

Lansoprazolo dose elevata in combinazione con la chemioterapia metronomica: una fase I / II di studio negli animali da compagnia con tumori che si verificano spontaneamente

Enrico P Spugnini [1](#) , Sabrina Buglioni [2](#) , Francesca Carocci [2](#) , Menicagli Francesco [3](#) , Bruno Vincenzi [4](#) , Maurizio Fanciulli [1](#) e Stefano Fais [5](#) *

- *Autore corrispondente: Stefano Fais stefano.fais@iss.it

[Autore - Affiliazioni](#)

1Safu Dipartimento, Regina Elena Cancer Institute, Roma, Italia

2Ambulatorio Veterinario "Le Accademie", Roma, Italia

3Centro Veterinario Gianicolense, Roma, Italia

4Università Campus Biomedico, Roma, Italia

5Dipartimento di Ricerca e Medicina Drug Evaluation, Istituto Superiore di Sanità (ISS), anti-tumore Sezione Farmaco, Roma, Italia

Per tutte le email di autore, si prega di [accedere](#) .

Journal of Translational Medicine 2014, **12** : 225 doi: 10.1186 / s12967-014-0225-y

La versione elettronica di questo articolo è quello completo e si possono trovare online all'indirizzo: <http://www.translational-medicine.com/content/12/1/225>

Ricevuto: 28 aprile 2014

Accettato: 4 ago 2014

Pubblicato: 21 ago 2014

© 2014 Spugnini et al .; licenziatario BioMed Central Ltd

Questo è un articolo Open Access distribuito sotto i termini della licenza Creative Commons Attribuzione

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), che consente l'uso senza restrizioni, la distribuzione e la

riproduzione con qualsiasi mezzo, a condizione che l'opera originale è correttamente accreditati. La rinuncia

Dedizione Creative Commons Public Domain (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) si applica

ai dati messi a disposizione in questo articolo, salvo diversa indicazione.

Astratto

Sfondo

Il trattamento del cancro umano è stato gravemente ostacolato per decenni dalla resistenza ai farmaci chemioterapici. Un meccanismo molto efficace di resistenza del tumore ai farmaci è l'acidificazione protone pompe-mediata del microambiente tumorale. Chemioterapia metronomica ha dimostrato efficacia in modo adiuvante e nel trattamento di animali con malattia avanzata. Inoltre, abbiamo dimostrato in situazioni cliniche veterinarie che il pre-trattamento con protoni-pompe inibitori (PPI) aumenta tumore risposta a chemioterapici. In questo pet studio che si verificano spontaneamente con il cancro sono stati reclutati per essere trattati con una combinazione di chemioterapia metronomica e PPI alte dosi e le loro risposte sono state abbinate a quelle di un controllo storico di dieci pazienti trattati con la sola chemioterapia metronomica.

Metodi

Braccio singolo, non randomizzato di fase II di studio aperto, con gruppo di controllo storico, valutando la sicurezza e l'efficacia della combinazione di chemioterapia e alcalinizzazione metronomica. Ventiquattro animali da compagnia (22 cani e 2 gatti) sono stati trattati aggiungendo al loro protocollo di chemioterapia

metronomica l'inibitore della pompa lansoprazolo ad alte dosi, e un alkalizer acqua. Le loro risposte sono state valutate da una valutazione clinica e strumentale e abbinati a quelli del gruppo di controllo.

Risultati

Il protocollo è stato nel complesso ben tollerato, con solo due cani sperimentare effetti collaterali a causa di ipocloridria gastrica composto con vomito e diarrea o. In termini di risposta complessiva, nella coorte alcalinizzata, 18 dei 24 ha avuto risposte parziali o complete (75%), due pazienti hanno avuto una stabilizzazione della malattia e le restanti pazienti non hanno avuto risposta o progressione della malattia. D'altra parte, solo un paziente nel gruppo di controllo manifestavano una risposta completa (10%) e altri tre brevi risposte vissute esperti. Il tempo mediano di evento terminale è stata di 34 settimane per il gruppo sperimentale rispetto a due settimane nei controlli ($p = 0,042$).

Conclusioni

Alcalinizzazione paziente ha dimostrato di essere ben tollerato e di aumentare la risposta del tumore alla chemioterapia metronomica, nonché la qualità della vita in animali con cancro avanzato. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia di questa strategia in pazienti con tumori avanzati animali da compagnia e nell'uomo.

