

ERGEBNISSE DER CHRONOMODULIERTEN
CHEMOTHERAPIE
EINE RETROSPEKTIVE ANALYSE

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Konstantin Kubsch
geboren am 12.05.1974 in Jena

Gutachter

1. Prof. Dr. med. K. Höffken
2. PD Dr. med. M. Hippus
3. PD Dr. med. R. Kath

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.04.2007

Abkürzungen

Abkürzungen

5-FdUMP	5-Fluordeoxyuridinmonophosphat
5-FdUTP	5-Fluordeoxyuridintriphosphat
5-FU	5-Fluorouracil
5-FUTP	5-Fluoruridintriphosphat
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CPT-11	Irinotecan
CR	Komplette Remission
CUP	Carcinoma of unknown primary
DNS	Deoxyribonukleinsäure
DPD	Dehydropyrimidin-Dehydrogenase
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FA	Folinsäure
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FOLFGEM-chrono-Protokoll	Chronoprotokoll: Gemcitabine, 5-FU und Natriumfolinat
FOLFIRI-chrono-Protokoll	Chronoprotokoll: Irinotecan, 5-FU und Natriumfolinat
FOLFOX-chrono-Protokoll	Chronoprotokoll: Oxaliplatin, 5-FU und Natriumfolinat
FudR	2'-deoxy-5-fluorouridin
HNPCC	hereditäres nichtpolypöses kolorektales Krebsyndrom
IMIG	International Mesothelioma Interest Group
L-OHP	Oxaliplatin
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
OPRT	Orotatphosphoribosyltransferase
PR	partielle Remission
RNA	Ribonukleinsäure
TK	Thymidinkinase
UICC	Union International Contre Cancer
URPD	Uridinphosphorylase
CTC	Common Toxicity Criteria

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	
Inhaltsverzeichnis	
1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	5
2.1. Biologische Grundlagen	6
2.2. Chronopharmakologische Ausgangspunkte	7
2.3. Experimentelle und präklinische Daten	9
2.4. Klinische Anwendung	13
2.5. Von der Untersuchung einbezogene Tumorentitäten	15
2.6. Therapieassoziierte Toxizitäten innerhalb klinischer Studien	26
3. Ziele der Untersuchung	27
4. Patientengut und Methoden	29
4.1. Patientengut	29
4.2. Methodik	31

Inhaltsverzeichnis

4.2.1.	Eingesetzte Protokolle	31
4.2.1.1.	FOLFOX-chrono-Protokoll	31
4.2.1.2.	FOLFIRI-chrono-Protokoll	32
4.2.1.3.	FOLFGEM-chrono-Protokoll	33
4.2.2.	Technische Ausführung	33
4.2.3.	Algorithmus des therapeutischen Vorgehens	34
4.2.3.1.	Therapiebeginn	36
4.2.3.2.	Therapieweiterführung	36
4.2.3.3.	Therapieabbruch	37
4.3.	Begleitende Diagnostik	37
4.4.	Beurteilungskriterien	38
4.5.	Statistische Auswertung	39
4.5.1.	Fisher-exact-Test	39
4.5.2.	Logrank-Test	39
5.	Ergebnisse	41
5.1.	Ergebnisse des Gesamtkollektives	41
5.1.1.	Gesamtbehandlungsumfang der primären Chronotherapie für alle Patienten	41
5.1.2.	Gesamtbehandlungsumfang der sekundären Chronotherapie für alle Patienten	41
5.1.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie für alle Patienten	42

Inhaltsverzeichnis

5.1.4.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie für alle Patienten	44
5.2.	Mediane Anzahl der Therapiekurse bis zum Erreichen einer Partiellen oder kompletten Remission in allen Diagnosegruppen	48
5.3.	Ergebnisse zum kolorektalen Karzinom	48
5.3.1.	Gesamtbehandlungsumfang der primären Chronotherapie für Patienten mit kolorektalem Karzinom	48
5.3.2.	Gesamtbehandlungsumfang der sekundären Chronotherapie für Patienten mit kolorektalem Karzinom	49
5.3.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom	49
5.3.3.1.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom im Überblick	49
5.3.3.2.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom differenziert nach Vorbehandlung	50
5.3.3.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom differenziert nach primärem Chronotherapieprotokoll	50
5.3.3.4.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom differenziert nach Vorbehandlung und Chronotherapieprotokoll	51
5.3.4.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom	52
5.3.4.1.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom im Überblick	52
5.3.4.2.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom differenziert nach Vorbehandlung	52
5.3.4.3.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom differenziert nach sekundärem Chronotherapieprotokoll	53

Inhaltsverzeichnis

5.3.4.4.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom differenziert nach Vorbehandlung und Chronotherapieprotokoll	53
5.4.	Ergebnisse zum Kolonkarzinom	54
5.4.1.	Gesamtbehandlungsumfang der primären Chronotherapie für Patienten mit Kolonkarzinom	54
5.4.2.	Gesamtbehandlungsumfang der sekundären Chronotherapie für Patienten mit Kolonkarzinom	54
5.4.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Kolonkarzinom	55
5.4.3.1.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Kolonkarzinom im Überblick	55
5.4.3.2.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Kolonkarzinom differenziert nach Vortherapie	55
5.4.3.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Kolonkarzinom differenziert nach primärem Chronotherapieprotokoll	56
5.4.3.4.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Kolonkarzinom differenziert nach Vorbehandlung und Chronotherapieprotokoll	56
5.4.4.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Kolonkarzinom	57
5.4.4.1.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Kolonkarzinom im Überblick	57
5.4.4.2.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Kolonkarzinom differenziert nach Vorbehandlung	58
5.4.4.3.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Kolonkarzinom differenziert nach sekundärem Chronotherapieprotokoll	58

Inhaltsverzeichnis

5.4.4.4.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Kolonkarzinom differenziert nach Vorbehandlung und Chronotherapieprotokoll	59
5.5.	Ergebnisse zum Rektumkarzinom	59
5.5.1.	Gesamtbehandlungsumfang der primären Chronotherapie für Patienten mit Rektumkarzinom	60
5.5.2.	Gesamtbehandlungsumfang der sekundären Chronotherapie für Patienten mit Rektumkarzinom	60
5.5.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Rektumkarzinom	60
5.5.3.1.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Rektumkarzinom im Überblick	60
5.5.3.2.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Rektumkarzinom differenziert nach Vorbehandlung	61
5.5.3.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Rektumkarzinom differenziert nach primärem Chronotherapieprotokoll	61
5.5.3.4.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Rektumkarzinom differenziert nach Vorbehandlung und Chronotherapieprotokoll	62
5.5.4.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Rektumkarzinom	62
5.5.4.1.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Rektumkarzinom im Überblick	62
5.5.4.2.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Rektumkarzinom differenziert nach Vorbehandlung	63
5.5.4.3.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Rektumkarzinom differenziert nach sekundärem Chronotherapieprotokoll	63
5.5.4.4.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Rektumkarzinom differenziert nach Vorbehandlung und Chronotherapieprotokoll	64

Inhaltsverzeichnis

5.6.	Ergebnisse zum Magenkarzinom	65
5.6.1.	Gesamtbehandlungsumfang der primären Chronotherapie für Patienten mit Magenkarzinom	65
5.6.2.	Gesamtbehandlungsumfang der sekundären Chronotherapie für Patienten mit Magenkarzinom	65
5.6.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Magenkarzinom	66
5.6.3.1.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Magenkarzinom im Überblick	66
5.6.3.2.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Magenkarzinom differenziert nach Vorbehandlung	66
5.6.3.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Magenkarzinom differenziert nach primärem Chronotherapieprotokoll	67
5.6.3.4.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Magenkarzinom differenziert nach Vorbehandlung und Chronotherapieprotokoll	67
5.6.4.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Magenkarzinom	68
5.6.4.1.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Magenkarzinom im Überblick	68
5.6.4.2.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Magenkarzinom differenziert nach Vorbehandlung	68
5.6.4.3.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Magenkarzinom differenziert nach sekundärem Chronotherapieprotokoll	69
5.6.4.4.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Magenkarzinom differenziert nach Vorbehandlung und Chronotherapieprotokoll	69
5.7.	Ergebnisse zum Gallenwegskarzinom	70

Inhaltsverzeichnis

5.7.1.	Gesamtbehandlungsumfang der primären Chronotherapie für Patienten mit Gallenwegskarzinom	70
5.7.2.	Gesamtbehandlungsumfang der sekundären Chronotherapie für Patienten mit Gallenwegskarzinom	70
5.7.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Gallenwegskarzinom	71
5.7.3.1.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Gallenwegskarzinom im Überblick	71
5.7.3.2.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Gallenwegskarzinom differenziert nach Vorbehandlung	71
5.7.3.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Gallenwegskarzinom differenziert nach primärem Chronotherapieprotokoll	72
5.7.3.4.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Gallenwegskarzinom differenziert nach Vorbehandlung und Chronotherapieprotokoll	72
5.7.4.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Gallenwegskarzinom	73
5.8.	Ergebnisse zum Pankreaskarzinom	74
5.8.1.	Gesamtbehandlungsumfang der primären Chronotherapie für Patienten mit Pankreaskarzinom	74
5.8.2.	Gesamtbehandlungsumfang der sekundären Chronotherapie für Patienten mit Pankreaskarzinom	74
5.8.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Pankreaskarzinom	74
5.8.3.1.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Pankreaskarzinom im Überblick	74

Inhaltsverzeichnis

5.8.3.2.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Pankreaskarzinom differenziert nach Vorbehandlung	75
5.8.3.3.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Pankreaskarzinom differenziert nach primärem Chronotherapieprotokoll	75
5.8.3.4.	Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Pankreaskarzinom differenziert nach Vorbehandlung und Chronotherapieprotokoll	76
5.8.4.	Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Pankreaskarzinom	77
5.9.	Ergebnisse zum CUP-Syndrom und Pleuramesotheliom	77
5.10.	Progressionsfreies Überleben	78
5.10.1.	Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektives	78
5.10.1.1.	Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektives für die primäre Chronomodulation	78
5.10.1.2.	Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektives für die sekundäre Chronomodulation	79
5.10.2.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit kolorektalem Karzinom	80
5.10.2.1.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit kolorektalem Karzinom für die primäre Chronomodulation	80
5.10.2.2.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit kolorektalem Karzinom für die sekundäre Chronomodulation	81
5.10.3.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Magenkarzinom	82
5.10.3.1.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Magenkarzinom für die primäre Chronomodulation	82
5.10.3.2.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Magenkarzinom für die sekundäre Chronomodulation	84

Inhaltsverzeichnis

5.10.4.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Gallenwegskarzinom	84
5.10.4.1.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Gallenwegskarzinom für die primäre Chronomodulation	84
5.10.4.2.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Gallenwegskarzinom für die sekundäre Chronomodulation	85
5.10.5.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Pankreaskarzinom	86
5.10.5.1.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Pankreaskarzinom für die primäre Chronomodulation	86
5.10.5.2.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Pankreaskarzinom für die sekundäre Chronomodulation	86
5.11.	Toxizitäten	87
6.	Diskussion	89
7.	Schlussfolgerungen	97
	Literaturverzeichnis	99
	Anhang I - Common Toxicity Criteria (NCI CTC)	112
	Anhang II - Charakterisierung der Wirksubstanzen	122
	Lebenslauf	126
	Danksagung	129
	Ehrenwörtliche Erklärung	130

1. Zusammenfassung

Die Weiterentwicklung der palliativen Chemotherapie für eine Reihe maligner gastrointestinaler Neoplasien wie Kolonkarzinom, Rektumkarzinom und Pankreaskarzinom hat für diese Tumoren in der palliativen Situation zu definierten Therapiestandards geführt. Innerhalb großer randomisierter klinischer Studien konnten für bestimmte Vorgehensweisen bei Erst- und Zweitlinientherapie signifikante Überlebensvorteile gesichert werden. Die Hauptschwierigkeit für die Chemotherapie – nicht nur bei gastrointestinalen Tumoren - ist die Entfaltung hinreichender Wirksamkeit unter Wahrung eines tolerablen Ausmaßes an Toxizität. Ein innovativer Ansatz in dieser Frage ist die Chronotherapie mit ihrer zeitabhängigen Modulation der Zytostatikaapplikationen. Sie nutzt das Phänomen der zirkadianen Änderungen von Toxizitätsgrenzen.

Die vorliegende Untersuchung beurteilt die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer chronomodulierten Chemotherapie bei 79 Patienten mit metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Karzinomen des Kolorektums (n=52), des Pankreas (n=4), der Gallenwege (n=10), des Magens (n=10) sowie bei Einzelfällen anderer Entitäten (n=3) anhand der Bewertung von insgesamt 591 Therapiekursen.

Zur Anwendung kamen drei Protokolle einer chronomodulierten Zytostatikaapplikation. Gemeinsamer Bestandteil aller drei Protokolle war die Substanzkombination 5-Fluorouracil/Natriumfolinat, die jeweils um ein neueres Zytostatikum erweitert wurde:

- um das Platinderivat Oxaliplatin beim FOLFOX-chrono-Protokoll,
- um den Topomerase-I-Inhibitor Irinotecan beim FOLFIRI-chrono-Protokoll sowie
- um das Pyrimidinnucleosidanalogen Gemcitabine beim FOLFGEM-chrono-Protokoll.

53 Patienten (67,1%) hatten vor der Chronotherapie bereits eine zytostatische Therapie erhalten, bei 26 Patienten (22,9%) erfolgte die Chemotherapie als Ersttherapie.

Als Erfolgsparameter der Therapie wurden Remissionsraten, progressionsfreies Überleben und Nebenwirkungen herangezogen. Die erzielten Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben wurden auf Abhängigkeit von einer bereits vorausgegangenen Chemotherapie und der Art des eingesetzten Chronoprotokolls geprüft. Unter den Bewertungskriterien der Arbeit

Zusammenfassung

konnten 74 Patienten (93,7%) beurteilt werden. Bei 5 der insgesamt 79 behandelten Patienten (6,3%) war eine Therapieevaluation nicht möglich (frühzeitiges Versterben bei 3 Patienten, 3,4% und Therapieabbruch auf eigenen Wunsch bei 2 Patienten, 2,5%).

Ein Ansprechen ergab sich bei *zusammengefasster Betrachtung aller Patienten* bei 43 Patienten (54,4%), ein Nichtansprechen bei 36 Patienten (45,6%). Die Graduierung des Ansprechens stellt sich wie folgt dar:

- eine komplette Remission erreichte 1 Patient (1,3%),
- eine partielle Remission erreichten 13 Patienten (16,5%)
- bei 29 Patienten (36,7%) konnte der Erkrankungsverlauf befristet stabilisiert werden
- bei 31 Patienten (39,2%) war die Erkrankung weiterhin progredient

Bei isolierter Betrachtung ausschließlich der *nicht vorbehandelten Patienten des Gesamtkollektives* (n=26, 32,9%) ergeben sich folgende Daten:

- 1 Patient (3,8%) erreichte eine komplette Remission
- 4 Patienten (15,4%) erreichten eine partielle Remission
- bei 7 Patienten (26,9%) ergab sich eine Krankheitsstabilisierung
- bei 11 Patienten (42,3%) war die Erkrankung unter der Therapie weiterhin progredient.

Bei getrennter Betrachtung nach Entitäten sind signifikante Unterschiede des Ansprechens zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten nicht festzustellen.

Beim Vergleich der Therapieergebnisse zwischen FOLFOX-chrono-Protokoll und FOLFIRI-chrono-Protokoll war bei Zusammenfassung aller Patienten das Ansprechen signifikant besser für das FOLFOX-chrono-Protokoll. Dies war auch der Fall bei alleiniger Betrachtung der vorbehandelten Patienten in der Gesamtgruppe.

Dieses Resultat ist durch die Ergebnisse beim kolorektalen Karzinom beziehungsweise beim Rektumkarzinom bestimmt: die signifikante Überlegenheit für das Ansprechen des FOLFOX-chrono-Protokolls gegenüber dem FOLFIRI-chrono-Protokoll stellt sich für die zusammengefasste Gruppe des kolorektalen Karzinoms und bei getrennter Betrachtung von Kolonkarzinom und Rektumkarzinom nur für das Rektumkarzinom dar.

Zusammenfassung

Bei Versagen der primär eingesetzten chronomodulierten Therapie konnte bei einem Teil der Fälle mit einer anderen Kombination der chronomodulierten Zytostatika ein Ansprechen erzielt werden. Abhängigkeiten von der Durchführung einer Chemotherapie vor der Chronotherapie beziehungsweise von der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls ergaben sich nicht.

Das **mediane progressionsfreie Überleben** (progression-free-survival, PFS) nach der primär angewandten chronomodulierten Chemotherapie betrug für die Gesamtgruppe (nicht nach Durchführung einer Vortherapie und Art des Chronoprotokolls differenziert) bei der Intent-to-treat-Analyse 2 Monate (Range, 0-21 Monate, n=79), für die sekundär angewandte Chronotherapie (durchgeführt bei Patienten, bei denen es unter der ersten Chronotherapie zu einem Progress gekommen war) betrug das mediane progressionsfreie Überleben 4 Monate (Range, 0-36 Monate, n= 28).

Ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben nach der primären Chronomodulation konnte beim Vergleich FOLFOX-chrono-Protokoll und FOLFIRI-chrono-Protokoll für die Gesamtgruppe, im Median 4 Monate [Range 0-21] vs. 0 Monate [Range 0-10], und für die zusammengefasste Gruppe des kolorektalen Karzinoms, im Median 5 Monate [Range 0-21] vs. 0 Monate [Range 0-10] für das FOLFOX-chrono-Protokoll belegt werden.

Die registrierten **therapieassoziierten Toxizitäten** (Zytopenie, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, periphere sensorische Polyneuropathie, Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom) waren geringfügig bis mittelgradig. 31,3% der 67 nach dem FOLFOX-chrono-Protokoll behandelten Patienten entwickelten eine Nebenwirkung stärker als CTC Grad 2. Bei Patienten, welche nach dem FOLFIRI-chrono-Protokoll behandelt wurden (n=39) war dies bei 30,8% der Fall. Die häufigste der beobachteten Toxizitäten war für beide Behandlungsprotokolle die Neutropenie (CTC>Grad 2: beim FOLFOX-chrono-Protokoll 9,0% der Patienten, beim FOLFIRI-chrono-Protokoll 12,8% der Patienten).

Eine periphere Polyneuropathie CTC Grad 3-4 als spezifische Nebenwirkung des Oxaliplatin entwickelten 5 der nach dem FOLFOX-chrono-Protokoll behandelten Patienten (7,6%, nach durchschnittlich 6,5 Kursen), die Therapie musste in einem Fall aufgrund der Schwere der sensorischen Neuropathie beendet werden. 4 der Patienten welche nach dem FOLFIRI-chrono-

Zusammenfassung

Protokoll behandelt wurden entwickelten als Therapiefolge eine CTC Grad 3-4 Diarrhoe (10,3%, nach durchschnittlich 3,9 Kursen).

Vom Grundsatz her bestätigte sich für die chronomodulierte Chemotherapie die ambulante Durchführbarkeit.

Insgesamt ist mit der vorliegenden Untersuchung aber festzustellen, dass die außerhalb kontrollierter Bedingungen durchgeführte chronomodulierte Chemotherapie nicht an die Ergebnisse dieser Therapieform in klinischen Studien anschließen kann.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen belegt die Untersuchung das aus anderen Studien zur chronomodulierten Chemotherapie bekannte günstige Nebenwirkungsprofil.

Die analysierten Einzelverläufe anderer Entitäten gestatten keine Verallgemeinerungen.

Einleitung

2. Einleitung

Zahlreiche biologische Prozesse unterliegen einer *c i r c a d i a n e n* Rhythmik und der Steuerung durch sogenannte „Innere Uhren“. Jedoch kann eine periodische Organisation nicht ausschließlich für biologische, sondern auch für physikalische und chemische Prozesse bis hin zu Rhythmen auf molekularer Ebene bewiesen werden (Lemmer B und Witte K, 2000). Derartige Erkenntnisse beeinflussen zunehmend das Verständnis für die Dynamik von physiologischen und pathologischen Zuständen und bieten damit Ansätze für pharmakotherapeutische Interventionen. Circadiane Rhythmen werden endogen von biologischen Zeitgebern, den sogenannten „Inneren Uhren“ angetrieben und harmonieren mit exogenen Zeitgebern, den Synchronisatoren, wie dem periodischen Wechsel von Licht und Dunkel, körperlicher Aktivität und Ruhe sowie soziokulturellen Faktoren in Form einer sogenannten phylogenetischen Anpassung. Vermutlich alle Körperfunktionen unterliegen dieser Rhythmik. Unter Isolationsbedingungen, das heißt bei Wegfall der exogenen Synchronisatoren, bleibt eine stabile Periodik bestehen, allerdings mit einer Periodendauer von 25 ($\pm 0,5$) Stunden (Aschoff J und Fatranska M et al, 1971), wobei die Phasendauer interindividuellen Schwankungen unterliegt und von den experimentellen Umständen abhängt. Unter diesen Bedingungen ist eine vollständige Phasenverschiebung der circadianen Prozesse möglich, beispielgebend sei hier die biologische Anpassung nach längeren Flugreisen genannt, die in der Regel die Dauer von ca. 7 Tagen beansprucht. Das zeitlich relativ fixe Aufeinanderfolgen von Ruhe und Aktivität als ein Ausdruck circadian organisierte Körperfunktionen lässt sich nichtinvasiv mit einem „Aktigraphen“, einem am Handgelenk befestigten Bewegungssensor, messen und dokumentieren. Nicht unerwähnt soll die Existenz weiterer, zeitlich anders klassifizierter, biologischer Rhythmen bleiben. Eine *u l t r a d i a n e* Periodik bezeichnet Vorgänge, welche sich in weniger als 20 Stunden wiederholen (z.Bsp.: Herzrhythmus), *c i r c a l u n a r e* Rhythmen umfassen 30 (± 3) Tage (z.Bsp.: Menstruationszyklus) und *c i r c a n n u a l e* Schwankungen beziehen sich auf die Dauer eines Jahres (± 2 Monate) (Lemmer B und Witte K, 2000).

Einleitung

2.1. Biologische Grundlagen

Vermutlich ist jede einzelne eukaryote Zelle zur Generierung spontaner Rhythmen befähigt, doch lassen sich bei entwickelten Organismen spezialisierte Strukturen differenzieren. Bei Säugetieren lokalisiert sich das Koordinationszentrum für die circadiane Rhythmik in den über dem Hypothalamusboden gelegenen suprachiasmatischen Kernen, wobei hier die räumliche Nähe zu photorezeptiven Strukturen die engen Assoziation zum Hell-Dunkel-Rhythmus unterstreicht. Aber auch der Retina selbst kommt im komplexen System der inneren Uhr eine entscheidende Bedeutung zu (Moore RY und Lenn NJ, 1972).

Die Detektion und anatomische Zuordnung circadianer Taktgeber erfolgte im wesentlichen tierexperimentell, wobei für die betreffenden Gewebe bestimmte Charakteristiken gefordert waren. So sollte zum Beispiel die Explantation der verantwortlichen Struktur zur partiellen oder völligen Desynchronisation typischer Rhythmen führen. Metabolische Zellaktivitäten entsprechend einer circadianen Periodik sollten nach der Trennung vom Wirtsorganismus reproduzierbar sein. Bei Reimplantation sollte eine Resynchronisation der Bioperiodik nachvollziehbar sein (Moore RY und Lenn NJ 1972).

Eine entscheidende Bedeutung hat bei der Regularisierung der inneren Uhr das Hormon Melatonin. Es wird während des Nachtschlafes im Corpus pineale produziert und freigesetzt. Melatonin vermittelt wichtige physiologische Prozesse während der Nacht, wie beispielsweise die Konstanthaltung der relativ zu den Tagstunden erniedrigte Körperkerntemperatur (Cagnaci A und Elliott JA, 1992). Bemerkenswert ist, daß Melatonin weder während kurzer noch längerer Schlafzeiten am Tage sezerniert wird, der uhrzeitliche Stimulus ist also stärker als der physiologische Zustand Schlaf selbst. Isolierte Pinealozyten behalten übrigens in vitro die Fähigkeit zur rhythmischen Melatoninfreisetzung, was die Stabilität der Einzelzelleistung bei der Darstellung einer Biorhythmik unabhängig von der multizellulären Organisation unterstreicht (Takahashi JS et al, 1989). Die Autonomie der Zeitgeberfunktion der Pinealozyten wird auch durch folgenden Versuch verdeutlicht: Implantiert man einem pinealektomiertem Sperling mit völlig unterdrückter circadianer Rhythmik die Pinealdrüse eines Artgenossen, kommt es zum erneuten Auftreten eines Tag-Nacht-Rhythmus, wobei die Phase der Rhythmik der des Donors entspricht (Zimmermann NH und Menaker M, 1979). Ein zweites, streng circadian geprägtes endokrines System ist die Sekretion von Kortikosteroiden in den Nebennieren mit komplexer

Einleitung

Beeinflussung zahlreicher wichtiger Körperfunktionen. Während der späten Nachtstunden, vor dem Erwachen wird die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse aktiviert, Glukokortikoide, sogenannte Stresshormone, werden produziert und stehen dann unmittelbar mit dem Beginn der Aktivität an einem neuen Tag zur Verfügung (Krieger DT, 1979).

Folgendes Experiment unterstreicht die Abhängigkeit körperlicher Reaktionen von der Position des inneren Zeitgebers: Setzt man einen Probanden unter Isolationsbedingungen zeitlich definierter Lichteinstrahlung aus, so wird der Effekt abhängig von der Disposition sehr unterschiedlich sein. Während der subjektiven Tagstunden bleibt eine Lichtexposition ohne merkbare Wirkung, wohingegen Lichteinfall während der frühen subjektiven Nachtstunden des Probanden dessen innere Uhr zurückreguliert, zu späten subjektiven Nachtstunden wird die „Innere Uhr“ vorwärtsreguliert (Daan S und Pittendrigh CS, 1976).

Biorhythmen, die der circadianen Periodik der menschlichen Organfunktionen vergleichbar sind finden sich sowohl bei Mikroorganismen (z.Bsp.: Bakterien) als auch bei Pflanzen sowie bei allen tierischen Species. Mehrere Gene sind für die Steuerung der circadianen Rhythmik verantwortlich (*per*, *tim*, *clock*, *bmal-1*, *cry*), deren Transkription in mRNS und konsekutive Translation spezifische Proteine generiert, welche ihrerseits über Rückkopplungsschleifen die intrazelluläre Oszillation hervorrufen. Mutationen dieser Genloci führen im Tiermodell (*clock* bei der Maus, *per* in *Drosophila*) zu schwersten Störungen der circadianen Rhythmik von Aktivität und Ruhe (Vataterna MH et al, 1994),(Plautz JD et al, 1997).

Desynchronisationen interner Zeitgeber sind bei komplexeren Organismen nicht ausschließlich aufgrund von gestörten oder veränderten äußeren Taktgebern zu erwarten, ganz allgemein führen eine Reihe von Erkrankungen, aber auch das natürliche Alter zu Diskordanzen in biorhythmischen Regelmechanismen.

2.2. Chronopharmakologische Ausgangspunkte

Die Chronopharmakologie beschäftigt sich wie die Chronobiologie auf experimenteller und angewandter Basis mit biologischen Rhythmen und deren Bedeutung für pharmakologische und toxikologische Wirkungen. Pharmakokinetik (Einfluß des Organismus auf Arzneistoffe) und Pharmakodynamik (Einfluß von Arzneistoffen auf den Organismus) werden unter dem Aspekt

Einleitung

der zeitlichen Strukturierung des Zielorganismus untersucht und gewinnen so neuen Einfluß auch auf komplexe Therapieverfahren. In einigen Fachbereichen der Medizin, beispielsweise in der Pharmakotherapie kardiovaskulärer Erkrankungen, in der Psychiatrie sowie in der Rheumatologie sind solche Erkenntnisse bereits in die alltägliche ärztliche Praxis integriert, andere Fachrichtungen wie die Onkologie stehen derzeit noch am Anfang eines wachsenden praktischen Verständnisses für chronotherapeutische Optionen (Lemmer B et al, 1996; Lemmer B und Witte K, 2000). Die Gründe hierfür liegen in der Komplexität pathologischer Abläufe bei malignen Tumorerkrankungen, die eine Reproduktion von periodischen Krankheitsprozessen erschweren, während beispielsweise die tageszeitlichen Schwankungen von Puls und Blutdruck bereits im 17. Jahrhundert von Johann Strus in seinem Buch *Ars sphygmica* beschrieben wurden. Mit der Einführung des Langzeit-EKG (Holter-EKG) sowie der Langzeit-Blutdruckmessung fand das Bewußtsein für die Bedeutung periodische Schwankungen physiologischer Funktionsparameter auch in klinischen Studien mit Antihypertensiva Eingang (Lemmer B und Witte K, 2000).

Verlässliche physikalische Zielparameter sind in der Onkologie demgegenüber schwer zu definieren. Zwei Überlegungen begründen die Bedeutung der Chronotherapie in der Onkologie: Kann in den Stunden der niedrigsten Toxizität die Höchstdosis der Zytostatika gesteigert werden und verbessert das 1. die Wirksamkeit und 2. die Verträglichkeit? Schwierigkeiten wirft hierbei die Frage auf, ob der Tumor als Target einer chronopharmakologischen Therapie überhaupt noch circadian organisiert ist. Sollte dies der Fall sein, kann der Tumor gemäß seiner bioperiodischen Rhythmik auf die Zytostatika ansprechen. Hat der Tumor hingegen seine circadiane Biorhythmik verloren, kann ein Zugewinn im therapeutischen Effekt durch die verringerte Toxizität auf gesunde Gewebe und damit die Möglichkeit einer Dosisescalation zu definierten Tageszeiten gewonnen werden. Eine Reihe von Daten lassen davon ausgehen, daß gut differenzierte, langsam wachsende Tumore eine circadiane Organisation beibehalten, während schlecht differenzierte, schnell wachsende Neoplasien diese zu verlieren scheinen (Tahiti E et al, 1956, Voutilainen A 1953).

Chronopharmakologisch bedeutungsvoll sind sowohl eine Reihe von Interaktionsmöglichkeiten des gesunden Organismus als auch maligner Gewebe mit Chemotherapeutika. Beispielsweise sind dies Aktivitäten von Enzymen des Fluoropyrimidin-Katabolismus für eine 5-Fluorouracil-Therapie. Die Aktivität der Dehydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), des für die Entgiftung von 5-Fluorouracil und damit für den Schutz der gesunden Zelle entscheidenden Enzyms besitzt in

Einleitung

menschlichen Lymphozyten um Mitternacht eine um circa die Hälfte gesteigerte Aktivität (Harris B et al, 1990). Damit ist von einer vergleichsweise besseren Verträglichkeit von 5-Fluorouracil auszugehen, wenn das Präparat zwischen Mitternacht und 4 Uhr morgens appliziert wird. Allerdings konnte unsere eigene Arbeitsgruppe die beschriebene Rhythmik in der Expression von mRNA der DPD gemessen in mononukleären Blutzellen von Patienten mit fortgeschrittenen malignen Tumoren des Gastrointestinaltraktes nicht reproduzieren. In einem Kollektiv von 10 chemo-naiven Patienten konnte keine signifikante Periodizität gesichert werden, während in einer aus 5 Gesunden bestehenden Kontrollgruppe eine circadiane DPD mRNA-Expression nachvollziehbar war (Raida M et al, 2001). Eine Ursache hierfür ist möglicherweise in der Labilität der pulsatilen mRNA-Expression zu sehen, welche bei Karzinompatienten mit schlechtem WHO-Performancestatus (60% hatten einen Index von 2 oder schlechter) stark alteriert zu sein scheint (Bailleul F et al, 1986, Touitou Y et al, 1995). Darüberhinaus gründet sich die Chronotherapie mit 5-Fluorouracil nicht allein auf die Zyklik der DPD-Aktivität, sondern auch auf die tageszeitlichen Schwankungen der Expression anderer Enzyme des Fluoropyrimidinmetabolismus: Thymidylatsynthase, Thymidylatphosphorylase, deren Einfluß auf Wirkungen und Nebenwirkungen von ähnlich großer Bedeutung ist (Harris B et al, 1989, Zhang R et al, 1993).

Der chronopharmakologischen Nutzung des Fluoropyrimidinkatabolismus kommt die Charakteristik der zeitlich kongruenten Rhythmik des Zellteilungszyklus entgegen: im menschlichen blutbildenden Knochenmark sowie in Haut und Schleimhäuten reduziert sich die DNA-Syntheserate (und damit die Zellamplifikation) zwischen 0:00 Uhr und 4:00 Uhr im Vergleich zu den Tagstunden (8:00 Uhr bis 20:00 Uhr) um 50% und mehr, wodurch die Gewebe während dieser Stunden für S-Phase-spezifische Zytostatika deutlich weniger empfindlich sind (Smaaland R et al, 1991, Smaaland R et al, 1992, Levi F, 1997).

2.3. Experimentelle und präklinische Daten

Periodisch circadian wechselnde Wirkungs- und Toxizitätsgrade sind im Maus- und Rattenmodell für etwa 30 verschiedene Zytostatika und Zytokine definiert (Levi F et al, 1988, Mourmont C et al, 1989, Levi F et al, 1994, Perpoint B et al, 1995). In den tierexperimentellen

Einleitung

Untersuchungen wurden vergleichbaren Versuchstierkollektiven äquivalente Zytostatikamengen zu jeweils unterschiedlichen Tageszeiten verabreicht. Für die Mehrzahl der getesteten Medikamente konnte für die Überlebenszeit nach Gabe einer potentiell tödlichen Dosis eine vom circadian variierten Applikationszeitpunkt abhängige Differenz von 50% und mehr gefunden werden. Die Mechanismen hierfür sind vielfältig und können für die einzelnen Substanzgruppen auch unterschiedlich sein. Wie bereits erwähnt (siehe 2.2.), spielt die periodisch deutlich wechselnde Aktivität wichtiger, am Fluoropyrimidinkatabolismus beteiligter Enzyme wie der Dehydropyrimidindehydrogenase (DPD), Uridinphosphorylase (URPD), Orotatphosphoribosyltransferase (OPRT) oder der Deoxythymidinkinase (TK) eine entscheidende Rolle für die Ausprägung der zu erwartenden Toxizität einer 5-Fluorouracil-Therapie (Harris B et al, 1989, Zhang R et al, 1993). Während der Zeit der besseren Verträglichkeit kann damit auch die tolerierte Dosis eskaliert werden, so erreicht man einen höheren antitumorösen Effekt bei gleicher oder gemilderter Toxizität.

