

Efectividad y seguridad de regorafenib y trifluridina/tipiracilo en cáncer colorrectal metastático

ARRIETA LOITEGUI M, LÁZARO CEBAS A, RODRÍGUEZ QUESADA P, GARCÍA MUÑOZ C, ROSAS ESPINOZA C, FERRARI PIQUERO JM
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

Fecha de recepción: 11/03/2019 - Fecha de aceptación: 11/04/2019

RESUMEN

Objetivos: Comparar la efectividad y seguridad de regorafenib y trifluridina/tipiracilo en pacientes con cáncer de colon metastático en la práctica clínica real.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional entre febrero 2013 y mayo 2017. Se incluyeron todos los pacientes con cáncer de colon metastático que empezaron tratamiento con regorafenib o trifluridina/tipiracilo.

Se recogieron variables demográficas, diagnósticas y terapéuticas; y los efectos adversos y reducciones de dosis para evaluar la seguridad.

La supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) se calcularon con el método de Kaplan-Meier, evaluándose las diferencias mediante la determinación del *hazard ratio* (HR) con un modelo de riesgo proporcional de Cox.

Resultados: Se incluyeron 39 pacientes (61,54% mujeres, edad media: 62,69±11,51 años, 76,92% ECOG1, mediana de líneas de tratamiento previas 3,28±1,02; 58,97% RAS

mutado, 61,54% presentaban metástasis en el diagnóstico): 10 iniciaron regorafenib y 29 trifluridina/tipiracilo.

La mediana de SLP fue 1,77 meses con regorafenib y 2,46 con trifluridina/tipiracilo (HR 1,35 (0,64-2,85), p=0,428), y de SG 7,00 meses con ambos (HR 1,45 (0,68-3,09), p=0,335). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La media de efectos adversos por paciente fue 3,70±2,35 con regorafenib y 2,55±2,16 con trifluridina/tipiracilo, siendo los más frecuentes con regorafenib astenia, diarrea, síndrome mano-pie, hiporexia y mucositis; y con trifluridina/tipiracilo astenia, neutropenia y náuseas. El 30,00% de pacientes con regorafenib y el 27,58% con trifluridina/tipiracilo necesitaron reducir la dosis por toxicidad.

Conclusión: En nuestro estudio, regorafenib y trifluridina/tipiracilo tienen una efectividad similar y modesta. Los distintos perfiles de toxicidad de los fármacos deben tenerse en cuenta en la selección del tratamiento.

Palabras clave: **Regorafenib, trifluridina/tipiracilo, cáncer colorrectal, metástasis neoplásicas, efectividad, seguridad.**

Effectiveness and safety of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer

SUMMARY

Purpose: To compare effectiveness and safety of regorafenib and trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer in real clinical practice.

Methods: A retrospective observational study including all patients with metastatic colorectal cancer who started treatment with regorafenib or trifluridine/tipiracil (February 2013-May 2017) was carried out. Demographic, diagnostic and therapeutic variables were collected. Adverse effects and dose reductions were recorded to measure safety.

Median progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were recorded.

Differences in survival were evaluated using the Cox's proportional hazard models to determine the hazard ratio.

Results: Throughout the period of the study 39 patients were included (61.54% women, median age 62.69±11.51 years, 76.92% ECOG1, median previous lines 3.28±1.02, 58.97% mutant RAS, 61.54% had metastasis in the diagnosis): 10 patients started treatment with regorafenib and 29 with trifluridine/tipiracil.

The median PFS with regorafenib was 1.77 months and with trifluridine/tipiracil 2.46 months (HR 1.35 (0.64-2.85), p=0.428), and the median OS was 7.00 months with both drugs (HR 1.45 (0.68-

3.09), p=0.335). Differences in survival were not statistically significant.

The median number of adverse effects per patient was 3.70±2.35 vs. 2.55±2.16 with regorafenib and trifluridine/tipiracil, respectively. The most frequent adverse effects related to regorafenib were asthenia, diarrhea, hand-foot syndrome, hyporexia and mucositis, whereas with trifluridine/tipiracil asthenia, neutropenia and nausea. Dose reductions were necessary in 30.00% of the patients treated with regorafenib and in 27.58% of those with trifluridine/tipiracil.