Parole chiave:

Chlorambucil; Ciclofosfamide; Lansoprazolo; Piroxicam; Pompa protonica; Alkalizer acqua

Introduzione

Iniziazione Cancro, l'invasione e la diffusione sono fenomeni dinamici influenzati dal microambiente tumorale e fattori dell'ospite. Farmaci antitumorali standard sono state concepite di conseguenza al concetto di bacchetta magica di Erlich e si basano sulla loro capacità di uccidere direttamente le cellule maligne. Nel tentativo di massimizzare la loro efficacia, essi vengono somministrati ad un dose massima tollerata (MTD), la più alta quantità di farmaco associata a tossicità tollerabile ed effetti collaterali gestibili[1],[2]. Come conseguenza di questo approccio, i pazienti devono passare attraverso lunghi periodi fuori terapia, consentendo loro pieno recupero dagli effetti negativi della chemioterapia. Queste interruzioni, tuttavia, consentono anche le cellule tumorali di diventare resistenti alla chemioterapia e quindi di promuovere una recidiva di malattia[3],[4]. Di conseguenza, nonostante la scoperta di un numero significativo di questi farmaci e l'enorme numero di studi clinici che sono state intraprese per sviluppare nuovi protocolli multi-droga, i risultati sono stati modesti in termini di guarigione o di estensione della vita dei malati di cancro, in particolare quelle con stadio avanzato o malattia metastatica[5]. Un nuovo paradigma terapeutico è stato recentemente messo a punto, consistente l'uso di chemioterapici basse dosi a intervalli brevi (cosiddetta chemioterapia metronomica), in assenza di periodi di astinenza prolungati[6],[7]. Chemioterapia metronomica è non solo quasi privo di effetti tossici, ma esercita anche e citotossicità diretta combinata con un'attività antiangiogenica con conseguente significativa efficacia[8],[9]. Diversi studi in oncologia umana e veterinaria hanno dimostrato l'efficacia di agenti a basso dosaggio alchilanti come la ciclofosfamide e clorambucile avvicinarsi direttamente tumori refrattari o come terapia adiuvante per tumore altamente metastatico o metastatico[10]-[17]. L'altro fattore da prendere in considerazione quando si pianifica una Protocollo trattamento, è la risposta alla chemioterapia da parte delle cellule tumorali. Questo dipende dalla concentrazione di citostatici accumulati all'interno delle cellule, fenomeno che dipende espressione funzionale di trasportatori di efflusso, ma anche dal pH del microambiente extracellulare. In realtà, l'acidità del microambiente tumorale è un fattore chiave per il basso livello di reattività delle cellule tumorali di chemioterapici, e scambiatori di protoni hanno un impatto cruciale in acidificazione extracellulare delle cellule tumorali[18],[19]. Le cellule tumorali si basano su H⁺ scambiatori, in particolare il vacuolare H⁺-ATPasi (V-ATPasi) per smaltire i protoni pericolosi sottoprodotto del metabolismo del cancro [20]-[22]. L'ambiente acido tumore è una conseguenza del metabolismo del glucosio anaerobico con conseguente accumulo di acidi come lattati, portando a una maggiore transmembrana regolazione del pH [22]. Queste pompe protoniche, insieme ad altri scambiatori di ioni, svolgono una funzione cruciale nella creazione e mantenimento di microambiente cancro e dei loro risultati azione nella selezione di fenotipi cellulari più aggressive in grado di sopravvivere in questo microambiente altamente ostile, con un ruolo chiave nella creazione e manutenzione di chemioresistenza[19]. Ci sono diversi meccanismi proposti coinvolti in questo fenomeno, tra cui diminuito assorbimento o la neutralizzazione dei farmaci debolmente di base da parte del microambiente tumorale acida o il confinamento di farmaci chemioterapici all'interno di vescicole

lisosomiali[23]. Un fatturato accelerata delle vescicole acide può rappresentare una strategia tumore supplementare di resistenza ai farmaci in base a contrastare il trasporto di corrente[24]. Recentemente, un ruolo di nanovesicles (esosomi) rilasciata dalle cellule tumorali resistenti è in eliminazione del farmaco tumorale, come il cisplatino, e acidità extracellulare e esosomi rilasciare appartengono a un quadro di esercitare un ruolo centrale di cancro maligno mancata risposta alla chemioterapia[25]. È interessante notare che l'espressione di pompe protoniche è aumentato in fenotipi chemioresistenti e ulteriormente aumentata di farmaci antitumorali, come pure[24]. Gli inibitori della pompa protonica hanno dimostrato di essere altamente efficace nell'inibire V-ATPasi in vitro e ben tollerato ed efficace in modelli murini, migliorando la risposta alla chemioterapia e tumore controllo[24]. Inoltre, in uno studio precedente, il nostro gruppo ha dimostrato che alte dosi del protone pompa inibitore lansoprazolo potrebbe invertire chemioresistenza in una coorte di animali affetti da neoplasie chemioresistenti spontanei, ottenendo una percentuale di responder con tossicità minima[26]. Un recente studio clinico in pazienti con osteosarcoma ha dimostrato una chiara efficacia di PPI per aumentare l'efficacia della chemioterapia standard, in particolare in quei pazienti che mostrano basso livello di reattività ai protocolli standard[27]. Pertanto, l'insieme di questi studi, ma anche le prove che un approccio sistemico buffer possono rappresentare una nuova strategia utile sia per prevenire[28] e nel trattamento[29] il cancro, ha suggerito che la terapia di combinazione di diversi approcci anti-acidi, può rappresentare un vero e proprio nuovo percorso nella guerra contro il cancro. Pertanto, lo scopo di questo studio era di valutare la fattibilità, la tollerabilità e l'efficacia di alte dosi di inibitori della pompa protonica lansoprazolo in combinazione con alcalinizzazione delle acque all'interno di un protocollo metronomica negli animali da compagnia affetti da neoplasie avanzate o altamente metastatici.

