

Prise en charge thérapeutique des cancers colorectaux métastatiques au-delà de la deuxième ligne

Therapeutic management of metastatic colorectal cancer beyond the second-line

David Malka¹
Astrid Lièvre²
Romain Coriat³
Gérard Lledo⁴
Jaafar Bennouna⁵

¹ Gustave Roussy, Département de médecine oncologique, Villejuif

² CHU Pontchaillou, Service des maladies de l'appareil digestif, Rennes

³ Hôpital Cochin, Service de gastroentérologie et d'oncologie digestive, Paris

⁴ Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon

⁵ CHU de Nantes, Service d'hépatogastroentérologie et oncologie digestive, Nantes

Correspondance : D. Malka
david.malka@gustaveroussy.fr

▼ Résumé

L'amélioration de la survie des patients atteints de cancer colorectal métastatique a conduit un nombre croissant de patients à recevoir une chimiothérapie de troisième ligne. Dans cette situation, deux molécules s'administrant par voie orale, le régorafénib et le trifluridine/tipiracil, sont devenues des standards thérapeutiques après avoir démontré leur efficacité par rapport à des soins de confort dans des essais randomisés. Cet article présente les données de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance de ces deux molécules, ainsi que les données actuelles concernant la recherche de biomarqueurs prédictifs de leur efficacité, et les autres options thérapeutiques envisageables au-delà de la deuxième ligne.

• **Mots clés** : cancer colorectal, métastase, régorafénib, trifluridine/tipiracil

▼ Abstract

The improved survival of patients with metastatic colorectal cancer has led to an increasing number of patients able to receive third-line chemotherapy. In this situation, two orally administered drugs, regorafenib and trifluridine/tipiracil, have become therapeutic standards after having demonstrated a survival improvement as compared to best supportive care in randomised controlled trials. This review article presents the pharmacokinetic, efficacy and safety data for these two drugs, as well as current data on the search for predictive biomarkers of their efficacy, and other treatment options beyond the second line.

• **Key words**: colorectal cancer, metastasis, regorafenib, trifluridine/tipiracil

La survie globale des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique atteint ou dépasse actuellement 30 mois en médiane [1-3]. L'amélioration de cette survie globale au cours des trois dernières décennies est corrélée au nombre croissant de molécules disponibles, à la diffusion et aux progrès du traitement chirurgical des métastases, auquel il faut ajouter les avancées des traitements de ther-

mo-ablation (par voie chirurgicale ou non) [4]. Dans ce contexte, jusqu'à 40 % des patients reçoivent actuellement une troisième ligne de traitement [2, 3, 5].

Les études de phase III internationales CORRECT, RECURSE, mais aussi CONCUR et TERRA (études restreintes au continent asiatique), ont validé, chez 2 170 patients au total, l'intérêt du régorafénib et

Pour citer cet article : Malka D, Lièvre A, Coriat R, Lledo G, Bennouna J. Prise en charge thérapeutique des cancers colorectaux métastatiques au-delà de la deuxième ligne. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 283-293. doi : 10.1684/hpg.2019.1758

du trifluridine/tipiracil chez les patients avec cancer colorectal métastatique en échec des traitements standards (fluoropyrimidines, oxaliplatine, irinotécan, bévacizumab et, en cas de tumeur RAS sauvage, anti-EGFR) [6-9]. Ces deux chimiothérapies sont devenues, à la suite des résultats de ces études, deux traitements standards validés au-delà de la deuxième ligne thérapeutique.

Dans cet article, nous résumerons les données pharmacocinétiques importantes, les données d'efficacité et de tolérance ayant conduit à l'enregistrement de ces deux médicaments, les données actuelles concernant la recherche de biomarqueurs prédictifs de leur efficacité, ainsi que les autres options thérapeutiques envisageables au-delà de la deuxième ligne.

Le régorafénib et le trifluridine/tipiracil sont deux standards validés au-delà de la deuxième ligne dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique

Pharmacocinétique

Le trifluridine/tipiracil et le régorafénib ont une administration orale. Les questions relatives aux troubles potentiels de leur absorption ou à d'éventuelles interactions médicamenteuses reviennent de ce fait à l'ordre du jour. Ces deux molécules présentent des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques distinctes.

Trifluridine/tipiracil

Le trifluridine/tipiracil se compose de trifluridine et de chlorhydrate de tipiracil (rapport molaire de 1:0,5). La concentration plasmatique de la trifluridine diminue rapidement avec une demi-vie extrêmement courte, d'environ 12 minutes. Chez l'homme, la trifluridine est dégradée par la thymidine phosphorylase en produits inactifs. Le chlorhydrate de tipiracil, inhibiteur compétitif de la thymidine phosphorylase, inhibe la dégradation de la trifluridine [10]. Il augmente ainsi la concentration de la trifluridine, qui va agir au sein du noyau en inhibant la réplication de l'ADN, d'où découle son activité anti-tumorale. Aucune dégradation n'est effectuée par la dihydropyrimidine déshydrogénase, enzyme de dégradation du 5-fluoro-uracile, ce qui permet d'envisager l'utilisation du trifluridine/tipiracil chez les patients présentant un déficit, notamment complet, en cette enzyme.

Le trifluridine/tipiracil peut être utilisé en cas de déficit, y compris complet, en dihydropyrimidine déshydrogénase, enzyme de dégradation du 5-FU, qui n'intervient pas dans son catabolisme

Dans une étude de phase I, chez des patients japonais atteints de tumeurs solides et recevant le trifluridine/tipiracil, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la trifluridine a augmenté de 2,6 fois au douzième jour (J) par rapport au J1, alors que les dosages pharmacocinétiques du chlorhydrate de tipiracil à J12 étaient identiques à ceux à J1 [11]. Sur la base des résultats pharmacologiques, la posologie retenue de trifluridine/tipiracil est de 70 mg/m²/jour (35 mg/m²/prise 2 fois/j). La prise du trifluridine/tipiracil pendant un repas riche en graisses et en calories entraîne une baisse des C_{max} de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil d'environ 40 % par rapport à une prise à jeun (à 1 heure du dernier repas) [10]. Ainsi, il convient de privilégier une administration à au moins 1 heure du dernier repas.

