

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Palliative Chemotherapie und neue
Therapieansätze beim kolorektalen
Karzinom**

Scheithauer W

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2006; 4 (2), 17-20

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Palliative Chemotherapie und neue Therapie-Ansätze beim kolorektalen Karzinom

W. Scheithauer

Fast 50 Jahre lang galt der Antimetabolit 5-Fluorouracil (FU) als die wichtigste Substanz in der palliativen zytostatischen Behandlung des kolorektalen Karzinoms. Die durch protrahierte Infusion über einen oder mehrere Tage und/oder biochemische Modulation mittels Leucovorin (LV) realisierbaren, etwas höheren, dennoch nur bei rund 20 % gelegenen, therapeutischen Ansprechraten stellten die wichtigsten Erkenntnisse zahlreicher klinischer Studien der 80er und 90er Jahre dar. Erfreulicherweise haben sich die Behandlungsmöglichkeiten durch die Entwicklung neuer Substanzen, vornehmlich der oralen Fluoropyrimidine, der Topoisomerase I-interaktiven Substanz Irinotecan und des neuen Platinanalogons Oxaliplatin, inzwischen wesentlich verbessert. Monoklonale Antikörper gegen den EGF- (epidermal growth factor) Rezeptor bzw. gegen VEGF (vascular endothelial growth factor) haben in Kombination mit Chemotherapie ebenfalls vielversprechende Ergebnisse gezeigt und unser therapeutisches Armentarium weiter bereichert.

For almost 50 years, the antimetabolite 5-fluorouracil was the mainstay in the chemotherapeutic treatment of large bowel cancer. Protracted intravenous infusion rather than bolus injection and/or biochemical modulation by leucovorin resulted in somewhat higher objective response rates, which however did not exceed 20 %; these were the major findings of numerous clinical trials performed during the 80ies and 90ies. Meanwhile, treatment options have been considerably improved by the availability of a number of novel anticancer compounds such as the oral fluoropyrimidines, the topoisomerase I inhibitor irinotecan, and the new platinum analogue oxaliplatin. Monoclonal antibodies directed against EGFR (epidermal growth factor receptor) or against VEGF (vascular endothelial growth factor) in combination with chemotherapy have subsequently contributed to further improve our therapeutic armamentarium. J Gastroenterol Hepatol Erkrankungen 2006; 4 (2): 17–20.

Neue Substanzen

Orale Fluoropyrimidine

Diese Substanzen werden nach peroraler Applikation vollständig resorbiert und erst in vivo zum Wirkstoff FU metabolisiert. Abgesehen vom patientenfreundlicheren (peroralen) Applikationsmodus und der Erzielbarkeit einer höheren intratumoralen Wirkstoffkonzentration weisen diese Substanzen auch eine günstige Pharmakokinetik auf, die mit der kontinuierlichen Infusion von FU letztlich vergleichbar scheint. In zwei ident angelegten, jeweils rund 600 Patienten umfassenden Phase III-Studien von Capecitabine (2500 mg/m²/Tag p.o. x 14 Tage im Abstand von 3 Wochen) versus dem einst standardisierten FU/LV-Mayo-Clinic-Regime fand sich übereinstimmend eine höhere Ansprechrate von 22 % vs. 13 % ($p = 0,0001$) zugunsten der oralen FU-Prodrugtherapie, wobei das progressionsfreie und Gesamtüberleben vergleichbar waren [1]. Auch die Verträglichkeit schien mit signifikant weniger Stomatitiden, Diarrhoen, Nausea, Alopezie und febrilen Neutropenien deutlich besser. Das mit Capecitabine relativ häufig assoziierte „hand-foot-Syndrom“ war fast ausnahmslos geringgradig bzw. kann diese Nebenwirkung entsprechend der Korrelation des Auftretens mit der Dauer der Medikamenteneinnahme bzw. Dosis pro Zyklus prinzipiell sogar weitgehend vermieden werden.

