

Tossicità dei nuovi farmaci nei tumori gastroenterici: aflibercept, regorafenib e abraxane

**Damiano Parriani,
Guglielmo Fumi**

Struttura Complessa
di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Recentemente due nuovi farmaci sono stati approvati per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto ed uno nel pancreas. Si tratta dell'aflibercept (VEGF-trap), indicato in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) nei pazienti adulti con carcinoma coloretale metastatico (mCRC) resistenti o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino, il regorafenib (inibitore multi-chinasico dei recettori tirosin-chinasici), indicato per il trattamento dei pazienti affetti da mCRC precedentemente trattati (fluoropirimidine, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR) oppure non candidabili al trattamento con altre terapie disponibili e infine l'abraxane (nab-paclitaxel), autorizzato in associazione con gemcitabina per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico.

La scopo di questo articolo è quello di descrivere i più importanti effetti collaterali di questi nuovi farmaci e le principali raccomandazioni per la loro gestione nella pratica clinica.

Parole chiave. Tumore del colon-retto metastatico, tumore del pancreas metastatico, aflibercept, regorafenib, abraxane, tossicità.

SUMMARY

Toxicity of new drugs in gastrointestinal cancer: aflibercept, regorafenib and abraxane

Recent studies in Gastrointestinal cancer have led to the approval of 3 new drugs: aflibercept (VEGF-trap), indicated in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients previously treated with an oxaliplatin-containing regimen, in combination with the FOLFIRI; regorafenib (inhibitor of multiple protein kinases) authorised for the treatment of patients with mCRC who have no other therapeutic options and abraxane (nab-paclitaxel) plus gemcitabine authorised in the European Union for the treatment of patients with advanced pancreatic cancer. The aim of this article is to review the most relevant toxicities associated with these drugs and their management.

Key words. Metastatic colorectal cancer, metastatic pancreatic cancer, aflibercept, regorafenib, abraxane, toxicity.

Introduzione

Nei paesi occidentali, il colon-retto rappresenta, dopo il polmone, la sede del maggior numero di nuovi casi di cancro per anno in entrambi i sessi. Negli USA si sono riscontrati 142.820 nuovi casi nel 2013 e sono la seconda causa di morte con circa 50.830 decessi sempre nello stesso anno^{1,2}; circa il 70% si è verificato nel retto-sigma e il 95% è costituito da adenocarcinomi. L'incidenza comincia ad aumentare all'età di 40 anni e raggiunge il picco all'età di 60-75 anni^{1,2}.

Negli USA annualmente circa 46.420 nuovi casi di carcinoma del pancreas vengono diagnosticati con una mortalità di poco inferiore al numero delle diagnosi. Il carcinoma pancreatico è la quarta causa di morte per cancro negli Stati Uniti senza particolari differenze tra il sesso maschile o femminile. A livello mondiale il cancro del pancreas è l'ottava causa di morte nel sesso maschile (138.100 decessi per anno) e la nona nel sesso femminile (127.900 per anno), l'85% dei casi trattati di adenocarcinomi originati dall'epitelio dei dotti pancreatici³.

Nei paesi occidentali, nonostante la progressiva riduzione della mortalità che si è ottenuta negli ultimi anni grazie alla diagnosi precoce e all'introduzione di nuove terapie, relativamente ai vari stadi della malattia, rimane alto l'impegno nel migliorare ulteriormente la sopravvivenza dei pazienti con tumori gastroenterici.

Con questo obiettivo, recentemente tre nuovi farmaci hanno ricevuto l'indicazione in Europa per il trattamento dei carcinomi gastrointestinali avanzati: aflibercept, regorafenib, abraxane.

Ruolo della famiglia VEGF nel tumore del colon-retto

Il fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A) e il fattore di crescita placentare (PlGF) appartengono alla famiglia VEGF dei fattori angiogenici che possono agire come potenti fattori mitogeni, chemiotattici e di permeabilità vascolare per le cellule endoteliali. Il VEGF agisce attraverso due recettori, VEGFR-1 e VEGFR-2, presenti sulla superficie delle cellule endoteliali. PlGF si lega solo a VEGFR-1, che è anche presente sulla superficie dei leucociti⁴.

