

西妥昔单抗再挑战方案后线治疗晚期结直肠癌的研究进展

杨莹, 韩宇

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: 结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一。目前表皮生长因子受体单克隆抗体联合化疗是RAS野生型左半晚期结直肠癌患者一线治疗的标准方案。西妥昔单抗是抗EGFR单抗的常见代表药物之一。近年来,研究发现既往接受含西妥昔单抗方案治疗后进展的一部分晚期结直肠癌患者在经历无西妥昔单抗治疗一段时间后可能恢复对西妥昔单抗的敏感性。因此西妥昔单抗再挑战治疗可延长晚期结直肠癌患者的治疗生存期。全文就西妥昔单抗治疗结直肠癌的治疗现状及再挑战治疗的研究进展进行综述。

关键词: 晚期结直肠癌; 西妥昔单抗; 再挑战治疗

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2024)02-0147-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2024.02.A010

Research Progress on the Rechallenge with Cetuximab Regimen as Post-Line Therapy for Advanced Colorectal Cancer

YANG Ying, HAN Yu

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. The combination of chemotherapy with anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibodies has become the standard first-line treatment for RAS wild-type left-sided metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. Cetuximab is a commonly used anti-EGFR monoclonal antibody. Recent studies have found that some patients with metastatic colorectal cancer who have progressed after treatment with regimens containing cetuximab may regain sensitivity to it after a period of cetuximab withdraw. Therefore, the rechallenge therapy with cetuximab may prolong the survival of patients with advanced colorectal cancer. This paper reviews the current status of cetuximab in the treatment of colorectal cancer and the research progress of its rechallenge therapy.

Key words: advanced colorectal cancer; cetuximab; rechallenge therapy

根据2020年全球癌症统计显示,结直肠癌新发病例和死亡病例分别占总数的10.0%和9.4%,分居所有恶性肿瘤发病和死亡的第3位和第2位^[1]。大约15%~30%的结直肠癌患者在初诊时伴随转移,另有20%~50%初始未转移结直肠癌患者最终发生转移性复发。晚期结直肠癌患者5年生存率低于10%。目前抗EGFR单抗联合化疗是RAS野生型晚期结直肠癌(RAS wild-type metastatic colorectal can-

cer, RASwt mCRC)患者一线治疗的标准方案,然而大多数应用西妥昔单抗治疗的患者会因出现继发性耐药而导致疾病进展。近年来有研究发现,在一线接受过含西妥昔单抗方案治疗进展的结直肠癌患者仍可能对西妥昔治疗敏感,对这类患者进行西妥昔单抗再挑战治疗可延长无进展生存期(progression-free survival, PFS),提高客观缓解率(objective response rate, ORR)^[2]。本文就西妥昔单抗在晚期结直肠癌中的治疗现状和再挑战治疗的相关研究进展进行综述。

收稿日期: 2023-08-07; 修回日期: 2023-09-23

通信作者: 韩宇; E-mail: hanyuemail@163.com

1 西妥昔单抗治疗现状

西妥昔单抗是一种人鼠嵌合免疫球蛋白 G1 单克隆抗体,可以靶向 EGFR 胞外结构域,竞争性抑制表皮生长因子等配体与 EGFR 结合,从而阻断下游信号转导通路发挥抗肿瘤效应。其次可以激活 NK 细胞介导的抗体依赖的细胞毒性作用效应,触发适应性免疫,从而增加免疫治疗的抗肿瘤活性;同时西妥昔单抗还可以富集较多 CD8⁺ 的 T 淋巴细胞,以增加免疫检查点抑制剂的疗效。因此西妥昔单抗与免疫抑制剂具有协同作用^[3]。

