

RAS 野生型转移性结直肠癌抗表皮生长因子受体单抗维持治疗中国专家共识(2024版)

中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会

【摘要】 对于接受标准一线治疗达到疾病控制的转移性结直肠癌(mCRC),后续治疗策略的制订应在维持疗效的同时注重改善患者生活质量。化疗联合抗表皮生长因子受体(EGFR)单抗是RAS野生型mCRC患者的标准一线治疗方案。当一线含抗EGFR单抗诱导治疗达到最佳疗效、且处于疾病缓解或稳定状态时,含抗EGFR单抗维持治疗方案可在维持疗效获益的同时,降低毒副反应和提高患者生活质量。本共识基于循证医学和临床实践,进一步明确抗EGFR单抗维持治疗的应用时机、方案选择、不良反应管理和后续策略选择,为抗EGFR单抗维持治疗提供临床应用规范化标准和指导,以期使患者的治疗最大化获益。

【关键词】 结直肠肿瘤,转移性; RAS野生型; 抗EGFR单抗; 维持治疗

Chinese expert consensus on maintenance treatment with anti-EGFR monoclonal antibody for RAS wild-type metastatic colorectal cancer (2024 edition)

Committee of Colorectal Experts, Chinese Society of Clinical Oncology

Corresponding author: Xu Ruihua, E-mail: xurh@sysucc.org.cn

【Abstract】 For patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who achieve disease control during first-line standard therapy, post-induction strategies should emphasize on quality of life improvement while maintaining disease control. Chemotherapy combined with anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody is the standard first-line treatment for RAS wild-type mCRC patients. After anti-EGFR-based first-line induction therapy achieves at least stable disease, anti-EGFR-based maintenance treatment could maintain disease control while keeping a good safety profile. Based on research evidence and clinical practice, the Chinese expert consensus on anti-EGFR-based maintenance strategy for RAS wild-type mCRC aims to further clarify the treatment timing, regimen options, adverse reaction management and follow-up strategy, providing standardized guidance to maximize the clinical benefit in RAS wild-type mCRC.

【Key words】 Colorectal neoplasms, metastatic; RAS wild-type; Anti-EGFR monoclonal antibody; Maintenance therapy

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一。全球癌症统计数据(GLOBOCAN)显示,2020年全球CRC新发病例数193.16万,死亡病例数93.52万,在恶性肿瘤中分别居第3位和第2位^[1]。中国CRC新发病例数55.55万,死亡病例数28.62万,在恶性肿瘤中分别居第2位和

第5位^[2]。值得关注的是,确诊时肿瘤已发生远处转移的患者在我国CRC人群中的占比逐年增加^[3]。转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者通常可能失去根治性手术机会,生存预后较差,如何进一步延长这部分患者的生存期及改善生活质量是目前临床研究的热点^[4]。

化疗联合靶向药物是目前临床治疗mCRC患者的标准一线方案^[5-7]。一线治疗获益后,后续治疗选择应在维持疗效的同时尽量降低不良反应。既往研究显示,标准化疗或化疗联合靶向药物的持续使用会增加药物毒性累积,导致治疗有效的患者中断治疗^[8-11]。这类患者若接受低毒稳效的治

利益申明:本文首次发表在《中华胃肠外科杂志》2024年第27卷第4期,第316-325页,DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240301-00081。征得《中华胃肠外科杂志》同意后在本刊二次发表。

通信作者:徐瑞华,E-mail: xurh@sysucc.org.cn

疗方案,预后将进一步改善,由此提出“维持治疗”策略,旨在维持疗效、减少不良反应的同时延长肿瘤复发时间,提高患者生活质量。

目前指南推荐用于 RAS 野生型 mCRC 患者的标准一线治疗方案是化疗联合抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单抗^[5-7]。一系列研究显示,含抗 EGFR 单抗的维持治疗策略用于 RAS 野生型 mCRC 患者,相比一线持续治疗或停药观察具有疗效及安全方面的优势^[12-19]。这一策略也受到我国临床医师重视。本共识工作组基于现有循证证据,结合我国临床实践经验^[20-23],对抗 EGFR 单抗在 RAS 野生型 mCRC 维持治疗中应用的热点问题总结并达成共识,以期为临床医师提供指引。

一、共识制定的步骤和方法

本共识基于文献证据并结合我国国情和临床经验,总结提出 6 项关键临床问题。共识工作组专家通过线上会议和问卷征询形式对每条推荐意见进行投票,最终形成 9 条推荐意见。

由两名共识组成员在 PubMed、Embase、万方医学网和中国知网中检索 2010—2023 年收录的文献,并进行筛选。检索时间截至 2023 年 3 月 31 日。中文检索关键词主要包括“结直肠癌”“RAS 野生型结直肠癌”“维持治疗”“抗 EGFR 单抗”“西妥昔单抗”或“爱必妥”或“C225”或“帕尼单抗”;英文检索关键词主要包括“colorectal cancer”“RAS wild-type metastatic colorectal cancer”“maintenance treatment”或“maintenance therapy”“anti-EGFR”或“cetuximab”或“C225”或“panitumumab”。检索的文献限于系统综述、荟萃分析和临床研究报告,剔除重复文献、述评、编辑点评、来信、新闻报道、叙述性综述以及后续未发表于同行评审期刊的会议摘要。

证据评价和共识水平标准参照 Jadad 评价量表评分、牛津循证医学中心(Oxford Centre for Evidence-based Medicine, OCEBM)和美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)的推荐等级标准,见表 1^[24-26]。

二、关键临床问题与专家共识

(一) mCRC 患者在诱导治疗后接受维持治疗,相比持续治疗和停药观察有哪些获益

对一线治疗后达到疾病控制但不可手术的转

表 1 证据等级和共识水平评价标准^[24-26]