Conclusions: In our study, regorafenib and trifluridine/tipiracil have similar, modest effectiveness. Differences in toxicity may be decisive in the choice of either treatment.

Key Words: **Regorafenib, trifluridine/tipiracil, colorectal cancer, neoplasm metastasis, effectiveness, safety.**

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tipo de cáncer más frecuente en el mundo teniendo en cuenta ambos sexos, con una incidencia anual de casi 1,4 millones de nuevos casos en todo el mundo¹. Se estima que en el momento del diagnóstico un 30% de los pacientes presentan metástasis, y más del 50% acabarán desarrollándolas². El tratamiento habitual del cáncer de colon metastático (CCRm) comprende la cirugía, la quimioterapia basada en dobletes de oxaliplatino o irinotecán y fluoropirimidinas, con o sin agentes biológicos anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept o ramucirumab) y anti-EGFR (cetuximab y panitumumab) en caso de pacientes sin la mutación del oncogén RAS (KRAS o NRAS)³. El pronóstico de los pacientes diagnosticados de CCRm ha mejorado progresivamente en los últimos 25 años, pasando de una supervivencia media de menos de un año a 30 meses⁴.

Regorafenib y trifluridina/tipiracilo (TAS-102) se comercializaron en Europa en agosto de 2013 y enero de 2017, respectivamente, para el tratamiento de CCRm tras el fracaso a las principales líneas terapéuticas. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios realizó informes de posicionamiento terapéutico de los dos fármacos, concluyendo que ambos suponían un efecto muy modesto en la supervivencia global y ninguna mejoría en la calidad de vida en el caso de regorafenib, y sin datos en el caso de TAS-102; siendo los pacientes más jóvenes y con un mejor estado funcional (escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1) los que podrían obtener mayor beneficio^{5,6}. En base a las recomendaciones del IPT se elaboró un protocolo de uso de estos fármacos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, en la que se definió que únicamente aquellos pacientes con un buen estado basal eran candidatos a iniciar tratamiento con los mismos.

Regorafenib actúa bloqueando algunas de las proteinquinas responsables de la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF-V600E), metástasis (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e inmunidad celular (CSF1R), con lo que consigue un bloqueo de la proliferación celular tumoral⁷. En el estudio CORRECT (fase III) se comparó la eficacia de regorafenib en pacientes con CCRm frente a placebo, obteniéndose resultados favorables para el fármaco. La mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 1,9 frente a 1,7 meses (HR 0,494 (IC: 0,419-0,582)) y la de la supervivencia global (SG) de 6,4 meses frente a 5,0 meses (*hazard ratio* (HR) 0,774 (IC: 0,636-0,942))⁸. Regorafenib se administra por vía oral a una dosis inicial de 160 mg (4 comprimidos de 40 mg) los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días⁷.

TAS-102 está compuesto por trifluridina (un análogo de timidina) y por tipiracilo hidrocloreto (un inhibidor de la timidina fosforilasa). Trifluridina interfiere en la replicación del DNA de las células tumorales, bloqueando su proliferación. Tipiracilo hidrocloreto inhibe la TPasa, una enzima que degrada rápidamente trifluridina y que es también responsable de su efecto de primer paso⁹. La eficacia y seguridad de TAS-102 fue testada en el estudio fase III (RECOUSE), comparándose frente a placebo. Los resultados en la SLP fueron de 2,0 vs. 1,7 meses (HR 0,48 (IC 0,41-0,57)) y en la SG de 7,1 meses vs. 5,3 meses (HR 0,68 (IC 0,58-0,81))¹⁰. TAS-102 se administra por vía oral a una dosis inicial de 35 mg/m² dos veces al día los días 1 al 5 y 8 al 12 de cada ciclo de 28 días⁹.

