

Rola dobowych rytmów biologicznych w leczeniu chemicznym nowotworów

Ewa Szutowicz-Zielińska, Katarzyna Matuszewska, Jacek Jassem

Celem pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat roli dobowych rytmów biologicznych w leczeniu chemicznym nowotworów. Chronoterapia jest metodą leczenia, wykorzystującą zjawisko dobowych wahań w farmakodynamice leków oraz zmieniającej się w ciągu doby chemiowrażliwości tkanek zdrowych. Cyklicznym wahaniem w ciągu doby podlega wchłanianie z przewodu pokarmowego, dystrybucja, metabolizm i wydalanie leków. Wrażliwe na uszkodzenia w czasie chemioterapii tkanki zdrowe wykazują szczególną podatność na toksyczne działanie cytostatyków, jeśli leki te podawane są o porze dnia, na którą przypada szczyt aktywności proliferacyjnej danej tkanki. Dotychczasowe dane sugerują, że istnieje możliwość podania wyższych dawek leków, ograniczenia toksyczności i w efekcie zwiększenia wskaźnika terapeutycznego poprzez podawanie leków o ściśle określonych porach dnia. Najwięcej doświadczeń klinicznych w stosowaniu chronoterapii dotyczy chorych na nowotwory przewodu pokarmowego. Dotychczas jedynie w grupie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego udało się uzyskać w badaniach randomizowanych przedłużenie czasu przeżycia chorych poddanych chronoterapii w porównaniu z leczeniem klasycznym, wyniki te wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach randomizowanych. Badania nad chronoterapią prowadzone są również w innych nowotworach, jak rak przełyku, trzustki, nerki, czy jajnika. Prowadzenie badań nad chronoterapią ułatwiają nowoczesne pompy infuzyjne, sterujące komputerowo podawaniem leku według ściśle zaplanowanego schematu, pozwalające na prowadzenie leczenia w ambulatorium i zmniejszające jego koszty. Pomimo zachęcających wyników badań klinicznych, chronoterapia nowotworów pozostaje nadal metodą eksperymentalną.

The role of biological rhythms in cancer chemotherapy

The current knowledge on chronomodulation of cancer chemotherapy is reviewed. Chronotherapy is based on administration of medicines according to biological rhythms in drug pharmacokinetics and healthy tissues' sensitivity. Drug pharmacokinetics differ significantly during the day and depend on repeatable changes in absorption, distribution, metabolism and elimination of drugs. Normal tissues such as bone marrow, and oral and intestinal mucosa are particularly sensitive to chemotherapy when the cytotoxic agents are administered at the peak of their proliferative activity. It has been suggested that antineoplastic agents allow for delivery of higher doses of chemotherapy without increased toxicity if administered at carefully selected times of the day, thus enhancing the therapeutic index. Most of the clinical data concern colorectal cancer. Randomised trials have so far proven that the survival of patients treated with chronotherapy versus flat infusion was longer only in advanced colorectal cancer cases. However, the number of trials performed in patients with oesophageal, pancreatic, renal and ovarian cancer is limited. Technological progress facilitates development of chronotherapy. Computer programmable infusion pumps allow for optimal circadian scheduling, ambulatory treatment and limitation of costs. Despite of the encouraging results of clinical trials, chronotherapy continues to be an experimental method.

Słowa kluczowe: chemioterapia nowotworów, chronoterapia

Key words: cancer chemotherapy, chronotherapy

Rytmu biologiczne w organizmach żywych

Procesy biofizyczne i biochemiczne zachodzące w organizmach żywych wykazują pewne cykliczne zmiany zwane „rytmami biologicznymi”. Rytmu te mają naturę endo-

genną i są uwarunkowane genetycznie [1]. Informacje zawarte w odpowiednich genach powodują zachowanie rytmu dobowego także w przypadku usunięcia bodźców zewnętrznych.

