

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

ИНТЕНСИВНО-ПРЕДЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Статья посвящена результатам изучения нового мультикиназного ингибитора регорафениба у больных рефрактерным метастатическим раком толстой кишки. По данным двух рандомизированных исследований III фазы, препарат достоверно увеличивает общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и контроль заболевания больных мКРР с прогрессированием после предшествующей стандартной химио- и таргетной терапии. Эффективность регорафениба не зависела от статуса KRAS опухоли, других биомаркеров, а также режимов предшествующей терапии и проведенных ранее линий лечения: выигрыш в выживаемости регистрировался во всех подгруппах пациентов. Основными нежелательными явлениями в группе регорафениба были ладонно-подошвенный синдром, слабость, диарея, анорексия, изменения голоса, повышение артериального давления, мукозит и сыпь/шелушение. Большинство нежелательных явлений регистрировались в начале курса лечения и хорошо контролировались за счет снижения дозы или временного прекращения приема препарата, кумулятивной токсичности не отмечено. Две широкомасштабные наблюдательные программы подтвердили эффективность регорафениба в реальной клинической практике.

Ключевые слова: рефрактерный метастатический колоректальный рак, поздние линии терапии, регорафениб.

E.V. ARTAMONOVA, MD

FSBI Blokhin Russian Oncologic Scientific Center of the Ministry of Health of Russia

NEW POSSIBILITIES OF THERAPY OF INTENSIVELY PRETREATED METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS

The review deals with research of new multikinase inhibitor regorafenib used for treatment of chemorefractory metastatic colorectal cancer. Regorafenib inhibits various protein kinases implicated in oncogenesis, angiogenesis, and the tumour microenvironment. In two placebo-controlled, randomized, phase III trials (CORRECT and CONCUR) treatment with regorafenib has demonstrated statistically significant improvements in terms of overall survival, progression-free survival and disease control rates when compared with placebo in pretreated patients. Correlative analyses suggest a clinical benefit favouring regorafenib across various patient subgroups including subgroups defined by KRAS mutational status and other biomarkers. The most common grade ≥ 3 adverse events were hand-foot syndrome, fatigue, diarrhea, hypertension and rash/desquamation. The benefit provided by regorafenib was observed in two open-label, single-arm studies (REBECCA and CONSIGN) performed in the real-world setting.

Keywords: chemorefractory metastatic colorectal cancer, late treatment lines, regorafenib.

Рак толстой кишки по-прежнему занимает третье место в структуре заболеваемости и четвертое место в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире. Ежегодно эта опухоль выявляется более чем у 1 360 000 человек и является причиной более 693 000 смертельных исходов, что позволяет считать данную патологию очень серьезной медицинской и социальной проблемой [1, 2]. Примерно у 25% пациентов в момент установления диагноза уже имеются отдаленные метастазы [3, 4], а из числа радикально прооперированных больных еще у 40–60% в дальнейшем происходит диссеминация процесса. Таким образом, отдаленные метастазы выявляются не менее чем в половине случаев.

Необходимо отметить, что в последние годы, благодаря разработке мультидисциплинарных подходов, интенсификации режимов химиотерапии (ХТ) и совершенствованию хирургической техники, метастатический колоректальный рак (мКРР) перестал считаться неизлечимым заболеванием, и определенная часть больных с изолированным поражением печени и/или легких может надеяться на выздоровление: по данным контролируе-

мых и наблюдательных исследований, 5-летняя выживаемость после R0-резекции метастазов в печени составляет 20–45% [5–8]. Однако подавляющее большинство больных мКРР имеют нерезектабельные метастазы, которые никогда не станут резектабельными. Целью лечения в таких случаях является максимальное продление жизни при сохранении ее качества.

Основой ХТ мКРР по-прежнему являются фторпиридины, оксалиплатин и иринотекан. Доказано, что использование всех трех эффективных цитостатиков у одного пациента в течение «истории его лечения» (последовательно или в виде комбинаций) достоверно увеличивает продолжительность жизни [9]. Кроме того, достигнутый в последнее десятилетие прогресс связан с интеграцией таргетных агентов – блокаторов ангиогенеза и рецепторов эпидермального фактора роста – в системную терапию мКРР. Блокада ангиогенеза эффективна независимо от наличия или отсутствия мутации RAS; бевацизумаб (антиVEGF-A MKA) может назначаться и в 1-й, и во 2-й линиях лечения в комбинации с любым режимом химиотерапии, афлиберцепт (рекомбинантный протеин, «ловушка» VEGF-A, VEGF-B и PIGF) зарегистри-

рован во 2-й линии в комбинации со схемой FOLFIRI. У больных без мутации RAS возможно применение как антиангиогенных препаратов, так и блокаторов EGFR (МКА панитумумаб и цетуксимаб). Последние могут использоваться в 1-й и 2-й линиях лечения с определенными режимами ХТ (комбинации на основе инфузионного 5-фторурацила FOLFOX и FOLFIRI, а также один иринотекан) или самостоятельно, в виде монотерапии, в поздних линиях [10–12]. Только что, в июле 2016 г., онлайн были опубликованы обновленные рекомендации ESMO по лечению КРР, обсуждавшиеся на WGIC-2016 (Всемирный конгресс по опухолям желудочно-кишечного тракта, проходивший в начале июля 2016 г. в Барселоне). Эксперты специально отметили, что относительный выигрыш от назначения антиEGFR-моноклональных антител (МКА) в 2-й линии в комбинации с инфузионным дуплетом или в 3–4-й линии в монотерапии примерно одинаков [12].