证据等级	评价标准
1	基于高水平证据[高质量随机临床试验研究(Jadad 评分>2分)或大型 Meta 分析]
2	基于较低水平证据[较低质量随机临床试验研究(Jadad 评分≤2分)或同质性队列研究的系统综述]
3	基于任何水平证据或临床经验
共识水平	评价标准
A	专家组达成统一共识(≥80%同意),认为诊治措施合适
B	专家组基本达成共识(50%~80%同意),认为诊治措施合适
C	专家组有较大分歧(≥50%不同意)

移性肿瘤患者,可选择后续管理策略有持续治疗、停药观察和维持治疗^[27]。持续治疗是指持续接受高强度标准治疗方案直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。停药观察是指接受标准治疗达到疾病控制后完全停止所有药物治疗。维持治疗是指标准治疗后达到最佳疗效且处于疾病缓解或稳定状态时,停用高毒性药物、保留低毒性的有效方案持续治疗,直至疾病进展^[27]。

持续高强度标准治疗方案会累积药物毒性,如含奥沙利铂化疗方案的神经毒性累积会降低患者生活质量,并可能导致患者中断化疗,从而影响一线治疗的获益^[8-9]。OPTIMOX1 研究显示,停用一线 FOLFOX 方案中奥沙利铂而保留 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)+亚叶酸(leucovorin, LV)维持治疗,可达到与持续一线治疗方案相当的疗效,且不良反应显著降低,患者的生活质量得到提高^[8]。OPTIMOX2 研究则显示,与停药观察相比,保留 5-FU/LV 维持治疗的疗效结果较好^[9]。

靶向药物疗效确切,不良反应相比传统化疗药物较低,符合维持治疗策略的药物选择要求,靶向维持方案由此受到关注。多项 III 期研究证实,化疗联合贝伐珠单抗诱导治疗后,继以氟尿嘧啶类药物联合贝伐珠单抗维持治疗有疗效获益^[11,28-30]。抗 EGFR 单抗在 RAS 野生型 mCRC 患者维持治疗中的研究证据也在逐步积累^[19-23,31-33]。

综合现有的循证证据,mCRC 患者在一线标准治疗后接受维持治疗可延长无进展生存(progression-free survival, PFS)期、减少不良反应和提高患者生活质量,在 mCRC 临床管理中具有重要应用价值^[10-12,14,16-19]。

推荐意见 1: mCRC 患者接受维持治疗的获益包括维持诱导治疗疗效、降低不良反应和改善生活质量,建议作为 mCRC 诱导治疗后的治疗策略之一(证据级别和推荐强度:1A)。

(二)RAS 野生型 mCRC 患者在采用化疗联合抗 EGFR 单抗的诱导治疗后,使用含抗 EGFR 单抗方案维持治疗,相比持续治疗和停药观察有哪些获益

化疗联合抗 EGFR 单抗在 RAS 野生型 mCRC 患者一线治疗中的疗效确切,是国内外指南一致推荐的标准治疗^[5-7,34-42]。在抗 EGFR 单抗一线治疗的经典研究中,若治疗过程中出现不可耐受的化疗不良反应,可停用与不良反应相关的药物而保留其他药物继续治疗,方案初步体现出维持治疗的概念,随后亦有多项研究探讨维持治疗策略的最佳模式^[34,36,40-41,43]。

Parisi 等^[44]在 2022 年发表的一项荟萃分析纳入了 7 项 II 期随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT),共 1038 例 RAS 野生型 mCRC 患者的数据。结果表明,与使用其他维持治疗方案或停药观察相比,化疗+抗 EGFR 单抗维持治疗可显著改善总生存(overall survival, OS)和 PFS。持续诱导化疗+抗 EGFR 单抗方案与 5-FU/LV+抗 EGFR 单抗维持治疗相比,疗效结局并无差异。研究者分析认为,对于 RAS 野生型 mCRC 患者,5-FU/LV+抗 EGFR 单抗维持治疗可在保留疗效的同时,减少不良反应及改善生活质量,可能是含抗 EGFR 单抗方案诱导治疗后的最佳选择。

另一项包括 5 项临床研究数据的贝叶斯网络荟萃分析结果显示,与单用化疗药物维持治疗相比,抗 EGFR 单抗单药或化疗联合抗 EGFR 单抗维持治疗可分别将 RAS 野生型 mCRC 患者的疾病进展风险降低 37%和 28%,死亡风险分别降低 8%和 16%,且安全性可控^[45]。

一项包含 10 项 II~III 期 RCT 数据的贝叶斯荟萃分析结果提示,在 RAS 野生型 mCRC 患者中,相比停药观察,5-FU 联合抗 EGFR 单抗和两药化疗联合抗 EGFR 单抗治疗均可改善 PFS,5-FU 联合抗 EGFR 单抗方案获得改善的比例更高。与持续两药化疗联合抗 EGFR 单抗相比,5-FU 联合抗 EGFR 单抗维持方案的安全性更好^[46]。

推荐意见 2: RAS 野生型 mCRC 患者接受化疗联合抗 EGFR 单抗诱导治疗达到疾病缓解或稳

定后,在维持治疗方案中保留抗 EGFR 单抗可维持疗效且安全性良好,建议作为一种选择方案(证据级别和推荐强度:1A)。

(三)RAS 野生型 mCRC 患者可选择的含抗 EGFR 单抗维持治疗方案有哪些

1. 抗 EGFR 单抗单药维持方案:较早期的 NORDIC7.5 II 期研究结果显示,西妥昔单抗单药维持治疗可有效维持一线化疗联合西妥昔单抗治疗的获益,使 KRAS 野生型 mCRC 患者获得较长的无化疗间期^[31]。其后开展的 COIN-B 研究中, KRAS 野生型 mCRC 患者一线接受 FOLFOX+西妥昔单抗治疗 3 个月后,西妥昔单抗单药维持治疗相比停药观察可延长无治疗失败生存(failure free survival, FFS)时间^[12]。PRODIGE28 研究对 RAS 野生型 mCRC 患者一线给予 FOLFIRI+西妥昔单抗治疗,达到疾病缓解或稳定的患者接受西妥昔单抗单药维持治疗,PFS 和 OS 相比停药观察均有改善^[15]。这些研究数据均支持西妥昔单抗单药维持的疗效获益优于停药观察。