Pierwsze doniesienia na ten temat pochodzą z osiemnastego wieku i dotyczą obserwacji liści mimozy. Stwierdzono wówczas, że rośliny te po umieszczeniu w całkowitej ciemności nadal otwierają i zamykają liście

tak samo, jak w środowisku naturalnym [2]. Również zwierzęta laboratoryjne po umieszczeniu w ciemności zachowują rytm snu i czuwania [3]. U wielu gatunków zwierząt udało się zidentyfikować geny odpowiedzialne za utrzymanie rytmów dobowych. W drodze doświadczeń na muszce owocowej, chomikach i myszach uzyskano kilka populacji zwierząt, u których w zależności od typu mutacji obserwowano różne długości cyklu dobowego [4, 5]. Rytmu biologiczne są także modulowane przez zmieniające się warunki środowiska. Istnieją przynajmniej trzy podstawowe rytmy biologiczne, korespondujące ze zmianami zachodzącymi w środowisku. Rytm okołodobowy, trwający od 20 do 28 godzin, jest regulowany przez światło dzienne. Jest to rytm snu i czuwania. Rytm miesięczny (lunarny) trwa 30 ± 7 dni i odpowiada cyklowi menstruacyjnemu. Rytm roczny, trwający 12 ± 2 miesięcy – odzwierciedla wpływ pór roku na organizmy żywe [6].

Spośród wymienionych najlepiej poznano rytmy okołodobowe. Rytmu te regulowane są przez ośrodkowy układ nerwowy. Podstawową funkcję zegara biologicznego spełnia znajdujące się w podwzgórzu jądro nadwzrokowe. Głównym bodźcem zewnętrznym, regulującym aktywność jądra nadwzrokowego, jest światło dzienne, które poprzez szyszynkę moduluje wydzielanie melatoniny. Do innych bodźców synchronizujących rytm dobowy człowieka należą rutynowe czynności w ciągu dnia, takie jak aktywność, sen i posiłki. Bodźce wysyłane przez jądro nadwzrokowe i szyszynkę wpływają na proliferację i metabolizm komórek [7, 8]. Udowodniono istnienie wahań dobowych temperatury ciała, ciśnienia krwi, przepływu krwi przez narządy, parametrów morfologii krwi i składu moczu. Na poziomie komórkowym, w zależności od pory dnia, stwierdza się różnice w aktywności enzymów, fosforylacji białek, stężeniu białek, hormonów i receptorów [8, 9]. Oprócz procesów fizjologicznych, także dynamika przebiegu stanów patologicznych podlega wahaniom okołodobowym. Przykładem są incydenty niedokrwienia mięśnia sercowego, które występują najczęściej pomiędzy 8. a 12. rano. Zjawisko to jest związane z porannym wzrostem oporu naczyniowego, napięcia układu współczulnego, zwiększoną zdolnością do agregacji płytek krwi oraz najniższą w ciągu doby aktywnością fibrynolityczną osocza [10, 11].

Rytmy dobowe w terapii nowotworów

Obserwacje dotyczące cykliczności procesów zachodzących w żywych organizmach pozwoliły na wysunięcie hipotezy, że dostosowanie leczenia przeciwnowotworowego do dobowych rytmów tkanek zdrowych pozwoliłoby zmniejszyć toksyczność leczenia. Z drugiej strony bliższe poznanie rytmów, którym podlegają komórki nowotworów dałoby możliwość stosowania leczenia w porze dnia, kiedy najwięcej z nich ulega podziałom. Na tej podstawie opracowano przedkliniczne i kliniczne badania, których celem było dobranie optymalnego momentu dla terapii nowotworów.

Cykliczność przemian metabolicznych

Przesłanką do wykorzystania wiedzy o rytmach dobowych w chemioterapii nowotworów była chęć poprawy wskaźnika terapeutycznego leczenia onkologicznego, czyli zmniejszenia toksyczności stosowanych leków przy zachowaniu lub zwiększeniu ich działania przeciwnowotworowego [12]. Przyjęto, że okresowa zmienność efektu, wywieranego w organizmie przez dany lek, zależy od cyklicznych zmian dobowych w jego wchłanianiu z przewodu pokarmowego, dystrybucji, metabolizmie w wątrobie i wydalaniu przez nerki, a także od dobowych zmian we wrażliwości tkanek zdrowych [6]. Farmakokinetyka leków w zależności od pory dnia jest różna. Wchłanianie z przewodu pokarmowego zależy od stężenia enzymów trawiennych oraz stopnia ukrwienia żołądka i jelit. Nasilenie tych procesów jest różne w ciągu doby, na przykład substancje rozpuszczalne w tłuszczach są lepiej wchłaniane rano. Różnice w dobowej dystrybucji leków są najprawdopodobniej związane ze stopniem ich związania z białkami surowicy. Przykładowo cisplatyna jest w największym stopniu wiązana po południu, kiedy jej toksyczność w odniesieniu do nerek jest najmniejsza. Również aktywność enzymów metabolizujących leki w wątrobie wykazuje wahania okołodobowe, przejawiające się okresowymi zmianami stężenia leku w surowicy. Tempo usuwania leków z organizmu jest różne w ciągu doby i zależy od przepływu krwi przez nerki, szybkości filtracji kłębkowej i pH moczu [6, 8].