Доказано, что использование всех трех эффективных цитостатиков у одного пациента в течение «истории его лечения» (последовательно или в виде комбинаций) достоверно увеличивает продолжительность жизни

Таким образом, в результате большого количества разноплановых клинических исследований сложилась достаточно стройная концепция терапии больных мКРР с нерезектабельными метастазами. В большинстве случаев в первой линии назначается один из химиотерапевтических дуплетов + МКА, значительно реже используется триплет FOLFOXIRI + бевацизумаб (эта схема обеспечивает серьезный выигрыш у больных с мутацией BRAF). Основным принципом терапии второй линии является смена цитостатика (с оксалиплатина на иринотекан и наоборот) ± таргетные препараты. К сожалению, даже при применении самых современных режимов химио- и таргетной терапии рано или поздно наступает прогрессирование болезни, а реальные лекарственные возможности оказываются практически исчерпанными в двух первых линиях. При этом значительная часть пациентов находится в удовлетворительном или даже хорошем общем состоянии и хочет продолжать лечение, однако до последнего времени эффективных опций системной терапии, достоверно увеличивающих продолжительность жизни интенсивно-предлеченных больных мКРР, практически не существовало [13]. Исключение составляли лишь антиEGFR МКА у больных без мутации RAS, если они не применялись в 1–2-й линиях в комбинации с цитостатиками. Ситуация принципиально изменилась с появлением нового таргетного препарата регорафениб, который достоверно увеличил продолжительность жизни больных мКРР с прогрессированием после всех одобренных видов терапии в широкой популяции пациентов (независимо от наличия/отсутствия мутаций RAS).

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И РАННИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования в области биологии опухолей показали, что развитие и прогрессирование рака толстой кишки связано с вовлечением и активацией большого числа различных сигнальных путей и рецепторных тирозинкиназ. Этот процесс весьма многогранен и касается:

- *непосредственно опухолевых клеток* (речь идет об онкогенезе и пролиферации, опосредованных сигнальным путем EGFR-PI3K/AKT/mTOR, а также о независимой от EGFR активации белков RAF, MEK и ERK при мутациях RAS, или пролиферации опухоли в результате активации рецептора тромбоцитарного фактора роста PDGFR, тирозинкиназ KIT и RET);

- *микроружения опухоли* (рецепторы PDGF расположены не только на опухолевых клетках, но и на клетках микроружения, а активация PDGFR с дальнейшей передачей сигнала по пути RAS/RAF/MAPK приводит к стимуляции ангиогенеза, метастазирования и структурной поддержки опухоли; важную роль в этих процессах играет также активация рецепторов фактора роста фибробластов FGFR);

- *неоангиогенеза*, опосредованного тремя типами рецепторов сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGFR 1, 2 и 3), а также TIE2.

При этом, с одной стороны, в исследованиях бевацизумаба и афлиберцепта было доказано, что продолжение антиангиогенной терапии после первого прогрессирования достоверно увеличивает выживаемость больных мКРР [14–19]. Этот факт свидетельствует о целесообразности длительного применения антиангиогенной стратегии. С другой стороны, в крови больных мКРР, получающих ХТ по схеме FOLFIRI + бевацизумаб, перед прогрессированием отмечается значительное увеличение уровня различных факторов роста, включая bFGF (фактор роста фибробластов), PGF (плацентарный фактор роста), HGF (фактор роста гепатоцитов) и PDGF (тромбоцитарный фактор роста) [20], что требует назначения препаратов более широкого спектра действия. Недавно эта важнейшая проблема в значительной мере была решена в результате создания нового мультикиназного ингибитора регорафениба.

В июле 2016 г. онлайн были опубликованы обновленные рекомендации ESMO по лечению КРР, обсуждавшиеся на WGIC-2016 (Всемирный конгресс по опухолям желудочно-кишечного тракта, проходивший в начале июля 2016 г. в Барселоне)

В доклинических исследованиях, включавших модели рака толстой кишки, было показано, что *регорафениб ингибирует значительное число различных тирозинкиназ, вовлеченных в регуляцию и активацию онкогенеза (KIT, RET, RAF1, BRAF и BRAF_{v600E}), ангиогенеза (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 и TIE2) и опухолевого микроо-*

Таблица 1. Предшествующая терапия в исследовании CORRECT

	Регорафениб + ОПТ n = 505	Плацебо + ОПТ n = 255
Число предшествующих линий терапии по поводу метастатического КРР:		
• 1-2	135 (27%)	63 (25%)
• 3	125 (25%)	72 (28%)
• ≥ 4	245 (49%)	120 (47%)
Предшествующая терапия бевацизумабом	505 (100%)	255 (100%)
Предшествующая терапия прекращена по прогрессированию на:		
• Фторпиримидины	421 (83%)	221 (87%)
• Бевацизумаб	403 (80%)	214 (84%)
• Иринотекан	405 (80%)	229 (90%)
• Оксалиплатин	278 (55%)	160 (63%)
• Панитумумаб или цетуксимаб (или оба)	219 (43%)	107 (42%)
Время от диагностики метастазов		
• Медиана (мес.)	31,0	29,9
• < 18 мес.	91 (18%)	49 (19%)
• > 18 мес.	414 (82%)	206 (81%)

кружения (*PDGFR* и *FGFR*), т. е. обладает комплексным действием, включающим не только блокаду ангиогенеза и микроокружения, но и прямой антипролиферативный эффект [21].

В международном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы CORRECT оценили эффективность монотерапии регорафенибом у больных с прогрессирующим рефрактерным мКРР и полностью исчерпанными возможностями терапии

В исследованиях I фазы, проведенных на широком спектре диссеминированных солидных опухолей, была достигнута максимально переносимая доза препарата – по 160 мг/сут в течение 3 нед. с перерывом 1 нед. Основными видами токсичности оказались ладонно-подошвенный синдром, артериальная гипертензия, диарея [22].