Eine weitere FU-Prodrug stellt UFT (Uracil/Ftorafur) dar, das in Kombination mit LV gleichfalls in einer prospektiv-randomisierten multizentrischen Vergleichsstudie gegen das Mayo-Clinic-Regime geprüft wurde [2]: 816 Patienten wurden entweder mit UFT (300 mg/m²/Tag p.o. + LV 75–90 mg/Tag p.o. x 28 Tage, gefolgt von einer 1-wöchigen Therapiepause) oder mit i.v.-FU/LV behandelt. Die Remissionsraten (12 % im UFT/LV-Arm, 15 % im FU/LV-Arm) waren ebenso wie das mediane Überleben (12,4 vs. 13,4 Monate) vergleichbar. Die Tatsache, daß Stomatitiden, Neutropenien und dokumentierte Infektionen bei den mit UFT/LV behandelten Patienten wesentlich seltener auftraten,

unterstreicht den offenbar vorliegenden besseren therapeutischen Index der oralen FU-Prodrugs.

Oxaliplatin ist ein Diaminocyclohexan-Platinumkomplex, der seine zytotoxische Wirkung als Alkylans entfaltet. Es besteht keine Kreuzresistenz mit Cisplatin, auch besitzt die Substanz keine renale oder Ototoxizität. Im Falle einer Monotherapie können bei unbehandelten Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in 20–24 %, bei mit FU/LV vorbehandelten Patienten in rund 10 % objektive Ansprechraten erzielt werden. Besonders attraktiv erscheint diese Substanz jedoch aufgrund ihres offensichtlichen Wirkungssynergismus mit FU/LV: Wird zu einem identen FU/LV-Regime, unter dem es zu einer Progression gekommen ist, Oxaliplatin hinzugefügt, finden sich in 20–42 % der Fälle Krankheitsremissionen. Vor einiger Zeit konnte der therapeutische Stellenwert dieser Substanz bzw. der ausgeprägte Wirkungssynergismus mit FU/LV auch in der Erstlinientherapie des Dickdarmkarzinoms bewiesen werden [3]: In einer 420 Patienten umfassenden Europäischen Multicenter-Studie zeigten sich bei zusätzlicher Gabe von Oxaliplatin zu einem standardisierten kontinuierlichen FU/LV-Infusionsregime (nach deGramont) eine signifikant höhere Ansprechrate (50,7 % versus 22 %; $p = 0,0001$) sowie ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben (35 vs. 24 Wochen; $p = 0,0001$). Die Überlegenheit der FU/LV/Oxaliplatin-Kombination bezüglich der Gesamtüberlebenszeit ($p = 0,0004$) schien erst mittels Multivariatenanalyse offensichtlich, da einige 5-FU/LV-Therapieversager eine (erfolgreiche) Second-line-Therapie mit Oxaliplatin und/oder Irinotecan erhalten hatten. Aufgrund der doppelt so hohen Remissionsrate und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien ± Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer kontinuierlichen FU/LV-Infusionstherapie, was in zwei weiteren Phase III-Studien von Grothey et al. (AIO-Regime ± Oxaliplatin) und Giacchetti et al. (chronomoduliertes 5-FU/LV ± Oxaliplatin) nachvollzogen werden konnte [4], sowie der jeweils nur geringgradigen Zunahme toxischer Nebenwirkungen im Falle der zusätzlichen Gabe von Oxaliplatin, gilt diese Kombination heute als einer der neuen Therapiestandards für das metastasierte Kolorektalkarzinom.

Irinotecan ist ein semisynthetisch hergestelltes Camptothecin-derivat, dessen Zytotoxizität auf der Inhibition des

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Werner Scheithauer, Abteilung für Klinische Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Allgemeines Krankenhaus, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-Mail: werner.scheithauer@meduniwien.ac.at