在与持续治疗相比的研究中,MACRO-2 II 期研究证实了 KRAS 野生型 mCRC 患者一线接受 mFOLFOX6+西妥昔单抗治疗后,使用西妥昔单抗单药维持的 9 个月 PFS 率非劣效于持续治疗^[14]。ERMES III 期研究则显示,接受 8 个周期 FOLFIRI+西妥昔单抗诱导治疗未发生疾病进展的 RAS/BRAF 野生型 mCRC 患者,进行西妥昔单抗单药维持的中位 PFS 相比持续治疗未达到非劣效性^[13]。研究者分析认为,入组患者脱落率较高带来的统计学效能下降可能是影响结果的因素之一。后续分析发现,诱导治疗后出现早期肿瘤退缩(开始治疗后 8 周时肿瘤体积缩小 $\geq 20\%$)的患者,使用西妥昔单抗单药维持治疗可带来生存获益^[47]。

对于更换靶向药物的探索,MACBETH II 期研究评估了在一线接受 mFOLFOXIRI 联合西妥昔单抗治疗的 RAS 野生型 mCRC 患者中,西妥昔单抗对比贝伐珠单抗维持治疗的 10 个月 PFS 率分别为 50.8%和 40.4%,肝转移 RO 切除率分别为 60.7%和 41.6%,提示与更换靶向药物相比,继续使用抗 EGFR 单抗具有更良好的疗效获益^[16]。

2. 氟尿嘧啶类药物联合抗 EGFR 单抗维持方案:结合临床报告数据提示,降阶化疗方案联合抗 EGFR 单抗的控瘤效果良好,可作为能够耐受化疗药物不良反应患者的维持治疗选择。

SAPPHIRE 研究结果表明,接受 mFOLFOX6+帕尼单抗治疗后未发生疾病进展的 *RAS* 野生型 mCRC 患者,接受 5-FU/LV+帕尼单抗维持治疗与持续诱导治疗的疗效相当^[18]。VALENTINO 研究和 PANAMA 研究则探讨了 *RAS* 野生型 mCRC 患者一线接受 FOLFOX+帕尼单抗治疗后,使用 5-FU/LV+帕尼单抗维持治疗对比靶向或者化疗单药维持的临床结局^[17,19]。VALENTINO 研究显示,5-FU/LV+帕尼单抗维持治疗的疗效优于帕尼单抗单药维持,患者的生活质量在含抗 EGFR 单抗维持治疗期间可恢复至基线状态^[19,48]。在 PANAMA 研究中,5-FU/LV+帕尼单抗相比 5-FU/LV 维持治疗的 PFS 和客观缓解率(objective response rate, ORR)均有显著改善,OS 有改善趋势^[17]。这两项研究数据的汇总分析结果进一步支持 5-FU/LV+帕尼单抗维持治疗相比单药维持方案有更优的 PFS 获益^[49]。

华中科技大学附属同济医院的 II 期单臂前瞻性 TJCC005 研究报告,*RAS* 野生型 mCRC 患者在接受含氟尿嘧啶类化疗联合西妥昔单抗达到疾病缓解或稳定后,继以减量卡培他滨联合西妥昔单抗维持治疗的中位 PFS 期达到 12.7 个月,中位 OS 期达 27.4 个月,维持治疗期间的 3~4 级不良事件发生率低于诱导治疗期间,提示卡培他滨减量(最佳维持剂量 900 mg/m²)联合西妥昔单抗的维持方案有较好的疗效和安全性^[21]。

另有部分研究探索了在维持治疗阶段换用其他靶向药物的临床结局。一项针对 PRIME III 期研究和 PEAK II 期研究的回顾性分析,对比了 *RAS* 野生型 mCRC 患者经 FOLFOX±帕尼单抗一线治疗后使用 5-FU/LV±帕尼单抗维持治疗,或经 FOLFOX+帕尼单抗/贝伐珠单抗一线治疗后使用 5-FU/LV+帕尼单抗/贝伐珠单抗维持治疗的疗效结局^[32]。结果显示,5-FU/LV+帕尼单抗的 PFS 期长于 5-FU/LV 和 5-FU/LV+贝伐珠单抗,也观察到 OS 数值上延长的趋势。FIRE-4 III 期研究结果表明,与持续使用 FOLFIRI+西妥昔单抗一线标准方案相比,早期更换方案为 5-FU+贝伐珠单抗治疗并不能延缓疾病进展^[50]。

3.伊立替康联合抗 EGFR 单抗维持方案:福建医科大学附属协和医院开展的一项单中心前瞻性研究中,*RAS/BRAF* 野生型 mCRC 患者接受一线 FOLFIRI 联合西妥昔单抗治疗达到疾病缓解或稳定后,进入维持治疗组或停药观察组,维持治疗组

的患者接受伊立替康联合西妥昔单抗 6~12 个周期后(维持治疗 1 阶段)转为西妥昔单抗单药维持(维持治疗 2 阶段),结果显示,维持治疗组的 FFS 显著优于停药观察组,维持治疗 1 阶段和总体研究期间结果一致^[22]。