Cykl podziały komórek tkanek zdrowych

Wszystkie tkanki zdrowe, których komórki ulegają częstym podziałom, takie jak szpik kostny i błona śluzowa przewodu pokarmowego, podlegają regulacji okołodobowej. Komórki tych tkanek uczestniczą w cyklu podziały w sposób zorganizowany, czego przejawem jest szczególne natężenie procesów podziały i syntezy DNA w ściśle określonych porach dnia [13]. Szczyt syntezy DNA w szpiku kostnym przypada pomiędzy godziną 12. a 16. [14], a w błonie śluzowej odbytnicy – pomiędzy godziną 8. a 12. [15]. Różnice pomiędzy okresem najniższej a najwyższej aktywności w syntetyzowaniu DNA dochodziły do 50% (Tab.I.) [7]. Ze względu na wysoką aktywność proliferacyjną, wymienione tkanki są szczególnie wrażliwe na uszkodzenia w przebiegu leczenia cytostatykami. Dane z badań przedklinicznych i klinicznych wskazują, że uszkodzenie to jest większe, jeśli cytostatyki podawane są o porze dnia, na którą przypada szczyt aktywności proliferacyjnej komórek danej tkanki.

Tab. I. Rytm dobowy syntezy DNA w ludzkich tkankach zdrowych [wg 7, 14, 15]

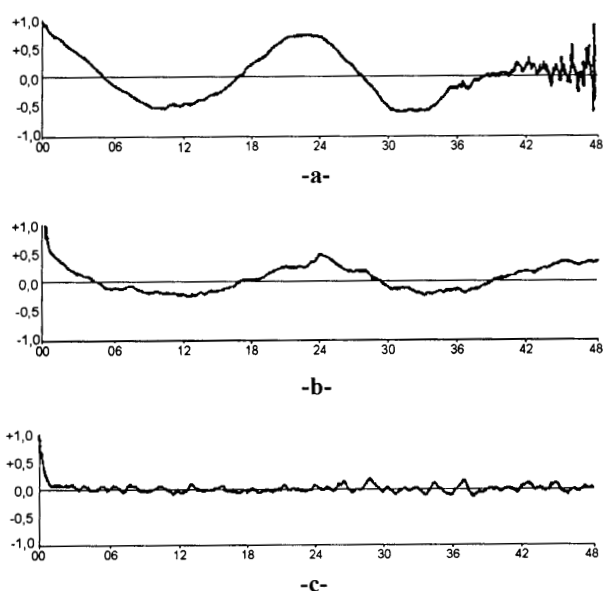
Tkanka	Okres największego nasilenia	Okres najmniejszego nasilenia
Szpik kostny	12. - 16.	24.
Błona śluzowa jamy ustnej	20.	24. - 04.
Błona śluzowa odbytnicy	08. - 12.	20. - 24.
Skóra	15.	03.

Rytmu dobowe w komórkach nowotworowych

Guzy nowotworowe podlegają rytmom okołodobowym gospodarza bądź mają swoje własne rytmy biologiczne. Określenie rytmu okołodobowego nowotworu jest trudne w warunkach klinicznych, ponieważ wymaga wykonywania licznych biopsji. Stopień kontroli rytmu biologicznego nowotworu zależy od stopnia zaawansowania, rodzaju guza, tempa jego wzrostu i stopnia zróżnicowania. Im guz jest bardziej zaawansowany, mniej zróżnicowany i ma szybsze tempo wzrostu, tym kontrola ta jest mniejsza. W guzie mogą pojawić się przesunięcia faz rytmu lub własne, nieprawidłowe rytmy ultradiurnalne (rytmy skrócone, trwające krócej niż 20 godzin) [1].