Enzyms Topoisomerase I basiert. In Phase I-Studien wurde in Europa ein Dosierungsschema von 350 mg/m² alle 3 Wochen und in den USA ein wöchentlicher Applikationsmodus von 125 mg/m² x 4, gefolgt von einer 14-tägigen Pause, etabliert. In nachfolgenden Phase II-Studien zeigten sich mit beiden Schemata bei primär unbehandelten Patienten Ansprechraten von 15–32 % bzw. von 14–24 % bei mit FU/LV-vorbehandelten Patienten. Nachdem für Irinotecan in der Zweitlinientherapie in zwei nachfolgenden, > 500 Patienten umfassenden, kontrollierten Prüfungen (entweder gegenüber „best supportive care“ oder einer FU-Dauerinfusion) eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit bewiesen werden konnte, gilt dieses Medikament heute als Therapie der Wahl bei FU/LV-Resistenz [5]. Die Evaluierung der Wirksamkeit dieser Substanz in der Erstlinientherapie, die ebenso wie Oxaliplatin mit FU/LV synergistisch wirkt, war ein logischer nächster Schritt: In drei umfassenden kontrollierten Vergleichsstudien von FU/LV ± Irinotecan fanden sich Ansprechraten zwischen 39–54 % und mediane Überlebenszeiten von 14,8–20,1 Monaten, jeweils eindeutig zugunsten der 3-fach-Kombination [5]. Die Therapie-assoziierten Nebenwirkungen, insbesondere die protrahierte Diarrhoe, erwiesen sich bei der Verwendung von Irinotecan in Kombination mit einer kontinuierlichen FU/LV-Therapie als weitgehend unproblematisch; die Kombination mit FU/LV-Bolusregimen (z. B. IFL = Saltz-Regime) sollte hingegen nach heutigem Erkenntnisstand aus Toxizitätsgründen eher vermieden werden.

Welches konventionelle Chemotherapieregime sollte nach Diagnosestellung eines metastasierten kolorektalen Karzinoms zur Anwendung gelangen?

Außerhalb von klinischen Studien sollte die Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms möglichst individuell festgelegt werden, und zwar unter Berücksichtigung von Behandlungsziel (Downstaging oder reine Palliation), prognostisch relevanten Faktoren und dem zu erwartenden Nebenwirkungsprofil. In der Regel sollten die modernen Kombinationsregime mit Oxaliplatin (FOLFOX bzw. XELOX) oder Irinotecan (FOLFIRI bzw. XELIRI) bevorzugt werden, da diese in Relation zu einer FU/LV- oder Capecitabine-Monotherapie eine mehr als doppelt so hohe (rund 50%ige) Wahrscheinlichkeit einer raschen Remissionsinduktion implizieren. Die Nebenwirkungsrate dieser Kombinationen ist zwar höher, aber die Lebensqualität wird gemäß all den bisherigen Erfahrungen dadurch nicht negativ beeinflusst. Ein sequentielles Therapiekonzept (z. B. Erstlinientherapie mit einer oralen FU-Prodrug und erst bei unzureichender Wirksamkeit der nachfolgende Einsatz einer intensiveren Kombinationstherapie) scheint in bestimmten Palliativsituationen, am ehesten bei asymptomatischem, indolentem Krankheitsverlauf, vertretbar. Speziell in diesen Fällen ist jedoch ein konsequentes Monitoring des Therapieeffektes wichtig, da für die Gesamtüberlebenszeit die Anzahl der tatsächlich effektuierten Therapielinien entscheidend scheint.

Sollte eine bestimmte Substanzkombination in der Erstbehandlung bevorzugt werden?

Die Frage, ob in der Erstlinientherapie des metastasierten Dickdarmkarzinoms die Oxaliplatin- oder die Irinotecan-kombination mit FU/LV bevorzugt werden soll, wurde in

einer rezent publizierten Phase III-Studie (mit cross-over Design nach Progression in den jeweils anderen Therapiearm) von Tournigand et al. untersucht bzw. beantwortet [6]. Tatsächlich fand sich beim Vergleich des FOLFOX- und FOLFIRI-Regimes kein Unterschied bezüglich Remissionsrate (54 % vs. 56 %), progressionsfreiem Überleben (8 vs. 8,5 Monate) und Gesamtüberleben, wobei letzteres beachtliche 21,5 vs. 20,6 Monate betrug. Interessant war die Tatsache, daß im Gefolge einer Behandlung mit der Oxaliplatin-kombination bei mehr Patienten eine potentiell kurative Lebermetastasenresektion durchgeführt werden konnte (22 %) als im FOLFIRI-Arm (9 %). Das Toxizitätsprofil der beiden Kombinationsregime war akzeptabel und insgesamt vergleichbar; es fanden sich lediglich Substanzspezifische Unterschiede: Im Oxaliplatinarm wurden mehr (reversible) sensorische Neuropathien und (afebrile) Neutropenien beobachtet, während sich im Irinotecanarm häufiger Nausea und Stomatitis, sowie eine höhere Alopezierate fanden. Patientenfreundlicher, praktikabler und hinsichtlich therapeutischem Index sicherlich ebenbürtig sind das XELOX- bzw. XELIRI-Regime; dabei wird die kontinuierliche FU/LV-Infusion durch die peroral applizierbare FU-Prodrug Capecitabine ersetzt, die Frequenz der Spitalsbesuche zwecks Zytostatikaverabreichung reduziert sich entsprechend und die Implantation eines zentralvenösen Port-a-Cath-System erübrigt sich zumeist.