Препарат принимается однократно во время завтрака с низким содержанием жиров, что увеличивает его концентрацию на 36% по сравнению с приемом натощак. Напротив, при приеме пищи с высоким содержанием жиров концентрация активных метаболитов регорафениба снижается. Регорафениб метаболизируется в печени цитохромом CYP3A4, а также UGT1A9, причем его активные метаболиты могут быть восстановлены микрофлорой желудочно-кишечного тракта, что приводит к реабсорбции препарата (печеночно-кишечная рециркуляция). В результате средний период полувыведения регорафениба составляет от 20 до 30 ч [22].

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕГОРАФЕНИБА III ФАЗЫ

Обнадёживающие результаты применения регорафениба у интенсивно-предлеченных больных мКРР в рамках ранних программ [23] послужили основой для проведения двух широкомасштабных исследований препарата при этой патологии.

Многоцентровое исследование III фазы CORRECT

В международном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы CORRECT оценили эффективность монотерапии регорафенибом у больных с прогрессирующим рефрактерным мКРР и полностью исчерпанными возможностями терапии [24]. Включались пациенты, ранее получившие все стандартные виды лечения и прогрессирующие непосредственно на последней линии или в течение не более 3 мес. после ее окончания (n = 760); участвовали центры из Европы, Америки, Азии и Австралии. Поскольку исследование проводилось в различных странах, то сами режимы специально не оговаривались, но больные в обязательном порядке должны были получить все цитостатики (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан) и бевацизумаб, а при отсутствии мутации KRAS – еще и антиEGFR МКА цетуксимаб или панитумумаб (табл. 1). В критериях отбора также были статус ECOG 0-1 и ожидаемая продолжительность жизни не менее 3 мес. Больные рандомизировались на две группы 2:1: первая группа (n = 505) получала регорафениб + оптимальную поддерживающую терапию (ОПТ), вторая – плацебо + ОПТ (n = 255). Необходимо особо отметить, что первичной конечной точкой исследования являлась общая выживаемость (ОВ), вторичными – выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота объективного ответа (ЧОО), контроль заболевания (КЗ = объективный ответ + стабилизация) и безопасность.

Сравниваемые группы были сбалансированы по всем основным прогностическим характеристикам, включая пол, возраст, расу (подавляющее большинство – европейцы), регион, статус ECOG, локализацию первичной опухоли, мутационный статус и гистологию. Данные по

Таблица 2. Результаты исследования CORRECT

	ОР* [95% ДИ]	Регорафениб + ОПТ n = 136	Плацебо + ОПТ n = 68	P
Общая выживаемость (ОР*, медиана в мес., p)	0,77 [0,64–0,94]	6,4 мес.	5,0 мес.	0,0052
ВБП** (ОР, медиана в мес., p)	0,49 [0,42–0,58]	1,9 мес.	1,7 мес.	< 0,0001
Объективный ответ, %		1,0%	0,4%	0,19
Контроль заболевания, %		41%	15%	<0,0001

* Отношение рисков. ** Выживаемость без прогрессирования.

предшествующей терапии приведены в *таблице 1*, половина больных имела в анамнезе 4 и более линии лечения по поводу метастатической формы болезни, 100% ранее получали бевацизумаб.

Показано, что регорафениб достоверно увеличивает продолжительность жизни интенсивно-предлеченных больных мКРР по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией: снижение риска смерти составило 23% (HR = 0,77; 95% ДИ 0,64–0,94; p = 0,0052), медианы ОВ – 6,4 и 5,0 мес. соответственно (*табл. 2, рис. 1*). Подгрупповой анализ показал, что выигрыш от назначения регорафениба регистрировался во всех подгруппах независимо от характера предшествующей терапии, числа линий и мутационного статуса (*рис. 2*).

Выживаемость без прогрессирования была также достоверно выше в группе регорафениба по сравнению с плацебо: снижение риска прогрессирования и смерти достигло 51% (HR = 0,49; 95% ДИ 0,42–0,58; p < 0,0001) (*табл. 1, рис. 3*). Интересно, что абсолютные различия в медианах ВБП были небольшими, однако этот показатель имеет известные ограничения, связанные с самим определением (оценивается точка, соответствующая прогрессированию половины больных). Поэтому если, как в случае с регорафенибом, существенный выигрыш от нового препарата имеет несколько меньший процент пациентов (около 40%, *рис. 3*), то медианы ВБП не будут значительно различаться, а в целом выигрыш будет весьма существенным.

Частота регрессий опухоли была низкой в обеих группах (1,0 и 0,4% только частичных регрессий), однако контроль заболевания, включающий объективный ответ + стабилизацию, при применении регорафениба достигался в 2,7 раза чаще (41 и 15%, p < 0,0001) (*табл. 1*).

Как мы уже говорили ранее, эффективность регорафениба не зависела от мутационного статуса. Мутации KRAS были обнаружены у 54,1% больных в группе регорафениба и у 61,6% в группе плацебо. Регорафениб увеличил показатели выживаемости как при диком типе

