
Revisión

Cronobiología y cáncer

M. Caeiro Muñoz*, A. Mojón Ojea**, A. Calderón González*, I. Alonso Alonso**, C. Rodríguez Cerdeira*, J. R. Fernández Bernárdez**, M. L. Lopez Lóuzara*, V. M. Muñoz Garzón*, R. C. Hermida Domínguez**

Resumen

La Cronobiología es la disciplina médica cuyo campo de acción es el estudio de los eventos biológicos en relación con el tiempo.

En este trabajo hacemos una revisión bibliográfica sobre los conceptos que definen la Cronobiología como disciplina médica desde sus orígenes en el tiempo hasta su aplicación actual, tanto en estudios experimentales como clínicos, en relación con el tratamiento del cáncer.

El objetivo principal de este trabajo es definir los conceptos que agrupan a esta disciplina biológica, así como las herramientas metodológicas que utiliza para su desarrollo y la difusión de las mismas en la práctica clínica diaria de la Oncología.

Palabras clave:

Cronobiología. Oncología. Cáncer. Tratamiento.

Oncología, 2004; 27 (5):279-288

* Hospital do Meixoeiro

** Unidad de Cronobiología. Departamento de Teoría de la Señal y Telecomunicaciones. Escuela Superior de Ingenieros en Telecomunicaciones de la Universidad de Vigo.

Recibido: 22.01.04

Aceptado: 17.05.04

Summary

Chronobiology is the medical discipline dealing with the study and practice of biological events related with time.

We make in this paper a bibliographic review of the concepts defining chronobiology as a medical discipline from its origin up to the present time in relation with the experimental and clinical studies of cancer treatment.

The principal objective of this review is to define the concepts constituting the mentioned biological discipline, as well as the methodological tools it uses for its development and diffusion in daily clinical practice in Oncology.

Key words: Chronobiology. Oncology. Cancer. Treatment.

Introducción

Ritmos biológicos

La Cronobiología es la disciplina que estudia la "organización temporal de los procesos que ocurren en los seres vivos, los mecanismos que las originan y sus alteraciones"¹.

El conocimiento del concepto de tiempo y periodicidad de los fenómenos naturales y ambientales datan de épocas muy primitivas de la Historia de la Humanidad. Los egipcios inventaron su calendario hacia el 4200 a.c. El tiempo y la variación periódica de los fenómenos biológicos en la salud y en la enfermedad ocupaban un lugar muy importante en las doctrinas de los médicos de la antigüedad. Estos conceptos fueron recogidos y ampliados con observaciones propias de los naturalistas griegos. Así, por ejemplo, Aristóteles y más tarde Galeno, escriben sobre la periodicidad del sueño, centrándola en el corazón el primero y en el cerebro el segundo. Hechos como la floración de las plantas, la reproducción estacional de los animales, la migración de las aves, la hibernación de algunos mamíferos y reptiles, fenómenos todos ellos cotidianos para el hombre, fueron inicialmente considerados como simples consecuencias de la acción de factores externos y astronómicos. De acuerdo con esta opinión, que permaneció durante siglos, el medio ambiente imponía su rutina a los seres vivos. No es hasta hace 250 años cuando el astrónomo francés Jean-Jacques D'Ortous de Mairan, usando una planta heliotrópica realiza el primer experimento que cambia las teorías que afirmaban que los ritmos circadianos eran meras respuestas pasivas al ambiente y sugiriendo su localización endógena. En 1832, Agustín de Candolle añade una segunda evidencia de la naturaleza endógena de los

ritmos biológicos, cuando demuestra que bajo condiciones constantes el período de los ciclos de los movimientos de las plantas duraba unas 24 horas^{2, 3, 5}.

Es a finales del siglo XIX cuando Aschoff, Wever y Siffre desarrollan las primeras investigaciones en sujetos humanos y aparecieron las primeras descripciones sobre los ritmos diarios de temperatura en trabajadores a turnos o en soldados durante las guardias nocturnas⁵.

Con la celebración del primer simposio sobre ritmos biológicos en Cold Spring Harbor (1960) dirigido por el Prof. Dr. Franz Halberg, de la Universidad de Minnesota, se considera el nacimiento oficial de la Cronobiología como disciplina independiente, siendo su expansión notable hasta la actualidad^{2, 9}.

En consecuencia, un ritmo biológico puede ser definido como la variación regular de una función biológica en el curso del tiempo¹⁻⁶.

Ritmos circadianos

Son aquellos que tienen una frecuencia próxima a la diaria, es decir entre las 20 y 28 horas. En este grupo se encuentran la mayoría de los ritmos que se estudian en cronobiología. La persistencia de ritmos biológicos en condiciones ambientales constantes, esto es de ritmos endógenos, indica la presencia de un reloj interno o marcapasos que controla la periodicidad de ciertas variables⁴.

Estructura y fisiología de los ritmos circadianos

El sistema circadiano es el conjunto de estructuras cuya misión consiste en organizar los ritmos de determinados procesos fisiológicos. Este sistema consta de las siguientes estructuras: 1) el núcleo supraquiasmático

(NQS); 2) las vías aferentes, que conducen la información de las señales externas al organismo u otras zonas del sistema nervioso al NSQ y 3) las vías eferentes que acoplan el marcapasos con los sistemas efectores que producen los ritmos. Estas estructuras se encuentran en íntima relación con otros sistemas como los ejes hipotálamo-hipofisarios-suprarrenal, cardiovascular, inmunitario, sistema hematopoyético, coagulación, ciclo celular, glándula pineal y funciones superiores cerebrales. Todos estos sistemas se sincronizan a través de sustancias que interactúan con ellos, como son las hormonas, neurotransmisores, receptores de melatonina, etc.⁵⁻¹⁰.