Bezieht man in derartige Überlegungen nun auch die eventuelle Circadianität von biologischen Prozessen im Tumor selbst mit ein, ergeben sich weitere pharmakodynamische Variablen. Invasive Untersuchungen zur Frage der zeitlichen Strukturierung in proliferierendem Tumorgewebe liegen nur begrenzt vor. Bei ausgeprägter interindividueller Varianz konnte bereits 1966 für ein kleines Patientenkollektiv mit einer Brustkrebserkrankung aus einer Vielzahl von Biopsien ein circadianer Rhythmus für die Mitoseaktivität validiert werden (Tahti E, 1956, Voutilainen A, 1953), Garcia-Sainz M und Halberg F, 1966). Andere Autoren schlossen über die Schwankungen der Oberflächentemperatur des Tumors auf dessen mitotische Aktivität (Stoll BA und Burch W 1968). Unabhängig von der Methode war, verglichen mit gesundem Gewebe, bei schlecht differenzierten Tumoren (z.Bsp. beim Mammakarzinom) mit schneller Proliferation eine Verkürzung der Periodendauer bei insgesamt schwacher Amplitude zu sehen, während gut differenzierte Tumore bei ebenfalls begrenzter Amplitude eine 24-Stundenrhythmik beibehielten, häufig aber mit einer Phasenverschiebung zum gesunden Gewebe. Eine 24-Stundenrhythmik der DNA-Synthese konnte ebenso in entarteten Lymphknoten bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen beschrieben werden (Smaaland R et al, 1993). Das Maximum konnte hierbei nahe Mitternacht gesehen werden, während bei Gesunden zwischen 12:00 und 16:00 Uhr im Knochenmark die meisten S-Phasen gefunden werden. Auch in dieser Untersuchung waren bei fortgeschrittenen Lymphomerkrankungen im Stadium IV die Rhythmen kaum messbar, während

Einleitung

sie in frühen Stadien gut reproduzierbar blieben. Aber nicht allein Funktionen, die direkt mit dem Tumorwachstum interferieren sind bei Karzinompatienten alteriert. Vielmehr beeinflusst eine maligne Systemerkrankung offenbar die inneren Uhren als komplexe Steuereinheiten insgesamt. Bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom ist die cicadiane Periodik im Plasmaspiegel von Melatonin, Kortisol, Prolaktin, TSH, Wachstumshormon, LH und FSH deutlich gestört, wohingegen die typischen tageszeitlichen Schwankungen bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativen Mammakarzinomen erhalten bleiben (Bartsch C et al, 1994). In einer weiteren Gruppe aus 200 Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom (Performance-Status ≤ 2) konnte bei 30% eine deutliche Alteration des circadianen Kortisolplasmaspiegels beobachtet werden, während bei 30% der Patienten der typische Wechsel von Aktivitäts- und Ruhephasen, registriert mit einem Actigraphen, schwer gestört war (Mormont MC et al, 2000). Zwischen beiden Parametern allerdings konnte nur eine schwache Korrelation gefunden werden, was die Steuerung über unterschiedliche Oszillatoren nahe legt. Darüber hinaus konnte ein prognostischer Wert für einen funktionierenden Rhythmus von Aktivität und Ruhe bestimmt werden, wobei Patienten mit stark gestörtem Rhythmus ein bis zu 5fach höheres Risiko haben, innerhalb von zwei Jahren zu versterben (statistisch signifikant für Performance-Status 1 und 2). Übrigens konnte für Patienten mit erhaltenem Aktivitätsmuster auch eine höhere Lebensqualität dokumentiert werden. Die Auswertung verwendeter Lebensqualitätsscores zeigte dabei, dass der Verlust einer normalen circadianen Aktivitätsrhythmik nicht ausschließlich von Parametern wie Schmerz oder Fatigue reflektiert wird. Diese Studie war die erste, die in einer prospektiven Analyse für Patienten mit einer funktionierenden und produktiven circadianen Organisation einen signifikanten Überlebensvorteil evaluieren konnte, wenngleich kausale Hintergründe nicht erkennbar waren.

Die aus Proliferationsanalysen gewonnenen Daten zur Chronopharmakologie von Chemotherapeutika wurden in einer Vielzahl von Phase I und II Studien gegen kontinuierlich infundierende (flat-line-) Protokolle evaluiert. Verschiedene Peakzeiten für Zytostatika mit einem Optimum der Relation Wirkung/Nebenwirkung bei chronomodulierter, sinusförmiger Applikation sind in Tabelle 1 zusammengefasst (Wood P und Hrushesky W, 1996).

Einleitung

Tab.1: Peakzeiten für Zytostatika bei chronomodulierter, sinusförmiger Applikation, mod. nach Wood P und Hrushesky W (1996) Circadian rhythms and cancer chemotherapy. Crit Rev Eukaryotic Gene Expression 6:299-343

Medikament	circadiane Peak-Zeit	Tumor
5-FU	04:00 Uhr	kolorektales Karzinom
5-FU/LV	04:00 Uhr	kolorektales Karzinom
Irinotecan	05:00 Uhr	kolorektales Karzinom
FudR	15 bis 21:00 Uhr	Nierenzell-Karzinom
5-FU/LV/Oxa	Oxaliplatin: 16:00 Uhr 5-FU/LV: 04:00 Uhr	kolorektales Karzinom kolorektales Karzinom
5-FU/LV/Mito	Mitomycin: 16:00 Uhr 5-FU/LV: 04:00 Uhr	Mamma-Karzinom
5-FU/LV/Carbo	Carboplatin: 16:00 Uhr 5-FU/LV: 04:00 Uhr	Bronchial-Karzinom
Doxorubicin	06:00 Uhr	Ovarial-Karzinom

So wurde Oxaliplatin hinsichtlich seiner Toxizität nach kontinuierlicher Infusion versus chronomodulierter Applikation verglichen. Erfahrungen zur besseren Verträglichkeit des Oxaliplatins bei chronomodulierter Applikation im Mausmodell ließen auf eine gute Verträglichkeit für den menschlichen Organismus bei 16.00 Uhr schließen (Boughattas N et al, 1990, Boughattas N et al, 1994). Bei 25 Patienten bestätigte sich, dass Neutropenie, Übelkeit, Emesis und periphere sensitive Neuropathie 2 bis 10mal häufiger im Kontrollarm (flat-line) auftraten, obwohl in diesem Arm die Dosis im Vergleich zum chronomodulierten Therapiearm um circa 30% reduziert war (Caussanel JP et al, 1990).

Für die Chronomodulation der Kombinationstherapie bestehend aus 5-Fluorouracil und Folinsäure wurde in Phase I Studien eine Empfehlung für die dosisintensivste Kombination ermittelt: 5-FU 900 mg/m² Tage 1-5, Folinsäure 150 mg/m² Tage 1-5, Infusion zwischen 22:00 Uhr und 10:00 Uhr, Peak bei 4:00 Uhr, Wiederholung Tag 21 (Garufi C et al, 1997). Die Dreierkombination 5-FU (600 mg/m², Peak 4:00 Uhr, Tag 1-5), Folinsäure (300 mg/m², Peak 4:00 Uhr, Tag 1-5) und Oxaliplatin (20 mg/m², Peak 16:00 Uhr, Tag 1-5) zeigte sich in einer Phase I Studie mit 9 Patienten in der chronomodulierten Form hinsichtlich des Toxizitätsprofils der konventionellen Darreichung deutlich überlegen (Metzger G et al, 1994).

2.4. Klinische Anwendung

Aufbauend auf den Erkenntnissen von Chronobiologie und Chronopharmakologie konnte eine Vielzahl klinischer Studien die praktische Bedeutung der Chronomodulation in der Onkologie belegen. In einer Phase II Studie mit der chronomodulierten Dreierkombination (5-FU/FA, Oxaliplatin) konnte bei 93 ausschließlich ambulant geführten Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (46 vorbehandelte) bei 58 % eine objektive Remission erzielt werden. Bei weniger als 10% der insgesamt 784 Kurse kam es zu einer schweren Toxizität Grad 3 oder 4 (Levi F und Misset JL und 1992). Zwischen Mai`90 und Mai`91 wurden im Rahmen einer Multicenter Phase III Studie insgesamt 92 Patienten mit unbehandeltem kolorektalen Karzinom randomisiert nach dem chronomodulierten oder dem konventionellen Kombinationsprotokoll therapiert (Levi F und Zidani R et al, 1994). Die Remissionsrate war im Chronoarm 53%, im Kontrollarm 32%. Schwere Stomatitiden (Grad 3 und 4) traten im Kontrollarm 5mal häufiger auf als im Chronoarm (89% vs 18%, $p < 0,0001$), Hand-Fuß-Syndrome waren im Kontrollarm 2,5fach häufiger (11% vs 4%). Die mediane Dosisintensität für 5-FU war im Chronoarm 22% höher ($p < 0,0001$). In einer zweiten Stufe wurden weitere 186 Patienten in o.g. Studie randomisiert, die Auswertung bestätigte die bereits genannten Ergebnisse (Levi F und Zidani R et al, 1994). Unter den in diesen beiden Studien behandelten 278 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom konnte die chronomodulierte Infusion der Kombination 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin nach o.g. Therapieplan insgesamt etwa doppelt so häufig eine objektive Remission induzieren, wie dies mit den etablierten Protokollen möglich war. Auch angesichts des Toxizitätsprofils der chronomodulierten Chemotherapie zeigte sich diese den konventionellen Therapien überlegen (Levi F et al, 1994).

In weiteren Studien wurde das Erreichen einer sekundären Resektabilität bei primär inoperablen Metastasen kolorektaler Karzinome und damit eine Lebenszeitverlängerung evaluiert. Von 151 Patienten (von März`88 bis Juni`94) mit primär inoperabler hepatischer Metastasierung bei kolorektalem Karzinom konnte unter einer chronomodulierten Chemotherapie mit 5-FU/FA und Oxaliplatin bei 89 Patienten (59%) eine Größenreduktion der Lebermetastasen um mindestens 50% erreicht werden. Das mediane Gesamtüberleben war 24 Monate, die 5-Jahresüberlebensrate 28%. Einer kurativ intendierten Metastasektomie konnten 77 Patienten (51%) zugeführt werden, bei 58 (38%) von ihnen gelang eine komplette Resektion der verbliebenen Herde. Das mediane

Einleitung

Überleben der 77 operierten Patienten war 48 Monate mit einem 5-Jahresüberleben von 50% (Giacchetti S et al, 1999).

Die Chronotherapy Study Group der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), gegründet 1996, konnte in den neunziger Jahren einen deutlichen klinischen Vorteil der Chronotherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom belegen (Levi F et al, 1997). In eine randomisierte Multicenter-Phase III-Studie (9 Zentren in 3 Ländern) konnten 186 Patienten mit bis zu diesem Zeitpunkt unbehandeltem, metastasierten kolorektalen Karzinom hinsichtlich der Remission auf eine Chemotherapie, deren Toxizität, sowie des medianen Gesamtüberlebens und der 3-Jahresüberlebensrate verglichen werden. 93 Patienten (50%) wurden mit einer flat-line Infusion (konstante Infusionsrate) über 5 Tage bestehend aus Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Folinsäure behandelt (FOLFOX-Protokoll), 93 Patienten (50%) erhielten die gleiche Zytostatikakombination in Form einer chronomodulierten Chemotherapie über eine portable Vierkanalinfusionspumpe (chronomoduliertes FOLFOX-Protokoll). Nach einem therapiefreien Intervall von 16 Tagen schloß sich der folgende Kurs an. In beiden Therapiearmen wurden während des ersten Kurses täglich 600 mg/m² Fluorouracil, 300 mg/m² Folinsäure und 20 mg/m² Oxaliplatin infundiert. Die einzelnen Substanzen wurden im chronomodulierten Therapiearm gemäß einem spezifischen circadianen Rhythmus appliziert. Kam es unter dieser Dosierung nicht zu einer Toxizität schlechter als Grad 1, wurde die Dosierung für den zweiten und alle folgenden Kurse gesteigert (700 mg/m² 5-Fluorouracil, 25 mg/m² Oxaliplatin). Beide Patientenkollektive konnten ambulant betreut werden. Ein objektives Ansprechen konnte für die Chronotherapiegruppe bei 47 Patienten (51%), bei der Kontrollgruppe bei 27 Patienten (29%) gesehen werden ($p = 0,003$). Das Auftreten einer schweren Schleimhauttoxizität konnte um das 5fache reduziert werden (14% vs 76%, $p < 0,0001$) während sich die Häufigkeit schwerer sensibler Neuropathien, einer charakteristischen unerwünschten Nebenwirkung des Oxaliplatins, halbierte (16% vs 31%, $p < 0,01$). Die mediane Remissionsdauer war für die Gruppe der mit einer chronomodulierten Chemotherapie behandelten Patienten mit 6,4 Monaten der der Kontrollgruppe mit konstanter Infusionsrate mit 4,9 Monaten signifikant überlegen ($p = 0,006$). Im Follow-Up konnten weder für das mediane Überleben (15,9% vs 16,9%) noch für die 3-Jahresüberlebensrate signifikante Differenzen gesichert werden (Levi F et al, 1997). Dieser wichtigen Phase-III-Studie folgten eine Reihe weiterer Chronotherapiestudien für chemo-naive sowie vorbehandelte Patienten, im Rahmen derer zum Teil durch weitere

Einleitung

Dosisescalationen noch höhere Remissionsraten erzielt werden konnten (Tabelle 2) (Bertheault-Cvitkovic F et al, 1996, Levi F et al, 1999).

In einer Phase-I-Studie konnte auch eine Dosisempfehlung für eine effektive Kombination von Irinotecan (CPT-11) mit der chronomodulierten Applikation von 5-Fluorouracil/Folinsäure gegeben werden, wobei die empfohlene Dosierung für CPT-11 mit 325mg/m^2 (am Tag 1) in dieser Kombination der der Monotherapie entspricht (Garufi C et al, 2001). Auch für weitere Tumorentitäten, wie für das Gallenwegskarzinom oder das Pankreaskarzinom, existieren inzwischen Erfahrungen mit der Chronomodulation (Focan C 1995, Penberthy DR et al, 2001).

Tab.2: Studienergebnisse zur chronomodulierten Therapie beim kolorektalen Karzinom nicht vorbehandelter Patienten

Autor	Therapieschema	Patienten	CR+PR	PFS in Monaten
Bertheault et al, 1996	FOLFOX-chrono	50	48%	9,3
Giacchetti et al, 1999	FOLFOX-chrono	151	59%	-
Levi et al, 1992	FOLFOX-chrono	93	58%	10
Levi et al, 1994	FOLFOX-chrono	92	53%	11
Levi et al, 1997	FOLFOX-chrono	186	51%	6,4

2.5. Von der Untersuchung einbezogene Tumorentitäten

Kolorektales Karzinom

Die Therapie kolorektaler Karzinome richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der durch Beart et al, (1978) und Wood et al, (1979) eingeführten TNM-Klassifikation der UICC-(Union International Contre Cancer) (Beart RW et al, 1978). Beim Kolonkarzinom finden sich bevorzugt Lymphknoten-, Leber-, Lungen- und Skelettmetastasen, in fortgeschrittenen Fällen auch Hirnmetastasen. Rektumkarzinome neigen dagegen zum lokoregionären Rezidiv mit Peritonealkarzinose und ossären Infiltrationen, seltener sind Leber- und Lungenmetastasen. Die Prognose ist prinzipiell stadienabhängig, im Stadium I existiert für 95%, im Stadium II für 80% der Patienten die Möglichkeit einer Heilung, während

Einleitung

für metastasierte Erkrankungen (Stadium IV) nur in Ausnahmefällen ein kuratives Konzept besteht (Miller BA et al, 1992). Für das Kolonkarzinom im Stadium III ist nach R0-Resektion eine adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil/Folinsäure über ein halbes Jahr sinnvoll, während eine generelle Empfehlung hierzu für das Stadium II nicht gegeben werden kann. Doch selbst bei primär kurativer Resektion kommt es bei etwa 50% der Patienten zu einer Metastasierung der Erkrankung. Beim Rektumkarzinom sollte im Stadium II und III eine adjuvante Radio-/Chemotherapie angeboten werden.

Im Stadium IV ist die Standardtherapie die Kombination aus 5-Fluorouracil/Folinsäure, auch unter Zusatz neuer Substanzen wie Irinotecan oder Oxaliplatin. Therapeutisches Ziel ist hier nicht die Remission, sondern die Durchbrechung der Progression und gegebenenfalls die Größenreduktion der Läsionen mit einem Rückgang der tumorbedingten Symptome und einem erwiesenen Vorteil für die Überlebenszeit. Die erzielbare objektive Remissionsrate für 5-Fluorouracil-Bolus/Folinsäure (mind. 50%ige Tumorgrößenreduktion) liegen bei ca. 20-25% (Piedbois P, 1992), bei 40% kommt es zu einem vorübergehenden Stagnieren des Tumorwachstums, die mediane Überlebenszeit für das gesamte Kollektiv beträgt 9-12 Monate (5 Monate für unbehandelte Patienten). Verändert man allein die Infusionsdauer von 5-Fluorouracil, lassen sich bei verändertem Toxizitätsspektrum verbesserte Remissionsraten erzielen. Mit einem kombinierten 5-Fluorouracil-Bolus-/Dauerinfusionsprotokoll über 48 Stunden plus Folinsäure kann eine Verdopplung der objektiven Responstrate (34% CR/PR vs. 17% beim Bolus-Protokoll (Poon et al, 1991), $p=0,002$) bei nur marginal veränderter Überlebenszeit erreicht werden (De Gramont A et al, 1997).

Erweiterte Möglichkeiten ergeben sich durch die Kombination von 5-Fluorouracil und Folinsäure mit neueren Substanzen, auch in Form von Salvage-Therapieregimen:

Oxaliplatin erreicht auch als Monotherapie bei unbehandelten Patienten eine Remissionsrate von 23%, bei vorbehandelten 10%. Durch die Kombination von 5-Fluorouracil/Folinsäure mit Oxaliplatin kann die Remissionsrate etwa verdoppelt, die progressionsfreie Zeit signifikant verlängert werden. Die mediane Überlebenszeit in allen zur Verfügung stehenden Studien ist mit 17 – 23 Monaten signifikant besser als die allein mit 5-Fluorouracil/Folinsäure erzielte, Remissionsraten von bis zu 50% werden erreicht (Simpson D und Dunn C et al, 2003). Neben den bereits erwähnten Daten der Gruppe um Levi et al, (Levi F, Zidani R, Misset JL et al, 1997) konnten auch mit einer Kombination einer 5-Fluorouracil-Bolusapplikation mit Oxaliplatin bei

Einleitung

guter Verträglichkeit Remissionsraten von 50% (vs. 22% im Kontrollarm 5-FU/FA) erzielt werden (n=420). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 8,7 Monaten (vs. 6,1 Monate), Das mediane Überleben zeigte keinen signifikanten Vorteil (16,2 vs. 14,7 Monate) (deGramont A, Figuer A et al, 1998). Von Bedeutung ist außerdem, daß man eine 5-Fluorouracil-Resistenz durch Zusatz von Oxaliplatin überwinden kann und gleichsam eine erneute, zweite Sensibilität eines Tumors für 5-Fluorouracil induzieren kann. 35 Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom, welche unter einer 5-Fluorouracil/Leucovorin-Therapie einen Progreß zeigten, wurden mit einer chronomodulierten Kombination aus 5-Fluorouracil/Folinsäure und Oxaliplatin behandelt. Bei 8 von 35 Patienten (23%) konnte so eine objektive Remission erreicht werden, eine Krankheitsstabilisierung zeigten 15 Patienten (43%). Bei 12 Patienten war das Tumorwachstum weiterhin progredient. Die Lebensqualität war durch die Therapie nicht signifikant beeinträchtigt (Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ C30+3). Die mediane Remissionsdauer lag bei 6 Monaten (Garufi C, Brienza S et al, 2000). Eine Übersicht der zitierten Studien liefert Tabelle 3.

Tab.3: Studienergebnisse bei der Behandlung fortgeschrittener kolorektaler Karzinome

Autor	Therapie	Patienten	CR+PR	PFS, Monate (Median)
Chau I, Webb A, 2001	5-FU/FA + L-OHP	38	29%	3,9
Cunningham et al, 2004	Cetuximab + Irinotecan	218	22,9%	4,1
de Gramont et al, 1997	5-FU/FA + L-OHP	46	46%	7
de Gramont et al, 1998	5-FU/FA + L-OHP	420	50%	-
Garufi C et al, 2000	5-FU/FA + L-OHP	35	23%	6
Giacchetti et al, 1999	5-FU/FA + L-OHP chrono	151	59%	-
Hurwitz et al, 2004	CPT11/5-FU + Bevacizumab	402	44,8%	6,2
Hurwitz et al, 2005	5-FU/FA + Bevacizumab	313	40,0%	10,6
Köhne et al, 2005	5-FU/FA + CPT11	430	62,2%	8,5
Levi et al, 1992	5-FU/FA + L-OHP chrono	93	58%	10
Levi et al, 1994	5-FU/FA + L-OHP chrono	92	53%	11
Levi et al, 1997	5-FU/FA + L-OHP chrono	93	51%	6,4
Piedbois et al, 1992	5-FU/FA	-	20-25%	-
Saltz et al, 2000	5-FU/FA + CPT11	683	39%	7

Irinotecan als Monotherapie erreicht bei chemo-naiven Patienten eine Remissionsrate von ca. 25%, bei vorbehandelten Patienten etwa 10%. In einer randomisierten Multicenter Phase-III Studie (n=683) konnte für die Kombination von 5-Fluorouracil/Folinsäure mit dem

Einleitung

Topoisomeraseinhibitor Irinotecan verglichen mit 5-Fluorouracil/Folinsäure allein eine signifikante Überlegenheit für das progressionsfrei Überleben (7,0 vs 4,3 Monate, $p=0,004$) und eine höhere Remissionsrate (39% vs 21%, $p<0,001$). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (14,8 vs 12,6 Monate, $p=0,04$). Irinotecan mono war 5-Fluorouracil/FA allein vergleichbar (Saltz L et al, 2000).

Eine Beurteilung der Lebensqualität ergab keine Einbußen durch die Kombinationstherapie. 22,7% der Patienten im 5-Fluorouracil/FA/CPT 11-Arm hatten eine Diarrhoe Grad 3–4 (13,2% im 5-Fluorouracil/FA-Arm), Übelkeit und Erbrechen Grad 3–4 traten bei 9,7% auf (vs 4,1%), eine Mucositis Grad 3–4 entwickelten 2,2% (vs 16,9%).

In einer europäischen Phase-III-Studie wurde die Kombination von einem 5-Fluorouracil/Folinsäure-Infusionsprotokoll plus Irinotecan mit dem Infusionsprotokoll ohne Irinotecan verglichen. Die Ergebnisse bestätigten bereits vorliegende Daten. Neben einer Verbesserung der Remissionsraten (62,2% vs. 34,4%, $p\leq 0,0001$) und des medianen progressionsfreien Überlebens (8,5 vs. 6,4 Monate, $p\leq 0,001$) ergab sich auch ein signifikant längeres medianes Überleben (16,8 vs. 14 Monate, $p=0,028$) (Köhne CH, van Cutsem E et al, 2005).

Für intensiv vorbehandelte Patienten zeigten Andre et al, eine Wirksamkeit der Kombination von 5-Fluorouracil/Folinsäure mit Irinotecan mit einer objektiven Remission von 6% und einer Krankheitsstabilisierung bei 61% der Patienten bei akzeptabler Toxizität (Andre T, Louvet C, 1999).

Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). In einer randomisierten Phase III-Studie erhielten 815 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom Irinotecan/5-FU/FA (IFL) +/- Bevacizumab 5mg/kg alle 2 Wochen als Erstlinientherapie in der metastasierten Situation.

Die Ansprechrate verbesserte sich in der Bevacizumab-Gruppe von 34,8% auf 44,8%, das progressionsfreie Überleben von 6,2 auf 10,6 Monate und das Gesamtüberleben von 15,6 auf 20,3 Monate (Hurwitz H, Fehrenbacher L et al, 2004).

In einer weiteren Phase-III Studie erhielten 923 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom entweder eine Kombination bestehend aus 5-Fluorouracil/Folinsäure + Bevacizumab oder 5-Fluorouracil/Folinsäure + Irinotecan (Kontrollgruppe).

Einleitung

Das Gesamtüberleben in der Gruppe mit 5-Fluorouracil/Folinsäure + Bevacizumab betrug 18,3 Monate (medianes PFS 8,8 Monate), das in der Gruppe mit 5-Fluorouracil/Folinsäure + Irinotecan 15,1 Monate (medianes PFS 6,8 Monate). Die Ansprechrate betrug in der Bevacizumab-Gruppe 40,0%, in der Kontrollgruppe mit Irinotecan 37,0% (Hurwitz HI et al, 2005).

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper, der selektiv den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) blockiert. Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die Cetuximab in Kombination mit Irinotecan erhielten, zeigten eine generelle Ansprechrate von 22,9% sowie eine Zeitdauer von 4,1 Monaten bis zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patienten, die Cetuximab als Monotherapie erhielten, wurde eine generelle Ansprechrate von 11% und ein Hinauszögern der Erkrankung um 1,5 Monate beobachtet (Cunningham D, Humblet Y et al, 2004).

Magenkarzinom

Auch beim Magenkarzinom richtet sich die Therapie nach dem Erkrankungsstadium. Die Stadieneinteilung (UICC) erfolgt nach der TNM-Klassifikation. Zusätzlich unterscheidet man nach der Laurén-Klassifikation den intestinalen (überwiegend drüsenähnliche, atopische intestinale Zylinderepithelien, meist gut abgrenzbar, 46%), den diffusen (weit verstreute Tumorzellen, unscharf begrenzt, frühzeitige lymphogene Metastasierung, 36%, ungünstigere Prognose) und den Mischtyp (15-20%). Die operativen Möglichkeiten, und damit die Prognose, sind stadienabhängig. Bei adäquater Chirurgie werden im Stadium UICC 0 (Frühkarzinom) 5-Jahresüberlebensraten von ca. 95%, im Stadium UICC I ca. 70-80%, im Stadium UICC II ca. 40-50%, in den Stadien III A und B ca. 20-40% und im Stadium IV < 5% erreicht. Eine adjuvante Chemotherapie konnte bislang nicht etabliert werden. Im Stadium I/II liegen die R0-Resektionsraten bei 80%, im Stadium III/IV lediglich bei 40% (Roder JD et al, 1993, Meyer et al, 1994). Bei 2/3 aller Patienten liegt bei Diagnosestellung entweder eine lokal fortgeschrittene oder eine metastasierte Erkrankung vor. Ist eine R0-Resektion nicht möglich oder ist es bereits zu einer Fernmetastasierung gekommen, beträgt die mediane Überlebenszeit von unbehandelten

Einleitung

Patienten zwischen 4 und 6 Monaten. Häufig bietet sich hier auch eine palliativ intendierte, symptomverbessernde Operation an. Durch eine palliative, systemische Chemotherapie kann das mediane Überleben signifikant verlängert werden (10 Monate vs. 3 Monate), tumorbedingte Symptome sowie die Lebensqualität insgesamt verbessern sich. Eine Standardtherapie konnte bisher nicht definiert werden, als wirksam erweisen sich Platinderivate, Adriamycin, 5-Fluorouracil, Etoposid und Mitomycin C, mit Kombinationsprotokollen lassen sich Remissionsraten von bis zu 50% bei einer medianen Remissionsdauer von 6-9 Monaten erreichen.

Durch Einsatz neuer Substanzen ergeben sich in jüngster Zeit weitere Therapieoptionen, wobei bereits Erfahrungen für Erstlinientherapien und Salvagetherapien bestehen.

Die Kombinationschemotherapie bestehend aus Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil verglichen mit Cisplatin und 5-Fluorouracil allein erreichte in einer Phase-III-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten (n=232) mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom eine Remissionsrate von 39% (vs. 23%) bei einem progressionsfreien Überleben von 5,2 Monaten (vs. 3,7 Monate) (Ajani JA, Van Cutsem E et al, 2003).

Eine weitere Option stellt der Einsatz von Oxaliplatin dar. In einer Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit der Kombinationstherapie bestehend aus Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Folsäure bei zuvor unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (n=48) untersucht. Die Remissionsrate betrug 54%, das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,5 Monate (Lordick F, Lorenzen S et al, 2005).

Eine weitere Phase-II-Studie evaluiert die Möglichkeit des Einsatzes von Irinotecan in Kombination mit Cisplatin bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom (n=41). Mit der Kombinationstherapie konnte eine Remissionsrate (CR+PR) von 43,9% erreicht werden. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8 Monate (Altinbas M, Er 0 et al, 2005).

Auch nach Therapieversagen einer 5-Fluorouracil oder Taxan haltigen Chemotherapie stellt die Kombination aus Irinotecan und Cisplatin beim metastasiertem Magenkarzinom eine Behandlungsalternative dar. In einer Phase-II-Studie konnte in einem Kollektiv von 28 derart vorbehandelten Patienten mit der Kombination Irinotecan + Cisplatin eine Remissionsrate von 25% (PFS 3,5 Monate) erreicht werden (Park SH, Cui EY et al 2005). Marimastat (ein Hemmer der Matrix-Metalloproteinasen, MMP-Hemmer) kann ebenfalls zu

Einleitung

einem Überlebensvorteil bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom führen (Bramhall, SR, Hallissey MT et al, 2002).

Tabelle 4 zeigt wichtige Studienergebnisse in der palliativen Chemotherapie fortgeschrittener Magenkarzinome.

Tab.4: Studienergebnisse für die Chemotherapie fortgeschrittener Magenkarzinome

Autor	Therapie	Patienten	CR+PR	PFS, Monate (Median)
Ajani et al, 2003	5-FU + Cisplatin + Docetaxel	115	39%	5,2
Altinbas et al, 2005	Irinotecan + Cisplatin	41	43,9%	8
Cheng et al, 1998	5-FU/FA + VP16 + Cisplatin	40	72%	7
Lordick et al, 2005	5-FU/FA + Oxaliplatin	48	54%	6,5
Machover et al, 1986	5-FU/FA	27	48%	5,5
Park et al, 2005	Irinotecan + Cisplatin	28	25%	3,5
Wilke et al, 1990	5-FU/FA + VP16	51	53%	-

Dass eine palliative Chemotherapie beim metastasierten Magenkarzinom die Lebensqualität der Patienten verglichen mit rein supportiven Maßnahmen verbessert, konnte bereits in großen klinischen Studien gezeigt werden (Scheithauer W et al, 1995).

Gallenwegskarzinom

Die Therapie von Gallenwegskarzinomen richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. Auch bei den Gallenwegskarzinomen erfolgt die Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation. Die Prognose von Gallenwegskarzinomen ist insgesamt schlecht. Die 5-Jahresüberlebensrate nach Chirurgie bei fortgeschrittenen und metastasierten Gallenblasenkarzinomen (Stadium III/IV) liegt bei maximal 10%. Dennoch bietet die chirurgische Intervention die einzige kurative Option beim Gallenwegskarzinom. Darüberhinaus kann eine palliativ intendierte Operation zur Symptomkontrolle beispielsweise bei einem Verschlussikterus bedeutungsvoll sein. Karzinome der Gallenwege gelten als ausgesprochen chemotherapieresistent. Trotzdem bietet sich insbesondere bei Patienten in gutem allgemeinen Körperzustand mit symptomatischem Tumorleiden die Möglichkeit einer palliativen Chemotherapie, wobei hier vorzugsweise

Einleitung

innerhalb klinischer Studien eine Reihe von Monotherapien oder auch Kombinationen in Frage kommen. Erfahrungen existieren mit 5-Fluorouracil als Einzeltherapie sowie in Kombination mit Folinsäure und Cisplatin oder auch Gemcitabine, für Gemcitabine als 24-Stunden-Infusion, ebenso Kombinationsprotokolle bestehend aus Epirubicin + Cisplatin + UFT + Leukovorin (Park et al, 2005).

Eine aktuelle Phase-II-Studie für Patienten mit fortgeschrittenem Gallenwegskarzinom untersucht den Einsatz der Kombination Capecitabine und Gemcitabine. Die Remissionsrate in dieser Studie beträgt 31%, das mediane progressionsfreie Überleben 7 Monate (Knox J, Hedley D et al, 2005). Die Indikation zur Einleitung einer systemischen oder lokoregionären Zytostatikatherapie ist in jedem Falle individuell und nach Möglichkeit unter Beibehaltung eines weitestgehend ambulanten Konzeptes zu stellen. Tabelle 5 zeigt Ergebnisse von Studien zur Palliativtherapie von Gallenwegskarzinomen.

Tab.5: Wichtige Studienergebnisse für die palliative Chemotherapie fortgeschrittener Gallenwegskarzinome

Autor	Therapie	Patienten	CR+PR	PFS, Monate (Median)
Ducieux et al, 1998	5-FU + Cisplatin	24	24%	-
Falkson et al, 1984	5-FU	12	8%	-
Knox et al, 2005	Gemcitabine + Capecitabine	45	31%	7
Mezger et al, 1998	Gemcitabine	-	8%	-
Park et al, 2005	Epirubicin + Cisplatin + UFT + Leukovorin	40	22%	4
van Delius et al, 2005	Gemcitabine 24h-Infusion	19	6%	3,6

Pankreaskarzinom

Die Therapie von Pankreaskarzinomen richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem TNM-System. Frühzeitig kommt es im Verlauf der Erkrankung zu Metastasierung, zunächst meist asymptomatisch, so liegt bei 40-50% der Patienten bereits bei Diagnosestellung eine disseminierte Erkrankung vor, bei 15-25% der Patienten sind dann bereits hepatische Filiae nachweisbar. Die Prognose ist mit einer 5-Jahresüberlebensrate von maximal 20% und einer medianen Überlebenszeit von 4-6 Monaten schlecht. Die Resektion ist – wenn möglich – die Therapie der Wahl im Stadium I/II. Eine

Einleitung

prinzipiell kurative R0-Resektion ist lediglich bei 5-15% der Patienten mit duktalem Pankreaskarzinom möglich, jedoch beträgt die mediane Überlebenszeit auch in diesem Kollektiv nur 12-18 Monate. Eine adjuvante, perkutane Chemo-/Strahlentherapie im Anschluß an eine R0-Resektion kann nach vorliegenden Daten das rezidivfreie Überleben verlängern. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren im Stadium II/III sollten die Patienten mit radiochemotherapeutischen Verfahren möglichst innerhalb von Studien behandelt werden. Eine Resektion ist in dieser Gruppe bei ca. 30-40% nicht möglich. Die Überlebenszeit dieser Patienten (unbehandelt 3-8 Monate) kann durch eine Radio-Chemotherapie um 3-8 Monate verlängert werden. Pankreaskarzinome sind nur gering chemosensibel. In einem randomisierten Vergleich von Gemcitabine mit 5-Fluorouracil in der Ersttherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms zeigte sich eine signifikante Überlegenheit für das Gemcitabine unter den Aspekten medianes Überleben (5,7 vs. 4,4 Monate), Überlebensdauer (nach 1 Jahr 18% vs. 2%) sowie Lebensqualität (Burris HA et al, 1997).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die mit Gemcitabine vorbehandelt sind, kann der Einsatz von Oxaliplatin zu erneuter Remission führen (Tsavaris N, Kosmas C et al, 2005, Kombinationstherapie mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil/Folinsäure, Remissionsrate 23,3%, medianes PFS 5,5 Monate).

Aktuelle Studien evaluieren ebenso den Einsatz von Docetaxel beim metastasierten Pankreaskarzinom (Schneider B, Ganjoo K et al, 2003, Kombinationstherapie mit Gemcitabine und Docetaxel, Remissionsrate 27%, medianes PFS 4,3 Monate).

In einer Phase-III-Studie wurde die Kombinationschemotherapie bestehend aus Irinotecan und Gemcitabine mit Gemcitabine als Monotherapie verglichen. Trotz gesteigerter Remissionsrate (16,1% vs. 4,4% in der Kontrollgruppe gab es keinen signifikanten Unterschied für das mediane progressionsfreie Überleben (3,5 Monate vs. 3 Monate in der Kontrollgruppe) (Rocha Lima CM, Green M et al, 2004).

Insgesamt konnte durch den Einsatz neuer Substanzen trotz vergleichsweise hoher Ansprechraten keinen signifikanten Überlebensvorteil erreicht werden.