L'étude de phase III RECOURSE a mis en évidence une toxicité principalement hématologique du trifluridine/tipiracil, liée au pic de concentration et à la demi-courbe courte du produit [7]. Comme indiqué précédemment, le pic plasmatique à J12 de la trifluridine est 2,6 fois supérieur au pic constaté au J1 du traitement. Ainsi, les toxicités hématologiques sont principalement observées pendant la deuxième séquence du cycle. La réduction du nombre de neutrophiles a été montrée comme significativement corrélée à la C_{max} et à l'aire sous la courbe de concentration plasmatique de la trifluridine [11]. Pour autant, il n'est pas encore possible à ce jour, en routine, de prévenir ou diminuer les toxicités, notamment la toxicité hématologique du trifluridine/tipiracil, grâce à une adaptation pharmacocinétique individuelle. L'utilisation et les modalités optimales d'administration des G-CSF dans cette situation restent débattues.

Le trifluridine/tipiracil s'administre per os au moins une heure après la fin du repas à la dose de 35 mg/m² deux fois par jour de J1 à J5 puis de J8 à J12 tous les 28 jours. Une adaptation pharmacocinétique individuelle de sa posologie n'est pas possible en routine

Régorafénib

Le régorafénib est un inhibiteur oral de plusieurs protéines kinases, impliquées notamment dans la régulation de l'angiogenèse tumorale (VEGFR-1, -2 et -3 et Tie-2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF [y compris dans sa forme mutée V600E]) et le microenvironnement tumoral (PDGFR et FGFR) [12]. Des essais de phase III ont démontré une activité anti-tumorale du régorafénib dans plusieurs tumeurs solides : le carcinome hépatocellulaire avancé, les tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques et le cancer colorectal métastatique [6, 13, 14].

Le régorafénib étant administré par voie orale, la caractérisation de ses voies de biotransformation et de son activité métabolique revêt une importance particu-

lière. Chez l'homme, le régorafénib est principalement métabolisé dans le foie. Il y subit une biotransformation oxydative et conjuguée, conduisant à la formation du principal métabolite N-oxyde M-2. Le métabolite M-2 passe dans la circulation systémique. Une biotransformation oxydative supplémentaire conduit à un métabolite secondaire, le dérivé N-oxyde déméthylé M-5 [12]. Des essais cliniques chez des patients atteints de cancer avancé ont démontré que les métabolites plasmatiques M-2 et M-5 ont une activité inhibitrice de tyrosines kinases [15-17]. Les métabolites M-2 et M-5 contribuent ainsi à l'activité clinique globale du régorafénib. Le régorafénib et ses deux métabolites M-2 et M-5 présentent des concentrations inhibitrices (IC50) différentes. Par exemple, l'IC50 du VEGFR-2 est de 40, 30 et 20 nM respectivement avec le régorafénib, le métabolite M-2 et le métabolite M-5 [12]. De plus, la demi-vie du régorafénib et du métabolite M-2 est de 24 heures, contre une semaine pour le métabolite M-5. Enfin, des études *in vitro* ont montré une forte liaison aux protéines plasmatiques du régorafénib et de ses métabolites M-2 et M-5, avec des fractions plasmatiques libres chez l'homme d'environ 0,5 %, 0,2 %, et 0,05 %, respectivement [12]. En conséquence des différences de fixation aux protéines, de capacité d'inhibition des protéines kinases et de demi-vies entre le régorafénib et chacun de ses deux métabolites, aucune relation entre le dosage plasmatique du régorafénib et son efficacité n'a été mise en évidence à ce jour.

L'étude ReDOS est une étude de phase II randomisée comparant chez 123 patients un schéma d'escalade de dose individuelle du régorafénib (80 mg/jour en semaine 1, puis 120 mg/jour en semaine 2 en l'absence de toxicité significative, puis 160 mg/jour, dose cible, en semaine 3 si la tolérance continue à rester satisfaisante) au schéma d'administration standard (160 mg/jour d'emblée, trois semaines sur quatre) dans le cancer colorectal métastatique [18]. Les résultats de cette étude montrent qu'une meilleure gestion de la toxicité durant les deux premiers cycles de régorafénib avec une stratégie d'augmentation progressive de la dose a conduit à une toxicité moindre, à une proportion significativement plus grande de patients débutant un troisième cycle de régorafénib (objectif principal de l'étude) (43 % vs. 24 %, $p = 0,028$) et à une survie globale numériquement supérieure, n'atteignant toutefois pas la significativité statistique dans cette étude de faible effectif (9,0 mois vs. 5,9 mois ; $p = 0,09$). Ces résultats plaident pour la diffusion de cette stratégie d'augmentation de dose mais n'affranchissent pas le clinicien d'une surveillance rapprochée pendant les deux premiers mois de traitement. Les résultats de l'essai de phase II randomisé RE-ARRANGE, évaluant deux schémas d'administration du régorafénib (120 mg/jour trois semaines sur quatre ou 160 mg/jour une semaine sur deux au cycle 1, puis 160 mg/jour 3 semaines sur 4 à partir du cycle 2) en sus du schéma standard ne sont pas encore connus.

/// Le régorafénib s'administre per os d'emblée à la dose de 160 mg/jour, 3 semaines sur 4 ou mieux, en augmentant progressivement sa posologie en fonction de la tolérance à respectivement 80, 120, puis 160 mg/jour aux semaines 1, 2 et 3 ///

Efficacité

L'étude de phase III RECOURSE a randomisé 800 patients avec cancer colorectal métastatique en échec des fluoropyrimidines, de l'oxaliplatine, de l'irinotécan, du bévacizumab, des anti-EGFR (en cas de tumeur RAS sauvage) et éventuellement, du régorafénib, au cours d'au moins deux lignes de traitement [7] (tableau 1). Ils étaient randomisés selon un ratio 2:1 entre trifluridine/tipiracil (35 mg/m² matin et soir 5 jours sur 7, 2 semaines sur 4, J1 = J28 ; $n = 534$) et placebo ($n = 266$) jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable, associés dans les deux bras aux meilleurs soins de support. Les évaluations tumorales étaient réalisées toutes les 8 semaines selon les critères RECIST 1.1. Les critères secondaires incluaient l'impact du statut tumoral KRAS sur le traitement et le temps jusqu'à détérioration définitive du statut de performance (PS) (≥ 2).