L'attivazione eccessiva di questi recettori da parte di VEGF-A può determinare una neovascolarizzazione patologica ed un'eccessiva permeabilità vascolare. PlGF può agire in sinergia con VEGF-A in questi processi ed è noto che promuova anche l'infiltrazione leucocitaria e l'infiammazione vascolare.

Aflibercept è una proteina di fusione ricombinante formata da porzioni dei domini extracellulari dei recettori umani

1 e 2 per il VEGF fuse con la porzione Fc all'IgG1 umana⁵. Viene prodotto, mediante tecnologia del DNA ricombinante, in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) K1 ed agisce come falso recettore solubile che lega VEGF-A e PlGF con un'affinità superiore a quella dei loro recettori naturali e può quindi inibire il legame e l'attivazione di questi recettori analoghi del VEGF.

Impiego clinico dell'aflibercept

Aflibercept è indicato in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) nei pazienti adulti con mCRC resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino⁶.

La registrazione del farmaco nel tumore del colon-retto è avvenuta sulla base dei risultati dello studio VELOUR, fase III randomizzato in doppio cieco multicentrico internazionale, che ha confrontato gli effetti di FOLFIRI in combinazione con aflibercept o placebo nel trattamento dei pazienti affetti da mCRC. Lo studio ha randomizzato 1.226 pazienti che erano stati precedentemente sottoposti ad un regime terapeutico a base di oxaliplatino. Lo studio VELOUR ha documentato, con l'aggiunta di aflibercept a FOLFIRI in pazienti precedentemente sottoposti a un regime terapeutico a base di oxaliplatino, un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza mediana (13,50 vs 12,06 mesi), della sopravvivenza libera da progressione di malattia (6,90 mesi vs 4,67 mesi), e della percentuale di risposte obiettive (19,8% vs 11,1%)⁷.

Tossicità da aflibercept

Dall'analisi dei dati raccolti nello studio registrativo VELOUR, nei pazienti trattati con aflibercept/fofiri si è osservato un incremento del rischio di ipertensione di grado 3-4 (19,1% vs 1,5%; il 2,3% dei pazienti ha interrotto il trattamento per questa ragione)⁷. L'ipertensione pre-esistente deve quindi essere adeguatamente controllata prima di iniziare il trattamento con aflibercept e durante tutto il corso del trattamento stesso. I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di classe NYHA III o IV non devono essere trattati con aflibercept.

È stato inoltre riferito un rischio aumentato di emorragia (37,8% vs 19%), tra cui eventi emorragici gravi (2,9 vs 1,7%) e talvolta fatali in pazienti trattati.

Sono stati documentati casi di perforazione gastrointestinale, di cui alcuni eventi fatali (0,8 vs 0,3% nei tre studi clinici di fase III con controllo placebo in popolazioni affette da cancro del colon-retto, pancreas e polmone).

Nei pazienti trattati con aflibercept/fofiri si è osservata una elevata frequenza di trombocitopenia, così come è stato osservato rispetto al placebo un numero maggiore di eventi tromboembolici arteriosi (2,3 vs 1,7%) e venosi (9,3 vs 7,3%); tra gli eventi arteriosi si sono riscontrati accidenti cerebrovascolari, l'infarto miocardico, l'embolia arteriosa e la colite ischemica; tra gli eventi venosi si sono riscontrati trombotosi venosa profonda ed embolia polmonare (raramente fatale).

Nei pazienti trattati con aflibercept sono stati osservati proteinuria grave (7,9 vs 1,2 con placebo), sindrome nefro-

sica (0,5%) e microangiopatia trombotica (MAT). La proteinuria deve essere monitorata per accertare un eventuale sviluppo o peggioramento, e la somministrazione di aflibercept deve essere sospesa in caso di proteinuria nelle 24 ore \geq 2 grammi, così come deve essere interrotta nei pazienti che sviluppano sindrome nefrosica o MAT.