Tabelle 6 liefert eine Zusammenfassung wichtiger Studienergebnisse.

Einleitung

Tab.6: Studienergebnisse zur Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms

Autor	Therapie	Patienten	CR+PR	PFS, Monate (Median)
Burris et al, 1997	Gemcitabine	126	10%	-
Garnier et al, 2001	5-FU/FA + Gemc. + L-OHP	-	26%	-
Marantz et al, 2001	5-FU/FA + Gemcitabine	29	21%	-
Rocha Lima et al, 2001	Gemcitabine + CPT11	45	20%	2,9
Rocha Lima et al, 2004	Gemcitabine + CPT-11	180	16,1%	3,5
Sakata et al, 1994	CPT11	35	11%	-
Schneider B et al, 2003	Gemcitabine + Docetaxel	37	27%	4,3
Tsavaris N et al, 2005	5-FU/FA + L-OHP	30	23,3%	5,5

CUP-Syndrom

Unter einem CUP-Syndrom (Carcinoma of unknown primary) versteht man ein ausgesprochen vielgestaltiges Erkrankungsbild, dessen gemeinsames Merkmal der histologische Nachweis eines malignen Tumors ist, dessen Ursprung mittels Routinediagnostik und gezielt erweiterter Diagnostik nicht gefunden wird (Nissenblatt MJ 1981, Pasterz R et al, 1985). Dies ist bei etwa 5% aller Malignome der Fall, die Inzidenz beträgt 6,5-9/100000/Jahr (Abbruzzese JL et al, 1994, Muir C 1995).

Die Therapie des CUP-Syndroms erfolgt weitgehend multimodal unter Einbeziehung chirurgischer, nuklearmedizinischer sowie medikamentöser Optionen. In die Entscheidung für eine spezifische Behandlung fließen sämtliche Charakteristika des Tumors einschließlich seiner Lokalisation und Ausbreitung ein. Die systemische Therapie sollte dabei die prinzipiell gut behandelbaren Tumoren aus dem Spektrum der möglichen Primärlokalisationen zuverlässig erfassen. Ausschlaggebend sind jedoch ebenso die prinzipielle Prognose der Erkrankung sowie der Allgemeinzustand des Patienten.

Malignes Pleuramesotheliom

Die Therapie des malignen Pleuramesothelioms richtet sich nach dem Erkrankungsstadium. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der International Mesothelioma Interest Group (IMIG) unter

Einleitung

Nutzung der TNM-Klassifikation (IMIG 1995). Der Tumor neigt sowohl zur lokalen Progression mit Infiltration der Brustwand, des Zwerchfelles sowie des Perikards, als auch zur hämatogenen Metastasierung bevorzugt in die Leber und die kontralaterale Lunge aber auch in die mediastinalen Lymphknoten. Frühstadien werden selten diagnostiziert, charakteristisch ist eine bereits zum Diagnosezeitpunkt vorliegende Infiltration benachbarter Organstrukturen, in ca. 15% der Fälle kann eine Fernmetastasierung nachgewiesen werden. Die mediane Überlebenszeit beträgt 4-18 Monate (Antman KH et al, 1980, Ruffie R et al, 1989). Bislang existiert keine etablierte Standardtherapie. Ein individuelles, zum Teil multimodales Vorgehen im Rahmen eines fast ausschließlich palliativen Konzeptes ist die Regel. Pleuramesotheliome gelten als weitestgehend chemotherapieresistent. Für zytostatische Monotherapien ist mit einer objektiven Remission bei nur 10 bis 30% der Patienten zu rechnen. Erfahrungen existieren für eine Reihe von Zytostatika, genannt seien insbesondere die Platinderivate Cisplatin (Zidar BL et al, 1988), Carboplatin (Raghavan D et al, 1990) aber auch bereits Oxaliplatin (Fizazi K et al, 1998), weiterhin Gemcitabine (van Meerbeeck J et al, 1996), Methotrexat (Solheim OP et al, 1992) und Anthrazykline (Mattson K et al, 1992).

In aktuellen Studien wird die Wirksamkeit von Kombinationschemotherapien evaluiert (van Haarst J, Baas P et al, 2002).

Pemetrexed hemmt mehrere Schlüsselenzyme („Multitarget-Enzyminhibitor“): die Thymidylat-Synthase, die Dihydrofolat-Reduktase und die Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase. Der Einsatz in Kombination mit Cisplatin beim fortgeschrittenem Pleuramesotheliom wird derzeit evaluiert (Vogelzang N, Rusthoven J et al, 2003, Manegold C, Symanowski J et al, 2005). Im Vergleich zur Monotherapie mit Cisplatin ergeben sich sowohl höhere Ansprechraten als auch Vorteile hinsichtlich des Überlebens.

Eine Übersicht aktueller Studienergebnisse ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tab.7: Studienergebnisse zur Chemotherapie des fortgeschrittenen Pleuramesothelioms

Autor	Therapie	Patienten	CR+PR	PFS, Monate (Median)
Mattson et al, 1992	Epirubicin	63	15%	9,3
Van Haarst et al, 2002	Gemcitabine + Cisplatin	25	16%	6
Maruyama et al, 2005	Cisplatin + Gemcitabine + Vinorelbin	12	58%	-
Vogelzang et al, 2003	Pemetrexed + Cisplatin	226	41,3%	5,7

Einleitung

2.6. Therapieassoziierte Toxizitäten innerhalb klinischer Studien

Innerhalb klinischer Studien zur chronomodulierten Therapie kolorektaler Karzinome mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Folinsäure kommt es in unmittelbarem Zusammenhang mit der Therapie in ca. 3% der Fälle zu einer Neutropenie mehr als WHO Grad 2 (Levi F, Zidani R, et al, 1997, Giacchetti S et al, 2000). Während einer konventionellen, das heißt nicht chronomodulierten Chemotherapie mit der Kombination Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Folinsäure ist in bis zu 50% der Fälle mit einer Neutropenie WHO Grad 3-4 zu rechnen (Kouroussis C et al, 2001, de Gramont et al, 1998, de Gramont et al, 2000). Für die alleinige Kombination von 5-Fluorouracil und Folinsäure sind Neutropenien dieser Ausprägung in ca. 5% der Fälle dokumentiert (de Gramont et al, 2000).

Bei der nicht chronomodulierten Applikation der Substanzkombination 5-Fluorouracil, Foliensäure und Irinotecan kommt es in ca. 53% der Fälle zum Auftreten einer Neutropenie WHO Grad 3-4 (Saltz L et al, 2000).

Bei einer konventionelle Kombinationstherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin kommt es in etwa 30% der Fälle zu einer sensorischen Neuropathie WHO Grad 3-4 (De Gramont et al, 1998), für chronomodulierte Kombinationen sind derartige Nebenwirkungen bei circa 16% der Patienten dokumentiert (Levi F, Zidani R et al, 1997).

Bei der konventionellen Applikation der Substanzkombination 5-Fluorouracil, Foliensäure und Irinotecan kommt es in 22% der Fälle zum Auftreten einer Diarrhoe WHO Grad 3-4 (Saltz L et al, 2000). Eine Übersicht der Toxizitätsdaten klinischer Studien ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tab.8: Therapieassoziierte Toxizitäten innerhalb klinischer Studien zur Behandlung gastrointestinaler Neoplasien

Autor	Therapieschema	Toxizität ≥ WHO 3-4	WHO 3-4 in %
De Gramont et al, 1998	5-FU/FA + L-OHP	sensor. Neuropathie	30%
de Gramont et al, 2000	5-FU/FA + L-OHP	Neutropenie	41,7%
de Gramont et al, 2000	5-FU/FA	Neutropenie	5,3%
Giacchetti S et al, 2000	FOLFOX-chrono	Neutropenie	2%
Kouroussis C et al, 2001	5-FU/FA + L-OHP	Neutropenie	50%
Levi F, Zidani R et al, 1997	FOLFOX-chrono	sensor. Neuropathie	16%
Levi F, Zidani R, et al, 1997	FOLFOX-chrono	Neutropenie	3%
Saltz L et al, 2000	5-FU/FA + CPT11	Neutropenie	53%
Saltz L et al, 2000	5-FU/FA + CPT11	Diarrhoe	22%

3. Ziele der Untersuchung

Die retrospektive Untersuchung hat das Ziel, bei Patienten mit metastasierten oder fortgeschrittenen malignen Tumoren die therapeutische Wertigkeit der chronomodulierten Chemotherapie zu bestimmen. Dazu werden die bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren und anderen Entitäten mittels einer chronomodulierten Chemotherapie erreichten Behandlungsergebnisse beurteilt. Fragestellungen der Untersuchung sind:

- Wirksamkeit der chronomodulierten Chemotherapien in palliativer Situation bei nicht protokollgebundenem, individualisiertem Vorgehen. Das individualisierte Vorgehen erstreckt sich sowohl auf den Anwendungszeitpunkt der Chronotherapie im Therapieverlauf, als auch auf die Erweiterung der Indikationsstellung auf Entitäten, die nicht etablierte Zielgruppe der chronomodulierten Chemotherapie sind
 - Wirksamkeit einer veränderten Kombination des Chronotherapieprotokolls nach Versagen der zuerst eingesetzten chronomodulierten Chemotherapie (sekundäre Chronomodulation)
 - Nebenwirkungsschwerpunkte
 - Wichtung der Nutzbarkeit des individualisierten Vorgehens bei der Therapiedurchführung der chronomodulierten Chemotherapie unter Vergleich mit Resultaten klinischer Studien
 - Praktikabilität der ambulanten Therapiedurchführung
 - Differenzierte Beurteilung der Ergebnisse. Dazu soll das Kriterium des maximal erreichten Remissionsgrades sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die einzelnen Entitäten mehrseitig betrachtet werden.
1. Therapieergebnis der primär eingesetzten Chronotherapie für *alle untersuchten Patienten*
 2. Therapieergebnis der primär eingesetzten Chronotherapie *in Abhängigkeit von der Durchführung einer vorausgegangenen konventionellen Chemotherapie*
 3. Therapieergebnis für alle untersuchten Patienten unterteilt *nach Art des primär eingesetzten chronomodulierten Therapieprotokolls*
 4. Therapieergebnis der primär eingesetzten Chronotherapie *in Abhängigkeit von der Durchführung einer vorausgegangenen konventionellen Chemotherapie und dem Angewandten Chronotherapieprotokoll*

Ziele der Untersuchung

Für die Beurteilung der sekundären Chronotherapie bei Nichtansprechen oder Wirkungsverlust der primären chronomodulierten Chemotherapie finden analoge Bewertungskriterien Anwendung.

Patientengut und Methoden

4. Patientengut und Methoden

4.1. Patientengut

Zwischen Juni 1999 und August 2001 erhielten insgesamt 79 Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen ausgehend vom Gastrointestinalum (52 Patienten mit kolorektalem Karzinom, 10 Patienten mit Magenkarzinom, 10 Patienten mit Gallenwegskarzinom, 4 Patienten mit Pankreaskarzinom, zusätzlich 2 Patienten mit Karzinometastasen bei unbekanntem Primärtumor und 1 Patient mit Pleuramesotheliom) eine chronomodulierte Chemotherapie.

Die Charakteristika des Patientenkollektives sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tab.9: Übersicht über Diagnosen, Erkrankungsstadium und Vortherapie des Patientenkollektives

Diagnose	Stadium	Metastasierungsart	Vortherapie
Kolon-Ka	T2N0M0R0	lokal fortgeschritten	ja
Kolon-Ka	T2N1M1R2	MTS, hepatisch	ja
Kolon-Ka	T3M0G2R0	MTS, hepatisch	ja
Kolon-Ka	T3M0G2R0	MTS, pulmonal, cerebral	ja
Kolon-Ka	T3N0MXG2	MTS, pulmonal, hepatisch	ja
Kolon-Ka	T3N1M0	MTS, hepatisch, pulmonal	ja
Kolon-Ka	T3N1M0G3	MTS, hepatisch	ja
Kolon-Ka	T3N1M0R0	MTS, pulmonal, hepatisch	ja
Kolon-Ka	T3N1M1	MTS, pulmonal, hepatisch	ja
Kolon-Ka	T3N1MX	MTS, hepatisch	ja
Kolon-Ka	T3N2M0R0	MTS, lymphogen	ja
Kolon-Ka	T3N2M1	MTS, hepatisch	ja
Kolon-Ka	T3N2M1G3	MTS, hepatisch, pulmonal, mesenterial	ja
Kolon-Ka	T3N2MX	MTS, ossär, lymphogen	ja
Kolon-Ka	T3N2R1G3	MTS, pulmonal	ja
Kolon-Ka	T3N3G2R0	MTS, hepatisch	ja
Kolon-Ka	T4M1G3R0	MTS, pulmonal, hepatisch, ossär	ja
Kolon-Ka	T4N1M1	MTS, pulmonal, hepatisch, ossär	ja
Kolon-Ka	T4N2MXG3	MTS, hepatisch	ja
Kolon-Ka	T3M0G3R0	MTS, pleural	nein
Kolon-Ka	T3N0M1G2	MTS, pulmonal, hepatisch, cerebral	nein
Kolon-Ka	T3N2M0	MTS, lymphogen	nein
Kolon-Ka	T3N2M1G3	MTS, pulmonal, hepatisch	nein
Kolon-Ka	T3N2M1R2	MTS, hepatisch	nein
Kolon-Ka	T4M1R2	MTS, hepatisch	nein
Kolon-Ka	T4N2L0V0	MTS, hepatisch, lymphogen	nein
Kolon-Ka	T4N2M1	MTS, cerebral	nein
Kolon-Ka	T4N2M1R0	MTS, hepatisch	nein
Kolon-Ka	T4N2M1R2	MTS, lymphogen	nein
Rektum-Ka	k.A.	MTS, pulmonal, ossär, Lokalrezidiv	ja

Patientengut und Methoden

Rektum-Ka	M1	MTS, pulmonal, hepatisch	ja
Rektum-Ka	T2N1M0	MTS, pulmonal	ja
Rektum-Ka	T3M1G2	MTS, hepatisch	ja
Rektum-Ka	T3N0G3	MTS, hepatisch, Lokalrezidiv	ja
Rektum-Ka	T3N0M0	MTS, pulmonal, lokal fortgeschritten	ja
Rektum-Ka	T3N0M0R0	MTS, pulmonal	ja
Rektum-Ka	T3N0M1R0	MTS, hepatisch	ja
Rektum-Ka	T3N1M1R2	MTS, pulmonal, hepatisch	ja
Rektum-Ka	T3N2M0G2	MTS, pulmonal	ja
Rektum-Ka	T3N2M0R0	MTS, hepatisch, cerebral	ja
Rektum-Ka	T3N3M1R2	MTS, hepatisch	ja
Rektum-Ka	T3NXM1G2	MTS, pulmonal	ja
Rektum-Ka	T4M0G2R2	lokal fortgeschritten	ja
Rektum-Ka	T4M1R2G2	MTS, hepatisch	ja
Rektum-Ka	T4N1M1R0	MTS, pulmonal, hepatisch	ja
Rektum-Ka	T4N2M0	MTS, hepatisch, pulmonal	ja
Rektum-Ka	T4NxMx	lokal fortgeschritten	ja
Rektum-Ka	T1NXM1	MTS, hepatisch	nein
Rektum-Ka	T3M1R2G2	MTS, hepatisch, pulmonal	nein
Rektum-Ka	T3N0R0	MTS ossär, pulmonal	nein
Rektum-Ka	T3N1M1R0	MTS, hepatisch	nein
Rektum-Ka	T3N3R0	MTS, lymphogen	nein
Magen-Ka	T2 M0 R0	lokal fortgeschritten	ja
Magen-Ka	T2N1M0	lokal fortgeschritten	ja
Magen-Ka	T2N1M0G3	MTS, hepatisch	ja
Magen-Ka	T3N1M1	MTS, peritoneal	ja
Magen-Ka	T3N3M1	MTS, peritoneal	ja
Magen-Ka	T3N3M1G3	lokal fortges.	ja
Magen-Ka	T4N0M0	lokal fortgeschritten	ja
Magen-Ka	T4N2M0R0	MTS, hepatisch	ja
Magen-Ka	T3N3M0R0	Lokalrezidiv	nein
Magen-Ka	T4N2M0G3	lokal fortgeschritten	nein
Gallenweg-Ka	T3N1M1	MTS, hepatisch	ja
Gallenweg-Ka	T4N1M1	MTS, cutan, pleural, ossär	ja
Gallenweg-Ka	T4NXM1	lokal fortgeschritten	ja
Gallenweg-Ka	T4NXM1	MTS, hepatisch	ja
Gallenweg-Ka	k.A.	lokal fortges.	nein
Gallenweg-Ka	k.A.	MTS, ossär, lokal fortgeschritten	nein
Gallenweg-Ka	T3N1M0R0	MTS, pulmonal	nein
Gallenweg-Ka	T4N0M1R0	MTS, hepatisch, peritoneal	nein
Gallenweg-Ka	T4N2M1	MTS, hepatisch, ossär, lymphogen	nein
Gallenweg-Ka	T4NXM1	lokal fortges.	nein
Pankreas-Ka	T2M0G1R0	MTS, hepatisch, pleural	ja
Pankreas-Ka	T2N1M1	MTS, hepatisch	ja
Pankreas-Ka	T4NXM1R2	MTS, hepatisch, lokal fortgeschritten	ja
Pankreas-Ka	M1	MTS, hepatisch	nein
CUP(Adeno)	k.A.	MTS, peritoneal	ja
CUP(Adeno)	k.A.	MTS, hepatisch, lymphogen	nein
Pleuramesoth.	k.A.	MTS, pulmonal, lymphogen	nein

4.2. Methodik

4.2.1. Eingesetzte Protokolle

Grundbestandteil der Therapieprotokolle war jeweils die Kombination bestehend aus 5-Fluorouracil und Natriumfolinat. Dieser wurde zusätzlich durch ein Zytostatikum neuerer Generation ergänzt. Verwendung fanden dazu Oxaliplatin, Irinotecan und Gemcitabine.

4.2.1.1. FOLFOX-chrono-Protokoll

Beim chronomodulierte FOLFOX-Protokoll erhielten die Patienten über 4 aufeinanderfolgende Tage eine intravenöse Infusion, die sich aus 5-Fluorouracil ($750 \text{ mg/m}^2/\text{d}$), Natriumfolinat ($150 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) sowie Oxaliplatin ($25 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) zusammensetzte. Gemäß den eingangs erläuterten Untersuchungen zum circadianen Metabolismus der verwendeten Substanzen wurden 5-Fluorouracil und Natriumfolinat zwischen 22:00 Uhr und 10:00 Uhr simultan infundiert. Die Applikation von Oxaliplatin erfolgte in der Zeit von 10:00 Uhr bis 22:00 Uhr. Alle drei Substanzen wurden während aller 4 Tage gegeben. Am Tag 15 schloß sich der folgende Kurs an. Eine schematische Darstellung der Infusionsmenge in Abhängigkeit von der Tageszeit ist Abbildung 1 zu entnehmen.

Regelhaft war vorgesehen, die Therapieintervalle nach einer bestimmten Zahl von Kursen (ab 8 oder 10) bei einem Ansprechen zu spreizen. Kriterien für die Intervallerweiterung waren Fortbestehen des Ansprechens beziehungsweise Befundkonstanz. Prophylaktisch erhielten die Patienten zu Beginn eines jeden Therapiekurses 8mg Ondansetron intravenös, eine orale Weiterführung der antiemetischen Therapie wurde den Patienten ausdrücklich empfohlen und ermöglicht.

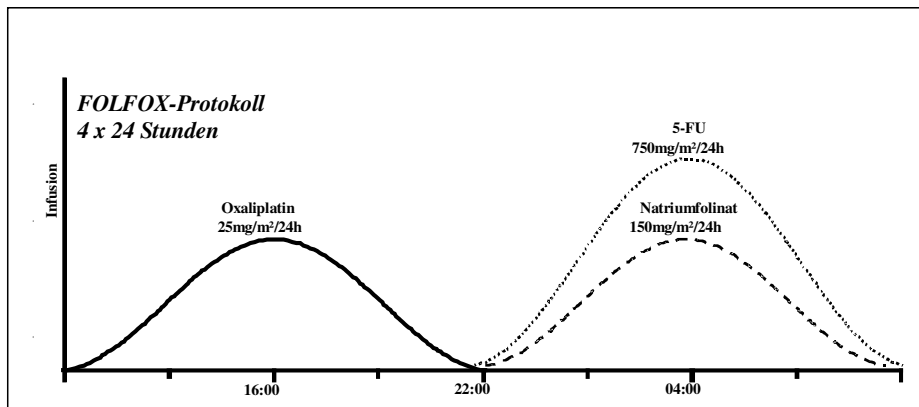


Abb.1: Schematische Darstellung des FOLFOX-chrono-Infusionsprotokolls

4.2.1.2. FOLFIRI-chrono-Protokoll

Das FOLFIRI-Protokoll umfasste 5 aufeinanderfolgende Tage. Es wurden vom 2. bis zum 5. Tag 5-Fluorouracil und Natriumfolinat in der gleichen Tagesdosierung wie beim FOLFOX-Protokoll infundiert (Abbildung 2).

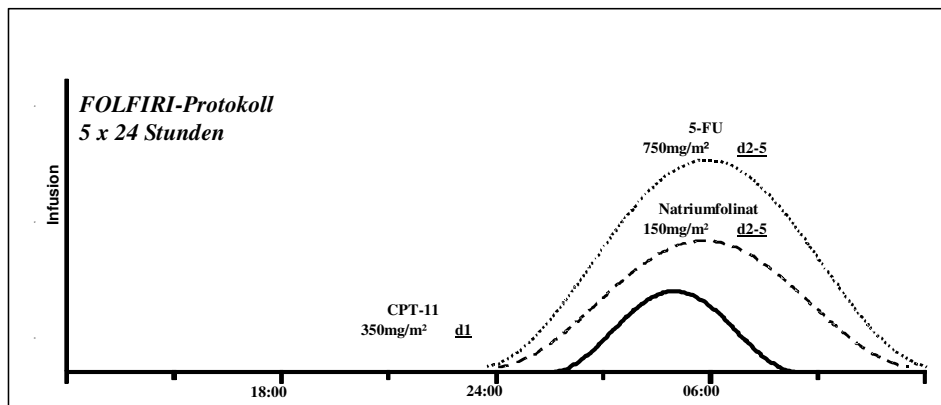


Abb.2: Schematische Darstellung des FOLFIRI-chrono-Infusionsprotokolls, Irinotecan wird ausschließlich am Tag 1 infundiert, 5-FU/FA von Tag 2 bis 5

Allerdings erfolgte die Applikation hier zwischen 24:00 Uhr und 12:00 Uhr. Anstelle des Oxaliplatin kam jetzt Irinotecan additiv, jedoch ausschließlich am Tag 1 zwischen 02:00 Uhr und 08:00 Uhr zum Einsatz (350 mg/m²/d1). Der Therapiekurs wurde am Tag 21 wiederholt

Patientengut und Methoden

(Abbildung 2). Der prophylaktische und therapeutische Einsatz von Ondansetron erfolgte in Analogie zu dem beim FOLFOX-Protokoll beschriebenen Regime.

Am Tag 1, unmittelbar vor Beginn der irinotecanhaltigen Chronotherapie, wurde nach Ausschluss von Kontraindikationen zusätzlich eine prophylaktische Injektion von Atropin (0,25 mg Atropinsulfat s.c.) durchgeführt.

4.2.1.3. FOLGEM-chrono-Protokoll

Für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom kam das chronomodulierte FOLGEM-Protokoll zur Anwendung (Abbildung 3). Dosierungen und Infusionsmodalitäten von 5-Fluorouracil und Natriumfolinat entsprechen denen beim FOLFOX-Protokoll, statt der Oxaliplatingabe erfolgt am Tag 1 von 10:00 Uhr bis 11:00 Uhr die Infusion von Gemcitabine ($750 \text{ mg/m}^2/\text{d1}$).

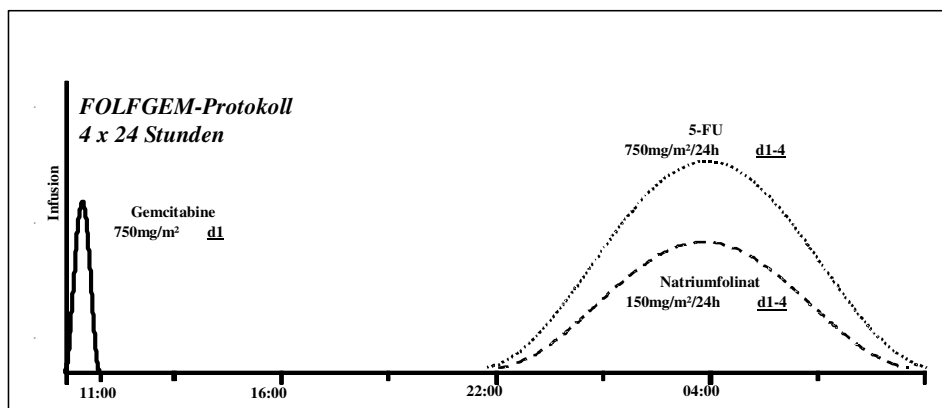


Abb.3: Schematische Darstellung des FOLGEM-chrono-Infusionsprotokolls, Gemcitabine Wird am Tag 1 appliziert, 5-FU/FA von Tag 1 bis 4

4.2.2. Technische Ausführung

Alle drei Protokolle konnten mit Hilfe der gleichen portablen, programmierbaren Infusionspumpe appliziert werden (Melodié, Fa. Aguetant, Lyon, Frankreich, in Deutschland angeboten durch die Firma LogoMed, Windhagen).

Patientengut und Methoden

Die Software der Infusionspumpe gestattete es, Therapieprotokolle mit sinusförmigen Applikationsmustern über vier voneinander unabhängige Infusionskanäle zu generieren. Drei der zur Verfügung stehenden Kanäle wurden für die Gabe der Zytostatika genutzt, der vierte diente als Spülkanal (5%ige Glukoselösung). Den Patienten wurde vor Beginn der Therapie ein intravenöses Portsystem implantiert. Die Verwendung von Natriumfolinat innerhalb der Chronotherapieprotokolle gestattete hierbei die Verwendung von Einkammer-Portsystemen, da Natriumfolinat im Gegensatz zu Calciumfolinat mit 5-Fluorouracil vermischt und über ein System infundiert werden kann, da es hierbei nicht zur Ausfällung von Calciumcarbonat kommt. Für jeden Patienten wurde so in Abhängigkeit von Körpergröße, Körpergewicht und der Art der verwendeten Zytostatika ein individuelles chronomoduliertes Therapieprotokoll erstellt, welches für den bedarfsweisen Zugriff im kliniksinternen Netzwerk abgelegt wurde.

Die Programmierung der Pumpen erfolgte in der Regel am Morgen von Tag 1, nachdem gesichert wurde, daß weder hämatologische noch sonstige Toxizitäten oder andere Kontraindikationen einer Fortsetzung der Therapie entgegenstanden.

4.2.3. Algorithmus des therapeutischen Vorgehens

Eingesetzt wurden die beschriebenen Chemotherapieprotokolle FOLFOX-chrono, FOLFIRI-chrono und FOLFGEM-chrono. Bei Nichtansprechen des primär eingesetzten chronomodulierten Protokolls war ein Wechsel auf ein weiteres Chronoprotokoll vorgesehen. Situativ wurde aber entschieden, ob in diesen Fällen statt des Einsatzes der Chronotherapie ein konventionelles Vorgehen vorzuziehen war (Abbildung 4).

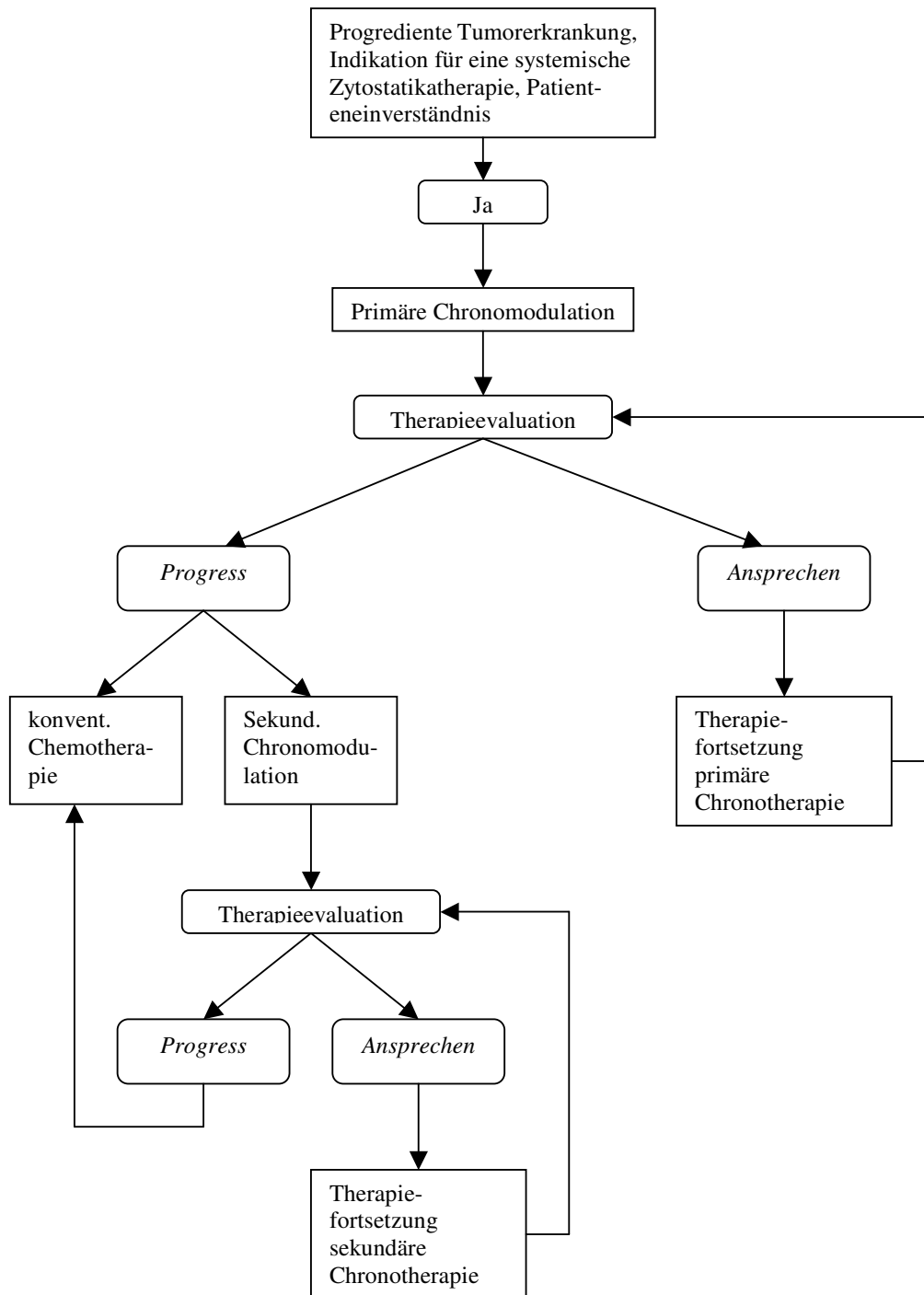


Abb.4: Schematische Darstellung des Therapiealgorithmus für primäre und sekundäre Chronotherapie

Patientengut und Methoden

Grundsätzlich war eine ambulante Therapiedurchführung vorgesehen. Wenn dem der tumorbedingt schlechte allgemeine Körperzustand des Patienten, unerwartete Arzneimittelnebenwirkungen oder logistische Probleme im Wege standen, erfolgte eine stationäre Behandlung.

4.2.3.1. Therapiebeginn

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag bei 78 Patienten (98,7%) eine progrediente, in jedem Falle therapiebedürftige Tumorerkrankung vor. Bei einem Patienten war es nach einer bereits laufenden konventionellen Therapie zu einer klinisch unbefriedigenden Krankheitsstabilisierung gekommen, weswegen die Entscheidung zu einer chronomodulierten Chemotherapie getroffen wurde.

Die Patienten wurden über die jeweilige Erkrankung, die individuellen Therapieoptionen und die damit verbundenen Erfolgsaussichten sowie Risiken und Nebenwirkungen detailliert aufgeklärt. Zusätzlich erfolgte eine ausführliche Darstellung des theoretischen Hintergrundes der chronomodulierten Chemotherapie einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen und möglicher Risiken und Komplikationen. Die Einleitung einer dementsprechenden Therapie setzte eine schriftliche Einverständniserklärung durch die Patienten voraus.

4.2.3.2. Therapieweiterführung

Die Entscheidung zur Therapiefortsetzung wurde individuell in Abhängigkeit von Therapieverträglichkeit, körperlichem Allgemeinbefinden des Patienten sowie Effizienz der Behandlung getroffen. Die Erhebung der klinischen und paraklinischen Toxizitätsparameter erfolgte vor jedem neuen Therapiekurs, eine bildgebende Diagnostik bildete die Basis zur Therapieevaluation anfangs nach jeweils zwei Kursen. Im späteren Verlauf wurden bei stabilem Ansprechen die Abstände der Therapieevaluation individuell erweitert.

4.2.3.3. Therapieabbruch

Kam es unter der Therapie zu einem Progress der Grunderkrankung wurde die chronomodulierte Therapie umgestellt oder beendet. Ebenso wurden persönliche Entscheidungen der Patienten zu einer Beendigung der chronomodulierten Behandlung umgesetzt.

War es bei Patienten innerhalb von 6 Wochen nach einem Chemotherapiekurs nicht zum vollständigen Abklingen von arzneimittelbedingten Nebenerscheinungen wie Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Stomatitis o.ä. gekommen, wurde die chronomodulierte Therapie umgestellt oder beendet.

4.3. Begleitende Diagnostik

Am Beginn einer jeden Behandlung standen eine ausführliche Anamnese und eine körperliche Untersuchung. Die Labordiagnostik beinhaltete:

- Blutbild
- Mineralien (Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid)
- Kreatinin, CrP, ALAT, ASAT, Bilirubin
- tumortypische Serumparameter (Tumormarker: CEA, CA 199, CA 724, AFP)

Die primäre Tumordiagnostik wurde in der Mehrzahl der Fälle mit einer kontrastmittelassistierten Computertomographie durchgeführt, wobei alle oder die meisten bekannten Raumforderungen unter besonderer Berücksichtigung von Referenzläsionen dargestellt wurden. Zu Verlaufskontrollen zur Therapieevaluation wurden neben computertomographischen auch sonographische Kontrollen und konventionelle Röntgenuntersuchungen einbezogen. Die Erfolgssparameter wurden in Abhängigkeit vom jeweiligen Therapieprotokoll alle vier bis sechs Wochen (nach jeweils zwei Kursen), später auch in größeren Abständen durchgeführt. In einigen besonderen Fällen wurden zur Erfassung und Verlaufsbeurteilung von Läsionen endoskopische und endosonographische Verfahren favorisiert und regelmäßig durchgeführt.

4.4. Beurteilungskriterien

Der Beurteilung und Klassifikation der Tumorremission lagen die CTC-Kriterien (Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute, Anhang II) zugrunde. Läsionen waren dann auswertbar, wenn sie zweidimensional messbar und nicht in einem ehemaligen Bestrahlungsfeld oder im Knochen lokalisiert waren.