Рисунок 1. Общая выживаемость в исследовании CORRECT

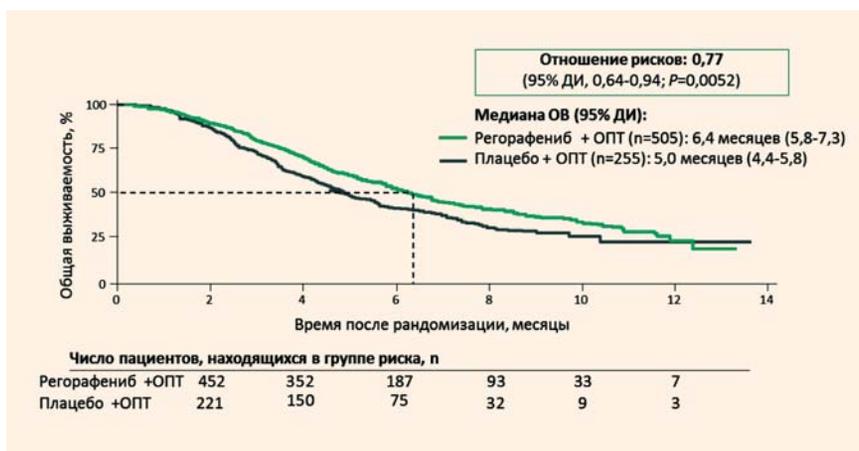


Рисунок 2. Подгрупповой анализ общей выживаемости в исследовании CORRECT: преимущества регорафениба во всех подгруппах

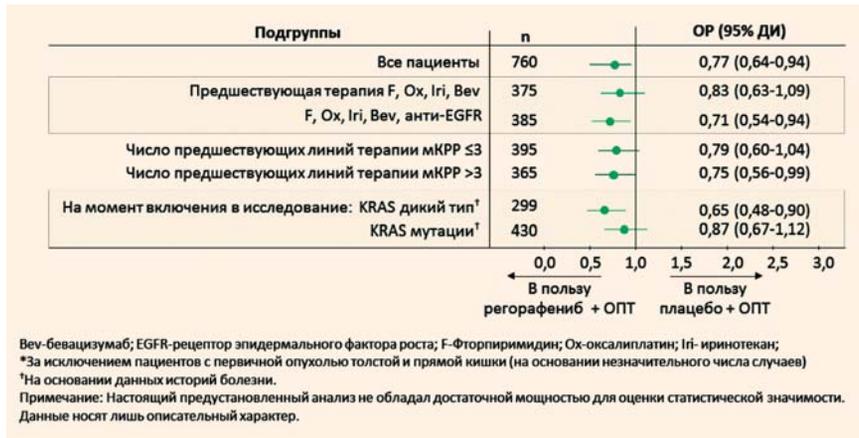


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования в исследовании CORRECT

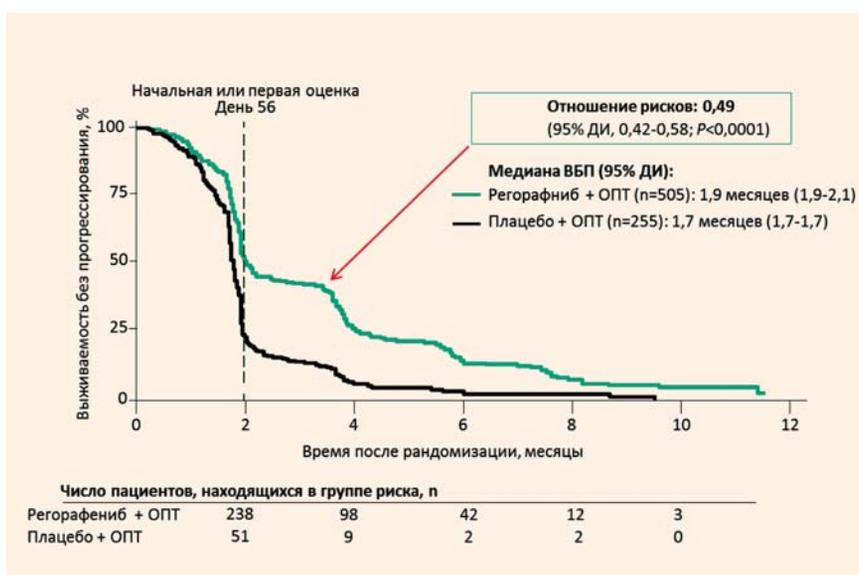


Таблица 3. Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании CORRECT

	Регорафениб + ОПТ (n = 500)			Плацебо + ОПТ (n = 253)		
	Все ст.	3-я ст.	4-я ст.	Все ст.	3-я ст.	4-я ст.
Слабость	47%	9%	<1%	28%	5%	<1%
ЛПС	47%	17%	0	8%	<1%	0
Диарея	34%	7%	<1%	8%	1%	0
Анорексия	30%	3%	0	15%	3%	0
Изменения голоса	29%	<1%	0	6%	0	0
Повышение АД	28%	7%	0	6%	1%	0
Мукозит полости рта	27%	3%	0	4%	0	0
Сыпь или шелушение	26%	6%	0	4%	0	0
Тошнота	14%	<1%	0	11%	0%	0
Снижение веса	14%	0	0	2%	0	0
Лихорадка	10%	1%	0	3%	0	0

KRAS (медиана ОВ 7,3 мес. vs плацебо 5,0 мес., $OR = 0,653$; 95% ДИ 0,476–0,895; медиана ВБП 2,0 мес. vs плацебо 1,8 мес., $OR = 0,475$; 95% ДИ 0,362–0,623), так и у больных с мутацией (медианы ОВ для регорафениба и плацебо составили 6,2 и 5,1 мес., $OR = 0,867$; 95% ДИ 0,670–1,123; медианы ВБП для регорафениба и плацебо – 1,9 и 1,7 мес., $OR = 0,525$; 95% ДИ 0,425–0,649) [25].