Wpływ nowotworu na rytmy dobowe tkanek zdrowych

Niektóre badania na zwierzętach i ludziach wykazały zjawisko odwrócenia faz syntezy DNA w tkankach zdrowych i guzach nowotworowych [6, 18]. Zależność ta pozwoliła na postawienie hipotezy, że istnieje możliwość wybrania na podanie cytostatyku takiej pory w ciągu dnia (około 2-3 godzin), w której najniższy poziom syntezy DNA w tkankach zdrowych przypadnie na szczyt syntezy DNA w guzie nowotworowym. Pozwoliłoby to na skuteczną ochronę tkanek zdrowych przy maksymalnym efekcie przeciwnowotworowym. W rzeczywistości zależność ta nie jest jednak tak oczywista, ponieważ niektóre nowotwory, które wydzielają szereg substancji, na przykład czynniki wzrostu lub hormony, mogą zaburzać rytmy dobowe organizmu gospodarza [9, 20]. Dodatkowym czynnikiem powodującym rozkojarzenie rytmów biologicznych chorego jest postępujące wraz z progresją nowotworu upośledzenie czynności organizmu (Ryc.1). W badaniach do-



Ryc. 1. Krzywe aktywności dobowej: a) człowieka zdrowego, b) chorego z dobrym stanem sprawności, c) chorego ze złym stanem sprawności (wg 1)

świadczalnych zaobserwowano różnice w proliferacji komórek tkanek zdrowych i ich metabolizmie u zwierząt obciążonych nowotworami w porównaniu ze zwierzętami zdrowymi [21]. Badając syntezę DNA w różnych narządach myszy z przeszczepionym nowotworem płuca stwierdzono na przykład, że wraz z upływem czasu od wszczepienia guza, dochodziło do skracania się cyklu syntezy DNA w szpiku kostnym (pojawienie się rytmów ultradiurnalnych). U zwierząt z przeszczepionymi guzami opisano również zmiany wahań dobowej temperatury, poziomu kortykosteroidów oraz zmiany w poziomach enzymów wątrobowych [1]. Od lat 50. rozpoczęły się próby oznaczania intensywności syntezy DNA w ludzkich guzach nowotworowych w zależności od pory dnia. Voutilainen i Tähti [1] zaobserwowali dzienne wahania indeksu mitotycznego w guzach piersi oraz płaskonabłonkowym i podstawnokomórkowym raku skóry. Dobowe wahania syntezy DNA wykazano także w komórkach węzłów chłonnych chorych na chłoniaki złośliwe [17]. Wykazano także, że stopień zaburzeń rytmów dobowych syntezy DNA w komórkach guzów jajnika, uzyskanych z wysięków do jamy otrzewnowej, był największy u chorych z niskim stanem sprawności, dużą masą resztkową nowotworu i obecnością przerzutów do wątroby [18].

Ze względu na trudności, w indywidualnym oznaczaniu rytmu dobowego komórek nowotworowych u poszczególnych chorych, w badaniach klinicznych nad poprawą wskaźnika terapeutycznego chemioterapii skoncentrowano się na wahańach dobowych wrażliwości zdrowych tkanek, najbardziej narażonych na wystąpienie powikłań po chemioterapii. Wyniki badań na zwierzętach potwierdziły zależność pomiędzy występowaniem objawów niepożądanych i skutecznością przeciwnowotworową, a porą podania leku w odniesieniu do ponad 20 cytostatyków [22] (Tab. II.). Przeniesienie

Tab. II. Chronofarmakologia cytostatyków u myszy [wg 7]

Lek	Okres najmniejszej toksyczności*
Fluoropirymidyny	
5-Fluorouracyl	Wczesna faza spoczynku
Floksurydyna	Późna faza aktywności
Metotreksat	Środkowa faza aktywności
Związki platyny	
Oksaliplatyna	Środkowa faza aktywności
Cisplatyna	Środkowa faza aktywności
Karboplatyna	Środkowa faza aktywności
Antracykliny	
Doksorubicyna	Późna faza spoczynku
Epirubicyna	Wczesna faza spoczynku

