

Többszörösen előkezelt, irinotecan-rezisztens kolorektális karcinómában szenvedő beteg cetuximab terápiájának eredményei

Sipőcz István¹, Kulka Janina², Pintér Tamás¹

¹Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkoradiológiai Osztály, Győr

²SE II. sz. Pathológiai Intézet, Budapest

Célkitűzés: A szerzők egy többszörösen előkezelt, irinotecan-rezisztens metasztatikus kolorektális karcinómában szenvedő beteg esetét ismertetve próbálnak rámutatni egy új, célzott terápiás lehetőség, a cetuximab kezelés eredményességére. Ezenkívül arra is fel kívánják hívni a figyelmet, hogy valamennyi hozzáférhető anyagból (primer tumor, nyirokcsomók és metasztázisok) célszerű lenne a kezelés megindításához szükséges EGFR-meghatározást elvégezni. Ugyanis a primer tumor gyenge EGFR-pozitivitása vagy akár negativitása önmagában még nem jelenti a cetuximab alkalmazásának kontraindikációját, mivel a metasztázisok (amiket általában kezelnek) ezen esetekben is mutathatnak erős pozitívitást. Ilyenkor kiváló lehet a terápiás válasz, ahogy ez történt esetünkben is. *Magyar Onkológia* 49:337–342, 2005

Aim: The case of a patient with heavily pretreated, irinotecan-resistant, metastatic colorectal cancer is presented by the authors, and they would like to point to the effectiveness of a new therapeutic option, cetuximab treatment. Additionally, they would like to call attention to the need of performing EGFR determination from all of the biopsy samples (primary tumor, lymph nodes and metastases) to start the treatment. A weak EGFR-positivity of the primary tumor in fact does not mean the contraindication of cetuximab treatment, since the metastases, which are usually treated, could be strongly positive. The therapeutic answer could be excellent in this case, as it occurred in our case. *Sipőcz I, Kulka J, Pintér T. The results of cetuximab treatment of a patient with multiple pretreated, irinotecan resistant metastatic colorectal cancer. Hungarian Oncology* 49:337–342, 2005



Bevezetés

Az utóbbi évtized alapvető változásokat hozott a metasztatikus kolorektális karcinóma (CRC) elsővonalbeli kezelésében. Az új citosztatikus ágensek alkalmazásával a korábban 14%-os válaszadási arányt sikerült 40-56%-osra emelni és a 14 hónapos medián túlélést 20 hónap fölé vinni. A sokáig arany standardnak tekintett MAYO (Leucovorin + bólus 5-FU) protokoll helyett ma már a FOLFIRI (Leucovorin + folyamatos 5-FU + irinotecan), FOLFOX (Leucovorin + folyamatos 5-

FU + oxaliplatin) és a bevacizumab + IFL (irinotecan + bólus 5-FU + Leucovorin) kombinációt alkalmazhatjuk a fent említett hatékonysággal (5-7, 11, 22). Másodvonalban azonban az eredmények nagyon szerények, 10% körüli a válaszadási arány még az új szerekkel is (amennyiben egymást váltva alkalmazzák őket), harmadvonalban pedig reménnyel kecsegtető terápiát korábban nem írtak le (1, 20, 25). Az EGFR-gátló antitest alkalmazása, mint célzott terápia, új lehetőséget adott a többszörösen előkezelt metasztatikus CRC kezelésében (23, 24). A BOND vizsgálat leközlése óta tudjuk, hogy előzetesen irinotecan-rezisztens tumorokban is jó eredmény érhető el cetuximab és irinotecan kombinációjával (1. táblázat) (4). Mivel ebben a vizsgálatban a betegek kétharmada oxaliplatin is kapott korábban, a fenti protokoll még a jelenleg ismert két leghatékonyabb kemoterápiás szer alkalmazása után is hozhat eredményt.

Közlésre érkezett: 2005. augusztus 23.
Elfogadva: 2005. október 28.

Levelezési cím: Dr. Sipőcz István,
Petz Aladár Megyei Oktató Kórház,
9024 Győr, Vasvári Pál u. 2-4., Telefon: 96-418-244,
Fax: 96-433-671, E-mail: drsipocz@axelero.hu

1. táblázat.

