

# Rechallenge anti-EGFR preparáty

Marián Liberko, Renata Soumarová

Onkologická klinika a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy FNKV, Praha

V léčbě mCRC se uplatňuje koncept „continuum of care“, kdy jsou období agresivní, indukční chemoterapie následovány maintenance terapií s cílem prodloužení celkového přežití. Rechallenge anti-EGFR preparáty je součástí tohoto konceptu, kdy selektovaná skupina pacientů může dosáhnout významné odpovědi a kontroly onemocnění i v pozdějších liniích léčby. Cílem tohoto sdělení je podat stručný přehled postavení rechallenge anti-EGFR strategie v léčbě mCRC.

**Klíčová slova:** metastatický kolorektální karcinom, rechallenge, anti-EGFR terapie.

## Rechallenge with anti-EGFR therapy

Continuum of care is a concept of treatment in which periods of aggressive, induction chemotherapy are followed by maintenance treatment with the aim to prolong overall survival of mCRC patients. Rechallenge with anti-EGFR drugs is a part of this concept. With this strategy, we may achieve significant response and control of disease, even in later lines of treatment, in selected group of patients. The aim of this review is to provide an overview of rechallenge with anti-EGFR therapy in the treatment of mCRC.

**Key words:** metastatic colorectal cancer, rechallenge, anti-EGFR treatment.

## Úvod

Kolorektální karcinom je třetí nejčastější malignita a druhá hlavní příčina úmrtí na nádorové onemocnění celosvětově. I přes efektivní screening kolorektálního karcinomu je přibližně 25 % pacientů diagnostikováno ve stadiu metastatického onemocnění a přibližně 50 % pacientů s časným onemocněním později v průběhu svého onemocnění manifestuje metastázy. Navíc, medián 5letého přežívání pacientů s mCRC je pouze 12,5 % (1). Vzhledem k pokrokům v molekulární biologii a genetice, které vedou k identifikaci specifických subtypů onemocnění na základě prediktivních a/nebo prognostických markerů (Ras, Braf, pMMR/MSS, dMMR/MSI-H) jsme lépe schopni personalizovat terapii a medián přežívání pacientů se prodlužuje.

Metastatický kolorektální karcinom je v současnosti nevyléčitelné onemocnění. V léčbě pacientů s mCRC se uplatňuje kon-

cept tzv. „continuum of care“, kdy v průběhu onemocnění by pacient měl být sekvenčně exponován všem dostupným preparátům. I když je volba konkrétního preparátu, resp. kombinace v rámci konkrétní linie, důležitá, ještě větší význam pro osud pacienta má právě správně zvolená sekvence terapie napříč liniemi léčby metastatického onemocnění. V léčbě pacienta s mCRC se tak střídají období indukční chemoterapie s následnou maintenance terapií s cílem maximalizovat benefit terapie při přijatelné míře toxicity. Součástí terapie mCRC je u selektovaných pacientů s tzv. oligometastatickým onemocněním i lokální terapie ve smyslu chirurgické metastasektomie, či jiných lokálně ablativních metod. Koncept „continuum of care“ vede k prodloužení mediánu přežití, který je v současnosti přes 30 měsíců (2).

Volba paliativní chemobioterapie s cílem dosažení co nejlepší odpovědi by měla být

vybrána po komplexním zhodnocení charakteristik nádoru, profilu pacienta a toxicity režimu. Zcela zásadní pro volbu iniciačního režimu je znalost mutačního stavu Ras, Braf onkogenů a vyšetření statutu MMR/MSI. Navíc se ukazuje, že i stranová lokalizace primárního nádoru hraje důležitou roli v rozhodování o léčbě a je tak nejlevnějším prognostickým i prediktivním markerem úspěšnosti léčby (2).