Das primäre Zielkriterium war die maximale Tumorresponse auf die Chronotherapie. Eine Therapieevaluation erfolgte zunächst nach jeweils zwei Kursen, wobei ein Kurs als die vollständige, chronomodulierte Applikation der Zytostatikakombination über 4 beziehungsweise 5 Tage definiert war. Die Auswertung der Befunde gestattete nun die Einordnung der Tumorresponse in eine der folgenden 4 Kategorien, welche sich streng an den Kriterien der CTC (Version 2.0, siehe Anhang II) orientierten:

- **Komplette Remission:** vollständige Rückbildung aller tumorbedingten Symptome und Läsionen für die Dauer von mindestens 4 Wochen
- **Partielle Remission:** eine mindestens 50%ige Reduktion des Durchmessers der Summe aller meßbarer Läsionen ohne das Hinzutreten neuer Raumforderungen für mindestens 4 Wochen
- **Krankheitsstabilität:** eine Größenreduktion der Summe der meßbaren Läsionen um weniger als 50% oder ein Größenprogreß um höchstens 25%, jeweils ohne das Hinzutreten neuer Manifestationen
- **Progreß:** mehr als 25%iger Größenzuwachs der Summe der meßbaren Läsionen oder das Auftreten neuer Läsionen

Sekundäre Zielkriterien waren die Erfassung des progressionsfreien Überlebens sowie der therapieassoziierten Toxizitäten (die Wichtung erfolgte unter Berücksichtigung der durch die CTC definierten Toxizitätsgrade, Anhang II). Darunter versteht man das Zeitintervall vom Therapiebeginn bis zum Auftreten eines Progresses beziehungsweise eines Rezidives nach zwischenzeitlich eingetretener Remission.

4.5. Statistische Auswertung

Hinsichtlich des Signifikanzniveaus werden statistisch beurteilt die Remissionsdaten sowie das progressionsfreie Überleben in den einzelnen Patientengruppen.

Als Signifikanzschwelle gilt $p < 0,05$.

Die Durchführung der Bewertung verfolgt die formell einheitlichen Gesichtspunkte konsequent für alle Entitäten. Die jeweils vorliegende Fallzahlgröße ist dann ausschlaggebend, inwieweit die Ergebnisse mathematisch zu sichern sind oder deskriptiv bleiben müssen.

4.5.1. Fisher-exact-Test

Es kam zum einen der Fisher-exact-Test zum Vergleich der Remissionsdaten verschiedener Patientengruppen zur Anwendung. Dieser Test ist bei kleinen Fallzahlen anwendbar. Mit Hilfe dieses Tests ist es möglich, den P-Wert (Signifikanzniveau zwischen H_0 ablehnen und H_0 annehmen) zu ermitteln. Ist z. B. $P = 0,05$, so kann die Nullhypothese

H_0 mit einem Signifikanzniveau von 5 % abgelehnt werden. Beim "exakten Test" nach Fisher lautet die Nullhypothese X und Y sind unabhängig, d.h., Therapiemodalität und Therapieergebnis stehen in keinem Zusammenhang.

4.5.2. Logrank-Test

Zum statistischen Vergleich der Daten zum progressionsfreien Überleben kam der Logrank-Test zur Anwendung. Der Logrank-Test ist der Standardtest zum Vergleich von Ereigniskurven in zwei unverbundenen Stichproben.

Dabei lautet die Nullhypothese H_0 : Es bestehen keine Unterschiede bezüglich der progressionsfreien Zeit zwischen den Gruppen (Test auf Homogenität, die Ereigniszeitfunktionen der zu vergleichenden Gruppen stimmen überein, d.h. dass in beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt die gleiche Progressionswahrscheinlichkeit vorliegt).

Errechnet sich durch den Logrank-Test ein P-Wert, der kleiner als 0,05 ist, so wird die Nullhypothese verworfen.

Patientengut und Methoden

Aufgrund der Kleinheit der Patientenkollektive in einer Reihe von Subanalysen wurde in einzelnen Fällen auf eine statistische Auswertung der gewonnenen Daten verzichtet. Aus den sich ergebenden statistischen Daten würden sich keine richtungsweisenden Aussagen für zahlenstarke Gruppen ableiten lassen.

Ergebnisse

5. Ergebnisse

5.1. Ergebnisse des Gesamtkollektives

Bei 79 Patienten wurde nach den oben genannten Vorgehensweisen eine chronomodulierte Chemotherapie durchgeführt.

5.1.1. Gesamtbehandlungsumfang der primären Chronotherapie für alle Patienten

Von den insgesamt 591 applizierten Einzelkursen waren 459 Einzelkurse Bestandteil der primären Chronotherapie. Eine Übersicht über den Gesamttherapieumfang im Rahmen der ersten Chronotherapie zeigt Tabelle 10.

Tab.10: Primäre Chronotherapie. Einsatz der unterschiedlichen Chronotherapieprotokolle in den einzelnen Diagnosegruppen. Die mediane Anzahl von Therapiekursen mit einer Spannweite von 0 bis beispielsweise 25 Monate ist Ausdruck der Konzeption der Untersuchung als Intend-to-treat-Analyse .

Primärtumor	Kolon	Rektum	Magen	Pankreas	Gallenw.	CUP	Pleuram.	gesamt
Patientenzahl	29	23	10	4	10	2	1	79(100%)
FOLFOX als 1.Chronotherapie	22(75,9%)	17(73,9%)	8(80%)	2(50%)	9(90%)	2(100%)	1(100%)	61(77,2%)
FOLFIRI als 1.Chronotherapie	7(24,1%)	6(26,1%)	2(20%)	0	1(10%)	0	0	16(20,3%)
FOLGEM als 1.Chronotherapie	0	0	0	2(50%)	0	0	0	2(2,5%)
Kurszahl (Median, Range)	5(1-25)	5(0-15)	5(1-12)	2,5(2-6)	3(1-11)	2,5(2-3)	5	4(0-25)

5.1.2. Gesamtbehandlungsumfang der sekundären Chronotherapie für alle Patienten

Bei 28/79 Patienten (35,4%) wurde entweder aufgrund mangelnden primären Ansprechens auf die primäre chronomodulierte Chemotherapie oder nach einem Krankheitsprogress, nachdem es zunächst zu einem Ansprechen gekommen war, eine sekundäre Chronotherapie durchgeführt. Im Rahmen dieser sekundären Chronotherapie wurden 132 Einzelkurse appliziert. Einen Überblick über die sekundäre Chronotherapie für alle Diagnosegruppen liefert Tabelle 11.

Ergebnisse

Tab.11: Sekundäre Chronotherapie. Einsatz der unterschiedlichen Chronotherapieprotokolle in den einzelnen Diagnosegruppen

Primärtumor	Kolon	Rektum	Magen	Pankreas	Gallenw.	CUP	Pleoram.	gesamt
Patienten mit 2.Chronotherapie	15(51,7%)	8(34,8%)	2(20%)	1(25%)	2(20%)	0(0%)	0(0%)	28(35,4%)
FOLFOX als 2.Chronotherapie	4(26,7%)	0	0	1(100%)	0	0	0	5(17,9%)
FOLFIRI als 2.Chronotherapie	11(73,3%)	8(100%)	2(100%)	0	2(100%)	0	0	23(82,1%)
FOLFGEM als 2.Chronotherapie	0	0	0	0	0	0	0	0
Kurszahl (Median, Range)	3(1-26)	4(1-7)	1,5(1-2)	17	3,5(1-6)	0	0	2(1-26)

5.1.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie für alle Patienten

Als bestes Ergebnis der primären Chronotherapie erreichte 1/79 Patient eine komplette Remission (1,3%), 12/79 Patienten (15,2%) zeigten eine partielle Remission, 26/79 Patienten (32,9%) eine Krankheitsstabilisierung, 35/79 Patienten (44,3%) waren unter der ersten chronomodulierten Chemotherapie progredient. Bei 5/79 Patienten (6,3%) konnte aufgrund eines frühen Ausscheidens aus der Betrachtung im Rahmen der Intent-to-treat-Analyse oder aus anderen Gründen (lost-follow-up) keine für die Auswertung hinreichende Therapieevaluation erhoben werden.

Das mediane progressionsfreie Überleben für alle 79 Patienten beträgt 4 Monate (0 – 24 Monate), eine Übersicht zeigt Tabelle 12.

Tab.12: Progressionsfreies Überleben getrennt nach Diagnosegruppen

Primärtumor	Kolon	Rektum	Magen	Pankreas	Gallenw.	CUP	Pleoram.	Patienten
Patientenzahl	29	23	10	4	10	2	1	79(100%)
PFS (Monate: Median, Range)	4(0-24)	4(0-16)	4(0-8)	3(0-24)	2(0-12)	0	2	4(0-24)

Die Remissionsdaten der primären Chronotherapie aller Patienten unterteilt nach Patienten ohne und mit Vortherapie sind in Tabelle 13 dargestellt.

Ergebnisse

Tab.13: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten sowie unterschieden nach Vortherapie

Ergebnis	alle n=79	ohne Vortherapie n=26	mit Vortherapie n=53
CR	1 (1,3%)	1 (3,8%)	0
PR	12 (15,2%)	4 (15,4%)	8 (15,1%)
SD	27 (34,2%)	7 (26,9%)	20 (37,7%)
PD	34 (43,0%)	11 (42,3%)	23 (43,4%)
lost follow up	5 (6,3%)	3 (11,5%)	2 (3,8%)
Kurse (Median)	4 (0-25)	3	5
PFS (Median, Range)	2 (0-21)	1 (0-21)	2 (0-18)

Der **P-Wert beträgt 0,516** (Fisher-exact-Test), es besteht kein signifikanter Unterschied bzgl. Vortherapie, werden CR und PR gepoolt beträgt $P=0,715$ (Fisher-exact-Test).

Differenziert man die 79 Patienten unter Vernachlässigung des Merkmals „Vortherapie“ nach der Art der primären Chronotherapie, dann zeigt sich Folgendes (Tabelle 14).

Tab.14: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten unterschieden nach Therapieprotokoll

Therapie Patienten	FOLFOX n=61	FOLFIRI n=16	FOLFGEM n=2
CR	1 (1,6%)	0	0
PR	10 (16,4%)	2 (12,5%)	0
SD	26 (42,6%)	1 (6,25%)	0
PD	22 (36,1%)	10 (62,5%)	2 (100%)
lost follow up	2 (3,3%)	3 (18,8%)	0
	* p=0,027		
Kurse (Median)	5 (0-25)	2,5 (1-12)	2
PFS (Median, Range)	4 (0-21)	0 (0-10)	0

Der **P-Wert beträgt 0,027** (Fisher-exact-Test), der Unterschied zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlichen Therapieprotokollen ist signifikant, noch deutlicher, wenn CR und PR gepoolt werden: $P\text{-Wert}=0,014$ (Fisher-exact-Test). Die FOLFGEM-Gruppe kann aufgrund ihrer Kleinheit nicht in die Analyse einbezogen werden.

Ergebnisse

Werden die Therapieergebnisse unter Berücksichtigung des Merkmals Vortherapie und des primär angewandten Chronotherapieprotokolls differenziert, so ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 15).

Tab.15: Therapieergebnisse (maximale Response) aller Patienten getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie und Art der primären Chronotherapie

Behandlungs- status	ohne Vortherapie n=26			mit Vortherapie n=53		
	FOLFOX n=20	FOLFIRI n=5	FOLFGEM n=1	FOLFOX n=41	FOLFIRI n=11	FOLFGEM n=1
CR	1 (5,0%)	0	0	0	0	0
PR	3 (15,0%)	1 (20,0%)	0	7 (17,1%)	1 (9,1%)	0
SD	7 (35,0%)	0	0	19 (46,3%)	1 (9,1%)	0
PD	8 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (100%)	14 (34,1%)	8 (72,7%)	1 (100%)
lost follow up	1 (5,0%)	2 (40,0%)	0	1 (2,4%)	1 (9,1%)	0
				* p=0,035		
Kurse (Median)	4,5 (0-13)	2 (1-12)	2	6 (1-25)	3 (1-8)	2
PFS (Median, Range)	3 (0-21)	0 (0-10)	0	4 (0-18)	0 (0-4)	0

Hier ergibt sich in der Subgruppe ohne Vortherapie im Vergleich der Therapieprotokolle kein signifikanter Unterschied, **P-Wert=0,477** (Fisher-exact-Test). In der Gruppe der Patienten mit einer Vortherapie ist der Unterschied signifikant zugunsten des FOLFOX-chrono-Protokolls, **P-Wert=0,035** (Fisher-exact-Test). Die FOLFGEM-Gruppe kann aufgrund ihrer Kleinheit nicht in die Analyse einbezogen werden.

5.1.4. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie für alle Patienten

Bei 28/79 Patienten (35,4%) wurde bei Erkrankungsprogress eine sekundäre chronomodulierte Chemotherapie angewendet. In dieser Gruppe konnten 2/28 Patienten (7,1%) eine partielle Remission erreichen, bei 9/28 Patienten (32,1%) war eine Krankheitsstabilisierung bestes Ergebnis. Zwei dieser Patienten, einer mit einem Kolonkarzinom, der zweite mit einem Pankreaskarzinom zeigten eine Remissionsdauer von mehr als zwei Jahren, bevor es zu einem erneuten Progress kam.

Eine Zusammenfassung der Remissionsdaten der sekundären Chronotherapie für alle Diagnosegruppen unterschieden nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronotherapie stellt Tabelle 16 dar.

Ergebnisse

Tab.16: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei allen Patienten sowie unterschieden nach Vortherapie

Patienten	alle n=28	ohne Vortherapie n=6	mit Vortherapie n=22
CR	0	0	0
PR	2 (7,1%)	0	2 (9,1%)
SD	9 (32,1%)	2 (33,3%)	7 (31,8%)
PD	12 (42,9%)	4 (66,7%)	8 (36,4%)
lost follow up	5 (17,9%)	0	5 (22,7%)
Kurse (Median)	3,5 (1-26)	3 (1-5)	3,5 (1-26)
PFS (Median, Range)	0 (0-20)	0 (0-20)	3 (0-20)

P-Wert=0.817 (Fisher-exact-Test), es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Status hinsichtlich der Vortherapie.

In Tabelle 17 sind die Remissionsdaten der sekundären Chronotherapie für alle Patienten getrennt nach der Art des sekundären Therapieprotokolls dargestellt.

Tab.17: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei allen Patienten getrennt nach Therapieprotokoll

Patienten umgestellt auf	n=23 FOLFIRI	n=5 FOLFOX	n=0 FOLGEM
CR	0	0	0
PR	1 (4,3%)	1 (20,0%)	0
SD	8 (34,8%)	2 (40,0%)	0
PD	9 (39,1%)	3 (60,0%)	0
lost follow up	5 (21,7%)	0	0
Kurse (Median)	3 (1-26)	5 (1-17)	0
PFS (Median, Range)	1,5 (0-20)	0 (0-20)	0

P-Wert=0.638 (Fisher-exact-Test), es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Chronoprotokoll.

In Tabelle 18 werden die Therapieergebnisse in den Gruppen ohne und mit Vortherapie vor Beginn der Chronomodulation nach der angewandten sekundären Chronotherapie differenziert..

Ergebnisse

Tab.18: Therapieergebnisse (maximale Response) aller Patienten mit sekundärer Chronotherapie getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie und Art der sekundären Chronotherapie

Behandlungs- status	ohne Vortherapie n=6			mit Vortherapie n=22		
	FOLFOX n=2	FOLFIRI n=4	FOLFGEM n=0	FOLFOX n=3	FOLFIRI n=19	FOLFGEM n=0
CR	0	0	0	0		0
PR	0	0	0	1 (33,3%)	1 (5,3%)	0
SD	0	2 (50,0%)	0	1 (33,3%)	6 (31,6%)	0
PD	2 (100%)	2 (50,0%)	0	1 (33,3%)	7 (36,8%)	0
lost follow up	0	0	0	0	5 (26,3%)	0
Kurse (Median)	3,5 (2-5)	2,5 (1-5)	0	5 (1-17)	3 (1-26)	0
PFS (Median, Range)	0	2,5 (0-20)	0	4 (0-20)	1,5 (0-20)	0

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

Eine graphische Zusammenfassung der Remissionsdaten für die verschiedenen Therapieindikationen sowie unter Berücksichtigung der Therapiesequenz unterschieden nach primärer und sekundärer Chronotherapie ist in Abbildung 5 dargestellt. Hierbei repräsentiert der positive Bereich der Ordinate den relativen Anteil kompletter und partieller Remissionen sowie die Krankheitsstabilisierungen. Der negative Bereich entspricht den Verläufen mit Erkrankungsprogress.

Ergebnisse

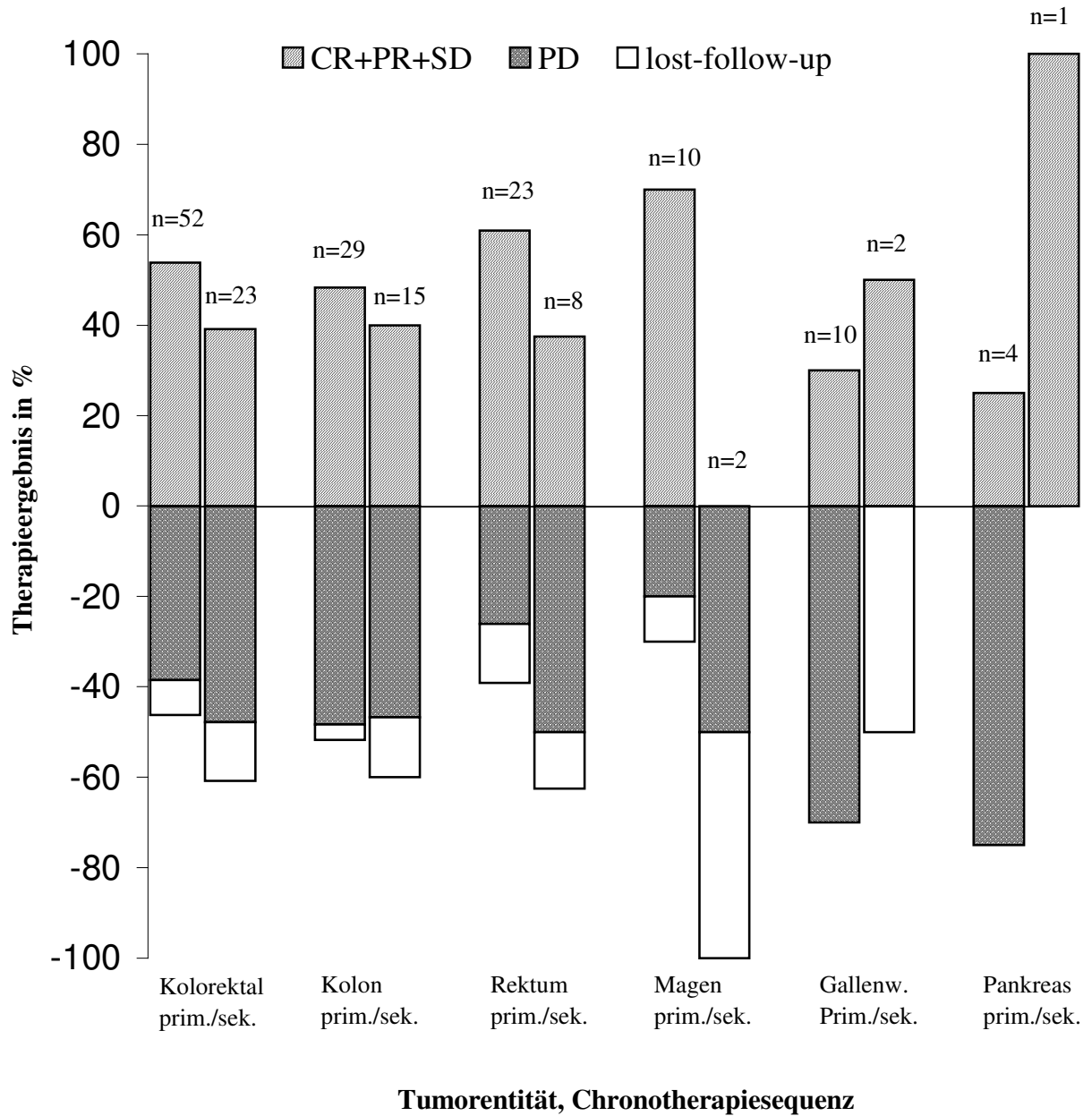


Abb. 5: Gegenüberstellung von objektiver Remission (CR+PR+SD) und Erkrankungsprogress bzw lost-follow-up unter primärer und sekundärer Chronotherapie in der einzelnen Indikationen.

5.2. Mediane Anzahl der Therapiekurse bis zum Erreichen einer partiellen oder kompletten Remission in allen Diagnosegruppen

Konnte mit einer chronomodulierten Chemotherapie eine partielle oder eine komplette Remission erreicht werden, so waren bis zum bildgebenden Nachweis dieses Therapieerfolges während der ersten Chronomodulation bei n=13 Patienten im Median 4 Kurse zu applizieren (FOLFOX-chrono-Protokoll: Median 4 Kurse, FOLFIRI-chrono-Protokoll: Median 3 Kurse). Während der zweiten Chronomodulation mussten bis zur Evaluation einer partiellen oder kompletten Remission bei n=2 Patienten im Median 5 Kurse durchgeführt werden (FOLFOX-chrono-Protokoll: Median 6 Kurse, FOLFIRI-chrono-Protokoll: Median 4 Kurse).

5.3. Ergebnisse zum kolorektalen Karzinom

Insgesamt wurden 52 Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenem Karzinom ausgehend vom Kolon oder Rektum mit einer chronomodulierten Chemotherapie behandelt. 37/52 Patienten (71,2%) waren zytostatisch vorbehandelt. In allen Fällen war im Rahmen der Vortherapie bereits 5-Fluorouracil eingesetzt worden, bei 7/37 Patienten (18,9%) auch Oxaliplatin und 4/37 (10,8%) erhielten bereits Irinotecan. Bei 7/37 Patienten (18,9%) kam es im Rahmen der Vorbehandlung vorübergehend zu einem Ansprechen. Zum Zeitpunkt des Beginns der chronomodulierten Chemotherapie war die Erkrankung bei den vorbehandelten Patienten ebenso wie bei den nicht vorbehandelten Patienten progredient.

5.3.1. Gesamtbehandlungsumfang der primären Chronotherapie für Patienten mit kolorektalem Karzinom

39/52 Patienten (75,0%) mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom erhielten FOLFOX-chrono als primäre Chronotherapie (Median 8 Kurse), 13/52 Patienten (25,0%) wurden zunächst mit FOLFIRI-chrono behandelt (Median 2 Kurse). (siehe auch Tabelle 10).

Ergebnisse

5.3.2. Gesamtbehandlungsumfang der sekundären Chronotherapie für Patienten mit kolorektalem Karzinom

23/52 Patienten (44,2%) erhielten nach Versagen der primären chronomodulierten Chemotherapie ein sekundäres Therapieprotokoll. 4/23 Patienten (17,4%) erhielten FOLFOX-chrono als zweite Chronotherapie (Median 3,5 Kurse), 19/23 Patienten (82,6%) wurden mit FOLFIRI-chrono behandelt (Median 4 Kurse). (Tabelle 11)

5.3.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom

5.3.3.1. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom im Überblick

Für die zusammengefasste Gruppe **kolorektaler Karzinome** (n=52) ergibt sich eine objektive Remission nach der ersten Chronomodulation (unabhängig vom Protokoll) bei 8/52 Patienten (15,4%, 1 mal CR, 7 mal PR), 28/52 Patienten (53,8%) erreichten eine Stabilisierung oder Remission. Median wurden im Rahmen der ersten Chronomodulation 5 Kurse appliziert. Eine Übersicht der Therapieergebnisse ist in Tabelle 19 dargestellt.

Tab.19: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im Überblick

Patienten	alle n=52
CR	1 (1,9%)
PR	7 (13,5%)
SD	20 (38,5%)
PD	20 (38,5%)
lost follow up	4 (7,7%)
Kurse (Median)	5 (0-25)
PFS (Median, Range)	4 (0-21)

Ergebnisse

5.3.3.2. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom differenziert nach Vorbehandlung

Einen Überblick über die Therapieergebnisse bei der Gesamtgruppe der kolorektalen Karzinome und unterschieden nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie stellt Tabelle 20 dar.

Tab.20: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und unterschieden nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie

Patienten	alle n=52	ohne Vortherapie n=15	mit Vortherapie n=37
CR	1 (1,9%)	1 (6,7%)	0
PR	7 (13,5%)	2 (13,3%)	5 (13,5%)
SD	20 (38,5%)	5 (33,3%)	15 (40,5%)
PD	20 (38,5%)	4 (26,7%)	16 (43,2%)
lost follow up	4 (7,7%)	3 (20,0%)	1 (2,7%)
Kurse (Median)	5 (0-25)	5	5
PFS (Median, Range)	4 (0-21)	4 (0-21)	3 (0-18)

P-Wert= 0.465 (Fisher-exact-Test), kein signifikanter Unterschied.

5.3.3.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom differenziert nach primärem Chronotherapieprotokoll

Unterscheidet man bei den Patienten mit kolorektalem Karzinom unter Vernachlässigung des Merkmals „Vortherapie vor primärer Chronotherapie“ nach der Art des primär eingesetzten Chemotherapieprotokolls ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 21).

Tab.21: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom unterschieden nach primärem Chronotherapieprotokoll

Therapie Patienten	FOLFOX n=39	FOLFIRI n=13
CR	1 (2,6%)	0
PR	5 (12,8%)	2 (15,4%)
SD	20 (51,3%)	0
PD	12 (30,8%)	8 (61,5%)
lost follow up	1 (2,6%)	3 (23,1%)
	*	p=0,0049
Kurse (Median)	8	2
PFS (Median, Range)	5 (0-21)	0 (0-10)

Ergebnisse

P-Wert= 0.0049 (Fisher-exact-Test), es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Chronoprotokollen.

5.3.3.4. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom differenziert nach Vorbehandlung und Chronotherapieprotokoll

Bei gleichzeitiger Trennung nach nicht erfolgter oder erfolgter Vortherapie und der Art des primären Chronoprotokolls stellt sich das Ergebnis der primären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom in folgendem Bild dar (Tabelle 22).

Tab.22: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten mit kolorektalem Karzinom getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie sowie der Art des primären Chronotherapieprotokolls

Behandlungs- status	ohne Vortherapie n=15		mit Vortherapie n=37	
	FOLFOX n=10	FOLFIRI n=5	FOLFOX n=29	FOLFIRI n=8
CR	1 (10%)	0	0	0
PR	1 (10%)	1 (20%)	4 (13,8%)	1 (12,5%)
SD	5 (50%)	0	15 (51,7%)	0
PD	2 (20%)	2 (40%)	10 (3,4%)	6 (75%)
lost follow up	1 (10%)	2 (40%)	0	1 (12,5%)
			*	p=0,02
Kurse (Median)	6,5	2	9	2,5
PFS (Median, Range)	6 (0-21)	0 (0-10)	5 (0-18)	0 (0-4)

Hier ergibt sich in der Subgruppe ohne Vortherapie im Vergleich der Therapieprotokolle kein signifikanter Unterschied, **p-Wert=0,318** (Fisher-exact-Test). In der Gruppe der Patienten mit einer Vortherapie ist der Unterschied signifikant zugunsten des FOLFOX-chrono-Protokolls, **p-Wert=0,020** (Fisher-exact-Test).

Ergebnisse

5.3.4. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom

5.3.4.1. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom im Überblick

23/52 Patienten (44,2%) der Patienten mit kolorektalem Karzinom erhielten nach dem Versagen des Ansprechens der primären Chronotherapie ein zweites Therapieprotokoll. Ein Überblick über die Therapieergebnisse ist in Tabelle 23 dargestellt.

Tab.23: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im Überblick

Patienten	alle n=23
CR	0
PR	1 (4,3%)
SD	8 (34,8%)
PD	11 (47,8%)
lost follow up	3 (13,0%)
Kurse (Median)	4 (1-26)
PFS (Median, Range)	0 (0-20)

5.3.4.2. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom differenziert nach Vorbehandlung

Die Ergebnisse dieser Sekundärbehandlung für alle Patienten und getrennt nach Fehlen oder Vorhandensein einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie vor Beginn der Chronomodulation sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tab.24: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei allen Patienten mit Kolorektalkarzinom und getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronotherapie

Patienten	alle n=23	ohne Vortherapie n=6	mit Vortherapie n=17
CR	0	0	0
PR	1 (4,3%)	0	1 (5,9%)
SD	8 (34,8%)	2 (33,3%)	6 (35,3%)
PD	11 (47,8%)	4 (66,7%)	7 (41,2%)
lost follow up	3 (13,0%)	0	3 (17,6%)
Kurse (Median)	4 (1-26)	3 (1-5)	4 (1-26)
PFS (Median, Range)	0 (0-20)	0 (0-20)	1,5 (1-20)

Ergebnisse

P-Wert=0.523 (Fisher-exact-Test), es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Status hinsichtlich der Vortherapie.

5.3.4.3. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom differenziert nach sekundärem Chronotherapieprotokoll

Tabelle 25 stellt die Therapieergebnisse der sekundären Chronotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom getrennt nach Art des verwendeten Protokolls dar.

Tab.25: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei allen Patienten mit kolorektalem Karzinom unterschieden nach Therapieprotokoll

Patienten umgestellt auf	n=19 FOLFIRI	n=4 FOLFOX
CR	0	0
PR	1 (5,3%)	0
SD	7 (36,8%)	1 (25%)
PD	8 (42,1%)	3 (75%)
lost follow up	3 (15,8%)	0
Kurse (Median)	4	3,5
PFS (Median, Range)	1,5 (0-20)	0 (0-4)

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.3.4.4. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom differenziert nach Vorbehandlung und Chronotherapieprotokoll

Tab.26: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei allen Patienten mit kolorektalem Karzinom getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des sekundärem Chronotherapieprotokolls

Behandlungsstatus	ohne Vortherapie n=6		mit Vortherapie n=17	
	FOLFOX n=2	FOLFIRI n=4	FOLFOX n=2	FOLFIRI n=15
CR	0	0	0	0
PR	0	0	0	1
SD	0	2	1	5
PD	2	2	1	6
lost follow up	0	0	0	3
Kurse (Median)	3,5 (2-5)	2,5 (1-5)	3 (1-5)	4 (1-26)
PFS (Median, Range)	0	0 (0-5)	2 (0-4)	1,5 (0-20)

Ergebnisse

In Tabelle 26 werden die Therapieergebnisse der sekundären Chronotherapie beim kolorektalen Karzinom getrennt nach Fehlen oder Furchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie und der Art der sekundären Chronotherapie gegenübergestellt.

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.4. Ergebnisse zum Kolonkarzinom

Die zahlenstärkste Subgruppe der Patienten litt an einem fortgeschrittenen Karzinom des Kolons. Von diesen insgesamt 29 Patienten waren 19/29 (65,5%) zytostatisch vorbehandelt, 10/29 (34,5%) waren nicht vorbehandelt.

In der Gruppe der Vorbehandelten beinhaltete die Vortherapie in 19/19 Fällen (100%) den Einsatz von 5-Fluorouracil, in 4/19 Fällen (21,1%) war eine zusätzliche Vortherapie mit Oxaliplatin, bei 3/19 Patienten (15,8%) mit Irinotecan erfolgt. Lediglich 2/19 Patienten (10,5%) zeigten unter der Vortherapie ein befristetes Ansprechen.

Alle 19 vorbehandelten Patienten wiesen, ebenso wie die 10 nicht vorbehandelten Patienten, zum Zeitpunkt des Beginns der Chronotherapie eine progrediente Erkrankung auf.

5.4.1. Gesamtbehandlungsumfang der primären Chronotherapie für Patienten mit Kolonkarzinom

22/29 Patienten erhielten eine primäre Chronotherapie nach dem FOLFOX-chrono-Protokoll, 7 Patienten nach dem FOLFIRI-chrono Protokoll, im median wurden 5 Kurse appliziert (Tabelle 10).

5.4.2. Gesamtbehandlungsumfang der sekundären Chronotherapie für Patienten mit Kolonkarzinom

Bei 15/29 Patienten (51,7%) mit fortgeschrittenem Kolonkarzinom kam eine sekundäre chronomodulierte Chemotherapie zur Anwendung. Bei 4/15 Patienten (26,7%) war dies das FOLFOX-chrono-Protokoll, bei 11/15 Patienten (73,3%) das FOLFIRI-chrono Protokoll. Im median wurden 3 Kurse appliziert (Tabelle 11).

Ergebnisse

5.4.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Kolonkarzinom

5.4.3.1. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Kolonkarzinom im Überblick

14/29 Patienten (48,3%) der Patienten mit Kolonkarzinom profitierten vorübergehend mit einer kompletten oder partiellen Remission oder einer Krankheitsstabilisierung von der primären Chronotherapie. Eine Übersicht ist in Tabelle 27 dargestellt.

Tab.27: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom im Überblick

Patienten	alle n=29
CR	1 (3,4%)
PR	4 (13,8%)
SD	9 (31,0%)
PD	14 (48,3%)
lost follow up	1 (3,4%)
Kurse (Median)	5 (1-25)
PFS (Median,Range)	0 (0-21)

5.4.3.2. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Kolonkarzinom differenziert nach Vortherapie

Tabelle 28 stellt die Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie differenziert nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom gegenüber.

Tab.28: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten mit Kolonkarzinom differenziert nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronotherapie

Patienten	alle n=29	ohne Vortherapie n=10	mit Vortherapie n=19
CR	1 (3,4%)	1 (10%)	0
PR	4 (13,8%)	2 (20%)	2 (10,5%)
SD	9 (31,0%)	2 (20%)	7 (36,8%)
PD	14 (48,3%)	4 (40%)	10 (52,6%)
lost follow up	1 (3,4%)	1 (10%)	0
Kurse (Median)	5 (1-25)	4,5	5
PFS (Median,Range)	0 (0-21)	2 (0-21)	0 (0-18)

Ergebnisse

P-Wert=0.428 (Fisher-exact-Test), es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Status hinsichtlich der Vortherapie.

5.4.3.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Kolonkarzinom differenziert nach primärem Chronotherapieprotokoll

Unterteilt man die 29 Patienten mit Kolonkarzinom unter Vernachlässigung des Merkmals „Vortherapie vor primärer Chronotherapie“ nach der Art der primären Chronotherapie, dann ergibt sich für das Ansprechen folgendes Bild (Tabelle 29)

Tab.29: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom unterteilt nach primärem Chronotherapieprotokoll

Therapie Patienten	FOLFOX n=22	FOLFIRI n=7
CR	1 (4,5%)	0
PR	3 (13,6%)	1 (14,3%)
SD	9 (40,9%)	0
PD	9 (40,9%)	5 (71,4%)
lost follow up	0	1 (14,3%)
Kurse (Median)	8	2
PFS (Median, Range)	5 (0-21)	0 (0-10)

P-Wert=0.196 (Fisher-exact-Test), es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Therapieprotokoll.

5.4.3.4. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Kolonkarzinom differenziert nach Vortherapie und Chronotherapieprotokoll

In Tabelle 30 werden die Therapieergebnisse in den Gruppen ohne und mit Vortherapie nach der primär angewandten Chronotherapie unterschieden.