Estos estudios sugieren que tanto regorafenib como TAS-102 son válidos para el tratamiento del CCRm una vez

que se produce la progresión a las terapias estándar^{8,10}. Sin embargo, debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados que comparen ambos, resulta difícil posicionar uno frente a otro en los pacientes con CCRm que han fracasado a otras líneas de quimioterapia previas.

El objetivo de este estudio es analizar y comparar la efectividad y la seguridad de regorafenib y TAS-102 en pacientes con CCRm tras progresión a la quimioterapia estándar.

MÉTODOS

Selección de pacientes y variables

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en el que fueron incluidos todos los pacientes con CCRm refractario que iniciaron tratamiento con regorafenib o TAS-102 entre febrero de 2013 y mayo de 2017.

Los pacientes se identificaron mediante el programa de dispensación a pacientes externos FarHos[®]. Se recogieron variables demográficas (sexo, edad al inicio del tratamiento), diagnósticas (mutación gen RAS, metástasis en el momento del diagnóstico) y terapéuticas (número de líneas previas) con el programa de historia clínica electrónica HP-HCIS[®].

Para evaluar la toxicidad, se recogieron los efectos adversos (EAs) atribuibles al fármaco correspondiente (clasificados según los Common Terminology Criteria for Adverse Effects v4.0 del National Cancer Institute)¹¹ y las reducciones de dosis.

Para evaluar la efectividad se calcularon la SLP, definida como tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento y la fecha de progresión, y la SG, definida como tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte. Además se determinó la mediana de seguimiento de los pacientes.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron comparadas con el test de chi-cuadrado y las cuantitativas con el test de t-student.

La SLP y la SG se calcularon con el método de Kaplan-Meier. Las diferencias en las supervivencias entre los dos medicamentos fueron evaluadas mediante la determinación del HR con un modelo de riesgo proporcional de Cox.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa Stata[®] 14.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 39 pacientes, de los cuales el 25,64% (n=10) comenzaron tratamiento con regorafenib y el 74,36% (n=29) con TAS-102. El 61,54% (n=24) fueron mujeres, con una edad media al inicio del tratamiento de 62,69±11,51 años. El 76,92% (n=30) de los pacientes tenía un ECOG de 1 y habían recibido una media de 3,28±1,02 líneas de tratamiento previas. El 58,97% (n=23) tenía además mutación del oncogén RAS y el 61,53% (n=24) presentaba metástasis en el momento del diagnóstico de la enfermedad. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a las variables anteriormente descritas (Tabla 1). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 13 meses.

La SLP en el grupo tratado con regorafenib fue de 1,77 meses (IC 0,13-4,36) y la SG de 7,00 meses (1,00-11,00), mientras que en el tratado con TAS-102 fueron, respectivamente, de 2,46 (IC 1,84-3,08) y de 7,00 (5,00-10,00) meses. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes en cuanto a la SLP (HR=1,35 (0,64-2,85), p=0,428) y la SG (HR 1,45 (0,68-3,09), p=0,335) (Figuras 1 y 2).

Tabla 1. Comparación de las características demográficas entre los dos grupos de tratamiento

Característica demográfica	Regorafenib (n=10) n (%)	TAS-102 (n=29) n (%)	Valor de p
Sexo			
Mujeres	6 (60,00)	18 (62,07)	0,908
Hombres	4 (40,00)	11 (37,93)	
Edad al inicio del tratamiento	59,90±10,99	63,66±11,71	0,381
≥65 años	3 (30,00)	11 (37,93)	0,652
<65 años	7 (70,00)	18 (62,07)	
ECOG			
0	1 (10,00)	8 (27,59)	0,255
1	9 (90,00)	21 (72,41)	
Líneas de tratamiento previas	2,90±0,99	3,41±1,02	0,175
Mutación oncogén RAS			
Nativa	5 (50,00)	11 (37,93)	0,503
Mutado	5 (50,00)	18 (62,07)	
Metástasis en el momento del diagnóstico			
No	3 (30,00)	12 (41,38)	0,524
Sí	7 (70,00)	17 (58,62)	

La media de EAs asociados al tratamiento por paciente fue de 3,70±2,35 en los pacientes tratados con regorafenib y de 2,55±2,16 en los tratados con TAS-102. La mayoría de ellos fueron de grado (G) 1 ó 2. Los EAs G3 o superior con regorafenib fueron el 5,40% (n=2) del total frente al 16,22% (n=12) con TAS-102. La totalidad de EAs presentados se recoge en la tabla 2.