Cronocinética y cronoterapia

Hemos de tener en cuenta que todos los organismos vivos, incluyendo el hombre, se organizan en función del tiempo. Por ello es lógico establecer que no sólo la cantidad correcta de la sustancia correcta ha de estar en el lugar correcto, sino también en el tiempo correcto. Esto cobra mayor importancia cuando un organismo o individuo tiene que actuar o reaccionar lo más favorablemente posible ante unas condiciones ambientales o bióticas, que ya son por sí mismas extremadamente periódicas. Por este motivo, los compuestos exógenos, incluyendo los fármacos, pueden variar su finalidad dependiendo del tiempo de exposición. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que tanto la *farmacocinética* como la *farmacotoxicidad* de varios fármacos, pueden variar en función de la hora del día de su administración. La *cronocinética* de un fármaco hace referencia a las diferencias producidas, según su hora de administración, en cuanto a absorción, distribución y eliminación. La cronocinética de un fármaco, puede variar según la dosis y la formulación en la que ha sido preparado. Así, la actividad de algún preparado puede variar según se administre por la mañana o por la noche³⁻¹⁰.

La *cronoterapia* supone una aproximación al tratamiento que tenga en cuenta las variaciones circadianas. Más específicamente, se define a la cronoterapia como la liberación de unas cantidades del fármaco a lo largo de las 24 horas, que tenga en consideración la presentación circadiana de la enfermedad o de los síntomas del proceso patológico en cuestión³⁻⁷.

Cronoterapia y cáncer

Eficacia antitumoral basada en los ritmos circadianos de los modelos experimentales

Los modelos experimentales que recuerden a los tumores humanos son necesarios para estudiar procesos

malignos y sirven de guía a subsecuentes investigaciones clínicas. Son los roedores, los que se utilizan sincronizados, mediante un método de alternancia de 12 horas de luz (L), frente a 12 horas de oscuridad (D) (LD 12 h:12 h:). La *cronotolerancia* de un fármaco es determinada inicialmente en animales sanos. Por lo general, se administra una misma dosis de fármaco en diferentes tiempos circadianos, alrededor de 6 ciclos repetidos cada 4 horas¹⁰⁻¹³.

La actividad citotóxica se ejerce en las células en fase proliferativa del ciclo celular. La proporción de células en fase de síntesis de DNA y mitosis varía significativamente a lo largo de las 24 horas, lo que podría indicar que la regulación del ciclo celular ocurre a través del sistema circadiano. Los mecanismos responsables para la regulación circadiana van a actuar sobre los factores de crecimiento, receptores de membrana celular y sistemas enzimáticos. Uno o varios de estos mecanismos pueden estar afectados en los tratamientos anticancerosos, dependiendo del tiempo de administración. Un ejemplo clásico es la inhibición de la enzima timidilato-sintetasa, esencial para la síntesis de DNA y mecanismo de acción fundamental del 5-Fluoruracilo (5FU), la cual incrementa su toxicidad en la fase de actividad (luz) de los roedores^{10, 11, 13}.

La relevancia clínica de estos experimentos está soportada por la documentación de los ritmos en tumores humanos. Así, por ejemplo, el índice mitótico de los carcinomas mamarios humanos muestra cambios circadianos, con un pico máximo cercano a las 15 horas del día. La síntesis de DNA en células tumorales presentan cambios diarios con un rango máximo entre las 12 y 16 horas. En los linfomas Hodgkin el pico máximo se alcanza a la media noche. Existen pocos datos clínicos, pero se ha visto que la proliferación de células malignas puede estar organizada en el tiempo y hay patrones circadianos en los cánceres de diferente origen¹⁰⁻¹³.

Cáncer asociado a alteraciones del ritmo

Modificaciones del ritmo circadiano han sido también comunicadas en los tejidos sanos de animales portadores de tumores y de pacientes con cáncer de diferente origen. Se han objetivado alteraciones en el período, amplitud, mesor o acrofase cuando se estudiaba la síntesis de DNA del bazo, hígado, timo, duodeno y médula ósea en los ratones portadores de un carcinoma de pulmón de Lewis y en un tumor quimioinducido en la rata, como es el hepatoma. Otras alteraciones de la temperatura corporal, cortisol sérico y otros parámetros bioquímicos expresaron modificaciones en los mismos parámetros de carácter circadiano.

La relevancia clínica de los hallazgos experimentales se ha visto fundamentalmente en diversas variables de pacientes con enfermedad avanzada. En algunos casos individuales, se ha relacionado la supervivencia de los cánceres de mama avanzado con la concentración de cortisol en la saliva. Otros resultados en la misma dirección se han obtenido con supervivencias hasta cinco veces superiores a los dos años en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, que tenían ritmos circadianos de actividad-descanso normales frente a los ritmos circadianos alterados¹⁰⁻¹².