* W odniesieniu do rytmu snu i czuwania myszy i szczurów

danych uzyskanych z badań doświadczalnych do sytuacji klinicznych jest jednak trudne, ponieważ rytmy dobowe zwierząt laboratoryjnych różnią się znacznie od rytmów dobowych człowieka (okres aktywności myszy i szczurów przypada na noc). Z konieczności jednak dane uzyskane w doświadczeniach na zwierzętach uwzględniono w badaniach klinicznych, aby przynajmniej w pewnym przybliżeniu

niu (4-6 godzin) określić optymalny czas podawania badanych leków u ludzi.

Badania kliniczne z zastosowaniem chronoterapii

Najwięcej doświadczeń klinicznych w stosowaniu chronoterapii dotyczy nowotworów przewodu pokarmowego. W guzach tych najczęściej stosowanym cytostatykiem jest 5-fluorouracyl (5-FU). Jego stężenie w surowicy w trakcie podawania w formie wielodniowego wlewu ciągłego podlega wahaniom dobowym. Odpowiadają one dobowym wahaniom w stężeniu wytwarzanego w wątrobie enzymu metabolizującego 5-FU – dehydrogenazy dihydropiryminy (DPD) [23]. Szczyt aktywności DPD przypada pomiędzy godzinami 22. i 6. rano i w tym czasie stężenie 5-FU w surowicy krwi jest najniższe. Nasilenie objawów toksycznych, występujących po podaniu leku, różni się 2-3 krotnie w zależności od pory dnia, w której lek podano. Objawy te występują najrzadziej przy podawaniu leku we wczesnych godzinach nocnych, tzn. w początkowej fazie snu. Czynniki modulującymi toksyczność 5-FU są także leukoworyna oraz sposób podawania leku (wlew ciągły zamiast krótkiej iniekcji) [24]. Do podawania leków w sposób ciągły wykorzystuje się pompy infuzyjne przenośne lub wszczepialne, co pozwala na prowadzenie leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Urządzenia te mają zastosowanie w chronoterapii, ponieważ pozwalają na bardzo dokładne dawkowanie leków w poszczególnych porach dnia [12, 25, 26].

Metaanaliza 17 badań klinicznych, dotyczących uzupełniającej chemioterapii chorych na raka odbytnicy, wykazała, że wyniki leczenia zależały od wysokości dawki 5-FU [27]. Istnieją zatem teoretyczne przesłanki do stosowania w tym typie nowotworu chronoterapii, skoro metoda ta pozwala podać wyższe dawki leków.

Najwięcej badań klinicznych dotyczących chronoterapii przeprowadzono u chorych na rozlanego raka jelita grubego. Zebrany dotychczas materiał obejmuje łącznie ponad 1000 chorych [7]. W badaniach tych najczęściej stosowano schemat zawierający 5-FU, leukoworynę i oksaliplatynę. Stwierdzono, że stosując chronoterapię można podać wyższe dawki tych leków bez nasilenia objawów niepożądanych [12, 25]. W pierwszym randomizowanym wieloośrodkowym badaniu klinicznym, porównującym skuteczność chemioterapii podawanej w klasycznym wlewie ciągłym i w sposób dostosowany do rytmów dobowych, u nie leczonych uprzednio chorych na raka jelita grubego z przerzutami, udało się podać o 22% wyższe dawki 5-FU (700 mg/m²/dobę zamiast stosowanej tradycyjnie dawki 500 mg/m²/dobę) [28]. Efekt ten uzyskano, podając większą część dawki 5-FU i kwasu folinowego o godzinie 4. rano, a oksaliplatynę – o 16. Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej 3 i 4 stopnia występowało 5-krotnie rzadziej, a neuropatie obwodowe – 2,5-krotnie rzadziej u chorych otrzymujących chronoterapię w porównaniu z grupą kontrolną. Równocześnie w grupie otrzymującej chronoterapię uzyskano wyższy odsetek odpowiedzi – 53%, w porównaniu z 32% u chorych leczonych konwencjonalnie. Obserwacje te potwier-

dzo w kolejnych badaniach klinicznych tych samych autorów [7, 29-31]. Co szczególnie istotne, w ostatnim z wymienionych badań stwierdzono wydłużenie o 50% mediany czasu przeżycia chorych otrzymujących chronoterapię [31]. Wyniki te stały się podstawą rozpoczęcia wieloośrodkowego, randomizowanego badania, koordynowanego przez Europejską Organizację do Badań nad Leczeniem Raka (EORTC), którego celem jest potwierdzenie wyników uzyskanych w dotychczasowych badaniach.

