



· 综述 ·

西妥昔单抗在转移性结直肠癌一线治疗后的后续应用研究进展

吴佳 综述, 周嘉梁 审校

江南大学附属医院肿瘤放疗科, 江苏 无锡 214062

[摘要] 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 单克隆抗体西妥昔单抗联合化疗是 *RAS* 野生型转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 患者一线治疗的标准方案, 并在后续治疗中也可能有效。一线西妥昔单抗联合化疗后患者病情缓解或稳定, 西妥昔单抗继续维持治疗存在很大争议。而当肿瘤对治疗产生耐药性时, 就会发生疾病进展。而对于化疗和靶向治疗后疾病进展并不意味着患者对这两类药物同时产生耐药性。多项研究表明, 患者可能对化疗药物而不是西妥昔单抗产生耐药性, 同时对西妥昔单抗产生耐药性的患者也可能通过化疗转换作用复敏, 目前对一线西妥昔单抗联合化疗后进展的 *RAS* 野生型患者通过后续使用西妥昔单抗跨线治疗或二线化疗后再挑战治疗能否获益尚无定论。多项研究试图筛选适合于上述治疗策略的优势人群, 以期延长这些患者的治疗获益时间, 有助于建立其全程治疗策略。就近年来 *RAS* 野生型 mCRC 西妥昔单抗维持、跨线和再挑战治疗方面的研究进展进行综述。

[关键词] 转移性结直肠癌; 西妥昔单抗; 维持治疗; 再挑战

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.01.008

中图分类号: R735.3+5; R735.3+7 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)01-0064-06

The use of cetuximab in the continuum of care for patients with metastatic colorectal cancer WU Jia, ZHOU Jialiang (Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214062, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: ZHOU Jialiang E-mail: aaronoyo@sina.com

[Abstract] The anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody cetuximab in combination with chemotherapy is the standard of care in the first-line treatment for *RAS* wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC), and it may also be effective in further lines of therapy. After the first-line cetuximab combined with chemotherapy, it is controversial that cetuximab can be used as maintenance treatment. Progressive disease (PD) occurs when tumors develop resistance to a therapy. Progression after chemotherapy and targeted therapy does not mean that the tumor is resistant to both treatments at the same time. Evidence from multiple studies suggests that patients who experience progression on cetuximab plus chemotherapy have probably developed resistance to the chemotherapeutic agents rather than the biologic component of the regimen and others may regain sensitivity to cetuximab following a chemotherapy switch. It is still inconclusive whether the patients treated with the continuation treatment and rechallenge treatment with cetuximab after having PD on regimens including cetuximab in an earlier treatment line can gain additional clinical benefit. Multiple studies have attempted to identify patients suitable for such a strategy. With this approach, treatment benefit can be extended, adding to established continuum-of-care strategies in patients with mCRC.

[Key words] Metastatic colorectal cancer; Cetuximab; Maintenance treatment; Rechallenge

结直肠癌的发病率逐年上升, 在中国, 其发病率位于恶性肿瘤第3位, 死亡率位于恶性肿瘤第5位^[1]。转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 死亡率高且缺乏有效

的全身治疗手段, 目前西妥昔单抗联合化疗是 *RAS* 野生型 mCRC 患者一线治疗的标准方案, 多项研究表明, 西妥昔单抗使 *RAS* 野生型 mCRC 患者, 尤其原发病灶位于左侧的患者在客观缓解率

通信作者: 周嘉梁 E-mail: aaronoyo@sina.com

(objective response rate, ORR)、无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 方面得到显著提高^[2-3]。但是不同于贝伐珠单抗, 西妥昔单抗是否可用于 *RAS* 野生型 mCRC 患者一线治疗后维持治疗以及一线治疗进展后的后续治疗的问题一直困扰着临床医师。有学者认为通过延长治疗的连续性可使患者疾病进展后转变为姑息治疗之前具有多种潜在的治疗选择, 并延缓疾病进展和改善生活质量^[4]。本文就西妥昔单抗维持、跨线和再挑战治疗的相关研究进展进行综述。