Cronofarmacología de los agentes anticancerosos

1. Monoquimioterapia

1.1. Doxorubicina (Adriamicina)

Diversos estudios experimentales en ratones portadores de leucemia P388, que habían sido tratados en seis diferentes ritmos circadianos, observaron que tenían una supervivencia significativa mayor cuando se administraban a las 3 horas de la exposición a la luz.

En adenocarcinomas de mama MA13/C de ratones C3H/HeN, en un estudio de similares características al anterior se observó que se produjeron 5 veces más regresiones completas a las 7 horas de la exposición a la luz que en ningún otro ritmo circadiano.

En sarcomas de ratas Donryu, Hori y cols. observaron una mayor efectividad de la adriamicina a las 16 horas de la exposición a la luz que a otras horas o ritmos^{11,13}.

1.2. Pirarubicina

En ratones C57B16 a los que se había desarrollado un cáncer de pulmón Lewis, la eficacia máxima se obtuvo a las 15 horas del comienzo de la exposición a la luz.

1.3. Análogos del platino^{11,13}

Cisplatino

En plasmocitomas injertados en ratas y adenocarcinomas pancreáticos PO3 en ratones, se estudiaron en seis períodos distintos de ritmos, pero no se obtuvieron resultados concluyentes^{11,13}.

Oxaliplatino

La *cronoeficacia* del oxaliplatino fue estudiada por D'Attino y colaboradores, en ratones B6d2f1 portadores de un osteosarcoma Glasgow. Los resultados fue-

ron mejores a las 15 horas del inicio de la exposición a la luz que otros tratados a las 7 horas, tanto en la inhibición del crecimiento tumoral como en el tiempo medio de supervivencia^{11,13}.

1.4. Agentes antimetabólicos

Docetaxel

La *cronoeficacia* del docetaxel fue estudiada en dos modelos experimentales en ratones. Uno en adenocarcinomas pancreáticos y otro en adenocarcinomas mamarios. En estos modelos se demostró que la máxima eficacia se obtuvo entre las 7 y 11 horas del comienzo de la luz. En otro estudio en ratones injertados con células de leucemia P388, no hubo diferencia de carácter circadiano a dosis bajas, pero un discreto incremento de la misma fue letal para los animales sin haber correlación tiempo-dosis^{11,13}.

Vinorelbina

En leucemia P388 injertado en ratones B6D2F1, se administró de forma cronoterápica con dosis únicas en cuatro niveles ascendentes. En este estudio se observó un incremento de un 50% de tolerancia de dosis cuando se administró a las 19 horas del inicio de la exposición de la luz; además se obtuvo un incremento de la supervivencia del doble y un porcentaje de mejoría de la cura de cáncer frente a otros tiempos de tratamiento^{11,13}.

2. Poliquimioterapia

2.1. Doxorubicina-Docetaxel

En un estudio de Leucemia P388 en ratones B6D2F1, el tratamiento fue dado en tres períodos circadianos diferentes. En este estudio demostró que la supervivencia era incrementada cuando la secuencia de tratamiento era adriamicina y un minuto después docetaxel, administrados a las tres horas de la primera exposición a la luz.

2.2. Doxorubicina-Mostaza

Fue estudiada por Fisher en ratas con adenocarcinoma mamario 13762. En ellas se vio que había un mayor número de respuestas completas, cuando se daban a las 10 horas de la exposición lumínica, que cuando se daban a las 18 horas.

2.3. Doxorubicina-Ciclofosfamida

La doxorubicina y ciclofosfamida fueron combina-

das en el tratamiento de la leucemia L1210 en ratones CD2F1. Se administró tratamiento en ocho ciclos circadianos, separados tres horas cada uno. Los resultados que se obtuvieron oscilaron del 68% a las 13 horas del inicio de la exposición lumínica frente al 8% en la primera hora de inicio.

2.4. Doxorubicina-Cisplatino

Estudios de cronoterapia han puesto en evidencia el alto índice terapéutico de esta combinación en los modelos experimentales de plasmocitomas en ratas. El máximo beneficio terapéutico y la mínima toxicidad se encontró cuando la doxorubicina se administró al final de la exposición de la luz (10 horas de inicio) y el cisplatino en la mitad del período de oscuridad. Este esquema triplicó el porcentaje de respuestas frente a otros períodos circadianos^{11, 13}.

2.5. Oxaliplatino-Irinotecan

Es una nueva combinación de fármacos frente al cáncer colorrectal. Estudios cronoterápicos fueron realizados en osteosarcomas Glasgow. Este esquema demostró mayor efectividad en cuanto a respuestas y una menor toxicidad, cuando el irinotecán fue dado cerca de las 7 horas del inicio de la exposición de la luz y el oxaliplatino cerca de las 15 horas^{11, 13}.

Cronoterapia y radioterapia

Cronorradioterapia en modelos experimentales

Hay una gran cantidad de estudios experimentales en la cronobiología de la exposición a la radiación ionizante, mostrando variación circadiana en modelos de ratas y ratones, tras irradiación corporal total, en períodos sincronizados de 12 horas con luz frente a 12 horas de oscuridad. En estos estudios se observó una mayor toxicidad en la médula ósea, tracto gastrointestinal, piel, durante el período de actividad (luz) frente al período de descanso (oscuridad)¹⁴.

Estos modelos han mostrado una respuesta compleja a la radiación y puede variar en su expresión de tejido a tejido. Numerosos mecanismos están involucrados, muchos de los cuales muestran variaciones en uno o más de esos mecanismos y a menudo en diversas frecuencias/rangos, los cuales podrían modificar los efectos de la irradiación y tener interés para el diseño de estudios de la cronoterapia en oncología¹⁴.