Профиль безопасности соответствовал полученным ранее данным, отдельные виды токсичности 3–4-й степени чаще отмечались в группе регорафениба по сравнению с контролем (табл. 3): частота слабости 3-й степени составила 9 и 5%, 4-й степени – 1 и < 1%; ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) только 3-й степени – 17 и 1%; диареи 3-й степени – 7 и 1%, 4-й степени < 1% только в группе регорафениба; гипертензии 3-й степени – 7 и 1%. Только в группе регорафениба встречались такие нежелательные явления 3-й степени, как мукозиты (3%) и сыпь (6%), интересным нежелательным явлением было также изменение голоса, которое встречалось у 29% пациентов, получавших регорафениб, однако преимущественно 1–2-й степени (3-й степени < 1%). Частота других видов токсичности была очень низкой. Необходимо отметить, что большинство нежелательных явлений регистрировались в начале курса лечения и регрессировали в результате коррекции дозы или временного прекращения приема препарата. Явлений кумулятивной токсичности в процессе длительного приема регорафениба не выявлено [26, 27].

В исследовании CORRECT проводилось изучение качества жизни с использованием опросника EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30), разработанного для онкологических больных, а также оценивался параметр общей усталости по шкале самооценки

связанного со здоровьем качества жизни HRQoL (Health-Related Quality of Life). Существенных различий по этим показателям между сравниваемыми группами не отмечено [28].

Таким образом, исследование CORRECT стало первой успешной широкомасштабной научной программой, в которой была убедительно продемонстрирована возможность продления жизни больных интенсивно-предлеченным мКРР. По результатам этого исследования препарат был рекомендован для терапии пациентов с прогрессирующим, рефрактерным к предшествующему лечению метастатическим раком толстой кишки.

Исследование III фазы CONCUR (азиатская популяция)

Переносимость и эффективность некоторых препаратов, применяемых для лечения КРР, в европейской и азиатской популяциях существенно различается, а в исследовании CORRECT лишь незначительная часть пациентов (14%) имела азиатское происхождение (причем 90% из них – из Японии). Поэтому еще одно рандомизированное исследование III фазы CONCUR [29] было проведено прицельно в Азиатском регионе (включено 204 больных, более 80% – из Китая). Это исследование имело такой же дизайн, как и предыдущее (сравнивались регорафениб + ОПТ vs плацебо + ОПТ), первичная конечная точка – общая выживаемость. Поскольку доступность биологических агентов в реальной клинической практике этих стран далека от 100%, то в отличие от CORRECT в исследовании CONCUR включались в т. ч. больные, которые не имели таргетной терапии в анамнезе (41 и 38% по группам соответственно), основное требование – прогрессирующий мКРР и не менее двух предшествующих линий лечения.

Как и в первой программе, регорафениб достоверно увеличил все оцениваемые показатели эффективности, включая общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и контроль заболевания при рефрактерном мКРР (табл. 4). Снижение риска смерти при назначении регорафениба составило 45%, снижение риска прогрессирования и смерти по результатам оценки ВБП оказалось беспрецедентно высоким для такой тяжелой популяции пациентов и достигло 69%.

Таблица 4. Результаты исследования CONCUR

	ОР [95% ДИ]	Регорафениб + ОПТ n = 136	Плацебо + ОПТ n = 68	P
ОВ (ОР, медиана в мес., p)	0,55 [0,40–0,77]	8,8	6,3	0,00016
ВДП (ОР, медиана в мес., p)	0,31 [0,42–0,58]	3,2	1,7	<0,0001
Объективный ответ, %		4,0	0	0,045
Контроль заболевания, %		51	7	<0,0001

Преимущества регорафениба по общей выживаемости отмечены во всех подгруппах больных, независимо от пола, возраста, количества пораженных органов и систем, числа предшествующих линий лечения, статуса ECOG, особенностей течения заболевания и темпов прогрессирования (<18 и > 18 мес. от выявления метастазов до включения в исследование). Мутационный статус также не влиял на клинические исходы: выигрыш в выживаемости от назначения регорафениба зарегистрирован как у больных с диким типом KRAS (для общей выживаемости OR = 0,59, 95% ДИ 0,34–1,01; для ВБП OR = 0,43, 95% ДИ 0,26–0,71), так и при наличии мутации KRAS (для общей выживаемости OR = 0,65, 95% ДИ 0,36–1,15; для ВБП OR = 0,15, т. е. снижение риска прогрессирования и смерти в этой подгруппе достигло 85% (!), 95% ДИ 0,08–0,30). Профиль безопасности препарата соответствовал полученным ранее данным [29].

Так как в реальной клинической практике не все 100% пациентов с мКРП получают моноклональные антитела в комбинации с химиотерапией в 1-й и 2-й линиях лечения, особого внимания заслуживают результаты подгруппового анализа, проведенного в исследовании CONCUR в отношении эффективности препарата в зависимости от предшествующей терапии. Как мы уже говорили, 82 пациента не получали никакой таргетной терапии до включения в программу. Выигрыш от назначения регорафениба в этой популяции больных оказался исключительно высоким: при оценке общей выживаемости регорафениб обеспечил снижение риска смерти на 69% по сравнению с наилучшим поддерживающим лечением (OR = 0,31, 95% ДИ 0,19–0,53).

Таким образом, результаты исследования CONCUR полностью подтвердили полученные ранее данные о том, что назначение регорафениба достоверно увеличивает продолжительность жизни больных метастатическим раком толстой кишки, прогрессирующим после различных схем предшествующего системного лечения. Польза от препарата регистрируется во всех подгруппах больных.

Наблюдательные исследования

Хорошо известно, что проведение рандомизированных клинических исследований часто сопряжено с определенным отбором пациентов по анамнезу, общему состоянию, сопутствующей патологии и сопутствующей терапии, а ранее существовали ограничения еще и по возрасту. Именно поэтому переносимость и, соответственно, эффективность некоторых режимов химиотерапии в ежедневной клинической практике у соматически ослабленных больных может несколько отличаться от данных, полученных в рандомизированных исследованиях. Для исключения такого дисбаланса в открытом проспективном однорукавном исследовании IIIb фазы CONSIGN оценили безопасность и эффективность применения регорафениба в широкой когорте больных мКРП [30].