U pacientů s nemutovaným onkogenem Ras, Braf a MSS mCRC je lékem volby v 1. linii metastatického onemocnění chemoterapie v kombinaci s anti-EGFR preparáty s jasným benefitem u levostranných nádorů (2). Postavení anti-EGFR preparátů v léčbě pacientů s pravostranným mCRC není zcela jasně definováno. Nicméně, chemoterapie v kombinaci s anti-EGFR preparáty vede k vyšší hloubce odpovědi nádoru/metastáz a rychlejšímu nástupu odpovědi na terapii bez ohledu na stranovou lokalizaci primárního nádoru a tím



MUDr. Marián Liberko  
Onkologická klinika a 3. LF UK FNKV, Praha  
[marian.liberko@fnkv.cz](mailto:marian.liberko@fnkv.cz)

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):188-191

Článek přijat redakcí: 17. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2023

i zvyšuje možnost sekundárních resekcí. Právě tato skupina pacientů (kde je cílem rychlý nástup účinku a cytoredukce) s pravostranným primárním nádorem může být kandidátem pro anti-EGFR terapii (3). Po progresi na 1. linii s anti-EGFR preparáty při celkově dobrém klinickém stavu pacienta je možností pokračování v léčbě chemoterapií s anti-VEGF terapií (bevacizumab, aflibercept) (2).

V případě mutovaného onkogenu Ras a nemutovaného onkogenu Braf, MSS mCRC je jedinou možností kombinace chemoterapie s anti-VEGF preparáty (bevacizumab) bez ohledu na stranovou lokalizaci primárního nádoru. Po progresi na první linii lze pokračovat ve stejném anti-VEGF (bevacizumab) preparátu, nebo lze indikovat jiný preparát ze skupiny anti-VEGF (aflibercept) (2).

A konečně v případě mutovaného onkogenu Braf, MSS mCRC je preferována kombinace dvou, nebo u velmi selektované skupiny pacientů tří cytostatik + anti-VEGF v první linii (2). Po progresi na první linii léčby byla dlouho v podstatě jedinou možností pro tyto pacienty chemoterapie v kombinaci s anti-VEGF terapií (bevacizumab, aflibercept). Po publikování výsledků studie BEACON je nyní standardem pro předlěčené BRAF mutované pacienty kombinace encorafenib + cetuximab (4). Samotné anti-EGFR preparáty u této skupiny (mtBraf) pacientů jsou s minimální účinností, resp. bez efektu.

Bez ohledu na mutační stav onkogenu Ras, Braf je po progresi na dvou liniích systémové chemobioterapie možností buď trifluridin/tipiracil, nebo regorafenib ve třetí linii léčby. Účinnost těchto dvou preparátů je podobná, liší se profilem toxicity (2).

Specifickou podskupinou mCRC pacientů jsou pacienti s dMMR/MSI-H onemocněním, kdy v současnosti bez ohledu na Ras, Braf status je indikována v první linii léčby monoterapie pembrolizumabem (5), nebo kombinace ipilimumab + nivolumab v rámci druhé linie léčby (6).

V současnosti je řada pacientů s mCRC i přes progresi na standardní třetí linii léčby v dobrém celkovém stavu a jsou tak kandidáty pro další terapii. Vzhledem k široké dostupnosti molekulárně-genetických vyšetření nelze indikovat terapii naslepo, kde je minimální šance na léčebnou odpověď. Je zcela nezbytné

případnou terapii volit právě na základě znalosti vyšetření prediktivních markerů. Jednou z možností „continuum of care“ pro pacienty s vyčerpanými možnostmi standardní terapie je rechallenge strategie s anti-EGFR preparáty u wtRas, wtBraf pacientů.