Cronorradioterapia en neoplasias humanas

A pesar de los estudios experimentales, éstos no han tenido una posterior aplicación en la clínica. Un estudio clásico en la literatura es el de Deka A C et al, en los que sincroniza la *temperatura de la superficie tumoral* de carcinomas de células escamosas de cavidad oral. La dosis de radiación osciló entre 5.500-6.000 cGy. Los pacientes se dividieron en cinco categorías en función del pico máximo de la temperatura. El grupo A con el pico máximo de temperatura, el grupo B previo al pico, el grupo C 4 horas después del pico y el grupo E 8 horas después. Los resultados fueron que el grupo A obtuvo un porcentaje de respuestas superior al de los otros grupos, aunque las reacciones mucosas fueron mayores también en el grupo tratado en el pico máximo de temperatura¹⁴.

Otro estudio de Bullen y cols, basado en observaciones sin grupos controles en cáncer de mama, objetivaron una mayor respuesta a la radioterapia cuando el tratamiento fue dado en el tiempo del *pico máximo de captación del fósforo 32 (P32)* por el tumor, el cual correspondía al tiempo de la elevación máxima diaria de la temperatura corporal¹⁴.

El análisis de estos estudios podría demostrar en el futuro si el pico circadiano en la temperatura corporal representa una activación del metabolismo tumoral, proliferación celular o ritmo vascular del huésped con incremento del flujo sanguíneo y secundariamente mayor respuesta del tumor. Esta distinción puede ser de importancia si hay sincronización, desplazamiento de fase, de ritmos o asociación de una terapia combinada con componentes vasoactivos y/o citoquinas^{11, 13, 14}.

Cronoterapia de la radioquimioterapia

El uso clínico de la *quimiorradioterapia* está en plena fase de desarrollo, dado que se han encontrado evidencias suficientes en determinadas neoplasias (esófago, cuello uterino, cabeza y cuello, pulmón, vejiga, recto, páncreas) de incrementos de la supervivencia global derivados de un mejor control locorregional y a distancia. Las bases clínicas de la radioquimioterapia están en la cooperación citotóxica entre la quimioterapia sistémica y la radioterapia cuando es dada conjuntamente. La investigación experimental y clínica ha establecido la superioridad de la irradiación fraccionada, la cual protege de los efectos tardíos, reoxigenación, redistribución, reparación de las células en la fase más sensitiva del ciclo celular. Cuando los agentes fase S específicos son administrados concurrentemente con irradiación fraccionada convencional, a una dosis de 1.8-2.0/Gy/día, el tratamiento se ace-

lera. La toxicidad dosis-limitante con todos estos agentes es expresada de manera aguda en los compartimentos del cuerpo de rápida proliferación (por ejemplo, en el tracto gastro-intestinal, médula ósea, etc.). El patrón de dosis de la administración de quimiorradioterapia y especialmente el tiempo de radiosensibilización de la quimioterapia van a jugar un papel importante en el incremento de la tolerancia del huésped. Se ha visto en varios trabajos clínicos, como veremos a continuación¹⁵.

En un estudio clínico de la Universidad de Florida con radioquimioterapia en infusión cronomodulada de 5-FU administrados a 18 pacientes con cáncer colorrectal, los investigadores usaron una infusión continua sinusoidal diaria de 5FU administrada junto con radioterapia. El pico máximo de infusión del fármaco fue en la media noche. Las dosis de 5FU oscilaron de 250 hasta 325 mg/m²/día y las dosis preoperatorias de irradiación estuvieron en un promedio de 45 Gy para los localmente avanzados y 55 Gy para los pacientes no quirúrgicos. Todos los pacientes, sucesivamente recibieron un ciclo completo de radioterapia sin interrupción y fueron posteriormente resecados. Cuatro de los pacientes requirieron interrupción precoz de la quimioterapia debido a efectos secundarios; la dosis máxima tolerada de 5-FU fue de 275 mg/m²/ y en esta dosis ningún paciente presentó toxicidad grado III o mayor. Esto representa un 22% de incremento de dosis en comparación a la dosis de radioquimioterapia de 225 mg determinada en grandes ensayos randomizados. La radioquimioterapia cronomodulada de 5-FU también produjo una tasa de respuestas en un 28% de los pacientes, la cual es muy alta comparada con los controles históricos en la misma institución de un 11% y representa unas 5 ó 6 veces de incremento en las respuestas patológicas vistas en similares estadios T4 tratados con no-cronomodulación del 5-FU en radioquimioterapia infusional en otra institución. Los datos indican que la radiosensibilización cronorregulada del 5-FU es bien tolerada y tiene una alta tasa de actividad¹⁵.

Un estudio piloto del *Joint Center for Radiation Therapy* usando un esquema ligeramente diferente obtuvo resultados similares. Radioquimioterapia con 5-FU en infusión fue dado a 11 pacientes de manera cronomodulada entre las 22 horas y las 4 horas de la madrugada. El 75% de la dosis se administró en este período, y el otro 25% fue dado en el resto de las 24 horas. La dosis de 5-FU fueron 240 mg/m²/día de la duración de la radioterapia. La toxicidad fue baja, con sólo un caso simple de toxicidad grado 3¹⁵.