Podjęto także badania nad skutecznością chronoterapii w innych nowotworach przewodu pokarmowego. Dotychczas opublikowano wyniki pojedynczych badań pilotowych, dotyczących raka trzustki i raka przełyku [7, 32], na podstawie których prowadzone będą dalsze badania II fazy.

Innym nowotworem, który był przedmiotem badań klinicznych nad chemioterapią opartą na rytmach dobowych, jest rozszany rak nerki. Guz ten charakteryzuje się niskim odsetkiem odpowiedzi na leczenie cytostatykami. Jednym z nielicznych preparatów o pewnym stopniu aktywności jest pochodna 5-FU – fluorodeoksyurydyna (FUDR) [33, 34]. Lek ten, ze względu na znaczną toksyczność i krótki czas półtrwania, musi być podawany we wlewie ciągłym [22]. Dane z badań przedklinicznych sugerują, że komórki guza mnożą się w największym stopniu pomiędzy godziną 15. a 21., podczas gdy w tym samym czasie tempo proliferacji komórek błony śluzowej przewodu pokarmowego, narządu najbardziej narażonego na toksyczność FUDR, jest najwolniejsze. Obserwacje te potwierdziły się w badaniach klinicznych – podawanie maksymalnej dawki FUDR pomiędzy godziną 15. a 21. pozwoliło uzyskać najlepszy efekt przeciwnowotworowy przy obniżonej toksyczności. Odsetek odpowiedzi u leczonych w ten sposób chorych zawarty był w granicach od 14 do 23%, tj. był nieco wyższy niż pod wpływem ciągłego wlewu [22, 35, 36]. Najpewniej efekt ten był związany z tym, że zastosowanie chronoterapii umożliwiło podwyższenie dawki leku o 45% w porównaniu z metodą konwencjonalną [36]. Przedstawione wyniki dotyczące chronoterapii FUDR w raku nerki należy jednak traktować jako wstępne i wymagają one potwierdzenia w kolejnych badaniach klinicznych.

Kolejnym guzem, w którym podejmowano próby poprawienia wyników leczenia chemicznego poprzez stosowanie go w sposób zgodny z rytmami dobowymi jest rak jajnika [37]. Także i w tym przypadku celem badań było zwiększenie intensywności dawki stosowanych leków, zwłaszcza cisplatyny [38]. W badaniach klinicznych lek ten podawano wieczorem (po godzinie 18.), kojarząc go z doksorubicyną, która podawana była o 6. rano [39]. Stosowanie chronoterapii nie miało co prawda wpływu na wyniki leczenia chorych na raka jajnika, pozwoliło jednak zmniejszyć częstość i nasilenie objawów niepożądanych leczenia. Dotychczas brak jednak przesłanek do rutynowego stosowania chronoterapii w tej grupie chorych [39, 40]. W piśmiennictwie znaleźć można liczne doniesienia na temat stosowania chronoterapii w innych nowotworach [41]. Są to jednak badania prowadzone na małych

grupach chorych, a ich wyniki mogą być jedynie przesłanką uzasadniającą dalsze prace nad tym zagadnieniem.