1.1 一线治疗

FIRE-3^[4]、TAILOR^[5]等大型临床试验相继证实西妥昔单抗联合 FOLFIRI 及 FOLFOX 方案在 mCRC 中的有效性,在之后的回顾性分析^[6]中强调了西妥昔联合化疗在原发肿瘤左半结肠患者的生存获益优于右半结肠,并且西妥昔单抗联合两药化疗能带来更高的 ORR、早期肿瘤退缩 (early tumor shrinkage, ETS) 和缓解深度 (depth of response, DpR)。2022 年 ASCO 会议公布的 PARADIGM 研究^[7]是首个前瞻性探索帕尼单抗 (抗 EGFR 单抗) 对比贝伐单抗联合 mFOLFOX6 一线化疗治疗 RASwt mCRC 和左侧原发性肿瘤患者疗效的 III 期研究,纳入的 823 例患者中帕尼单抗组在左半原发肿瘤 (37.9 个月 vs 34.3 个月, HR=0.82, P=0.030) 和总体人群 (36.2 个月 vs 31.3 个月, HR=0.84, P=0.031) 较贝伐单抗组中位总生存期 (mOS) 显著获益。基于目前大量临床证据和指南推荐,抗 EGFR 单抗联合两药化疗方案是 RAS/BRAF 野生型左半 mCRC 一线治疗的首选。

西妥昔单抗联合三药 (FOLFOXIRI) 可获得更高的肿瘤退缩率,对于以手术为目的的转化治疗具有重要临床意义。在 MACBETH 研究^[8]中 RAS/BRAFwt mCRC 患者缓解率为 71.6%, ETS 率为 75.7%, 证明三药联合西妥昔单抗一线治疗的可行性。II 期 FOCULM 研究^[9]探索中国人群 FOLFOXIRI±西妥昔单抗作为转化治疗用于 RAS/BRAFwt mCRC 患者的疗效,结果显示联合治疗对比单纯化疗 ORR (95.5% vs 76.5%, P=0.010) 和 R0 切除率 (46.3% vs 23.5%, P=0.027) 均显著提高。II 期 DEEPER 研究^[10]对比西妥昔单抗和贝伐珠单抗联合 mFOLFOXIRI 用于 RASwt mCRC 疗效,西妥昔单抗组 DpR 优于贝伐珠

单抗组 (57.4% vs 46.0%, P=0.001), 尤其左半原发肿瘤人群两组 DpR 分别为 60.3% 和 46.1% (P<0.001)。然而前瞻性 III 期 TRIPLETE 研究^[11]评价 RAS/BRAFwt mCRC 患者一线治疗使用帕尼单抗联合三药化疗对比联合两药化疗疗效,两组主要终点 ORR 分别为 73% 和 76% (HR=0.87, P=0.526), 未发现帕尼单抗联合三药较两药在 mCRC 患者中的优势。但三药化疗方案也并非没有适用人群,还需要进一步细化人群,比如具有明显症状性疾病的年轻患者、化疗药物不敏感的患者、肿瘤负荷较大以及存在腹膜或多处转移的晚期患者,仍然可以尝试强烈化疗方案。

RASwt mCRC 维持治疗最佳模式目前仍在探索中。II 期 VALENTINO 研究^[12]发现 RASwt mCRC 患者接受诱导治疗后帕尼单抗单药维持劣效于帕尼单抗联合 5-FU 维持治疗,10 个月 PFS 率分别是 49.0% 和 59.9% (HR=1.51, P=0.009)。在 II 期 TJCC005 研究^[13]中, RASwt mCRC 患者应用减量卡培他滨联合西妥昔单抗维持治疗, mPFS 和 mOS 分别为 12.7 个月和 27.4 个月, 证实减量卡培他滨联合西妥昔单抗维持治疗具有良好疗效。随机对照 III 期 FIRE-4 研究^[14]首次评价一线维持治疗期间由西妥昔单抗转换为贝伐珠单抗是否可延长 PFS, 结果显示 ORR (75.7% vs 72.3%, P=0.430)、mPFS (10.7 个月 vs 11.3 个月, P=0.360) 和 OS (32.5 个月 vs 31.1 个月, P=0.810) 差异均无统计学意义, 这表明西妥昔单抗维持治疗较换药维持对生存影响无差异。因此对于一线西妥昔单抗治疗有效的患者, 可继续西妥昔单抗维持治疗。抗 EGFR 单抗作为诱导治疗患者的维持治疗模式需要更多 III 期临床研究加以验证。