Nei pazienti trattati con aflibercept/fofiri è stata osservata una maggiore incidenza di neutropenia febbrile rispetto al braccio di controllo (4,3% vs 1,7%).

Nei pazienti trattati con aflibercept/fofiri è stata osservata anche una maggiore incidenza di diarrea grave (19,3 vs 7,8%).

Nello studio registrativo nei pazienti con mCRC, sono state riferite reazioni di ipersensibilità severe nei pazienti trattati con aflibercept/fofiri. Poiché il trattamento con aflibercept è potenzialmente associato ad un'alterazione del processo di guarigione delle ferite, il farmaco deve essere sospeso per almeno 4 settimane prima di un intervento di chirurgia elettiva. Per gli interventi minori come il posizionamento di un accesso venoso centrale, le biopsie, le estrazioni dentali, la somministrazione di aflibercept può essere iniziata/ripresa quando la ferita chirurgica è completamente guarita.

Nello studio registrativo non è stata riferita una sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (SEPR), differentemente da altri studi con aflibercept in monoterapia e in combinazione con altre chemioterapie. La sindrome da encefalopatia posteriore reversibile può presentarsi con stato mentale alterato, convulsioni, nausea, vomito, cefalea o disturbi della vista; la diagnosi (di SEPR) è confermata tramite risonanza magnetica encefalica⁸.

Ruolo degli inibitori dei recettori tirosin chinasi nel tumore del colon-retto

Regorafenib è un agente di disattivazione tumorale per uso orale che blocca efficacemente diverse protein-chinasi, comprese le chinasi coinvolte nell'angiogenesi tumorale (VEGFR1, -2, -3, TIE2), nell'oncogenesi (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) e nel microambiente tumorale (PDGFR, FGFR)⁹. Negli studi preclinici, regorafenib ha dimostrato una potente attività antineoplastica, mediata dai suoi effetti sia antiangiogenici che antiproliferativi, nei confronti di un ampio spettro di modelli tumorali sia *in vitro* che *in vivo*, compresi quelli del colon-retto¹⁰. I principali metaboliti umani (M-2 ed M-5) presentano un'efficacia paragonabile a regorafenib in modelli sia *in vitro* che *in vivo*.

Impiego clinico del regorafenib

L'efficacia e la sicurezza clinica di regorafenib sono state analizzate in uno studio di fase III internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (CORRECT) in pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto progredito dopo il fallimento delle terapie standard¹¹.

Complessivamente, 760 pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere 160 mg di regorafenib (4 compresse da 40 mg) da assumersi una volta al giorno per via orale (N=505) in ag-

giunta alla migliore terapia di supporto (*Best Supportive Care*, BSC), oppure un placebo (N=255) in aggiunta alla BSC per 3 settimane seguite da 1 settimana senza terapia. La dose giornaliera media di regorafenib è stata di 147 mg.

I pazienti hanno proseguito la terapia fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Un'analisi preliminare pre-pianificata di efficacia è stata condotta dopo che sono stati registrati 432 decessi. Lo studio è proseguito in aperto dopo che nell'analisi preliminare sulla OS è stato superato il limite di efficacia pre-specificato.

La maggior parte dei pazienti (52%) aveva ricevuto in precedenza un massimo di 3 linee di trattamento per la patologia metastatica, comprendenti chemioterapia a base di fluoropirimidine, una terapia anti-VEGF e, nei pazienti senza mutazione del gene KRAS, una terapia anti-EGFR.

L'aggiunta di regorafenib alla BSC ha prolungato la sopravvivenza in misura statisticamente significativa (anche se clinicamente poco rilevante) in confronto al placebo più BSC (6,4 vs 5,0 mesi). La PFS è stata significativamente maggiore nei pazienti trattati con regorafenib più BSC, (HR: 0,494). La percentuale di risposta (risposta completa o risposta parziale) è stata rispettivamente dell'1% e 0,4% per i pazienti trattati con regorafenib e placebo. La percentuale di controllo della malattia (risposta completa o risposta parziale o malattia stabile) è stata significativamente maggiore nei pazienti trattati con regorafenib (41,0% vs 14,9%)¹¹.