La Universidad de Virginia, en un estudio de radioquimioterapia con 5-FU en infusión cronomodulada,

de 23 pacientes con cáncer de páncreas, el 5-FU fue administrado en la fase de descanso siguiendo las observaciones comentadas anteriormente. Las dosis de 5 FU fueron similares a las de otros estudios no cronomodulados y la mayor parte del 5-FU se administró en un tiempo global de infusión de 8 horas. El resultado obtenido fue de una menor toxicidad que con infusión continua de 5-FU. No hubo toxicidad grado 4 en ningún paciente y la toxicidad grado 3 fue de un 4% comparada con el 11-19% con radioquimioterapia infusional de similares estudios. Esquemas cronomodulados con cisplatino, pueden obtener también una mejor tolerancia que los esquemas clásicos.

Tomándose como base estos estudios con quimiorradiación cronomodulada, se diseñó un ensayo clínico fase II multicéntrico, para intentar demostrar estas propiedades. El primer ensayo clínico fase II de radioquimioterapia cronomodulada fue realizado por la EORTC. Este estudio se denominó EORTC 5991, que consistía en administrar con quimiorradiación en infusión cronomodulada de 5-FU, a pacientes portadores de carcinoma hepatobiliar. La administración de picos a las 22, 00 y 02 horas, parece ser más efectiva que la infusión continua¹⁵.

Cronobiología en tumores malignos específicos

Cronobiología en carcinoma colorrectal

Como se comentaba en apartados anteriores, en el cáncer colorrectal han ido apareciendo estudios con monoterapia o combinaciones de diferentes fármacos mediante diversos métodos^{11, 14, 15}.

Estudios fase I-II

Estudios con 5-Fluorouracilo(5-FU) con o sin Leucovorín (LV)

El 5-FU es la referencia del carcinoma colorrectal. La relación dosis-respuesta caracteriza la eficacia antitumoral del 5-FU contra este cáncer. En un estudio en 35 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico, se fue incrementando la dosis de 5-FU en cada paciente con el objetivo de valorar la toxicidad. El resultado que se obtuvo fue menos de un 10% de toxicidad aguda grado 3 de la OMS. Las recomendaciones finales del estudio determinaron que la dosis podía ser escalada hasta los 1400 mg/m²/día, por cinco días en el 80% de los pacientes. Esto supone un incremento del 40-100% en dosis e intensidad de dosis en comparación con la infusión continua no-cronomodulada, la

cual recomienda entre 800-1000 mg/m²/día por cinco días cada 3-4 semanas¹⁶.

M Thrall y cols., en otro estudio en 26 pacientes con cáncer loco-regionalmente avanzado compararon la toxicidad del 5-FU en "bolus", frente a la infusión continua circadiana asociada a radioterapia. Los pacientes fueron sometidos posteriormente a extirpación quirúrgica. Los resultados demostraron que la administración circadiana en infusión continua frente a la administración en bolus, tenía un incremento del intervalo libre de enfermedad y de la supervivencia global además de una menor toxicidad aguda¹⁷.

Un estudio establecía la dosis media tolerancia (MTD) de la combinación de 5-FU-LV dado en cinco días en infusión cronomodulada cada tres semanas en 34 pacientes con cáncer metastásico colorrectal. La dosis recomendada fue 900 mg/m²/día de 5-FU combinada con 150 mg/m²/día de leucovorín los 5 días del protocolo de infusión. Los dos fármacos fueron administrados cerca de su MTD con infusiones cronomoduladas de 4 de 5 días, cada 2 de 3 semanas.

La eficacia antitumoral y la tolerabilidad de este esquema de 5-FU-LV, fue analizada en el Ensayo Europeo Fase II dirigido por la EORTC en un total de 100 pacientes con cáncer colorrectal metastásico. La dosis de LV se mantuvo constante en 150 mg/m², pero la dosis de 5-FU fue incrementada en ausencia de toxicidad grado 2 o mayor de 900 mg/m² en el primer ciclo, a 1.000 mg en el segundo y a 1.100 mg en el tercero. La toxicidad limitante fue un síndrome mano-pie grado 3. La mediana de intensidad de dosis 5-FU fue 1.800 mg/m²/día/semana y la tasa de respuestas objetivas fue del 41%. La mediana de supervivencia fue de 17 meses, con un 18.6% de los pacientes vivos a los tres años¹⁶.

Tegafur

El Tegafur es un nucleosido de 200 dalton de peso molecular, altamente lipofílico que es metabolizado en 5-FU, predominantemente en el hígado, con un 100% de biodisponibilidad y un máximo de nivel plasmático obtenido de una a tres horas después de la administración oral. Calvo et al., realizaron un estudio comparativo entre 5-FU versus Tegafur en radioquimioterapia neoadyuvante a cirugía. El grupo del Tegafur fue dado oralmente tres veces día, aproximadamente cada 8 horas. Los resultados obtenidos en los dos grupos evidenciaron un número de respuestas mayor en el grupo del Tegafur frente a dosis intermedia de 5-FU en infusión continua. En este estudio piloto, el Tegafur reprodujo las características de disminución de estadiaje descritas a dosis plenas de 5-FU combinadas con radioterapia pélvica de manera convencional¹⁸.