1.2 跨线治疗

研究发现一线接受含西妥昔单抗方案治疗后进展的 RASwt mCRC 患者仍可能具有西妥昔单抗治疗的敏感性。CAPRI-GOIM 研究^[15]评价一线西妥昔单抗联合 FOLFIRI 治疗进展的患者二线分别使用西妥昔单抗联合 FOLFOX 和单纯 FOLFOX 疗效, KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CAwt 患者靶向联合化疗 mPFS (6.9 个月 vs 5.3 个月, HR=0.56, P=0.025) 和 mOS (23.7 个月 vs 19.8 个月, HR=0.57, P=0.056) 优于单纯化疗。另一项前瞻性 II 期试验^[16]纳入 104 例在一线西妥昔单抗联合化疗进展后再次组织活检证实 KRAS/NRAS/BRAFV600Ewt mCRC 患者, 评价二

线交叉化疗联合西妥昔单抗和贝伐单抗的疗效差异, 两组的 mPFS (7.7 个月 vs 6.3 个月, $P=0.931$)、mOS (18.2 个月 vs 16.4 个月, $P=0.339$) 和 ORR (28.3% vs 19.6%, $P=0.31$) 差异均无统计学意义。但亚组分析发现一线治疗期间 ETS 的患者 ($P=0.030$) 和一线 PFS>9 个月 ($P=0.008$) 接受跨线治疗对 OS 获益。两组 PFS、OS 和 ORR 无显著差异, 但所有数据均有利于西妥昔单抗跨线联合交叉化疗, 同时提示一线对西妥昔单抗敏感的患者更可能从跨线治疗获益。目前西妥昔单抗跨线治疗需要 III 期临床研究进一步验证。

1.3 三线及后线治疗

BRAF 突变在 mCRC 患者中的发生率约 8%~10%。III 期 BEACON 研究^[17]是二、三线多靶联合治疗 *BRAF V600E* 突变肠癌的有利证明。与对照组 (FOLFIRI+西妥昔单抗) 相比, 三靶组 (*BRAF* 抑制剂康奈非尼+MEK 抑制剂比美替尼+西妥昔单抗) 和双靶组 (康奈非尼+西妥昔单抗) 均可改善患者 OS。三靶组 mOS 为 9.3 个月, 对照组 mOS 为 5.9 个月, 死亡风险降低 40% ($HR=0.60$); 双靶组 mOS 为 9.3 个月, 相比对照组死亡风险下降 39% ($HR=0.61$)。SWOG1406 研究^[18]中维莫非尼+西妥昔单抗+伊立替康 (VIC 方案) 的 mPFS 为 4.3 个月、ORR 为 16%、DCR 为 67%。II 期 ANCHOR CRC 研究^[19]首次评估西妥昔单抗联合 *BRAF* 抑制剂及 MEK 抑制剂一线治疗 *BRAF V600E* 突变 mCRC 疗效, 纳入 95 例未经治疗 *BRAF V600E* 突变患者接受康奈非尼+比美替尼+西妥昔单抗治疗, 主要终点 ORR 为 47.4%, mPFS 和 mOS 分别为 5.8 个月和 18.3 个月。多项研究均表明在 *BRAF V600E* 突变 mCRC 患者精准靶向治疗中 EGFR 和 *BRAF* 双重抑制至关重要。

KRAS G12C 突变发生约 3% 的结直肠癌患者中, 其抑制剂包括 Sotorasib 和 Adagrasib。I b 期 CodeBreak101 研究^[20]纳入 40 例多线治疗失败难治性 *KRAS G12C* 突变 mCRC 患者联合使用 Sotorasib 和帕尼单抗, 结果显示确认的 ORR 为 30%, 证明 Sotorasib 联合帕尼单抗治疗 *KRAS G12C* 突变的 mCRC 患者临床疗效, ORR 比 Sotorasib 单药 (ORR=9.7%) 高 3 倍。KRYSTAL-1^[21]证实了 Adagrasib 单药及联合西妥昔单抗在多线治疗失败的 *KRAS G12C* 突变 mCRC 患者中的良好临床疗效和安全性可控,

在 32 例联合治疗患者中 ORR 为 46%, mPFS 为 6.9 个月, 3~4 级不良反应发生率为 16%。目前 Adagrasib 联合西妥昔单抗治疗的 III 期临床试验正在进行中, 该研究评估该方案对比化疗二线治疗 *KRAS G12C* 突变 mCRC 患者的疗效和安全性 (NCT04793958)。