Többszörösen előkezelt vastagbélrák Erbitux kezelésének eredményei (BOND study) (4)

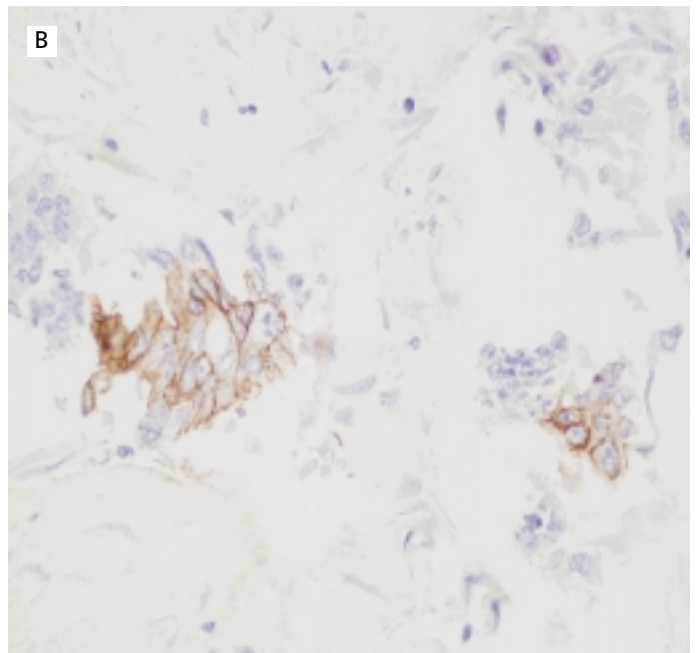
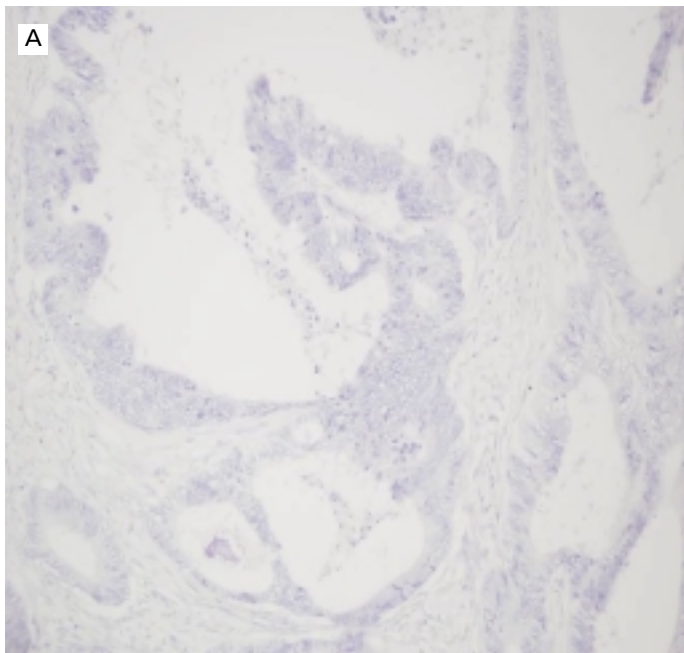
Beteg és módszer

Az 56 éves kiváló állapotú férfi 2003 augusztusában fordult bal oldali hasi fájdalmak és 2 kg-os fogyás miatt orvoshoz. A Petz Aladár Megyei Oktató Kórház (PAMOK) Belgyógyászatán diagnosztizáltak flexura lienalis-tumorát. Ezt követően a PAMOK Sebészetén 2003. 09. 15-én kolonreszekciót, limfadenektómiát és a májból metasztazektómiát végeztek, a hisztológia adenokarcinómát igazolt. A műtét során májmetasztázis maradt vissza, amit a posztoperatív CT is leírt (szoliter májlézió).

