

ALTA DOSE DI LANSOPRAZOLO COMBINATA CON CHEMIOTERAPIA METRONOMICA: UNO STUDIO DI FASE I/II SU ANIMALI DOMESTICI CON TUMORI SPONTANEI

Enrico. P. Spugnini¹, Sabrina Buglioni², Francesca Carocci², Francesco Menicagli³, Bruno Vincenzi⁴, Maurizio Fanciulli¹ e Stefano Fais⁵.

RIASSUNTO

QUADRO GENERALE: La resistenza ai chemioterapici (chemo-resistenza) rappresenta un problema centrale nella terapia dei tumori. Un meccanismo molto efficace di chemo-resistenza utilizzato dai tumori è l'acidificazione del microambiente, inizialmente causata dall'accumulo di acido lattico (effetto Warburg), ma poi sostenuta da pompe protoniche, molto attive nel non consentire la riduzione del pH intracellulare. Del tutto di recente è stato introdotto un nuovo approccio alla chemioterapia, basato sulla somministrazione giornaliera di basse dosi di chemioterapici (chemioterapia metronomica), invece delle alte dosi somministrate ogni due o tre settimane, che ha dimostrato una significativa efficacia in animali domestici affetti da tumori maligni in fase avanzata. In un precedente lavoro abbiamo inoltre dimostrato che il pre-trattamento con gli inibitori delle pompe protoniche (PPI) aumenta la risposta del tumore ai chemioterapici. In questo studio sono stati reclutati animali domestici con cancro spontaneo e trattati con una combinazione di chemioterapia metronomica ed alte dosi di PPI, insieme alla somministrazione giornaliera di acqua alcalina e comparati ad un gruppo di pazienti storici trattati con la sola chemioterapia metronomica.

METODI: Studio aperto di fase II non randomizzato, confrontato con un gruppo di controllo storico, in cui sono state valutate la sicurezza e l'efficacia della combinazione della chemioterapia metronomica e dell'alcalinizzazione. Ventiquattro animali domestici (22 cani e 2 gatti) sono stati trattati aggiungendo al loro protocollo di chemioterapia metronomica l'inibitore di pompa lansoprazolo ad alte dosi e acqua alcalina [prodotta con *AlkaWater*[®] (cfr. pag. 3 dello studio integrale)]. I risultati sono stati valutati in termini di risposta sia clinica che strumentale e paragonati a quelli ottenuti nel gruppo di controllo.

RISULTATI: la terapia è stata nel complesso ben tollerata, con solo due cani che hanno presentato vomito e/o diarrea, verosimilmente legata ad ipocloridria gastrica. In termini di risposta complessiva, nel gruppo alcalinizzato, 18 su 24 hanno avuto risposte parziali o complete (75%), due pazienti hanno avuto una stabilizzazione della malattia e i restanti pazienti non hanno avuto risposta o progressione della malattia; mentre solo un paziente nel gruppo di controllo storico, trattato con sola chemioterapia metronomica, ha presentato una risposta completa (10%) e altri tre hanno manifestato lievi incrementi della sopravvivenza. Il tempo di progressione medio della malattia [sopravvivenza] è stato di 34 settimane per il gruppo sperimentale (metronomica + alcalinizzazione) rispetto alle due settimane del gruppo di controllo ($p = 0,042$).

CONCLUSIONI: l'associazione di alcalinizzazione e chemioterapia metronomica ha mostrato di essere ben tollerata e di aumentare sia la risposta del tumore alla chemioterapia metronomica che la qualità della vita di animali domestici affetti da tumori spontanei in stadio avanzato. Sarà di grande interesse poter testare la stessa combinazione in pazienti umani affetti da tumore, ma anche in un più ampio numero di animali domestici.

PAROLE CHIAVE: clorambucile, ciclofosfamide, lansoprazolo, piroxicam, inibitori della pompa protonica, acqua alcalina.

¹SAFU Department, Regina Elena Cancer Institute, Rome, Italy. - ²Ambulatorio Veterinario "Le Accademie", Rome, Italy. - ³Centro Veterinario Gianicolense, Rome, Italy. - ⁴Università Campus Biomedico, Rome, Italy. - ⁵Department of Drug Research and Medicine Evaluation, National Institute of Health (ISS), Anti-Tumor Drug Section, Rome, Italy (stefano.fais@iss.it).