近几年, 结直肠癌中抗 EGFR 单抗联合免疫治疗为微卫星稳定 (microsatellite stable, MSS) 型患者免疫联合治疗提供了新的思路。II A 期 AVETUXIRI 研究^[22]旨在探索 PD-L1 单抗 (Avelumab)+西妥昔单抗+伊立替康治疗难治性 MSS 型 mCRC 的疗效和安全性。纳入 23 例患者根据野生型和突变型分为两组, RAS 野生型患者 mPFS (6.9 个月 vs 3.4 个月, $HR=0.16$, $P=0.002$) 和 mOS (13.7 个月 vs 7.9 个月, $HR=0.26$, $P=0.009$) 均优于突变型患者。II 期 AVETUX 研究^[23]探索化疗 (FOLFOX)+西妥昔单抗+Avelumab 用于 RAS/*BRAF*wt mCRC 患者一线治疗的疗效, 在纳入 39 例患者中 mPFS 和 mOS 分别为 11.14 个月和 39.92 个月, DCR 和 ORR 分别为 90.9% 和 100%。

综上, 西妥昔单抗联合两药化疗是 RAS/*BRAF* 野生型左半 mCRC 一线治疗的首选, 在维持、跨线及后线治疗中西妥昔单抗也表现出良好的生存获益, 但都缺乏大样本 III 期临床研究证实。另外西妥昔单抗再挑战治疗是 RAS/*BRAF*wt mCRC 后线持续精准治疗的新策略, 已有多项 II 期研究提示三线给予西妥昔单抗再挑战治疗可为患者带来生存获益。

2 再挑战策略的探索

II 期 CRICKET 研究^[2]前瞻性评估伊立替康和西妥昔单抗作为三线治疗的再挑战策略的疗效, 纳入 27 例一线伊立替康联合西妥昔单抗治疗最佳疗效至少部分缓解, 一线治疗的 PFS $\geq$ 6 个月; 二线化疗以奥沙利铂为基础的含贝伐单抗治疗后进展, 一线治疗结束至三线治疗开始时间间隔 4 个月以上的患者, ORR 为 21%, mPFS 和 mOS 分别为 3.4 个月和 9.8 个月。最常见的不良事件是腹泻 (18%)、痤疮样皮疹 (14%)、中性粒细胞减少 (14%) 和手足综合征 (7%), 提示西妥昔单抗联合伊立替康的再挑战策略可能对伊立替康和西妥昔单抗一线治疗获得性耐药 RAS/*BRAF*wt mCRC 患者有效。II 期 JACCROCC-08

研究^[24]同样探索抗 EGFR 单抗(西妥昔单抗或帕尼单抗)再挑战联合化疗的疗效,纳入 34 例患者中 mPFS 为 2.4 个月, mOS 为 8.2 个月, ORR 为 2.9%。JACCROCC-09^[25]是评价帕尼单抗再挑战联合伊利替康的 II 期研究,纳入 25 例一线应用帕尼单抗联合化疗中临床获益后线帕尼单抗再挑战联合化疗的患者,主要终点 3 个月 PFS 率为 50%, ORR 为 8.3%。以上数据均表明再挑战联合化疗可作为 RAS/BRAFwt mCRC 患者后线治疗的选择。

II 期 CAVE 研究^[26]评估西妥昔单抗再挑战联合 Avelumab 治疗 RASwt mCRC 患者的疗效和安全性。纳入的 77 例患者一线西妥昔单抗联合化疗均达到客观缓解。结果显示 mOS 和 mPFS 分别为 11.6 个月和 3.6 个月, ORR 为 7.8%。根据 ctDNA 检测评估西妥昔单抗再挑战疗效, RAS/BRAF 野生型患者的 mPFS (4.1 个月 vs 3.0 个月, HR=0.42, $P=0.004$) 和 mOS (17.3 个月 vs 10.4 个月, HR=0.49, $P=0.020$) 显著优于突变型患者。安全性方面, 常见的 3 级不良事件是皮疹(14%)和腹泻(4%), 没有发生 3 级以上不良反应。这证明西妥昔单抗联合 Avelumab 用于 RASwt mCRC 再挑战治疗有效且耐受性良好, 同时治疗前进行 ctDNA 分析可帮助筛选可能获益的患者。基于 CAVE 研究结果上, 随机 II 期 CAVE-2 研究^[27]将比较西妥昔单抗单药或联合 Avelumab 作为血浆 RAS/BRAFwt mCRC 患者再挑战治疗的疗效。另外 II 期 CRACK 研究^[28]纳入 16 例患者评估西妥昔单抗再挑战联合卡瑞利珠(PD-1 抑制剂)和伊利替康脂质体治疗 mCRC 的疗效。主要终点 ORR 为 25%, mPFS 和 mOS 分别为 6.9 个月和 15.1 个月。这提示西妥昔单抗联合 PD-1 抑制剂表现出良好的抗肿瘤活性, 也是再挑战方案选择之一。