Über welchen Zeitraum sollte eine palliative Chemotherapie erfolgen?

Während in den USA und innerhalb der meisten klinischen Studien bis zur Progression behandelt wird, wird in einigen Ländern eine limitierte Therapiedauer über 3–6 Monate bzw. „until best response“ unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit favorisiert. Für letztere Strategie sprechen:

- (1) die Ergebnisse einer randomisierten Britischen Studie, wo eine dreimonatige Behandlung im Vergleich zu einer Therapie bis zur Progression als gleich wirksam und wesentlich günstiger hinsichtlich Nebenwirkungsrate und Lebensqualität ausgewiesen wurde [7], und
- (2) die Option einer zusätzlichen Therapielinie in Form einer Re-Induktion desselben Schemas, wenn dieses initial erfolgreich war. In einer vorangegangenen Studie konnte für eine Re-Induktionstherapie mit FU/LV bei primärem Ansprechen oder Krankheitsstabilisierung ein neuerlicher, im Mittel 6,5 Monate während der Therapieerfolg bei 2/3 aller Patienten erzielt werden [8].

Sind weitere Verbesserungen zu erwarten und welche Rolle spielen dabei die „targeted therapies“?

Zu den eigentlich bereits realisierten bzw. absehbaren weiteren Verbesserungen der konventionellen chemotherapeutischen Optionen beim metastasierten Dickdarmkarzinom zählen:

- (1) der bereits erwähnte Ersatz der kontinuierlichen FU-Infusion durch die oralen Prodrugs in den Kombinationsregimen,
- (2) die Optimierung der Therapiedauer (s. o.), und
- (3) in Abhängigkeit von den endgültigen Ergebnissen einer hinsichtlich Rekrutierungssoll bereits abgeschlossenen EORTC-Studie der neoadjuvante Einsatz der wirksamen Kombinationsschemata auch im Falle einer potentiell resektablen selektiven Lebermetastasierung.

Vielversprechende Daten liegen ferner für die Kombination der Chemotherapie mit Inhibitoren der Signaltransduktion, z. B. über den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) oder über den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) vor:

Cetuximab ist ein gegen den in > 80 % aller kolorektalen Karzinome exprimierten EGFR gerichteter Antikörper, der mit hoher Affinität gebunden wird. In einer ersten randomisierten Studie wurden Irinotecan-refraktäre Patienten entweder mit Cetuximab allein (n = 111) oder in Kombination mit Irinotecan (n = 218) weiter behandelt [9]. Die objektive Ansprechrates betrug im Cetuximab-Arm 11 % und lag bei 23 % im Kombinationsarm (p = 0,007); auch war letzterer Therapiearm hinsichtlich der Abwendung einer weiteren Krankheitsprogression (55 % vs. 32 %) und in bezug auf das progressionsfreie Überleben (4,2 vs. 4,5 Monate; p = 0,0001) signifikant wirksamer. Interessanterweise korrelierte die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens nicht mit dem Ausmaß der EGFR-Expression, sondern ausschließlich mit dem Schweregrad der Cetuximab-assoziierten akniformen Hautreaktionen. Äußerst interessante Ergebnisse fanden sich in ersten Studien von Cetuximab + FOLFOX bzw. FOLFIRI bei zytostatisch nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (Tabelle 1), die allerdings noch einer Bestätigung im Rahmen kontrollierter Phase III-Studien bedürfen. Die Wirksamkeitsdaten dieser hinsichtlich Rekrutierung z. T. bereits abgeschlossenen Studien werden voraussichtlich erst 2007 publiziert werden. Neben weiteren Anti-EGFR-Antikörpern (Anti-ABX, IMC-C225 und EMD72000) werden gegenwärtig auch andere experimentelle Ansätze zur Inhibition der EGFR-assoziierten Signaltransduktion (niedermolekulare, auf intrazellulärer Ebene wirkende Tyrosinkinase-Inhibitoren, wie etwa Gefitinib oder Erlotinib) in der Mono- oder Kombinationstherapie klinisch geprüft. Erste Phase I/II-Studien lassen zwar einen potentiellen Wirkungsynergismus mit Chemotherapie vermuten, ein Problem scheint jedoch die (supra-) additive Toxizität, vornehmlich in Form von Diarrhoe, darzustellen.