含抗 EGFR 单抗的维持治疗方案研究的主要结果汇总详见表 2。

推荐意见 3:对能够耐受较低毒性化疗方案的 *RAS* 野生型患者,在化疗联合抗 EGFR 单抗诱导治疗达到疾病缓解或稳定后,建议氟尿嘧啶类药物联合抗 EGFR 单抗维持治疗(证据级别和推荐强度:2A);以伊立替康为基础的诱导方案也可以考虑伊立替康联合抗 EGFR 单抗维持治疗(证据级别和推荐强度:3A)。

推荐意见 4:对较低毒性化疗方案耐受性较差的 *RAS* 野生型患者,在化疗联合抗 EGFR 单抗诱导治疗达到疾病缓解或稳定后,可以考虑抗 EGFR 单抗单药维持治疗(证据级别和推荐强度:3A)。

(四)开始抗 EGFR 单抗维持治疗的时机及持续时间

对于 mCRC 患者的一线治疗,国内外指南均推荐持续治疗直至疾病进展^[5-7]。考虑到化疗药物的剂量累积毒性,建议在一线治疗达到疾病缓解或稳定后,可减少或停用方案中的高毒性药物而保留其他药物维持。指南推荐,mCRC 患者开始维持治疗的时机为一线治疗 4~6 个月,并达到最佳疗效且处于疾病稳定状态^[5-7]。NCCN 指南强烈建议,如果患者一线接受 FOLFOX 或 CAPEOX 治疗后出现无法耐受的神经毒性反应,应在治疗后 3 个月或更早时间停用化疗方案中的奥沙利铂,而保留其他药物完成 6 个月治疗或直至肿瘤进展^[6]。

关于 *RAS* 野生型 mCRC 患者接受含抗 EGFR 单抗维持治疗的最佳时机,目前尚无指南明确推荐。结合既往维持治疗研究分析显示,FOLFOX 联合抗 EGFR 单抗诱导治疗周期通常为 3~4 个月^[12,14,17-19];FOLFIRI 联合抗 EGFR 单抗是 4 个月^[13,15]。MACBETH 研究中使用的是三药化疗为基础的诱导方案,诱导治疗期同样是 4 个月^[16]。我国进行的临床研究诱导期多为 4~6 个月^[21-22]。

对于抗 EGFR 单抗维持治疗持续时间,现有临床研究和指南均提示,mCRC 患者使用含抗 EGFR 单抗的维持治疗可持续至疾病进展或出现

表2 (K)RAS野生型mCRC患者含抗表皮生长因子受体单抗的维持治疗方案研究的主要结果

研究项目	例数	诱导治疗方案	含抗EGFR单抗维持方案对比对照方案	中位PFS期或FFS时间(月,95%CI)	中位OS期(月,95%CI)	ORR或DCR
抗EGFR单抗单药维持治疗						
NORDIC VII ^[33]	303	FLOX+西妥昔单抗或FLOX	西妥昔单抗维持比FLOX维持比FLOX+西妥昔单抗继续治疗	中位PFS期 ^a :7.5(6.7~8.3)比8.7(7.4~9.9)	21.4(14.2~28.5)比22.0(17.9~26.1) ^a	ORR:51%比47%比46%
NORDIC-7.5 ^[31]	152	FLOX+西妥昔单抗	西妥昔单抗	中位PFS期 ^a :8.0(7.5~8.9)	23.2(18.1~27.4) ^a	ORR:62%
MACRO-2 ^[14]	193	mFOLFOX6+西妥昔单抗	西妥昔单抗比mFOLFOX6+西妥昔单抗继续治疗	中位PFS期 ^a :9.0(7.0~10.0)比10.0(7.0~13.0)	23.0(19.0~28.0)比27.0(18.0~36.0)	ORR:48%比39%
ERMES ^[13]	337	FOLFIRI+西妥昔单抗	西妥昔单抗比FOLFIRI+西妥昔单抗继续治疗	中位PFS期 ^a :10.0(9.18~11.28)比12.2(11.28~13.19)	36.64(30.56~40.16)比30.76(25.10~33.88)	ORR:71.6%比67.5%
浙江大学医学院附属第二医院回顾性研究 ^[20]	79	化疗+西妥昔单抗	西妥昔单抗单药(64例)或化疗+西妥昔单抗(15例)	中位PFS期 ^b :5.9(2.3~9.5)	—	—
COIN-B ^[12]	169	FOLFOX+西妥昔单抗	西妥昔单抗比停药观察	中位PFS期 ^b :5.8(4.9~8.6)比3.1(2.8~4.7)	22.2(18.4~28.9)比16.8(19.4~28.9) ^a	DCR:32%比22%
PRODIGE 28 ^[15]	139	FOLFIRI+西妥昔单抗	西妥昔单抗比停药观察	中位PFS期 ^b :5.7(3.7~7.4)比2.0(1.8~2.7)	25.6(19.4~31.1)比19.7(13.4~24.4) ^b	ORR:75%比69%
MACBETH ^[16]	143	mFOLFOXIRI+西妥昔单抗	西妥昔单抗维持比贝伐珠单抗维持	中位PFS期 ^a :13.3(11.2~17.3)比10.8(9.3~13.9)	37.5(32.0~无法估算)比37.0(30.0~无法估算) ^a	mITT人群ORR:75%比68%
香港玛丽医院单臂、前瞻性研究 ^[23]	6	FOLFOX-4或FOLFIRI联合西妥昔单抗	西妥昔单抗维持治疗	中位PFS期 ^b :6.8	17.0 ^b	ORR:40%
抗EGFR单抗+化疗维持治疗						
PANAMA ^[17]	248	FOLFOX+帕尼单抗	5-FU/LV+帕尼单抗比5-FU/LV	中位PFS期 ^b :8.8(80%CI,7.6~10.2)比5.7(80%CI,5.6~6.0)	28.7(25.4~39.1)比25.7(22.2~28.2) ^b	ORR:40.8%比26.0%
SAPPHIRE ^[18]	164	改良FOLFOX6+帕尼单抗	5-FU/LV+帕尼单抗比继续治疗	PFS期 ^b :9.3(6.0~13.0)比9.1(8.6~11.1)	两组的中位OS均未达到 ^b	ORR:80.4%比87.7%
VALENTINO ^[19]	229	FOLFOX4+帕尼单抗	帕尼单抗比5-FU/LV+帕尼单抗	中位PFS期 ^a :10.8(9.9~13.3)比14.1(11.3~17.2)	—	ORR:67.0%比66.7%
对PRIME和PEAK试验的回顾性研究 ^[29]	154	PRIME研究:FOLFOX±帕尼单抗;PEAK研究:FOLFOX+帕尼单抗或贝伐珠单抗	5-FU/LV+帕尼单抗比5-FU/LV±贝伐珠单抗	中位PFS期 ^b :10.2(7.8~14.8)比7.1(6.6~9.2)	33.9(28.4~41.3)比18.8(15.4~24.1) ^b	—
华中科技大学附属同济医院TJCC005研究 ^[21]	47	氟尿嘧啶为基础的化疗+西妥昔单抗	减量的卡培他滨+西妥昔单抗维持	中位PFS期 ^b :7.2(5.8~8.6)	22.2(15.6~30.7) ^b	ORR:26%
福建医科大学附属协和医院单中心前瞻性研究 ^[22]	79	FOLFIRI联合西妥昔单抗	含西妥昔单抗维持治疗(伊立替康+西妥昔单抗→西妥昔单抗单药)	中位FFS时间 ^b :12.7(6.0~19.4)比3.0(2.6~3.4)	—	维持治疗1阶段ORR:22.7%;维持治疗2阶段ORR:4.8%