## Biologické předpoklady k rechallenge anti-EGFR

Standardem terapie pro pacienty s wtRas, wtBraf, MSS mCRC a levostrannou lokalizací primárního tumoru je chemoterapie v kombinaci s anti-EGFR preparáty. Vstupně zpravidla dochází u nepředlěčeného onemocnění k významné hloubce odpovědi, která se ale v průběhu pokračující terapie postupně snižuje až dochází k progresi onemocnění. Tento proces je zcela nevyhnutelný vzhledem k mechanismům selektivního tlaku a sekundární rezistence na anti-EGFR preparáty. U každého wtRas pacienta je již vstupně přítomná subklonální rezistentní populace buněk na anti-EGFR terapii, která může rychle expandovat vlivem selektivního tlaku terapie. Druhou možností vzniku rezistence na anti-EGFR preparáty v průběhu terapie jsou de novo mutace buněk původně wtRas populace, které vedou k progresi a selhání terapie (7, 8).

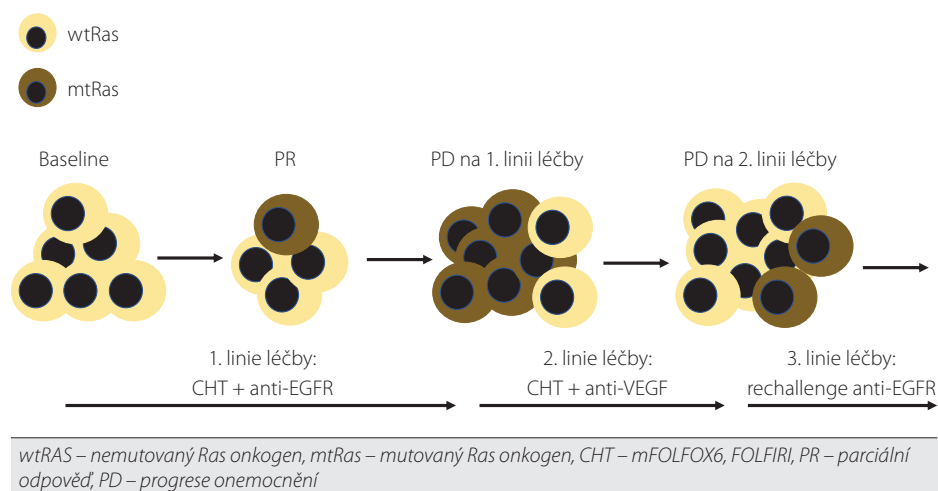
V případě progresi onemocnění na anti-EGFR terapii je indikována změna na chemoterapii v kombinaci s anti-VEGF preparáty, mechanismus účinku kterých je nezávislý na RAS statutu, či přítomných mechanismech sekundární rezistence vůči EGFR-preparátům. Dochází tedy k opětovné odpovědi na léčbu. Navíc, z důvodu vymizení selektivního vlivu anti-EGFR terapie během tzv. „anti-EGFR

prázdnin“ může dojít k znovunastolení senzitivity vůči těmto preparátům (9, 10). Vlivem aplikované terapie dochází neustále ke změně vlastností onemocnění (11). Tyto poznatky lze využít v klinické praxi ve smyslu tzv. rechallenge strategie s anti-EGFR preparáty (Obr. 1).

## Rechallenge anti-EGFR

V posledních letech je k dispozici řada prací, které hodnotily význam a postavení rechallenge anti-EGFR preparáty v léčbě pacientů s mCRC. První prospektivní studie byla publikována již v roce 2012 italskými autory, Santini a kol. (12). Ve studii bylo zahrneno 39 pacientů s předlěčeným wtKras mCRC. Všichni pacienti byli předlěčeni režimem s cetuximabem a dosáhli odpovědi (CR, PR, nebo SD alespoň po dobu 6 měsíců), následně byli léčeni alespoň jedním režimem bez anti-EGFR preparátu (medián 4 linie). V rámci studie byli následně léčeni rechallenge strategií: irinotecan + cetuximab, nebo FOLFIRI + cetuximab. Studie přinesla pozitivní výsledky, kdy ORR byl 53,8 % (PR 48,7 %, CR 5,1 %). Navíc, 36 % pacientů mělo stabilizaci onemocnění a mPFS byl 6,6 měsíce. Tolerance rechallenge strategie byla dle očekávání a dominovala kožní toxicita. Kriticky lze v současnosti nahlížet na skutečnost, že studie byla heterogenní ve smyslu předlěčenosti pacientů před rechallenge strategií (medián počtu linií 4, rozsah 3–7). Navíc, vzhledem k již staršímu datu publikace byl hodnocen pouze Kras status, a nebyly k dispozici výsledky prediktivních markerů před rechallenge.