Ergebnisse

Tab.30: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten mit Kolonkarzinom getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie sowie der Art des primären Chronotherapieprotokolls

Status vor Chrono Patienten	nicht vorbehandelt n=10		vorbehandelt n=19	
	FOLFOX n=6	FOLFIRI n=4	FOLFOX n=16	FOLFIRI n=3
CR	1 (16,7%)	0	0	0
PR	1 (16,7%)	1 (25%)	2 (12,5%)	0
SD	2 (33,3%)	0	7 (43,8%)	0
PD	2 (33,3%)	2 (50%)	7 (43,8%)	3 (100%)
lost follow up	0	1 (25%)	0	0
Kurse (Median)	6,5 (2-12)	2,5 (1-12)	8 (1-25)	2 (1-4)
PFS (Median, Range)	6,5 (0-21)	0 (0-10)	5 (0-18)	0

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.4.4. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Kolonkarzinom

15/29 Patienten (51,7%) erhielten nach Versagen der primären Chronotherapie ein sekundäres chronomoduliertes Therapieprotokoll. Dabei erfolgte ein Wechsel von FOLFOX-chrono zu FOLFIRI-chrono in 11/15 Fällen (73,3%), von FOLFIRI-chrono auf FOLFOX-chrono in 4/15 Fällen (26,7%).

5.4.4.1. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Kolonkarzinom im Überblick

Betrachtet man nun in dieser Gruppe die Ergebnisse der sekundären chronomodulierten Behandlung ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 31).

Tab.31: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom im Überblick

Patienten	alle n=15
CR	0
PR	1 (6,7%)
SD	5 (33,3%)
PD	7 (46,7%)
lost follow up	2 (13,3%)
Kurse (Median)	2,5 (1-26)
PFS (Median, Range)	1,5 (0-20)

Ergebnisse

5.4.4.2. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Kolonkarzinom differenziert nach Vortherapie vor primärer Chronotherapie

In Tabelle 32 sind die Therapieergebnisse aller Patienten sowie unterschieden nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronomodulation dargestellt.

Tab.32: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei allen Patienten mit Kolonkarzinom differenziert nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronotherapie

Patienten	alle n=15	ohne Vortherapie n=4	mit Vortherapie n=11
CR	0	0	0
PR	1 (6,7%)	0	1 (9,1%)
SD	5 (33,3%)	1 (25%)	4 (36,4%)
PD	7 (46,7%)	3 (75%)	4 (36,4%)
lost follow up	2 (13,3%)	0	2 (18,2%)
Kurse (Median)	2,5 (1-26)	3,5 (1-5)	3 (1-26)
PFS (Median, Range)	1,5 (0-20)	0 (0-5)	3 (0-20)

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.4.4.3. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Kolonkarzinom differenziert nach sekundärem Chronotherapieprotokoll

Tabelle 33 stellt die Therapieergebnisse der sekundären Chronotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Kolonkarzinom in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Protokolls dar.

Tab.33: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom unterteilt nach Therapieprotokoll

Patienten umgestellt auf	n=11 FOLFIRI	n=4 FOLFOX
CR	0	0
PR	1 (9,1%)	0
SD	4 (36,4%)	1 (25%)
PD	4 (36,4%)	3 (75%)
lost follow up	2 (18,2%)	0
Kurse (Median)	3	3,5
PFS (Median, Range)	3 (0-20)	0 (0-4)

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

Ergebnisse

5.4.4.4. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Kolonkarzinom differenziert nach Vortherapie vor primärer Chronotherapie und Chronotherapieprotokoll

In Tabelle 34 werden die Therapieergebnisse in den Gruppen ohne und mit Vortherapie nach der sekundär angewandten Chronotherapie unterschieden.

Tab.34: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei allen Patienten mit Kolonkarzinom getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls

Status vor Chrono Patienten	nicht vorbehandelt n=4		vorbehandelt n=11	
	FOLFOX 2 (50%)	FOLFIRI 2 (50%)	FOLFOX 2 (18,2%)	FOLFIRI 9 (81,8%)
CR	0	0	0	0
PR	0	0	0	1 (11,1%)
SD	0	1 (50%)	1 (50%)	3 (33,3%)
PD	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)	3 (33,3%)
lost follow up	0	0	0	2 (22,2%)
Kurse (Median)	3,5 (2-5)	3 (1-5)	3 (1-5)	3 (1-26)
PFS (Median, Range)	0	2,5 (0-5)	2 (0-4)	3 (0-20)

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.5. Ergebnisse zum Rektumkarzinom

23 der untersuchten Patienten litten an einem fortgeschrittenen beziehungsweise metastasierten Rektumkarzinom. 18/23 Patienten (78,3%) davon waren mit einer 5-FU-haltigen Chemotherapie vorbehandelt, 3/23 Patienten (13,0%) hatten auch mit Oxaliplatin erhalten, 1/23 (4,3%) Irinotecan. Bei 5/18 Patienten (27,8%) war es unter der Vorbehandlung vorübergehend zu einem Ansprechen gekommen. Bei allen Patienten 23 Patienten war die Erkrankung zu Beginn der chronomodulierten Chemotherapie progredient.

Ergebnisse

5.5.1. Gesamtbehandlungsumfang der 1. Chronotherapie für Patienten mit Rektumkarzinom

17/23 Patienten (73,9%) mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom erhielten FOLFOX-chrono als primäre Chronotherapie (Median 10 Kurse), 6/23 Patienten wurden zunächst mit FOLFIRI-chrono behandelt (Median 3,5 Kurse). (siehe auch Tabelle 10).

5.5.2. Gesamtbehandlungsumfang der 2. Chronotherapie für Patienten mit Rektumkarzinom

8/23 Patienten (34,8%) erhielten nach Versagen der primären chronomodulierten Chemotherapie ein zweites Therapieprotokoll, wobei hier lediglich das FOLFIRI-chrono-Protokoll als Sekundärtherapie Verwendung fand. (Tabelle 11)

5.5.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Rektumkarzinom

5.5.3.1. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Rektumkarzinom im Überblick

In Tabelle 35 sind die Behandlungsergebnisse der durchgeführten primären Chronotherapie für das Gesamtkollektiv dargestellt.

Tab.35: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom im Überblick

Patienten	alle n=23
CR	0
PR	3 (13,0%)
SD	11 (47,8%)
PD	6 (26,1%)
lost follow up	3 (13,0%)
Kurse (Median)	5 (0-15)
PFS (Median,Range)	4 (0-11)

Ergebnisse

5.5.3.2. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Rektumkarzinom differenziert nach Vortherapie

In Tabelle 36 sind die Therapieergebnisse aller Patienten sowie unterschieden nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronomodulation zusammengefasst.

Tab.36: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten mit Rektumkarzinom differenziert nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronotherapie

Patienten	alle n=23	ohne Vortherapie n=5	mit Vortherapie n=18
CR	0	0	0
PR	3 (13,0%)	0	3 (16,6%)
SD	11 (47,8%)	3 (60%)	8 (44,4%)
PD	6 (26,1%)	0	6 (33,3%)
lost follow up	3 (13,0%)	2 (40%)	1 (5,6%)
Kurse (Median)	5 (0-15)	3	5,5
PFS (Median,Range)	4 (0-11)	6 (0-9)	3,5 (0-11)

P-Wert=0.537 (Fisher-exact-Test), es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Status hinsichtlich der Vortherapie.

5.5.3.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Rektumkarzinom differenziert nach primärem Chronotherapieprotokoll

Tabelle 37 stellt die Therapieergebnisse der primären Chronotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Protokolls dar.

Tab.37: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom unterteilt nach Therapieprotokoll

Therapie Patienten	FOLFOX n=17	FOLFIRI n=6
CR	0	0
PR	2 (11,8%)	1 (16,7%)
SD	11 (64,7%)	0
PD	3 (17,6%)	3 (50,0%)
lost follow up	1 (5,9%)	2 (33,3%)
	*	p=0,028
Kurse (Median)	10	2,5
PFS (Median, Range)	5 (0-11)	0 (0-4)

Ergebnisse

P-Wert=0.028 (Fisher-exact-Test), es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Therapieprotokoll.

5.5.3.4. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Rektumkarzinom differenziert nach Vortherapie vor primärer Chronotherapie und Chronotherapieprotokoll

In Tabelle 38 werden die Therapieergebnisse in den Gruppen ohne und mit Vortherapie nach der primär angewandten Chronotherapie unterschieden.

Tab.38: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten mit Rektumkarzinom getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie sowie der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls

Status vor Chrono Patienten	nicht vorbehandelt n=5		vorbehandelt n=18	
	FOLFOX	FOLFIRI	FOLFOX	FOLFIRI
Primäre Chrono Patienten	4 (80,0%)	1 (20,0%)	13 (72,2%)	5 (27,8%)
CR	0	0	0	0
PR	0	0	2 (15,4%)	1 (20,0%)
SD	3 (75,0%)	0	8 (61,5%)	0
PD	0	0	3 (23,1%)	3 (60,0%)
lost follow up	1 (25,0%)	1 (100%)	0	1 (20,0%)
Kurse (Median)	7,5 (0-13)	2	10 (2-15)	3 (1-8)
PFS (Median, Range)	6 (0-9)	0	5 (0-11)	0 (0-4)

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.5.4. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Rektumkarzinom

8/23 Patienten (34,8%) erhielten nach Versagen der primären Chronotherapie ein sekundäres chronomoduliertes Therapieprotokoll. Dabei erfolgte in allen acht Fällen ein Wechsel von FOLFOX-chrono zu FOLFIRI-chrono.

5.5.4.1. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Rektumkarzinom im Überblick

Betrachtet man in dieser Gruppe die Ergebnisse der sekundären chronomodulierten Behandlung im Ganzen ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 39).

Ergebnisse

Tab.39: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom im Überblick

Patienten	alle n=8
CR	0
PR	0
SD	3 (37,5%)
PD	4 (50,0%)
lost follow up	1 (12,5%)
Kurse (Median)	4 (1-7)
PFS (Median, Range)	0 (0-20)

5.5.4.2. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Rektumkarzinom differenziert nach Vortherapie vor primärer Chronotherapie

In Tabelle 40 sind die Therapieergebnisse aller sowie unterschieden nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronomodulation zusammengefasst.

Tab.40: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei allen Patienten mit Rektumkarzinom differenziert nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronotherapie

Patienten	alle n=8	ohne Vortherapie n=2	mit Vortherapie n=6
CR	0	0	0
PR	0	0	0
SD	3 (37,5%)	1 (50,0%)	2 (33,3%)
PD	4 (50,0%)	1 (50,0%)	3 (50,0%)
lost follow up	1 (12,5%)	0	1 (16,6%)
Kurse (Median)	4 (1-7)	2,5 (1-4)	4 (1-7)
PFS (Median, Range)	0 (0-20)	20 (0-20)	0 (0-5)

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.5.4.3. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Rektumkarzinom differenziert nach sekundärem Chronotherapieprotokoll

Tabelle 41 stellt die Therapieergebnisse der sekundären Chronotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Protokolls dar.

Ergebnisse

Tab.41: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom unterteilt nach Therapieprotokoll

Patienten umgestellt auf	n=8 FOLFIRI	n=0 FOLFOX
CR	0	0
PR	0	0
SD	3 (37,5%)	0
PD	4 (50%)	0
lost follow up	1 (12,5%)	0
Kurse (Median)	4 (1-7)	0
PFS (Median, Range)	0 (0-20)	0

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.5.4.4. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Rektumkarzinom differenziert nach Vortherapie vor primärer Chronotherapie und Chronotherapieprotokoll

In Tabelle 42 werden die Therapieergebnisse in den Gruppen ohne und mit Vortherapie vor primärer Chronotherapie nach der sekundär angewandten Chronotherapie unterschieden.

Tab.42: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei allen Patienten mit Rektumkarzinom getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls

Status vor Chrono	nicht vorbehandelt n=2		vorbehandelt n=6	
Patienten	FOLFOX	FOLFIRI	FOLFOX	FOLFIRI
Patienten	0	2	0	6
CR	0	0	0	0
PR	0	0	0	0
SD	0	1 (50,0%)	0	2 (33,3%)
PD	0	1 (50,0%)	0	3 (50,0%)
lost follow up	0	0	0	1 (16,6%)
Kurse (Median)	0	2,5 (1-4)	0	4 (1-7)
PFS (Median, Range)	0	20 (0-20)	0	0 (0-5)

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.6. Ergebnisse zum Magenkarzinom

Wir behandelten 10 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom mit insgesamt 59 Kursen einer chronomodulierten Chemotherapie. Zum Einsatz kamen hier das chronomodulierte FOLFOX- und FOLFIRI-chrono-Protokoll.

8/10 Patienten (80%) waren zytostatisch vorbehandelt. Jeder der vorbehandelten Patienten war bereits exponiert gegenüber 5-Fluorouracil, 7/10 Patienten (70%) erhielten während der Vortherapie Etoposid, 4/10 (40%) hatten bereits ein Cisplatin erhalten, bei 4/10 Patienten (40%) war eine anthracyclinhaltige, bei 3/10 Patienten (30%) eine Mitomycin-C haltige Chemotherapie erfolgt.

Alle bis auf eine Patientin waren zum Zeitpunkt des Beginns der Chronomodulation progredient. Eine junge Patientin (32 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom hatte unter einer Therapie mit Etoposid, 5-Fluorouracil und Folsäure eine Krankheitsstabilisierung auf niedrigem, symptomatischem Niveau erreicht, eine Therapieumstellung erfolgte mit der Intention einer maximal zu erreichenden Remission.

Beide nicht vorbehandelte Patienten erhielten eine Therapie nach dem FOLFOX-chrono-Protokoll.

5.6.1. Gesamtbehandlungsumfang der primären Chronotherapie für Patienten mit Magenkarzinom

8/10 (80%) Patienten erhielten eine primäre Chronotherapie nach dem FOLFOX-chrono-Protokoll, 2/10 Patienten (20%) nach dem FOLFIRI-chrono-Protokoll, im median wurden 5 Kurse appliziert (Tabelle 10).

5.6.2. Gesamtbehandlungsumfang der sekundären Chronotherapie für Patienten mit Magenkarzinom

Bei 2/20 Patienten (20%) mit fortgeschrittenem Magenkarzinom kam eine sekundäre chronomodulierte Chemotherapie zur Anwendung. Beide Patienten erhielten eine Therapie nach dem FOLFIRI-chrono-Protokoll. Im median wurden 1,5 Kurse appliziert (Tabelle 11).

Ergebnisse

5.6.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Magenkarzinom

5.6.3.1. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Magenkarzinom im Überblick

Tabelle 43 stellt die Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom im Überblick dar.

Tab.43: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei Patienten mit Magenkarzinom im Überblick

Patienten	alle n=10
CR	0
PR	4 (40%)
SD	3 (30%)
PD	2 (20%)
lost follow up	1 (10%)
Kurse (Median)	5 (1-12)
PFS (Median, Range)	4 (0-8)

5.6.3.2. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Magenkarzinom differenziert nach Vortherapie vor primärer Chronotherapie

In Tabelle 44 sind die Therapieergebnisse aller Patienten sowie unterschieden nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronomodulation zusammengefasst.

Tab.44: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten mit Magenkarzinom differenziert nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronotherapie

Patienten	alle n=10	ohne Vortherapie n=2	mit Vortherapie n=8
CR	0	0	0
PR	4 (40%)	2 (100%)	2 (25%)
SD	3 (30%)	0	3 (37,5%)
PD	2 (20%)	0	2 (25%)
lost follow up	1 (10%)	0	1 (12,5%)
Kurse (Median)	5 (1-12)	8,5	4,5
PFS (Median, Range)	4 (0-8)	7	3 (0-8)

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

Ergebnisse

5.6.3.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Magenkarzinom differenziert nach primärem Chronotherapieprotokoll

Tabelle 45 stellt die Therapieergebnisse der primären Chronotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Protokolls dar.

Tab.45: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei Patienten mit Magenkarzinom unterteilt nach Therapieprotokoll

Therapie Patienten	FOLFOX n=8	FOLFIRI n=2
CR	0	0
PR	4 (50%)	0
SD	2 (25%)	1 (50%)
PD	1 (12,5%)	1 (50%)
lost follow up	1 (12,5%)	0
Kurse (Median)	6,5	2,5
PFS (Median, Range)	5,5 (0-8)	2 (0-4)

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.6.3.4. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Magenkarzinom differenziert nach Vortherapie und Chronotherapieprotokoll

In Tabelle 46 werden die Therapieergebnisse in den Gruppen ohne und mit Vortherapie vor primärer Chronotherapie nach der primär angewandten Chronotherapie unterschieden.

Tab.46: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten mit Magenkarzinom getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie sowie der Art des primären Chronotherapieprotokolls

Behandlungs- status Protokoll	ohne Vortherapie n=2		mit Vortherapie n=8	
	FOLFOX n=2	FOLFIRI n=0	FOLFOX n=6	FOLFIRI n=2
CR	0	0	0	0
PR	2 (100%)	0	2 (33,3%)	0
SD	0	0	2 (33,3%)	1 (50%)
PD	0	0	1 (16,7%)	1 (50%)
lost follow up	0	0	1 (16,7%)	0
Kurse (Median)	8,5	0	5	2,5
PFS (Median, Range)	7	0	3 (0-8)	2 (0-4)

Ergebnisse

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.6.4. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Magenkarzinom

Zwei unter FOLFOX-chrono vorübergehend stabilisierte Patienten erhielten bei erneutem Progress FOLFIRI-chrono. Ein Patient war auch unter dieser Therapie progredient, für den zweiten kann zum Analysezeitpunkt noch keine Aussage bezüglich des Ansprechens getroffen werden.

5.6.4.1. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Magenkarzinom im Überblick

Tabelle 47 stellt die Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom im Überblick dar.

Tab.47: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei Patienten mit Magenkarzinom im Überblick

Patienten	alle n=2
CR	0
PR	0
SD	0
PD	1
lost follow up	1
Kurse (Median)	1,5 (1-2)
PFS (Median, Range)	0

5.6.4.2. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Magenkarzinom differenziert nach Vortherapie vor primärer Chronotherapie

In Tabelle 48 sind die Therapieergebnisse aller Patienten sowie unterschieden nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronomodulation zusammengefasst.

Ergebnisse

Tab.48: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei allen Patienten mit Magenkarzinom differenziert nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronotherapie

Patienten	alle n=2	ohne Vortherapie n=0	mit Vortherapie n=2
CR	0	0	0
PR	0	0	0
SD	0	0	0
PD	1	0	1
lost follow up	1	0	1
Kurse (Median)	1,5 (1-2)	0	1,5 (1-2)
PFS (Median, Range)	0	0	0

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.6.4.3. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Magenkarzinom differenziert nach sekundärem Chronotherapieprotokoll

Tabelle 49 stellt die Therapieergebnisse der sekundären Chronotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Protokolls dar.

Tab.49: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei Patienten mit Magenkarzinom unterteilt nach Therapieprotokoll

Patienten umgestellt auf	n=2 FOLFIRI	n=0 FOLFOX
CR	0	0
PR	0	0
SD	0	0
PD	1 (50%)	0
lost follow up	1 (50%)	0
Kurse (Median)	1,5	0
PFS (Median, Range)	0	0

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.6.4.4. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Magenkarzinom differenziert nach Vortherapie vor primärer Chronotherapie und Chronotherapieprotokoll

In Tabelle 50 werden die Therapieergebnisse in den Gruppen ohne und mit Vortherapie vor primärer Chronotherapie nach der sekundär angewandten Chronotherapie unterschieden.

Ergebnisse

Tab.50: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei allen Patienten mit Magenkarzinom getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls

Behandlungs- status	ohne Vortherapie n=0		mit Vortherapie n=2	
	FOLFOX n=0	FOLFIRI n=0	FOLFOX n=0	FOLFIRI n=2
CR	0	0	0	0
PR	0	0	0	0
SD	0	0	0	0
PD	0	0	0	1 (50%)
lost follow up	0	0	0	1 (50%)
Kurse (Median)	0	0	0	1,5 (1-2)
PFS (Median, Range)	0	0	0	0

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.7. Ergebnisse zum Gallenwegskarzinom

4/10 Patienten (40%) mit fortgeschrittenem, von den Gallenwegen ausgehenden malignen Tumorerkrankungen waren zytostatisch vorbehandelt, 2/10 Patienten (20%) waren mit 5-Fluorouracil, 2/10 (20%) mit Gemcitabine und 1/10 (10%) mit Irinotecan vorbehandelt.

5.7.1. Gesamtbehandlungsumfang der 1. Chronotherapie für Patienten mit Gallenwegskarzinom

9/10 Patienten (90%) erhielten zunächst eine Therapie nach dem FOLFOX-chrono-Protokoll. 1/10 Patient (10%) erhielt zunächst eine Therapie nach dem FOLFIRI-chrono-Protokoll (Tabelle 10).

5.7.2. Gesamtbehandlungsumfang der 2. Chronotherapie für Patienten mit Gallenwegskarzinom

Nach einem vorübergehenden Ansprechen auf das primäre Chronotherapieprotokoll machte sich bei 2/10 Patienten (20%) die Umstellung auf ein zweites Therapieprotokollen, in beiden Fällen FOLFIRI-chrono notwendig. (Tabelle 11).

Ergebnisse

5.7.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Gallenwegskarzinom

Unter den vorbehandelten Patienten erreichte 1/4 (25%) eine partielle Remission, bei 1/4 Patienten (25%) konnte das Fortschreiten der Erkrankung vorübergehend gestoppt werden, die beiden anderen vortherapierten Patienten (50%) waren auch unter der chronomodulierten Chemotherapie progredient.

5.7.3.1. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Gallenwegskarzinom im Überblick

Tabelle 51 stellt die Behandlungsergebnisse der primären für alle Patienten mit Gallenwegskarzinom dar.

Tab.51: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei Patienten mit Gallenwegskarzinom im Überblick

Patienten	alle n=10
CR	0
PR	1 (10%)
SD	2 (20%)
PD	7 (70%)
lost follow up	0
Kurse (Median)	3 (1-11)
PFS (Median, Range)	0 (0-6)

5.7.3.2. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Gallenwegskarzinom differenziert nach Vortherapie

Tab.52: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten mit Gallenwegskarzinom differenziert nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronotherapie

Patienten	alle n=10	ohne Vortherapie n=6	mit Vortherapie n=4
CR	0	0	0
PR	1 (10%)	0	1 (25%)
SD	2 (20%)	1 (16,7%)	1 (25%)
PD	7 (70%)	5 (83,3%)	2 (50%)
lost follow up	0	0	0
Kurse (Median)	3 (1-11)	1,5	5
PFS (Median, Range)	0 (0-6)	0 (0-6)	2 (0-6)

Ergebnisse

In Tabelle 52 sind die Therapieergebnisse aller Patienten sowie unterschieden nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronomodulation zusammengefasst.

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.7.3.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Gallenwegskarzinom differenziert nach primärem Chronotherapieprotokoll

Tabelle 53 stellt die Therapieergebnisse der primären Chronotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Gallenwegskarzinom in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Protokolls dar.

Tab.53: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei Patienten mit Gallenwegskarzinom unterteilt nach Therapieprotokoll

Therapie Patienten	FOLFOX n=9	FOLFIRI n=1
CR	0	0
PR	1 (11,1%)	0
SD	2 (22,2%)	0
PD	6 (66,7%)	1 (100%)
lost follow up	0	0
Kurse (Median)	2	4
PFS (Median, Range)	0 (0-6)	0

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.7.3.4. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Gallenwegskarzinom differenziert nach Vortherapie vor primärer Chronotherapie und Chronotherapieprotokoll

In Tabelle 54 werden die Therapieergebnisse in den Gruppen ohne und mit Vortherapie vor primärer Chronotherapie nach der primär angewandten Chronotherapie unterschieden.

Ergebnisse

Tab.54: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten mit Gallenwegskarzinom getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des primären Chronotherapieprotokolls

Behandlungs- status	ohne Vortherapie n=6		mit Vortherapie n=4	
	FOLFOX n=6	FOLFIRI n=0	FOLFOX n=3	FOLFIRI n=1
CR	0	0	0	0
PR	0	0	1 (33,3%)	0
SD	1 (16,7%)	0	1 (33,3%)	0
PD	5 (83,3%)	0	1 (33,3%)	1 (100%)
lost follow up	0	0	0	0
Kurse (Median)	1,5 (1-7)	0	6 (4-11)	4
PFS (Median, Range)	0 (0-6)	0	4 (0-6)	0

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.7.4. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Gallenwegskarzinom

2/10 Patienten (20%), beide mit Vortherapie vor Beginn der Chronomodulation, erhielten bei Progress ihrer Erkrankung eine sekundäre chronomodulierte Chemotherapie nach dem FOLFIRI-Protokoll. 1/2 Patient (50%) erreichte erneut eine fünfmonatige Krankheitsstabilisierung, der andere Patient verstarb unmittelbar nach Beginn der FOLFIRI-Therapie (Tabelle 55).

Tab.55: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei Patienten mit Gallenwegskarzinom getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls

Behandlungs- status	ohne Vortherapie n=0		mit Vortherapie n=2	
	FOLFOX n=0	FOLFIRI n=0	FOLFOX n=0	FOLFIRI n=2
CR	0	0	0	0
PR	0	0	0	0
SD	0	0	0	1
PD	0	0	0	0
lost follow up	0	0	0	1
Kurse (Median)	0	0	0	3,5 (1-6)
PFS (Median, Range)	0	0	0	5

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.8. Ergebnisse zum Pankreaskarzinom

3/4 Patienten (75%) mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom waren bereits erfolglos mit gemcitabinehaltigen Protokollen vorbehandelt worden, 1/4 Patienten (25%) war zusätzlich mit cisplatin- und 5-fluorouracilhaltige Chemotherapien behandelt worden.

5.8.1. Gesamtbehandlungsumfang der 1. Chronotherapie für Patienten mit Pankreaskarzinom

2/4 Patienten (50%) erhielten zunächst eine Therapie nach dem FOLFOX-chrono-Protokoll. Die beiden übrigen Patienten (50%), einer davon nicht vorbehandelt, erhielten zunächst eine Therapie nach dem FOLFGEM-chrono-Protokoll (Tabelle 10).

5.8.2. Gesamtbehandlungsumfang der 2. Chronotherapie für Patienten mit Pankreaskarzinom

Bei 1/4 Patienten (25%) mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom kam eine zweite chronomodulierte Chemotherapie nach dem FOLFOX-chrono-Protokoll zur Anwendung. (Tabelle 11).

5.8.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Pankreaskarzinom

5.8.3.1. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Pankreaskarzinom im Überblick

Tabelle 56 stellt die Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie für alle Patienten mit Pankreaskarzinom im Überblick dar.

Ergebnisse

Tab.56: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei Patienten mit Pankreaskarzinom im Überblick

Patienten	alle n=4
CR	0
PR	0
SD	1 (25,0%)
PD	3 (75,0%)
lost follow up	0
Kurse (Median)	2,5 (2-6)
PFS (Median, Range)	0 (0-6)

5.8.3.2. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Pankreaskarzinom differenziert nach Vortherapie

In Tabelle 57 sind die Therapieergebnisse aller Patienten sowie unterschieden nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronomodulation zusammengefasst.

Tab.57: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten mit Pankreaskarzinom differenziert nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor Beginn der Chronotherapie

Patienten	alle n=4	ohne Vortherapie n=1	mit Vortherapie n=3
CR	0	0	0
PR	0	0	0
SD	1 (25,0%)	0	1 (33,3%)
PD	3 (75,0%)	1 (100%)	2 (66,7%)
lost follow up	0	0	0
Kurse (Median)	2,5 (2-6)	2	3
PFS (Median, Range)	0 (0-6)	0	0 (0-6)

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.8.3.3. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Pankreaskarzinom differenziert nach primärem Chronotherapieprotokoll

Tabelle 58 stellt die Therapieergebnisse der primären Chronotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Protokolls dar.

Ergebnisse

Tab.58: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei Patienten mit Pankreaskarzinom unterteilt nach Therapieprotokoll

Therapie	FOLFOX	FOLFGEM
Patienten	n=2	n=2
CR	0	0
PR	0	0
SD	1 (50,0%)	0
PD	1 (50,0%)	2 (100%)
lost follow up	0	0
Kurse (Median)	4,5	2
PFS (Median, Range)	3 (0-6)	0

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.8.3.4. Behandlungsergebnisse der primären Chronotherapie beim Pankreaskarzinom differenziert nach Vortherapie und Chronotherapieprotokoll

In Tabelle 59 werden die Therapieergebnisse in den Gruppen ohne und mit Vortherapie vor primärer Chronotherapie nach der primär angewandten Chronotherapie unterschieden.

Tab.59: Therapieergebnisse (maximale Response) der primären Chronotherapie bei allen Patienten mit Pankreaskarzinom getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des primären Chronotherapieprotokolls

Status vor Chrono	nicht vorbehandelt		vorbehandelt	
Patienten	n=0	n=1	n=2	n=3
Primäre Chrono	FOLFOX	FOLFGEM	FOLFOX	FOLFGEM
Patienten	n=0	n=1	n=2	n=1
CR	0	0	0	0
PR	0	0	0	0
SD	0	0	1 (50,0%)	0
PD	0	1 (100%)	1 (50,0%)	1 (100%)
lost follow up	0	0	0	0
Kurse (Median)	0	2	4,5 (3-6)	2
PFS (Median, Range)	0	0	3 (0-6)	0

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

Ergebnisse

5.8.4. Behandlungsergebnisse der sekundären Chronotherapie beim Pankreaskarzinom

Eine 50jährige, umfangreich vorbehandelte Patientin mit hepatisch metastasiertem Acinuszell-Karzinom des Pankreas war nach 2 Kursen FOLFGEM-chrono-Protokoll deutlich progredient, wegen des guten klinischen Gesamtzustandes entschlossen wir uns gemeinsam mit der Patientin zu einer Therapieumstellung und begannen eine Chronotherapie nach dem FOLFOX-chrono-Protokoll. Zum Zeitpunkt der Analyse war die Patienten bereits seit 6 Monaten therapiefrei. Nach 24 Monaten und 17 Kursen FOLFOX-chrono, zuletzt in 7wöchigen Abständen, befand sich die Patientin bei anhaltender partieller Remission in ausgezeichnetem körperlichen Zustand. Eine Vorstellung in unserer onkologischen Ambulanz erfolgte lediglich zu Verlaufskontrollen. Die massive hepatische Metastasierung stellte sich im Verlauf der Therapie größenunverändert dar, die Binnenstrukturen deuteten auf eine Kolloquation des malignen Gewebes hin.

Der Sachverhalt stellt sich in Tabelle 60 dar.

Tab.60: Therapieergebnisse (maximale Response) der sekundären Chronotherapie bei Patienten mit Pankreaskarzinom getrennt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls

Status vor Chrono Patienten	vorbehandelt n=1		nicht vorbehandelt n=0	
	FOLFOX n=1	FOLFGEM n=0	FOLFOX n=0	FOLFGEM n=0
CR	0	0	0	0
PR	1 (100%)	0	0	0
SD	0	0	0	0
PD	0	0	0	0
lost follow up	0	0	0	0
Kurse (Median)	17	0	0	0
PFS (Median, Range)	20	0	0	0

Aufgrund der Kleinheit der Subgruppen ist eine statistische Bearbeitung der Daten nicht sinnvoll.

5.9. Ergebnisse zum CUP-Syndrom und Pleuramesotheliom

Wir behandelten 2 Patienten mit Karzinommetastasen bei unbekanntem Primärtumor mit einer chronomodulierten Chemotherapie nach dem FOLFOX-chrono-Protokoll. Einer davon war

Ergebnisse

bereits vorbehandelt, der andere war chemo-naiv. Beide Patienten waren auch unter der Chronotherapie progredient.

Eine chemo-naive Patientin mit fortgeschrittenem Pleuramesotheliom konnte unter einer Therapie mit FOLFOX-chrono eine über 2 Monate andauernde Krankheitsstabilisierung erreichen bevor es letztlich erneut zum Progress kam.

5.10. Progressionsfreies Überleben

Das zweite Zielkriterium der Arbeit war die Erfassung des progressionsfreien Überlebens.

Dieses wurde für primäre und sekundäre Chronotherapie getrennt dokumentiert. Zur orientierenden Beurteilung sind die Resultate für des progressionsfreie Überleben in den entitätsbezogenen Ergebnistabellen in Kapitel 5.3. bis 5.8. in der Spalte [PFS (Median,Range)] angegeben.

5.10.1. Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektives

5.10.1.1. Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektives für die primäre Chronomodulation

Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten unabhängig von der von der Lokalisation des Primärtumors beträgt ohne Berücksichtigung der Art des primären Chronotherapieprotokolls im Median 2 Monate (Range 0-21 Monate).

Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten unabhängig von der Art des Primärtumors, jedoch unter Berücksichtigung der Vorbehandlung sowie unterteilt nach der primären Chronomodulation ist in Tabelle 61 dargestellt.

Ergebnisse

Tab.61: Medianes progressionsfreies Überleben (Median, Range) nach der primären Chronotherapie für alle Patienten (unabhängig von der Art des Primärtumors) sowie unterteilt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des primären Chronotherapieprotokolls

Behandlungs- status	alle n=79		ohne Vortherapie n=26			mit Vortherapie n=53		
	Protokoll		FOLFOX n=20	FOLFIRI n=5	FOLFGEM n=1	FOLFOX n=41	FOLFIRI n=11	FOLFGEM n=1
PFS (Median)	2 (0-21)	3 (0-21)	0 (0-10)	0		4 (0-18)	0 (0-4)	0

Der Unterschied im progressionsfreien Überleben aller Patienten nach primärer Chronomodulation zwischen den beiden Gruppen ohne und mit Vortherapie ist nicht signifikant ($p=0,72$).

Vergleicht man das Gesamtkollektiv aller Patienten, die als primäre Chronomodulation FOLFOX-chrono erhalten haben (PFS im Median 4 Monate, Range 0-21) mit denen, die als primäre Chronomodulation FOLFIRI-chrono erhalten haben (PFS im Median 0 Monate, Range 0-10), unabhängig vom Status der Vortherapie, so ergibt sich hinsichtlich des medianen progressionsfreien Überlebens ein signifikanter Unterschied ($p<0,0008$, **Logrank-Test**) zugunsten der FOLFOX-chrono-Therapie.

5.10.1.2. Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektives für die sekundäre Chronomodulation

Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors beträgt ohne Berücksichtigung der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls im Median 0 Monate (Range 0-20 Monate).

Eine Zusammenfassung ist in Tabelle 62 dargestellt.

Tab.62: Medianes progressionsfreies Überleben (Median, Range) nach der sekundären Chronotherapie für alle Patienten (unabhängig von der Art des Primärtumors) sowie unterteilt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls

Behandlungs- status	alle n=28		ohne Vortherapie n=6			mit Vortherapie n=22		
	Protokoll		FOLFOX n=2	FOLFIRI n=4	FOLFGEM n=0	FOLFOX n=3	FOLFIRI n=19	FOLFGEM n=0
PFS	0 (0-20)	0	2,5 (0-20)	0		4 (0-20)	1,5 (0-20)	0

Ergebnisse

Der Unterschied im progressionsfreien Überleben nach sekundärer Chronomodulation zwischen den beiden Gruppen ohne und mit Vortherapie sowie unterschieden nach der Art des sekundären Chronotherapieprotokolles ist nicht signifikant ($p=1,6$, $p=0,89$, Logrank-Test).

Eine graphische Gegenüberstellung des progressionsfreien Überlebens für die einzelnen Krankheitsentitäten für primäre und sekundäre Chronomodulation ist in Abbildung 6 dargestellt.