Metodi

Selezione dei pazienti

Canino proprietà privata e pazienti felini con neoplasie avanzate o altamente metastatici sono stati selezionati per lo studio. A causa della fase avanzata della malattia e la scarsa risposta alla chemioterapia standard, i proprietari sono stati offerti due opzioni: a) terapia palliativa b) la chemioterapia metronomica con l'aggiunta di alte dosi lansoprazolo e alcalinizzazione dell'acqua. Le loro risposte sono state confrontato con quelli di un gruppo storico di 10 animali trattati con la sola chemioterapia metronomica.

Precedente consenso informato è stato ottenuto da privato a privato. Per essere arruolati nello studio, secondo la legge italiana (116/92) e le linee guida definite dal comitato etico del National Cancer Institute "Regina Elena" di Roma, Italia, pazienti, messo in scena secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sistema di classificazione, sono stati considerati ammissibili se sono soddisfatti i seguenti criteri:

1. funzione renale normale (normale dell'azoto ureico nel siero [BUN], creatinina, fosforo, e il peso specifico delle urine).
- 2 Assenza di malattie mortali sottostanti o altre complicazioni mediche (ad esempio, diabete mellito).
- 3 Conformità del proprietario per valori non si discostano di follow-up.
4. aspettativa di vita presunta di almeno quattro settimane.
5. complesso performance status valutata secondo il sistema Karnowsky modificato, doveva essere inferiore a 3 (Tabella 1).

Tabella 1. modificato i criteri di prestazione di Kamofsky

Processo di staging comprendeva una anamnesi accurata, esame fisico, la pinza o la misurazione ecografica della neoplasia, conta completa delle cellule del sangue (CBC), profilo biochimico, radiografie toraciche (tre proiezioni: due laterali ed uno ventro-dorsale), e l'ecografia addominale. Per confermare la diagnosi, istologico riesame delle biopsie sono state eseguite seguendo i protocolli standard, con ematossilina / eosina e ematossilina / Van Gieson.

Trattamento

Approccio sperimentale

Cani e gatti con neoplasie spontanee avanzate o altamente metastatic o con tumori chemioresistenti sono stati trattati con lansoprazolo alla dose di 5 mg / kg dal Lunedì al Mercoledì e 1 mg / kg da Giovedì a Domenica, in combinazione con la chemioterapia metronomica e un alkalizer acqua disponibile in commercio (acqua alka) aggiunto alle acque minerali aventi pH compreso tra 7.8 e 8.0 per portare il pH

dell'acqua finale a 9 chemioterapia metronomica consisteva con ciclofosfamide quotidianamente alla dose di 12,5 mg / m², e piroxicam alla dose di 0,3 mg / kg e era lo stesso per la coorte sperimentale e controlli storici[12]. I gatti sono stati trattati con clorambucile alla dose di 4 mg / m² e piroxicam alla dose di 0,3 mg / kg EOD causa delle differenze metaboliche tra le due specie e l'amministrazione più facile di clorambucile ai gatti. In pazienti di presentazione sono stati valutati di conseguenza per una scala di performance di Karnofsky modificato (Tabella 1). La tossicità è stata definita come processi patologici che si sono verificati secondaria a terapia e di conseguenza ha ottenuto (Tabella 2). Tossicità gastro-intestinale è stato segnato di conseguenza le linee guida Veterinaria comparativa Oncology Group[26],[30]. Al fine di avere la migliore valutazione di tossicità terapia, dopo ogni proprietari di terapia sono stati mandati a casa con un questionario da compilare per registrare possibili effetti collaterali gastrointestinali del protocollo (Tabella 3). La risposta al trattamento è stata valutata sulla base della valutazione clinica e biopsie di conferma. La risposta al trattamento in termini di tossicità e risposta tumorale sono state valutate prima di ogni terapia. In quel momento sono state eseguite una misura di esame e tumore fisico. Inoltre radiografie toraciche ed ecografia addominale sono stati eseguiti ogni due mesi per verificare la diffusione del tumore. La risposta tumorale è stata definita come segue:

Remissione completa (CR) - la scomparsa di tutte le prove di cancro in tutti i siti per un determinato periodo di tempo.

La remissione parziale (PR) - la riduzione delle dimensioni di tutti i tumori da o superiore al 50% come misurato dalla somma del prodotto di due diametri di ogni tumore per un periodo di tempo definito.

Malattia stabile (SD) - la diminuzione del <50% o un aumento di <25% della somma del prodotto di due diametri, per un periodo di tempo definito.

Progressione di malattia (PD) - l'aumento del 25% o più in la somma del prodotto di due diametri, per un periodo di tempo definito.

Nessuna evidenza di malattia - assenza di crescita del tumore (recidiva locale o metastasi a distanza) dopo l'intervento chirurgico per i tumori altamente metastatici, seguito PPI e la chemioterapia per un periodo di tempo definito.