Tossicità da regorafenib

Regorafenib è eliminato principalmente per via epatica. L'uso di regorafenib non è raccomandato nei pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C), in quanto non studiato in questa popolazione; l'esposizione potrebbe essere aumentata in questi pazienti.

Nei pazienti trattati sono state frequentemente osservate alterazioni degli indici di funzionalità epatica (alanina-amino-transferasi [ALT], aspartato-aminotransferasi [AST] e bilirubina: 9% vs 2%). In una piccola percentuale di pazienti sono state osservate alterazioni gravi e compromissione epatica con manifestazioni cliniche, inclusi casi con esito fatale (0,3%). È raccomandato quindi uno stretto monitoraggio generale dei pazienti con lieve o moderata compromissione epatica. Viene consigliato di effettuare le analisi di funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) prima d'iniziare il trattamento e quindi almeno ogni due settimane nei primi 2 mesi di trattamento. In seguito, il monitoraggio deve proseguire con cadenza almeno mensile e in base alle esigenze cliniche. Nei pazienti con sindrome di Gilbert può manifestarsi una lieve iperbilirubinemia indiretta. Per i pazienti che presentano un peggioramento degli indici di funzionalità epatica considerato correlato al trattamento con regorafenib (cioè senza altra causa evidente, come colestasi postepatica o progressione della malattia), devono essere seguite le indicazioni sulle modifiche di dose e sul monitoraggio riportate nella scheda tecnica.

Regorafenib è stato associato a un aumento dell'incidenza di eventi emorragici, alcuni dei quali hanno avuto esito fatale. L'emocromo e i parametri di coagulazione devono essere monitorati nei pazienti con condizioni predi-

sponenti alle emorragie e nei pazienti trattati congiuntamente con anticoagulanti (ad es. warfarin) o con altri medicinali che aumentano il rischio emorragico. In caso di emorragie gravi che richiedono un intervento medico urgente dev'essere presa in considerazione l'interruzione definitiva del trattamento.

Regorafenib è stato associato a un aumento dell'incidenza di ischemia e infarto del miocardio.

I pazienti con angina instabile o angina di nuova insorgenza (entro 3 mesi dall'inizio della terapia), infarto miocardico recente (entro 6 mesi) e quelli con scompenso cardiaco di grado 2 o superiore secondo la classificazione della NYHA sono stati esclusi dagli studi clinici.

I pazienti con anamnesi di cardiopatia ischemica devono essere monitorati in relazione ai segni e ai sintomi clinici d'ischemia miocardica.

In associazione al trattamento con regorafenib sono stati riportati casi di Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (SEPR). I segni e sintomi di SEPR comprendono convulsioni, cefalea, alterazioni dello stato mentale, disturbi visivi o cecità corticale, con o senza ipertensione associata. La diagnosi di SEPR richiede la conferma tramite acquisizione di immagini cerebrali. Nei pazienti che sviluppano SEPR si consiglia l'interruzione del trattamento, il controllo dell'ipertensione ed un trattamento di supporto per gli altri sintomi.

Nei pazienti trattati con regorafenib sono state osservate perforazioni e fistole gastrointestinali.

Nei pazienti che sviluppano perforazione o fistola gastrointestinale è raccomandata l'interruzione del trattamento.

Regorafenib è stato associato a un aumento dell'incidenza di ipertensione arteriosa (28% vs 15%). La pressione arteriosa dev'essere controllata prima di iniziare il trattamento, monitorandola e trattando l'ipertensione in accordo con la normale pratica clinica. In caso di ipertensione grave o persistente, nonostante un adeguato trattamento medico, viene suggerita una interruzione temporanea e/o la riduzione di dose a discrezione del medico. In caso di crisi ipertensiva, il trattamento dev'essere interrotto.

Poiché i medicinali con proprietà antiangiogeniche possono sopprimere od interferire con la cicatrizzazione delle ferite, per precauzione viene raccomandata l'interruzione temporanea del trattamento nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore. La decisione di riprendere la terapia con regorafenib dopo un intervento di chirurgia maggiore deve basarsi sul riscontro clinico di un'adeguata cicatrizzazione della ferita.