Nuevos fármacos

La nueva generación de fármacos como el Oxaliplatino, Irinotecán, combinaciones de 5-Fluorouracilo-Leucovorín y Oxaliplatino, o 5-FU-LV con Carboplatino han demostrado que cuando se administran cronomoduladas circadianamente presentan un perfil de respuesta y toxicidad estadísticamente significativamente alto^{15, 21}.

En el caso de la combinación de estos fármacos con la radioterapia externa, habrá que seguir analizando la combinación de los fármacos clásicos e iniciar estudios con los nuevos después de adquirir la experiencia necesaria con mono ó quimioterapia, para luego combinarla con irradiación.

Estudios aleatorizados fase III

Oxaliplatino

En un estudio multicéntrico fase II-III de 5FU-LV con o sin oxaliplatino, fue investigado en 300 pacientes con cáncer coloectal metastásico. En dicho estudio se aleatorizaron los dos grupos de pacientes, recibiendo un pico máximo de 5-FU-LV a las 4 horas del día y otra parte en una infusión de 6 horas administradas entre las 10 y 16 horas del primer día de tratamiento de cada ciclo, dado cada 3 semanas. Los resultados fueron una significativa actividad antitumoral con una toxicidad aceptable.

Otros dos estudios Europeos Fase III compararon el esquema de 5FU, LV y Oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en infusión continua frente a infusión cronomodulada. En ellos se pudo demostrar que la toxicidad grado 3-4 fue mucho mayor en los pacientes tratados con infusión continua que de forma cronomodulada y las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global también fueron significativamente más amplias¹⁵.

En resumen, diremos que se han podido validar los resultados obtenidos en estudios experimentales en animales a través de ensayos fase II y III. En ellos se ha demostrado la alta eficacia del Oxaliplatino en monoterapia y en tratamientos combinados cronomodulados o no, presentando una menor tasa de complicaciones. Será necesario combinar nuevos esquemas de tratamiento y explorar el perfil de eficacia y seguridad. En el momento actual, se están realizando estudios fase II, con combinaciones de 5-FU-LV y CPT11 con o sin oxaliplatino.

Cronobiología y cáncer de páncreas

La radioquimioterapia con 5-FU y radioterapia externa está siendo un arma importante en el tratamiento

del cáncer de páncreas avanzado o irreseccable. Penberthy et al., realizaron un estudio piloto de infusión cronomodulada de 5-FU y radioterapia concomitante. Esto es un intento de superar la limitación que representa la administración simultánea de RT/QT, en relación con la toxicidad loco-regional del abdomen superior, protegiendo al mismo de la morbilidad aguda. El método utilizado ha sido la *manipulación temporal de la densidad de dosis*, durante la administración de la quimioterapia sistémica¹⁹.

El uso racional de la administración cronomodulada del 5-FU está basado en la citogenética de la mucosa aero-digestiva y crono-farmacológica del metabolismo del 5-FU. La administración nocturna del 5-FU crea ventajas para el uso temporal de la densidad de dosis, presentando un perfil de baja toxicidad en el tracto G-I. Como hemos comentado anteriormente, los estudios realizados en cáncer colorrectal por diferentes grupos investigadores han demostrado una baja toxicidad aguda y excelente control tumoral¹⁶⁻¹⁸.

Fueron incluidos en el estudio 23 pacientes, entre enero de 1997 y septiembre de 1999. La mediana de edad fue de 64 años. La mediana de dosis de irradiación externa fue de 50.4 Gy. El 5-FU fue dado en infusión 5 días/semana a 300 mg/m²/día y la mediana de dosis total fue 8.5/m². La infusión cronomodulada consistió de la infusión con una tasa baja de dosis durante 16 horas diurnas, seguido de una infusión nocturna incrementando-disminuyendo la dosis, con un pico de administración a las 22 horas. Los resultados fueron que no hubo toxicidad hematológica grado 3 ó 4. La mediana de supervivencia fue de 28 meses y la supervivencia actuarial a un año fue del 88 % en el grupo de pacientes sometidos a cirugía. Los pacientes no quirúrgicos tenían una mediana de supervivencia de 13 meses.

En conclusión, en este estudio se demuestra que la toxicidad aguda es menos frecuente y menos severa, con respecto a otros estudios de infusión no cronomodulada. Además, en cuanto a supervivencia, presenta resultados similares, en los que la radioquimioterapia es administrada convencionalmente¹⁹.

Cronobiología en los cánceres ginecológicos y genitourinarios

Cáncer de ovario

Como hemos ido repitiendo en esta revisión somera de la literatura, los tratamientos utilizados en oncología pueden ser optimizados cuando se administran de forma circadiana. La quimioterapia con antraciclinas, análogos de cisplatino y regímenes basados en las

fluoropirimidinas administrados durante los ciclos de 24 horas tienen relevancia a la hora del diseño de los esquemas de tratamiento con quimioterapia. Una de las limitaciones de estos estudios es conseguir muestras de tejidos que puedan ser analizados en los períodos correspondientes que se quieren estudiar²⁰.

Klevecz examinó la síntesis de DNA en células tumorales y normales en el líquido peritoneal de 30 pacientes con cáncer de ovario. La síntesis de DNA fue baja en la población de células mesoteliales diploides, alta en la población de células malignas aneuploides e intermedia en la población de células tumorales diploides. Un significativo ritmo circadiano en la síntesis de DNA celular fue encontrado en ambas células tumorales, diploides y aneuploides. El pico de síntesis de DNA en células tumorales fue alrededor de la mañana y el pico de las células mesoteliales benignas se estableció por la noche²⁰.