Tabella 2. Modificata valutazione del gruppo di oncologia cooperativo Orientale

Tabella 3. scheda di valutazione giornaliera mandato a casa e fatta dai proprietari

Analisi statistica

La risposta al trattamento è stata valutata utilizzando il tempo mediano di evento terminale e il suo intervallo di confidenza del 95%. L'evento terminale era la progressione del tumore, recidiva o di morte attribuibili al cancro o altre cause non tumorali. Il tempo alla recidiva è stata definita come il tempo dall'osservazione di tumore scomparsa e valutato secondo il metodo di Kaplan-Meier[31]. La significatività statistica delle differenze nella distribuzione di sopravvivenza tra i gruppi di trattamento (sperimentale vs controllo) è stata valutata mediante il test di log-rank [32]. Valori di p <0,05 sono stati considerati significativi nei test a due code. Software SPSS (versione 10.00 SPSS Chicago) è stato utilizzato per l'analisi statistica.

La valutazione dei pazienti

Infine, i proprietari sono stati interrogati prima di ogni terapia il livello di attività, performance status e il cibo e il consumo di acqua dei loro animali. I pazienti avevano una completa analisi ematologiche e biochimiche eseguite ogni due settimane, mentre le radiografie toraciche ed esame ultrasonografico sono stati pianificati per essere eseguiti a 1, 3, 5, 7, 9, 12, 18 mesi insieme ad una valutazione fisica. Inoltre, il proprietario sono stati intervistati per quanto riguarda il loro grado di soddisfazione per quanto riguarda i trattamenti. Questo è stato fatto come un surrogato per gli aspetti psicologici della chemioterapia in pazienti umani, nonché per valutare la qualità della vita durante il trattamento. Infatti, mentre il trattamento è stato programmato per essere continuato fino a quando è stata osservata una remissione completa o un'assenza di malattia per un anno, un programma di manutenzione è stato ideato per i soccorritori a lungo termine. A quel tempo la chemioterapia è stato interrotto durante la terapia con lansoprazolo e alcalinizzazione paziente sono proseguite come un protocollo di manutenzione.

Risultati

Ventiquattro animali affetti da diversi tumori solidi sono stati arruolati nello studio (ventidue cani e due gatti) per un periodo di 30 mesi. C'erano 11 cani maschi e 11 cani di sesso femminile, la maggior parte dei quali, dove sterilizzati, mentre i due gatti erano entrambi di sesso femminile. Età variava da 6 a 13 anni. Pazienti caratteristiche e la risposta alla terapia sono riportati nella tabella [4](#). Otto paziente ha avuto un intervento chirurgico precedente per i loro tumori primari (sei di loro aveva né metastasi regionali o recidiva locale quando di cui per la terapia) e uno aveva tre sedute di elettrochemioterapia con conseguente remissione parziale del tumore. Questo ultimo paziente poi passato alla chemioterapia metronomica per ragioni finanziarie e ulteriormente migliorata la risposta del tumore. Nessuno dei pazienti con malattia metastatica aveva metastasectomia eseguita prima del rinvio, avendo tutti i proprietari hanno eletto i loro animali da trattare farmacologicamente. Gli unici pazienti che non ha evidenza di malattia al momento del deferimento erano quattro pazienti con rottura emangiosarcoma splenico (due per ogni coorte) che sono stati arruolati nello studio sopravvivenza in considerazione della altissima propensione metastatica di questa neoplasia nella popolazione canina. Tutti i quattro pazienti iniziato la terapia medica due settimane dopo splenectomia. Il tempo di sopravvivenza è stata calcolata a partire dall'inizio della chemioterapia metronomica. Il gruppo di controllo era costituito storica con 10 cani affetti da neoplasie diverse le cui caratteristiche sono riassunte in Tabella [5](#). In questo gruppo c'erano 6 femmine e 4 maschi che hanno tollerato la terapia metronomica senza effetti collaterali. La combinazione di chemioterapia metronomica e il trattamento alcalinizzante è stato nel complesso ben tollerato, un cane aveva diarrea lieve, ma ha continuato la terapia anche se ad una dose ridotta di lansoprazolo (2 mg / kg nei tre giorni di carico). Due cani avevano vomito che ha provocato la riduzione lansoprazolo da 5 mg / kg a 3 mg / kg. Infine 8 cani su 22 hanno sperimentato diversi gradi di flatulenza che parzialmente migliorato con l'aggiunta di probiotici alla loro dieta. Il tasso di risposta complessiva è stata del 75%, di cui 4 remissioni complete, 10 risposte parziali, 4 nessuna evidenza di malattia (gruppo terapia adiuvante), 2 malattie stabili e 4 malattie progressive. D'altra parte, il tasso di risposta globale nel gruppo di controllo è stata del 40% con due brevi NED vissute nei cani con tumori altamente metastatici, una PR in un cane con un OSA ulnare che ricorreva dopo ulnectomy parziale e un CR di lunga durata in un cane con un carcinoma mammario infiammatorio. In questa coorte solo un paziente su dieci sperimentato una risposta completa duratura, mentre tutti gli altri erano non responder o brevi responder vissute. Figura [1](#) mostra due pazienti che hanno risposto correttamente alla terapia mentre la Figura [2](#) mostra una stabilità di malattia in un cane con un grande tumore polmonare. Al momento della scrittura di un totale di 9 pazienti (8 cani e 1 gatto) sono ancora vivi e periodicamente monitorati portando ad un tasso di sopravvivenza del 37,5%, mentre solo un paziente controllo è ancora in vita, con un tasso di sopravvivenza del 10%. Il tempo medio per evento terminale è stata di 48 settimane nella coorte sperimentale e 18 settimane nel gruppo di controllo, il tempo mediano di evento terminale è stata di 34 settimane contro 2. Figura [3](#) mostra la curva survavial Kaplan-Meier per i due gruppi. In generale, i proprietari del gruppo sperimentale hanno riportato un aumento del livello di attività, così come il cibo e il consumo di acqua e una migliore qualità della vita. Mettere in discussione i proprietari per quanto riguarda il loro grado di soddisfazione per l'esito della terapia ha prodotto un totale di 90% di apprezzamento nel gruppo PPI e 40% nel gruppo di controllo. Apprezzamento è stato fortemente influenzato sugli animali si muovono in su nella scala di Karnofsky come conseguenza di una migliore risposta e il grado di effetti collaterali e variava da "abbastanza soddisfatto" a "entusiasta". Figura [4](#) riassume il grado di soddisfazione tra i diversi gruppi di proprietari. Mentre il controllo del tumore era il principale problema nel gruppo di controllo, nella coorte PPI, come conseguenza di un migliore risultato clinico, le principali cause di lamentela sono stati gli effetti indesiderati gastrointestinali (in particolare la flatulenza) sperimentati da alcuni cani, piuttosto che il grado di risposta del tumore. La gestione di queste complicanze attraverso la dieta e l'integrazione con probiotici notevolmente migliorato il grado di soddisfazione dei proprietari.