La survie globale (critère de jugement principal) a été significativement améliorée dans le bras trifluridine/tipiracil (7,1 vs. 5,3 mois ; ratio de risque [HR] : 0,68 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,58-0,81 ; $p < 0,001$) (tableau 1), de même que la survie sans progression et le taux de contrôle tumoral, mais non le taux de réponse objective tumorale, critères de jugement secondaires.

L'étude de phase III CORRECT a randomisé 760 patients avec cancer colorectal métastatique là aussi en échec des fluoropyrimidines, de l'oxaliplatine, de l'irinotécan, du bévacizumab et des anti-EGFR (en cas de tumeur RAS sauvage) – ici en revanche, les patients n'avaient pas reçu antérieurement de trifluridine/tipiracil [6] (tableau 1). Ils étaient randomisés selon un ratio 2:1 entre régorafénib (160 mg/jour en une prise 3 semaines sur 4, J1 = J28 ; $n = 505$) et placebo ($n = 255$) jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable, associés dans les deux bras aux meilleurs soins de support. Les évaluations tumorales étaient réalisées toutes les 8 semaines selon les critères RECIST 1.1.

La survie globale (critère de jugement principal) a été significativement améliorée dans le bras régorafénib (6,4 vs. 5,0 mois ; HR : 0,77 ; IC : 0,64-0,94 ; $p = 0,0052$) (tableau 1), de même que la survie sans progression et le taux de contrôle tumoral, mais ici encore pas le taux de réponse objective tumorale, critères de jugement secondaires.

Globalement on peut retenir de la comparaison indirecte du trifluridine/tipiracil et du régorafénib, d'après les résultats des deux essais de phase III d'enregistrement RECOURSE et CORRECT, les points-clés suivants :

TABLEAU 1 • Trifluridine/tipiracil et régorafénib : résultats des études de phase III d'enregistrement.

	Essai RECOURSE [7]		Essai CORRECT [6]	
Nombre de patients inclus (screenés)	800 (1002)		760 (1052)	
Traitements antérieurs	Fluoropyrimidines, oxaliplatine, irinotécan, bévacizumab, anti-EGFR (si RAS sauvage) ± régorafénib		Fluoropyrimidines, oxaliplatine, irinotécan, bévacizumab, anti-EGFR (si RAS sauvage)	
PS ECOG	0-1		0-1	
Évaluation tumorale	/8 semaines		/8 semaines	
Objectif principal (HR cible)	SG (0,75)		SG (0,75)	
	Trifluridine/tipiracil	Placebo	Régorafénib	Placebo
Nombre de patients	534	266	505	255
SG médiane (mois)	7,1	5,3	6,4	5,0
HR (IC95 %)		0,68 (0,58-0,81)	0,77 (0,64-0,94)	
p		< 0,001	0,0052	
SG à 1 an (%)	27	18	24	24
SSP médiane (mois)	2,0	1,7	1,9	1,7
HR (IC95 %)		0,48 (0,41-0,57)	0,49 (0,42-0,58)	
p		< 0,001	< 0,0001	
Taux de RO (%)	1,6	0,4	1,0	0,4
p		0,29	0,19	
Taux de contrôle tumoral (%)	44	16	41	15
p		< 0,001	< 0,0001	

HR : ratio de risque. IC : intervalle de confiance à 95 %. PS : statut de performance. RO : réponse objective tumorale. SG : survie globale. SSP : survie sans progression.

- populations de patients globalement comparables (plus de patients asiatiques [34 % vs. 15 %], de patients en quatrième ligne ou au-delà [60 % vs. 49 %] et de patients résistant aux fluoropyrimidines [98 % vs. 83 %] dans l'essai évaluant le trifluridine/tipiracil) ;
- bénéfique de survie sans progression (HR : 0,48 vs. 0,49) et de survie globale (HR : 0,68 vs. 0,77) similaire ;
- durée médiane de traitement identique (1,7 mois) ;
- pourcentages de dose reçue/planifiée proches (89 % vs. 79 %) ;
- absence de biomarqueurs cliniques identifiés, avec un bénéfice dans tous les sous-groupes analysés ;
- profil de toxicité différent (voir chapitre suivant) principalement hématologique et digestive pour le trifluridine/tipiracil ; principalement toxicité cutanéomuqueuse, hypertension artérielle et asthénie pour le régorafénib.

/// La comparaison indirecte du trifluridine/tipiracil et du régorafénib, à partir des études d'enregistrement de phase III, montre un bénéfice similaire de survie sans progression et de survie globale ///

Toxicité

Un élément-clé du choix thérapeutique au-delà de la deuxième ligne du cancer colorectal métastatique est le profil de toxicité des différents traitements à disposition. Ce profil sera à prendre en compte au regard des toxicités des traitements antérieurs (cytopénies, etc.), de la préférence du patient qui en aura été informé et des éventuelles contre-indications à chacun des traitements.

Régorafénib

Dans les deux études de phase III CORRECT et CONCUR comparant le régorafénib au placebo, le régorafénib était associé à un taux de toxicité de grade 3-4 supérieur à 50 % [6, 8]. Les deux principaux effets indésirables limitants sont le syndrome main-pied et la diarrhée, le plus souvent de grade 1-2, mais pouvant être plus sévères dans 8-17 % des cas (tableau 2). Le syndrome main-pied se caractérise par l'apparition, 8 à 10 jours après la mise en route du traitement, d'une hyperkératose circonscrite, digitale et plantaire, sur les zones de pression et d'appui (figure 1). La fatigue, la perte d'appétit, la mucite et le rash cutané sont également fréquents. Sur le plan biologique, les anomalies les plus fréquentes sont la cytolyse hépatique, l'hyperbilirubinémie et l'hyperglycémie.

TABLEAU 2 • Principaux effets indésirables du trifluridine/tipiracil et du régorafénib dans les études de phase III d'enregistrement.