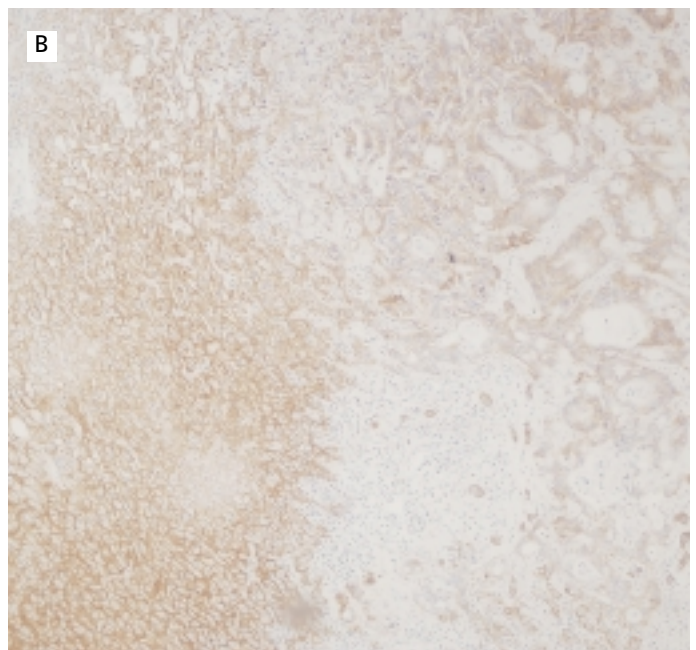
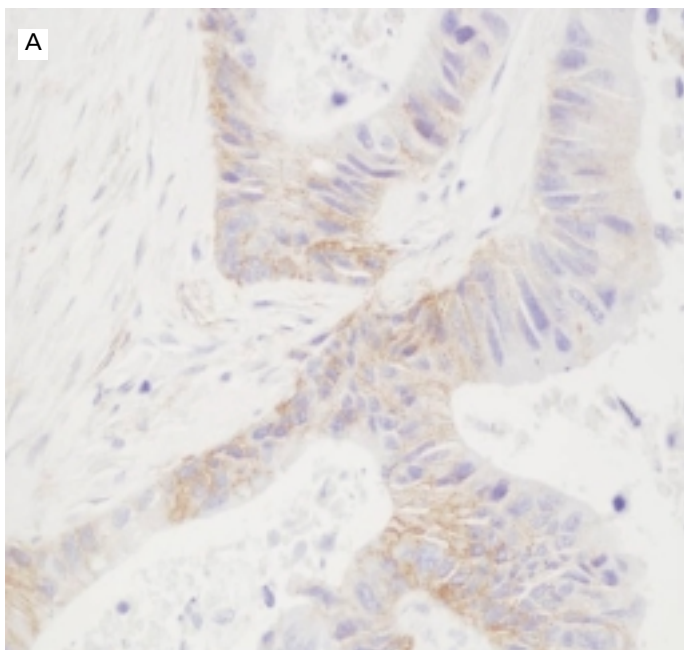
Ezután Osztályunkon, a PAMOK Onkoradiológiai Osztályán neoadjuváns FOLFIRI kezelést adtunk, 4 ciklus után a CT nem mutatott változást, és a beteget 2004. 01. 19-én újra megoperálták. A műtét során 8 különálló áttétet távolítottak el, tehát a neoadjuváns terápia nem volt effektív

	RR	Tumor kontroll	Median TTP (hónap)	Median OS (hónap)
Erbitux monoterápia	11%	32%	1,5	6,9
Erbitux + irinotecan	23%	56%	4,1	8,6

1.a. ábra. A colontumor negatív immunhisztokémiai képe. 1.b. ábra. A colontumor gyengén pozitív immunhisztokémiai képe nagy nagyításban



2.a. ábra. A májmetasztázis erősen pozitív immunhisztokémiai képe nagy nagyításban. 2.b. ábra. Jobbra a májmetasztázis erősen pozitív, balra a májszövet erősen pozitív immunhisztokémiai képe kis nagyításban (mivel a májszövet erősen pozitív, ezért a vizsgálat során pozitív kontrollként használják)



és a műtétet nem tekinthettük ablasztikusnak. Ennek megfelelően kemoterápia-váltást indikáltunk és FOLFOX kúrát kezdtünk. 2004 májusában 4 kúra után ismételt CT-vizsgálat progressziót jelzett, 2 újabb áttét jelent meg a májban, és a beteg tumormarker (CEA) eredménye is megemelkedett (6,3 ng/ml). Páciensünk ezután más intézményben kezeltette magát, ahol kemoembolizáció és radiofrekvenciás abláció is történt (2004. május 18-tól 2004. június 29-ig). Időközben a beteg hozzáférhető szövettani blokkjait, tehát a primer tumort és a májmetasztázist is a SE II. számú Patológiai Intézetébe küldtük EGFR-meghatározásra, a későbbi cetuximab kezelés reményében.