随机 II 期 VELO 研究^[29]评价帕尼单抗再挑战联合曲氟尿苷替匹嘧啶疗效。纳入 62 例一线含抗 EGFR 单抗治疗进展后二线不含抗 EGFR 单抗治疗的 RASwt mCRC 患者, 随机分配至曲氟尿苷替匹嘧啶单药(A 组)或帕尼单抗+曲氟尿苷替匹嘧啶(B 组)作为三线治疗。结果显示两组主要终点 mPFS 分别为 2.5 个月和 4.0 个月(HR=0.82, $P=0.007$)。为了评估后续治疗对生存影响, 将 A 组 24 例进展后接受四线治疗的患者进行亚组分析, 17 例患者接受抗 EGFR 治疗, 7 例接受其他治疗(瑞戈菲尼等), 两组

mPFS 分别为 4.1 个月和 3.0 个月 (HR=0.29, $P=0.024$), mOS 分别为 13.6 个月和 5.1 个月(HR=0.30, $P=0.019$)。该研究结果支持抗 EGFR 再挑战治疗的疗效, 和结直肠癌后线其他治疗相比表现出更好的生存获益。

西妥昔单抗再挑战治疗可能得到较好的 ORR 和 PFS, 但目前关于西妥昔单抗再挑战的研究大多为样本量偏少的前瞻性研究和回顾性研究, 未来需要更多大规模随机对照临床试验加以证实。正在进行的 III 期研究评估对 FOLFIRI 加西妥昔单抗一线治疗得到缓解的患者, 在西妥昔单抗三线治疗再挑战的缓解情况(FIRE-4 和 NCT02934529), 其研究结果有待揭晓。

3 再挑战策略相关影响因素

3.1 液体活检

CRICKET 和 CAVE 研究的长期随访中^[30], 共计 46 例液体活检提示 RAS 野生型患者 mPFS 为 3.9 个月, mOS 为 16.9 个月, 表明液体活检提示 RASwt mCRC 患者再挑战治疗中可延长生存期。CHRONOS 研究^[31]是首个液体活检指导 mCRC 抗 EGFR 单抗再挑战的 II 期研究, 入组 27 例经 ctDNA 筛选为 RAS/BRAF/EGFR 胞外域野生型的 mCRC 接受帕尼单抗单药再挑战治疗, 结果显示 mPFS 为 16.4 周, ORR 达 30%。另有 16 例 ctDNA 检测为 RAS/BRAF 突变患者避免无效再挑战治疗。

3.2 抗 EGFR 单抗间隔时间

研究表明抗 EGFR 无治疗间隔时间可能是再挑战策略重要预测因素。在 JACCROCC-08 研究^[24]将 372 d 作为最佳西妥昔单抗间隔(CFI)临界值, 长/短 CFI 组的 mPFS 分别为 4.6 个月和 2.1 个月 (HR=0.40, $P=0.020$), mOS 分别为 14.1 个月和 6.3 个月 (HR=0.31, $P=0.008$)。另一项 II 期再挑战研究^[32]发现抗 EGFR 游离间隔>14 个月和抗 EGFR 游离间隔>16 个月与改善的 mPFS ($P=0.013$, $P=0.002$) 和 mOS ($P=0.013$, $P=0.002$) 相关。另外在 CAVE 研究事后分析中证明再挑战联合免疫治疗的背景下皮肤毒性(ST)^[33]和基线中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)^[34]可能有疗效预测作用, 可用于识别抗 EGFR 再挑战治疗有效的患者。