[Tabella 4.](#) Pazienti caratteristiche e dei risultati di 24 animali con cancro avanzato trattati con chemioterapia metronomica e alcalinizzazione

[Tabella 5.](#) Pazienti caratteristiche e dei risultati di 10 animali con cancro avanzato trattati con la sola chemioterapia metronomica



Figura 1. Un paziente canino con un sarcoma nasale alla presentazione (A) e dopo 4 mesi di terapia (B), il cane aveva un sarcoma del seno nasale che ha subito PR con conseguente cessazione della secrezione nasale e sanguinamento e scalpitare alla lesione . altro paziente con un grande carcinoma mammario alto grado ulcerata (C) sperimentando un PR lunga durata (D) .

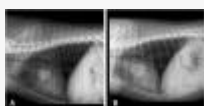


Figura 2. Un paziente canino con cancro polmonare trattati con chemioterapia e alcalinizzazione metronomica alla presentazione (A) ed a quattro mesi di controllo (B).

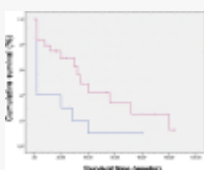


Figura 3. Kaplan-Meier curva di sopravvivenza per i pazienti alcalinizzate (linea rossa) e controlli (linea blu).



Figura 4. Rappresentazione Istogramma della percentuale e del grado di soddisfazione per l'esito clinico dei loro animali nei gruppi di PPI e di controllo dei proprietari.

Conclusioni

Il lansoprazolo inibitore della pompa protonica, somministrato ad alte dosi e combinato con un alkalizer acqua, ha dimostrato di migliorare la risposta del tumore alla chemioterapia metronomica, aumentando il numero di risposta completa [4] e ritardare significativamente l'insorgenza di metastasi in animali con neoplasie altamente metastatizzanti. Questo è un risultato molto promettente, dal momento che un "difetto" della chemioterapia metronomica è il basso numero di pazienti che hanno una risposta completa, nonché la difficoltà di avere un ritardo significativo per l'insorgenza della malattia metastatica in pazienti con cancro avanzato[10] -[17]. L'ampio spettro di tumori solidi che ha risposto a questa approccio clinico tra cui due pazienti con carcinoma metastatico sac anale rende questa combinazione estremamente promettente. Naturalmente questo studio ha alcuni limiti a causa della mancanza di tumore omogeneità nelle nostre due coorti. Questo pregiudizio non può essere superato, in quanto gli animali domestici con cancro avanzato stadio adatto da inserire a questo studio presentato tumori che molto spesso variavano nelle loro istologia. Inoltre, i proprietari degli animali affetti da cancro avanzato sono stati particolarmente disponibili a provare nuovo avvicinato essendo ben consapevole della malattia nei loro animali da compagnia e dei loro prognosi scarsa previsto. In particolare, anche se il livello di progressione del cancro e le dimensioni del tumore, abbiamo osservato un netto miglioramento della risposta clinica alla terapia metronomica quando combinato con un trattamento alcalinizzante, indipendentemente dalla natura del tumore, suggerendo che alcalinizzazione sistemica potrebbe rappresentare uno dei la più importante nuova applicazione nella terapia del cancro, in quanto tumore acidità extracellulare è una caratteristica comune a tutti i tumori. Questo è sicuramente una novità nella gestione clinica dei pazienti affetti da cancro che dovrebbe essere preso in attenta considerazione nelle future strategie anti-cancro.