**Obr. 1.** Biologické předpoklady rechallenge anti-EGFR terapie



V roce 2018 byly publikovány výsledky malé studie (28 pacientů) fáze II, CRICKET, která měla striktnější kritéria pro zařazení pacientů a rovněž hodnotila Ras status před rechallenge pomocí tekuté biopsie (13). Všichni pacienti byli vstupně wtRas, wtBraf. V první linii byli léčeni chemoterapií v kombinaci s anti-EGFR preparátem s dosažením alespoň PR po dobu 6 měsíců. Ve druhé linii byla podmínkou předléčenost chemoterapií v kombinaci s anti-VEGF preparáty. Rechallenge strategie byla testována ve 3. linii léčby s minimálním odstupem od posledního podání anti-EGFR terapie alespoň 4 měsíce. DCR byl 54 % a v ITT populaci 6 z 28 pacientů (21 %) dosáhlo PR s mPFS 3,4 měsíce a mOS 9,8 měsíce. Všichni pacienti v době před rechallenge měli vyšetřen aktuální Ras status pomocí tekuté biopsie. Přítomnost Ras mutace byla v době před rechallenge detekována u 12 z 25 (48 %) hodnotitelných pacientů. Výsledky prokázaly, že pouze pacienti, kteří byli ctDNA wtRas, dosáhli PR. Navíc mPFS byl signifikantně delší u pacientů s ctDNA wtRas ve srovnání s pacienty ctDNA mtRas v době zahajování rechallenge (4,0 vs. 1,9 měsíce, HR 0,44,  $p = 0,03$ ). Byl pozorován trend k delšímu mOS v populaci ctDNA wtRas pacientů (12,5 vs. 5,2 měsíce, HR 0,58,  $p = 0,24$ ).

Prediktivní význam tekuté biopsie byl potvrzen i jinými skupinami (14, 15, 16). Recentně byly prezentovány výsledky studie CHRONOS. Jednalo se o jednoramennou studii fáze II, která pomocí tekuté biopsie hodnotila status Ras, Braf a EGFR mutace u pacientů před rechallenge panitumumabem, v rámci této stu-

die, bez chemoterapie. Primárním cílem studie byl ORR. Sekundárními cíli byly PFS, OS, bezpečnost a tolerance tohoto přístupu. Medián předchozích linií byl 3 (rozsah 2–6). V rámci studie, 16 (31 %) pacientů z 52 zařazených mělo alespoň jednu mutaci, která predikovala rezistenci vůči anti-EGFR terapii. Tato skupina pacientů byla ze studie vyloučena. Primární cíl studie byl dosažen, kdy 30 % pacientů dosáhlo PR. DCR byl 63 % a SD trvající déle než 4 měsíce byla pozorována u 82 % pacientů (16).

Dle dostupných dat má rechallenge anti-EGFR preparáty své místo v „continuum of care“ mCRC jednak jako monoterapie (CHRONOS), jednak v kombinaci s chemoterapií (CRICKET).

