·论 著·

基于循环肿瘤DNA的治疗决策在含西妥昔单抗一线方案治疗失败的转移性结直肠癌患者中的应用：一项前瞻性、Ⅱ期临床研究

邹建玲[1]，杨文涛[2]，李文桦[1]，常瑾嘉[1]，郭伟剑[1]，陈治宇[1]

1. 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
2. 复旦大学附属肿瘤医院大肠外Ⅰ科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

［摘要］ **背景与目的：**转移性结直肠癌（metastatic colorectal cancer，mCRC）患者在接受以西妥昔单抗为基础的一线治疗后，其肿瘤基因特征可能发生动态演变，影响后续治疗策略。本研究旨在前瞻性评估基于循环肿瘤DNA（circulating tumour DNA，ctDNA）分子分型指导的二线靶向治疗在mCRC患者中的疗效。**方法：**本项前瞻性Ⅱ期临床研究于2021年4月8日—2022年12月11日在复旦大学附属肿瘤医院纳入经一线含西妥昔单抗方案治疗后出现疾病进展或不耐受的mCRC患者。采用ctDNA检测（重点分析*RAS/BRAF*突变状态、*HER2*扩增等关键分子标志物）指导个体化二线靶向治疗方案的选择。主要终点为客观缓解率（objective response rate，ORR）；次要终点包括疾病控制率（disease control rate，DCR）、无进展生存期（progression-free survival，PFS）、总生存期（overall survival，OS）及安全性。**结果：**本研究共纳入24例患者。其中男性占50%，中位年龄57岁。ctDNA检出*KRAS*突变为12.5%（3/24），未检出*BRAF*突变；*HER2*基因扩增率为4.2%（1/24）。符合方案集显示：ORR为45.8%（11/24），DCR为87.5%（21/24）；中位PFS为10.2个月，中位OS为24.9个月。针对一线治疗后*RAS/BRAF*仍为野生型的患者亚组（*n*=19）：接受贝伐珠单抗为基础二线治疗者（*n*=10）的ORR为40.0%，DCR为90.0%；接受西妥昔单抗跨线继续使用的患者（*n*=9）的ORR为44.4%，DCR为77.8%。贝伐珠单抗组与西妥昔单抗组的中位PFS分别为12.6个月和7.4个月（*P*=0.854），中位OS分别为27.1个月和19.9个月（*P*=0.417）。所有患者均未发生4级或5级治疗相关不良事件。**结论：**ctDNA可作为指导mCRC患者二线治疗决策的潜在生物标志物。对于一线西妥昔单抗治疗后*RAS/BRAF*持续为野生型的患者，相较于西妥昔单抗再应用，基于贝伐珠单抗的二线治疗在数值上显示更优的PFS和OS趋势，但差异并无统计学上的显著性意义，需在更大样本量的随机对照研究中进一步验证。

［关键词］ 转移性结直肠癌；循环肿瘤DNA；二线治疗；贝伐珠单抗；西妥昔单抗

中图分类号：R735.3 **文献标志码：**A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.10.004

基金项目：上海市科学技术重大专项（19411970800）。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

伦理批件：2101230-16。

知情同意：已获得。

IIT备案：MR-31-26-078524。

引用本文：邹建玲, 杨文涛, 李文桦, 等. 基于循环肿瘤DNA的治疗决策在含西妥昔单抗一线方案治疗失败的转移性结直肠癌患者中的应用：一项前瞻性、Ⅱ期临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(10): 1014-1025.

CC协议：CC BY-NC-ND 4.0。

Funding: Shanghai Municipal Science and Technology Major Project (19411970800).

Conflicts of interest: All authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: 2101230-16.

Informed consent: Acquired.

IIT registration: MR-31-26-078524.

Cite this article: ZOU J L, YANG W T,LI W H et al. Circulating tumour DNA-guided second-line targeted therapy for patients with metastatic colorectal cancer after failure of first-line cetuximab-based treatment: A prospective, phase Ⅱ trial[J]. Chin Oncol, 2026, 36(10): 1014-1025.

CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

Circulating tumour DNA-guided second-line targeted therapy for patients with metastatic colorectal cancer after failure of first-line cetuximab-based treatment: A prospective, phase Ⅱ trial ZOU Jianling[1], YANG Wentao[2], LI Wenhua[1], CHANG Jinjia[1], GUO Weijian[1], CHEN Zhiyu[1] (1. Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Colorectal Surgery Ⅰ, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of

Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)
Correspondence to: CHEN Zhiyu E-mail: chanhj75@aliyun.com

[**Abstract**] **Background and purpose:** The genetic profile of metastatic colorectal cancer (mCRC) can dynamically change after treatment with cetuximab. This study prospectively evaluated the efficacy of second-line targeted therapies according to the molecular characteristics of circulating tumour DNA (ctDNA) in mCRC patients. **Methods:** This phase Ⅱ trial included mCRC patients who failed after cetuximab-based first-line treatment in Fudan University Shanghai Cancer Center between April 8, 2021, and December 11, 2022. CtDNA analysis was performed to guide second-line targeted therapies. The primary endpoint was the objective response rate (ORR). Secondary endpoints included disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), as well as safety and tolerability. **Results:** 24 patients were enrolled; 50% were males, and the median age was 57 years. *KRAS* mutations were present in 12.5% of patients, whereas *BRAF* mutations were not detected. *HER2* amplification occurred in 4.2% of the patients. The ORR for all patients was 45.8%, and the DCR was 87.5%. The median PFS was 10.2 months, and the median OS was 24.9 months. For *RAS/BRAF* wild-type patients who received bevacizumab, the ORR was 40.0%, and the DCR was 90.0%. For those receiving cetuximab, the ORR was 44.4%, and the DCR was 77.8%. The median PFS was 12.6 months and 7.4 months for patients who received bevacizumab or cetuximab, respectively (P=0.854). The median OS was 27.1 months and 19.9 months for the bevacizumab and cetuximab groups, respectively (P=0.417). In addition, no grade 4 or 5 treatment-related adverse events were reported. **Conclusion:** CtDNA is a promising biomarker for guiding second-line treatment decisions in mCRC patients. In patients who remained *RAS/BRAF* wild-type after first-line cetuximab, second-line bevacizumab-based therapy showed numerically superior trends in both PFS and OS compared with cetuximab rechallenge; however, the differences were not statistically significant. These findings warrant further validation in a larger, randomized controlled trial.

[**Key words**] Metastatic colorectal cancer; Circulating tumour DNA; Second-line therapy; Bevacizumab; Cetuximab

西妥昔单抗联合化疗可显著改善*RAS/BRAF*全野生型转移性结直肠癌（metastatic colorectal cancer，mCRC）患者的疗效与预后，因此被确立为标准一线治疗方案[1]。然而，尽管初始治疗有效，绝大多数患者在一线治疗开始后12个月内会出现疾病进展，需启动二线治疗[2-4]。目前，针对*RAS/BRAF*野生型mCRC的最佳二线治疗策略尚不明确，部分原因在于缺乏头对头的随机对照试验[1]。临床实践中，常经验性地将表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）单抗换用抗血管生成药物，以规避可能的耐药问题。