Effets indésirables (%)	Essai RECOURSE [7] Trifluridine/tipiracil		Essai CORRECT [6] Régorafénib	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Hématologiques :				
Neutropénie	67	33-38	3	2
Neutropénie fébrile	0-4	0-4	-	-
Leucopénie	70-77	21	6	2
Anémie	77	18	2-5	2
Thrombopénie	35-42	3-5	7-10	3
Non hématologiques :				
Nausées	36-48	1-2	14	< 1
Vomissements	18-28	1-2	7	1
Diarrhée	15-32	1-3	1-26	8-17
Fatigue	7-18	1-3	14-39	3-9
Perte d'appétit	24-39	1-4	7-27	1-3
Mucite	1-8	< 1	24	3
Rash cutané	-	-	4-20	4-6
Syndrome main-pied	2	-	30-57	17
Anti-angiogéniques :				
Hypertension artérielle	< 1	< 1	12-21	7-11
Protéinurie	-	-	8	1
Épistaxis	-	-	7	-
Biologiques :				
Cytolyse hépatique	17-30	1-4	17	7
Hyperbilirubinémie	36	7-9	7-30	2-6
Augmentation des phosphatases alcalines	33-39	4-8	2	-
Hyperglycémie	36	3	-	-
Hypophosphorémie	-	-	1-3	4-7

mie. Les autres effets indésirables rapportés sont peu fréquents (troubles du transit, douleurs abdominales, dysgueusie, alopecie, myalgies, sécheresse cutanée, hypophosphorémie...). En particulier, la toxicité hématologique sévère est rare. Enfin, le principal effet indésirable anti-angiogénique du régorafénib est l'hypertension artérielle, de grade 3 ou 4 dans 7-11 % des cas. Elle ne constitue pas en soi une contre-indication au traitement. Elle nécessite une surveillance régulière par auto-mesure à domicile, permettant de s'affranchir de l'hypertension artérielle surajoutée (effet « blouse blanche »). Les autres effets indésirables anti-angiogéniques rapportés sont peu fréquents (épistaxis, protéinurie, dysphonie).

Le syndrome main-pied, fréquent et parfois invalidant lorsque sévère, doit faire l'objet d'une surveillance clinique rapprochée et d'une prise en charge spécifique

intégrant des mesures préventives. Celles-ci visent à éviter la sécheresse cutanée, maintenir une hydratation cutanée suffisante, traiter les zones hyperkératosiques déjà présentes et améliorer d'éventuels troubles de la statique plantaire (*figure 2*) [19, 20]. Le traitement repose sur l'application alternée de topiques comportant des crèmes émoullissantes et cicatrisantes et de dermocorticoïdes qui pourront être associés à des bains tièdes. Y seront ajoutés des kératolytiques sur les zones d'hyperkératose (*tableau 3*).

La diarrhée ne relève pas d'une prise en charge préventive spécifique (hormis l'information et l'éducation du patient et le maintien d'une bonne hydratation). Elle doit faire simplement l'objet d'une ordonnance anticipatoire de loperamide.

Concernant l'hypertension artérielle, une surveillance régulière et rapprochée est préconisée durant les six



Figure 1 • Syndrome main-pied hyperkératosique lié au régorafénib. Aspect typique de syndrome main-pied lié au régorafénib (et de façon plus large aux inhibiteurs de tyrosine kinase) caractérisé par une hyperkératose circonscrite par un halo inflammatoire prédominant sur des points de ponction ou de friction.

premières semaines de traitement, période durant laquelle survient cet effet secondaire. Un traitement anti-hypertenseur est à instaurer en monothérapie puis (si insuffisant) en bithérapie, avec une surveillance tensionnelle régulière. En cas d'échec du traitement anti-hypertenseur, la dose de régorafénib doit être diminuée de 40 mg/jour.

Vis-à-vis de la cytolyse hépatique, une interruption du régorafénib doit être réalisée en cas d'ASAT et/ou ALAT > 5 N mais \leq 20 N avec reprise à dose diminuée de 40 mg/

jour si retour à une valeur < 3 N. Une interruption définitive du traitement doit, quant à elle, être proposée en cas de récurrence, d'ASAT et/ou ALAT > 20 N ou d'ASAT et/ou ALAT > 3N avec bilirubine totale > 2 N. Concernant les autres effets indésirables, le **tableau 4** résume la conduite à tenir vis-à-vis du traitement en fonction du grade de toxicité.

Les données des essais randomisés de phase III ont montré que la toxicité du régorafénib est maximale au cours des deux à trois premiers cycles de traitement

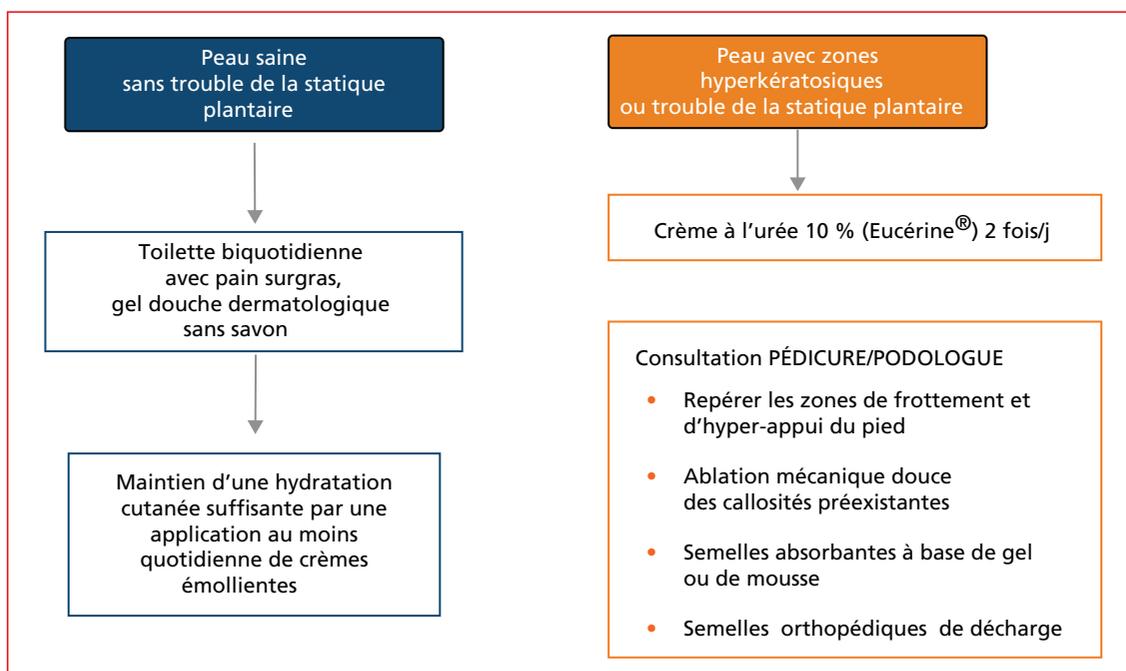


Figure 2 • Mesures préventives vis-à-vis du syndrome main-pied lié au régorafénib.