Podsumowanie

Chronoterapia nowotworów nadal budzi zainteresowanie klinicystów i jest przedmiotem wielu prowadzonych obecnie badań. Podkreśla się, że jest to metoda prosta, wykorzystująca już istniejące i uznane za standardowe schematy chemioterapii. Jej główną zaletą jest możliwość zwiększenia intensywności leczenia bez nasilenia objawów niepożądanych. Dotychczasowe badania kliniczne pozwoliły określić optymalne pory podawania wielu cytostatyków. Wiadomo na przykład, że najbezpieczniejszą porą na podanie antracyklin są wczesne godziny ranne, pochodne platyny powinny być stosowane wieczorem, a antymetabolity – wieczorem lub w fazie wczesnego snu. Z drugiej strony wielu chorych, zwłaszcza w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, może wykazywać znaczne zaburzenia rytmów biologicznych. Z tego powodu zastosowanie u nich leków według wyżej wymienionych reguł może nie przynieść zamierzonego efektu. Dotychczas najlepsze wyniki uzyskano w chronoterapii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Jak dotąd jedynie w tym nowotworze udało się udowodnić w badaniach randomizowanych przedłużenie czasu przeżycia chorych poddanych chronoterapii w porównaniu z leczeniem klasycznym. Prowadzenie chronoterapii stało się łatwiejsze dzięki opracowaniu urządzeń pozwalających precyzyjnie dawkować w czasie leki przeciwnowotworowe. Przykładem są nowoczesne pompy infuzyjne, które sterują komputerowo dostarczaniem leku o zaplanowanej porze dnia i nocy. Leczenie takie może być prowadzone ambulatoryjnie, co jest dogodnie dla pacjentów i zmniejsza jego koszty. Być może w przyszłości uda się skonstruować urządzenia, które poprzez specjalne czujniki potrafiłyby dostosować rytm podawania leków do indywidualnych rytmów biologicznych chorego. Tymczasem, mimo zachęcających wyników niektórych badań, chronoterapia nowotworów pozostaje nadal metodą doświadczalną.

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska
Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
e-mail: eszut@amedec.amg.gda.pl

Piśmiennictwo

- Mormont M C, Levi F. Circadian – system alterations during cancer processes: a review. *Int J Cancer* 1997; 70: 241-247.
- De Mairan J. Observation botanique. *Hist Acad R Sci Paris* 1729; 35-36, wg Hrushesky WJM, Bjarnason GA. Circadian cancer therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1403-1417.
- Richter CPA. A behavioristic study of the activity of the rat. *Comp Physiol Monogr* 1922, wg Hrushesky WJM, Bjarnason GA. Circadian cancer therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1403-1417.
- Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2112-2116.
- Ralph MR, Menaker MA. Mutation of the circadian system in golden hamsters. *Science* 1988; 241: 1225-1227.
- Hrushesky WJM, Bjarnason GA. Circadian cancer therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1403-1417.
- Levi F. Chronotherapy for gastrointestinal cancers. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 334-341.
- Wood PA, Hrushesky WJM. Circadian timing of cancer chemotherapy. W: Perry MC (red.): *The chemotherapy source book*. Williams & Wilkins; 1997, 177-205.
- Lackowska B: Chronochemioterapia nowotworów. *Nowotwory* 1990; 40: 168-175.
- Muller JE, Stone PH, Turi ZG i wsp. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315-1322.
- Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI i wsp. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden death. *N Engl J Med* 1987; 316: 1514-1518.
- Levi F, Perpoint B, Garufi C. Oxaliplatin activity against metastatic colorectal cancer. A phase II study of 5-day continuous venous infusion at circadian rhythm modulated rate. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1280-1284.
- Bjarnason GA, Jordan RCK, Sothorn RB. Circadian variation in the expression of cell-cycle proteins in human oral epithelium. *Am J Pathol* 1999; 154(2): 613-622.
- Smaaland R, Laerum OD, Lote K i wsp. DNA synthesis in human bone marrow is circadian stage dependent. *Blood* 1991; 77: 2603-2611.
- Buchi KN, Moore JG, Hrushesky WJM i wsp. Circadian rhythm of cellular proliferation in the human rectal mucosa. *Gastroenterology* 1991; 101: 410-415.
- Blank MA, Guschin VA, Halberg F i wsp. X-irradiation chronosensitivity and circadian rhythmic proliferation in healthy and sarcoma carrying rats bone marrow. *In Vivo* 1995; 9: 395-400.
- Smaaland R, Lote K, Sothorn RB, Laerum OD. DNA synthesis and ploidy in non-Hodgkin's lymphoma demonstrate interpatient variation depending on circadian stage of cell sampling. *Cancer Res* 1993; 53: 3129-3138.
- Klevecz RR, Schymko RM, Blumenfeld D. i wsp. Circadian gating of S phase in human ovarian cancer. *Cancer Res* 1987; 47: 6267-6271.
- Shepherd FA, Laskey J, Evans WK i wsp. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 21-27.
- Dimopoulos MA, Fernandez JF, Samaan NA i wsp. Paraneoplastic Cushing's syndrome as an adverse prognostic factor in patients who die early with small cell lung cancer. *Cancer* 1992; 69: 66-71.
- Burns RE, Scheving LE, Tsai TH. Circadian rhythms in DNA synthesis and mitosis in normal mice and in mice bearing the Lewis lung carcinoma. *Eur J Cancer* 1979, 15: 233-244.
- Damacelli B, Marchiano A, Spreafico C. Circadian continuous chemotherapy of renal cell carcinoma with an implantable programmable infusion pump. *Cancer* 1990; 66: 237-241.
- Harris BE, Song R, Soong SJ i wsp. Relationship between dihydrodipyrroline dehydrogenase activity and plasma 5-fluorouracil levels with evidence for circadian variation of enzyme activity and plasma drug levels in cancer patients receiving 5-fluorouracil by protracted continuous infusion. *Cancer Res* 1990; 50: 197-201.
- Levi F, Giacchetti S, Adam R i wsp. Chronomodulation of chemotherapy against metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1264-1270.
- Levi F, Misset JL, Brienza S i wsp. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. *Cancer* 1992; 69: 893-900.
- Shaw HL. Treatment of the patient with cancer using parenteral electronic drug administration. *Cancer* 1992; 70: 993-997.
- Zalcbarg JR, Siderov J, Simes J. The role of 5-fluorouracil dose in the adjuvant therapy of colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:41-46.
- Levi FA, Zidani R, Vannetzel JM i wsp. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institutional trial. *J Natl Cancer Inst* 1994;86: 1608-1617.
- Levi F, Dogliotti L, Perpoint B i wsp. Ambulatory intensified 4-day every 2 weeks chronotherapy with oxaliplatin (L-OHP), 5-fluorouracil (5-Fu) and folinic acid (FA) in patients (PTS) with metastatic colorectal cancer (MCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 223.
- Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicenter trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid in metastatic colorectal cancer. International Organization for Cancer Chronotherapy. *Lancet* 1997; 350:9079: 681-686.
- Levi F, Zidani R, Brienza S. A multicenter evaluation of intensified, ambulatory, chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil,