新一代测序技术已揭示多种抗EGFR治疗的耐药机制，包括预先存在的*RAS/BRAF*突变克隆[5]、*KRAS*细胞外结构域截短、*HER2*基因（*ERBB2*）扩增等[6-7]。值得注意的是，这些分子异常在EGFR单抗耐药后常共存[8-9]，且可能随时间动态演变。目前针对这些基因异常的靶向策略［如抗人表皮生长因子受体-2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）的抗体药物偶联物、BRAF抑制剂联合EGFR抑制剂等］虽在部分患者中显示出疗效[10-17]，但其治疗决策主要基于初始诊断时肿瘤组织活检的基因分型。然而，初始组织学特征未必能准确地反映耐药后的真实基因图谱；而且由于再活检的侵入性高、操作难度大，临床上难以常规进行再次活检。

液体活检技术的出现为这一困境提供了解决方案。循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）是转移性癌症患者外周血中源自肿瘤细胞的游离DNA片段[18]，仅需简单抽血即可实现实时、动态的基因分析[8]。研究[19]显示，在结直肠癌中ctDNA检测与组织样本的基因突变一致性可达93%；ctDNA水平变化与肿瘤治疗反应显著相关，其敏感性有时甚至优于传统影像学及癌胚抗原[20]。此外，ctDNA在监测结直肠癌术后微小残留病灶及指导辅助治疗策略方面也具有重要价值[21-22]。利用二代测序（next-generation sequencing，NGS）平台进行连续ctDNA分析，可深化对晚期癌症分子特征的理解，并为治疗方案的动态调整提供依据[23]。尽管如此，在mCRC一线含西妥昔单抗方案治疗失败后，基于ctDNA指导的个体化治疗策略是否可行且有效，目前尚缺乏前瞻性临床研究证据[24]。

为此，本研究设计并开展了CREAFOROM-001研究，旨在前瞻性评估基于ctDNA分子分型指导的二线个体化靶向治疗，在经西妥昔单抗一线治疗失败后的*RAS/BRAF*全野生型mCRC患者中的临床价值。

1 资料和方法

1.1 研究设计与参与者

本研究为一项前瞻性、开放性、单臂Ⅱ期临床试验。纳入标准：① 经组织学确诊为mCRC；

② 初诊时肿瘤组织检测确认为*RAS*及*BRAF*^{V600E}均为野生型；③ 接受含西妥昔单抗的一线治疗后，出现影像学证实的疾病进展（RECIST 1.1版）或无法耐受的毒性反应；④ 美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）体能状态评分0～2分；⑤ 预期生存期＞3个月；⑥ 至少存在一处可测量病灶［实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，RECIST）1.1版］。主要排除标准：伴有显著颅内高压或神经精神症状的脑转移；合并活动性其他恶性肿瘤；存在可能干扰研究进程或影响疗效评估的临床相关合并症。

2021年4月8日—2022年12月11日，在复旦大学附属肿瘤医院纳入经一线含西妥昔单抗方案治疗后出现疾病进展或不耐受的mCRC患者。所有入组患者均于二线治疗前接受ctDNA的NGS检测，并依据基因分型结果制订个体化治疗方案（图1）。

1.2　研究流程

入组患者在启动二线治疗前，采用与既往研究相同的方法[20]，使用NGS方法检测65个肿瘤相关的基因组合，并对血浆ctDNA进行基因分型（重点分析*RAS*、*BRAF*^{V600E}及*HER2*基因状态）。ctDNA检测的周转时间（turnaround time，TAT）定义为从采血至获得可供临床解读的测序报告的时间。依据ctDNA检测结果，治疗方案分配如下4组（图1）：

① A组（*HER2*扩增）：曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗、拉帕替尼或吡咯替尼；② B组（*BRAF*^{V600E}突变）：维莫非尼联合西妥昔单抗及伊立替康；③ C组（*KRAS/NRAS*突变）：贝伐珠单抗联合化疗（FOLFOX、XELOX、FOLFIRI、mXEIRI或伊立替康单药）；④ D组（无上述任何异常）：研究者根据受试者的原发灶部位、原发灶手术切除史及肝转移情况进行分层，并结合患者意愿，将其分配至继续使用西妥昔单抗（D组）或换用贝伐珠单抗（C组）联合上述化疗方案。

研究终点：主要终点为客观缓解率（objective response rate，ORR），即确认完全缓解（complete response，CR）或部分缓解（partial response，PR）的患者百分比。次要终点包括：疾病控制率（disease control rate，DCR）、无进展生存期（progression-free survival，PFS）、总生存期（overall survival，OS）以及安全性/耐受性。其中DCR定义为达到CR或PR或疾病稳定（stable disease，SD）的患者比例之和，PFS定义为自首次治疗至疾病进展或死亡的时间，OS定义为自首次治疗至患者死亡的时间。肿瘤影像学评估（CT或MRI）依据RECIST 1.1版进行，不良事件依据CTCAE 5.0版分级。

1.3　数据处理与分析

作为标准治疗的一部分，在基线期及治疗期间每6~8周采集一次外周血样本（5~10 mL）。血浆分离后保存于−80 ℃直至提取。使用QIAamp循环核酸试剂盒（Qiagen）提取ctDNA，Qubit dsDNA HS试剂盒（Thermo Fisher）定量。取20~60 ng ctDNA进行末端修复、加A尾、连接接头、PCR扩增及纯化。文库浓度与片段大小分别经Qubit 3.0和LabChip GX Touch（PerkinElmer）验证。将带索引文库与覆盖65个肿瘤相关基因的定制探针（5'端生物素标记，120 bp，IDT）杂交，内含子重复元件除外。使用xGen®杂交与洗涤试剂盒（IDT）进行富集：500 ng带索引文库（总DNA 2 μg）与Cot-1 DNA、阻断剂混合后干燥，经95 ℃变性10 min，65 ℃杂交过夜。富集文库经定量和质量评估后，于Illumina NovaSeq 6000平台进行100 bp双端测序。原始平均测序深度>30 000×，经独特分子标识符共识校正后有效深度>10 000×。原始数据使用Burrows-Wheeler Aligner比对至hg19。通过双端独特分子标识符（UMI）生成双链共识序列。采用基于二项式检验的基因座特异性模型检测变异，并根据支持读段数、链偏向性、碱基质量及比对质量进行过滤。针对短串联重复序列区域优化了InDel识别。计算变异等位基因频率（VAF）=突变型ctDNA分子数/总cfDNA分子数。热点SNV的检测限约为0.1% VAF（有效测序深度充足时），VAF≥0.1%判定为体细胞突变。SNV和indel通过Annovar注释dbSNP（v138）、千人基因组、ESP6500，排除群体等位基因频率>0.015的变异以控制种系污染。拷贝数变异（CNV）的鉴定方法同既往[25]。质控标准包括最低测序深度、UMI共识读段、无显著链偏向性及位点特异性置信度；未通过质控的样本予以排除，并排除ctDNA检测失败的患者后重新分析。

1.4　统计学处理

采用Fleming单阶段设计评估治疗的抗肿瘤活性。根据既往二线治疗研究[26]，零假设应答率设为20%，备择假设为45%（预期有临床意义

的改善）。单侧显著性水平α=0.05，检验效能80%，计算需19例患者；考虑20%脱落率，最终纳入24例。若出现≥8例客观缓解，则拒绝零假设。样本量计算使用PASS 15.0.5。本研究采用符合方案集（Per-Protocol Set，PPS）进行分析，PPS定义为完成预定疗程且有疗效评估的患者。连续变量以中位数（范围）描述，分类变量以频数（%）描述。组间比较中，数值变量采用Wilcoxon-Mann-Whitney检验，分类变量采用Fisher精确检验。生存分析采用Kaplan-Meier法，估计中位生存时间及其95% CI。针对缺失数据，本研究采用完整病例分析，即排除任何主要变量存在缺失的病例。此外，为验证结果的稳健性，本研究进行了敏感性分析，在排除不符合纳入标准的患者后重新评估主要结局指标。主要终点ORR采用点估计及双侧95% CI进行描述，并按照预设的单侧显著性水平0.05进行假设检验。其他统计比较均采用双侧检验，P<0.05为差异有统计学意义。统计分析使用SPSS 21.0和GraphPad Prism 10.4.1。