Fue necesario disminuir la dosis de regorafenib en el 30,00% (n=3) de los pacientes debido a astenia G2 (n=1) y G3 (n=1) y a una infección del tracto urinario (n=1). Las reducciones de dosis con TAS-102 se dieron en el 27,58% (n=8) de los individuos por causa de neutropenia G2 (n=1) y G3 (n=4) afebriles, neutropenia G4 febril (n=2) e hiperbilirrubinemia G2 (n=1). El 30,00% de los pacientes tratados con regorafenib (n=3) tuvieron que abandonar el tratamiento: uno antes de finalizar el primer ciclo debido a empeoramiento de la enfermedad y dos por toxicidad (edemas y hepatotoxicidad, respectivamente).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio tanto los pacientes tratados con regorafenib como los tratados con TAS-102 obtuvieron una SG y una SLP similar, con un perfil de toxicidad diferente.

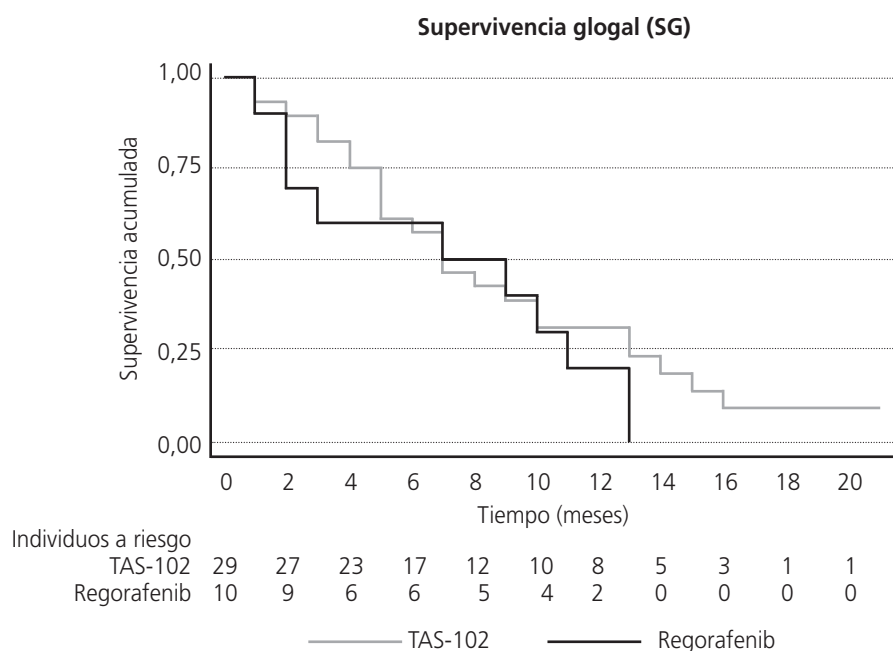
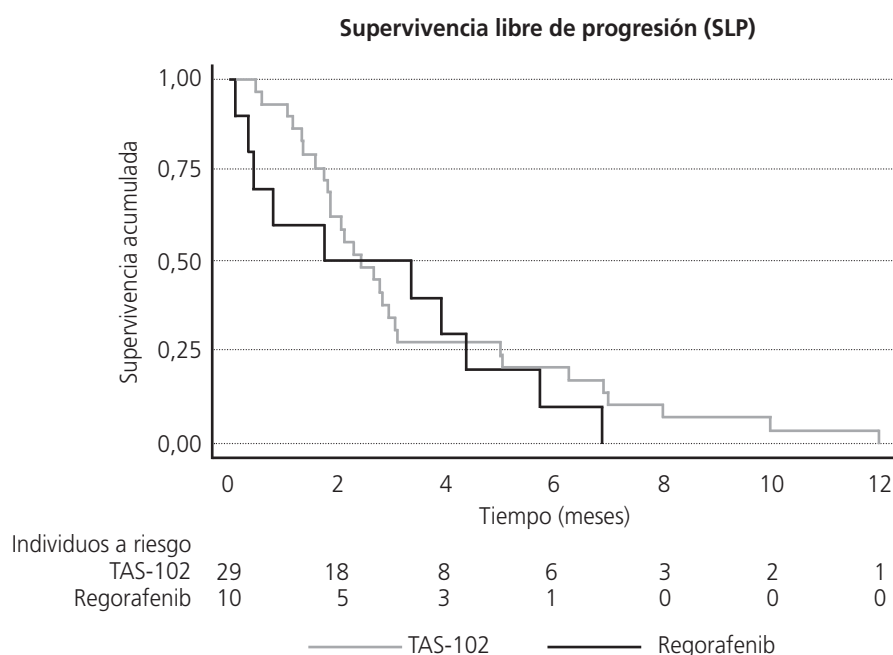
Los ensayos clínicos que llevaron a la comercialización de ambos fármacos muestran unas SLP y SG similares a las obtenidas en nuestro estudio^{8,10}. En el ensayo CONCUR, en el que se comparó regorafenib frente a placebo en población asiática, la mediana de la SLP fue de 3,2 meses y la de la SG de 8,8. Este aumento en las SLP y SG respecto al ensayo CORRECT podría deberse a que una menor proporción de los pacientes seleccionados para el ensayo CONCUR había recibido previamente tratamiento con fármacos biológicos anti-VEGF o anti-EFGR (59,80%), frente al 100% de pacientes del CORRECT, que había recibido al menos uno de los dos¹². Abrahao *et al.* llevaron a cabo una revisión sistemática en la que se compararon indirectamente los resultados en eficacia de los ensayos clínicos de regorafenib y TAS-102. En él no