La reazione cutanea mano-piede o Sindrome da Eritrodisestesia Palmo-Plantare (EPP) e l'eruzione cutanea rappresentano le reazioni avverse dermatologiche osservate più frequentemente con regorafenib (47% vs 8%). Le misure preventive per l'EPP comprendono il controllo delle callosità e l'uso di calzature imbottite e guanti per evitare una pressione eccessiva a livello palmare e plantare. La gestione dell'EPP può comprendere l'utilizzo di creme cheratolitiche (ad es. creme a base di urea, acido salicilico od alfa-idrossiacido applicate in piccola quantità solo sulle aree affette) e creme idratanti (da applicarsi liberamente) per il sollievo

della sintomatologia. Devono essere prese in considerazione la riduzione della dose e/o l'interruzione temporanea del trattamento oppure l'interruzione definitiva del trattamento con regorafenib nei casi gravi o persistenti.

Tra le alterazioni delle analisi biochimiche e metaboliche di laboratorio riscontrate regorafenib è stato associato ad un aumento dell'incidenza di anomalie elettrolitiche (comprendenti ipofosfatemia, ipocalcemia, iponatriemia ed ipopotassemia) e di anomalie metaboliche (comprendenti aumenti dell'ormone stimolante la tiroide, della lipasi e dell'amilasi)¹¹. Tali anomalie sono generalmente di entità da lieve a moderata, non associate a manifestazioni cliniche e non richiedono abitualmente interruzioni o riduzioni della dose. Durante il trattamento con regorafenib viene raccomandato il monitoraggio dei parametri biochimici e metabolici e, se necessario, un'adeguata terapia sostitutiva conforme alla comune pratica clinica. Una riduzione della dose o l'interruzione temporanea o definitiva del trattamento devono essere prese in considerazione in caso di anomalie significative persistenti o ricorrenti.

Impiego clinico dell'abraxane

Abraxane in associazione con gemcitabina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas in considerazione dell'incremento della efficacia dimostrata rispetto alla sola gemcitabina^{12,13}.

Abraxane contiene, come principio attivo, il paclitaxel legato all'albumina, una proteina umana, sotto forma di nanoparticelle. Il paclitaxel, come gli altri taxani agisce arrestando la divisione delle cellule tumorali. L'albumina è la componente del farmaco che aiuta paclitaxel a dissolversi nel sangue e ad attraversare le pareti dei vasi sanguigni per arrivare al tumore. Alcuni effetti indesiderati sono molto meno frequenti con abraxane.

È stato condotto uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, in aperto, in 861 pazienti per confrontare abraxane/gemcitabina con gemcitabina in monoterapia come trattamento di prima linea nei pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas¹⁴. Abraxane è stato somministrato ai pazienti (N = 431) come infusione endovenosa nell'arco di 30-40 minuti, ad una dose di 125 mg/m², seguito da gemcitabina come infusione endovenosa nell'arco di 30-40 minuti, ad una dose di 1000 mg/m², somministrate i giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. Nel braccio di trattamento di confronto, gemcitabina in monoterapia è stata somministrata ai pazienti (N = 430) secondo la dose e il regime raccomandati. Il trattamento è stato somministrato fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità inaccettabile. I pazienti con rischio cardiovascolare elevato, anamnesi positiva per arteriopatia periferica e/o patologie del tessuto connettivo e/o malattia polmonare interstiziale sono stati esclusi dallo studio. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento per una durata mediana di 3,9 mesi nel braccio abraxane/gemcitabina e di 2,8 mesi nel braccio gemcitabina. Vi è stato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per i pazienti trattati con abraxane/gemcitabina

rispetto a gemcitabina da sola (8,5 vs 6,7 mesi), unitamente ad un aumento di 1,8 mesi della PFS mediana¹⁴.