2 结　果

2.1 患者特征

2021年4月8日—2022年12月11日，共筛查26例一线西妥昔单抗治疗后进展的*RAS/BRAF*野生型mCRC患者，最终入组24例mCRC患者（图1）。人口学及临床病理学特征见表1。患者中位年龄57岁（36~75岁），男性和女性各12例。原发肿瘤位于直肠者占62.5%（15/24），接受原发灶切除术者占70.8%（17/24）。存在多发性转移灶者占75%（18/24），单发转移灶者占25%（6/24）。肝转移占79.2%（19/24），肺转移占54.2%（13/24），腹膜转移占8.3%（2/24），远处淋巴结转移占37.5%（9/24）。中位血清LDH为305 U/L（157~1 134 U/L），中位CEA为65.3 ng/mL（2.86~608.0 ng/mL），中位CA19-9为30 U/mL（2.0~1 000.0 U/mL）。58.3%（14/24）的患者接受贝伐珠单抗联合化疗，37.5%（9/24）的患者接受西妥昔单抗联合化疗，4.2%（1/24）的患者接受曲妥珠单抗联合吡咯替尼治疗。本队列未检测到*BRAF*^{V600E}突变，故无患者接受B组方案。中位ctDNA检测TAT为17 d（范围：7~48 d）。

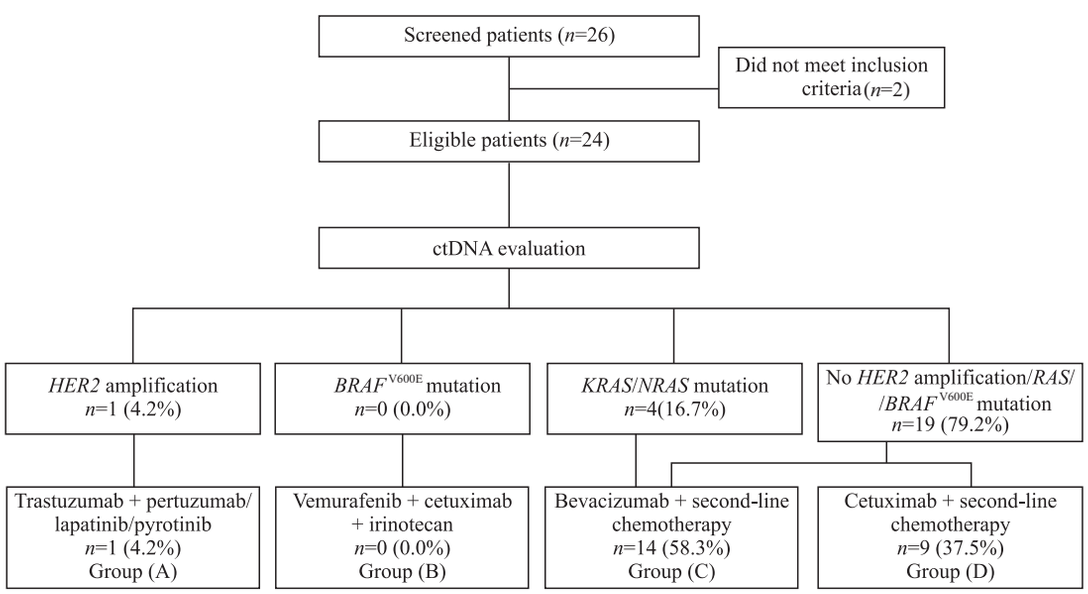


图1　参与者招募和研究分组

Fig. 1　Summary of the participant enrolment and study groups

Group A: Patients with *HER2* amplification treated with anti-HER2 therapy; Group B: Patients with *BRAF*^{V600E} mutations who were treated with a combination of vemurafenib, cetuximab, and irinotecan; Group C: Patients with *KRAS/NRAS* mutations who were treated with bevacizumab-based second-line therapy; or patients without *RAS/BRAF*^{V600E} mutations and *HER2* amplification who were also treated with bevacizumab-based second-line therapy; Group D: patients without *RAS/BRAF*^{V600E} mutations and *HER2* amplification who were treated with continuous cetuximab-based second-line therapy; ctDNA: Circulating tumour DNA.

2.2 基线时的突变谱

二线治疗前采集24例入组患者血浆样本，提取ctDNA，采用NGS方法对65个基因组合进行检测，评估突变、拷贝数变异（copy number variation，CNV）及基因融合。基线突变谱及相应临床病理学特征见图2。靶向捕获测序在21例患者中检出42种基因变异，包括错义突变、移码突变、无义突变、CNV及剪接突变，总体阳性检

表1　研究参与者的基线人口统计学和临床特征（*n*=24）

Tab. 1　Baseline demographic and clinical characteristics of the study participants (*n*=24)

Characteristics	*n* (%)
Age (median and range)/year	57 (36-75)
<60	14 (58.3)
≥60	10(41.7)
Gender	
Male	12 (50.0)
Female	12 (50.0)
Anatomical site	
Left colon*	9 (37.5)
Rectum	15 (62.5)
Primary tumour resection	
Yes	17 (70.8)
No	7 (29.2)
Differentiation	
Well	1 (4.2)
Moderate	13 (54.2)
Poor	4 (16.7)
Unknown	6 (25.0)
Metastatic sites involved	
≤1	6 (25.0)
>1	18 (75.0)
Metastatic site	
Liver	19 (79.2)
Lung	13 (54.2)
Peritoneum	2 (8.3)
Distant lymph node	9 (37.5)
Bone	7 (29.2)
Serum LDH level (median and range)/(U·L^{-1})	305(157.0-1134.0)
<305	12 (50.0)
≥305	12 (50.0)
Serum CEA level (median and range)/(ng·mL^{-1})	65.3 (2.86-608.0)
<5.4	3 (12.5)
≥5.4	21 (87.5)
Serum CA19-9 level (median and range)/(U·mL^{-1})	30 (2.0-1 000.0)
<30	13(54.2)
≥30	11 (45.8)
Targeted agent	
Bevacizumab	14 (58.3)
Cetuximab	9 (37.5)
Trastuzumab+pyrotinib	1 (4.2)
Combined chemotherapy△	
FOLFIRI	19 (79.2)
FOLFOX	2 (8.3)
Irinotecan	1 (4.2)
5-FU+LV	1 (4.2)
None▲	1 (4.2)

*: Located in the splenic flexure, descending colon and sigmoid colon; △: No patient treated with XELOX or mXEIRI; ▲: One patient with *HER2* amplification who was treated with trastuzumab+pyrotinib.