1 西妥昔单抗相关生物标志物

目前拓展 *RAS* 突变分析是评估西妥昔单抗敏感性的重要手段^[5-6]。由于肿块穿刺和切除活检等侵入性检查存在一定风险, 对晚期病例实施有一定的困难, 操作更简便的血液学检查循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 检测评估血液学 *RAS* 突变状态越来越受到重视。研究表明, 超过75%的晚期结直肠癌存在可测的 ctDNA^[7]。目前有多种方法可通过 ctDNA 检测 *RAS* 突变, 如数字化聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)、二代基因测序、基于磁珠表面核酸扩增的乳滴数字聚合酶链反应 (beads emulsion, amplification and magnetics, BEAM) 技术、焦磷酸水解激活的PCR、深度排序个性化分析^[8-12]。部分研究表明, 血液学检查 ctDNA 具有一定应用价值, Schmiegel 等^[13] 对98例 mCRC 患者研究表明, 血液学检测 ctDNA 与组织活检一致性为91.8%, Vidal 等^[14] 发现两者一致性可达93%, 但仍需更多大规模研究证实。*BRAF* V600E 是重要的阴性预后标志物, 其突变预示着接受西妥昔单抗治疗的临床疗效较差^[15]。其他如人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*) 基因突变或扩增频率较低, 而 *HER2* 突变或扩增可能预示着对西妥昔单抗的耐药^[16]。目前正在探索预测西妥昔单抗敏感性的其他生物标志物, 如血管内皮生长因子2 (vascular endothelial growth factor 2, VEGF2)、上皮-间质转化因子、成纤维细胞生长因子受体、表皮调节素、双调蛋白、

miR-31-3p 等^[17-20]。总的来说, *RAS/BRAF* V600E 突变仍是目前预测西妥昔单抗敏感性的重要分子生物标志物。

2 西妥昔单抗维持治疗

目前西妥昔单抗维持治疗的研究存在较大争议。COIN-B 研究将132例 *RAS* 野生型 mCRC 患者接受西妥昔单抗联合 mFOLFOX 方案化疗后随机分为两组, 一组停药观察, 另一组继续西妥昔单抗维持治疗, 两组 PFS 分别为12.2和14.3个月, 不良反应在可耐受范围内^[21]。MACRO-2 研究主要是比较西妥昔单抗联合 mFOLFOX6 方案化疗后, 一组西妥昔单抗维持治疗, 另一组继续西妥昔单抗联合化疗, 结果显示, 西妥昔单抗维持治疗组不劣于西妥昔单抗联合化疗维持治疗组, 前者外周神经毒性低于后者^[22]。一项 II 期多中心开放式随机对照研究比较143例 *RAS* 野生型 mCRC 患者接受西妥昔单抗联合 FOLFOXIRI 方案诱导化疗8个周期后, 分别接受西妥昔单抗和贝伐珠单抗维持治疗, 两组随访10个月的无进展生存率分别为50.8%和40.4%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)^[23]。VALENTINO 研究比较帕尼单抗单药对比帕尼单抗+5-FU/LV 用于维持治疗, 结果表明, 联合方案要优于单药维持, 该研究进一步探索了表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 单抗相关生物标志物联合应用的价值, 通过包括 *HER2/MET* 扩增、*ALK/ROS/TRKs/RET* 融合、*HER2/PI3K/PTEN* 低频 *RAS* 突变及微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 在内的名为 PRESSING 的标志物组合分析筛选治疗优势人群^[24]。从 VALENTINO 研究看, 帕尼单抗+5-FU/LV 的联合维持方案是可行的, 但西妥昔单抗与帕尼单抗还是有所不同, 能否与卡培他滨联合维持治疗争议较大, 仍需进一步验证^[15]。

上述研究并未证实西妥昔单抗维持治疗与停药观察、贝伐珠单抗维持治疗和持续治疗相比具有优势, 所以西妥昔单抗在维持治疗中的作用仍不确切。另外, 长期持续西妥昔单抗治疗可能诱导产生继发性耐药, 这也是西妥昔单抗在维持治疗中受限的原因。VALENTINO 研究提示通过动