A betegnél az intervenció radiológia sem hozott eredményt, a következő CT-vizsgálat (2004. augusztus 02.) már 7 áttétet látott a májban, és a CEA-érték is tovább emelkedett (12,6 ng/ml). Tehát ekkor már a beteg 2 műtéten, 2 különböző kemoterápián (FOLFIRI és FOLFOX), valamint intervenció radiológiai beavatkozáson volt túl, és valamennyi kezelés mellett progressziót észleltünk. Ekkora érkezett meg az EGFR-meghatározás eredménye, ami érdekes eredményt adott, a primer tumor mindössze 1%-os, a májmetasztázis ellenben 70%-os pozitivitást mutatott (1.a,b, 2.a,b ábra). Mivel mi az áttétet kezeltük, ezért a betegnél cetuximab (ERBITUX®) + mono-irinotecan kúrát indítottunk kórházi, illetve különkeretből. Az irinotecan + cetuximab kombinációt az indokolta, hogy a BOND vizsgálat alapján ez a séma hatékonyabb a mono-cetuximabnál, és a korábbi irinotecan-rezisztenciát a cetuximab képes megszüntetni (4).

2004. augusztus 17-én kezdtük a kezelést, melynek során 400 mg/m² indukciós dózis után hetente 250 mg/m² cetuximabot és 3 hetente 300 mg/m² irinotecant adtunk.

Eredmények

Tekintettel a kezelés költségeire már 4 hét után (2004. 09. 16-án) kontroll CT-vizsgálatot kértünk, ami egészen lenyűgöző regressziót írt le, a korábban meglévő 7 áttétből (3. ábra) csak 1 látszott, ezenkívül a beteg CEA-eredménye is normalizálódott (2,0 ng/ml). Ennek ellenére az egyedi méltányossági kérést a cetuximab kezelés folytatására elutasították, így némi késéssel folytattuk a terápiát, továbbra is kórházi költségen. Újabb 4 heti kezelés után további regressziót láttunk, a CT-n (2004. november 8.) a maradék 1 metasztázis alig volt felismerhető (4. ábra), a CEA-érték 1,1 ng/ml-re csökkent.

A beteg kezelését 2005. március 16-ig folytattuk, kisebb megszakításokkal (mivel a jól dokumentált és meggyőző regresszió ellenére az egyedi méltányossági kérést ismételtelen elutasították). A 2005. április 5-én elvégzett CT-vizsgálat új áttetek megjelenését írta le, és ezt a CEA-érték emelkedése is kísérte (13,3 ng/ml).

Az eredmény még így is kiválónak mondható, mivel a BOND vizsgálatban a progresszióig eltelt idő 4,1 hónap volt, ami betegünk esetében meg-

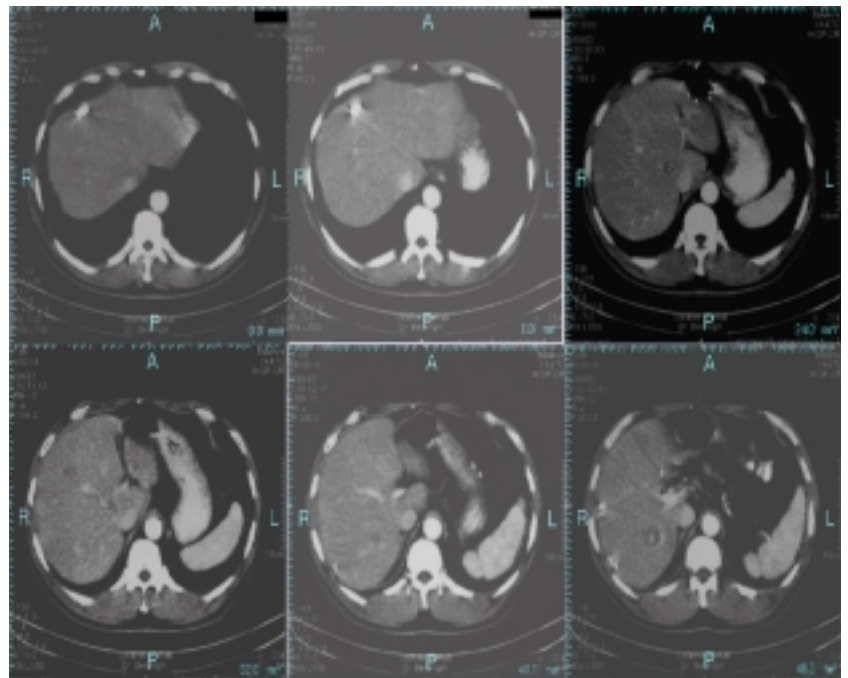
kétszereződött. Fontos, hogy mindezt súlyos mellékhatások nélkül értük el, mivel csak mérsékelt fokú, a cetuximab kezelésre jellemző akne típusú bőrelváltozások jelentkeztek, és az irinotecan alkalmazását kísérő, néhány napig tartó, közepesen súlyos hányinger és hasmenés, ami azonban a korábbi irinotecan kezelés mellékhatásaitól nem különbözött.