出率为87.5%（21/24）。*TP53*为最常见突变基因（87.5%，21/24），其次为*APC*（83.3%，20/24）。*KRAS*突变12.5%（3/24），*NRAS*突变4.2%（1/24），未检出*BRAF*突变。1例患者（4.2%）存在*HER2*基因扩增，该患者因一线治疗前肿瘤组织样本不足，未行*HER2*相关的基因检测。此外2例患者存在*ERBB2*突变。*KRAS*突变均位于经典热点：患者1为*KRAS* p.G12V（VAF 0.7%），患者14为*KRAS* p.A146V（VAF 74.7%），患者22为*KRAS* p.G12D（VAF 0.14%）。另在患者19中检出*NRAS*热点突变p.Q61L（VAF 0.41%）。部分患者还观察到VAF <0.5%的低频*RAS*热点突变，作为探索性分子标志物被记录。

2.3　抗肿瘤活性

截至2024年8月9日，中位随访时间为31.4个月（95% CI: 22.3~40.5个月）。在24例患者中，11例（45.8%）达PR，10例（41.7%）达SD，3例（12.5%）出现PD（表2）。总体ORR为45.8%（95% CI: 25.8%~66.9%），DCR为87.5%（95% CI: 67.6%~97.3%）。根据Fleming设计，若出现≥8例客观缓解，则拒绝零假设；本研究实际观察到11例PR，已满足拒绝零假设的条件，主要终点达到统计学标准。基于治疗方案进行分析：接受贝伐珠单抗治疗的14例患者中，42.9%（6例）达PR，50.0%（7例）达SD，7.1%（1例）出现PD；接受西妥昔单抗治疗的9例患者中，44.4%（4例）达PR，33.3%（3例）为SD，22.2%（2例）出现PD；接受曲妥珠单抗联合吡咯替尼治疗的1例患者亦获得PR。

所有患者的中位PFS为10.2个月（95% CI: 6.4~14.0个月；图3A）。中位OS为24.9个月（95% CI: 16.9~32.9个月；图3B）。

2.4　探索性亚组分析：*RAS/BRAF*持续野生型患者的疗效比较

为评估ctDNA检测的临床必要性，并探讨对于持续维持*RAS/BRAF*^{V600E}野生型基因型的患者，在一线抗EGFR治疗出现疾病进展后是否需要调整靶向治疗方案，本研究排除了4例出现继发性*KRAS*或*NRAS*突变的患者。其余19例患者的基线及临床病理学特征总结于表3。接受贝伐珠单抗治疗的10例患者中，40.0%（4例）的患者达PR，50.0%（5例）达SD，10.0%（1例）出现PD。ORR为40.0%（95% CI: 12.2%~73.8%），DCR为90.0%（95% CI: 55.5%~99.7%）。接受西妥昔单抗治疗的9例患者中，44.4%（4例）达PR，33.3%（3例）达SD，22.2%（2例）出现

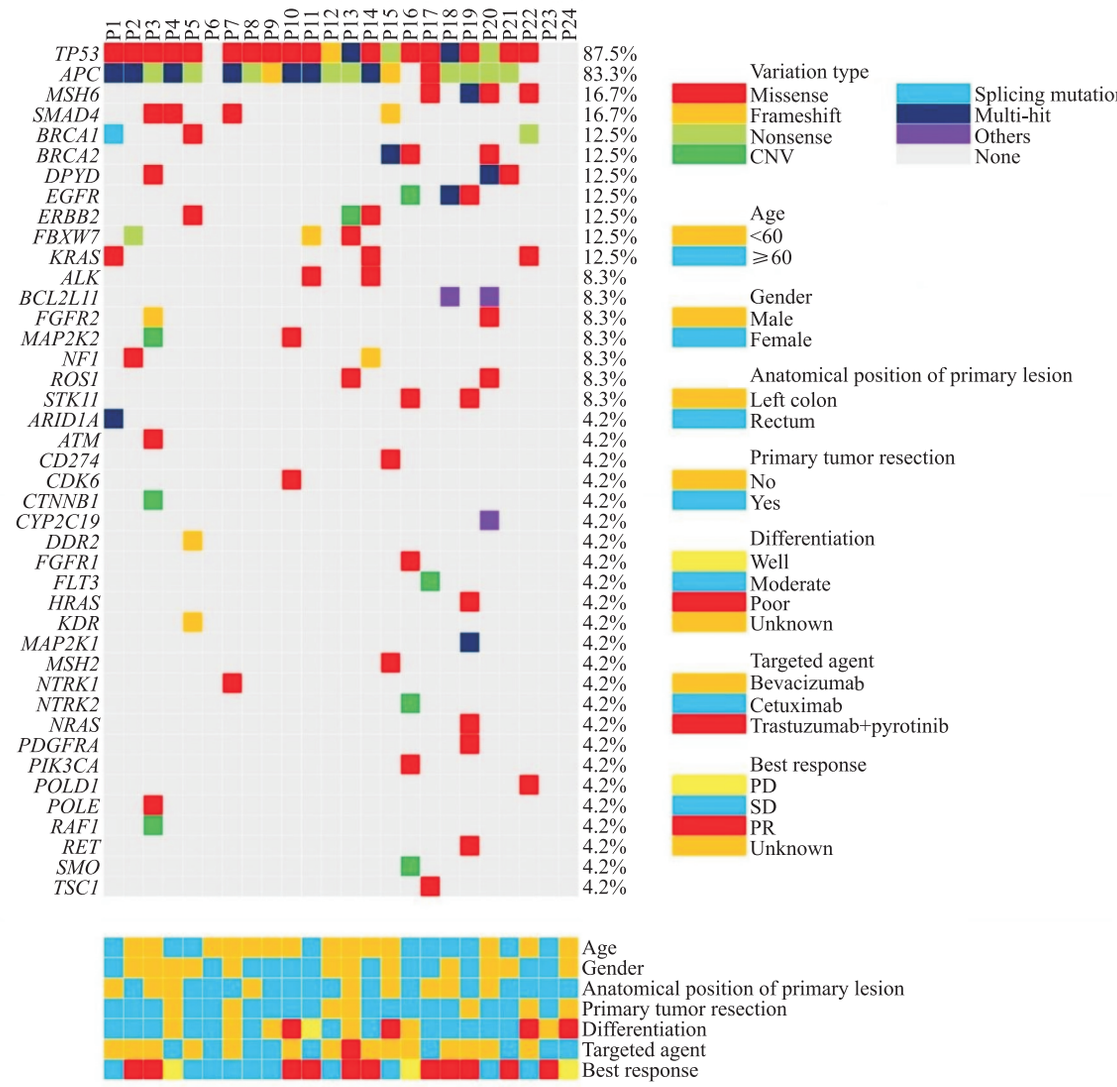


图 2　二线治疗前的基因组图谱

Fig. 2　Genomic profiles before second-line treatment

Landscape of high-frequency genomic alterations detected in 24 metastatic colorectal cancer patients prior to second-line treatment using a 65-gene ctDNA panel. Variant types and clinical parameters, including age, gender, tumor anatomical location, and other relevant factors, are also presented. Among them, the colon refers to the left half of the colon.

表 2　患者疗效数据

Tab. 2　Patients response data

Type of response	All patients (*n*=24)	Patients with continuous *RAS/BRAF*^{V600E} wild type and HER2 negative	
		Bevacizumab (*n*=10)	Cetuximab (*n*=9)
Complete response *n* (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial response *n* (%)	11 (45.8)	4 (40.0)	4 (44.4)
Stable disease *n* (%)	10 (41.7)	5 (50.0)	3 (33.3)
Progressive disease *n* (%)	3 (12.5)	1 (10.0)	2 (22.2)
ORR* (95% CI)	45.8% (25.8%-66.9%)	40.0% (12.2%-73.8%)	44.4% (13.7%-78.8%)
DCR# (95% CI)	87.5% (67.6%-97.3%)	90.0% (55.5%-99.7%)	77.8% (40.0%-97.2%)

*: Complete response or partial response. #: Complete response, partial response, or stable disease.