se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la SLP (HR=0,85 (0,4-1,81), p=0,67) y la SG (HR=0,96 (0,57-1,66), p=0,91) de los pacientes tratados con uno y otro fármaco¹³.

Recientemente se han publicado algunos estudios retrospectivos en los que se compara la efectividad y seguridad de estos dos fármacos en la práctica clínica real. En todos ellos se obtuvieron datos de efectividad similares a los obtenidos en nuestro estudio. En la comparación llevada a cabo por Moriwaki *et al.* en 550 pacientes, la SLP fue de 2 meses en los dos grupos, la SG con regorafenib fue de 7,9 meses y con TAS-102 de 7,4¹⁴. En el estudio comparativo de 37 pacientes de Sueda *et al.*, las SLP y SG en el grupo de regorafenib fueron de 3 y 5,8 meses, respectivamente, y en el de TAS-102 de 2,1 y 6,3 meses¹⁵. En el estudio de Masuishi *et al.*, en el que se incluyeron 200 pacientes, se obtuvo una SLP de 2,1 meses con ambos fármacos y unas SG de 6,7 meses con regorafenib y de 6,5 meses con TAS-102¹⁶. Unseld *et al.* obtuvieron unas SLP de 3,1 meses en los pacientes tratados con regorafenib y de 2,8 en los tratados con TAS-102¹⁷. Tanaka *et al.* obtuvieron unas SG de 9,1 meses en el grupo que recibió regorafenib y de 9,3 meses en el de TAS-102¹⁸. En ninguno de estos estudios las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas¹⁴⁻¹⁸.

En nuestro estudio observamos un mayor número de EAs por paciente con regorafenib (3,70 vs. 2,55), al igual que se recoge en la bibliografía existente^{13,18}. La tolerancia fue peor en el caso de este medicamento ya que, aunque ambos fármacos presentaron tasas de reducción de dosis similares, las interrupciones de tratamiento fueron superiores en el brazo de regorafenib.