В исследовании CONSIGN участвовали 188 центров из 25 стран, было включено 2 872 пациента, которые прогрессировали после одобренных видов стандартной терапии и сохраняли хорошее общее состояние (ECOG





Стиварга®
(регорафениб) таблетки

ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...



СТИВАРГА® достоверно увеличивает общую выживаемость у пациентов с мКРП и общим состоянием по ECOG 0-1 после прогрессирования на фоне стандартной терапии, независимо от статуса KRAS¹

СТИВАРГА® / STIVARGA®. Международное непатентованное наименование: Регорафениб/Regorafenib. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** — метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводился или не показано химиотерапевтическое лечение фторпиримидиновыми препаратами, терапию, направленную против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и терапию, направленную против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) при диком типе KRAS; — неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** — повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата — детский возраст до 18 лет — беременность и период грудного вскармливания; — тяжелая степень печеночной недостаточности (класс C по классификации Чайлд-Пью); — тяжелая степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует); **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: — при нарушениях функции печени легкой или средней степени тяжести; — при наличии мутации KRAS в опухоли; — при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечения; — при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: Очень часто: тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, алопеция, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, головная боль, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. Часто: лейкопения, сухость кожи, экзфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, повышение активности трансаминаз, тремор, мышечно-скелетная ригидность, протеинурия, гипотиреоз, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомagneмизм, гиперурикемия, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО). Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 12.01.2016 г. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

* Событие с летальным исходом в результате неблагоприятной реакции.
1. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 303–312.
Для специалистов здравоохранения. L.RU.MKT.SM.03.2016.0274

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

Реклама

0–1), 96% получили > 2 режимов предшествующей терапии по поводу метастатической формы заболевания.

В анализе безопасности вошло 2 864 больных, начавших прием препарата. Нежелательные явления > 3-й степени зарегистрированы у 80%, однако только в 57% случаев были расценены как связанные с лечением, включая гипертензию (15%), ладонно-подошвенный синдром (14%), слабость (13%), диарею (5%), гипофосфатемию (5%), изменения лабораторных показателей (повышение билирубина 13%, повышение АСТ 7%, АЛТ 6%, анемию 4%, тромбоцитопению 2% и нейтропению 1%). Из-за токсичности лечение было прекращено у 9% пациентов. Медиана ВБП составила 2,7 мес., различий в зависимости от мутации KRAS не отмечено (медиана ВБП при диком типе KRAS – 2,8 мес., при мутантом – 2,5 мес.).

Заслуживает особого интереса представленный на ASCO-2016 дополнительный анализ эффективности и переносимости регорафениба в зависимости от возраста больных, включенных в исследование CONSIGN [31]. Кривые ВБП в сравниваемых подгруппах были абсолютно одинаковыми: медианы ВБП для больных моложе и старше 65 лет составили 2,7 мес. vs 2,6 мес., моложе и старше 70 лет – 2,7 vs 2,5 мес. Профиль токсичности также существенно различался в зависимости от возраста пациентов.

Еще одно обсервационное исследование REBECCA было также посвящено оценке регорафениба в реальной клинической практике [32]. Из 654 включенных больных у 10% статус ECOG был > 1 (как мы помним, это критерий исключения для предыдущих программ); лечение таких пациентов начинали с редуцированной на 20% дозы регорафениба. Частота любых видов токсичности 3-й степени во всей когорте оказалась даже ниже – 32%, в остальном исследование REBECCA продемонстрировало схожие с данными CONSIGN результаты: медиана ВБП 2,7 мес., медиана ОВ 5,5 мес.

В исследовании CONSIGN участвовали 188 центров из 25 стран, было включено 2 872 пациента, которые прогрессировали после одобренных видов стандартной терапии и сохраняли хорошее общее состояние (ECOG 0–1), 96% получили > 2 режимов предшествующей терапии по поводу метастатической формы заболевания

Таким образом, профиль безопасности регорафениба в широкой популяции пациентов соответствовал данным, полученным в рандомизированных исследованиях. В рутинной клинической практике препарат обеспечил несколько более высокие показатели выживаемости без прогрессирования болезни. Эффективность регорафениба не зависела от мутационного статуса. Дополнительный анализ подтвердил высокую эффективность и хорошую переносимость препарата у больных всех возрастных категорий.

Дополнительные данные по безопасности

Представленный А. Grothey et al. [33] анализ по безопасности показал, что кумулятивная токсичность у регорафениба практически отсутствует, а осложнения чаще развиваются в начале терапии. В связи с данными особенностями был разработан эффективный алгоритм контроля нежелательных явлений [34]. В соответствии с этим алгоритмом в течение первых 2 мес. терапии рекомендован еженедельный контроль АД, ЛПС, кожной сыпи и слабости, а также оценка функции печени каждые 2 недели. Это позволяет своевременно назначить соответствующую терапию и – при необходимости – редуцировать суточную дозу регорафениба с 160 до 120 мг (первый уровень), затем до 80 мг (второй уровень) или прервать лечение с возобновлением после купирования нежелательных явлений. В долгосрочном периоде такой контроль позволяет улучшить переносимость и повысить эффективность терапии.