Další možností, jak zvýšit benefit rechallenge anti-EGFR terapie, je kombinace s imunoterapií. I zde je existuje zdůvodnění tohoto přístupu. Cetuximab, IgG1 monoklonální protilátka, jednak zlepšuje NK buňkami mediovanou ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity), jednak opsonizací nádoru usnadňuje rozpoznávání dendritickým buňkám a zvyšuje expresi MHC třídy II (17). Tato strategie byla testována v rámci studie CAVE, kde bylo 77 pacientů s refraktním mCRC léčeno rechallenge strategií: cetuximab + avelumab (18). Vstupní kritéria studie byla velmi podobná jako u studie CRICKET. Studie dosáhla primárního cíle, kdy mOS byl 11,6 měsíce, mPFS byl 3,6 měsíce. Ve studii byla pozorována 1 CR (1,8 %), 5 PR (6 %) a 44 SD (57 %). Zajímavé je, že v studii pouze 3 pacienti byli MSI-H a benefit kombinace cetuximab + avelumab byl prokázán bez

ohledu na MMR status, což nepřímo potvrzuje imunomodulační vlastnosti cetuximabu. V rámci studie 67 pacientů mělo k dispozici vzorky vhodné k vyšetření Ras, Braf mutace pomocí tekuté biopsie, kde 48 pacientů mělo ctDNA wtRas, wtBraf status. V této selektované populaci byl benefit rechallenge ještě větší, kdy mOS byl 17,3 měsíce vs. 10,4 měsíce (HR 0,49,  $p = 0,02$ ) u pacientů s ctDNA wtRas. Rovněž byl v populaci ctDNA wtRas delší mPFS (4,1 měsíce vs. 3,0 měsíce, HR 0,42,  $p = 0,004$ ). Tolerance kombinace byla přijatelná, kdy nejčastější toxicitou G3 byla kožní toxicita (14 %) a průjem (4 %).

Vzhledem k slibným výsledkům studie CAVE probíhá v současnosti studie fáze II, CAVE 2, kde bude kombinace cetuximab + avelumab testována vůči cetuximabu v monoterapii. Studie má v plánu zařadit 173 pacientů s randomizací 2:1 ve prospěch kombinace. Primárním cílem je OS. Sekundárními cíli jsou ORR, PFS, bezpečnost. V rámci CAVE 2 všichni pacienti před vstupem do studie budou mít vyšetření Ras, Braf statusu pomocí tekuté biopsie (19). Přehled dalších studií se strategií rechallenge anti-EGFR je uveden v tabulce 1.

Rechallenge strategie je validní metoda, které u selektované skupiny pacientů (ctDNA wtRas) může vést k prodloužení přežití. Stanovení aktuálního statusu onkogenu Ras, Braf pomocí ctDNA je nepodkročitelné minimum k zabránění podávání inefektivní strategie. Zdá se, že samotný parametr uplynulé doby od podání poslední anti-EGFR terapie je nedostatečným ukazatelem

**Tab. 1.** Přehled studií s rechallenge anti-EGFR strategií

| Studie                      | Fáze | Počet pacientů | Linie          | Režim rechallenge      | RR (%) | mPFS (m) | mOS (m) |
|-----------------------------|------|----------------|----------------|------------------------|--------|----------|---------|
| Santini (12)                | 2    | 39             | $\geq 2^1$     | FOLFIRI + cetuximab    | 53,8   | 6,6      | NR      |
|                             |      |                |                | irinotecan + cetuximab |        |          |         |
| CRICKET (13)                |      | 28             |                |                        | 21,4   | 3,4      | 9,8     |
| CRICKET (ctDNA wtRas)       | 2    | 13             | 3              | irinotecan + cetuximab | 31     | 4        | 12,5    |
| CRICKET (ctDNA mtRas)       |      | 12             |                |                        | 0      | 1,9      | 5,2     |
| Sunakawa (14)               |      | 16             |                |                        | 0      | 3,1      | 8,9     |
| Sunakawa (ctDNA wtRas)      | 2    | 10             | $\geq 3^2$     | irinotecan + anti-EGFR | 0      | 4,7      | 16      |
| Sunakawa (ctDNA mtRas)      |      | 6              |                |                        | 0      | 2,3      | 3,8     |
| JACCRO CC-08 (15)           | 2    | 34             | 3              | irinotecan + cetuximab | 2,9    | 2,4      | 8,1     |
| CHRONOS (16)                | 2    | 27             | 3 <sup>3</sup> | panitumumab            | 30     | 3,68     | 12,65   |
| CAVE (18)                   |      | 77             |                |                        | 7,8    | 3,6      | 11,6    |
| CAVE (ctDNA wtRas)          | 2    | 48             | 3              | cetuximab + avelumab   | 8,5    | 4,1      | 17,3    |
| CAVE (ctDNA mtRas)          |      | 19             |                |                        | 5,1    | 3        | 10,4    |
| E-rechallenge (22)          |      | 33             |                |                        | 15,6   | 2,9      | 8,7     |
| E-rechallenge (ctDNA wtRas) | 2    | 6              | NR             | irinotecan + cetuximab | 50     | 7        | NR      |