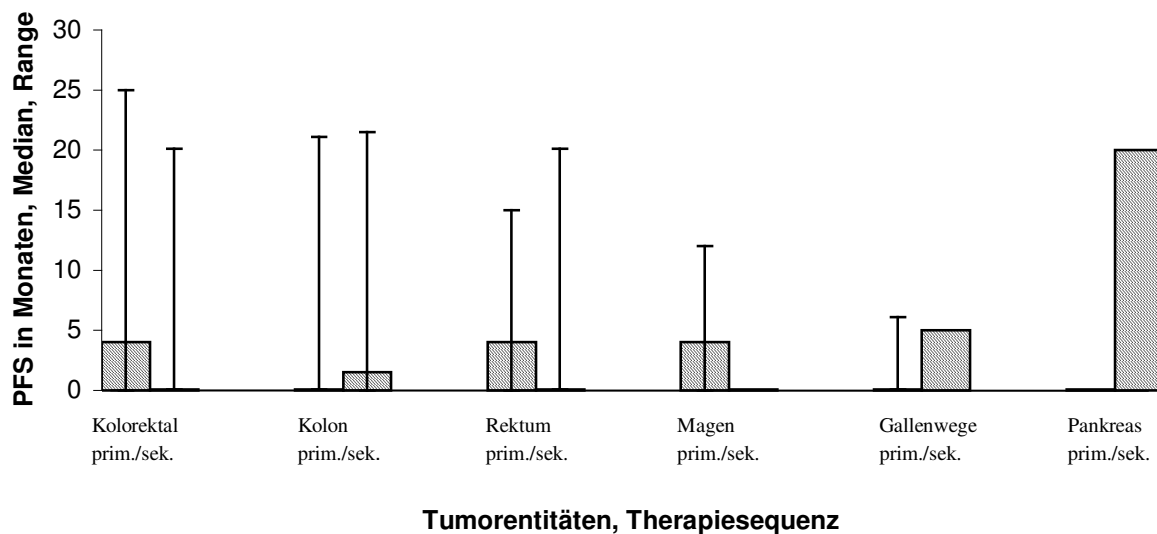


Abb.6: Medianes progressionsfreies Überleben nach primärer und sekundärer Chronotherapie für Patienten aller untersuchter Erkrankungsentitäten.

5.10.2. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit kolorektalem Karzinom

5.10.2.1. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit kolorektalem Karzinom für die primäre Chronomodulation

Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten mit kolorektalem Karzinom beträgt ohne Berücksichtigung der Art des primären Chronotherapieprotokolls im Median 4 Monate (Range 0-21 Monate).

Eine Übersicht unter Berücksichtigung der Vorbehandlung sowie unterteilt nach der primären Chronomodulation ist in Tabelle 63 dargestellt.

Ergebnisse

Tab.63: Medianes progressionsfreies Überleben (Median, Range) nach der primären Chronotherapie für Patienten mit kolorektalem Karzinom sowie unterteilt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des primären Chronotherapieprotokolls

Behandlungs- status	alle	ohne Vortherapie		mit Vortherapie	
	n=52	n=15		n=37	
Protokoll		FOLFOX	FOLFIRI	FOLFOX	FOLFIRI
		n=10	n=5	n=29	n=8
PFS (Median, Range)	4 (0-21)	6 (0-21)	0 (0-10)	5 (0-18)	0 (0-4)

Der Unterschied im progressionsfreien Überleben nach primärer Chronomodulation zwischen den beiden Gruppen ohne und mit Vortherapie beim kolorektalen Karzinom ist nicht signifikant ($p=0,45$, Logrank-Test). Vergleicht man das Kollektiv von Patienten mit kolorektalem Karzinom, die als primäre Chronomodulation FOLFOX-chrono erhalten haben (PFS im Median 5 Monate, Range 0-21) mit denen, die als primäre Chronomodulation FOLFIRI-chrono erhalten haben (PFS im Median 0 Monate, Range 0-10), unabhängig vom Status der Vortherapie, so ergibt sich hinsichtlich des medianen progressionsfreien Überlebens ein signifikanter Unterschied ($p=0,0029$, Logrank-Test) zugunsten der FOLFOX-chrono-Therapie.

5.10.2.2. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit kolorektalem Karzinom für die sekundäre Chronomodulation

Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten mit kolorektalem Karzinom beträgt ohne Berücksichtigung der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls im Median 0 Monate (Range 0-20 Monate).

Eine Übersicht unter Berücksichtigung der Vorbehandlung sowie unterteilt nach der Art der sekundären Chronomodulation ist in Tabelle 64 dargestellt.

Tab.64: Medianes progressionsfreies Überleben (Median, Range) nach der sekundären Chronotherapie für Patienten mit kolorektalem Karzinom sowie unterteilt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls

Behandlungs- status	alle	ohne Vortherapie		mit Vortherapie	
	n=23	n=6		n=17	
Protokoll		FOLFOX	FOLFIRI	FOLFOX	FOLFIRI
		n=2	n=4	n=2	n=15
PFS (Median, Range)	0 (0-20)	0	0 (0-5)	2 (0-4)	1,5 (0-20)

Ergebnisse

Der Unterschied im progressionsfreien Überleben bei Patienten mit kolorektalem Karzinom nach sekundärer Chronomodulation zwischen den beiden Gruppen ohne und mit Vortherapie vor Beginn der Chronomodulation sowie unterschieden nach der Art des sekundären Chronotherapieprotokolles ist nicht signifikant ($p=1,7$, $p=1,4$, Logrank-Test).

Eine graphische Darstellung des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der Patienten mit einem kolorektalem Karzinom sowohl für die primäre als auch für die sekundäre Chronotherapie findet sich in Abbildung 7.

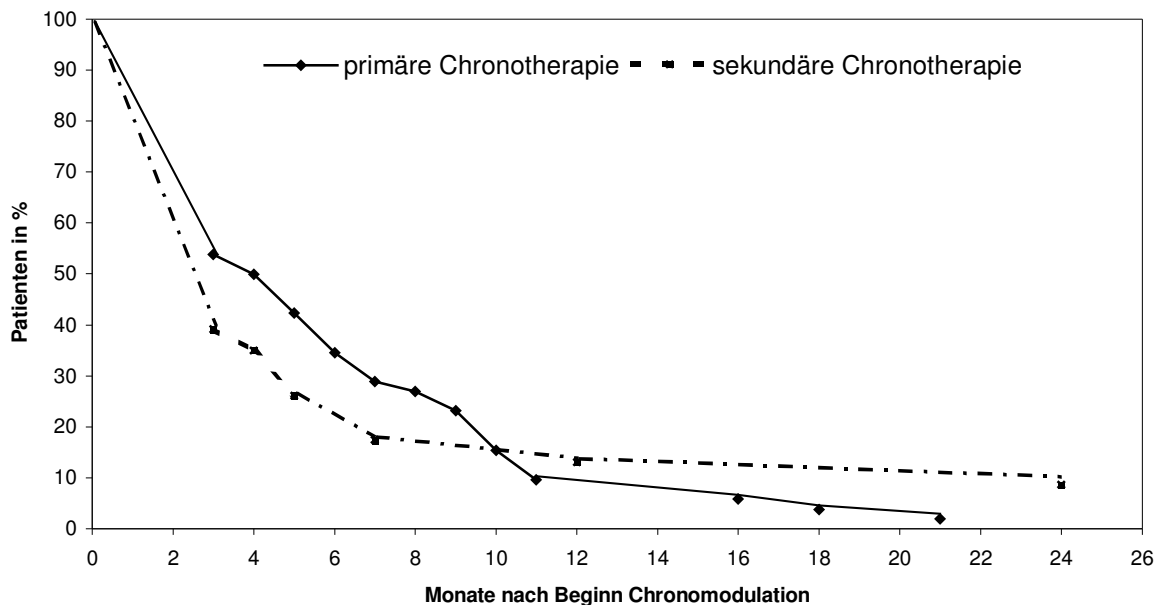


Abb.7: Progressionsfreies Überleben nach primärer und sekundärer Chronotherapie für Patienten mit kolorektalem Karzinom

5.10.3. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Magenkarzinom

5.10.3.1. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Magenkarzinom für die primäre Chronomodulation

Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten mit Magenkarzinom beträgt ohne Berücksichtigung der Art des primären Chronotherapieprotokolls im Median 4 Monate (Range 0-8 Monate).

Ergebnisse

Eine Übersicht unter Berücksichtigung der Vorbehandlung sowie unterteilt nach der primären Chronomodulation ist in Tabelle 65 dargestellt.

Tab.65: Medianes progressionsfreies Überleben (Median, Range) nach der primären Chronotherapie für Patienten mit Magenkarzinom sowie unterteilt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des primären Chronotherapieprotokolls

Behandlungs- status	alle n=10	ohne Vortherapie n=2		mit Vortherapie n=8	
		FOLFOX n=2	FOLFIRI n=0	FOLFOX n=6	FOLFIRI n=2
PFS (Median, Range)	4 (0-8)	7	0	3 (0-8)	2 (0-4)

Eine graphische Darstellung des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der Patienten mit einem Magenkarzinom für die primäre Chronotherapie findet sich in Abbildung 8.

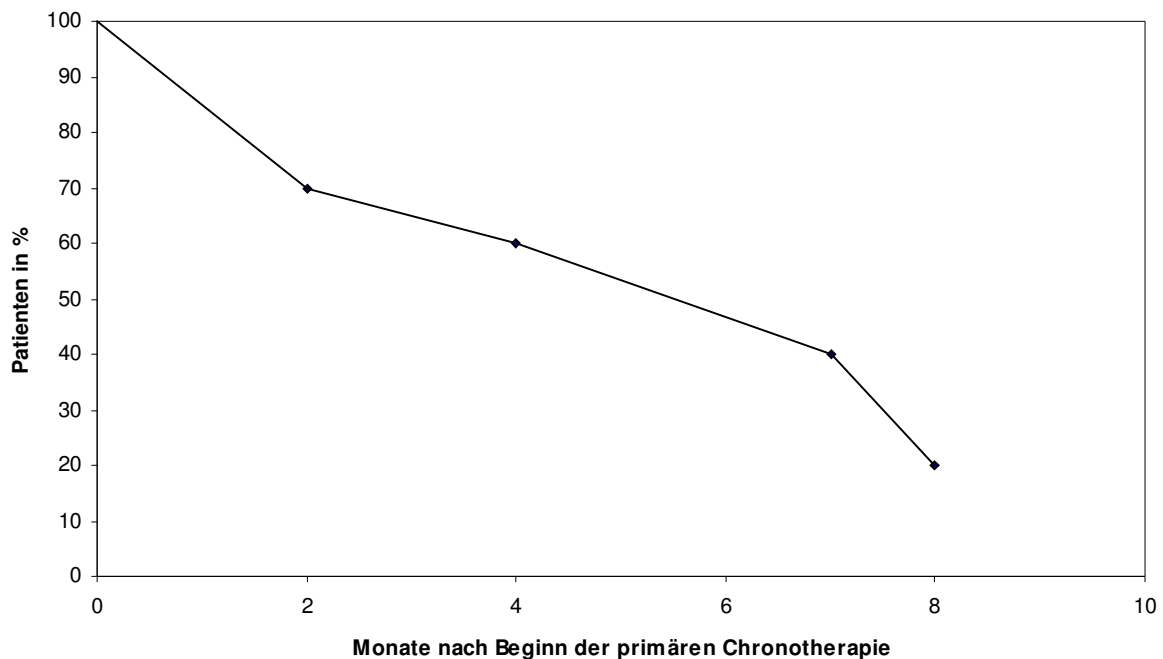


Abb.8: Progressionsfreies Überleben nach der primären Chronotherapie für Patienten mit Magenkarzinom

Ergebnisse

5.10.3.2. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Magenkarzinom für die sekundäre Chronomodulation

Bei keinem der Patienten konnte unter der sekundären Chronotherapie eine progressionsfreie Zeit erreicht werden.

Eine statistische Aufarbeitung der Daten für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit Magenkarzinom mittels Logrank-Test erfolgt aufgrund der Kleinheit der Untergruppen nicht.

5.10.4. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Gallenwegskarzinom

5.10.4.1. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Gallenwegskarzinom für die primäre Chronomodulation

Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten mit Gallenwegskarzinom beträgt ohne Berücksichtigung der Art des primären Chronotherapieprotokolls im Median 0 Monate (Range 0-6 Monate).

Eine Übersicht unter Berücksichtigung der Vorbehandlung sowie unterteilt nach der primären Chronomodulation ist in Tabelle 66 dargestellt.

Tab.66: Medianes progressionsfreies Überleben (Median, Range) nach der primären Chronotherapie für Patienten mit Gallenwegskarzinom sowie unterteilt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des primären Chronotherapieprotokolls

Behandlungs- status	alle n=10	ohne Vortherapie n=6		mit Vortherapie n=4	
		FOLFOX n=6	FOLFIRI n=0	FOLFOX n=3	FOLFIRI n=1
PFS (Median, Range)	0 (0-6)	0 (0-6)	0	4 (0-6)	0

Eine graphische Darstellung des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der Patienten mit einem Gallenwegskarzinom für die primäre Chronotherapie findet sich in Abbildung 9.

Ergebnisse

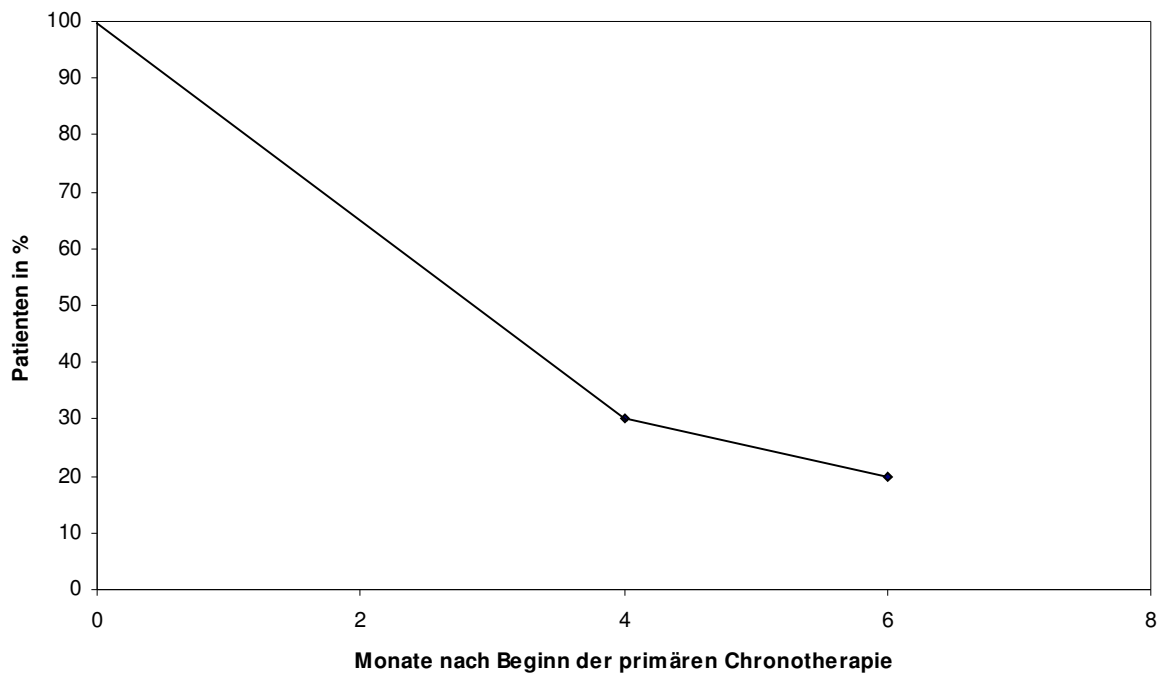


Abb.9: Progressionsfreies Überleben nach der primären Chronotherapie für Patienten mit Gallenwegskarzinom

5.10.4.2. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Gallenwegskarzinom für die sekundäre Chronomodulation

Ein Patient erreichte durch eine sekundäre Chronotherapie eine progressionsfreie Zeit von 5 Monaten (Tabelle 67).

Tab.67: Medianes progressionsfreies Überleben (Median, Range) nach der sekundären Chronotherapie für Patienten mit Gallenwegskarzinom sowie unterteilt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls

Behandlungs- status	alle n=2	ohne Vortherapie n=0		mit Vortherapie n=2	
		FOLFOX n=0	FOLFIRI n=0	FOLFOX n=0	FOLFIRI n=2
PFS (Median, Range)	5	0	0	0	5

Eine statistische Aufarbeitung der Daten für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit Gallenwegskarzinom mittels Logrank-Test erfolgt aufgrund der Kleinheit der Untergruppen nicht.

Ergebnisse

5.10.5. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Pankreaskarzinom

5.10.5.1. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Pankreaskarzinom für die primäre Chronomodulation

Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten mit Pankreaskarzinom beträgt ohne Berücksichtigung der Art des primären Chronotherapieprotokolls im Median 0 Monate (Range 0-6 Monate).

Eine Übersicht unter Berücksichtigung der Vorbehandlung sowie unterteilt nach der primären Chronomodulation ist in Tabelle 68 dargestellt.

Tab.68: Medianes progressionsfreies Überleben (Median, Range) nach der primären Chronotherapie für Patienten mit Pankreaskarzinom sowie unterteilt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des primären Chronotherapieprotokolls

Status vor Chrono Patienten	alle n=4	nicht vorbehandelt		vorbehandelt	
		n=1	n=1	n=3	n=3
Primäre Chrono Patienten		FOLFOX n=0	FOLGEM n=1	FOLFOX n=2	FOLGEM n=1
PFS (Median, Range)	0 (0-6)	0	0	3 (0-6)	0

5.10.5.2. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Pankreaskarzinom für die sekundäre Chronomodulation

Ein Patient erreichte durch eine sekundäre Chronotherapie eine progressionsfreie Zeit von 20 Monaten (Tabelle 69).

Tab.69: Medianes progressionsfreies Überleben (Median, Range) nach der sekundären Chronotherapie für Patienten mit Pankreaskarzinom sowie unterteilt nach Fehlen oder Durchführung einer Vortherapie vor primärer Chronotherapie sowie der Art des sekundären Chronotherapieprotokolls

Status vor Chrono Patienten	alle n=1	nicht vorbehandelt		vorbehandelt	
		n=0	n=0	n=1	n=1
Primäre Chrono Patienten		FOLFOX n=0	FOLGEM n=0	FOLFOX n=1	FOLGEM n=0
PFS (Median, Range)	20	0	0	20	0

Ergebnisse

Eine statistische Aufarbeitung der Daten für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit Pankreaskarzinom mittels Logrank-Test erfolgt aufgrund der Kleinheit der Untergruppen nicht.

5.11. Toxizitäten

Insgesamt zeigten sich alle drei verwendeten Protokolle in ihrer Toxizität moderat (siehe Tabelle 70). Von 67 Patienten, welche FOLFOX-chrono als chronomodulierte Chemotherapie erhielten, hatten lediglich 21 Patienten (31,34%) im Verlauf der Therapie eine Toxizität Grad 3-4, für das FOLFIRI-chrono-Protokoll galt dies für 12 (30,77%) von 39 Patienten. Die erste Chronomodulation unabhängig von der Art des Protokolls führte bei 26 von 79 Patienten (32,91%), die zweite Chronomodulation bei 7 von 29 Patienten (24,14%) zu einer Toxizität von Grad 3-4.

Die häufigsten Nebenwirkungen des FOLFOX-chrono-Protokolls waren Neutropenien (8,96%) und sensorische Neuropathien, im Verlauf traten sie bei 7,5% aller Patienten die wenigstens einen Kurs erhalten hatten Neuropathien in einer Ausprägung entsprechend Grad 3 und 4 auf. Lediglich in einem Falle musste wegen einer schweren und den Patienten deutlich einschränkenden Polyneuropathie das Therapieprotokoll gewechselt werden. Nachdem der Patient mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom unter einer FOLFOX-chrono-Therapie eine 11 Monate andauernde Krankheitsstabilisierung erreichen konnte, musste nach 15 Kursen die Therapie wegen der ausgeprägten Neuropathie umgestellt werden. Von den im Anschluss verabreichten 7 Kursen FOLFIRI-chrono profitierte der Patient schließlich weitere 5 Monate, bis es letztlich zum Progress kam.

Mit Grad 3-4 war unter den Patienten, welche FOLFIRI-chrono erhielten, die Neutropenie mit 12,82% die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung, die Diarrhoe war mit 10,3% die zweithäufigste. Schwere Diarrhoen entwickelten 4,5% der mit FOLFOX-chrono behandelten Patienten. Übelkeit und Erbrechen (Grad 3-4) waren unter beiden Protokollen bei etwa dem gleichen Anteil der Patienten zu beobachten (3,0% und 2,6%), während schwere Mukosiden insbesondere mit 3% bei mit FOLFOX-chrono behandelten Patienten auftraten.

Eine für 5-Fluorouracil charakteristische Nebenwirkung, das „Hand-Fuß-Syndrom“, trat bei einem der 79 Patienten (1,3%) auf.

Ergebnisse

Tab.70: Therapieassoziierte Toxizitäten CTC Grad 3-4

Toxizität Grad 3-4	FOLFOX-chrono-Protokoll n=433; Pat=67	FOLFIRI-chrono-Protokoll n=154; Pat=39
Mukositis	2	0
<i>Patienten in %</i>	3,00%	0,00%
Neuropathie	5	0
<i>Patienten in %</i>	7,46%	0,00%
Diarrhoe	3	4
<i>Patienten in %</i>	4,48%	10,26%
Übelkeit/Emesis	2	1
<i>Patienten in %</i>	3,00%	2,56%
Hand-Fuß-Syndrom	1	0
<i>Patienten in %</i>	1,49%	0,00%
Angina pectoris	0	1
<i>Patienten in %</i>	0,00%	2,56%
Psychosyndrom	1	0
<i>Patienten in %</i>	1,49%	0,00%
Anämie/Thrombopenie	4	2
<i>Patienten in %</i>	5,97%	5,13%
Neutropenie	6	5
<i>Patienten in %</i>	8,96%	12,82%
1. Chronomodulation	20	6
<i>Patienten in %</i>	29,85%	15,38%
2. Chronomodulation	1	6
<i>Patienten in %</i>	1,49%	15,38%

In einem Falle kam es unter einer FOLFIRI-chrono-Therapie zu einer schweren Angina pectoris bei einem bis dahin kardiologisch unauffälligen Patienten, ein Patient entwickelte während einer FOLFOX-chrono-Therapie ein schweres Psychosyndrom.

Bei Patienten, welche bereits vor Beginn der chronomodulierten Chemotherapie eine zytostatische Tumorthherapie erhalten hatten (n=53, 67,1%), traten in 39,6% der Fälle (n=21) therapieassoziierte Nebenwirkungen CTC Grad 3-4 auf, während sich dies bei 30,8% (n=8) der nicht vorbehandelten Patienten (n=26, 32,9%) dokumentieren ließ.

Kein Patient ist therapieassoziiert verstorben.

6. Diskussion

Die eigene Untersuchung beurteilt die Wirksamkeit einer chronomodulierten Chemotherapie außerhalb von Studienbedingungen. Die Indikationsstellung ist bezogen auf einen aus der klinischen Situation abgeleiteten Einsatz.

Beim Vergleich der vorliegenden Untersuchung mit Ergebnissen der chronomodulierten Chemotherapie dieser Entitäten, die im Rahmen von kontrollierten Studien erhoben werden konnten, ergibt sich ein nicht deckungsgleiches Bild. Unabhängig davon zeichnen sich zum Teil mathematisch zu sichernde Unterschiede in der Wirksamkeit der Protokolle ab.

Übereinstimmungen finden sich grundsätzlich in der Frage der guten Verträglichkeit.

Da hier ein Patientenkollektiv unter den Bedingungen einer individualisierten klinischen Indikationsstellung untersucht wird, unterliegen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deutlich stärker patientenindividuellen Einflüssen als dies bei den Veröffentlichungen kontrollierter Studien der Fall ist. Im einzelnen ergibt sich folgendes Bild.

Insgesamt ist in der eigenen Untersuchung die chronomodulierte Chemotherapie nicht als Weg zur qualitativen Verbesserung der Behandlungsergebnisse zu charakterisieren.

Bei in der Gruppensaussage deutlich geringeren therapieassoziierten Toxizitäten ergeben sich für das kolorektale Karzinom in den aussagekräftigen Subanalysen schlechtere Therapieergebnisse als in entsprechenden klinischen Studien sowohl zur konventionellen als auch zur chronomodulierten Chemotherapie (Chau I und Webb A, 2001, Cunningham et al 2004, Garufi C et al 2000, Giacchetti et al 1999, de Gramont et al 1997, de Gramont et al 1998, Hurwitz et al 2004, Hurwitz et al 2005, Köhne et al 2005, Levi et al 1992, Levi et al 1994, Levi et al 1997, Piedbois et al 1992, Saltz et al 2000).

Die geringe Fallzahl bei den übrigen behandelten Tumorentitäten macht eine Interpretation der Behandlungsergebnisse und einen Vergleich zu bekannten Studiendaten schwierig. Dennoch kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse beim fortgeschrittenen Gallenwegs- und Pankreaskarzinom schlechter sind, als dies unter Verwendung aktueller Therapieprotokolle zu erwarten wäre (Burris et al 1997, van Delius et al 2005, Ducreux et al 1998, Falkson et al 1984, Garnier et al 2001, Knox et al 2005, Mezger et al 1998, Park et al 2005, Marantz et al 2001,

Diskussion

Rocha Lima et al 2001, Rocha Lima et al 2004, Sakata et al 1994, Schneider B et al 2003, Tsavaris N et al 2005).

Die Ergebnisse der untersuchten Patientengruppe mit fortgeschrittenem Magenkarzinom entsprechen denen aktueller Studienergebnisse (Ajani et al, 2003, Altinbas et al, 2005, Cheng et al, 1998, Lordick et al, 2005, Machover et al, 1986, Park et al, 2005, Wilke et al, 1990).

Eine Bewertung der Therapieergebnisse der sekundären chronomodulierten Chemotherapie, die bei ungenügendem Behandlungserfolg oder einem Wirkungsverlust unter der primären Chronomodulation durchgeführt wurde, kann aufgrund der geringen Fallzahlen in den übrigen Erkrankungsgruppen nur für das Patientenkollektiv mit kolorektalem Karzinom vorgenommen werden.

Die überwiegende Mehrzahl der verfügbaren Studien zur konventionellen und chronomodulierten Chemotherapie gastrointestinaler Tumore beschäftigen sich mit palliativ nicht vorbehandelten Patienten. Hierin liegt ein wesentlicher Unterschied zum hier untersuchten Patientenkollektiv. Nicht allein die ausgesprochene Variabilität in der zum Teil sehr intensiven zytostatischen Vorbehandlung prägt eine deutliche Heterogenität, auch die Erkrankungsdauer bis zum Beginn der Chronotherapie, das Erkrankungsstadium und nicht zuletzt die Einbeziehung von sieben verschiedenen Diagnosegruppen in die Auswertung beschränken die Aussagemöglichkeiten.

Kolorektales Karzinom

Levi et al. (1997) konnten in ihrer multizentrischen Studie für Patienten mit unbehandeltem metastasierten kolorektalen Karzinom mit einer chronomodulierten FOLFOX-Therapie Remissionsraten (komplette und partielle Remission) von 51% erreichen (vs. 29% in der Kontrollgruppe). In der vorliegenden Arbeit erreichten 15,4% der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom nach einer primären Chronomodulation eine komplette oder eine partielle Remission.

Das FOLFOX-chrono-Protokoll war in der eigenen Untersuchung dem FOLFIRI-chrono-Protokoll in dieser Patientengruppe signifikant überlegen. Der signifikante Unterschied zwischen

Diskussion

beiden Chronotherapien begründet sich dabei auf dem Ergebnis der Subgruppe der Patienten mit Rektumkarzinom. Eine zytostatische Behandlungsdurchführung vor Beginn der primären chronomodulierten Chemotherapie war ohne Einfluss hinsichtlich der erreichbaren Remission.

Bei Eintreten eines Wirkungsverlustes oder bei einem unzureichenden Behandlungsergebnis unter der primären Chronomodulation wurde bei einem Teil der Patienten eine sekundäre Chronomodulation mit einer veränderten Zytostatikakombination durchgeführt. In dieser Gruppe erreichten 4,3% der Patienten eine Remission, bei 34,8% der Patienten kam es zu einer vorübergehenden Erkrankungsstabilisierung. Das Kriterium der zytostatischen Vorbehandlung vor Beginn der primären Chronomodulation war ohne signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis der sekundären chronomodulierten Chemotherapie.

Innerhalb klinischer Studien konnten sowohl für eine Oxaliplatin haltige (Croles et al 2004, La Rocca et al 2004) als auch für eine Irinotecan haltige (Recchia et al 2004) konventionelle Chemotherapie bei umfangreich vorbehandelten Patienten bessere Behandlungsergebnisse erreicht werden (PR bei 7-20%, SD bei 30-31%).

Das mediane progressionsfreie Überleben im untersuchten Patientenkollektiv mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom liegt nach der primären Chronomodulation bei 4 Monaten (range 0-21 Monate). Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens nach der primären Chronomodulation ergibt sich beim kolorektalen Karzinom ein signifikanter Vorteil zugunsten des FOLFOX-chrono-Protokolls (siehe Seite 81).

Levi et al. konnten mit einer chronomodulierten Applikation von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure ein progressionsfreies Überleben von 6,4 Monaten erzielen (vs. 4,9 Monate in der Kontrollgruppe) (Levi F, Zidani R, et al. 1997), Saltz et al. erreichten in einem ähnlichen Patientenkollektiv mit dem konventionellen FOLFIRI-Protokoll 7,0 Monate (vs. 4,3 Monate in der 5-FU/FA-Kontrollgruppe, 4,2 Monate in der CPT-11-Kontrollgruppe) (Saltz L, Cox J, 2000), de Gramont et al. und Giacchetti et al. dokumentierten für die kontinuierliche Applikation von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure jeweils 8,7 Monate (De Gramont A et al., 1997, Giacchetti S et al., 1999).

Diskussion

Die Daten der vorliegenden Untersuchung hinsichtlich der erreichten Remissionen sowie des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom sind schlechter als die der zitierten klinischen Studien zur chronomodulierten sowie konventionellen Chemotherapie (siehe Tabelle 2 auf Seite 14, Tabelle 3 auf Seite 16).

Magenkarzinom

Aufgrund der kleinen Patientenzahl (n=10) ist die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung zur chronomodulierten Chemotherapie beim Magenkarzinom eingeschränkt. 40% der Patienten erreichten nach der primären Chronomodulation eine partielle oder komplette Remission.

Klinische Studien zu dieser Erkrankungsentität konnten für verschiedene konventionelle Kombinationschemotherapien ähnliche Remissionsraten dokumentieren (siehe Tabelle 4 auf Seite 20). Für die alleinige Applikation von 5-Fluorouracil und Folinsäure kann man von einer Remissionsrate (komplette und partielle Remissionen) von 40-50% ausgehen (Machover D et al., 1986). Erweitert man die Therapie durch Hinzufügen von Etoposid, kann man bei nicht vorbehandelten Patienten Remissionsraten von etwas mehr als 50% erzielen (Wilke H et al., 1990). Als effektiv ist ebenfalls die Kombination mit Cisplatin beschrieben, Remissionsraten von etwa 70% können bei moderater Toxizität erreicht werden (Cheng AL et al., 1998).

Aktuelle klinische Studien dokumentieren für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom nach einer Kombinationschemotherapie ein medianes progressionsfreies Überleben von 3,5 Monaten (Park et al., 2005) und 6,5 Monaten (Lordick et al., 2005). In der vorliegenden Untersuchung beträgt das mediane progressionsfreie Überleben in dieser Patientengruppe 4 Monate (range 0-8).

Die Daten der vorliegenden Untersuchung hinsichtlich der erreichten Remissionen sowie des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom reproduzieren die der zitierten klinischen Studien (siehe Tabelle 4 auf Seite 20).

Diskussion

Gallenwegskarzinom

Ebenso aufgrund der Kleinheit der Patientenkollektive sind die Ergebnisse der Chronotherapie in der Gruppe der Patienten mit Gallenwegskarzinom nur eingeschränkt zu bewerten.

Nach primärer Chronomodulation erreichen 10% der Patienten eine komplette oder partielle Remission. In aktuellen klinischen Studien sind deutlich höhere Remissionsraten dokumentiert: 22% (Park et al., 2005), 31% (Knox et al., 2005).

Das mediane progressionsfreie Überleben in der vorliegenden Untersuchung betrug für diese Patientengruppe nach primärer Chronomodulation 0 Monate (range 0-6).

In aktuellen klinischen Studien werden durch konventionelle Chemotherapien bessere Ergebnisse erzielt: 4 Monate (Park et al., 2005), 7 Monate (Knox et al., 2005).

Die Daten der vorliegenden Untersuchung hinsichtlich der erreichten Remissionen sowie des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der Patienten mit fortgeschrittenem Gallenwegskarzinom schließen an die der zitierten klinischen Studien nicht an (siehe Tabelle 5 auf Seite 21).

Pankreaskarzinom

Die Aussagen der vorliegenden Untersuchung zur Patientengruppe mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom sind aufgrund der geringen Patientenzahl nur sehr eingeschränkt zu interpretieren.

Aktuelle klinische Studien zu konventionell applizierten Zytostatikatherapien dokumentieren in dieser Patientengruppe Remissionsraten (komplette und partielle Remission) von 23% (Tsavaris N et al, 2005) und 16% (Rocha Lima et al, 2004).

In der vorliegenden Arbeit erreichte kein Patient eine Remission nach der ersten Chronomodulation. Nach der sekundären Chronomodulation erreichte ein Patient mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eine partielle Remission.

Diskussion

Die Daten der vorliegenden Untersuchung hinsichtlich der erreichten Remissionen sowie des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom sind schlechter als die der zitierten klinischen Studien (siehe Tabelle 6 auf Seite 21).

CUP-Syndrom und Pleuramesotheliom

Die beiden übrigen untersuchten Erkrankungsentitäten (CUP-Syndrom und Pleuramesotheliom) sind aufgrund ihres kasuistischen Charakters nicht mit existierenden Studiendaten vergleichbar.

Toxizität

Die häufigste Nebenwirkung (Grad 3-4) bei insgesamt 433 Kursen war für die beiden Protokolle FOLFOX chrono und FOLFIRI chrono die Neutropenie (siehe Tabelle 70 auf Seite 85).

Bei 9% der nach dem FOLFOX-chrono-Protokoll behandelten Patienten kam es in unmittelbarem Zusammenhang mit der Therapie zu einer Neutropenie mehr als CTC Grad 2. In vergleichbaren Studien zur chronomodulierten Therapie mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Folinsäure war dies bei ca. 3% der Fälle (Levi F, Zidani R, et al. 1997, Giacchetti S et al. 2000), wobei diese Daten an nicht vorbehandelten Patientenkollektiven erhoben wurden. Während einer konventionellen, das heißt nicht chronomodulierten Chemotherapie mit der Kombination Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Folinsäure ist in bis zu 50% der Fälle mit einer Neutropenie CTC Grad 3-4 zu rechnen (Kouroussis C et al. 2001, de Gramont et al. 1998, de Gramont et al. 2000). Für die alleinige Kombination von 5-Fluorouracil und Folinsäure sind Neutropenien CTC Grad 3-4 in ca. 5% der Fälle dokumentiert (de Gramont et al. 2000).