PD。ORR 为 44.4%（95% CI: 13.7%~78.8%），DCR 为 77.8%（95% CI: 40.0%~97.2%）（表 2）。生存分析显示（图 4A）：贝伐珠单抗组的中位 PFS 为 12.6 个月（95% CI: 9.7~15.5 个月），西妥昔单抗组为 7.4 个月（95% CI: 0.0~15.0 个月），组间差异无统计学意义（*P*=0.854）。在中位 OS 方面，贝伐珠单抗组为 27.1 个月（95% CI: 15.1~39.1 个月），西妥昔单抗组为 19.9 个月（95% CI: 14.3~25.5 个月），差异亦无统计学意义（*P*=0.417，图 4B）。

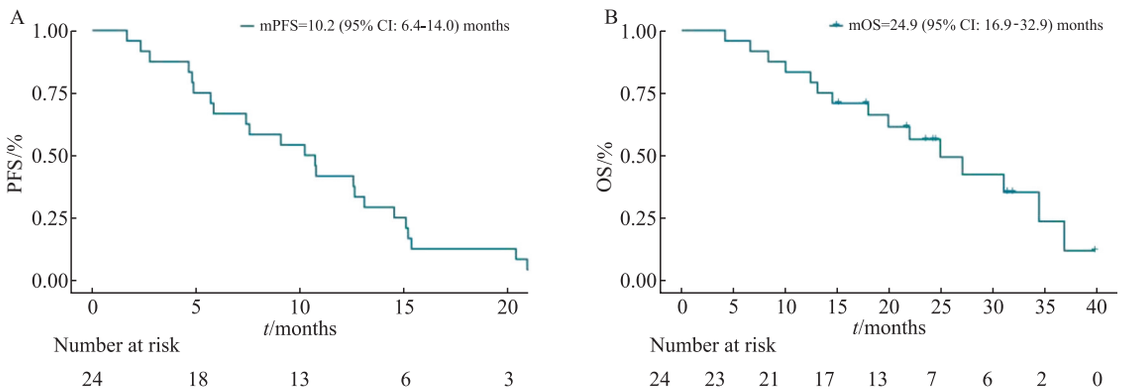


图 3　所有参与者的无进展生存期和总生存期

Fig. 3　Progression-free survival and overall survival of all participants

A: Progression-free survival of all patients; B: Overall survival of all patients.

2.5　二线治疗期间突变谱动态变化

ctDNA中检测到的基因变异在治疗缓解期减少，在疾病进展期则有所增加。主要变化基因及其在各时期（基线、缓解期、进展期）的检出比例如下：*TP53*（88.9%、44.4%、66.7%）、*APC*（77.8%、11.1%、55.6%）、*BRCA1*（33.3%、11.1%、11.1%）、*KRAS*（33.3%、0%、22.2%）、*ERBB2*（22.2%、11.1%、22.2%）以及*MAP2K2*（22.2%、0%、11.1%）。上述结果表明，ctDNA动态监测具有预测治疗效果的潜在应用价值（图5）。

2.6　典型病例分析

为进一步评估ctDNA基因突变谱与临床参数之间的一致性，本文选取一例代表性患者（患者14）进行详细分析（图6）。该患者原发灶为直肠肿瘤，同时伴有肝转移。一线治疗采用西妥昔单抗联合FOLFOX方案，获得PR，PFS为14.2个月。疾病进展后，ctDNA检测发现*KRAS* p.A146V突变。随后接受贝伐珠单抗联合FOLFIRI方案作为二线治疗，PFS为10.2个月，OS达24.9个月。治疗期间，患者共接受4次MRI评估、ctDNA检测及肿瘤抗原生物标志物检测。图6A展示了肝脏靶病灶的动态变化：治疗2.7个月后达PR，并持续至第7.9个月，随后于第10.2个月复查时出现PD。图6B显示了治疗过程中肿瘤负荷、癌胚抗原水平及关键基因突变的动态演变。基线时，患者存在*KRAS* p.A146V（VAF 74.7%）、*APC* p. Q1429X（41.7%）、*TP53* p. H179L（86.3%）及*ERBB2* p.S310F（82.7%）突变。达到PR时（第2.7个月），上述突变的VAF均显著下降：*KRAS* p.A146V（0%）、*APC* p.Q1429X（0%）、*TP53* p.H179L（0.9%）、*ERBB2* p.S310F（0.9%）。至第7.9个月时，VAF略有回升：*KRAS* p. A146V（4.1%）、*APC* p. Q1429X（2.9%）、*TP53* p.H179L（4.8%）、*ERBB2* p.S310F（4.7%）。至第10.2个月出现PD时，上述突变的VAF持续增加：*KRAS* p.A146V（10.2%）、*APC* p.Q1429X（3.1%）、*TP53* p.H179L（5.5%）、*ERBB2* p.S310F（5%）。值得注意的是，这些关键突变VAF下降至极低水平的时间点（2.7个月），较MRI及传统肿瘤标志物（如癌胚抗原）所显示的客观变化（7.9个月）提前了近5个月。该结果支持ctDNA用于评估晚期结直肠癌治疗疗效。

2.7　安全性

治疗相关不良事件的详细情况见补充表2。在安全性队列的24例患者中，23例（95.8%）在二线治疗期间至少发生一次不良事件。最常见的不良事件包括贫血（70.8%，17/24）、中性粒细胞减少症（70.8%，17/24）和疲劳（66.7%，16/24）。3级不良事件包括中性粒细胞减少症和血胆红素升高，发生率均为8.3%（各2/24）。按治疗分组分析：贝伐珠单抗组14例患者中，13例（92.9%）至少发生一次不良事件，其中3级不良事件为血胆红素升高（14.3%，2/14）。西妥昔单抗组9例患者均（100%）至少发生一次不良事件，3级不良事件包括中性粒细胞减少症（11.1%，1/9）、ALT/AST升高（11.1%，1/9）和指甲损伤（11.1%，1/9）。未发生治疗相关的4级或5级不良事件，且无患者因不良事件而中断治疗。随访期间共15例患者死亡，死因包括全身健康状况恶化（14例）和感染性休克（1例）。

表 3 持续野生型 *RAS/BRAF*^{V600E} 患者接受含贝伐珠单抗或西妥昔单抗的二线治疗的基线人口统计学和临床特征

Tab. 3 Baseline demographic and clinical characteristics of patients with continuous wild-type *RAS/BRAF* V600E who received second-line treatment containing bevacizumab or cetuximab

n(%)