A bőrelváltozásokat erythromycin tartalmú oldattal jól tudtuk uralni, a hányingert és a hasmenést setronokkal és loperamiddal csillapítottuk, összességében a beteg életminősége nem sínylette meg a kezelést.

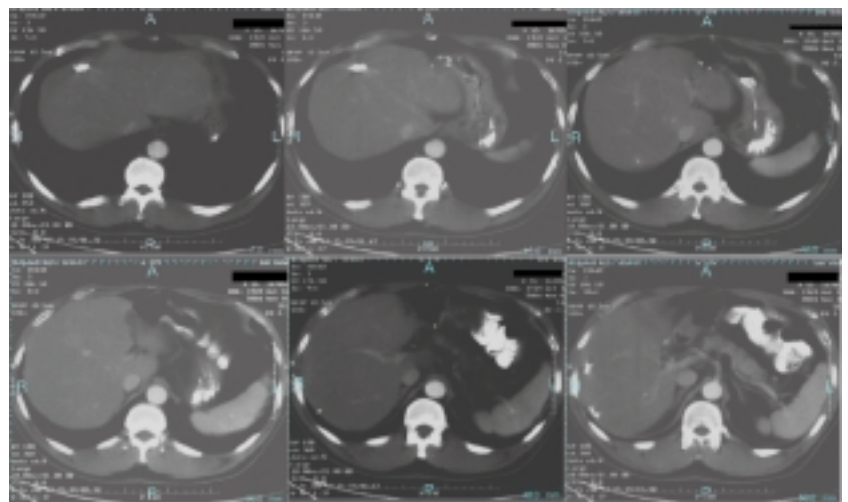
A progresszió ellenére a beteg a mai napig is tünetmentes, várható túlélése messze meghaladja a BOND vizsgálatban elért átlagosan 8,6 hónapot (4). Fontos még azt hozzátenni, ha a beteg kezelését a fenti adminisztratív okok nem hátráltatják és a cetuximabot folyamatosan adjuk, minden bizonnyal még jobb eredményt érthetünk volna el.

3. ábra.

A máj bal és jobb lebenyében is elszórtan összesen 7 db metasztázis látható. A CT a kezelés megkezdése előtt készült (2004. augusztus 2.)



4. ábra. A 2004. november 8-án készült CT-felvételen már csak a jobb lebenyben figyelhető meg egy apró metasztázis