Bei 12,8% der in der vorliegenden Untersuchung nach dem FOLFIRI-chrono-Protokoll behandelten Patienten kam es zum Auftreten einer Neutropenie CTC Grad 3-4. Bei der nicht chronomodulierten Applikation dieser Substanzkombination ist dies in ca. 53% der Fälle beschrieben (Saltz L et al, 2000).

Diskussion

Die Daten der eigenen Untersuchung stehen somit unter dem Gesichtspunkt der hämatologischen Toxizität der chronomodulierten Chemotherapie im Einklang mit bereits vorliegenden Ergebnissen zur chronomodulierten Chemotherapie (Levi F, Zidani R et al, 1999).

Eine der häufigsten Nebenwirkungen (Grad 3-4) bei insgesamt 433 Kursen FOLFOX chrono war in der vorliegenden Untersuchung mit 7,5% die sensorische Neuropathie, für die konventionelle Kombinationstherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin geht man hier von etwa 30% aus (de Gramont et al 1998), für chronomodulierte Kombinationen sind derartige Nebenwirkungen bei circa 16% der Patienten dokumentiert (Levi F, Zidani R et al, 1997).

Eine häufige Nebenwirkung der 154 Kurse FOLFIRI chrono der vorliegenden Untersuchung war bei 10,3% der behandelten Patienten die Diarrhoe Grad 3-4. Für herkömmliche Applikationsschemata muss man hier mit etwa 22% rechnen (Saltz L et al., 2000).

Für alle relevanten Therapienebenwirkungen zeigt sich innerhalb der eigenen Untersuchung ein Vorteil der eingesetzten Chronoprotokolle im Vergleich zu konventionellen und chronomodulierten Behandlungsprotokollen publizierter klinischer Studien.

Die beobachteten geringeren therapieassoziierten Toxizitäten im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen zur chronomodulierten Chemotherapie werden offensichtlich durch das Design der klinischen Studien begründet.

Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung war im Protokoll der zitierten Studie zur chronomodulierten Chemotherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms (Levi F, Zidani R et al., 1997) beim Ausbleiben von Toxizitäten schwerer als CTC Grad 1 eine Dosissteigerung vorgesehen (für 5-FU auf 700 mg/m²/d, für Oxaliplatin auf 25 mg/m²/d), dies muss als beeinflussender Faktor für Toxizitätsraten und die erreichbare Remission angesehen werden. Unabhängig davon geht die Therapie eines Patienten innerhalb einer kontrollierten klinischen Studie mit einem engeren Monitoring einher. Therapiepausen auf persönlichen Wunsch des Patienten bei gering bis mittelgradigen Nebenwirkungen oder aus persönlichen Gründen sind unter kontrollierten Bedingungen erfahrungsgemäß seltener.

Das Erreichen eines optimalen Behandlungsergebnisses hängt bei zunächst möglicherweise nur geringem messbaren Therapieerfolg auch von der Zahl der applizierbaren Einzelkurse ab. Auch nach der Durchführung von 10 und mehr Therapiekursen hat sich bei einer Reihe von Patienten die Qualität der Remission noch verbessert. Die Beobachtung, dass sich in Fällen eines

Diskussion

Therapieansprechens die Zytostatikasensibilität des Tumors nach Ablauf der genannten Zahl von Kursen offenbar nicht erschöpft, rechtfertigt nach den Erfahrungen dieser Untersuchung, bei angemessener Verträglichkeit, eine hohe Applikationszahl der Therapiekurse.

Die Verwendung von Natriumfolinat ermöglichte bei allen drei Protokollen den Verzicht auf den Einsatz von Zweikammerportsystemen, wie sie aufgrund pharmakologischer Interaktionen bei der simultanen Applikation von Kalziumfolinat und 5-Fluorouracil notwendig gewesen wären. Von Vorteil für den Patienten sind die Implantation des geringfügig kleineren Einkammerports und die lediglich einfache Infusionsschlauchverbindung zur Vierkanalpumpe. Nicht unerwähnt soll allerdings bleiben, dass die Kosten für das derzeit verfügbare Natriumfolinat die des Kalziumfolinates um ein Vielfaches übersteigen.

Prinzipiell war es Ziel der Untersuchung, für alle Diagnosegruppen die Behandlung ambulant durchzuführen. Dies war nicht zuletzt aufgrund des günstigen Toxizitätsprofils nahezu uneingeschränkt möglich. Die Verwendung einer portablen Infusionspumpe eröffnet für die Patienten die Möglichkeit der Aufrechterhaltung wichtiger sozialer Bindungen und alltäglicher Gewohnheiten. Dazu soll auch erwähnt sein, dass zwei unserer Patienten die mögliche Mobilität bei dieser Art der Therapiedurchführung zu dienstlichen Auslandsreisen während der Therapiekurse nutzten.

7. Schlussfolgerungen

Die chronomodulierte Chemotherapie nutzt circadiane Rhythmen zellulärer enzymatischer Aktivitäten mit Erfolg. Eine dadurch verbesserte Toleranz eröffnet die Möglichkeit, Toxizitäten zu verringern oder auch den Weg zur Therapieintensivierung. Bei der klinischen Nutzung der Methode stehen gastrointestinale Tumoren im Vordergrund.

Die umfassende Charakterisierung der Wertigkeit dieser Therapieform als mögliche Alternative zur konventionell durchgeführten Chemotherapie ist grundsätzlich von Interesse. Die Beschreibung von Therapieergebnissen dieser Methode auch außerhalb von kontrollierten Studien ist dazu eine ergänzende Komponente. Anhand der eigenen Untersuchung kann festgestellt werden, dass eine außerhalb kontrollierter Bedingungen aus der klinischen Situation heraus vorgenommene Indikationsstellung zur chronomodulierten Chemotherapie einer differenzierenden Wertung unterliegt. Einerseits kommen die Vorteile der guten Verträglichkeit und der ambulanten Durchführbarkeit zum Tragen. Andererseits erreichen Ansprechen und progressionsfreies Überleben nicht die Ergebnisse aus kontrollierten Studien zur chronomodulierten Chemotherapie. Der erzielte Therapieerfolg reicht auch nicht an die Resultate konventioneller Therapiedurchführungen heran.

Dabei führt die Art des variablen Kombinationspartners in den Chronotherapieprotokollen zu Abstufungen im Therapieergebnis.

Als allgemeine Wirkungscharakteristika der chronomodulierten Chemotherapie werden durch die eigenen Ergebnisse verdeutlicht: die Unabhängigkeit der Wirkung vom Merkmal einer zuvor konventionell durchgeführten Chemotherapie, das Erfordernis teilweise hoher Applikationszahlen bis zu einem fassbaren Wirkungseintritt und die Möglichkeit, nach Versagen der primären chronomodulierten Chemotherapie bei einem Teil der Fälle mit einem in der Kombination veränderten Chronotherapieprotokoll Wirksamkeit zu entfalten.

Die aus dieser Untersuchung heraus zu treffenden Schlussfolgerungen unterliegen allerdings Begrenzungen, die durch die Heterogenität des Krankengutes und die kleinen Fallzahlen bedingt

Schlussfolgerungen

sind. Verallgemeinernd zeichnet sich nach den Ergebnissen dieser retrospektiven Analyse ab, dass die chronomodulierte Chemotherapie außerhalb kontrollierter Studien keine Behandlungsoption ist, der in der Abfolge von Therapiealgorithmen eine eigenständige Position zugeordnet werden kann. Demgegenüber bleibt ihr in der palliativen Situation auch außerhalb kontrollierter Bedingungen im therapeutischen Spektrum ein Platz, wenn es vorrangig darum geht, die bessere Toleranz der Therapie und die ambulante Durchführbarkeit zu nutzen, eine Indikationsbegründung, die nachfolgend aber vom Beweis der klinischen Wirkung gerechtfertigt werden muss.

8. Literaturverzeichnis

1. Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, Pathak S, Frost P (1993) The biology of unknown primary tumors. *Semin Onkol* 20:238-43
2. Ajani JA, Van Cutsem E, Moiseyenko V, et al. (2003) Docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil compare to cisplatin and 5-fluorouracil for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent unresectable gastric carcinoma: Interim results of a randomized phase III trial (V325). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:249, 2003 (abstr 999)
3. Altinbas M, Er O, Gursoy S et al. (2005) Irinotecan plus Cisplatin Combination Against Metastatic Gastric Cancer: Phase II Study. *Med Oncol*. 2005;22(2):153-60.
4. Altman E, Cadman E (1986) An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 57:120-124
5. Andre T, Louvet C (1999) CPT11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* Sep35(9):1343-7
6. Antman KH, Blum RH, Greenberger JS et al. (1980) Multimodal ity therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history. *Am J Med* 68:356-362
7. Aschoff J, Fatranska M et al (1971) Human circadian rhythms in continuous darkness: entrainment by social cues. *Science* 171:213-15
8. Bailleul F, Levi F et al (1986) Interindividual differences in the circadian hematologic time structure of cancer patients. *Chronobiol Int* 3:47-54
9. Bartsch C, Bartsch H et al (1994) Diminished pineal function coincides with disturbed circadian endocrine rhythmicity in untreated primary cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 719:502-25
10. Beart RW, van Heerden JA et al. (1978) Evolution in the pathologic staging of carcinoma of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 145:257-259
11. Bertheault-Cvitkovic F, Jami A, Ithzaki M et al. (1996) Biweekly dose intensification of circadian chronotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 14(11):451-458

Literaturverzeichnis

12. Boughattas N, Hecquet H et al (1994) Comparative pharmacokinetics of oxaliplatin (L-OHP) and carboplatin (CBDCA) in mice with reference to circadian dosing time. *Biopharm Drug Dispos* 15(864):1-13
13. Boughattas N, Levi F et al (1990) Stable circadian mechanisms of toxicity of two platinum analogs despite repeated dosages in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 255:672-79
14. Bramhall, SR, Hallissey MT, Fielding JW et al. (2002) Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer: a randomised trial. *Br J Cancer*. 2002 Jun 17;86(12):1864-70
15. Burris HA, Moore MJ et al. (1997) Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15(6):2403-13
16. Cagnaci A, Elliott JA (1992) Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 75:447-452
17. Cascinu S, Silva RR et al. (1998) Gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer: a GISCAD phase II study. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 17:1013a
18. Casper ES, Green MR et al. (1994) Phase II trial of gemcitabine in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 12:29-34
19. Caussanel JP, Levi F et al (1990) Phase I trial of 5-day continuous infusion of oxaliplatin at circadian-modulated vs constant rate. *J Natl Cancer Inst* 82:1046-50
20. Chahinian AP, Pajak TF et al. (1982) Diffuse malignant mesothelioma. *Ann Intern Med* 96:746-55
21. Charles A, Heider A et al. (1999) 5-fluorouracil/cisplatin in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 18:1076a
22. Chau I, Webb A (2001) Oxaliplatin and protracted venous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced or relapsed 5-fluorouracil pretreated colorectal cancer. *Br J Cancer* 85(9):1258-1264
23. Cheng AL, Yeh KH et al. (1998) Cisplatin, etoposide and weekly high-dose 5-fluorouracil and leucovorin infusion (PE-HDFL) – a very effective regimen with good patients' compliance for advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 18:1267-1272

24. Croles N, Smorenburg CH, van Groeningen CJ, Ciaccone G, Boven E (2004) FOLFOX3 in heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer. *Neth J Med* Jul-Aug: 62(7):242-5
25. Cunningham D, Humblet Y, Van Cutsem E et al. (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):337-45
26. Daan S, Pittendrigh CS (1976) A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. *J Comp Physiol* 106:253-266
27. De Gramont A, Vignoud AJ et al. (1997) Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *European J Cancer* 33:214-219
28. De Wit R, Hoek FL, Bakker PJM, Veenhof CHN (1991) The value of MCA, CA 15-3, CEA and CA-125 for discrimination between metastatic breast cancer and adenocarcinoma of other primary sites. *J Intern Med* 229:463-466
29. deGramont A, Figer A et al. (1998) A randomized trial of leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer. *Proc ASCO* 17:468a
30. Ducreux M, Rougier P et al. (1998) Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 9(6):653-656
31. Epler GR, Gerald MXF et al. (1980) Asbestos-related disease from household exposure. *Respiration* 39:229-40
32. Falkson G, MacIntyre JM et al. (1984) Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gall bladder and bile duct cancer. *Cancer* 54:965-969
33. Fizazi K, Asoriaj C, Bonnay M et al. (1998) Phase ½ dose finding and pharmacokinetic study of « Tomudex » in combination with oxaliplatin in advanced solid tumors. *Proc ASCO* 17:201a
34. Focan C (1995) Chronotherapy for human solid tumors other than colorectal. *In Vivo* Nov-Dec,9(6):549-554
35. Garcia-Sainz M, Halberg F (1966) Mitotic rhythms in human cancer reevaluated by electronic computer programs. Evidence for chronopathology. *J Natl Cancer Inst* 37:279-292

Literaturverzeichnis

36. Garnier C, Rebeschung C et al. (2001) Phase II study of a combination with leucovorin, 5-FU bolus and infusion, gemcitabine and oxaliplatin (FOLFU GEMOX regimen) in locally advanced and metastatic pancreatic carcinoma. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 20:620a
37. Garrow GC, Greco FA, Hainsworth JD (1993) Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary tumor site. Semin Oncol 20:287-291
38. Garufi C, Brienza S et al (2000) Overcoming resistance to chronomodulated 5-fluorouracil and folinic acid by the addition of chronomodulated oxaliplatin in advanced colorectal cancer patients. Anticancer drugs 11:495-501
39. Garufi C, Dogliotti L et al.(2001) Irinotecan and chronomodulated infusion of 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of patients with advanced colorectal carcinoma Cancer 91:712-20
40. Garufi C, Levi F et al.(1997) A phase I trial of five day chronomodulated infusion of 5-fluorouracil and l-folinic acid in patients with metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer33(10):1566-71
41. Giacchetti S, Gruia G et al (1999) Surgery after chronomodulated chemotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin allows long term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases. Ann Oncol 10:663-69
42. Giacchetti S, Itzhaki M et al. (1999) Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastasis following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. Ann Oncol 10:663-669
43. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Levi F (2000) Phase III multicenter randomised trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 18:136-147
44. Granda TG, Filipski E et al. (2001) Experimental chronotherapy of mouse mammary adenocarcinoma MA13/C with docetaxel and doxorubicin as single agents and in combination. Cancer Res 61(5):1996-2001
45. Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD (1986) Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. Ann Intern Med 104:547-553

Literaturverzeichnis

46. Halberg F, Nelson W et al. (1980) Chronotherapy of mammary cancer in rats. *Int J Chronobiol* 7(2):85-99
47. Harris B, Song R et al (1990) Relationship between DPD activity and plasma 5-FU levels: evidence for circadian variation of plasma drug levels in cancer patients receiving 5-FU by protracted continuous infusion. *Cancer Res* 50:197-201
48. Harris B, Song R, Soong S et al. (1989) Circadian variation of 5-fluorouracil catabolism in isolated perfused rat. *Cancer Res* 49:6610-6614
49. Hejna M, Pruckmayer M et al. (1998) The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 34:977-986
50. Hillerdal G (1983) Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 77:321-330
51. Hübner G, Tamme C, Wildfang I, Schöber C, Schmoll H-J (1990) Management of patients with carcinoma of unknown primary (CUP-Syndrome). *J Cancer Res Clin Oncol* 116 [Suppl, part I]:190
52. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Kabbinavar F et al. (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42
53. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al. (2005) Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3502-8
54. Internacional Mesothelioma Interest Group (IMIG) (1995) A new staging system for malignant mesothelioma. *Chest* 108:1122-1126
55. Knox J, Hedley D, Moore M et al. (2005) Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2332-8
56. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Ruckle-Lanz H, Frickenhofen N, Fuchs R, Mergenthaler HG, Langenbuch T, Vanhoefer U, Rougier P, Voigtmann R, Müller L, Genicot B, Anak O, Nordlinger B, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group (2005) "Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation

- for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986.” *J Clin Oncol.*2005; 23: 4856-4865
57. Kouroussis C, Souglakos J, Georgoulas et al. (2001) Oxaliplatin in combination with infusional 5-fluorouracil and leukovorin every 2 weeks as first-line treatment in patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. *Oncology* 61:36-41
 58. Kozuch P, Grossbard ML et al. (2001) Irinotecan combined with gemcitabine, 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin (G-FLIP) is an effective and noncrossresistant treatment for chemotherapy refractory metastatic pancreatic cancer. *The Oncologist* 6:488-495
 59. Kramer BS (ed) (1995) Hereditary breast and colon cancer. *JNCI, Bethesda/MD Monographs, Vol 17, pp 1-124*
 60. Krieger DT (1979) “Rhythms in CRF, ACTH, and corticosteroids” in Krieger DT (Ed) *Endocrine rhythms. Raven : New York, pp 123-142*
 61. La Rocca RV, Glisson SD, Hargis JB, Kosfeld RE, Leaton KE, Hicks RM, Amin-Zimmerman F (2004) Compassionate-use oxaliplatin with bolus 5-fluorouracil/leucovorin in heavily pretreated patients with advanced colorectal cancer. *South Med J Sep:97(9):831-5*
 62. Lemmer B (1996) Differential effects of antihypertensive Drugs in circadian rhythm in blood pressure from the chronobiological point of view. *Blood Press Monit* 1:161-169
 63. Lemmer B und Witte K: *Biologische Rhythmen und kardiovaskuläre Erkrankungen. UNI-MED, Bremen (2000) S.10-13*
 64. Lemmer B, Witte K (2000) „Biologische Rhythmen und kardiovaskuläre Erkrankungen“ *UNI-MED, 1. Auflage 2000 ISBN 3-89599-497-9*
 65. Levi F (1997) Chronopharmacology of anticancer agents. *Aus: Redfern PH, Lemmer B: Physiology and pharmacology of biological rhythms:299-331*
 66. Levi F, Boughattas NA et al (1988) Comparative chronotoxicity of anticancer agents and related mechanisms. *Annu Rev Chronopharmacol* 4:283-331
 67. Levi F, Bourin P et al (1994) Chronobiology of the immune system: implication for the delivery of therapeutic agents. *Clin Immunother* 2(1):53-64

Literaturverzeichnis

68. Levi F, Misset JL et al (1992) A chronopharmacologic phase II trial with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer* 69:893-900
69. Levi F, Zidani R et al (1994) Chronomodulated versus fixed infusion rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in patients with colorectal cancer metastases. A randomized multiinstitutional trial. *J Natl Cancer Inst* 86:1608-17
70. Levi F, Zidani R et al (1994) Improved therapeutic index through ambulatory circadian rhythmic delivery of high dose 3-drug chemotherapy in a randomized phase III multicenter trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13:574
71. Levi F, Zidani R et al. (1999) A multicenter evaluation of intensified, ambulatory, chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin as initial treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 85(12):2532-40
72. Levi F, Zidani R, Misset JL et al. (1997) Randomised multicenter trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* Sep 6;350(9079):681-6
73. Lordick F, Lorenzen S, Peschel C (2005) Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *Br J Cancer*. 2005 Jul 12
74. Machover D, Goldschmidt E et al. (1986) Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high-dose folinic acid. *J Clin Oncol* 4:685-696
75. Manegold C, Symanowski J, Vogelzang N et al. (2005) Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2005 Jun;16(6):923-7
76. Marantz A, Jovtis S et al. (2001) Phase II study of gemcitabine, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with pancreatic cancer. *Semin Oncol* Jun 28:44-49
77. Maruyama R, Shoji F, Ichinose Y et al. (2005) Triplet Chemotherapy with Cisplatin, Gemcitabine and Vinorelbine for Malignant Pleural Mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol*. 2005 Jul 8

Literaturverzeichnis

78. Matano E, Tagliaferri P et al. (2000) Gemcitabine combined with continuous infusion 5-fluorouracil in advanced and symptomatic pancreatic cancer: a clinical benefit-oriented phase II study. *Br J Cancer* 82:1772-1775
79. Mattson K, Giaccone G, Kirkpatrick A et al. (1992) Epirubicin in malignant mesothelioma: A phase II study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 10:824-828
80. Metzger G, Massari C et al (1994) Spontaneous or imposed circadian changes in plasma concentration of 5-fluorouracil coadministered with folinic acid and oxaliplatin: relationship with mucosal toxicity in cancer patients. *Clin Pharmacol Ther* 56:190-201
81. Meyer HJ, Jähne J, Pichlmayr R (1994) Strategies in the surgical treatment of gastric carcinoma. *Ann Oncol [Suppl 3]* 5:33-36
82. Mezger J, Sauerbruch R et al. (1998) Phase II study with gemcitabine in gallbladder and biliary tract carcinomas. *Onkologie* 21:232-234
83. Miller BA, Gloeckler LA, Hankaiy WF et al. (1992) Cancer statistics review 1973-1989. US Department of Health and Human Services, Bethesda/MD
84. Möller Jensen O, Esteve J, Möller H, Renard H (1990) Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 26:1167-1256
85. MoorRY, Lenn NJ (1972) „A retinohypothalamic projection in the rat”. *J Comp Neurol* 146: 1-14
86. Mormont MC, Bleuzen P et al. (2000) Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin Cancer Res*
87. Mourmont MC, Boughattas NA et al (1989) Mechanisms of circadian rhythms in the toxicity and the efficacy of anticancer drugs: relevance for the development of new analogs
88. Muir C (1995) Cancer of unknown primary site. *Cancer* 75:353-6
89. Nissenblatt MJ (1981) The CUP syndrome (carcinoma unknown primary). *Cancer Treat Rev* 8:211-224
90. Nystrom Js, Weiner J, Heffelfinger-Juttner J et al. (1977) Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 4:53-58

Literaturverzeichnis

91. Oettle A, Pelzer U et al. (1999) Phase II trial of gemcitabine with 24-h infusion of 5-fluorouracil and folinic acid in patients with advanced pancreatic cancer. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 18:1132a
92. Panza N, Lombardi G, De Rosa M et al. (1987) High serum thyroglobulin levels, diagnostic indicator in patients with metastases from unknown primary sites. Cancer 60:2233-2236
93. Park SH, Cuoi EY, Chung M et al. (2005) Salvage chemotherapy with irinotecan and cisplatin in patients with metastatic gastric cancer failing both 5-fluorouracil and taxanes. Anticancer Drugs. 2005 Jul;16(6):621-5
94. Park,K, Choi I, Kim J et al. (2005) The efficacy of epirubicin, cisplatin, uracil/tegafur, and leucovorin in patients with advanced biliary tract carcinoma. Cancer. 2005 Jun 1;103(11):2338-43
95. Pasterz R, Savaraj N, Burgess M et al. (1985) Analysis of prognostic factors in patients with metastatic carcinoma of unknown primary (MCUP). Proc ASCO 4:151
96. Penberthy DR, Rich TA, Jones RS (2001) A pilot study of chronomodulated infusional 5-fluorouracil chemoradiation for pancreatic cancer. Ann Oncol May12(5):681-684
97. Perpoint B, Le Bousse-Kerdiles C et al (1995) In vitro chronopharmacologie of recombinant mouse IL-3, mouse GM-CSF and human G-CSF on murine myeloid progenitor cells. Exp Hematol 23:362-368
98. Piedbois P (1992) Advanced colorectal cancer meta-analysis project: modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer – evidence in terms of response rate. J Clin Oncol 10:896-903
99. Plautz JD, Kaneko M et al. Independent photoreceptive circadian clocks throughout Drosophila. Science 1997;278:1632-35
100. Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS et al. (1991) Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficiency in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 9:1967-72
101. Raghavan D, Gianoutsos P, Bishop J et al. (1990) Phase II trial of carboplatin in the management of malignant mesothelioma. J Clin Oncol 8:151-154
102. Raida M, Kliche KO et al. 2001

Literaturverzeichnis

103. Recchia F, Saggio G, Nuzzo A, Lalli A, Lullo LD, Cesla A, Rea S (2004) Multicentre phase II study of bifractionated CPT-11 with bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer pretreated with FOLFOX. *Br J Cancer* Oct18;91(8):1442-6
104. Rocha Lima CM, Green M, Miller L et al. (2004) Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 15;22(18):3776-83
105. Rocha Lima M, Sherman CA et al. (2001) Irinotecan/gemcitabine combination chemotherapy in pancreatic cancer. *Oncology* 15(3 Suppl 5):46-51
106. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR et al. (1993) Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer* 72:2089-97
107. Rodriguez-Lescure A, Carrato A et al. (1999) Phase I-II study of gemcitabine and weekly 48-h continuous infusion high-dose 5-fluorouracil in advanced exocrine pancreatic cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 18:1145a
108. Rothenberg ML, Moore MJ et al. (1996) A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 7:347-353
109. Ruffie R, Field R, Minkin S et al. (1989) Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 7:1157-1168
110. Sakata Y, Shimada Y et al. (1994) A late phase II study of CPT-11, irinotecan hydrochloride, in patients with advanced pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 21(7):1039-46
111. Saltz L, Cox J (2000) Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 343:905-14
112. Scheithauer W, Kornek G et al. (1995) Palliative chemotherapy versus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer: A randomised trial. *Second International Conference on Biology, Prevention and Treatment of GI Malignancy.* Köln, Germany p68
113. Schneider, B, Ganjoo K, Loehrer P et al. (2003) Phase II study of gemcitabine plus docetaxel in advanced pancreatic cancer: a Hoosier Oncology Group study. *Oncology* 2003;65(3):218-23

Literaturverzeichnis

114. Simpson D, Dunn C, Curran M, Goa KL (2003) "Oxaliplatin: a review of its use in combination therapy for advanced metastatic colorectal cancer.", *Drugs* 63(19):2127-56
115. Smaaland R, Abrahamsen JF et al (1992) DNA cell cycle distribution and glutathione (GSH) content according to circadian stage in bone marrow of cancer patients. *Br J Cancer* 66:39-45
116. Smaaland R, Laerum OD et al (1991) DNA synthesis in human bone marrow is circadian stage dependent. *Blood* 77:2603-11
117. Smaaland R, Lote K et al (1993) DNA synthesis and ploidy in non-Hodgkin's lymphomas demonstrate variation depending on circadian stage of cell sampling. *Cancer Res* 53:3129-38
118. Solheim OP, Saeter G, Finnanger AM (1992) High dose methotrexate in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura. A phase II study. *Br J Cancer* 65:956-960
119. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch (1998). Stuttgart
120. Stoll BA und Burch W (1968) Surface detection of circadian rhythm in 32p content of cancer of the breast. *Cancer* 21:193-196
121. Tahti E (1956) Studies of the effect of X-radiation on 24 hour variations in the mitotic activity in human malignant tumors. *Acta Pathol Microbiol Scand* 117:1-61
122. Takahashi JS, Murakami N et al. (1989) The avian pineal, a vertebrate model system of the circadian oscillator: cellular regulation of circadian rhythms by light, second messengers and macromolecular synthesis. *Rec Prog Horm Res* 45:279-352
123. Toribara NW, Sleisinger MH (1995) Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 332:861-867
124. Touitou Y, Levi F et al (1995) Circadian desynchronization of blood variables in patients with metastatic breast cancer. Role of prognostic factors. *J Cancer Res Clin Oncol* 121:181-88
125. Tsavaris N, Kosmas C, Papalambros E et al. (2005) Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: A phase II study *Invest New Drugs*. 2005 Aug;23(4):369-75
126. van de Gaast A, Verweij J, Planting AS et al. (1995) Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol* 13:1720-25

Literaturverzeichnis

127. van Delius S, Lersch C, Eckel F et al. (2005) Phase II trial of weekly 24-hour infusion of gemcitabine in patients with advanced gallbladder and biliary tract carcinoma. *BMC Cancer*. 2005 Jun 12;5(1):61
128. van Haarst J, Baas P, van Meerbeeck J et al. (2002) Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*. 2002 Feb 1;86(3):342-5
129. van Meerbeeck J, Debruyne C, Postmus PE et al. (1996) Sequential phase II studies with paclitaxel and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma. *Eur Res J* 9(suppl 23)400s,2513
130. Vitaterna MH, King DP et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, clock, essential for circadian behaviour. *Science* 1994;264:719-725
131. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. (1988) Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319:525-532
132. Vogelzang N, Rusthoven J, Paoletti P et al (2003) Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2636-44
133. Voutilainen A (1953) Über die 24-Stunden-Rhythmik der Mitosefrequenz in malignen Tumoren. *Acta Pathol Microbiol Scand [Suppl]*99:1-104
134. Wagner DJ, Verdonk HE et al. (1995) Phase II trial of CPT-11 in patients with advanced pancreatic cancer: An EORTC early clinical trials group study. *Ann Oncol* 1995;6:129-132
135. Wilke H, Preusser P et al. (1990) New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 17:61-70
136. Wood P, Hrushesky W (1996) Circadian rhythms and cancer chemotherapy. *Crit Rev Eukaryotic Gene Expression* 6:299-343
137. Yates DH, Corrin B et al. (1997) Malignant mesothelioma in South East England: Clinicopathological experience in 272 cases. *Thorax* 52:507-12
138. Zhang R, Lu Z, Liu T et al. (1993) Relationship between circadian-dependent toxicity of 5-fluorodeoxyuridine and circadian rhythms of pyrimidine enzymes : possible relevance to fluoropyrimidine chemotherapy. *Cancer Res* 53:2816-2822

Literaturverzeichnis

139. Zidar BL, Green S, Pierce HI (1988) A phase II evaluation of Cisplatin in unresectable diffuse malignant mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study. *Invest New Drugs* 6:223-226
140. Zimmermann NH, Menaker M (1979) The pineal gland: a pacemaker within the circadian system of the house sparrow. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:999-1003

NCI CTC Toxicity scale Version 2.0 (Auszug)

COMMON TOXICITY CRITERIA (NCI CTC)

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
BLOOD/BONE MARROW					
Bone marrow cellularity	normal for age	mildly hypocellular or 25% reduction from normal cellularity for age	moderately hypocellular or >25 - ≤ 50% reduction from normal cellularity for age or >2 but <4 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity	severely hypocellular or >50 - ≤ 75% reduction in cellularity for age or 4 - 6 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity	aplasia or >6 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity
Normal ranges: children (≤ 18 years) younger adults (19-59) older adults (≥ 60 years)	90% cellularity average 60-70% cellularity average 50% cellularity average				
Note: Grade Bone marrow cellularity only for changes related to treatment not disease.					
CD4 count	WNL	< LLN - 500/mm ³	200 - < 500/mm ³	50 - < 200/mm ³	< 50/mm ³
Haptoglobin	normal	decreased	-	absent	-
Hemoglobin (Hgb)	WNL	< LLN - 10.0 g/dl < LLN - 100 g/L < LLN - 6.2 mmol/L	8.0 - < 10.0 g/dl 80 - < 100 g/L 4.9 - < 6.2 mmol/L	6.5 - < 8.0 g/dl 65 - 80 g/L 4.0 - < 4.9 mmol/L	< 6.5 g/dl < 65 g/L < 4.0 mmol/L
Hemolysis (e.g., immune hemolytic anemia, drug-related hemolysis, other)	none	only laboratory evidence of hemolysis [e.g., direct antiglobulin test (DAT, Coombs') schistocytes]	evidence of red cell destruction and ≥ 2gm decrease in hemoglobin, no transfusion	requiring transfusion and/or medical intervention (e.g., steroids)	catastrophic consequences of hemolysis (e.g., renal failure, hypotension, bronchospasm, emergency splenectomy)
Also consider Haptoglobin, Hgb.					
Leukocytes (total WBC)	WNL	< LLN - 3.0 x 10 ⁹ /L < LLN - 3000/mm ³	≥2.0 - < 3.0 x 10 ⁹ /L ≥2000 - < 3000/mm ³	≥1.0 - < 2.0 x 10 ⁹ /L ≥1000 - < 2000/mm ³	< 1.0 x 10 ⁹ /L < 1000/mm ³
Lymphopenia	WNL	<LLN - 1.0 x 10 ⁹ /L <LLN - 1000/mm ³	≥0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	<0.5 x 10 ⁹ /L <500/mm ³	-
Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)	WNL	≥1.5 - <2.0 x 10 ⁹ /L ≥1500 - <2000/mm ³	≥1.0 - <1.5 x 10 ⁹ /L ≥1000 - <1500/mm ³	≥0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	< 0.5 x 10 ⁹ /L < 500/mm ³
Platelets	WNL	< LLN - <75.0 x 10 ⁹ /L < LLN - 75000/mm ³	≥50.0 - < 75.0 x 10 ⁹ /L ≥50000 - < 75000/mm ³	≥10.0 - < 50.0 x 10 ⁹ /L ≥10000 - < 50000/mm ³	< 10.0 x 10 ⁹ /L < 10000/mm ³
Transfusion: Platelets	none	-	-	yes	platelet transfusions and other measures required to improve platelet increment; platelet transfusion refractoriness associated with life-threatening bleeding. (e.g., HLA or cross matched platelet transfusions)
Also consider Platelets.					
Transfusion: pRBCs	none	-	-	Yes	-
Also consider Hemoglobin.					
Blood/Bone Marrow-Other (Specify,)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA)					
Conduction abnormality/ Atrioventricular	none	asymptomatic, not requiring treatment (e.g., Mobitz type I second-degree AV block,	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment (e.g., Mobitz type II second-	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF,

Anhang I

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
heart block		Wenckebach)		degree AV block, third-degree AV block)	hypotension, syncope, shock)
Nodal/junctional arrhythmia/dysrhythmia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Palpitations	none	present	-	-	-
Note: Grade palpitations only in the absence of a documented arrhythmia.					
Prolonged QTc interval (QTc > 0.48 seconds)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Sinus bradycardia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Sinus tachycardia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment of underlying cause	-
Supraventricular arrhythmias (SVT/atrial fibrillation/flutter)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Syncope (fainting) is graded in the NEUROLOGY category.					
Vasovagal episode	none	-	present without loss of consciousness	present with loss of consciousness	-
Ventricular arrhythmia (PVCs/bigeminy/trigeminy/ventricular tachycardia)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Cardiovascular/Arrhythmia-Other (Specify, _____)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic, and requiring treatment of underlying cause	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
CARDIOVASCULAR (GENERAL)					
Acute vascular leak syndrome	absent	-	symptomatic, but not requiring fluid support	respiratory compromise or requiring fluids	life-threatening; requiring pressor support and/or ventilatory support
Cardiac-ischemia/infarction	none	non-specific T-wave flattening or changes	asymptomatic, ST- and T-wave changes suggesting ischemia	angina without evidence of infarction	acute myocardial infarction
Cardiac left ventricular function	normal	asymptomatic decline of resting ejection fraction of $\geq 10\%$ but $< 20\%$ of baseline value; shortening fraction $\geq 24\%$ but $< 30\%$	asymptomatic but resting ejection fraction below LLN for laboratory or decline of resting ejection fraction $\geq 20\%$ of baseline value; $< 24\%$ shortening fraction	CHF responsive to treatment	severe or refractory CHF or requiring intubation
CNS cerebrovascular ischemia is graded in the NEUROLOGY category.					
Cardiac troponin I (cTnI)	normal	-	-	levels consistent with unstable angina as defined by the manufacturer	levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer
Cardiac troponin T (cTnT)	normal	$\geq 0.03 - < 0.05$ ng/ml	$\geq 0.05 - < 0.1$ ng/ml	$\geq 0.1 - < 0.2$ ng/ml	≥ 0.2 ng/ml
Edema	none	asymptomatic, not requiring therapy	symptomatic, requiring therapy	symptomatic edema limiting function and unresponsive to therapy or requiring drug discontinuation	anasarca (severe generalized edema)
Hypertension	none	asymptomatic, transient increase by >20 mmHg (diastolic) or to $> 150/100^*$ if previously WNL; not requiring treatment	recurrent or persistent or symptomatic increase by > 20 mmHg (diastolic) or to $> 150/100^*$ if previously WNL; not requiring treatment	requiring therapy or more intensive therapy than previously	hypertensive crisis

