



CHEMIOTERAPIA METRONOMICA

Fabio Valentini

ECVIM (Oncology) Resident

Department of Veterinary Clinics – University of Pisa

[\(f.valentini@oncovet.it\)](mailto:f.valentini@oncovet.it)

www.oncovet.it

Per tanto tempo il razionale della chemioterapia è stato quello di utilizzare la massima dose tollerata dal paziente al minimo intervallo possibile tra due somministrazioni. La durata di questo intervallo dipende molto dal tipo di farmaco usato e dalla reazione soggettiva del paziente a quel determinato principio attivo.

Da qualche tempo, tuttavia, sta prendendo piede una nuova strategia terapeutica in campo oncologico; il razionale questa volta è quello di utilizzare dosi di farmaco nettamente inferiori al dosaggio standard ma somministrate in maniera continuativa nel tempo e non rispettando il break di 3-4 settimane richiesto per somministrazioni a dosaggio pieno. Questo tipo di regime è stato chiamato in diverse maniere come chemioterapia continua a basse dosi o chemioterapia anti-angiogenetica. La denominazione più nota però è quella di chemioterapia metronomica in quanto rende bene l'idea del concetto di regolarità e continuità degli intervalli di tempo, esattamente come lavora un metronomo per battere il tempo in musica.

Questo regime terapeutico ha grandi vantaggi come il basso costo, la bassa tossicità e la possibilità di essere somministrata per via orale dagli stessi proprietari senza bisogno di accessi venosi o lunghe infusioni.

In campo onco-ematologico il regime della massima dose tollerata ha, effettivamente, dimostrato di essere estremamente efficace (linfomi e leucemie di alto grado); tuttavia, molti tumori solidi presentano un microambiente non riproducibile in vitro, costituito da cellule stromali, vasi sanguigni, cellule immunitarie che influenzano il comportamento biologico della neoplasia e la risposta di questa alla terapia. Eliminando i lunghi intervalli di tempo tra le dosi presenti nei regimi a massima dose tollerabile, le cellule neoplastiche sarebbero continuamente esposte all'agente citotossico.

Non bisogna però confondere il regime metronomico con il regime dose-denso in cui si riducono gli intervalli di somministrazione ma per avere come obiettivo quello di somministrare una quantità maggiore di chemioterapico nell'unità di tempo.

Lo scopo della chemioterapia metronomica invece è quello di ridurre drasticamente o quasi eliminare l'intervallo di tempo tra le dosi.

I tumori solidi hanno continuo bisogno di mantenere efficiente il microambiente che li circonda ed in particolare hanno bisogno di reclutare nuovi vasi sanguigni in grado da garantire ossigeno e nutrienti essenziali alla cellula neoplastica. Questo fenomeno è noto con il termine di neoangiogenesi neoplastica. Per questo motivo l'oncologia moderna ha spinto molto verso la sintesi di farmaci che neutralizzassero fattori di crescita pro-angiogenici o che promuovessero fattori inibitori dell'angiogenesi. Di fatto molti dei comuni chemioterapici hanno insita la capacità anti-angiogenetica in quanto le cellule endoteliali dei capillari che nutrono un tumore hanno un rapido turnover mitotico. Il problema è che in un regime a massima dose tollerata, l'intervallo tra una dose e la successiva permette al tumore di far ripartire il meccanismo di neovascolarizzazione. Il potenziale anti-angiogenetico veniva quindi potenziato se si annullavano gli intervalli tra le varie dosi. Questo nuovo tipo di target (cellule endoteliali) ha diversi potenziali vantaggi: le cellule endoteliali normali hanno grande stabilità genetica rispetto alle cellule tumorali e difficilmente sono in grado di indurre chemio-resistenza.

Si è visto quindi che il regime metronomico agisce a livello angiogenetico attraverso tre diversi meccanismi:

- a) Effetto citotossico diretto nei confronti delle cellule endoteliali già a dosaggi dell'ordine delle picomoli (gli stessi effetti tossici in cellule non endoteliali si avevano con dosaggi da 10 a 100.000 volte superiori). In questo, i farmaci che hanno dimostrato maggiore efficacia sono stati quelli aventi come bersaglio i microtubuli cellulari (alcaloidi della vinca e tassani).
- b) Squilibrio tra fattori pro-angiogenici ed anti-angiogenici a vantaggio di questi ultimi: diversi studi hanno dimostrato che al regime metronomico sono associati alti livelli di *trombospondina-1*, importante fattore anti-angiogenetico endogeno.
- c) Azione sulle cellule progenitrici endoteliali del midollo osseo: recentemente sono state identificate nel midollo osseo delle cellule progenitrici endoteliali capaci di migrare in risposta a stimoli pro-angiogenici e di contribuire attivamente alla formazione di una neo-vascolarizzazione. Queste cellule sono state quindi considerate un valido "target" per la terapia anti-angiogenetica. Bisogna dire, però, che queste cellule sarebbero sensibili anche ad un regime a massima dose tollerata. Il problema risiede tuttavia nel fenomeno di "rebound" compensatorio durante la fase di break in cui tali cellule hanno tempo e risorse per ripristinare il loro numero e capacità. Questo rebound compensatorio sarebbe superabile, invece, con un regime metronomico riducendo gli intervalli di somministrazione ed intensificando l'esposizione delle cellule al farmaco.