Characteristics	Bevacizumab (*n*=10)	Cetuximab (*n*=9)	*P* value
Age (median and range)/month	48.5 (37-70)	62 (37-71)	0.37
<60	7 (70.0)	4 (44.4)	
≥60	3 (30.0)	5 (55.6)	
Gender			
Male	8 (80.0)	3 (33.3)	0.07
Female	2 (20.0)	6 (66.7)	
Anatomical position of the primary lesion			
Left colon*	4(40.0)	3 (33.3)	1.00
Rectum	6(60.0)	6 (66.7)	
Primary tumor resection			
Yes	8 (80.0)	7 (77.8)	1.00
No	2 (20.0)	2 (22.2)	
Differentiation			0.60
Well	0 (0.0)	1 (11.1)	
Moderate	6 (60.0)	4 (44.4)	
Poor	2 (20.0)	1 (11.1)	
Unknown	2 (20.0)	3 (33.3)	
Serum LDH level (median and range)/(U·L^{-1})	311 (157.0-410.0)	215 (177.0-469.0)	0.34
<305	4 (40.0)	6 (66.7)	
≥305	6 (60.0)	3 (33.3)	
Serum CEA level (median and range)/(ng·mL^{-1})	64.0 (2.86-161.00)	46.5 (1.60-200.00)	0.90
<5.4	2 (20.0)	1 (11.1)	
≥5.4	8 (80.0)	8 (88.9)	
Serum CA 19-9 level (median and range)/(U·mL^{-1})	74.0 (8.49-1 000.00)	29.0 (4.48-1 000.00)	0.45
<30	5 (50.0)	6 (66.7)	
≥30	5 (50.0)	3 (33.3)	
Metastatic sites involved			0.30
≤1	4 (40.0)	1 (11.1)	
>1	6 (60.0)	8 (88.9)	
Metastatic site			
Liver	7 (70.0)	8 (88.9)	0.58
Lung	5 (50.0)	5 (55.6)	1.0
Peritoneum	1 (10.0)	0 (0.0)	1.0
Distant lymph node	4 (40.0)	4 (44.4)	1.0
Bone	3 (30.0)	3 (33.3)	1.0
First-line treatment regimen			1.0
Cetuximab+irinotecan-based chemotherapy	1 (10.0)	1 (11.1)	
Cetuximab+oxaliplatin-based chemotherapy	9 (90.0)	8 (88.9)	
Duration of first-line treatment (median and 95% CI)/month	6.6 (4.3-11.7)	7.7 (5.3-13.7)	0.58
≤7	6 (60.0)	4 (44.4)	
>7	4 (40.0)	5 (55.6)	
PFS of the first-line treatment (median and 95% CI)/month	11.3 (6.6-18.0)	13.0 (8.4-22.6)	0.49
≤12	5 (50.0)	4 (44.4)	
>12	5 (50.0)	5 (55.6)	

*: Located in the splenic flexure, descending colon and sigmoid colon. PFS: Progression-free survival.

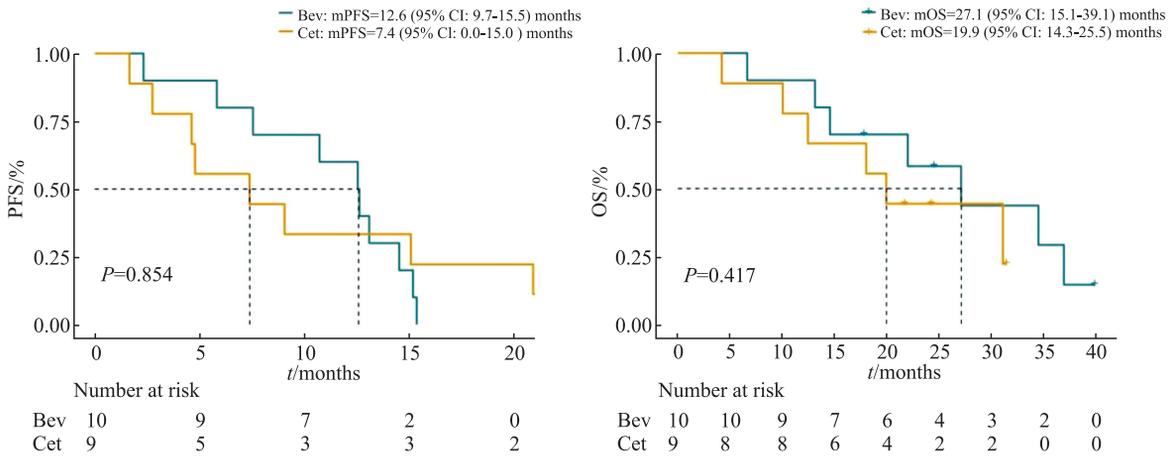


图 4　根据二线靶向药物治疗，*RAS/BRAF*^{V600E} 野生型和 *HER2*扩增阴性持续性疾病患者的PFS和OS

Fig. 4　PFS and OS according to second-line targeted agents for participants with continuous *RAS/BRAF*^{V600E} wild-type and *HER2* amplification negative disease

A: Progression-free survival of patients treated with bevacizumab-based second-line therapy versus those treated with cetuximab-based second-line therapy. B: OS of patients treated with bevacizumab-based second-line therapy versus those treated with cetuximab-based second-line therapy. The plus signs indicate censoring. Bev: Bevacizumab-based second-line therapy; Cet: Cetuximab-based second-line therapy.

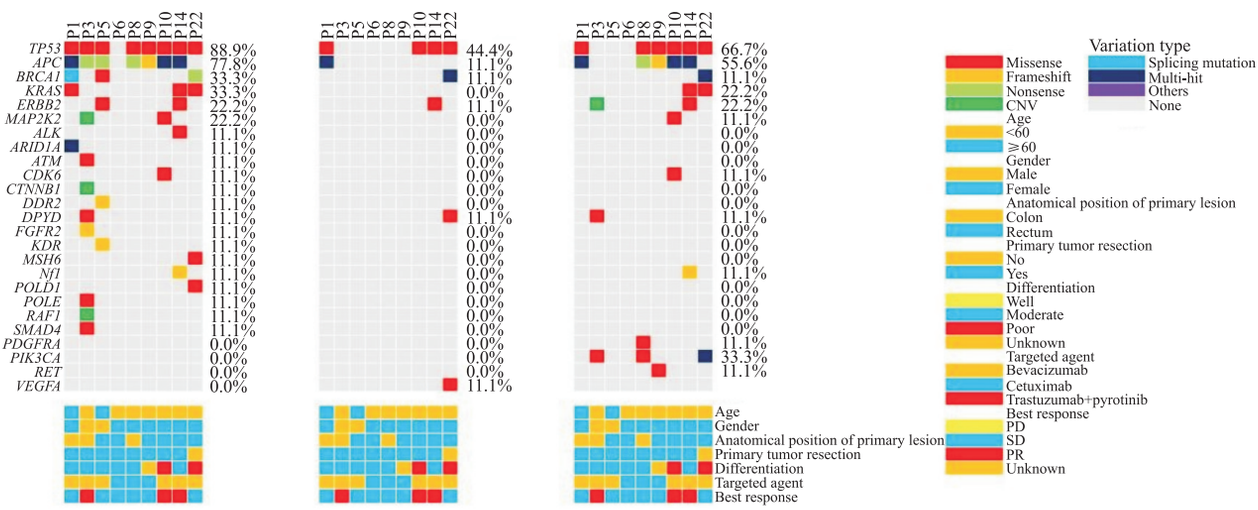


图 5　接受二线治疗的9例参与者ctDNA基因组特征的动态变化

Fig. 5　Dynamic changes in ctDNA genomic features in 9 participants receiving second-line treatments

Genomic features of ctDNA at baseline, remission, and progression for nine participants receiving second-line treatments.