El perfil de EAs observado con los dos medicamentos fue acorde a lo descrito en la literatura^{8,10,12}. Con regorafenib se observó una mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal, cutánea y muscular, mientras que el tipo de toxicidad más característica de TAS-102 fue la hematológica^{14-16,18}.

Figura 1. Supervivencia global de los pacientes tratados con regorafenib o TAS-102**Figura 2. Supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados con regorafenib o TAS-102**

En cuanto al grado de los EAs, se observa variabilidad en los estudios publicados. Tanto Abrahao, Sueda y Moriwaki recogen más EAs G3 o superior con regorafenib que con TAS-102¹³⁻¹⁵. En el estudio de Tanaka, la incidencia de EAs G3 o superior fue similar en ambos grupos (65% con regorafenib y 63% con TAS-102)¹⁸. En cambio, Masuishi muestra una incidencia de EAs G3 y G4 mayor con TAS-102¹⁶. En nuestra población, recogimos una mayor incidencia de EAs G3 o superior con TAS-102, consistiendo la mayoría en EAs hematológicos. Estos efectos adversos fueron manejables con reducciones de dosis y no causaron interrupciones del tratamiento.

En los estudios previos se observan más reducciones de dosis para controlar la toxicidad en los pacientes tratados con regorafenib que en los tratados con TAS-102. En el estudio de Masuishi, el 54% de pacientes de regorafenib sufren una reducción de dosis frente al 20% de los tratados con TAS-102¹⁶. Los resultados fueron similares en el trabajo de Sueda: a un 65,2% de los tratados con regorafenib se les disminuye la dosis vs. al 14,3% de los tratados con TAS-102¹⁵. En nuestro estudio observamos tasas de reducción de dosis similares en los dos grupos (30,00% en regorafenib vs. 27,58% en TAS-102). Esto se debió a que se disminuyó la dosis en seis pacientes tratados con TAS-102 con toxicidades G2 y neutropenia G3 afebril a pesar de que las recomendaciones de ficha técnica indican sólo necesidad de reducción de dosis en aquellos pacientes con toxicidad no hematológica G3, neutropenia febril o neutropenia G4⁹.

Al igual que en nuestro estudio, en la bibliografía existente se observan más interrupciones de tratamiento debidas a toxicidad en el grupo tratado con regorafenib que en el tratado con TAS-102^{14-16,18}.

Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron su carácter retrospectivo y el bajo número de pacientes incluidos. Sin embargo, hemos considerado necesaria su realización debido a la escasez de estudios comparativos entre ambos fármacos, especialmente en población europea.

Aunque existen algunos proyectos en los que se están evaluando distintos marcadores que

podrían estar disponibles para la práctica clínica^{18,19}, en la actualidad no existen marcadores biológicos que pronostiquen la eficacia de estos fármacos; por ello la selección del tratamiento debe basarse en el juicio clínico⁴, teniendo en cuenta la situación basal del paciente y el perfil de toxicidad del fármaco.

En nuestro estudio, los resultados de efectividad de regorafenib y TAS-102 han sido modestos y similares entre sí, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. Por ello, los distintos perfiles de toxicidad de los fármacos son los que deben tenerse en cuenta a la hora de seleccionar un tratamiento u otro para un paciente concreto.