Siguiendo los resultados de los estudios pre-clínicos, se han realizado estudios en humanos con aproximadamente la misma secuencia de administración. En un estudio con 37 pacientes de cáncer avanzado o metastásico de ovario fueron aleatorizados a recibir doxorubicina 60 mg/m² a las 6 horas (grupo A) o a las 18 horas (grupo B) con Cisplatino dado 12 horas más tarde, mensualmente por 9 meses. La toxicidad fue mayor en el grupo de pacientes tratado a las 18 horas, requiriendo disminución de la dosis y/o retraso del mismo. Este estudio aleatorizado demostró también cuatro veces más supervivencia en el grupo A 44%, comparado con el 11% del grupo B²⁰.

Otro estudio con 31 pacientes de cáncer de ovario avanzado se realizó mediante la administración cronomodulada en dos grupos. En el grupo A pirarrubicina a las 6 horas y cisplatino de 16 h a 20 horas o grupo B la pirarrubicina a las 18 horas y el cisplatino de 4 a 8 horas. Este estudio demostró una actividad antitumoral importante, con una mejora significativa del perfil de toxicidad cuando la administración cronomodulada de pirarrubicina se realiza por la mañana temprano y el cisplatino en la noche frente al grupo de pirarrubicina por la noche y cisplatino por la mañana²⁰.

Cáncer de endometrio uterino

Se realizó un estudio fase II al que se prescribió doxorubicina 60 mg/m² en 30 minutos a las 6 horas de la mañana, seguido de cisplatino 60 mg/m², en 30 minutos a las 18 horas cada 28 días. Los resultados del estudio fueron que la tasa de respuestas fue del 60% en pacientes con carcinoma avanzado o recurrente y el tratamiento fue bien tolerado²⁰.

Cáncer de vejiga

Cuarenta y tres pacientes con carcinoma de células transicionales de vejiga fueron tratados con altas dosis de doxorubicina mañana y tarde, seguido por ciclofosfamida, 5-FU, y cisplatino por un período prolongado de tiempo. Un 57% de respuestas fueron obtenidas en los 35 pacientes evaluables. Se obtuvieron un 23% de respuestas completas. La mediana de supervivencia para los respondedores completos al primer tratamiento fue de 2 años y la de los respondedores parciales fue de un año. Podemos concluir que con altas dosis de quimioterapia administradas de forma circadiana se pueden obtener respuestas completas mantenidas en cánceres de vejiga extendidos, en la mayoría de los pacientes, con una excelente calidad de vida y sólo moderada toxicidad²⁰.

Los datos de los ensayos clínicos vienen a confirmar los hallazgos de los estudios pre-clínicos, que optimizan el tiempo de la quimioterapia a los ritmos circadianos y pueden llevar a decrecer la toxicidad y aumentar la intensidad de dosis del tratamiento. Diversos estudios randomizados prospectivos también han demostrado una mejor tasa de respuestas objetivas y un mayor tiempo libre a la progresión, en pacientes con cánceres de ovario y vejiga. En este grupo de pacientes se ha podido constatar también la necesidad de implementar medidas de soporte administradas cronomoduladamente como son la melatonina y otras hormonas que nos ayudan a mejorar los resultados, con una mejor calidad de vida²⁰.

Cronobiología y cáncer de pulmón

Focan et al. estudiaron la cronotolerancia del huésped en 124 pacientes con cáncer de pulmón que fueron aleatorizados en dos grupos. El Grupo A recibió etopósido a las 6 horas en los días 1-3 del ciclo y el grupo B a las 18 horas durante los mismos días. Todos los pacientes recibieron a su vez cisplatino a las 18 horas del día 4 del ciclo. Esto se corresponde al tiempo biológico en la que presenta una mayor tolerancia. Tras administrar 261 ciclos, en un análisis preliminar se demostró una mejor tolerancia en 76 pacientes. Un menor grado de toxicidad hematológica fue documentado en el grupo A. No se hallaron diferencias en cuanto a intensidad de dosis total y respuesta del tumor²¹.

La EORTC-CSG (*European Organization for Research and Treatment of Cancer-Chronotherapy Study Group*) evaluó la cronotolerancia de la Gemcitabina en asociación con Cisplatino, como primera opción de tratamiento del cáncer pulmonar no célula pequeña²¹.

Más recientemente, un ensayo fase II con 5-FU y Carboplatino fue realizado en pacientes no tratados de carcinomas pulmonares no célula pequeña. En este estudio, inicialmente 32 pacientes ambulatorios externos, la mayor parte adenocarcinomas, estadios diseminados, fueron tratados con infusión continua de 5-FU, ácido folínico y carboplatino por cinco días con dos semanas de intervalo entre ciclo y ciclo. La tolerancia fue idónea y las respuestas fueron del 32% de los pacientes²¹.

En otro estudio reciente realizado por Wang et al., se sugiere que la radioterapia puede ser también optimizada por el uso de la temperatura corporal, como marcador circadiano, pudiéndose establecer el tiempo idóneo de administración en las 24 horas del día. Esto se establecería, tras haber realizado una monitorización de la temperatura corporal, eligiéndose el pico máximo de la misma, como el momento idóneo para la administración²¹.