Anhang I

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
<i>*Note: For pediatric patients, use age and sex appropriate normal values > 95th percentile ULN.</i>					
Hypotension	none	changes, but not requiring therapy (including transient orthostatic hypotension)	requiring brief fluid replacement or other therapy but not hospitalization; no physiologic consequences	requiring therapy and sustained medical attention, but resolves without persisting physiologic consequences	shock (associated with acidemia and impairing vital organ function due to tissue hypoperfusion)
Also consider Syncope (fainting). Note: Angina or MI is graded as Cardiac- ischemia/infarction in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category. <i>For pediatric patients, systolic BP 65 mmHg or less in infants up to 1 year old and 70 mmHg or less in children older than 1 year of age, use two successive or three measurements in 24 hours.</i>					
Myocarditis	none	-	-	CHF responsive to treatment	severe or refractory CHF
Operative injury of vein/artery	none	primary suture repair for injury, but not requiring transfusion	primary suture repair for injury, requiring transfusion	vascular occlusion requiring surgery or bypass for injury	myocardial infarction; resection of organ (e.g., bowel, limb)
Pericardial effusion/ pericarditis	none	asymptomatic effusion, not requiring treatment	pericarditis (rub, ECG changes, and/or chest pain)	physiologic consequences resulting from symptoms	tamponade (drainage or pericardial window required)
Peripheral arterial ischemia	none	-	brief episode of ischemia managed non-surgically and without permanent deficit	requiring surgical intervention	life-threatening or with permanent functional deficit (e.g., amputation)
Phlebitis (superficial)	none	-	present	-	-
Note: Injection site reaction is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category. Thrombosis/embolism is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
Syncope (fainting) is graded in the NEUROLOGY category.					
Thrombosis/em bolism	none	-	deep vein thrombosis, not requiring anticoagulant	deep vein thrombosis, requiring anticoagulant therapy	embolic event including pulmonary embolism
Vein/artery operative injury is graded as Operative injury of vein/artery in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
Visceral arterial ischemia (non-myocardial)	none	-	brief episode of ischemia managed non-surgically and without permanent deficit	requiring surgical intervention	life-threatening or with permanent functional deficit (e.g., resection of ileum)
Cardiovascular/ General-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
CONSTITUTIONAL SYMPTOMS					
Fatigue (lethargy, malaise, asthenia)	none	increased fatigue over baseline, but not altering normal activities	moderate (e.g., decrease in performance status by 1 ECOG level <u>or</u> 20% Karnofsky or <i>Lansky</i>) <u>or</u> causing difficulty performing some activities	severe (e.g., decrease in performance status by ≥ 2 ECOG levels <u>or</u> 40% Karnofsky or <i>Lansky</i>) <u>or</u> loss of ability to perform some activities	bedridden or disabling
Note: See Appendix III for performance status scales.					
Fever (in the absence of neutropenia, where neutropenia is defined as AGC $< 1.0 \times 10^9/L$)	none	38.0 - 39.0°C (100.4 - 102.2°F)	39.1 - 40.0°C (102.3 - 104.0°F)	$> 40.0^\circ\text{C}$ ($>104.0^\circ\text{F}$) for $< 24\text{hrs}$	$> 40.0^\circ\text{C}$ ($>104.0^\circ\text{F}$) for $> 24\text{hrs}$
Also consider Allergic reaction/hypersensitivity. Note: The temperature measurements listed above are oral or tympanic. Hot flashes/flushes are graded in the ENDOCRINE category.					
Rigors, chills	none	mild, requiring symptomatic treatment (e.g., blanket) or non-narcotic medication	severe and/or prolonged, requiring narcotic medication	not responsive to narcotic medication	-
Sweating (diaphoresis)	normal	mild and occasional	frequent or drenching	-	-
Weight gain	$< 5\%$	5 - $<10\%$	10 - $<20\%$	$\geq 20\%$	-
Also consider Ascites, Edema, Pleural effusion.					
Weight loss	$< 5\%$	5 - $<10\%$	10 - $<20\%$	$\geq 20\%$	-
Also consider Vomiting, Dehydration, Diarrhea.					
Constitutional Symptoms- Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
GASTROINTESTINAL					

Anhang I

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Amylase is graded in the METABOLIC/LABORATORY category.					
Anorexia	none	loss of appetite	oral intake significantly decreased	requiring IV fluids	requiring feeding tube or parenteral nutrition
Ascites (non-malignant)	none	asymptomatic	symptomatic, requiring diuretics	symptomatic, requiring therapeutic paracentesis	life-threatening physiologic consequences
Colitis	none	-	abdominal pain with mucus and/or blood in stool	abdominal pain, fever, change in bowel habits with ileus or peritoneal signs, and radiographic or biopsy documentation	perforation or requiring surgery or toxic megacolon
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Melena/GI bleeding, Rectal bleeding/hematochezia, Hypotension.					
Constipation	none	requiring stool softener or dietary modification	requiring laxatives	obstipation requiring manual evacuation or enema	obstruction or toxic megacolon
Dehydration	none	dry mucous membranes and/or diminished skin turgor	requiring IV fluid replacement (brief)	requiring IV fluid replacement (sustained)	physiologic consequences requiring intensive care; hemodynamic collapse
Also consider Hypotension, Diarrhea, Vomiting, Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis).					
Diarrhea Patients without colostomy:	none	increase of < 4 stools/day over pre-treatment	increase of 4-6 stools/day, or nocturnal stools	increase of ≥7 stools/day or incontinence; or need for parenteral support for dehydration	physiologic consequences requiring intensive care; or hemodynamic collapse
Patients with a colostomy:	none	mild increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment	moderate increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment, but not interfering with normal activity	severe increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment, interfering with normal activity	physiologic consequences, requiring intensive care; or hemodynamic collapse
Duodenal ulcer (requires radiographic or endoscopic documentation)	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization	perforation or bleeding, requiring emergency surgery
Dyspepsia/heart burn	none	mild	moderate	severe	-
Dysphagia, esophagitis, odynophagia (painful swallowing)	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly pureed, soft, or liquid diet	dysphagia, requiring IV hydration	complete obstruction (cannot swallow saliva) requiring enteral or parenteral nutritional support, or perforation
Note: If toxicity is radiation-related, grade either under Dysphagia- esophageal related to radiation or Dysphagia- pharyngeal related to radiation.					
Fistula-esophageal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula-intestinal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula-pharyngeal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula-rectal/anal	none	-	-	present	requiring surgery
Flatulence	none	mild	moderate	-	-
Gastric ulcer (requires radiographic or endoscopic documentation)	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	bleeding without perforation, uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization or surgery	perforation or bleeding, requiring emergency surgery
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia.					
Gastritis	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization or surgery	life-threatening bleeding, requiring emergency surgery
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia.					
Hematemesis is graded in the HEMORRHAGE category.					
Hematochezia is graded in the HEMORRHAGE category as Rectal bleeding/hematochezia.					
Ileus (or neuroconstipation)	none	-	intermittent, not requiring intervention	requiring non-surgical intervention	requiring surgery
Mouth dryness	normal	mild	moderate	-	-
Mucositis					
Note: Mucositis <u>not due to radiation</u> is graded in the GASTROINTESTINAL category for specific sites: Colitis, Esophagitis, Gastritis, Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis), and Typhlitis; or the RENAL/GENITOURINARY category for Vaginitis. Radiation-related mucositis is graded as Mucositis due to radiation.					
Nausea	none	able to eat	oral intake significantly decreased	no significant intake, requiring IV fluids	-

Anhang I

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Pancreatitis	none	-	-	abdominal pain with pancreatic enzyme elevation	complicated by shock (acute circulatory failure)
<p>Also consider Hypotension. Note: Asymptomatic amylase and Amylase are graded in the METABOLIC/LABORATORY category. Pharyngitis is graded in the GASTROINTESTINAL category as Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis).</p>					
Proctitis	none	increased stool frequency, occasional blood-streaked stools, or rectal discomfort (including hemorrhoids), not requiring medication	increased stool frequency, bleeding, mucus discharge, or rectal discomfort requiring medication; anal fissure	increased stool frequency/diarrhea, requiring parenteral support; rectal bleeding, requiring transfusion; or persistent mucus discharge, necessitating pads	perforation, bleeding or necrosis or other life-threatening complication requiring surgical intervention (e.g., colostomy)
<p>Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, and Pain due to radiation. Note: Fistula is graded separately as Fistula- rectal/anal. Proctitis occurring more than 90 days after the start of radiation therapy is graded in the RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme. (See Appendix IV)</p>					
Salivary gland changes	none	slightly thickened saliva/may have slightly altered taste (e.g., metallic); additional fluids may be required	thick, ropy, sticky saliva; markedly altered taste; alteration in diet required	-	acute salivary gland necrosis
Sense of smell	normal	slightly altered	markedly altered	-	-
Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis)	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions	painful erythema, edema, or ulcers, but can eat or swallow	painful erythema, edema, or ulcers requiring IV hydration	severe ulceration or requires parenteral or enteral nutritional support or prophylactic intubation
<p>Note: Radiation-related mucositis is graded as Mucositis due to radiation.</p>					
Taste disturbance (dysgeusia)	normal	slightly altered	markedly altered	-	-
Typhlitis (inflammation of the cecum)	none	-	-	abdominal pain, diarrhea, fever, or radiographic documentation	perforation, bleeding or necrosis or other life-threatening complication requiring surgical intervention (e.g., colostomy)
<p>Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hypotension, Febrile/neutropenia.</p>					
Vomiting	none	1 episode in 24 hours over pretreatment	2-5 episodes in 24 hours over pretreatment	≥6 episodes in 24 hours over pretreatment; or need for IV fluids	Requiring parenteral nutrition; or physiologic consequences requiring intensive care; hemodynamic collapse
<p>Also consider Dehydration.</p>					
<p>Weight gain is graded in the CONSTITUTIONAL SYMPTOMS category. Weight loss is graded in the CONSTITUTIONAL SYMPTOMS category.</p>					
Gastrointestinal -Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
HEPATIC					
Alkaline phosphatase	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Bilirubin	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
GGT (γ - Glutamyl transpeptidase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Hepatic enlargement	absent	-	-	present	-
<p>Note: Grade Hepatic enlargement only for changes related to VOD or other treatment related toxicity.</p>					
Hypoalbuminemia	WNL	<LLN - 3 g/dl	≥2 - <3 g/dl	<2 g/dl	-
Liver dysfunction/failure (clinical)	normal	-	-	asterixis	encephalopathy or coma
<p>Note: Documented viral hepatitis is graded in the INFECTION category.</p>					
Portal vein flow	normal	-	decreased portal vein flow	reversal/retrograde portal vein flow	-
SGOT (AST) (serum glutamic	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN

Anhang I

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
oxaloacetic transaminase)					
SGPT (ALT) (serum glutamic pyruvic transaminase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Hepatic-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
INFECTION/FEBRILE NEUTROPENIA					
Catheter-related infection	none	mild, no active treatment	moderate, localized infection, requiring local or oral treatment	severe, systemic infection, requiring IV antibiotic or antifungal treatment or hospitalization	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Febrile neutropenia (fever of unknown origin without clinically or microbiologically documented infection) (ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L, fever ≥38.5°C) Note: Hypothermia instead of fever may be associated with neutropenia and is graded here.	none	-	-	Present	Life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Infection (documented clinically or microbiologically) with grade 3 or 4 neutropenia (ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L) Note: Hypothermia instead of fever may be associated with neutropenia and is graded here. In the absence of documented infection with grade 3 or 4 neutropenia, grade as Febrile neutropenia.	none	-	-	present	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Infection with unknown ANC Note: This toxicity criterion is used in the rare case when ANC is unknown.	none	-	-	present	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Infection without neutropenia	none	mild, no active treatment	moderate, localized infection, requiring local or oral treatment	severe, systemic infection, requiring IV antibiotic or antifungal treatment, or hospitalization	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Infection/Febrile Neutropenia-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
Wound-infectious is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
LYMPHATICS					
Lymphatics	normal	mild lymphedema	moderate lymphedema requiring compression; lymphocyst	severe lymphedema limiting function; lymphocyst requiring surgery	severe lymphedema limiting function with ulceration
Lymphatics-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
METABOLIC/LABORATORY					
Acidosis (metabolic or respiratory)	normal	pH < normal, but ≥7.3	-	pH < 7.3	pH < 7.3 with life-threatening physiologic consequences
Alkalosis (metabolic or respiratory)	normal	pH > normal, but ≤7.5	-	pH > 7.5	pH > 7.5 with life-threatening physiologic consequences
Amylase	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 2.0 x ULN	> 2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN
Bicarbonate	WNL	< LLN - 16 mEq/dl	11 - 15 mEq/dl	8 - 10 mEq/dl	< 8 mEq/dl

Anhang I

		Grade			
Toxicity	0	1	2	3	4
CPK (creatine phosphokinase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5 x ULN	> 5 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Hypercalcemia	WNL	> ULN - 11.5 mg/dl > ULN - 2.9 mmol/L	>11.5 - 12.5 mg/dl > 2.9 - 3.1 mmol/L	>12.5 - 13.5 mg/dl > 3.1 - 3.4 mmol/L	> 13.5 mg/dl > 3.4 mmol/L
Hypercholesterolemia	WNL	> ULN - 300 mg/dl > ULN - 7.75 mmol/L	> 300 - 400 mg/dl > 7.75 - 10.34 mmol/L	> 400 - 500 mg/dl >10.34 - 12.92 mmol/L	> 500 mg/dl > 12.92 mmol/L
Hyperglycemia	WNL	> ULN - 160 mg/dl > ULN - 8.9 mmol/L	> 160 - 250 mg/dl > 8.9 - 13.9 mmol/L	> 250 - 500 mg/dl > 13.9 - 27.8 mmol/L	> 500 mg/dl > 27.8 mmol/L or ketoacidosis
Hyperkalemia	WNL	> ULN - 5.5 mmol/L	> 5.5 - 6.0 mmol/L	> 6.0 - 7.0 mmol/L	> 7.0 mmol/L
Hypermagnesemia	WNL	> ULN - 3.0 mg/dl > ULN - 1.23 mmol/L	-	> 3.0 - 8.0 mg/dl > 1.23 - 3.30 mmol/L	> 8.0 mg/dl > 3.30 mmol/L
Hypernatremia	WNL	> ULN - 150 mmol/L	>150 - 155 mmol/L	>155 - 160 mmol/L	>160 mmol/L
Hypertriglyceridemia	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Hyperuricemia	WNL	> ULN - ≤ 10 mg/dl ≤ 0.59 mmol/L without physiologic consequences	-	> ULN - ≤ 10 mg/dl ≤ 0.59 mmol/L with physiologic consequences	> 10 mg/dl > 0.59 mmol/L
Also consider Tumor lysis syndrome, Renal failure, Creatinine, Potassium.					
Hypocalcemia	WNL	<LLN - 8.0 mg/dl <LLN - 2.0 mmol/L	7.0 - < 8.0 mg/dl 1.75 - < 2.0 mmol/L	6.0 - < 7.0 mg/dl 1.5 - < 1.75 mmol/L	<6.0 mg/dl < 1.5 mmol/L
Hypoglycemia	WNL	<LLN - 55 mg/dl <LLN - 3.0 mmol/L	40 - < 55 mg/dl 2.2 - < 3.0 mmol/L	30 - < 40 mg/dl 1.7 - < 2.2 mmol/L	< 30 mg/dl < 1.7 mmol/L
Hypokalemia	WNL	<LLN - 3.0 mmol/L	-	2.5 - <3.0 mmol/L	<2.5 mmol/L
Hypomagnesemia	WNL	<LLN - 1.2 mg/dl <LLN - 0.5 mmol/L	0.9 - <1.2 mg/dl 0.4 - < 0.5 mmol/L	0.7 - < 0.9 mg/dl 0.3 - < 0.4 mmol/L	< 0.7 mg/dl < 0.3 mmol/L
Hyponatremia	WNL	<LLN - 130 mmol/L	-	120 - <130 mmol/L	<120 mmol/L
Hypophosphatemia	WNL	<LLN - 2.5 mg/dl <LLN - 0.8 mmol/L	≥2.0 - <2.5 mg/dl ≥0.6 - <0.8 mmol/L	≥1.0 - <2.0 mg/dl ≥0.3 - <0.6 mmol/L	< 1.0 mg/dl <0.3 mmol/L
Hypothyroidism is graded in the ENDOCRINE category.					
Lipase	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 2.0 x ULN	> 2.0 - 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN
Metabolic/Laboratory-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
NEUROLOGY					
Aphasia, receptive and/or expressive, is graded under Speech impairment in the NEUROLOGY category.					
Arachnoiditis/meningismus/radiculitis	absent	mild pain not interfering with function	moderate pain interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain interfering with activities of daily living	unable to function or perform activities of daily living; bedridden; paraplegia
Also consider Headache, Vomiting, Fever.					
Ataxia (incoordination)	normal	asymptomatic but abnormal on physical exam, and not interfering with function	mild symptoms interfering with function, but not interfering with activities of daily living	moderate symptoms interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
CNS cerebrovascular ischemia	none	-	-	transient ischemic event or attack (TIA)	permanent event (e.g., cerebral vascular accident)
CNS hemorrhage/bleeding is graded in the HEMORRHAGE category.					
Confusion	normal	confusion or disorientation or attention deficit of brief duration; resolves spontaneously with no sequelae	confusion or disorientation or attention deficit interfering with function, but not interfering with activities of daily living	confusion or delirium interfering with activities of daily living	harmful to others or self; requiring hospitalization
Cranial neuropathy is graded in the NEUROLOGY category as Neuropathy-cranial.					
Delusions	normal	-	-	present	toxic psychosis
Depressed level of consciousness	normal	somnolence or sedation not interfering with function	somnolence or sedation interfering with function, but not interfering with activities of daily living	obtundation or stupor; difficult to arouse; interfering with activities of daily living	coma
Note: Syncope (fainting) is graded in the NEUROLOGY category.					
Dizziness/light-headedness	none	not interfering with function	interfering with function, but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Dysphasia, receptive and/or expressive, is graded under Speech impairment in the NEUROLOGY category.					
Extrapyramidal/involuntary movement/restlessness	none	mild involuntary movements not interfering with function	moderate involuntary movements interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe involuntary movements or torticollis interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Hallucinations	normal	-	-	present	toxic psychosis
Headache is graded in the PAIN category.					

Anhang I

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Insomnia	normal	occasional difficulty sleeping not interfering with function	difficulty sleeping interfering with function, but not interfering with activities of daily living	frequent difficulty sleeping, interfering with activities of daily living	-
Note: This toxicity is graded when insomnia is related to treatment. If pain or other symptoms interfere with sleep do NOT grade as insomnia.					
Memory loss	normal	memory loss not interfering with function	memory loss interfering with function, but not interfering with activities of daily living	memory loss interfering with activities of daily living	amnesia
Mood alteration-anxiety agitation	normal	mild mood alteration not interfering with function	moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe mood alteration interfering with activities of daily living	suicidal ideation or danger to self
Mood alteration-depression	normal	mild mood alteration not interfering with function	moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe mood alteration interfering with activities of daily living	suicidal ideation or danger to self
Mood alteration-euphoria	normal	mild mood alteration not interfering with function	moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe mood alteration interfering with activities of daily living	danger to self
Neuropathic pain is graded in the PAIN category.					
Neuropathy-cranial	absent	-	present, not interfering with activities of daily living	present, interfering with activities of daily living	life-threatening, disabling
Neuropathy-motor	normal	subjective weakness but no objective findings	mild objective weakness interfering with function, but not interfering with activities of daily living	objective weakness interfering with activities of daily living	paralysis
Neuropathy-sensory	normal	loss of deep tendon reflexes or paresthesia (including tingling) but not interfering with function	objective sensory loss or paresthesia (including tingling), interfering with function, but not interfering with activities of daily living	sensory loss or paresthesia interfering with activities of daily living	permanent sensory loss that interferes with function
Nystagmus	absent	present	-	-	-
Also consider Vision-double vision.					
Personality/behavioral	normal	change, but not disruptive to patient or family	disruptive to patient or family	disruptive to patient and family; requiring mental health intervention	harmful to others or self; requiring hospitalization
Pyramidal tract dysfunction (e.g., ↑ tone, hyperreflexia, positive Babinski, ↓ fine motor coordination)	normal	asymptomatic with abnormality on physical examination	symptomatic or interfering with function but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	bedridden or disabling; paralysis
Seizure(s)	none	-	seizure(s) self-limited and consciousness is preserved	seizure(s) in which consciousness is altered	seizures of any type which are prolonged, repetitive, or difficult to control (e.g., status epilepticus, intractable epilepsy)
Speech impairment (e.g., dysphasia or aphasia)	normal	-	awareness of receptive or expressive dysphasia, not impairing ability to communicate	receptive or expressive dysphasia, impairing ability to communicate	inability to communicate
Syncope (fainting)	absent	-	-	present	-
Also consider CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA), Vasovagal episode, CNS cerebrovascular ischemia.					
Tremor	none	mild and brief or intermittent but not interfering with function	moderate tremor interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe tremor interfering with activities of daily living	-
Vertigo	none	not interfering with function	interfering with function, but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Neurology-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
PAIN					
Abdominal pain or cramping	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities	disabling

Anhang I

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
			with activities of daily living	of daily living	
Arthralgia (joint pain)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Arthritis (joint pain with clinical signs of inflammation) is graded in the MUSCULOSKELETAL category.					
Bone pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Chest pain (non-cardiac and non-pleuritic)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Dysmenorrhea	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Dyspareunia	none	mild pain not interfering with function	moderate pain interfering with sexual activity	severe pain preventing sexual activity	-
Dysuria is graded in the RENAL/GENITOURINARY category.					
Earache (otalgia)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Headache	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Hepatic pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Myalgia (muscle pain)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Neuropathic pain (e.g., jaw pain, neurologic pain, phantom limb pain, post-infectious neuralgia, or painful neuropathies)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Pelvic pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Pleuritic pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Rectal or perirectal pain (proctalgia)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Tumor pain (onset or exacerbation of tumor pain due to treatment)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Tumor flair is graded in the SYNDROME category.					
Pain-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	disabling
SYNDROMES (not included in previous categories)					
Acute vascular leak syndrome is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) is graded in the PULMONARY category.					

Anhang I

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Autoimmune reactions are graded in the ALLERGY/IMMUNOLOGY category.					
DIC (disseminated intravascular coagulation) is graded in the COAGULATION category.					
Fanconi's syndrome is graded as Urinary electrolyte wasting in the RENAL/GENITOURINARY category.					
Renal tubular acidosis is graded as Urinary electrolyte wasting in the RENAL/GENITOURINARY category.					
Stevens-Johnson syndrome (erythema multiforme) is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone) is graded in the ENDOCRINE category.					
Thrombotic microangiopathy (e.g., thrombotic thrombocytopenic purpura/TTP or hemolytic uremic syndrom/HUS) is graded in the COAGULATION category.					
Tumor flare	none	mild pain not interfering with function	moderate pain; pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain; pain or analgesics interfering with function and interfering with activities of daily living	Disabling
Also consider Hypercalcemia. Note: Tumor flare is characterized by a constellation of symptoms and signs in direct relation to initiation of therapy (e.g., anti-estrogens/androgens or additional hormones). The symptoms/signs include tumor pain, inflammation of visible tumor, hypercalcemia, diffuse bone pain, and other electrolyte disturbances.					
Tumor lysis syndrome	absent	-	-	present	-
Also consider Hyperkalemia, Creatinine.					
Urinary electrolyte wasting (e.g., Fanconi's syndrome, renal tubular acidosis) is graded under the RENAL/GENITOURINARY category.					
Syndromes-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling

Charakterisierung der Wirksubstanzen

Fluorouracil (5-FU)

5-Fluorouracil ist als ein Pyrimidinantagonist ein Antimetabolit. Es wird durch verschiedene Phosphorylasen und Kinasen zu 5-Fluordeoxyuridinmonophosphat (5-FdUMP), 5-Fluordeoxyuridintriphosphat (5-FdUTP) und 5-Fluoruridintriphosphat (5-FUTP) aktiviert und hemmt die Thymidylatsynthase. Seine Wirkung kann durch den Zusatz von Folinsäure (FA) moduliert werden. Innerhalb von 12 Stunden nach Applikation wird es nahezu vollständig hepatisch katabolisiert, wobei dem Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) eine schrittmachende Bedeutung zukommt. Die Metaboliten (Dihydrofluorouracil, 5-Fluoreidopropionsäure, Fluor- β -Alanin) werden überwiegend renal eliminiert. Wie bereits erwähnt, ist die Aktivität des Enzyms DPD und damit die Plasmahalbwertszeit tageszeitlichen Schwankungen unterworfen. Außerdem ist die Clearance bei Frauen, im höheren Lebensalter und bei gesteigerter Dosierung reduziert. 5-Fluorouracil hat ein sehr breites Anwendungsspektrum. Neben der Palliativtherapie für das kolorektale Karzinom wird es ebenso bei Magen-, Pankreas-, Mamma-, Leber- und gynäkologischen Karzinomen eingesetzt. Außerdem ist 5-Fluorouracil für die adjuvanten und neoadjuvanten Therapien bei Mamma-, Kolon- und Rektumkarzinomen sowie innerhalb von Studien auch bei anderen Malignomen geeignet. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Diarrhoe, Blutungen und Ulzerationen der Magen- und Darmschleimhaut, Alopezie, Übelkeit/Erbrechen, pectanginöse Beschwerden, zum Teil mit EKG-Veränderungen, akutes Koronarsyndrom, Rhythmusstörungen, Hämatoxizität sowie das Hand-Fuß-Syndrom, eine schmerzhaft Erythrodermie der Handflächen und Fußsohlen. Die Hemmung der Thymidylatsynthase ist bei einer kontinuierlichen Infusion von 5-Fluorouracil im Vergleich zur Bolusgabe ausgeprägter, was die Wirksamkeit von Dauerinfusionsprotokollen nach Resistenzentwicklung unter einer Bolustherapie erklärt.

Folinsäure (5-Formyltetrahydrofolsäure)

Folinsäure verstärkt die Wirkung von 5-Fluorouracil durch eine Stabilisierung der Hemmung der Thymidylatsynthase. Es entsteht ein Komplex aus 5-Fluorodeoxyuridinmonophosphat, 5,10-Methylenetetrahydrofolsäure, einem Metaboliten der Folinsäure, und dem Enzym. Insbesondere die Schleimhauttoxizität von 5-Fluorouracil erhöht sich durch die Wirkungsmodulation mit Folinsäure. Bei der simultanen Applikation von Kalziumfolinat und 5-Fluorouracil über einen intravenösen Port ist zu beachten, daß es bei einer Vermischung beider Substanzen zu einer Ausfällungsreaktion kommt, was die Nutzung spezieller Zweikammersysteme notwendig macht, wohingegen bei der Verwendung von Natriumfolinat pharmakologische Interaktionen nicht beobachtet werden, also herkömmliche Portsysteme ausreichend sind.

Oxaliplatin (L-OHP)

Oxaliplatin ist ein Diaminocyclohexan-Platin-Derivat (Trans-L-1-Diaminocyclohexan-Oxalato-Platin II). Oxaliplatin bindet rasch innerhalb von circa 15 Minuten an die DNS. Dadurch kommt es zur Bildung stabiler sogenannter DNS-Crosslinks, DNS-Oxaliplatin-Addukten, welche nicht von DNS-Mismatch-Reparatur-Komplexen identifiziert werden können, wie dies beispielsweise bei DNS-Cisplatin-Komplexen der Fall ist. Replikation und Transkription werden damit effektiv gehemmt. Charakterisiert ist Oxaliplatin durch eine ausgeprägte, kumulative und dosislimitierende Neurotoxizität, häufig schon kurz im Anschluß an die erste Applikation als eine, zunächst meist reversible periphere Neuropathie beginnend. Parästhesien, Kälteempfindungen und Dysästhesien in Larynx und Pharynx mit Schluck- und Atembeschwerden sind häufig. Die Beschwerden können bis zu 6 Monate und länger nach Therapieende fortbestehen, sind aber nur selten irreversibel. Übelkeit und Erbrechen sind weniger häufig, ebenso wie Diarrhoe oder Schleimhauttoxizität, können aber in einer Kombination mit 5-Fluorouracil bedeutungsvoll und dosislimitierend werden. Verglichen mit Cisplatin besitzt Oxaliplatin keine ausgesprochene Nephrotoxizität und auf eine Hydratation kann somit verzichtet werden. Hauptindikation für Oxaliplatin ist das fortgeschrittene kolorektale Karzinom, aber zunehmend auch andere gastrointestinale Tumoren, wie das Magen- sowie das

Anhang II

Pankreaskarzinom, wenngleich die Substanz für eine Reihe dieser Indikationen in Deutschland noch nicht zugelassen ist.

Irinotecan (CPT-11)

Irinotecan ist ein Topoisomerase-I-Hemmer. In vivo wird Irinotecan durch die Carboxylesterase zu einem 100fach aktiveren Metaboliten (7-Äthyl-10-hydroxycamptothecin) umgewandelt, ist damit ein Prodrug. Über Einzelstrangbrüche, welche durch die Hemmung der Topoisomerase-I induziert werden, wird die DNS- und RNS-Synthese inhibiert, letztlich wird die Apoptose eingeleitet. Dieser Prozess findet besonders an aktivierten Genabschnitten statt. Die natürliche Funktion der Topoisomerasen ist die Entfaltung der supercoiled DNS zur Reduplikation, Transkription und Reparatur. S-Phase-Zellen sind bis zu 1000mal empfindlicher als Zellen in der G₁- oder G₂-Phase. Die Pharmokinetik kann interindividuell ausgeprägten Schwankungen unterliegen. Irinotecan wird größtenteils biliär und renal eliminiert. Die dosislimitierenden Toxizitäten sind Diarrhoe und Hämatotoxizität, nicht selten verbunden mit einem außerordentlichen Krankheitsgefühl. Die Diarrhoen gehen teilweise mit abdominellen Krämpfen, gastrointestinaler Hyperperistaltik und Plethorasymptomatik einher. Zur wirkungsvollen Therapie eignet sich hier Loperamid. In vitro hemmt Irinotecan die Acetylcholinesterase, Atropin als Antidot ist dementsprechend sinnvoll und bei einer Reihe von schweren Begleiteffekten wirksam. Transitorische Erhöhungen der Transaminasen und Alopezie sind typisch. Irinotecan ist zur Therapie von mit 5-Fluorouracil vortherapierten, fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen indiziert, das Anwendungsspektrum kann aber auch auf kleinzellige und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome, Magenkarzinome, Pankreaskarzinome oder Gallenwegskarzinome erweitert werden.

Gemcitabine

Gemcitabine (2',2'-Difluordeoxycytidin) ist ein Pyrimidinnucleosidanalogue und wirkt vorzugsweise zellzyklusphasenspezifisch in der S-Phase und blockiert den G₁/S-Übergang.

Anhang II

Gemcitabine ist ein Prodrug und wird intrazellulär durch Umwandlung zum 5'-Diphosphat und 5'-Triphosphat mit Hilfe von Nucleotidkinasen aktiviert. Die DNS-Kettenverlängerung wird terminiert, DNS-Polymerasen werden inhibiert und Ribonukleotidreduktasen werden gehemmt, damit wird die Apoptose induziert. Die zytostatische Wirkung ist von der intrazellulären Akkumulation der Metaboliten und damit von der Plasmakonzentration des Gemcitabins abhängig. Indikationen sind das Pankreaskarzinom, kleinzellige und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome, Mammakarzinome u.v.m.. Myelosuppression (insbesondere Thrombozytopenie) und Haut- und Schleimhauttoxizität sind dosislimitierend. Charakteristisch ist das „flu-like“-Syndrom mit Gliederschmerzen, Myalgien und Kopfschmerzen sowie eine Neigung zu peripheren Ödemen. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sind insgesamt selten.

Lebenslauf

Konstantin Kubsch

Am Stublacher Wege 11

07552 Gera-Langenberg

Tel.: 01724294463

geboren am 12.05.1974 in Jena

verheiratet

Schulische Ausbildung

01.09.1980 bis 31.08.1990

Polytechnische Oberschule Friedrich Schiller in Eisenberg

01.09.1990 bis 25.06.1992

Staatliches Gymnasium Eisenberg, Erlangung der
allgemeinen Hochschulreife

Studium

September 1992 bis Mai 1999

Medizinstudium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

07.09.1994

Ärztliche Vorprüfung

Lebenslauf

29.08.1995	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
30.03.1998	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17.05.1999	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ausbildung und berufliche Tätigkeit

01.06.1999 bis 30.11.2000	Arzt im Praktikum, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Klinikum der FSU Jena
01.12.2000	Approbation als Arzt
01.12.2000 bis 31.03.2003	Assistenzarzt, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I (Gastroenterologie und Infektologie), Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II (Hämatologie, Onkologie und Endokrinologie), Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Pulmonologie und Angiologie), Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
01.04.2003 bis 30.09.2003	Assistenzarzt, Chirurgische Praxisklinik Dr. med. P. Zollmann, Jena
01.10.2003 bis 31.03.2004	Assistenzarzt, Praxis für Kinder- und Jugendheilkunde Dr. med. M. Bölich, Jena

Lebenslauf

01.04.2004 bis 30.09.2005 Assistenzarzt, Praxis für Allgemeinmedizin MR Dr. med. J.
Kubsch, Silbitz

07.12.2005 Anerkennung als Facharzt für Allgemeinmedizin

18.01.2006 Niederlassung als Facharzt für Allgemeinmedizin

Gera, d. 11.07.2006

.....
Konstantin Kubsch

Danksagung

Danksagung

Für die Bereitstellung aller zur Durchführung meiner Promotion erforderlichen Daten und materiellen Voraussetzungen danke ich dem Direktor der Klinik für Innere Medizin II der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Herrn Prof. Dr. med. Klaus Höffken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Hans-Jörg Fricke, der mich mit außergewöhnlichem Engagement bei der Konzeption und Durchführung der Arbeit sowie der Erstellung der Dissertationsschrift betreute und mir in allen fachlichen Fragen stets zur Seite stand.

In Zusammenhang mit den Anfangszeiten meiner Arbeit danke ich Herrn Dr. med. Kay-Oliver Kliche für die Unterstützung bei der Datenerhebung und den ersten Interpretationsschritten sowie die Anregungen für die Einordnung der Ergebnisse.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei Herrn Dr. med. Heiko Maacke und Herrn Dr. sc. math. Laurent Essioux für ihre wertvolle und freundschaftliche Unterstützung bei der Bearbeitung der Dissertation hinsichtlich statistischer Fragestellungen.

Frau Annette Basalla danke ich für ihre außerordentliche Hilfsbereitschaft in allen organisatorischen Belangen, die für die Fertigstellung der Promotionsarbeit von unschätzbbarer Bedeutung waren.

Ohne die ausdauernde und vielseitige Unterstützung meiner Eltern Dorothee und Dr. med. Jörg Kubsch wäre die Umsetzung meiner Promotion kaum möglich gewesen. Besonders bei ihnen möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Anfertigung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. K. Höffken, PD Dr. med. H.-J. Fricke, Dr. med. K.-O. Kliche, Dr. med. H. Maacke, Dr. sc. math. Laurent Essioux,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Gera, 11.07.2006

Konstantin Kubsch