态监测RAS状态等生物标志物可能有助于筛选适合该治疗策略的患者。

3 西妥昔单抗跨线治疗

研究表明,一线接受含西妥昔单抗方案治疗后进展的RAS野生型mCRC患者并非一定对西妥昔单抗产生耐药性,仍可能具有西妥昔单抗治疗的敏感性^[25-26]。Feng等^[25]将接受过西妥昔单抗联合化疗后疾病进展的患者随机分为单纯二线化疗组和西妥昔单抗联合二线化疗组,后者PFS、OS及疾病控制率具有显著优势,ORR具有潜在优势。亚组分析显示,一线治疗后有早期肿瘤缩小(early tumor shrinkage, ETS)患者相比于无ETS者,继续使用西妥昔单抗二线治疗后PFS分别为7.7和4.5个月,OS分别为21.1和14.3个月,差异有统计学意义。CAPRI-GOIM研究发现一线西妥昔单抗联合FOLFIRI方案治疗后进展的患者,二线使用西妥昔单抗联合FOLFOX化疗组和单纯FOLFOX化疗组,前者相比后者PFS有一定优势,但差异无统计学意义,而对其中KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA野生型患者的进一步研究表明,西妥昔单抗联合FOLFOX化疗组和单纯FOLFOX化疗组PFS分别为6.9和5.3个月($P=0.025$)^[26]。

目前西妥昔单抗跨线治疗的研究缺乏,上述研究仅比较二线西妥昔单抗联合化疗和单纯化疗,提出一线治疗后有ETS、进展后KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA野生型的患者为可能获益人群,但目前无证据显示西妥昔单抗跨线治疗优于贝伐珠单抗联合二线化疗,所以该策略尚不能作为常规治疗手段。

4 西妥昔单抗再挑战治疗

一线接受含西妥昔单抗方案治疗后进展的RAS野生型mCRC患者可能对西妥昔单抗产生耐药性,二线采用化疗或其他治疗方案,这些患者通常停用西妥昔单抗超过3个月,后续采用西妥昔单抗再挑战治疗仍可能获益。

西妥昔单抗的耐药机制尚不完全明确,但部分基于生物学机制的研究已经为西妥昔单抗再挑战治疗提供了理论依据。对耐药患者RAS基因重新检测发现,超过50%的患者由RAS野生型转变为RAS

突变型^[5-6]。对RAS突变型患者的血浆ctDNA的研究表明,抗EGFR治疗的短期间断可能有利于肿瘤对西妥昔单抗敏感性的恢复^[5, 26-27]。这种变化可能是肿瘤异质性和药物选择作用的结果,其机制可能是肿瘤中一直存在的少量RAS突变型细胞克隆增殖,而不是RAS野生型细胞转化为RAS突变型^[28]。RAS野生型结直肠肿瘤在治疗前以RAS野生型细胞为主,经抗EGFR治疗后RAS野生型细胞减少,而RAS突变型细胞继续增殖直到占据主体地位^[6, 27]。一项体外实验研究表明,RAS野生型结直肠癌细胞群经西妥昔单抗的选择作用后发展为RAS突变型细胞群,停用西妥昔单抗继续培养160 d,RAS突变细胞数量降低^[5]。最近一项对抗EGFR治疗进展后获得RAS和(或)EGFR胞外域突变的RAS/BRAF野生型mCRC患者的研究发现,RAS和EGFR突变等位基因频率呈指数衰减,累积半衰期为4.4个月^[28]。驱动产生西妥昔单抗的继发耐药性的RAS或BRAF突变的细胞仅占肿瘤细胞的0.4%~17.0%^[15]。其他如EGFR胞外域突变、HER2和MET扩增、PIK3CA突变等诸多因素可能影响西妥昔单抗耐药性的产生。KRAS外显子3、4突变,NRAS外显子2、3、4突变,以及HER2和MET扩增占未受益于抗EGFR治疗的mCRC患者的约20%^[29-30]。HER2突变或扩增可能介导产生西妥昔单抗的耐药性^[16]。PIK3CA突变的预后作用尚不确定^[31],但PIK3CA外显子20突变可能对西妥昔单抗治疗耐药性具有预测作用^[32]。

多项临床研究也揭示了在一线接受西妥昔单抗联合化疗的患者中存在西妥昔单抗再挑战治疗的可能性。Santini等^[33]研究发现,39例患者西妥昔单抗联合伊立替康治疗后疾病进展,换用其他方案继续治疗,最后选择西妥昔单抗联合伊立替康再治疗,中位PFS为6.6个月,ORR为53.8%,疾病稳定率达35.9%,总体疾病控制率达89.7%。最近意大利的CRICKET研究显示,27例RAS野生型mCRC患者一线接受西妥昔单抗联合FOLFIRI或FOLFOXIRI方案化疗,二线接受贝伐珠单抗联合奥沙利铂化疗,三线接受西妥昔单抗联合伊立替康再挑战治疗,三线治疗ORR