注:mCRC为转移性结直肠癌;PFS为无进展生存;FFS为无治疗失败生存;OS为总生存;ORR为客观缓解率;DCR为疾病控制率;mITT为改良的意向治疗人群;^a整个诱导和维持治疗期间的疗效数据;^b进入维持治疗后的疗效数据;“—”示无内容。

不可耐受的不良反应^[5,12-19,21-22]。基于当前的循证证据,本共识工作组建议,对 *RAS* 野生型 mCRC 患者使用含抗 EGFR 单抗维持治疗的持续时间可遵循该原则,在临床实际治疗中需以患者为中心综合考量。

推荐意见 5: *RAS* 野生型 mCRC 患者在抗 EGFR 单抗诱导治疗 4~6 个月,达到疾病缓解或稳定后,建议开始含抗 EGFR 单抗的维持治疗,治疗直至出现疾病进展或不可耐受的不良反应(证据级别和推荐强度:2A)。

推荐意见 6: 诱导治疗期间出现化疗相关不可耐受不良反应,建议可以转为含抗 EGFR 单抗维持治疗;若在诱导期间出现抗 EGFR 单抗相关不可耐受不良反应,可以更换其他治疗方案(证据级别和推荐强度:2A)。

(五)使用抗 EGFR 单抗维持治疗过程中需要重点关注和管理哪些不良反应事件

临床研究显示,维持治疗可降低持续高强度化疗药物的毒性累积风险^[13,18]。抗 EGFR 单抗维持治疗过程中发生的不良事件多为轻中度,通过合理临床管理后通常可恢复^[16,20]。在临床管理中应正确认识常见和特定的不良反应事件,加强监测,并完善患者教育。

以皮疹为主的皮肤不良反应是含抗 EGFR 单抗治疗过程中的常见不良反应^[12-19,21-22]。从长期管理看,皮疹的严重程度一般随治疗时间的延长而逐渐减轻^[51]。一项荟萃分析结果显示,抗 EGFR 单抗治疗 mCRC 患者过程中发生皮疹是药物治疗有效的显著预测因素,中重度皮疹患者的有效率显著高于轻度皮疹患者^[52]。因此,正确地预防和处理皮肤不良反应对于提高患者依从性和确保患者完成足剂量全疗程的抗 EGFR 单抗治疗尤为重要。另外,甲沟炎也是抗 EGFR 单抗治疗过程中常见的不良反应之一^[53-54],但 3 级以上甲沟炎罕见^[15,17-19,32]。由于甲沟炎可能导致活动不便而影响患者生活质量,一旦出现症状需积极合理干预。具体处理方法可参照药品说明书^[53-54]和《抗 EGFR 单抗治疗相关皮肤不良反应临床处理专家共识(2021 版)》^[51]。

含抗 EGFR 单抗维持治疗临床研究中有关于腹泻的报道,以 1~2 级为主,3~4 级较为少见^[12-15,17-19,31,33]。值得注意的是,腹泻是化疗如伊立替康和氟尿嘧啶类药物常见治疗相关不良反应^[55]。

与抗 EGFR 单抗单药维持治疗相比,继续使用诱导方案或化疗联合抗 EGFR 单抗维持方案的腹泻发生率较高^[13-14,18-19,33]。此外,其他特定不良事件如中性粒细胞减少^[12-15,31,33]和低镁血症^[12-13,15,17-19]在含抗 EGFR 单抗维持治疗过程中少见,本共识建议在治疗过程中密切监测,及时防控。

推荐意见 7: 抗 EGFR 单抗±化疗维持治疗总体安全性良好,需要重点关注的不良反应包括皮疹、甲沟炎、腹泻、中性粒细胞减少和低镁血症(证据级别和推荐强度:2A)。

(六)含抗 EGFR 单抗维持治疗进展后的方案应如何选择

RAS 野生型 mCRC 抗 EGFR 单抗维持治疗进展后的治疗选择,现有指南的推荐是直接转入标准二线治疗,或者再引入原诱导化疗方案^[6]。二线治疗进展后,选择三线标准治疗,也可考虑抗 EGFR 再挑战方案^[5-6]。