Conclusiones

Como hemos ido comentando a través de todo el trabajo, los resultados obtenidos tanto en estudios pre-clínicos en animales, como clínicos en humanos, han demostrado documentalmente que hay una estructura de tiempo circadiano, en su comportamiento biológico, que influencia la carcinogénesis y cinética celular de los tejidos normales y cancerosos.

En segundo lugar, también hay evidencia de diferencias farmacocinéticas de los agentes citotóxicos en función del tiempo de administración.

Los resultados obtenidos en los ensayos fase I-III, vienen a confirmar la cronotolerancia de las asociaciones de tratamientos en los cánceres y el excepcional índice terapéutico, con toxicidad clínica reducida y una calidad de vida aceptable.

El papel de la cronomodulación terapéutica puede ser aprovechado con las nuevas medicaciones citotóxicas y sus correspondientes combinaciones. Además, podremos utilizar las estrategias de tratamientos multidisciplinarios, que incluyan la cirugía y la radioterapia en los diferentes tumores sólidos^{10-15, 17-21}.

Correspondencia:
Dr. M. Caeiro Muñoz
O Fuxón, 14
Tiran-Moaña
E-36958 Pontevedra

Bibliografía

1. Asignatura Cronobiología. Programa de Licenciatura de Optativa de 2º Curso. Páginas 1-7. Departamento de Fisiología. Facultad de Biología. Universidad de Murcia. Disponible en: [p://www.um.es/fisfar/cronobio.htm](http://www.um.es/fisfar/cronobio.htm)
2. Algunas notas sobre Cronobiología. Conclusiones del 5 Simposio Latinoamericano de Cronobiología. Páginas 1-4. Organizado por la Universidad Nacional de Quilmes. Disponible en: <http://www.unq.edu.ar/5lasc/notas.htm>
3. Cronobiología Cronoterapia. Ritmos biológicos. Ritmos circadianos. Tiempos biológicos. Páginas 1-8. Disponible en: <http://www.colmed5.org/Noticias/cronoterapia.htm>
4. Cronobiología El reloj humano. Dr. Rafael Bello Diaz. Disponible en: <http://www.saluddominicana.com/TemasInteres/cronobiología.htm>
5. McMoore E, et al. Medical Progress. Circadian Timekeeping in Health and Disease. Part 1. Basic Properties of Circadian Pacemakers. *New Engl J Med*, 1983; 309: 469-76.
6. McMoore E, et al. Medical Progress. Circadian Timekeeping in Health and Disease. Part 2 Clinical Implications of Circadian Rhythmicity. *New Engl J of Med.*, 1983; 309:530-6.
7. Cronobiología-Cronoterapia-Conceptos básicos. Variaciones circadianas con repercusión cardiovascular. Capítulo 1 Ritmos circadianos, página 1-14. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/temas/cronobiología3.htm>
8. Muñoz A, Molina A. Aplicaciones de la melatonina en pediatría. Páginas 1-5 Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Granada. Disponible en: <http://revilla.mac.cie.uva.es/cronobiología/resúmenes.html>
9. Ulmer W. On the role of the interactions of ions with external magnetic fields in physiologic processes and their importance in chronobiology. Dedicated to Prof. Franz Halberg on the occasion of his 80th birthday. (Internet conferencia magistral). Disponible en: <http://www.msi.umn.edu/birthday/ulmer.html>
10. Castrillón PO et al. Efecto de la Melatonina sobre los Ritmos Circadianos secretores de ACTH, GH, Prolactina y LH en ratas inyectadas con adyuvante completo de Freund. Disponible en: <http://revilla.mac.cie.uva.es/cronobiología/resumnes.html>
11. Focan C. Circadian Rhythms and Cancer Chemotherapy. *Pharmac Ther* 1995; 67(1)1-52.
12. Focan C. Circadian Kinetics and cell cycle phases duration. Methodological and practical implications for sequential chemotherapy in animal and human tumors. In: *Proceedings of the ECCO IV Meeting-Madrid, 1987; Abstract 290, p.77.*
13. Levi F, Granda TG. Tumor-Based Rhythms of anticancer efficacy in experimental models. *Chronobiol. Internati* 2002; 19(1)21-41.
14. Haus E. Chronobiology of the mammalian response To ionizing radiation potential applications in oncology. *Chronobiol Internati* 2002; 19(1)77-100.
15. Rich TA et al. Chronomodulated Chemotherapy and Irradiation: An idea whose time has come? *Chronobiol Internat* 2002; 19(1)191-205.
16. Giacchetti S. Chronotherapy of Colorectal Cancer. *Chronobiol Internat* 19 (1)207-19.
17. Thrall M et al. Investigation of the comparative toxicity of 5-FU bolus versus 5-FU continuous infusion circadian chemotherapy with concurrent radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 873-81.
18. Calvo FA et al. Pathologic Downstaging of T3-4Nx Rectal Cancer After Chemoradiation: 5-FU versus Tegafur. *Internat J Radiat Oncol Biol and Phys* 2001; 51(5)1264-70.
19. Penberthy DR et al. A pilot study of chronomodulated infusional 5-FU chemoradiation for pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:681-4.
20. Kobayashi M et al. Circadian Chemotherapy for Gynecological and Genitourinary Cancers. *Chronobiol Internat* 2002; 19(1):237-51.
21. Focan C. Chronobiological concepts underlying the chronotherapy of human lung cancer. *Chronobiol Internat* 2002; 19(1)253-73.