В двух метаанализах, объединивших исследования II и III фаз при различных злокачественных опухолях, приведены сводные данные по переносимости регорафениба. Интересно, что частота развития артериальной гипертензии и ЛПС при мКРП была наименьшей по сравнению с другими нозологиями [36, 36].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК И АНАЛИЗ БИОМАРКЕРОВ В ИССЛЕДОВАНИИ CORRECT

Важнейшим направлением научной деятельности в области системной терапии злокачественных опухолей является поиск биомаркеров, пригодных для отбора пациентов на лечение определенным таргетным препаратом. К сожалению, в отношении мКРП на сегодняшний день мы можем говорить только о маркерах-предикторах *неэффективности* терапии (речь идет об отсутствии пользы от антиEGFR МКА при мутациях RAS). Маркеров-предикторов ответа на антиангиогенную терапию до сегодняшнего дня так и не найдено (этот факт может расцениваться как определенное достоинство антиангиогенных препаратов, т. к. они применяются независимо от молекулярно-генетических особенностей злокачественной опухоли).

Как мы уже говорили ранее, первичный анализ статуса мутаций KRAS в опухолевой ткани не показал каких-либо различий в эффективности регорафениба. Для определения возможных факторов прогноза у больных предлеченным прогрессирующим мКРП, а также с целью выявления предикторов эффективности регорафениба в этой популяции был проведен ретроспективный эксплораторный анализ циркулирующей ДНК и белковых биомаркеров в образцах плазмы 503 пациентов, включенных в исследование CORRECT [37]. Методом BEAMing оценивали мутации KRAS, PIK3CA и BRAF в циркулирующей ДНК опухоли, а также измеряли концентрацию 15 протеинов: ангиопоэтина-2; интерлейкина-8; плацентарного фактора роста; растворимых TIE-1; VEGFR1; VEGF-A; VEGF-C; VEGF-D; VEGF-A, изоформа 121; макрофагального колониестимулирующего факто-

ра и др. Частота мутаций BRAF была низкой, поэтому корреляционный анализ не проводился. Статус мутаций KRAS и PIK3CA, а также концентрация циркулирующей опухолевой ДНК не влияли на клинический выигрыш от назначения регорафениба: препарат увеличивал выживаемость во всех подгруппах пациентов. При однофакторном анализе только высокий уровень TIE-1 коррелировал с увеличением ОВ по сравнению с низким уровнем, однако эта ассоциация оказалась незначимой при многофакторном анализе.

В двух метаанализах, объединивших исследования II и III фаз при различных злокачественных опухолях, приведены сводные данные по переносимости регорафениба. Интересно, что частота развития артериальной гипертензии и ЛПС при мКРР была наименьшей по сравнению с другими нозологиями

Таким образом, исследование подтвердило эффективность регорафениба во всех подгруппах пациентов независимо от молекулярно-генетических особенностей опухоли и уровня тех или иных биомаркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема увеличения продолжительности жизни больных метастатическим колоректальным раком является одной из важнейших в современной онкологической науке. В ежегодном отчетном докладе 2014 г. комитет экспертов ASCO подчеркнул необходимость проведения «...исследований, которые бы привели к клинически значимым для пациентов результатам» (такими результатами были названы статистически значимое увеличение общей выживаемости, улучшение качества жизни или и то и другое). *Общая выживаемость была выбрана в качестве первичной конечной точки* экспертами четырех рабочих групп ASCO (по изучению рака молочной железы, поджелудочной железы, легких и толстой кишки) [38].

В современных условиях химиотерапия мКРР представляет собой стройную систему персонализированных лечебных алгоритмов, базирующихся на клиническом течении заболевания и учете молекулярно-генетических особенностей опухоли. На более ранних этапах задача увеличения продолжительности жизни больных мКРР успешно решается за счет интенсификации и персонализации 1-й линии лечения, выполнения резекций R0, оптимизации последовательности назначения различных режимов химиотерапии в комбинации с таргетными препаратами в рамках 1-й и 2-й линии, а также проведения различных видов «поддерживающего» лечения. Однако при последующем прогрессировании реальных лекарственных возможностей для интенсивно-предлеченного мКРР до последнего времени не существовало. Так, в систематическом обзоре вариантов «терапии спасения» больных мКРР [39] подавляющее большинство обсуждае-

мых исследований представляли собой однорукавные проспективные или ретроспективные программы, а также исследования II фазы с небольшим числом наблюдений, и только в трех рандомизированных исследованиях III фазы было зарегистрировано достоверное увеличение продолжительности жизни больных. В одном из них оценен новый фторпиримидин TAS-102 в сравнении с ОПТ, предшествующая терапия должна была включать все цитостатики (5-фторурацил, оксалиплатин и иринотекан), а вот применение антиVEGF и антиEGFR МКА никак не оговаривалось [40]. В другом цетуксимаб увеличил ОВ по сравнению с ОПТ (медианы ОВ 6,1 и 4,6 мес., ОР 0,77, $p = 0,005$), однако перекрест в этом исследовании был запрещен, т. е. пациенты контрольной группы так никогда и не получили антиEGFR МКА [41]. Кроме того, выигрыш от антиEGFR-стратегии ограничен популяцией с диким типом RAS.

Таким образом, регорафениб является единственным на сегодняшний день препаратом, который в двух рандомизированных исследованиях III фазы достоверно увеличил продолжительность жизни больных рефрактерным мКРР. В исследовании CORRECT регорафениб доказал свою эффективность в широкой популяции пациентов с прогрессированием после применения всех одобренных видов терапии (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан, антиVEGF МКА бевацизумаб и антиEGFR МКА цетуксимаб или панитумумаб при диком типе RAS). Выигрыш от назначения препарата распространялся на все подгруппы. Еще одно рандомизированное исследование III фазы CONCUR подтвердило полученные результаты, а подгрупповой анализ продемонстрировал впечатляющее снижение риска смерти, в т. ч. у пациентов, не получавших ранее таргетной терапии (очень важный факт, т. к. в реальной клинической практике иногда встречаются больные, которые по разным причинам не могут получать антиVEGF или антиEGFR МКА). Результаты рандомизированных исследований были подкреплены широкомасштабными наблюдательными программами, подтвердившими высокую эффективность и хорошую переносимость регорафениба в реальной клинической практике.