<sup>1</sup>28 % pacientů 2. linie; 46 % pacientů 3. linie; 26 % pacientů 4. linie; <sup>2</sup>87,5 % pacientů 3. linie; 12,5 % pacientů 4. linie; <sup>3</sup>medián 3 linie (rozsah 2–6)

potenciální senzitivity na rechallenge strategii i přes známé teoretické předpoklady biologického poločasů rozpadu mtRas klonů během anti-EGFR prázdnin (10). Byly publikovány výsledky retrospektivní analýzy 86 pacientů s refrakterním mCRC, kteří byli v rámci svého onemocnění v minulosti léčeni režimem s anti-EGFR preparáty. V rámci rechallenge anti-EGFR byl ORR 19,8%, mPFS 3,8 měsíce, mOS 10,2 měsíce. Vyšší ORR byl pozorován u pacientů s anti-EGFR free intervalem > 15 měsíců a u pacientů, kteří před rechallenge obdrželi alespoň 2 linie předchozí léčby. Nicméně autoři prokázali, že delší doba od posledního podání cetuximabu, nevedla k delšímu PFS, či OS (20). Tato data byla potvrzena v recentní publikaci italských autorů, kteří v poolované analýze studií CAVE a VELO hodnotili přítomnost ctDNA wtRas/Braf ve vztahu k době, která

uplynula od posledního podání anti-EGFR preparátu (21). Vstupně před rechallenge mělo 97 pacientů z 129 ctDNA wtRas/Braf status a 32 pacientů z 129 ctDNA mtRas/Braf status. Medián doby bez anti-EGFR terapie byl 10,6 měsíce ve skupině s mutací vs. 13,0 měsíce ve skupině bez mutace v rámci vstupního vyšetření před rechallenge ( $p = 0,169$ ). Při analýze proporce pacientů, kteří ne/měli přítomnost mutace před rechallenge, nebyl v období 4 až 18 měsíců od poslední aplikace anti-EGFR terapie nalezen rozdíl. Nicméně 38 z 44 pacientů, kteří měli interval bez anti-EGFR terapie delší než 18 měsíců, mělo vstupně před rechallenge ctDNA wtRas/Braf. I tato studie je důkazem, že samotná delší doba od ukončení předchozí anti-EGFR terapie nemusí nezbytně znamenat restituci wtRas/Braf statusu a tekutá biopsie zůstává nepodkročitelným minimem.

## Závěr

Přežívání pacientů s mCRC se prodlužuje díky konceptu „continuum of care“, kdy správně zvolená léčebná strategie od časných k pozdním liniím léčby může vést k dlouhodobé stabilizaci onemocnění, která je spojena s prodlužováním mediánu celkového přežití. Rechallenge anti-EGFR preparáty jsou významným prvkem v rámci „continuum of care“. Tato strategie je možná z důvodu prohlubování našich poznatků o biologii nádorového onemocnění, jeho vývoji v průběhu času, i vlivem aplikované terapie, s možností stanovení prediktivních markerů pomocí tekuté biopsie, která identifikuje podskupinu pacientů, kteří mohou mít významný benefit z rechallenge i v pozdních liniích léčby mCRC. Podaný přehled studií je toho důkazem.