Der VEGF, der bei der Tumorangiogenese eine zentrale Rolle spielt, kann auf unterschiedliche Weise, z. B. durch monoklonale Antikörper, Tyrosinkinaseinhibitoren, Metalloproteinasen, Farnesyltransferasen oder Cyclooxygenase inhibiert werden. Konkrete, vielversprechende Daten liegen über den humanisierten monoklonalen Antikörper Bevacizumab vor, der das bei Tumorpunkten im Blut zirkulierende VEGF neutralisiert. Im Rahmen einer randomisierten Studie an über 800 Patienten wurde die vormals in den USA gültige Standardchemotherapie mit Irinotecan/

FU/LV (ILF-Regime) entweder in Kombination mit Bevacizumab oder mit einem Placebo als First-line-Therapie beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom untersucht [10]. Es ergab sich ein signifikanter Überlebensunterschied zugunsten der Kombination mit Bevacizumab (20,3 vs. 15,6 Monate). Auch das progressionsfreie Überleben (10,5 vs. 6,2 Monate) und die objektiven Ansprechrates (45 % vs. 35 %) konnten durch Bevacizumab signifikant und vor allem klinisch relevant verbessert werden. Chemotherapie-assoziierte Toxizitäten wurden durch den Antiangiogenesefaktor nicht verstärkt, Substanz-spezifische Nebenwirkungen stellten (konventionell medikamentös problemlos behandelbare) hypertone Blutdruckdysregulationen in 22 %, eine geringfügige Zunahme arterieller thromboembolischer Ereignisse (um 2,3 %, der in Zukunft durch eine Selektion von kardiovaskulären Risikopatienten Rechnung getragen werden sollte) und sehr selten, bei 1,6 %, eine Darmperforationen dar – in Relation zum beeindruckenden therapeutischen Benefit der kombinierten Therapie (Verbesserung des medianen Überlebens um fast 5 Monate) zweifellos ein akzeptables Verträglichkeitsprofil. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde Bevacizumab weltweit für die Erstlinienbehandlung des metastasierten Dickdarmkarzinoms zugelassen, in der EU zunächst für die Kombination mit Fluoropyrimidinen bzw. einer auf Irinotecan basierenden Chemotherapie. Aber auch mit Oxaliplatin-Regime scheint der Antikörper synergistisch zu wirken, wie dies in einer Zweitlinientherapiestudie (FOLFOX vs. FOLFOX + Bevacizumab) bei insgesamt 829 vorbehandelten Patienten gezeigt werden konnte. Die objektive Remissionsrate (9 % vs. 22 %), das progressionsfreie (4,8 vs. 7,2 Monate) und Gesamtüberleben (10,7 vs. 12,5 Monate) konnten jeweils signifikant verbessert werden.

Tabelle 1: Pilot-Phase I/II-Studien von Cetuximab + Kombinationschemotherapie als Erstlinienbehandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms.