为23%，疾病控制率达54%^[34]。以上研究中，西妥昔单抗再挑战治疗安全性良好。同样值得关注的是Liu等^[35]的一项回顾性研究，初始KRAS野生型患者在西妥昔单抗治疗中断后（中位时间为4.57个月）接受西妥昔单抗或西妥昔单抗加厄洛替尼治疗，其中初始西妥昔单抗治疗有效的患者中位PFS接近5个月，优于初始西妥昔单抗治疗无效的患者。Liu等观察到西妥昔单抗再挑战治疗的有效率与西妥昔单抗治疗间隔时间呈正相关。Liu等的回顾性研究和Santini等的前瞻性研究（CRICKET研究除外）的局限性在于其未在治疗前及治疗过程中进行全RAS基因突变检测。

Cremolini等^[36]的一项Ⅱ期临床研究入组了28例KRAS和BRAF野生型mCRC患者，一线接受西妥昔单抗联合伊立替康方案治疗，最初治疗有效，后出现疾病进展，二线化疗失败后三线再次使用西妥昔单抗联合伊立替康治疗，并通过数字化PCR重新检测ctDNA发现，12例患者出现KRAS突变，KRAS野生型患者相比KRAS突变型患者PFS明显提高，分别为4.0和1.9个月。所以重新检测RAS基因野生型的患者可能对西妥昔单抗再挑战治疗的获益更大。

多个病例报告也证实了西妥昔单抗再挑战治疗的临床疗效^[37-39]。Siravegna等^[5]报告了1例mCRC患者初始使用西妥昔单抗联合伊立替康化疗6个月疾病稳定，疾病进展后予XELOX方案化疗，3个月后疾病再次进展，然后重新使用西妥昔单抗联合伊立替康治疗方案，疾病获得部分缓解。Ma等^[37]报告了1例女性患者，疾病进展后接受三线治疗但没有出现RAS突变，西妥昔单抗的再挑战治疗使肺、肝转移灶明显缩小，癌胚抗原水平明显降低。

总体而言，在某些先前治疗方案进展的患者中，西妥昔单抗再挑战治疗可能得到较好的ORR和PFS，部分患者中位PFS达到5~6个月。这表明至少在部分患者中西妥昔单抗的敏感性可以重新恢复，这部分再挑战治疗的优势人群可能为西妥昔单抗初始治疗有效、西妥昔单抗治疗间隔时间较长或重新检测RAS基因野生型的患者。

但上述西妥昔单抗再挑战的研究大多为回

顾性研究，部分Ⅱ期前瞻性研究样本量偏少，且未证实患者OS得到延长，不足以推动临床决策。未来需要更多大规模随机对照临床试验加以证实，关键是如何准确地筛选可能获益的优势人群。意大利的NCT02296203、日本的UMIN000016439以及以色列的一项类似研究将有助于确定这种治疗策略的可行性和适应证。正在进行的Ⅲ期FIRE-4试验计划纳入550例RAS野生型mCRC患者，这些患者将接受一线西妥昔单抗治疗和三线西妥昔单抗再治疗，特别值得一提的是，该试验将采用非侵入性RAS突变检测，因此可望证实动态检测RAS突变，有助于选择适合西妥昔单抗治疗中断后再挑战治疗的优势人群。

5 结论

对于RAS野生型mCRC，尤其是左半结肠癌，西妥昔单抗联合化疗是一线治疗的标准方案。本文回顾性分析了西妥昔单抗维持、跨线及后续再挑战治疗的相关文献。该药在一线治疗后维持治疗的地位争议较大，目前缺乏Ⅲ期前瞻性临床研究，长期使用西妥昔单抗导致的耐药性问题不容忽视。一线治疗进展后跨线治疗方面的研究有限，仍需进一步验证。而该药在一线含西妥昔单抗方案治疗后三线再挑战治疗中表现出较好的临床疗效，相比长期使用西妥昔单抗（比如维持治疗），再挑战治疗策略可能避免因药物选择出现的肿瘤细胞突变及耐药。研究者认识到西妥昔单抗初始治疗有效、再次治疗间隔时间较长或动态检测RAS基因野生型的患者可能为后续治疗的优势人群，建立精准的优势人群筛选模型是未来的研究方向之一。虽然这一治疗策略目前未被视为常规手段，但随着新证据的出现和治疗优势人群筛选更加精准化，该策略可为合适的晚期患者争取更多治疗机会，并优化治疗策略和延长治疗的连续性，带来更多的生存获益。