TABLEAU 3 • Traitement du syndrome main-pied lié au régorafénib.

Phase initiale (7 à 15 jours)	Association alternée des topiques suivants : – Crèmes émollientes (Dexeryl [®] , Cold Cream [®] ...) – Crèmes cicatrisantes (Avibon [®] , Cicaplast baume B5 [®] ...) – Dermocorticoïdes : * Forts (type Diprosone [®] pommade) ou très forts (type Dermoval [®] , Diprolène [®]) * 1 à 2 fois/j sur l'érythème jusqu'à amélioration puis diminution sur une semaine – Bains tièdes d'environ 15 minutes – Évaluation et traitement de la douleur
Phase d'état (hyperkératose)	Association alternée des topiques identiques à la phase initiale Kératolytiques (surveillance dermatologique) : – À base d'acide salicylique : Akerat-30 [®] localisée (formes modérées) ou vaseline salicylée – 30 % (formes sévères) – À base d'urée concentrée : Xérial 50 extrême [®] (formes sévères) Utilisation possible sous occlusion la nuit pendant 3 jours, sous film alimentaire plastifié ou pansement siliconé type Mepilex [®]

et s'améliore ensuite [6, 13, 14]. Une surveillance attentive et rapprochée des patients au cours des deux premiers mois de traitement est ainsi recommandée, afin de détecter et de gérer efficacement les événements indésirables précoces. L'équipe du MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas) a proposé une surveillance hebdomadaire, téléphonique ou en consultation, pendant les deux premiers mois de traitement [21]. Une surveillance biologique du bilan hépatique (hebdomadaire initialement puis tous les 15 jours) et de l'hémogramme (tous les 15 jours) est également recommandée.

/// Les principaux effets secondaires du régorafénib sont le syndrome pied-main, qu'il faut tenter de prévenir, l'HTA et la diarrhée, surtout marqués en début de traitement. Une surveillance biologique rapprochée initiale est à prévoir ///

Trifluridine/tipiracil

Dans les deux études de phase III princeps européenne et asiatique, le taux de toxicité grade 3-4 du trifluridine/tipiracil a été de 45 % et 69 % [7, 9]. Le profil de toxicité du trifluridine/tipiracil est largement dominé par la toxicité hématologique, touchant préférentiellement les polynucléaires neutrophiles et l'hémoglobine, mais aussi à un moindre degré les plaquettes, avec des taux de neutropénie, anémie et thrombopénie de grade 3-4 autour de 35 %, 18 % et 5 % respectivement (tableau 2). Le taux de neutropénie fébrile était cependant assez faible, de seulement 4 % dans l'étude RECOURSE [7], et étonnamment aucun cas n'était rapporté dans l'étude asiatique TERRA [9]. Si les effets indésirables de grade 3-4 sont ceux qui attirent le plus l'attention du clinicien car ils vont systématiquement engendrer une adaptation de dose, il ne faut cependant pas négliger les toxicités hématologiques moins sévères,

TABLEAU 4 • Conduite à tenir vis-à-vis du traitement par régorafénib en fonction du grade de toxicité (hors syndrome main-pied, anomalies du bilan hépatique et hypertension artérielle)*.

Grade de toxicité	Interruption du traitement	Modifications posologiques	Posologie pour les cycles successifs
Grade 0-2	Démarrer le traitement à la date prévue	Pas de modification	Pas de modification
Grade 3	Retarder la reprise du traitement jusqu'à établissement à un grade < 2**	Réduire la dose de 40 mg/j (1 comprimé)	– Si la toxicité reste < grade 2, réaugmentation de la dose à la discrétion du clinicien – Si la dose est réaugmentée et qu'une toxicité ≥ grade 3 réapparaît, envisager une réduction permanente de la dose
Grade 4	Retarder la reprise du traitement jusqu'à établissement à un grade < 2**	– Réduire la dose de 40 mg/j (1 comprimé) – L'interruption définitive du traitement sera réalisée à la discrétion du clinicien	

*Sont exclus l'alopécie, les anomalies biologiques asymptomatiques et les nausées/vomissements non réfractaires. **S'il n'y a pas d'amélioration après 4 semaines, le traitement sera définitivement interrompu.

de grade 1-2, qui peuvent indéniablement avoir un impact sur la qualité de vie des patients (anémie responsable de fatigue, dyspnée...), mais aussi sur la prise en charge thérapeutique (report de cure en cas de thrombopénie persistante). La fréquence et l'importance de la neutropénie sous trifluridine/tipiracil pose la question de l'intérêt d'une prophylaxie primaire par G-CSF. Cependant, le faible taux de neutropénie fébrile n'est pas en faveur de cette attitude de manière systématique car largement sous le seuil de 20 % retenu par les recommandations américaines et européennes concernant l'utilisation des facteurs de croissance leucocytaires en cancérologie [22, 23].

Les autres effets indésirables les plus fréquents du trifluridine/tipiracil sont les effets digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), observés dans 15 % à 50 % des cas, la perte d'appétit et la fatigue, ces effets indésirables non hématologiques étant le plus souvent de grade 1-2 (tableau 2). Des anomalies biologiques sont également possibles mais moins fréquemment rapportées (< 10 % des cas) : augmentation de la créatininémie, hypo ou hyperkaliémie, hypo- ou hypercalcémie, hyponatrémie, hypoalbuminémie. En pratique, après mise en route du trifluridine/tipiracil, une surveillance clinique mensuelle est recommandée, avec, si possible, appel téléphonique par l'infirmière de coordination à J15, ainsi qu'une surveillance de l'hémogramme et de l'ionogramme hebdomadaire le premier mois puis tous les 15 jours. Le tableau 5 résume les effets indésirables qui nécessitent une réduction de la posologie du trifluridine/tipiracil par palier de 5 mg/m².