Naturalmente il nostro studio mancava un sistema per valutare le variazioni di pH in vivo pure; questo era dovuto alla mancanza di metodologia di misurazione del pH approvato per l'uso clinico, ma anche ai vincoli finanziari per un ambiente di osservazione. Per migliorare il protocollo e di identificare i fattori prognostici, passaggi devono essere fatti per misurare le variazioni di pH tumore durante la terapia per monitorare

progressi ed anche per avere un parametro da monitorare per identificare fuga dal controllo medico. Inoltre, un sistema affidabile e portatile per quantificare la variazione di fattori di crescita coinvolti nella progressione del tumore e l'angiogenesi deve essere concepito[17].

La combinazione di alcalinizzazione acqua e inibitori della pompa protonica alto dosaggio è stato dimostrato che l'efficacia della terapia metronomica sulla progressione del tumore, ma anche altamente migliorare la qualità della vita di animali affetti da tumori maligni spontanei. In particolare, gli animali non hanno mostrato di rifiutare l'acqua alcalinized, mentre l'esperienza occasionale in pazienti umani hanno mostrato che il bicarbonato di sodio non può essere somministrato per un lungo periodo di tempo, in quanto i pazienti spesso rifiutato esso. In particolare, mentre questo studio ha permesso di provare con un vero e proprio approccio clinico sperimentale contro il cancro avanzato, che non ha permesso di quantificare l'esatto contributo di PPI e acqua alcalinizzata alla maggiore efficacia della chemioterapia metronomica, mentre alcalinizzante si avvicina con il bicarbonato di sodio indica un potenziale di efficacia di alcalinizzazione dell'acqua nel trattamento del cancro[33].

Ulteriori studi saranno obbligatori per valutare gli effetti di approcci alcalinizzante singoli come potenziali trattamenti anti-cancro. Nel nostro studio i proprietari di animali da compagnia inclusi nel gruppo sperimentale fornito la componente emotiva e una valutazione giornaliera della qualità della vita, fornendo una stima approssimativa della tolleranza paziente del regime terapeutico, permettendo ai ricercatori di lavorare in stretta ravvicinamento delle la condizione clinica umana.

Inoltre, il bicarbonato di sodio è un buffer sbilanciato solo con sodio come un oligoelemento, e questo può sollevare problemi cardiovascolari nelle amministrazioni a lungo termine. L'inclusione di molteplici farmaci che agiscono tumore acidità è altamente auspicabile, al fine di sviluppare protocolli multiresistenti per aumentare il controllo del cancro [33]. Infine, vi è anche accumulando prove che indica che alcuni regimi metronomiche potrebbero essere in grado di promuovere l'eradicazione della malattia, stimolando antitumorale immunitario e selettivamente eliminare le cellule immunosoppressori[9],[15]. La maggiore anti-tumorale risposta immunitaria da parte degli inibitori della pompa protonica è stato chiaramente dimostrato[34],[35], e la risposta complessiva alla combinazione di inibitori della pompa protonica, acqua alkalized e la terapia metronomica, suggeriscono che questo approccio può essere molto utile nella risposta generalizzata del corpo contro il cancro. Ulteriori indagini sono chiaramente giustificate anche in questa prospettiva di valutare il peso del componente immunitaria nel controllo a lungo termine dei tumori in pazienti sottoposti a chemioterapia metronomica alcalinizzanti [35].

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere interessi in competizione.

Contributi degli autori

Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto finale. EPS partecipato allo studio di progettazione e coordinate clinici coinvolti nella sperimentazione, SB e FC aiutato con la gestione clinica dei pazienti, FM ha coordinato gli studi di imaging dell'inchiesta, BV ha elaborato l'analisi statistica, MF ha aiutato con per inventare lo studio, SF partecipato al disegno dello studio e coordinato le diverse unità.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato sostenuto da un finanziamento del Ministero della Salute italiano per SF.

Riferimenti

1. Chen Z, Cui Y, Owonikoko TK, Wang Z, Z Li, Luo R, Kutner M, Khuri FR, Kowalski J: Escalation con controllo di sovradosaggio con tutte le tossicità e il tempo ai dati di tossicità evento in fase di cancro I Trials clinici trials.Contemp Clin 2014, Epub davanti alla stampa.
2. Jang SH, Wientjes MG, Lu D, Au JLS: **la consegna della droga e trasporto di tumori solidi.** *Pharm Res* 2003, **20** : . 1337-1350 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)