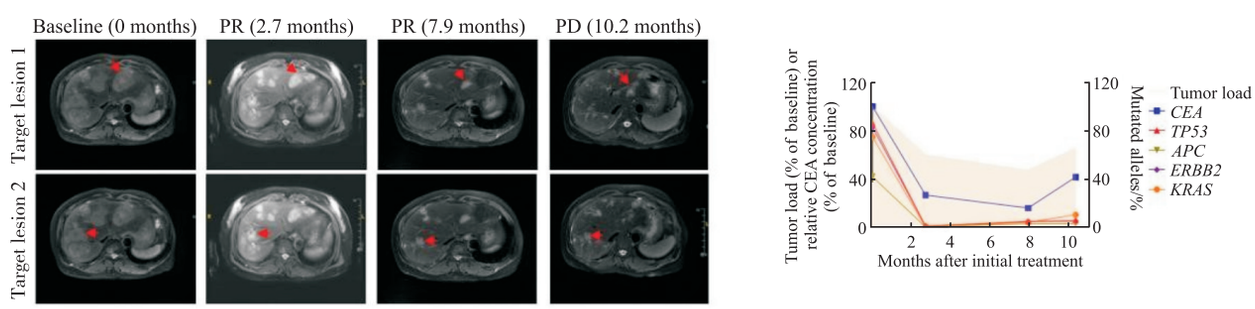


图 6　1例有代表性的患者的纵向放射影像、肿瘤负荷、CEA和ctDNA检测

Fig. 6　Longitudinal radiograph，tumour load，and CEA and ctDNA detection of one representative patient

A: Radiographic features of the tumour lesions in a 59-year-old female with colorectal cancer liver metastasis. B: Comparison of the changes in tumour load (tumour diameter) and CEA levels in patient 14. The pink lines and shadows refer to the relative tumour load. PR: Partial response; PD: Progressive disease.

3 讨 论

对于一线含西妥昔单抗方案治疗后进展的mCRC患者，现行救治策略通常建议从抗EGFR单抗转换为抗血管生成药物[27-28]。然而，亦有研究[29-30]提示继续抗EGFR治疗或采用新型抗EGFR抗体组合仍可能有效。Ⅱ期临床研究[29]结果显示，Sym004（EGFR抗体联合疗法）对既往抗EGFR治疗后进展且*RAS/BRAF/EGFR ECD*均为野生型的mCRC患者具有抗肿瘤活性；另一项研究[30]则表明，一线FOLFOX联合帕尼单抗治疗后仍维持*RAS*野生型的患者，二线FOLFIRI联合帕尼单抗可带来显著获益。这些发现提示，仅凭临床病理学特征难以精准指导二线靶向药物选择，急需更灵敏的分子标志物。

对ctDNA进行NGS分析，为识别EGFR靶向治疗原发或获得性耐药相关的可干预基因突变提供了有力工具。多项前瞻性研究（如SCRUM-Japan GOZILA、COLOMATE［NCT03765736］）拟探索基于ctDNA的治疗决策证据，但尚未得出最终结论[31-32]。在本Ⅱ期临床试验中，一线西妥昔单抗治疗进展后行ctDNA分析，依据检出变异指导个体化二线方案。总体ORR为45.8%，中位PFS为10.2个月，中位OS为24.9个月。与历史对照（一项针对*RAS*野生型患者采用FOLFIRI+西妥昔单抗一线治疗进展后接受非选择性二线治疗的研究[26]，ORR为20.3%，中位PFS为6.7个月，中位OS为17.6个月）相比，本研究的疗效数据呈改善趋势。尽管跨研究比较需要谨慎，这些结果为ctDNA指导策略的潜在临床价值提供了初步支持。

一线西妥昔单抗治疗后仍维持*RAS/BRAF*^{V600E}野生型的患者，二线治疗应继续使用西妥昔单抗还是换用贝伐珠单抗，目前尚无前瞻性对照研究证据。本研究中，未检出继发*RAS/BRAF*突变的19例患者，基于研究者判断及患者意愿，分别接受西妥昔单抗（*n*=9）或贝伐珠单抗（*n*=10）联合化疗。两组ORR相似（44.4% *vs* 40.0%，*P*=1.0），但贝伐珠单抗组中位PFS（12.6个月 *vs* 7.4个月）和OS（27.1个月 *vs* 19.9个月）数值更长，差异均无统计学意义（*P*=0.854和*P*=0.417）。两组生存曲线的部分重叠可能与以下因素有关：西妥昔单抗组少数患者获得长期生存（如患者6、患者23的OS>30个月），而部分患者携带非*RAS/BRAF*的耐药相关突变（如*SMAD4*、*FBXW7*等）导致预后较差[33-34]。上述结果提示，对于*RAS*持续野生型患者，贝伐珠单抗联合化疗在数值上显示一定优势，但两组样本量过小（*n*=10和*n*=9），组间差异无统计学意义，结果仅具初步参考价值，需大样本前瞻性研究进一步验证。同时，除*RAS/BRAF*外的其他耐药机制（如*PIK3CA*[35]、*ARID1A*[36]、*EGFR ECD*突变[37]或旁路通路激活）可能影响疗效，整合更广泛的基因检测有助于优化决策。

尽管组织活检仍是分子分型的金标准，但其存在样本量不足、侵入性操作及空间/时间异质性等局限。鉴于结直肠癌中组织与血浆ctDNA的高度一致性[19]，ctDNA检测可作为有效补充甚至替代手段。本研究中，一例患者因一线治疗前组织样本不足而*HER2*基因状态未知，接受西妥昔单抗+FOLFOX治疗后进展。二线治疗前ctDNA检出*HER2*基因扩增（拷贝数为9.5），遂启动抗HER2治疗，取得显著获益（PFS为20.4个月，OS>31.9个月）。TRIUMPH[38]及DESTINY-CRC01[39]试验亦证实，血浆*HER2*基因拷贝数升高的患者可从抗HER2治疗中获益。ctDNA检测的TAT是临床落地的关键因素。本研究中位TAT为17 d（范围7~48 d），总体符合常规决策要求，但较大变异提示需优化流程稳定性。

本研究存在若干局限性。首先，这是一项单中心、小样本的概念验证性Ⅱ期临床试验，旨在评估ctDNA指导治疗策略的可行性及初步疗效，而非提供确定性统计学验证。尽管单中心设计确保了患者管理与数据质量的一致性，但研究结果应视为探索性结论，需通过更大规模的多中心研究加以验证。其次，对于持续野生型状态的患者，贝伐珠单抗或继续西妥昔单抗的治疗方案分配基于研究者判断和患者治疗意愿，可能引入选择偏倚。再次，ctDNA在mCRC中的临床应用尚未完全标准化，可能受肿瘤负荷较低及克隆造血潜能不确定等因素影响[40]。最后，除*RAS/BRAF*^{V600E}突变外，EGFR细胞外域突变已被证实对西妥昔单抗不敏感，并已被纳入抗EGFR再治疗的“零突变ctDNA”标准[41]。然而，在将其纳入临床指南之前，关于抗EGFR给药决策的临床有效性仍需进一步验证。

总之，基于CREAFOROM-001研究结果，ctDNA指导的个体化二线治疗在接受西妥昔单抗一线治疗后进展的mCRC患者中显示出良好的抗肿瘤活性和可行性。对于持续*RAS/BRAF*^{V600E}野生型的患者，贝伐珠单抗联合化疗较西妥昔单抗持续使用，在数值上呈现一定优势趋势，但差异并无统计学上的显著性意义，尚需大样本前瞻性研究加以验证。通过覆盖更广泛耐药驱动基因的ctDNA分析，有望优化二线抗EGFR治疗的患者筛选。

致谢：

感谢所有参与本研究的患者及其家属。

第一作者：

邹建玲（ORCID: 0009-0007-1582-3914），博士，主治医师。

通信作者：

陈治宇（ORCID: 0000-0002-0556-1646），博士，主任医师，E-mail: chanhj75@aliyun.com。

作者贡献声明：

邹建玲负责研究设计、数据分析与结果解读及论文撰写；杨文涛参与数据分析与结果解读及论文撰写；李文桦、常瑾嘉参与患者筛选与入组；郭伟剑参与研究设计及患者筛选与入组；陈治宇负责研究设计，参与患者筛选与入组，并负责论文撰写的统筹与修改。所有作者均对稿件进行了修改，并确认最终版本。

［参 考 文 献］

［1］ Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up［J］. Ann Oncol, 2023, 34(1): 10-32.