Регорафениб является единственным на сегодняшний день препаратом, который в двух рандомизированных исследованиях III фазы достоверно увеличил продолжительность жизни больных рефрактерным мКРР

Основным механизмом действия препарата является контроль заболевания (или сдерживание прогрессирования) за счет блокады большого числа тирозинкиназ, участвующих в пролиферации, ангиогенезе, метастазировании и структурной поддержке опухоли (т. е. влияние непосредственно на сами опухолевые клетки, эндотелий и клетки микроокружения). В исследуемой популяции наличие мутаций KRAS не было ни предиктором, ни прогностическим фактором, регорафениб улучшал выживаемость и при KRAS дикого типа, и при мутациях. Расширенный ана-

лиз с изучением циркулирующей опухолевой ДНК и большой панели белковых биомаркеров показал, что эффективность препарата не зависит от выявленных молекулярно-генетических нарушений (возможно, за счет многокомпонентного механизма действия).

Регорафениб внесен во все международные и отечественные рекомендации по лечению метастатического рака толстой кишки, а разработанный алгоритм контроля нежелательных явлений позволяет безопасно назначать препарат в широкой клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*, 2009, 22: 191-7.
3. Myers MH, Gloeckler LA. Cancer patients survival rates. *CA*, 1989, 39: 21.
4. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA*, 1995, 45: 8-30.
5. Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7: 643-650.
6. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*, 2002, 235: 759-766.
7. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 4575-4580.
8. Adam R, Barroso C. Impact of the type and modalities of preoperative chemotherapy on the outcome of liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*, 2011, 29: abstr 3519.
9. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1209-1214.
10. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B and Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2014, 25(suppl 3): iii1-iii9.
11. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer, Version 2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
12. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Oncology*, 2016, 0: 1-38, Advance Access published July 7, 2016.
13. Peeters M, Price T. Biologic therapies in the metastatic colorectal cancer treatment continuum—applying current evidence to clinical practice. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38: 397-406.
14. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: Results from a large observational cohort study (BRIITE). *J Clin Oncol*, 2008, 26: 5326-5334.
15. Cohn AL, Bekaii-Saab T, Bendell JC et al. Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRIITE data on BV beyond progression (BBP). *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 suppl): 3596.
16. Arnold D, Andre T, Bennouna J et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: results of randomized phase III intergroup study. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15 S): abstr. CRA 3503.
17. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R. et al. Afibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur. J. Cancer*, 2014, 50: 320-331.
18. Van Cutsem E, Joulain F, Hoff PM et al. Afibercept plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI in second-line metastatic colorectal cancer: a post Hoc analysis of survival from the phase III VELOUR study subsequent to exclusion of patients who had recurrence during or within 6 months of completing adjuvant oxaliplatin-based therapy. *Targ. Oncol.*, published online 26 dec 2015: doi:10.1007/s11523-015-0402-9.
19. Chau I, Joulain F, Iqbal SU, Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with afibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer*, 2014 Aug 20, 14: 605. doi: 10.1186/1471-2407-14-605.
20. Kopetz S, Hoff PM, Morris JS et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3): 453-9.
21. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*, 2011, 129: 245-55.
22. Mross K, Frost A, Steinbild S et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res*, 2012, 18(9): 2658-67.
23. Strumberg D, Scheulen ME, Schultheis B et al. Regorafenib (BAY 73-4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. *Br. J. Cancer*, 2012, 22, 106(11): 1722-1727.
24. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2013, 381: 303-12.
25. Van Cutsem E. Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO*, 2012, 30(15 S): p 203s; ASCO 2012. Abstract 3502.
26. Grothey A, Van Cutsem E, Siena S et al. Time course of regorafenib-associated adverse events in the phase III CORRECT study. ASCO GI January 14-16, 2013, San Francisco, CA. Poster 467.
27. Khan G, Moss RA, Braiteh F, Saltzman M. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorectal cancer: implication for optimal patients management. *Cancer Manage Res*, 2014, 6: 93-103.
28. Siena S, Grothey A, Sobrero A, Falcone A, Ychou M, Lenz HJ, et al. Effects of regorafenib therapy on health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer in the phase III CORRECT study. *Eur J Cancer*, 2013, 49(2): Abstract 2156.
29. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 619-29. doi:10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
30. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz J-F et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2015, 26(suppl. 4): iv117-iv121, abstr. LBA-05.
31. Van Cutsem E, Ciardiello F, Yshour M et al. Regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of age subgroups in open-label phase 3b CONSIGN trial. ASCO, 2016, abstr. 3524.
32. Tougeron D, Desseigne F, Etienne PL, Dourthe LM, Mineur L, Paule B, et al. REBECCA: a large cohort study of regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (pts) previously treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*, 2014, 25(4): iv167-209. doi:10.1093/annonc/mdu333.
33. Grothey A, George S, Van Cutsem E et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patients care. *Oncologist*, 2014, 19(6): 669-80.
34. De Wit M, Boers-Doets CB, Saettini A et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer*, 2014, 22(3): 837-846.
35. Belum VR, Wu S, Lacouture ME et al. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Invest. New Drugs*, 2013, 31(4): 1078-86.
36. Wang Z, Xu J, Nie W et al. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J Clin. Pharmacol.*, 2014, 70(2): 225-31.
37. Tabernero J, Siena S, Sobrero A et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 937-48.
38. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE et al. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Onc*, 2014, 32(12): 1277-80.
39. Nielsen DL, Palshof JA, Larsen FOI et al. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. *Cancer treatment reviews*, 2014, 40: 701-715.
40. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 993-1001.
41. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2040-8.