3. Kim JJ, Tannock IF: **Ripopolamento delle cellule tumorali durante la terapia: una causa importante di fallimento del trattamento.**
Nat Rev Cancer 2005 **5** : . 516-25 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
4. AJ Davis, Tannock JF: **Ripopolamento delle cellule tumorali tra i cicli di chemioterapia: un fattore trascurato.**
Lancet Oncol 2000, **1** : . 86-93 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
5. Kerbel RS, Kamen BA: **La base anti-angiogenico della chemioterapia metronomica.**
Nat Rev Cancer 2004 **4** : . 423-36 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
6. Gasparini G: **scheduling metronomica: il futuro della chemioterapia?**
Lancet Oncol 2001 **2** : . 733-40 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
7. Mross K, Steinbild S: **la terapia anti-cancro metronomica - un'opzione di trattamento in corso per i pazienti con cancro avanzato.**
J Canc Res Therapeut 2012, **1** : . 32 [Editore testo completo](#)
8. Browder T, Butterfield CE, Kräling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, Folkman J: **pianificazione antiangiogenica di chemioterapia migliora l'efficacia contro il cancro resistente ai farmaci sperimentali.**
Cancer Res 2000, **60** : . 1878-1886 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
9. Sheng Sow H, Mattarollo SR: **La combinazione di basse dosi di chemioterapia metronomica con vaccini antitumorali: una opportunità terapeutica per i linfomi.**
Oncoimmunology 2013, **2** : . e27058 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
10. Adenis A, Ray-Coquard I, Italiano A, CHAUZIT E, Bui-Nguyen B, Blay JY, Tresch-Bruneel E, Fournier C, Clisant S, Amela EY, Cassier PA, Molimard M, N Penel: **una fase di dose-escalation lo di imatinib mesilato con dose fissa di ciclofosfamide metronomica nei tumori solidi mirati.**
Br J Cancer 2013, **109** : . 2574-8 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
11. Robison NJ, Campigotto F, Chi SN, Manley PE, Turner CD, Zimmerman MA, Chordas CA, Werger AM, Allen JC, Goldman S, Rubin JB, Isakoff MS, Pan WJ, Khatib ZA, Comito MA, Bendel AE, Pietrantonio JB , Kondrat L, Hubbs SM, Neuberg DS, Kieran MW: **Uno studio di fase II di un multi-agente orale antiangiogenico (metronomico) regime in bambini con cancro in recidiva o progressione.**
Pediatr Sangue Cancer 2014, **61** : . 636-42 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
12. Lana S, U'ren L, Plaza S, Elmslie R, Gustafson D, Morley P, Dow S: **continuo a basse dosi di chemioterapia orale per la terapia adiuvante di emangiosarcoma splenico nei cani.**
J Vet Intern Med 2007, **21** : . 764-9 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
13. Leach TN, Childress MO, Greene SN, Mohamed AS, GE Moore, Schrempp DR, Lahrman SR, Knapp DW: **studio prospettico di metronomica clorambucile chemioterapia nei cani con naturale cancro.**

- Vet Comp Oncol* 2012, **10** : . 102-12 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
14. Schrempp DR, Childress MO, Stewart JC, Leach TN, Tan KM, Abbo AH, de Gortari AE, Bonney PL, Knapp DW: **somministrazione metronomica di clorambucile per il trattamento di cani con vescica urinaria carcinoma a cellule transizionali.**
J Am Vet Med Assoc 2013, **242** : . 1534-8 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
15. Mitchell L, Thamm DH, Biller BJ: **Effetti clinici e immunomodulatori di toceranib combinato con ciclofosfamide a basse dosi nei cani con il cancro.**
J Vet Intern Med 2012, **26** : . 355-62 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
16. Elmslie RE, Glawe P, Dow SW: **terapia metronomica con ciclofosfamide e piroxicam ritardi efficacemente recidiva tumorale in cani con sarcomi dei tessuti molli non completamente asportati.**
J Vet Intern Med 2008, **22** : . 1373-9 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
17. Marchetti V, Giorgi M, Fioravanti A, Finotello R, Citi S, Canu B, Orlandi P, Di Desidero T, Danesi R, G Bocci: **prima linea di chemioterapia metronomica in un modello metastatico dei tumori canini spontanei: uno studio pilota.**
Invest New Drugs 2012, **30** : . 1725-1730 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
18. De Milito A, Fais S: **inibitori Tumore acidità, chemioresistenza e della pompa protonica.**
Future Oncol 2005 **1** : . 779-86 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
19. Fais S: **pompa protonica morte inibitore-indotta delle cellule tumorali attraverso l'inibizione di un meccanismo di disintossicazione.**
J Intern Med 2010, **267** : 515-25.
Fais S, De Milito A, Tu H, Qin W. vacuolare Targeting H⁺ -ATPasi come una nuova strategia contro il cancro. *Cancer Res* 2007; 67: 10.627-10.630
[PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
20. Cipriano DJ, Wang Y, di Bond S, Hinton A, Jefferies KC, Qi J, Forgáč M: **Struttura e regolazione delle ATPasi vacuolari.**
Biochim Biophys Acta 2008, **1777** : . 599-604 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
21. Jefferies KC, Cipriano DJ, Forgáč M: **funzioni, struttura e regolamentazione del vacuolare (H⁺) - ATPasi.**
Arch Biochem BIOPHYS 2008, **476** : 33-42. [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
22. Spugnini EP, Citro G, Fais S: **inibitori della pompa protonica come anti-ATPasi vacuolari droga: una nuova strategia antitumorale.**
J Exp Clin Cancer Res 2010, **29** : . 44 [PubMed astratto](#) | [BioMed Central testo completo](#)
23. Murakami T, Shibuya io, Ise T, Chen ZS, Akiyama S, M Nakagawa, Izumi H, Nakamura T, Matsuo K, Yamada Y, K Kohno: **Elevati espressione dei geni della pompa protonica vacuolare e PH cellulare nella resistenza cisplatino.**
Int J Cancer 2001, **93** : . 869-874 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)