Tabla 2. Efectos adversos más frecuentes en nuestra población

Reacción adversa y grado	Regorafenib (n=10) n (%)	TAS-102 (n=29) n (%)
Astenia		
G1	1 (10,00)	8 (27,58)
G2	4 (40,00)	7 (24,13)
G3	2 (20,00)	2 (6,89)
Neutropenia		
G2	-	3 (10,34)
G3	-	6 (20,69)
G4	-	3 (10,34)
Mialgias		
G1	3 (30,00)	-
G2	1 (10,00)	-
Náuseas		
G1	2 (20,00)	8 (27,58)
G2	-	2 (6,89)
Hiporexia		
G1	1 (10,00)	4 (13,79)
G2	2 (20,00)	1 (3,45)
Diarrea		
G1	2 (20,00)	4 (13,79)
G2	1 (10,00)	-
Síndrome mano-pie		
G1	2 (20,00)	-
G2	1 (10,00)	-
Mucositis		
G1	2 (20,00)	2 (6,89)
G2	1 (10,00)	1 (3,45)
Edemas G1	2 (20,00)	1 (3,45)
Hipertensión arterial G1	2 (20,00)	-
Hiperbilirrubinemia		
G1	-	3 (10,34)
G2	1 (10,00)	1 (3,45)
Anemia		
G1	-	1 (3,45)
G2	-	2 (6,89)
Aumento enzimas hepáticas		
G1	-	1 (3,45)
G2	1 (10,00)	-
Vómitos G1	1 (10,00)	3 (10,34)
Dolor abdominal G1	-	3 (10,34)
Disfonías G1	1 (10,00)	-
Hemoptisis G2	1 (10,00)	-
Epistaxis G1	1 (10,00)	-
Sangrado vaginal G1	1 (10,00)	-
Trombopenia		
G1	1 (10,00)	-
G3	-	1 (3,45)
Infecciones	-	2 (6,89)
Mareo G1	-	2 (6,89)
Disgeusia G1	-	2 (6,89)
Fiebre G2	-	1 (3,45)

G: grado.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
2. Ayuso ML, Grávalos C. Guía clínica: Diagnóstico y tratamiento carcinoma colorrectal [monografía en internet]. Madrid: OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid; 2007 [acceso 17 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprof/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_colorrectal.pdf.
3. The National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon cancer. Version 2.2018 [Internet]. [citado 17 diciembre 2018]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
4. Grothey A, Marshall JL, Seery TE. Current Options for Third-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016 Mar;14(3 Suppl 3):1-15.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de regorafenib (Stivarga®) en cáncer colorrectal [Internet]. [citado 17 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-regorafenib-Stivarga.pdf>.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de trifluridina/tipiracil hidrocloreuro (Lonsurf®) en cáncer colorrectal. [Internet]. [citado 17 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-trifluridina-Lonsurf-cancer-colorrectal.pdf>.
7. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica Stivarga® [Internet]. [citado 17 diciembre 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_es.pdf.
8. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
9. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica Lonsurf® [Internet]. [citado 17 diciembre 2018]. Disponible en: Ficha técnica https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_es.pdf.
10. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 14;372(20):1909-19. doi: 10.1056/NEJMoa1414325.
11. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.0 [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
12. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, 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 Jun;16(6):619-29. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
13. Abrahao ABK, Ko Y-J, Berry S, Chan KKW. A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Jun;17(2):113-20.
14. Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, Takashima A, Kumekawa Y, Kajiwara T, 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 Jan;23(1):7-15.
15. Sueda T, Sakai D, Kudo T, Sugiura T, Takahashi H, Haraguchi N, et al. Efficacy and Safety of Regorafenib or TAS-102 in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies. *Anticancer Res*. 2016 Aug;36(8):4299-306.
16. Masuishi T, Taniguchi H, Hamauchi S, Komori A, Kito Y, Narita Y, et al. Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil for Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Comparison. *Clin Colorectal Cancer*. 2017 Jun;16(2):e15-e22.
17. Unsel M, Drimmel M, Siebenhüner A, Gleiss A, Bianconi D, Kieler M, et al. Optimizing Treatment Sequence for Late-line Metastatic Colorectal Cancer Patients Using Trifluridine/Tipiracil and Regorafenib. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Dec;17(4):274-9.
18. Tanaka A, Sadahiro S, Suzuki T, Okada K, Saito G, Miyakita H. Retrospective study of regorafenib and trifluridine/tipiracil efficacy as a third-line or later chemotherapy regimen for refractory metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2018;16(5):6589-97.
19. Puthiamadathil JM, Weinberg BA. Emerging combination therapies for metastatic colorectal cancer - impact of trifluridine/tipiracil. *Cancer Manag Res*. 2017 Oct 3;9:461-469. doi: 10.2147/CMAR.S113320.