2012 年,Santini 等^[55]在伊立替康±西妥昔单抗耐药的 *KRAS* 野生型 mCRC 患者中证实了后线使用西妥昔单抗再挑战治疗的临床获益,并提出抗 EGFR 单抗治疗期间出现的 *RAS* 继发性突变和 EGFR 胞外域克隆会随着抗体停用而逐渐发生衰减,从而可恢复抗 EGFR 单抗治疗的敏感性。目前已有多项研究确证 *RAS* 野生型 mCRC 患者可从不同抗 EGFR 单抗再挑战方案中获益^[56-61];伊立替康±抗 EGFR 单抗的再挑战方案已获得国内外指南一致推荐^[6-7]。

据文献报道,抗 EGFR 单抗一线治疗后获得性耐药发生率低于 10%,与化疗联合贝伐珠单抗方案相似^[62-64]。此结果为一线治疗进展后再次使用抗 EGFR 单抗提供了理论依据。2022 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)转移性结直肠癌诊疗指南推荐,在维持治疗进展后可选择“重新使用此前成功(达到肿瘤缓解或稳定)的诱导治疗方案”^[5]。VALENTINO 研究的回顾性分析提示,再次使用含抗 EGFR 单抗的原诱导方案可能是含抗 EGFR 单抗维持治疗进展后的更优序贯策略^[65]。也有部分研究显示,抗 EGFR 单抗一线治疗进展后,*RAS/BRAF* 野生型人群继续跨线使用抗 EGFR 单抗相比标准二线治疗,有获益的趋势^[66-67]。目前,基于循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)动态监测指导下的相关研究正在开展中,将为一线含抗 EGFR 单抗治疗进展后

的策略优化提供更多指导^[68]。

推荐意见 8: *RAS* 野生型 mCRC 患者进行含抗 EGFR 单抗维持治疗进展后首选标准二线治疗方案 (证据级别和推荐强度: 1A), 也可考虑原诱导方案的再引入 (证据级别和推荐强度: 3A)。

推荐意见 9: 二线治疗进展后首选标准三线治疗方案 (证据级别和推荐强度: 1A); *RAS* 野生型患者也可考虑抗 EGFR 单抗再挑战方案 (证据级别和推荐强度: 3A)。

三、总结与展望

mCRC 患者在标准一线治疗达到最大获益后, 后续全病程管理应“以患者为中心”, 兼顾疗效巩固和生活质量改善, 综合考量后选择最恰当的维持治疗方案。对于一线接受抗 EGFR 单抗联合化疗诱导方案的 *RAS* 野生型 mCRC 患者, 相比持续使用标准一线方案和停药观察, 含抗 EGFR 单抗维持治疗在维持疗效获益的同时可降低毒副反应, 提高患者的生活质量^[12-19, 21-22]。因此, 本共识专家组推荐其作为 *RAS* 野生型 mCRC 患者的优选治疗策略。

关于维持治疗仍有众多问题未得到解答, 亟待在未来的研究中进一步探索, 如抗 EGFR 单抗维持治疗优势人群的选择和相关生物标志物, 疗效相关影响因素, 疾病进展后的后续治疗策略, 液体活检在抗 EGFR 单抗维持治疗过程中的应用价值, 以及抗 EGFR 单抗长期使用可能诱导耐药突变对后续治疗中再次引入的影响等。总体来说, 探索这些问题的答案将有助于明确 mCRC 患者的最佳治疗策略。

《*RAS* 野生型转移性结直肠癌抗表皮生长因子受体单抗维持治疗中国专家共识(2024)版》编审小组专家成员名单

组长: 徐瑞华(中山大学肿瘤防治中心)

成员(按姓氏拼音首字母排序): 白春梅(北京协和医院)、崔越宏(复旦大学附属中山医院)、邓婷(天津医科大学肿瘤医院)、邓艳红(中山大学附属第六医院)、胡晓桦(广西医科大学第一附属医院)、林小燕(福建医科大学附属协和医院)、刘天舒(复旦大学附属中山医院)、刘莺(河南省肿瘤医院)、刘振洋(湖南省肿瘤医院)、邱萌(四川大学华西医院)、邱文生(青岛大学附属医院)、徐瑞华(中山大学肿瘤防治中心)、袁响林(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、袁琰(浙江大学医学院附属第二医院)、张东生(中山大学肿瘤防治中心)、张敬东(辽宁省肿瘤医院)、张涛

(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张艳桥(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、钟海均(浙江省肿瘤医院)

执笔: 张东生(中山大学肿瘤防治中心)

利益冲突 编审专家组所有成员均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] GLOBOCAN 2020 (IARC). Cancer Today-All Cancers [DB/OL]. (2020-1)[2023-3-31]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>.
- [2] GLOBOCAN 2020 (IARC). Cancer Today-China [DB/OL]. (2020-1)[2023-3-31]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/160-china-fact-sheets.pdf>.
- [3] SHI JF, WANG L, RAN JC, et al. Clinical characteristics, medical service utilization, and expenditure for colorectal cancer in China, 2005 to 2014: overall design and results from a multicenter retrospective epidemiologic survey [J]. *Cancer*, 2021, 127(11):1880-1893. DOI: 10.1002/ncr.33445.
- [4] MILLER KD, NOGUEIRA L, MARIOTTO AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5):363-385. DOI: 10.3322/caac.21565.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
- [6] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer, Version 4. 2023 [DB/OL]. (2023-3-29)[2023-3-31]. <http://www.nccn.org/default.aspx>.
- [7] 中国临床肿瘤学会(CSCO). 结直肠癌诊疗指南(2023) [M]. 北京: 人民卫生出版社.
- [8] TOURNIGAND C, CERVANTES A, FIGER A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3):394-400. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.0106.
- [9] CHIBAUDEL B, MAINDRAULT-GOEBEL F, LLEDO G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34):5727-5733. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4344.
- [10] DÍAZ-RUBIO E, GÓMEZ-ESPAÑA A, MASSUTÍ B, et

