of epidermal growth factor receptor expression determination for cetuximab therapy in patients with colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 855-7.
28. National Comprehensive Cancer Network - NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. V2.2016.
29. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1466-75.
30. Karapetis CS, Jonker D, Daneshmand M, et al. PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer: results from NCIC CTG/AGITG CO.17. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 744-53.
31. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer* 2017; 79: 50-60.
32. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51: 587-94.
33. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1888-94.
34. Kopetz S, McDonough SL, Lenz H-J, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl; abstr 3505).
35. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017; 70: 87-98.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Alfredo Colombo
CDC Macchiarella
UO di Oncologia medica
Viale Regina Margherita 25
90138 Palermo
E-mail: alfredo.colombo1@tin.it
alfredocolombo63@gmail.com