4 小 结

本文介绍了西妥昔单抗治疗结直肠癌的治疗现状及再挑战治疗的研究进展。西妥昔单抗联合化疗是RASwt mCRC患者一线标准治疗方案,随着对药物耐药机制认知的不断深入及精准医学不断发展,使其在维持治疗、跨线治疗及后线再挑战治疗中不断累积临床证据。一些Ⅱ期研究已经显示再挑战策略的初步疗效及安全性,但目前多数关于再挑战的研究证据等级较低,未来还需要开展大型前瞻性Ⅲ期研究进一步验证。另外寻找更精确的再挑战治疗的生物标志物,精准识别再挑战潜在获益人群,细化再挑战入组标准,探索不同联合方案可能性,寻找优势亚组具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209–249.
- [2] CREMOLINI C, ROSSINI D, DELL'AQUILA E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3):343–350.
- [3] BOURHIS J, STEIN A, PAUL DE BOER J, et al. Avelumab and cetuximab as a therapeutic combination: an overview of scientific rationale and current clinical trials in cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 97:102172.
- [4] HEINEMANN V, VON WEIKERSTHAL L F, DECKER T, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(3):587–594.
- [5] QIN S, LI J, WANG L, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer: the open-label, randomized, phase III TAILOR trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(30):3031–3039.
- [6] TEJPAR S, STINTZING S, CIARDIELLO F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(2):194–201.
- [7] YOSHINO T, WATANABE J, SHITARA K, et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): results from the phase 3 PARADIGM trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(17_suppl):LBA1.
- [8] CREMOLINI C, ANTONIOTTI C, LONARDI S, et al. Activity and safety of cetuximab plus modified FOLFOXIRI followed by maintenance with cetuximab or bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(4):529–536.
- [9] HU H, WANG K, HUANG M, et al. Modified FOLFOXIRI with or without cetuximab as conversion therapy in patients with RAS/BRAF wild-type unresectable liver metastases colorectal cancer: the FOCULM multicenter phase II trial [J]. *Oncologist*, 2021, 26(1):e90–e98.
- [10] TSUJI A, OHORI H, YAMAGUCHI T, et al. The randomized phase II study of FOLFOXIRI plus cetuximab versus FOLFOXIRI plus bevacizumab as the first-line treatment in metastatic colorectal cancer with RAS wild-type tumors: The DEEPER trial (JACCRO CC-13) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):3501.
- [11] ROSSINI D, ANTONIOTTI C, LONARDI S, et al. Upfront modified fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus panitumumab versus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin plus panitumumab for patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: the phase III TRIPLETE study by GONO [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(25):2878–2888.
- [12] PIETRANTONIO F, MORANO F, CORALLO S, et al. Maintenance therapy with panitumumab alone vs panitumumab plus fluorouracil-leucovorin in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(9):1268–1275.
- [13] WANG L, LIU Y, YIN X, et al. Effect of reduced-dose capecitabine plus cetuximab as maintenance therapy for ras wild-type metastatic colorectal cancer: a phase 2 clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(7):e2011036.
- [14] STINTZING S, WEIKERSTHAL L, FUCHS M, et al. Randomized study to investigate a switch maintenance concept with 5-FU plus bevacizumab after FOLFIRI plus cetuximab induction treatment versus continued treatment with FOLFIRI plus cetuximab: report of a secondary endpoint of the phase-III FIRE-4 study (AIO KRK-0114) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl):3519.
- [15] CIARDIELLO F, NORMANNO N, MARTINELLI E, et al. Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX [J]. *Ann*