- and leucovorin as initial treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2532-2540.
32. Berheault-Cvitkovic F, Levi F, Soussan S i wsp. Circadian rhythm-modulated chemotherapy with high-dose 5-fluorouracil: a pilot study in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1851-1854.
 33. Wilkinson MJ, Frye JW, Small EJ i wsp. A phase II study of constant infusion floxuridine for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 3601-3604.
 34. Damascelli B, Marchiano A, Frigerio LF i wsp. Flexibility and efficacy of automatic continuous fluorodeoxyuridine infusion in metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 995-998.
 35. Hrushesky WJM, von Roemeling R, Lanning R i wsp. Circadian-shaped infusion of floxuridine for progressive metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1504-1513.
 36. Von Roemeling R, Hrushesky WJM Circadian patterning of continuous floxuridine infusion reduces toxicity and allows higher dose intensity in patients with widespread cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1710-1719.
 37. Hrushesky WJM. Circadian timing of chemotherapy. *Science* 1985; 228: 4695-73-5.
 38. Levin L, Hryniuk WM. Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 756-67.
 39. Levi F, Benavides M, Chevelle C i wsp. Chemotherapy of advanced ovarian cancer with 4'-O-tetrahydropyranyl doxorubicin and cisplatin: a randomized phase II trial with an evaluation of circadian timing and dose-intensity. *J Clin Oncol* 1990; 8: 705-714.
 40. Żuchowska-Vogelgesang B, Pernal J, Zemelka P. Toksyczność i skuteczność chemioterapii w zależności od pory dnia podawania cytostatyków. *Przegl Lek* 1996; 53: 870-873.
 41. Markiewicz A. Chronobiologiczne aspekty leczenia nowotworów. *Farmacja Polska* 1996; 52: 489-496.

Otrzymano: 17 stycznia 2000 r.

Przyjęto do druku: 23 lutego 2000 r.