- al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study [J]. *Oncologist*, 2012,17(1):15-25. DOI:10.1634/theoncologist.2011-0249.
- [11] YALCIN S, USLU R, DANE F, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results—a Turkish Oncology Group Trial [J]. *Oncology*, 2013, 85 (6):328-335. DOI: 10.1159/000355914.
- [12] WASAN H, MEADE AM, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70106-8.
- [13] PINTO C, ORLANDI A, NORMANNO N, et al. LBA22 - Phase III study with FOLFIRI/cetuximab versus FOLFIRI/cetuximab followed by cetuximab (Cet) alone in first-line therapy of RAS and BRAF wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients: the ERMES study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 suppl 7: S1390. DOI:10.1016/j.annonc.2022.08.018.
- [14] ARANDA E, GARCÍA-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 randomised MACRO2 TTD study [J]. *Eur J Cancer*, 2018,101:263-272. DOI:10.1016/j.ejca.2018.06.024.
- [15] BOIGE V, FRANCOIS E, BLONS H, et al. 387P - Maintenance treatment with cetuximab versus observation in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: final results of the randomized phase II TIME-PRODIGE 28 UNICANCER stud [J]. *Ann Oncol*, 2022,33 suppl 7: S713-S714. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.526.
- [16] 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: a randomized phase 2 clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (4):529-536. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5314.
- [17] MODEST DP, KARTHAUS M, FRUEHAUF S, et al. Panitumumab plus fluorouracil and folinic acid versus fluorouracil and folinic acid alone as maintenance therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized PANAMA trial (AIO KRK 0212) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (1):72-82. DOI: 10.1200/JCO.21.01332.
- [18] MUNEMOTO Y, NAKAMURA M, TAKAHASHI M, et al. SAPPHIRE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 119:158-167. DOI:10.1016/j.ejca.2019.07.006.
- [19] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1467.
- [20] HU H, LIU X, CAI W, et al. A retrospective exploration of targeted maintenance therapy in advanced colorectal cancer: based on the background of Chinese patient assistance program [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:522. DOI: 10.3389/fonc.2020.00522.
- [21] 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. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.11036.
- [22] JIANG T, CHEN H, ZHENG J, et al. Cetuximab maintenance therapy in patients with unresectable wild-type RAS and BRAF metastatic colorectal cancer: a single-institute prospective study [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(6):2829-2840. DOI:10.1007/s12325-020-01360-8.
- [23] CHAN WL, LEE VH, SIU WK, et al. Biweekly cetuximab and first-line chemotherapy in hinese patients with k-ras wild-type colorectal cancers [J]. *South Asian J Cancer*, 2014, 3 (3):175-178. DOI: 10.4103/2278-330X.136802.
- [24] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996,17(1): 1-12. DOI:10.1016/0197-2456(95)00134-4.
- [25] OCEBM LEVELS OF EVIDENCE WORKING GROUP. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) [EB/OL]. (2009-3) [2023-3-31]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine->

- levels-of-evidence-march-2009.
- [26] DESAI AP, GO RS, POONACHA TK. Category of evidence and consensus underlying National Comprehensive Cancer Network guidelines: Is there evidence of progress? [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(2): 429-436. DOI: 10.1002/ijc.33215.
- [27] XU RH, SHEN L, LI J, et al. Expert consensus on maintenance treatment for metastatic colorectal cancer in China [J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35:13. DOI: 10.1186/s40880-015-0067-x.
- [28] SIMKENS LH, VAN TINTEREN H, MAY A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group [J]. *Lancet*, 2015, 385(9980): 1843-1852. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62004-3.
- [29] HEGEWISCH -BECKER S, GRAEVEN U, LERCHENMÜLLER CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1355-1369. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00042-X.
- [30] KOEBERLE D, BETTICHER DC, VON MOOS R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06) [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4):709-714. DOI: 10.1093/annonc/mdv011.
- [31] PFEIFFER P, SORBYE H, QVORTRUP C, et al. Maintenance therapy with cetuximab every second week in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-7.5 study by the nordic colorectal cancer biomodulation group [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(3):170-176. DOI: 10.1016/j.clcc.2015.03.002.
- [32] MODEST DP, RIVERA F, BACHET JB, et al. Panitumumab-based maintenance after oxaliplatin discontinuation in metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of two randomised trials [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145 (2):576 - 585. DOI:10.1002/ijc.32110.
- [33] TVEIT KM, GUREN T, GLIMELIUS B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (15):1755-1762. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0915.
- [34] BOKEMEYER C, BONDARENKO I, HARTMANN JT, 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. DOI: 10.1093/annonc/mdq632.
- [35] MAUGHAN TS, ADAMS RA, SMITH CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial [J]. *Lancet*, 2011, 377 (9783):2103-2114. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60613-2.
- [36] 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. DOI:10.1200/JCO.2018.78.3183.
- [37] DOUILLARD JY, SIENA S, CASSIDY J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7): 1346-1355. DOI:10.1093/annonc/mdu141.
- [38] RIVERA F, KARTHAUS M, HECHT JR, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32 (8):1179-1190. DOI:10.1007/s00384-017-2800-1.
- [39] TAKAYUKI Y, JUN W, KOHEI S, 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 suppl 17: LBA1-LBA1. DOI:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1.
- [40] HEINEMANN V, VON WEIKERSTHAL LF, DECKER T, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomized clinical trial [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124 (3):587-594. DOI:10.1038/s41416-020-01140-9.
- [41] LENZ HJ, OU FS, VENOOK AP, et al. Impact of consensus molecular subtype on survival in patients with metastatic colorectal cancer: results from CALGB/SWOG