/// La toxicité du trifluridine/tipiracil est surtout hématologique, touchant préférentiellement les polynucléaires neutrophiles et l'hémoglobine, et peut entraîner des adaptations posologiques ///

Biomarqueurs prédictifs

Différentes caractéristiques cliniques ou biologiques ont été analysées dans le but d'identifier des sous-groupes de

TABLEAU 5 • Recommandations de réduction de la posologie du trifluridine/tipiracil et critères de reprise.

Réduction de la posologie du trifluridine/tipiracil de 5 mg/m² en cas de :

- Neutropénie fébrile
- Neutropénie < 500/mm³ et retard > 1 semaine du cycle suivant
- Thrombopénie < 25 000/mm³ et retard > 1 semaine du cycle suivant
- Toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 (sauf nausées/vomissements ou diarrhée contrôlée par ralentisseurs du transit)

Reprise du traitement possible en cas :

- Neutrophiles ≥ 1 500/mm³ et plaquettes ≥ 75 000/mm³
- Toxicité non hématologique < grade 2

patients ayant le meilleur bénéfice du régorafénib ou du trifluridine/tipiracil : origine géographique, âge, siège de la tumeur primitive, statut tumoral KRAS (exon 2), traitement antérieur par bévacizumab ou anti-EGFR, survenue d'effets indésirables spécifiques ou réponse radiologique particulière.

Origine géographique

Dans l'étude RECURSE, la médiane de survie globale avec le trifluridine/tipiracil a été supérieure au Japon (7,8 mois) par rapport aux États-Unis (6,5 mois) et en Europe (6,8 mois). Cependant, en comparaison avec le bras placebo, le HR a été de 0,56 pour les États-Unis et de 0,64 pour l'Europe, et moindre pour le Japon (HR : 0,75). L'étude asiatique TERRA renforce ces résultats avec une médiane de survie globale de 7,8 mois dans le bras trifluridine/tipiracil (placebo : 7,1 mois) et un HR de 0,79 [9], suggérant donc un bénéfice supérieur du trifluridine/tipiracil chez les patients non asiatiques.

À l'inverse avec le régorafénib, la médiane de survie globale a été de 6,4 mois (placebo : 5,0 mois) dans l'étude internationale CORRECT (HR : 0,77) [6] et de 8,8 mois dans l'étude asiatique CONCUR (placebo : 6,3 mois ; HR : 0,55) [8], suggérant un bénéfice supérieur chez les patients asiatiques. Toutefois, l'effet de l'origine géographique reste spéculatif et sujet à caution. Par exemple, dans l'étude RECURSE, les patients japonais avaient globalement une maladie moins symptomatique (PS 0 : 71 %) que les patients européens (PS 0 : 51 %) ou américains (PS 0 : 41 %) [24].

Âge

Dans l'étude RECURSE, l'âge n'a pas été un facteur discriminant du bénéfice de survie globale du trifluridine/tipiracil tant chez les patients de plus de 65 ans (7,0 vs. 4,6 mois ; HR : 0,62) que chez ceux de plus de 70 ans (7,0 vs. 4,7 mois ; HR : 0,65) [24]. Dans l'étude rétrospective japonaise REGOTAS, la médiane de survie globale a été de 7,9 mois avec le régorafénib (223 patients) et de 7,4 mois avec le trifluridine/tipiracil (327 patients) [25]. Elle a été supérieure chez les patients de moins de 65 ans dans le groupe régorafénib (10,4 vs. 6,2 mois), mais non dans le groupe trifluridine/tipiracil (7,0 vs. 7,7 mois). Les auteurs concluent à une survie plus favorable avec le régorafénib pour les patients de moins de 65 ans.

Siège de la tumeur primitive

Dans l'étude observationnelle CORRELATE, la médiane de survie globale a été similaire avec le régorafénib chez les patients dont la tumeur primitive était localisée à gauche ou à droite (6,7 mois vs. 6,3 mois) [26]. Il n'y a donc pas d'argument pour penser que la localisation tumorale primitive ait un impact sur le bénéfice de ce traitement.

Statut mutationnel tumoral de KRAS

Dans l'étude RECORSE, la médiane de survie globale a été de 8,0 mois avec le trifluridine/tipiracil dans la population avec une tumeur KRAS exon 2 sauvage contre 5,7 mois avec le placebo (HR : 0,58), et de 6,5 mois vs. 4,9 mois en cas de tumeur KRAS mutée (HR : 0,80) [24]. Dans l'étude CORRECT, la médiane de survie globale a été de 7,3 mois avec le régorafénib en cas de tumeur KRAS sauvage contre 5,0 mois avec le placebo (HR : 0,65), et de 6,2 mois vs. 5,1 mois en cas de tumeur KRAS mutée (HR : 0,87) [6]. Les auteurs concluent à une valeur prédictive discutable du statut tumoral KRAS (exon 2), les patients bénéficiant de chacun de ces deux traitements que leur tumeur soit KRAS exon 2 sauvage ou mutée.

Traitement antérieur par bévacizumab ou anti-EGFR

Dans l'étude CONCUR, à l'inverse de l'étude princeps CORRECT, certains patients du bras régorafénib n'avaient pas reçu de bévacizumab ou d'anti-EGFR avant participation à l'essai [8]. Le bénéfice de survie globale a été net chez les patients naïfs de ces traitements (9,7 mois vs. 4,9 mois ; HR : 0,31) et moindre chez ceux prétraités par une ou l'autre des deux classes d'anticorps (7,4 vs. 6,7 mois ; HR : 0,78).

Effets indésirables spécifiques

Une étude exploratoire de l'étude CORRECT a suggéré que le syndrome main-pied pouvait être un facteur prédictif de la survie globale, qu'il apparaisse au cycle 1 (7,2 vs. 5,7 mois ; HR : 0,66), au cycle 2 (8,0 mois vs. 5,3 mois ; HR : 0,57) ou quel que soit le cycle (9,5 vs. 4,7 mois ; HR : 0,41) [27]. Dans l'étude RECORSE, un bénéfice net de survie globale du trifluridine/tipiracil était noté pour les patients avec neutropénie grade 3-4 au cycle 1 (9,7 mois vs. 5,3 mois ; HR : 0,53), au cycle 2 (8,7 mois vs. 6,3 mois ; HR : 0,56) et au-delà du cycle 2 (16,4 mois vs. 10,2 mois ; HR : 0,36) [30]. En l'absence de neutropénie grade 3-4, les médianes de survie globale étaient identiques entre le trifluridine/tipiracil et le placebo (5,5 mois vs. 5,3 mois ; HR : 0,97).