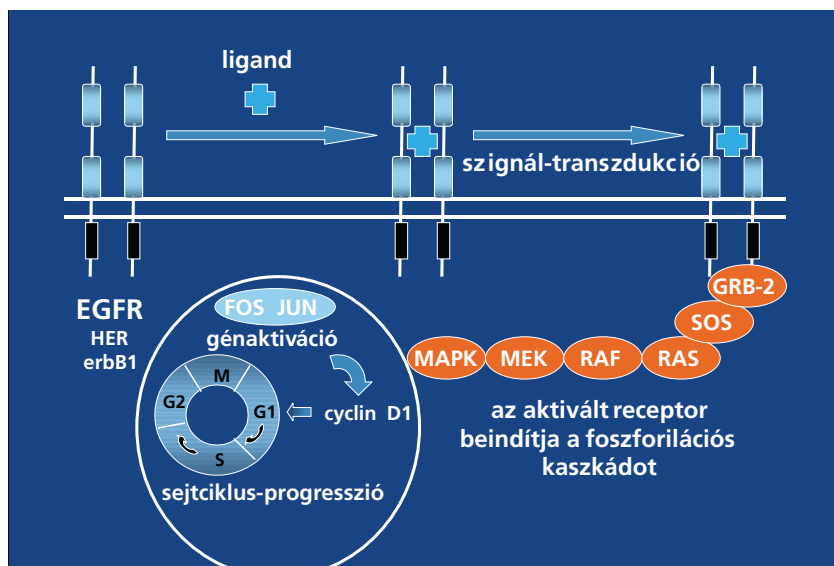
Megbeszélés

A kolorektális karcinóma (CRC) a harmadik leggyakoribb malignus betegség a világon, és a második Nyugat-Európában (15). Magyarországon is a második helyen áll a halálzásban, évente több mint 5000 ember hal meg hazánkban vastagbélrákban.

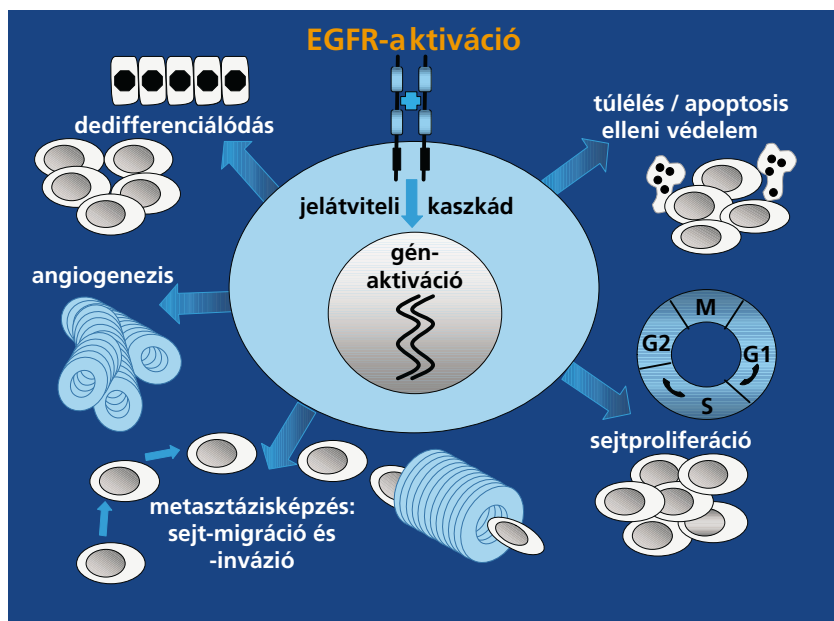
A kolorektális daganatos páciensek 25%-a metasztázissal jelentkezik, és az újonnan diagnosztizált betegekben végül 40-50%-ban alakulnak ki távoli áttétek. A sebészileg nem kezelhető IV. stádiumú betegek 5 éves túlélése nem éri el az 5%-ot (10).

A már korábban említett kemoterápiás szerek mellett a célzott terápiák, köztük monoklonális antitestek egyre nagyobb szerepet kapnak a metasztatikus CRC kezelésében. Ebbe a csoportba tartozik a VEGF-ellenes antitest, a bevacizumab (Avastin), és a cikk apropóját adó EGFR-ellenes antitest, a cetuximab (Erbixut).

5. ábra.
Az EGFR jelátviteli folyamatai



6. ábra. Az EGFR, mint terápiás célpont jelentősége



Az EGF (epidermal growth factor) receptorának felfedezése már 1962-ben megtörtént, 1983-84-ben pedig megalkották a cetuximab elődjét, az M225 nevű molekulát. Mindez korábbra datálódik, mint a trastuzumab (Herceptin) felfedezése.

Az EGF-receptor az ErbB receptorcsaládba tartozik, az ErbB-1 receptornak felel meg, ami azonos a HER-1-gyel. A családba tartozik még az ErbB-2 (HER-2) receptor, ami az emlőrák prognózisában játszik fontos szerepet (a receptort gátló antitest a fent említett trastuzumab), és a még pontosan nem ismert funkciójú ErbB-3 és ErbB-4 (18).