- Oncol, 2016, 27(6):1055–1061.
- [16] LI D, WANG F, XU S, et al. Continuing cetuximab vs bevacizumab plus chemotherapy after first progression in wild-type KRAS, NRAS and BRAF V600E metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial [J]. J Cancer, 2021, 12(17):5268–5274.
 - [17] TABERNERO J, GROTHEY A, VAN CUTSEM E, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(4):273–284.
 - [18] KOPETZ S, GUTHRIE K A, MORRIS V K, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406)[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(4):285–294.
 - [19] VAN CUTSEM E, TAIEB J, YAEGER R, et al. ANCHOR CRC: results from a single-arm, phase II study of encorafenib plus binimetinib and cetuximab in previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(14):2628–2637.
 - [20] KUBOKI Y, YAEGER R, FAKIH M G, et al. 3150 Sotorasib in combination with panitumumab in refractory KRAS G12C-mutated colorectal cancer: safety and efficacy for phase I b full expansion cohort [J]. Ann Oncol, 2022, 33(7_suppl):S680–S681.
 - [21] YAEGER R, WEISS J, PELSTER M S, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12c[J]. N Engl J Med, 2023, 388(1):44–54.
 - [22] HUYGHE N, CUYPER A D, SINAPI I, et al. Interim analysis of the phase II AVETUXIRI trial: avelumab combined with cetuximab and irinotecan for treatment of refractory microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl):3595.
 - [23] TINTELNOT J, RISTOW I, SAUER M, et al. Translational analysis and final efficacy of the AVETUX trial-Avelumab, cetuximab and FOLFOX in metastatic colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12:993611.
 - [24] MASUIISHI T, TSUJI A, KOTAKA M, et al. Phase 2 study of irinotecan plus cetuximab rechallenge as third-line treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: JACCRO CC-08[J]. Br J Cancer, 2020, 123(10):1490–1495.
 - [25] TSUJI A, NAKAMURA M, WATANABE T, et al. Phase II study of third-line panitumumab rechallenge in patients with metastatic wild-type KRAS colorectal cancer who obtained clinical benefit from first-line panitumumab-based chemotherapy: JACCRO CC-09 [J]. Target Oncol, 2021, 16(6):753–760.
 - [26] MARTINELLI E, MARTINI G, FAMIGLIETTI V, et al. Cetuximab rechallenge plus avelumab in pretreated patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer: the phase 2 single-arm clinical CAVE trial [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(10):1529–1535.
 - [27] NAPOLITANO S, MARTINI G, CIARDIELLO D, et al. CAVE-2 (cetuximab-avelumab) mCRC: a phase II randomized clinical study of the combination of avelumab plus cetuximab as a rechallenge strategy in pre-treated RAS/BRAF wild-type mCRC patients [J]. Front Oncol, 2022, 12:940523.
 - [28] QUAN M, CHEN J, CHEN Z, et al. Cetuximab retreatment plus camrelizumab and liposomal irinotecan in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: cohort B of the phase II CRACK study [J]. Int J Cancer, 2023, 53(11):1877–1884.
 - [29] NAPOLITANO S, CIARDIELLO D, DE FALCO V, et al. Panitumumab plus trifluridine/tipiracil as anti-EGFR rechallenge therapy in patients with refractory RAS wild-type metastatic colorectal cancer: overall survival and subgroup analysis of the randomized phase II VELO trial [J]. Int J Cancer, 2023, 153(8):1520–1528.
 - [30] MARTINELLI E, MARTINI G, CIARDIELLO D, et al. O-7 Evidence of therapeutic effectiveness of third-line cetuximab rechallenge in appropriately selected patients: findings from long-term follow-up of CRICKET and CAVE trials[J]. Ann Oncol, 2022, 33:S381–S382.
 - [31] SARTORE-BIANCHI A, PIETRANTONIO F, LONARDI S, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial[J]. Nat Med, 2022, 28(8):1612–1618.
 - [32] MARIANI S, PUZZONI M, GIAMPIERI R, et al. Liquid biopsy-driven cetuximab rechallenge strategy in molecularly selected metastatic colorectal cancer patients [J]. Front Oncol, 2022, 12:852583.
 - [33] CIARDIELLO D, FAMIGLIETTI V, NAPOLITANO S, et al. Skin toxicity as predictor of survival in refractory patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab and avelumab(CAVE) as rechallenge strategy[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(22):5715.
 - [34] CIARDIELLO D, FAMIGLIETTI V, NAPOLITANO S, et al. Final results of the CAVE trial in RAS wild type metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab plus avelumab as rechallenge therapy: neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival [J]. Clin Colorectal Cancer, 2022, 21(2):141–148.