24. De Milito A, Iessi E, Logozzi M, Lozupone F, Spada M, ML Marino, Federici C, Perdicchio M, P Matarrese, Lugini L, Nilsson A, Fais S: **inibitori della pompa protonica induce apoptosi dei tumori a cellule B umane attraverso un caspasi-indipendente meccanismo che coinvolge le specie reattive dell'ossigeno.**
Cancer Res 2007, **67** : . 5408-17 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
25. Federici C, Petrucci F, Caimi S, Cesolini A, Logozzi M, Borghi M., D'Ilio S, Lugini L, Violante N, Azzarito T, Majorani C, D Brambilla, Fais S: **rilascio Exosome e pH basso appartengono a un quadro della resistenza delle cellule di melanoma umano a cisplatino.**
PLoS One 2014, **9** : . e88193 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
26. Spugnini EP, Baldi A, Buglioni S, Carocci F, Milesi de Bazzichini G, Betti G, Pantaleo io, Menicagli F, G Citro, Fais S: **lansoprazolo come agente di salvataggio nei tumori chemioresistenti: una fase I / II di studio negli animali da compagnia con tumori che si verificano spontaneamente.**
J Trad Med 2011, **9** : . 221 [PubMed astratto](#) | [BioMed Central testo completo](#)
27. Ferrari S, Perut F, Fagioli F, Brach Del Prever A, Meazza C, Parafioriti A, Picci P, Gambarotti M, Avnet S, Baldini N, Fais S: **inibitore della pompa protonica chemosensitization in osteosarcoma umano: dalla panchina ai pazienti ' letto.**
J Trad Med 2013, **11** : . 268 [PubMed astratto](#) | [BioMed Central testo completo](#)
28. Ibrahim-Hashim A, Cornnell HH, Abrahams D, Lloyd M, Bui M, Gillies RJ, Gatenby RA: **buffer sistemici inibiscono la carcinogenesi nei topi TRAMP.**
J Urol 2012, **188** : . 624-31 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
29. Robey IF, Baggett BK, Kirkpatrick ND, Roe DJ, Dosescu J, Sloane BF, Hashim AI, Morse DL, Raghunand N, Gatenby RA, Gillies RJ: **bicarbonato aumenta il pH tumorale e inibisce le metastasi spontanee.**
Cancer Res 2009, **69** (6) : . 2260-8 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
30. Chretien JD, Rassnick KM, Shaw NA, Hahn KA, Ogilvie GK, Kristal O, Northrup NC, Moore AS: **profilattico trimetoprim-sulfadiazina durante la chemioterapia nei cani con linfoma e osteosarcoma: un doppio-cieco, placebo-controllato.**
J Vet Intern Med 2007, **2** (1) : . 141-8 [Editore testo completo](#)
31. Kaplan EL, Meier P: **stima non parametrica di osservazioni incomplete.**
J Am Assoc Stat 1958, **53** : . 457-481 [Editore testo completo](#)
32. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, J Peto, Smith PG: **Progettazione e analisi di studi clinici randomizzati che richiedono osservazione prolungata di ogni paziente: analisi II ed esempi.**
Br J Cancer 1977, **35** : . 1-39 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)
33. Robey IF, Martin NK: **Bicarbonato e dicloroacetato: valutare le terapie che alterano il pH in un modello di topo per il carcinoma mammario metastatico.**
BMC Cancer 2011, **11** : . 235 [PubMed astratto](#) | [BioMed Central testo completo](#)

34. Huber V, De Milito A, Harguindey S, Reshkin SJ, Wahl ML, Rauch C, Chiesi A, Pouysségur J, Gatenby RA, Rivoltini L, Fais S: **dinamica Proton nel cancro.**

J Trad Med 2010, **8** : . 57 [PubMed astratto](#) | [BioMed Central testo completo](#)

35. Calcinotto A, Filipazzi P, M Gironi, Iero M, De Milito A, Ricupito A, A Cova, Canese R, Jachetti E, Rossetti M, Huber V, Parmiani G, Generoso L, Santinami M, Borghi M, S Fais, Bellone M, Rivoltini L: **Modulazione di microambiente acidità inverte anergia nei linfociti T infiltranti il tumore umani e murini.**

Cancer Res 2012, **72** : . 2746-56 [PubMed astratto](#) | [Publisher Full Text](#)

Vedi anche: http://www.senosalvo.com/terapia_metronomica.htm