Réponses radiologiques particulières

L'évaluation rétrospective de 108 patients inclus dans l'étude CORRECT (75 dans le bras régorafénib et 33 dans le bras placebo) a permis de corrélérer l'absence de progression tumorale à 8 semaines avec la formation d'une cavitation dans les nodules métastatiques pulmonaires (29/75 avec le régorafénib vs. 0/33 avec le placebo ; $p < 0,01$) [28].

Au total, l'ensemble de ces données exploratoires ne permet pas d'individualiser clairement des facteurs

TABLEAU 6 • Options thérapeutiques hors régorafénib et trifluridine/tipiracil au-delà de la deuxième ligne de traitement du cancer colorectal métastatique.

Situations classiques :	
En l'absence de traitement antérieur par anti-EGFR	Traitement anti-EGFR – cétuximab ± irinotécan – panitumumab
Si réponse ou contrôle initial (puis progression) sous un traitement antérieur par anti-EGFR	Réintroduction (rechallenge) d'un anti-EGFR
Si réponse ou contrôle tumoral sous oxaliplatine stoppé en raison d'une neurotoxicité	Réintroduction de l'oxaliplatine
	Fractionnement de l'irinotécan (FOLFIRI-3)
	Essai de phase I
Situations particulières :	
<i>Moléculaires :</i>	
Tumeur HER2 amplifiée	Association trastuzumab-lapatinib
Tumeur MSI	Immunothérapie (pembrolizumab, nivolumab ± ipilimumab)
Tumeur BRAF mutée V600E (sans traitement antérieur par anti-EGFR)	Triple association irinotécan, cétuximab et vémurafénib
<i>Maladie mono-site métastatique :</i>	
Métastases hépatiques exclusives (voire dominantes)	Traitements intra-artériels hépatiques (chimiothérapie, radio-embolisation, chimio-embolisation avec billes chargées)
Métastases péritonéales	Chimiothérapie intrapéritonéale aérosolisée (PIPAC)

MSI : instabilité des microsatellites ; PIPAC : *pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*.

prédictifs d'efficacité du régorafénib ou du trifluridine/tipiracil en traitement au-delà de la deuxième ligne de cancer colorectal métastatique. Le choix dépendra donc essentiellement des toxicités des traitements préalablement administrés, de la préférence du patient, et de l'appréciation clinique du prescripteur. Il peut être précisé que les patients traités dans l'étude CORRECT étaient naïfs de trifluridine/tipiracil [6]. À l'inverse, 144 patients de l'étude RECORSE avaient initialement reçu du régorafénib [7]. Le bénéfice du trifluridine/tipiracil était similaire dans les deux sous-groupes avec un HR de 0,69. Très récemment, l'étude randomisée de phase II REVERCE a évalué chez des patients avec tumeur KRAS sauvage prétraités par fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan, la séquence régorafénib suivi de cétuximab (+ irinotécan) à progression (R-C) ou la séquence inverse (C-R) [29]. L'étude, par défaut d'inclusion, a été interrompue à 101 patients (180 initialement prévus). La survie globale (critère de jugement principal) a été en faveur du bras R-C (17,4 vs. 11,6 mois ; HR : 0,61 ; p = 0,029). Alors que la médiane de survie sans progression était de 2,4 mois pour la séquence R-C vs. 4,2 mois pour la séquence C-R (HR : 0,97 ; p = 0,91), la médiane de survie jusqu'à deuxième progression était de 5,2 mois pour la séquence R-C vs. 1,8 mois pour la séquence C-R (HR : 0,29 ; p < 0,0001). Les auteurs ont conclu à une supériorité de la séquence R-C. Cette étude est en faveur du concept de blocage continu de l'angiogenèse au-delà de la progression avec introduction des anticorps anti-EGFR le plus tard possible dans la séquence thérapeutique lorsqu'ils ne sont pas prescrits en première ligne. Quoiqu'il en soit, cette stratégie thérapeutique ne peut être proposée actuellement, l'AMM conditionnant l'utilisation du régorafénib aux patients prétraités par anticorps anti-EGFR en cas de tumeur RAS sauvage.

Enfin, on retiendra qu'actuellement il n'est pas possible de préconiser une séquence d'administration du régorafénib et du trifluridine/tipiracil plutôt qu'une autre en l'absence d'essai randomisé stratégique d'administration séquentielle de ces deux molécules, les recommandations internationales disponibles n'émettant aucune recommandation particulière à ce jour.

Il n'existe pas de facteurs prédictifs de l'efficacité du régorafénib ou du trifluridine/tipiracil ni de données disponibles concernant la séquence thérapeutique optimale de ces médicaments au-delà de la deuxième ligne

Autres options thérapeutiques au-delà de la deuxième ligne

Elles sortent du sujet principal de cet article et ne seront donc que succinctement énumérées ici (tableau 6). Il importe de garder à l'esprit qu'à l'exception des anti-EGFR chez les patients avec tumeur RAS sauvage

(lorsqu'ils n'ont pas été administrés au cours des deux premières lignes thérapeutiques), aucune de ces approches thérapeutiques ne peut être considérée comme un standard, en raison d'un niveau de preuve scientifique insuffisant (absence d'essais randomisés positifs). De fait, elles devraient toujours être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire, et leur rapport bénéfice/risque et leurs contraintes soigneusement pesées au regard des deux seuls standards validés dans cette situation : les deux monothérapies orales que constituent le régorafénib et le trifluridine/tipiracil.