Tossicità di abraxane

Le reazioni avverse sono state valutate nei 421 pazienti trattati con abraxane in associazione con gemcitabina e nei 402 pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia, sottoposti a trattamento sistemico di prima linea per adenocarcinoma metastatico del pancreas nello studio succitato. Le morti per tossicità entro 30 giorni dall'ultima dose del farmaco in studio sono state segnalate nel 4% dei pazienti nei due bracci.

Tra le reazioni avverse, molto comuni sono state: neutropenia, insonnia, depressione, neuropatia periferica, dispnea, epistassi, nausea, vomito, diarrea, alopecia, rash cutaneo, mialgie ed astenia.

Nei pazienti trattati con abraxane/gemcitabina si è riscontrato il 38% di neutropenia di grado 3-4 contro il 27% con gemcitabina da sola.

Per i pazienti trattati con abraxane in associazione con gemcitabina, il tempo mediano alla prima comparsa di neuropatia periferica di grado 3 è stato di 140 giorni. Il tempo mediano al miglioramento (dal grado 3-4) di almeno 1 grado è stato di 21 giorni, e il tempo mediano al miglioramento della neuropatia periferica da grado 3 a grado 0 o 1 è stato di 29 giorni. Dei pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa della neuropatia periferica, il 44% (31/70 pazienti) è stato in grado di riprendere abraxane a una dose ridotta. Nessuno dei pazienti trattati con l'associazione ha avuto neuropatia periferica di grado 4.

La sepsi è stata osservata con un'incidenza del 5% nei pazienti con o senza neutropenia, trattati con abraxane in associazione con gemcitabina. Le complicanze dovute al preesistente tumore del pancreas, in particolare ostruzione biliare o presenza di stent biliare, sono state identificate come importanti fattori coinvolti.

La polmonite iatrogena è stata osservata con un'incidenza del 4% con l'uso di abraxane in associazione con gemcitabina. Dei 17 casi di polmonite segnalati, 2 hanno avuto esito fatale.

Esperienza post commercializzazione

Durante il monitoraggio post commercializzazione di abraxane sono stati riportati casi di paralisi dei nervi cranici, paresi delle corde vocali, e – raramente – di gravi reazioni da ipersensibilità.

Durante il trattamento, vi sono state rare segnalazioni di riduzione dell'acuità visiva dovuta a edema maculare cistoide. Alla diagnosi di edema maculare cistoide il trattamento con abraxane deve essere sospeso. Nell'ambito del monitoraggio continuo di abraxane, sono stati riportati casi di eritrodissesia palmo plantare in pazienti precedentemente trattati con capecitabina. Dato che tali eventi sono stati riportati volontariamente nel corso della pratica clinica, non è possibile eseguire una valutazione accurata della frequenza e non è stata quindi accertata una correlazione causale con l'uso del medicinale. •

Bibliografia

1. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2013*. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2013.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics*. *Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer statistics, 2014*. *Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29.
4. Rixe O, Verslype C, Khayat D, et al. A phase I dose escalation (DE) and pharmacokinetics (PK) study of intravenous aflibercept (VEGF Trap) plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (I-LV5FU2) in patients with advanced solid tumors (STs). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): abstr 3557.
5. Murukesh N, Dive C, Jayson GC, et al. Biomarkers of angiogenesis and their role in the development of VEGF inhibitors. *Br J Cancer* 2010; 102: 8-18.
6. Teng LS, Jin KT, He KF, et al. Clinical applications of VEGF-trap (aflibercept) in cancer treatment. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 449-56.
7. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-506.
8. Tlesami C, Boudou-Rouquette P, Huillard O, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. *Target Oncol* 2011; 4: 253-8.
9. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY73-4506): 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.
10. Strumberg D, Scheulen ME, Schultheis B, et al. Regorafenib (BAY73-4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. *Br J Cancer* 2012; 106: 1722-27.
11. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-12.
12. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4548-54.
13. Frese KK, Neesse A, Cook N, et al. nab-Paclitaxel potentiates gemcitabine activity by reducing cytidine deaminase levels in a mouse model of pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2012; 2: 260-9.
14. Von Hoff DD, Ervin T, Francis P et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-703.