［2］ Montagut C, Dalmases A, Bellosillo B, et al. Identification of a mutation in the extracellular domain of the epidermal growth factor receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer［J］. Nat Med, 2012, 18(2): 221-223.

［3］ Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann J T, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study［J］. Ann Oncol, 2011, 22(7): 1535-1546.

［4］ Heinemann V, von Weikersthal L F, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial［J］. Lancet Oncol, 2014, 15(10): 1065-1075.

［5］ Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al. Emergence of *KRAS* mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer［J］. Nature, 2012, 486(7404): 532-536.

［6］ Brand T M, Iida M, Wheeler D L. Molecular mechanisms of resistance to the EGFR monoclonal antibody cetuximab［J］. Cancer Biol Ther, 2011, 11(9): 777-792.

［7］ Bardelli A, Corso S, Bertotti A, et al. Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer［J］. Cancer Discov, 2013, 3(6): 658-673.

［8］ Bettegowda C, Sausen M, Leary R J, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies［J］. Sci Transl Med, 2014, 6(224): 224ra24.

［9］ Diaz L A Jr, Williams R T, Wu J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers［J］. Nature, 2012, 486(7404): 537-540.

［10］ Yoshino T, di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer［J］. Nat Commun, 2023, 14(1): 3332.

［11］ Strickler J H, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, *RAS* wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study［J］. Lancet Oncol, 2023, 24(5): 496-508.

［12］ Strickler J H, Bekaii-Saab T, Cercek A, et al. MOUNTAINEER-03 phase Ⅲ study design: first-line mFOLFOX6 + tucatinib + trastuzumab for HER2^{+} metastatic colorectal cancer［J］. Future Oncol, 2025, 21(3): 303-311.

［13］ Chang J J, Xu M D, Wang C C, et al. Dual HER2 targeted therapy with pyrotinib and trastuzumab in refractory HER2 positive metastatic colorectal cancer: a result from HER2-FUSCC-G study［J］. Clin Colorectal Cancer, 2022, 21(4): 347-353.

［14］ 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.

［15］ 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.

［16］ Kopetz S, Murphy D A, Pu J, et al. Molecular profiling of *BRAF*-V600E-mutant metastatic colorectal cancer in the phase 3 BEACON CRC trial［J］. Nat Med, 2024, 30(11): 3261-3271.

［17］ Kopetz S, McDonough S L, Lenz H J, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in *BRAF*-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406)［J］. JCO, 2017, 35(15_suppl): 3505.

［18］ Diaz L A Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA［J］. J Clin Oncol, 2014, 32(6): 579-586.

［19］ Vidal J, Muinelo L, Dalmases A, et al. Plasma ctDNA *RAS* mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients［J］. Ann Oncol, 2017, 28(6): 1325-1332.

［20］ Yang W T, Zou J L, Li Y, et al. Longitudinal circulating tumor DNA profiling in metastatic colorectal cancer during anti-EGFR therapy［J］. Front Oncol, 2022, 12: 830816.

[21] Taniguchi H, Nakamura Y, Kotani D, et al. CIRCULATE-Japan: circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for colorectal cancer[J]. Cancer Sci, 2021, 112(7): 2915-2920.

[22] Schraa S J, van Rooijen K L, van der Kruijssen D E W, et al. Circulating tumor DNA guided adjuvant chemotherapy in stage Ⅱ colon cancer (MEDOCC-CrEATE): study protocol for a trial within a cohort study[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 790.

[23] Dong S, Wang Z, Zhang J T, et al. Circulating tumor DNA-guided de-escalation targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer: a nonrandomized controlled trial[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(7): 932-940.

[24] Turner N C, Kingston B, Kilburn L S, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1296-1308.

[25] Jänne P A, Bigot F, Papadopoulos K, et al. Abstract PR014: preliminary safety and anti-tumor activity of RMC-6291, a first-in-class, tri-complex *KRASG*^{12}C(ON) inhibitor, in patients with or without prior *KRASG*^{12}C(OFF) inhibitor treatment[J]. Mol Cancer Ther, 2023, 22(12_Suppl): PR014.

[26] Modest D P, Stintzing S, von Weikersthal L F, et al. Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial: first-line therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in patients with *KRAS* wild-type tumors in metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(32): 3718-3726.

[27] Bennouna J, Hiret S, Bertaut A, et al. Continuation of bevacizumab *vs* cetuximab plus chemotherapy after first progression in *KRAS* wild-type metastatic colorectal cancer: the UNICANCER PRODIGE18 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(1): 83.

[28] Di Nardo P, Basile D, Siciliano A, et al. Second-line treatment strategies for *RAS* wild-type colorectal cancer: a systematic review and Network Meta-analysis (NMA)[J]. Dig Liver Dis, 2024, 56(5): 786-794.

[29] Montagut C, Argilés G, Ciardiello F, et al. Efficacy of Sym004 in patients with metastatic colorectal cancer with acquired resistance to anti-EGFR therapy and molecularly selected by circulating tumor DNA analyses: a phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(4): e175245.

[30] Aparicio J, Virgili Manrique A C, Capdevila J, et al. Randomized phase Ⅱ trial of FOLFIRI-panitumumab compared with FOLFIRI alone in patients with *RAS* wild-type circulating tumor DNA metastatic colorectal cancer beyond progression to first-line FOLFOX-panitumumab: the BEYOND study (GEMCAD 17-01)[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(11): 2155-2165.

[31] Nakamura Y, Fujisawa T, Taniguchi H, et al. SCRUM-Japan GI-SCREEN and MONSTAR-SCREEN: path to the realization of biomarker-guided precision oncology in advanced solid tumors[J]. Cancer Sci, 2021, 112(11): 4425-4432.

[32] Bando H, Nakamura Y, Kotani D, et al. Comparing GOZILA and COLOMATE: ongoing umbrella/basket trials examining genetic testing in gastrointestinal malignancies[J]. Oncology (Williston Park), 2021, 35(7): 382-389.

[33] Mei Z, Shao Y W, Lin P N, et al. SMAD4 and NF1 mutations as potential biomarkers for poor prognosis to cetuximab-based therapy in Chinese metastatic colorectal cancer patients[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 479.

[34] Arrivi G, Gentile G, Roberto M, et al. *FBXW7* gene mutation and expression in colorectal cancer (CRC): a systematic review from molecular mechanisms to clinical translation[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(23): 11318.

[35] Xu J M, Wang Y, Wang Y L, et al. *PIK3CA* mutations contribute to acquired cetuximab resistance in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(16): 4602-4616.

[36] Johnson R M, Qu X P, Lin C F, et al. ARID1A mutations confer intrinsic and acquired resistance to cetuximab treatment in colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2022, 13: 5478.

[37] Van Emburgh B O, Arena S, Siravegna G, et al. Acquired *RAS* or *EGFR* mutations and duration of response to *EGFR* blockade in colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2016, 7: 13665.

[38] Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. TRIUMPH: primary efficacy of a phase Ⅱ trial of trastuzumab (T) and pertuzumab (P) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with *HER2* (*ERBB2*) amplification (amp) in tumour tissue or circulating tumour DNA (ctDNA): a GOZILA sub-study[J]. Ann Oncol, 2019, 30: v199-v200.

[39] Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): 779-789.

[40] Nikanjam M, Kato S, Kurzrock R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 131.

[41] 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.

（收稿日期：2026-06-12 修回日期：2026-10-14）
（责任编辑：王琳辉）