- 80405 (Alliance)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(22):1876–1885. DOI: 10.1200/JCO.18.02258.
- [42] MODEST DP, MARTENS UM, RIERA – KNORRENSCHILD J, et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first–line treatment of RAS wild–type metastatic colorectal cancer: the randomized, open–label, phase II VOLFI Study (AIO KRK0109) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (35):3401–3411. DOI:10.1200/JCO.19.01340.
- [43] HEINEMANN V, VON WEIKERSTHAL LF, 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. DOI:10.1016/S1470–2045(14)70330–4.
- [44] PARISI A, GHIDINI M, GIAMPIERI R, et al. Post–induction strategies in metastatic colorectal cancer patients treated with first–line anti–EGFR–based treatment: a systematic review and meta–analysis [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2022, 21 (3):e162–e170. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.12.005.
- [45] LAÉRCIO LOPES DA SILVA, PEDRO NAZARETH AGUIAR, RENATA D’ALPINO, et al. Maintenance therapy following an anti–EGFR–based induction regimen in metastatic colorectal cancer (mCRC): a network meta–analysis of clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 suppl 4:S128. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.128.
- [46] MASTRANTONI L, BECCIA V, CAIRA G, et al. Maintenance strategies after anti–EGFR–based induction in RAS wild–type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): A systematic review and Bayesian network meta–analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2023,41 suppl 4:S148. DOI:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.148.
- [47] ORLANDI A, PINTO C, CALEGARI MA, et al. Early tumor shrinkage (ETS) as clinical factor to select maintenance with cetuximab (cet) monotherapy in patients (pts) with RAS/BRAF wild–type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): a secondary endpoint analysis of the ERMES study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 suppl 16:S3603. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3603.
- [48] RAIMONDI A, DI MAIO M, MORANO F, et al. Health–related quality of life in patients with RAS wild–type metastatic colorectal cancer treated with panitumumab–based first–line treatment strategy: a pre–specified secondary analysis of the Valentino study [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 135:230–239. DOI:10.1016/j.ejca.2020.04.048.
- [49] RAIMONDI A, MORANO F, TRARBACH T, et al. SO–21 Optimal maintenance treatment strategy following an anti–EGFR–based first–line induction therapy in patients with RAS wild type metastatic colorectal cancer: an individual patient data pooled analysis of clinical trials [J]. *Ann Oncol*, 2022,33 suppl 4:S366. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.04.420.
- [50] 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 suppl 16:S3519. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3519.
- [51] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国医药教育协会. 抗EGFR单抗治疗相关皮肤不良反应临床处理专家共识[J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(3):195–201. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2021.042.
- [52] PETRELLI F, BORGONOVO K, BARNI S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta–analysis of published trials [J]. *Target Oncol*, 2013, 8(3):173–181. DOI:10.1007/s11523–013–0257–x.
- [53] HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. ERBITUX® (cetuximab) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2021–9–24) [2023–3–31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125084s279lbl.pdf
- [54] HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. VECTIBIX®(panitumumab) Injection, for intravenous use [EB/OL]. (2021–8–25) [2023–3–31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125147s210lbl.pdf
- [55] 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*. 2017;28(11):2906. DOI:10.1093/annonc/mdw551.
- [56] 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.

- DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5080.
- [57] SUNAKAWA Y, NAKAMURA M, ISHIZAKI M, et al. RAS mutations in circulating tumor DNA and clinical outcomes of rechallenge treatment with anti-EGFR antibodies in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *JCO Precis Oncol*, 2020, 4(4):898-911. DOI: 10.1200/PO.20.00109.
- [58] OSAWA H, SHINOZAKI E, NAKAMURA M, et al. phase II study of cetuximab rechallenge in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: E-rechallenge trial [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 suppl 8: viii161. DOI:10.1093/annonc/mdy281.
- [59] NAPOLITANO W, DE FALCO V, MARTINI G, et al. Panitumumab plus trifluridine/tipiracil as third-line anti-EGFR rechallenge therapy in chemo-refractory RAS WT metastatic colorectal cancer: the VELO randomized phase II clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 suppl 4:S129. DOI:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.129.
- [60] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2915.
- [61] 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. DOI:10.1038/s41591-022-01886-0.
- [62] PARSEGHIAN CM, SUN R, WOODS M, et al. Resistance mechanisms to anti-epidermal growth factor receptor therapy in RAS/RAF wild-type colorectal cancer vary by regimen and line of therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3):460-471. DOI:10.1200/JCO.22.01423.
- [63] RAGHAV K, SUN R, WILLIS J, et al. 363P - prevalence of acquired (acq) genomic alterations (GAs) after progression on anti-EGFR mAb (EGFRi) based therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 suppl 7: S702-S703. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.501.
- [64] RAGHAV K, OU FS, VENOOK AP, et al. Acquired genomic alterations on first-line chemotherapy with cetuximab in advanced colorectal cancer: circulating tumor DNA analysis of the CALGB/SWOG-80405 trial (Alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3):472-478. DOI: 10.1200/JCO.22.00365.
- [65] FUCÀ G, RAIMONDI A, PRISCIANDARO M, et al. Reinduction of an anti-EGFR-based first-line regimen in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer enrolled in the VALENTINO study [J]. *Oncologist*, 2022, 27 (1):e29-e36. DOI:10.1093/oncolo/oyab012.
- [66] 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. DOI:10.7150/jca.60014.
- [67] 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. DOI:10.1093/annonc/mdw136.
- [68] MARTINI G, CIARDIELLO D, NAPOLITANO S, et al. Efficacy and safety of a biomarker-driven cetuximab-based treatment regimen over 3 treatment lines in mCRC patients with RAS/BRAF wild type tumors at start of first line: the CAPRI 2 GOIM trial [J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1069370. DOI: 10.3389/fonc.2023.1069370.