Regime	Patienten- zahl	CR %	PR %	SD %	PFS Monate	Referenz
Cetuximab + FOLFOX 4	42	10	71	17	12,3	[11]
Cetuximab + FUFOX	41	2,5	52	21	n.s.	[12]
Cetuximab + FOLFIRI	40	–	43	45	10,9	[13]
Cetuximab + AIO/Irinotecan	21	9,5	57	29	n.s.	[14]
Cetuximab + IFL	29	–	48	41	n.s.	[15]

*CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, SD = Krankheitsstabilisierung, PFS = progressionsfreies Überleben

Literatur:

- Hoff PM. Practical considerations in the use of oral fluoropyrimidines. *Semin Oncol* 2003; 30 (Suppl 6): 88–92.
- Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson M, Harper P, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3605–16.
- DeGramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–47.
- Simpson D, Dunn C, Curran M, Goa KL. Oxaliplatin: a review of its use in combination chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Drugs* 2003; 63: 2127–56.
- Douillard JY, Sobrero A, Carnaghi C, Comella P, Diaz-Rubio, Santoro A, and Van Cutsem E. Metastatic colorectal cancer: integrating irinotecan into combination and sequential chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 2): 7–12.
- Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–37.
- Maughan TS, James RD, Kerr DJ, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 457–64.
- Hejna M, Kornek GV, Raderer M, et al. Reinduction therapy with the same cytostatic regimen in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 760–4.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena D, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–45.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.

11. Diaz-Rubio E, Taberno J, Van Cutsem E, et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/fluorouracil/folinic acid (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal cancer: an international phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 254s (abstr. 3535).
12. Seufferlein T, Ditttrich C, Riemann J, et al. A phase I/II study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil/folinic acid plus weekly oxaliplatin in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer expressing epidermal growth factor receptor (EGFR): preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 281s (abstr. 3644).
13. Rougier P, Raoul JL, Van Laethem JL, et al. Cetuximab + FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 248 (abstr. 3513).
14. Folprecht G, Lutz MP, Seufferlein T, et al. Cetuximab and irinotecan/5-FU/FA (AIO) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: final results and pharmacokinetic data of a phase I/IIa study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 281s (abstr. 3640).
15. Rosenberg AH, Loehrer PJ, Needle MN, et al. Erbitux (IMC-C225) plus weekly irinotecan, fluorouracil and leucovorin in colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 134a (abstr. 536).



Professor Dr. Werner Scheithauer

Derzeit an der Klinischen Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universitätsklinik in Wien tätig. Er arbeitet auch als internistisch-onkologischer Konsiliar in den A. ö. Krankenhäusern Wr. Neustadt, Neunkirchen und Tulln. Er begann sein Medizinstudium 1981, war 1984 bis 1985 als „research fellow“ an der University of Texas Health Science Center in San Antonio, Texas, tätig und schloß seine Facharztausbildung 1986 ab. Nach Absolvierung diverser postgradueller Zusatzausbildungen und Erhalt des Additivfacharztdekretes für Hämato-Onkologie sowie Gastroenterologie & Hepatologie folgte 1990 die Habilitation. Insgesamt erhielt er 7 wissenschaftliche Auszeichnungen von nationalen und internationalen Fachgesellschaften, zuletzt den Award „Eminent Scientist of the Year 2005 in Medical Oncology in Europe“.

Professor Scheithauer ist aktives Mitglied bei verschiedenen professionellen Gesellschaften, inkl. ESMO (European Society for Medical Oncology), EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), ASCO (American Society of Clinical Oncology) und AACR (American Association for Cancer Research). Er ist Mitglied des Editorial Boards der Fachzeitschriften „Annals of Oncology“ und „Onkologie“, sowie Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der CECOG (Central European Cooperative Oncology Group), Research & Development Update Europe Organisation, Fellingner-, Hubert Burda- und Seroussi Foundation for Cancer Research, sowie einiger internationaler Studien-Komitees. Er ist ferner als Gutachter bei einer Reihe von int. Fachzeitschriften und den „fellowship applications“ der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) tätig und ist in den Lehrbetrieb der Universitätsklinik Wien sowie die Organisation von postgraduellen Lehrgängen national und seitens der ESO (European School of Oncology) eingebunden.

Das wissenschaftliche Schwerpunktgebiet von Hrn. Professor Scheithauer inkludiert die präklinische und klinische Evaluierung von neuen Chemotherapeutika und „biologicals“, speziell bei gastrointestinalen Malignomen, wobei er mehr als 180 Originalarbeiten, 60 Buchkapitel bzw. Übersichtsarbeiten und über 350 Abstracts publiziert hat.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)