[参 考 文 献]

- [1] 郑寿荣, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [2] STINTZING S, MODEST D P, 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 KRAS wild-type subgroup of this

- randomised open-label phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): 1426–1434.
- [3] KHATTAK M A, MARTIN H, DAVIDSON A, et al. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials [J] . *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(2): 81–90.
- [4] GOLDBERG R, MONTAGUT C, WAINBERG Z, et al. Optimising the use of cetuximab in the continuum of care for patients with metastatic colorectal cancer [J] . *ESMO Open*, 2018, 3(4): e000353.
- [5] SIRAVEGNA G, MUSSOLIN B, BUSCARINO M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients [J] . *Nat Med*, 2015, 21(7): 795–801.
- [6] VAN EMBURGH B O, ARENA S, SIRAVEGNA G, et al. Acquired *KRAS* or *EGFR* mutations and duration of response to EGFR blockade in colorectal cancer [J] . *Nat Commun*, 2016, 7: 13665.
- [7] BACHET J B, BOUCHE O, TAIEB J, et al. *KRAS* mutations concordance in circulating tumor DNA (ctDNA) and tissue in metastatic colorectal cancer (mCRC): KRASANC, an AGEO prospective multicenter study [J] . *J Clin Oncol*, 2017, 35: Abstract 11509.
- [8] VOGELSTEIN B, KINZLER K W. Digital PCR [J] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(16): 9236–9241.
- [9] LANMAN R B, MORTIMER S A, ZILL O A, et al. Analytical and clinical validation of a digital sequencing panel for quantitative, highly accurate evaluation of cell-free circulating tumor DNA [J] . *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140712.
- [10] DRESSMAN D, YAN H, TRAVERSO G, et al. Transforming single DNA molecules into fluorescent magnetic particles for detection and enumeration of genetic variations [J] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(15): 8817–8822.
- [11] LIU Q, SOMMER S S. Pyrophosphorolysis-activated polymerization (PAP): application to allele-specific amplification [J] . *BioTechniques*, 2000, 29(5): 1072–1076.
- [12] NEWMAN A M, BRATMAN S V, TO J, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage [J] . *Nat Med*, 2014, 20(5): 548–554.
- [13] SCHMIEGEL W, SCOTT R J, DOOLE S, et al. Blood-based detection of *KRAS* mutations to guide anti-EGFR therapy in colorectal cancer patients: concordance of results from circulating tumor DNA and tissue-based *KRAS* testing [J] . *Mol Oncol*, 2017, 11(2): 208–219.
- [14] VIDAL J, MUINELO L, DALMASES A, et al. Plasma ctDNA *KRAS* mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients [J] . *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1325–1332.
- [15] VAN CUTSEM E, CERVANTES A, ADAM R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer [J] . *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1386–1422.
- [16] KAVURI S M, JAIN N, GALIMI F, et al. *HER2* activating mutations are targets for colorectal cancer treatment [J] . *Cancer Discov*, 2015, 5(8): 832–841.
- [17] SARTORE-BIANCHI A, SIENA S, TONINI G, et al. Overcoming dynamic molecular heterogeneity in metastatic colorectal cancer: multikinase inhibition with regorafenib and the case of rechallenge with anti-EGFR [J] . *Cancer Treat Rev*, 2016, 51: 54–62.
- [18] PUGH S, THIEBAUT R, BRIDGEWATER J, et al. Association between miR-31-3p expression and cetuximab efficacy in patients with *KRAS* wild-type metastatic colorectal cancer: a post-hoc analysis of the New EPOC trial [J] . *Oncotarget*, 2017, 8(55): 93856–93866.
- [19] SUNAKAWA Y, YANG D, MORAN M, et al. Combined assessment of EGFR-related molecules to predict outcome of 1st-line cetuximab containing chemotherapy for metastatic colorectal cancer [J] . *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(7): 751–759.
- [20] MIZUKAMI T, TOGASHI Y, NARUKI S, et al. Significance of *FGF9* gene in resistance to anti-EGFR therapies targeting colorectal cancer: a subset of colorectal cancer patients with *FGF9* upregulation may be resistant to anti-EGFR therapies [J] . *Mol Carcinog*, 2017, 56(1): 106–117.
- [21] WASAN H, MEADE A M, ADAMS R, et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with *KRAS* wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 631–639.
- [22] ARANDA E, GARCIA-ALFONSO P, BENAVIDES M, et al. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: phase II randomized MACRO2 TTD study [J] . *Eur J Cancer*, 2018, 101: 263–272.
- [23] CHIARA C, CARLOTTA A, SARA L, et al. Activity and safety of cetuximab plus modified FOLFOXIRI followed by maintenance with cetuximab or bevacizumab for *KRAS* and *BRAF* wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2 clinical trial [J] . *JAMA Oncol*, 2018, 4(4): 529–536.
- [24] PIETRANTONIO F, MORANO F, CORALLO S, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab or single-agent panitumumab as maintenance therapy in patient with *RAS* wild-type metastatic colorectal cancer(mCRC): the VALENTINO study [R] . Chicago: ASCO, 2018.
- [25] FENG Q, WEI Y, REN L, et al. Efficacy of continued cetuximab for unresectable metastatic colorectal cancer after disease progression during first-line cetuximab-based chemotherapy: a retrospective cohort study [J] . *Oncotarget*, 2016, 7(10): 11380–11396.
- [26] CIARDIELLO F, NORMANNO N, MARTINELLI E, et al. Cetuximab beyond progression in *KRAS* wild type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): the CAPRI-GOIM randomized phase II study of FOLFOX versus FOLFOX plus