Az EGFR egy inaktív állapotban monomer transzmembrán receptor, amelynek extracelluláris domainjéhez kapcsolódnak az endogén ligandok, ezek közé tartozik az EGF és a TGF- α (transforming growth factor- α). A bekötődés hatására EGF-receptor homodimerek illetve a receptorcsalád más tagjaival heterodimerek alakulnak ki, amit az intracelluláris domainen elhelyezkedő tirozinkináz (TK) aktiválódása követ (13, 21). Ez utóbbit gátolják az EGFR-TK-inhibitorok, ide tartozik a gefinitib és az erlotinib. A TK aktiválódását a RAS/MAP-kináz úton a szignáltranszdukció, majd génaktiváció (FOS-JUN) és a sejtciklus progressziója követi. Mindezek az események a daganatos sejt növekedését és dedifferenciálódását serkentik, az angiogenezist és a DNS-repairt fokozzák, az apoptózist gátolják, érthetően rontják a prognózist (5, 6. ábra) (8, 14).

A metasztatikus CRC eseteiben 72-86%-ban figyelhető meg EGFR-pozitivitás, ami rosszabb túléléssel is társul, ilyenkor jön szóba a cetuximab alkalmazása (2, 9).

A cetuximab egy kimerá IgG1 monoklonális antitest, amely kompetitív antagonistaként tízszer nagyobb affinitással kapcsolódik az EGF-receptorhoz, mint az endogén ligandok (9). Ezáltal gátolja az EGFR-jelátvitelt, az intracelluláris kaskád beindulását, és az azt követő sejtciklusváltozásokat. Ezenkívül antitestfüggő citotoxicitást vált ki, a receptorok internalizálódásához vezet, az EGFR-variánsokhoz (amelyek csak tumorsejteken fordulnak elő) is képes kötődni, valamint csökkenti az angiogenezis faktorok, köztük a VEGF (vascular endothelial growth factor) és a bFGF (basic fibroblast growth factor) kiválasztását (3, 12, 16, 17). Nagyon fontos, hogy fokozza az irinotecan és a sugárterápia hatékonyságát, az irinotecan-rezisztenciát is képes megszüntetni (19). Az irinotecan okozta DNS-károsodást az EGF-receptoron keresztül fokozódó repair ellensúlyozni képes, a cetuximab azonban csökkenti a repairt és a tumorsejt újra érzékennyé válhat irinotecanra.

A cetuximab EGFR-pozitív daganatok esetében adható, tehát a kezelést meg kell előznie receptor-meghatározásnak, amit jelenleg immunhisztokémiai módszerrel, a DAKO-tesztel végeznek. Sem a tumor EGFR-pozitivitásának mértéke, sem a festődés intenzitása nem jelzi előre a terápiás hatékonyságot, ezt inkább a kezelés közben fellépő bőrreakció alapján lehet megjósolni (4). A cetuximab okozta jellegzetes akne típusú bőrelváltozások a hámsejtek EGF-receptorai ellen fellépő im-

munválasz következményei, amelyek helyileg ható antibiotikum-tartalmú oldatokkal illetve per os tetracyclin-származékokkal jól kezelhetők.

A primer tumor és a metasztázis EGFR-szintje közötti összefüggés jelenleg pontosan nem ismert, abból, hogy az összes CRC 25–77%-a, míg az áttétes CRC 72–86%-a EGFR-pozitív, arra következtethetünk, hogy a metasztázisok EGFR-szintje talán magasabb. Betegünk esetében is alig érzékelhető, 1%-os volt az elsődleges daganat pozitívítása, szemben a májjátét erős, 70%-os reakciójával. Ebből következik, hogy valamennyi hozzáférhető szövettani anyagból célszerű lenne az EGFR-meghatározást elvégeztetni, mivel a gyenge pozitívításra való tekintettel, ha csak a primer tumort vizsgáltattuk volna, a költséges terápiát annak idején nem javasoljuk, és a beteg nem kapja meg az esetében rendkívül hatékony gyógyszert. A nagy eltérés fakadhat akár fixációs hibából is, vagy a vizsgálati módszer még nem túl kifinomult voltából, de az is előfordulhat, hogy valóban ilyen nagy az eltérés a tumor és az áttét között.

Korábban 10%-os pozitívítást ajánlottak a cetuximab kezelés megindításához, ma már, okulva a hasonló esetekből, tehát amikor a primer tumor alacsony pozitívítása ellenére rendkívül jó a terápiás válasz, elegendő bármilyen csekély reakció is.