TAKE HOME MESSAGES

- Seuls le régorafénib et le trifluridine/tipiracil représentent des standards validés au-delà de la deuxième ligne dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique.
- Le trifluridine/tipiracil, agent anti-tumoral oral, se compose de trifluridine (antimétabolite) et de chlorhydrate de tipiracil (inhibiteur de sa dégradation).
- Totalement différent du 5-FU, le trifluridine/tipiracil peut être utilisé en cas de déficit, y compris complet, en dihydropyrimidine déshydrogénase, enzyme de dégradation du 5-FU, qui n'intervient pas dans son catabolisme.
- Le trifluridine/tipiracil est administré per os, à la dose standard de 35 mg/m² matin et soir, une heure après la fin du repas, durant deux périodes de 5 jours espacées de 48 heures de pause et suivies de deux semaines d'arrêt avant de redémarrer le cycle suivant.
- Le régorafénib est un inhibiteur mult cible de tyrosine kinase qui s'administre per os à la dose de 160 mg/j, 3 semaines sur 4 ou mieux, en augmentant progressivement sa posologie en fonction de la tolérance avec 80, 120 puis 160 mg/jour respectivement aux semaines 1, 2, 3.
- La toxicité du régorafénib est surtout marquée par le syndrome main-pied, l'hypertension artérielle et la diarrhée, notamment en début de traitement ; celle du trifluridine/tipiracil est surtout hématologique et digestive. Une surveillance biologique rapprochée initiale est à prévoir.
- La comparaison indirecte du trifluridine/tipiracil et du régorafénib, à partir des études d'enregistrement de phase III, montre une efficacité similaire.
- Il n'a encore été identifié aucun facteur prédictif de l'efficacité du régorafénib ou du trifluridine/tipiracil.
- On ne dispose d'aucune donnée concernant la séquence thérapeutique optimale de ces médicaments.

Liens d'intérêts :

D. Malka : Amgen, Bayer, HalioDx, Merck Serono, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Roche, Sanofi, Servier. A. Lièvre : Amgen, Bayer, BMS, Merck, Pierre Fabre Oncologie, Roche, Servier. R. Coriat : Merck, Amgen, Bayer, Roche. G. Lledo : HalioDx, Roche, Merck, Bayer, Pierre Fabre Oncologie. J. Bennouna : Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, BMS, MSD, Servier, Roche.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, *et al.* FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer : updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1306-15.
- 2 • Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, *et al.* Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer : a randomized clinical trial. *JAMA* 2017 ; 317 : 2392-401.
- 3 • Stintzing S, Modest DP, Rossius L, *et al.* FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3) : a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 1426-34.
- 4 • Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, *et al.* Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3677-83.
- 5 • Tampellini M, Di Maio M, Barattelli C, *et al.* Treatment of patients with metastatic colorectal cancer in a real-world scenario : probability of receiving second and further lines of therapy and description of clinical benefit. *Clin Colorectal Cancer* 2017 ; 16 : 372-6.
- 6 • 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.
- 7 • Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, *et al.* Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1909-19.
- 8 • Li J, Qin S, Xu R, *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 : 619-29.
- 9 • Xu J, Kim TW, Shen L, *et al.* Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer : the TERRA study. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 350-8.
- 10 • Yoshino T, Kojima T, Bando H, *et al.* Effect of food on the pharmacokinetics of TAS-102 and its efficacy and safety in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci* 2016 ; 107 : 659-65.
- 11 • Doi T, Ohtsu A, Yoshino T, *et al.* Phase I study of TAS-102 treatment in Japanese patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2012 ; 107 : 429-34.
- 12 • Zopf D, Fichtner I, Bhargava A, *et al.* Pharmacologic activity and pharmacokinetics of metabolites of regorafenib in preclinical models. *Cancer Med* 2016 ; 5 : 3176-85.
- 13 • Bruix J, Qin S, Merle P, *et al.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 56-66.

- 14 • Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib : an international, multicentre, prospective, randomised, placebo-controlled phase 3 trial (GRID). *Lancet* 2013 ; 381 : 295-302.
- 15 • 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 : 2658-67.
- 16 • Strumberg D, Scheulen ME, Schultheis B, *et al.* Regorafenib (BAY 73-4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. *Br J Cancer* 2012 ; 106 : 1722-7.
- 17 • Gerisch M, Hafner FT, Lang D, *et al.* Mass balance, metabolic disposition, and pharmacokinetics of a single oral dose of regorafenib in healthy human subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018 ; 81 : 195-206.
- 18 • Bekaii-Saab TS, Ou FS, Anderson DM, *et al.* Regorafenib dose optimization phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) : An ACCRU Network study. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (4 suppl) : 611-611.
- 19 • Ren Z, Zhu K, Kang H, *et al.* Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 894-900.
- 20 • http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Toxicites_des_therapies_ciblees.pdf.
- 21 • Grothey A. Regorafenib in metastatic colorectal cancer: optimal dosing and patient selection recommendations. *Clin Adv Hematol Oncol* 2015 ; 13 : 514-7.
- 22 • Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, *et al.* Recommendations for the Use of WBC Growth Factors : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 3199-212.
- 23 • Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, *et al.* Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016 ; 27(suppl5) : v111-8.
- 24 • Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, *et al.* The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2018 ; 90 : 63-72.
- 25 • Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, *et al.* Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS) : a Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum multicenter observational study. *Oncologist* 2018 ; 23:7-15.
- 26 • Ducreux M, Öhler L, Scheithauer W, *et al.* Impact of tumor location on outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG) : an interim analysis from the prospective, observational CORRELATE study. *J Clin Oncol* 2017 ; 35(suppl) : abstract 3567.
- 27 • Grothey A, Huang L, Wagner A, Van Cutsem E. Hand-foot skin reaction (HFSR) and outcomes in the phase 3 CORRECT trial of regorafenib for metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2017 ; 35(15 suppl) : 3551-13551.
- 28 • Ricotta R, Verrioli A, Ghezzi S, *et al.* Radiological imaging markers predicting clinical outcome in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with regorafenib: post hoc analysis of the CORRECT phase III trial (RadioCORRECT study). *ESMO Open* 2017 ; 1 : e000111.
- 29 • Shitara K, Yamanaka T, Denda T, *et al.* REVERSE: Randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for metastatic colorectal cancer patients previously treated with fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (Suppl. 4S) : 557-557.
- 30 • Ohtsu A, Yoshino T, Falcone A, *et al.* Onset of neutropenia as an indicator of treatment response in the phase 3 RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017 ; 35(4 suppl) : 775-1775.