- cetuximab [J] . *Ann Oncol*, 2015, 26(4): iv120-iv121.
- [27] TONINI G, IMPERATORI M, VINCENZI B, et al. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer [J] . *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32: 92.
- [28] PARSEGHIAN C M, LOREE J M, MORRIS V K, et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR-challenge [J] . *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 243-249.
- [29] MISALE S, DI NICOLANTONIO F, SARTORE-BIAANCHI A, et al. Resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer: from heterogeneity to convergent evolution [J] . *Cancer Discov*, 2014, 4(11): 1269-1280.
- [30] BARDELLI A, SIENA S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1254-1261.
- [31] OGINO S, LOCHHEAD P, GIOVANNUCCI E, et al. Discovery of colorectal cancer *PIK3CA* mutation as potential predictive biomarker: power and promise of molecular pathological epidemiology [J] . *Oncogene*, 2014, 33(23): 2949-2955.
- [32] KARAPETIS C S, JONKER D, DANESHMAND M, et al. *PIK3CA*, *BRAF*, and *PTEN* status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer—results from NCIC CTG/AGITG CO.17 [J] . *Clin Cancer Res*, 2014, 20(3): 744-753.
- [33] SANTINI D, VINCENZI B, ADDEO R, et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? [J] . *Ann Oncol*, 2012, 23(9): 2313-2318.
- [34] ROSSINI D, SANTINI D, CREMOLINI C, et al. Rechallenge with cetuximab+irinotecan in 3rd-line in *KRAS* and *BRAF* wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with acquired resistance to 1st-line cetuximab+irinotecan: the phase II CRICKET study by GONO [J] . *Ann Oncol*, 2017, 28(3): III 1-III 12.
- [35] LIU X, GEORGE G C, TSIMBERIDOU A M, et al. Retreatment with anti-EGFR based therapies in metastatic colorectal cancer: impact of intervening time interval and prior anti-EGFR response [J] . *BMC Cancer*, 2015, 15: 713.
- [36] CREMOLINI C, ROSSINI D, DELL'AQUILA E, et al. Rechallenge for patients with *KRAS* 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.
- [37] MA J, YANG Q L, LING Y. Rechallenge and maintenance therapy using cetuximab and chemotherapy administered to a patient with metastatic colorectal cancer [J] . *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 132.
- [38] HATA A, KATAKAMI N, KITAJIMA N. Successful cetuximab therapy after failure of panitumumab rechallenge in a patient with metastatic colorectal cancer: restoration of drug sensitivity after anti-EGFR monoclonal antibody-free interval [J] . *J Gastrointest Cancer*, 2014, 45(4): 506-507.
- [39] BOUCHAHDA M, KARABOUE A, SAFFROY R, et al. Acquired *KRAS* mutations during progression of colorectal cancer metastases: possible implications for therapy and prognosis [J] . *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(3): 605-609.

(收稿日期: 2019-05-24 修回日期: 2019-06-26)