Esetünk talán segíthet választ adni arra, hogy miért nincs összefüggés a tumor pozitívítása és a terápiás válasz között, ugyanis többnyire az elsődleges daganatot vizsgálják és a metasztázist kezelik, amely talán sokkal erősebb reakciót adna, és így jobban megjósolhatnánk a kezelés hatékonyságát. Betegünk esetében a hepatikus metasztázis erős pozitívítása miatt bízunk a kezelés hatékonyságában, és az elért eredmény, tekintettel az előzményekre, rendkívül jónak mondható. A beteg életminősége, ami ennyire előkezelt esetekben alapvető fontosságú, nem romlott, a javuló leletek lelkiileg nagyon sokat jelentettek. Még a harmadik metasztazektómiás műtét lehetősége is felmerült, de ettől a beteg (talán érthető okokból) elzárkózott. A kezelést ambulánsan, heti néhány órás elfoglaltság árán sikerült átvészelnie, mellett aktívan dolgozott.

A cetuximab-irinotecan kúra a beteg életét valószínűleg meghosszabbította, és életminőségét nem rontotta. Ahhoz, hogy a beteg egyáltalán kezelést kapjon, alapvető fontosságú volt májjátétének EGFR-vizsgálata. Semmi más olyan kezelési módszert nem ismerünk jelenleg, amivel ennél jobb eredményt tudnánk produkálni.

Következtetés

A cetuximab új lehetőséget adott a többszörösen előkezelt metasztatikus CRC terápiájában. Még irinotecan-rezisztens esetekben is jó eredménnyel alkalmazható irinotecannal kombinálva, mivel képes a rezisztenciát megszüntetni. A kezelés jól tolerálható, jó életminőség biztosítható. Fontos, hogy a betegek valamennyi szövettani anyagán megvizsgáltsuk az EGFR-szintet, nehogy a beteg esetlegesen a primer tumor gyenge pozitívítása vagy negativitása miatt elessen a kezelés

lehetőségétől, pedig az áttét EGFR-szintje alapján megkaphatná azt. További vizsgálatok szükségessé a receptorszint és a kezelési hatékonyság közötti megbízható összefüggések felállítására.

Irodalom

1. Achille E, Tournigand C, Andre T, et al. Folfiri then Folfox or Folfox then Folfiri in metastatic colorectal cancer: results of a phase III trial. *Eur J Cancer* 37(Suppl 6):Abstract 1067, 2001
2. Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to the therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol* 19(18 Suppl):32S-40S, 2001
3. Ciardello F. An update of targets for cancer treatment: receptor-mediated signals. *Ann Oncol* 13(Suppl 4):29-38, 2002
4. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337-345, 2004
5. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin plus 5-fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 15:808-815, 1997
6. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:2938-2947, 2000
7. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355:1041-1047, 2000
8. Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer* 92:1331-1346, 2001
9. Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 94:1593-1611, 2002
10. Hobday TJ, Cha SS, Sargent DJ, et al. Long term survivors (LTS) of metastatic colorectal cancer (MCRC) treated with chemotherapy only: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) review. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:Abstract 693, 2002
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004
12. Kang X, Patel D Shi J, et al. Anti-EGFR monoclonal antibody cetuximab binds the EGFR variant III receptor and internalizes phosphorylated receptor on the cell surface. *Eur J Cancer* 38(Suppl 7):Abstract 498, 2002
13. Klapper LN, Kirschbaum MH, Sela M, et al. Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors. *Adv Cancer Res* 77:25-79, 2000
14. Mayer A, Takimoto M, Fritz E, et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 71:2454-2460, 1993
15. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 49:33-64, 1999
16. Petit AM, Rak J Hung MC, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol* 151:1523-1530, 1997
17. Perotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angio-

- genesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 5:257-265, 1999
18. Porebska I, Harlozinska A, Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas. *Tumour Biol* 21:105-115, 2000
 19. Prewett MC, Hooper AT, Bassi R, et al. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 8:994-1003, 2002
 20. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 21:2059-2069, 2003
 21. Salomon DS, Brandt R, Ciardello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 19:183-232, 1995
 22. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer, Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343:905-914, 2000
 23. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:Abstract 7, 2001
 24. Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Single agent IMC-C225 (Erbix™) has activity in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:Abstract 504, 2002
 25. Tournigand C, Louvet C, Quinaux E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer (MCRC): final results of a phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:Abstract 494, 2001