## LITERATURA

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-254. doi: 10.3322/caac.21772. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36856579.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307056.
3. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1713-1729. doi: 10.1093/annonc/mdx175. PMID: 28407110; PMCID: PMC6246616.
4. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566309.
5. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.
6. André T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1052-1060. doi: 10.1016/j.annonc.2022.06.008. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35764271.
7. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med.* 2015;21(7):795-801. doi: 10.1038/nm.3870. Epub 2015 Jun 1. Erratum in: *Nat Med.* 2015 Jul;21(7):doi:10.1038/nm0715-827b. Erratum in: *Nat Med.* 2015;21(7):827. PMID: 26030179; PMCID: PMC4868598.
8. 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 Clin Oncol.* 2023;41(3):460-471. doi: 10.1200/JCO.22.01423. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36351210; PMCID: PMC9870238.
9. Vidal J, Muinelo L, Dalmases A, et al. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1325-1332. doi: 10.1093/annonc/mdx125. PMID: 28419195; PMCID: PMC5834035.
10. Parseghian CM, Loree JM, Morris VK, et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR re-challenge. *Ann Oncol.* 2019;30(2):243-249. doi: 10.1093/annonc/mdy509. PMID: 30462160; PMCID: PMC6657008.
11. Morelli MP, Overman MJ, Dasari A, et al. Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment. *Ann Oncol.* 2015;26(4):731-736. doi: 10.1093/annonc/mdv005. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25628445; PMCID: PMC4374387.
12. Santini D, Vincenzi B, Addeo R, et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol.* 2012;23(9):2313-2318. doi: 10.1093/annonc/mdr623. Epub 2012 Mar 5. Erratum in: *Ann Oncol.* 2017;28(11):2906. PMID: 22396447.
13. 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. *JAMA Oncol.* 2019;5(3):343-350. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5080. PMID: 30476968; PMCID: PMC6439839.
14. 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. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:898-911. doi: 10.1200/PO.20.00109. PMID: 35050760.
15. Masuishi 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. *Br J Cancer.* 2020;123(10):1490-1495. doi: 10.1038/s41416-020-01042-w. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32863385; PMCID: PMC7652864.
16. 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. *Nat Med.* 2022;28(8):1612-1618. doi: 10.1038/s41591-022-01886-0. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35915157; PMCID: PMC9386661.
17. Ferris RL, Lenz HJ, Trotta AM, et al. Rationale for combination of therapeutic antibodies targeting tumor cells and immune checkpoint receptors: Harnessing innate and adaptive immunity through IgG1 isotype immune effector stimulation. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:48-60. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.008. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29223828; PMCID: PMC7505164.
18. 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. *JAMA Oncol.* 2021;7(10):1529-1535. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2915. PMID: 34382998; PMCID: PMC8531995.
19. 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. *Front Oncol.* 2022;12:940523. doi: 10.3389/fonc.2022.940523. PMID: 35832541; PMCID: PMC9272566.
20. Rossini D, Germani MM, Pagani F, et al. Retreatment With Anti-EGFR Antibodies in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Multi-institutional Analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2020;19(3):191-199.e6. doi: 10.1016/j.clcc.2020.03.009. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32466976.
21. Ciardiello D, Napolitano S, Famiglietti V, et al. Pretreatment Plasma Circulating Tumor DNA RAS/BRAF Mutational Status in Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients Who Are Candidates for Anti-EGFR Rechallenge Therapy: A Pooled Analysis of the CAVE and VELO Clinical Trials. *Cancers (Basel).* 2023;15(7):2117. doi: 10.3390/cancers15072117. PMID: 37046778; PMCID: PMC10093522.
22. Sawa 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. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl 8):viii161. doi: 10.1093/annonc/mdy281.029.