Un altro aspetto interessante della chemioterapia metronomica risiede nella capacità di modificare la risposta immunitaria in senso anti-neoplastico. In particolare si è visto che basse dosi di ciclofosfamide erano in grado di ridurre i livelli di cellule T regolatorie CD4+CD25+ in pazienti umani portatori di cancro. Queste cellule

regolatorie hanno normalmente il ruolo di contro-bilanciare l'attività cito-tossica e tumoricida dei linfociti T citotossici, helper e delle cellule NK.

Molecole che si stanno rivelando efficaci in senso anti-angiogenico sono alcuni FANS come il piroxicam ed il celecoxib, la talidomide ed il pioglitazone. Sembra che l'inibizione di COX1 e COX2 possa interferire in qualche modo con la formazione delle cellule endoteliali e con la produzione di VEGF. Studi sulla ciclofosfamide a diversi regimi terapeutici, hanno evidenziato come, solo la somministrazione continua a basse dosi era associata ad una persistente e non temporanea attività anti-angiogenetica ed ad un buon controllo della malattia. Anche l'attività della *trombospondina-1* è stata associata ad un maggior danno endoteliale.

In medicina umana numerosi sono i trials clinici di fase II nei confronti di diverse tipologia tumorali. In campo veterinario ne sono stati al momento pubblicati due in regime adiuvante nei confronti di soft tissue sarcoma (ciclofosfamide/piroxicam) ed emangiosarcoma (ciclofosfamide/piroxicam/etoposide) con risultati sicuramente promettenti. Sembra che l'HSA si sviluppi da cellule endoteliali trasformate in senso neoplastico e che quindi possa essere un tumore suscettibile alla terapia anti-angiogenetica. Inoltre gli HSA sono già di per se molto vascolarizzati e quindi potrebbero rispondere ad inibitori di cellule endoteliali. Un altro studio recente ha indagato l'uso in prima linea di chemioterapia metronomica a base di celecoxib e ciclofosfamide su malattia metastatica canina.

In futuro potrebbe essere estremamente utile, oltre che valutare l'andamento clinico della malattia, monitorare l'andamento di markers associati ad angiogenesi (trombospondina-1 o il VEGF), studiare la densità della micro vascolarizzazione neoplastica o investigare la dinamica della rete capillare associata alla guarigione delle ferite.

Nonostante il razionale della chemioterapia metronomica ed i risultati preliminari siano incoraggianti, ancora non è prudente che essa venga completamente sostituita alla chemioterapia tradizionale. Ha senso, invece, utilizzare i due regimi in combinazione in modo che siano colpiti contemporaneamente due bersagli, le cellule tumorali e la rete vascolare che le nutre. Molti lavori e ricerche sono in corso per capire ed investigare in pieno il ruolo del regime metronomico associato o meno alla chemioterapia tradizionale; per questo motivo, tuttavia, la chemioterapia metronomica deve essere considerata ancora un terapia "sperimentale" e non una terapia già standardizzata.

Bibliografia

Lana S, U'ren L, Plaza S, Elmslie R, Gustafson D, Morley P and Dow S. Continuous Low-Dose Oral Chemotherapy for Adjuvant Therapy of Splenic Hemangiosarcoma in Dogs. J Vet Intern Med 2007;21:764-769.

Mutsaers AJ. Metronomic Chemotherapy. Topics in Companion Animal Medicine, Vol.24, No.3, August 2009.

Marchetti V, Giorgi M, Fioravanti A, Finotello R, Citi S, Canu B, Orlandi P Di Desiderio T, Danesi R and Bocci G. First-line metronomic chemotherapy in a metastatic model of spontaneous canine tumours: a pilot study. Invest New Drugs April 2011.

Mutsaers AJ, Mohammed SI, De Nicola DB et al. "Metronomic" chemotherapy in veterinary oncology, a pilot study. Proceedings of the 21st Veterinary Cancer Society Conference. Baton Rouge, LA, 2001.

Elmslie RE, Glawe P, Dow SW: metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. J Vet Intern Med 22:1373-1379, 2008.

Bocci G, Francia G, Man S et al. Thrombospondin-I, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. Proc Natl Acad Sci USA 100:12917-12922, 2003.