UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "TOR VERGATA"
DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA
Laboratorio di Citologia, Istologia e Oncologia Sperimentale: Prof. Simone Beninati

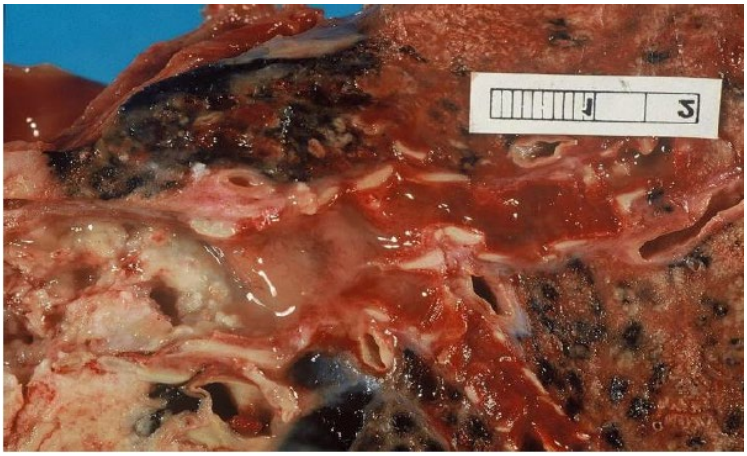
Link: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32034492/

Laboratorio di Citologia, Istologia & Oncologia Sperimentale

3^ Relazione del progetto: Ricerca della potenziale azione del "Texidrofolico" sulla regressione del tumore polmonare e valutazione sulla qualità della vita del paziente.

Introduzione:

Il *Pemetrexed* (LY231514, Alimta; Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN) è un nuovo antifolato che viene metabolizzato a livello intracellulare in una forma di pentaglutammato. Viene utilizzato per il trattamento di pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno non resecabile in combinazione con cis-platino e anche per il trattamento in monoterapia del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico dopo chemioterapia. Il *Pemetrexed* inibisce tre enzimi (timidilato sintasi, diidrofolato reduttasi e glicinamide ribonucleotide transferasi) coinvolti nel metabolismo dei folati e nella sintesi del DNA. La citotossicità del *Pemetrexed* è causata dall'inibizione di entrambe le vie pirimidinica e purinica. La dose massima tollerata, stabilita negli studi di Fase I del *Pemetrexed* era di 600 mg / m^2 ogni 3 settimane. Questa dose è stata da noi ridotta a 500 mg / m^2 ogni 3 settimane negli studi di Fase II effettuati, in particolare se usato in associazione con gli integratori oggetto di questo studio. Il razionale della sperimentazione da noi effettuata, nasce dalla pubblicazione che ha dimostrato che l'integrazione con acido folico e vitamine del gruppo B rappresenta un requisito di base per ridurre la tossicità della terapia a base di *Pemetrexed*. Tale dato è stato confermato dall'analisi dei dati ottenuti dagli studi multipli sulla tossicità di questo farmaco. **In conclusione diverse osservazioni hanno suggerito che l'integrazione con "food-supplements", può ridurre la tossicità e migliorare la risposta durante la chemioterapia (Scagliotti et al, 2003). Il *Pemetrexed* monocomponente è stato da noi saggiato in questo progetto, che ha arruolato 60 pazienti con carcinoma polmonare non a** piccole cellule di fase II (NSCLC), sottoposti a chemioterapia, senza e con supplementazione di *Texidrofolico,* in accordo con il protocollo suggerito dalla casa produttrice.



Il *carcinoma a grandi cellule* è meno frequente e può crescere e diffondersi **rapidamente in diverse parti del polmone.**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "TOR VERGATA"
DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA
Laboratorio di Citologia, Istologia e Oncologia Sperimentale: Prof. Simone Beninati

Il *Texidrofolico* (Citozeatec, Italia) è un integratore alimentare che ha mostrato in studi precedenti una spiccata attività antiproliferativa. L'incorporazione dei suoi componenti nella cellula determina variazione dell'attività mitocondriale incidendo sull'attività della catena respiratoria (Progetto: *"Effetti dei componenti del Citozym sulla crescita cellulare normale e neoplastica"* studio metabolico in progresso).

Il "NSCLC*"* comprende:

1. il *carcinoma spino cellulare o a cellule squamose,* con prognosi migliore, si forma dall'epitelio che riveste i bronchi di medie e grandi dimensioni.
2. L'*adenocarcinoma* si localizza, a livello dei bronchi di calibro minore. È il tumore polmonare più frequente, tra chi non ha mai fumato e probabilmente deriva da cicatrici da infezioni tubercolari o pleuriti.
3. Il *carcinoma a grandi cellule* è meno frequente e può crescere e diffondersi rapidamente in diverse parti del polmone.

Premessa:

Gli studi svolti durante la Fase II sono generalmente studi esploratori che cercano di scoprire se il farmaco tratta la malattia o il disturbo associato al trattamento terapeutico. L'obiettivo dell'attuale studio di fase II è quello di determinare l'attività antitumorale della combinazione *Pemetrexed- Texidrofolico*, in un regime ambulatoriale esente da cis-platino, in pazienti soggetti a precedente ambulatoriale esente da cis-platino, in pazienti soggetti a precedente chemioterapia con NSCLC localmente avanzato o metastatico. Gli *endpoint* preliminari sono focalizzati sulla valutazione della tossicità del trattamento, della sopravvivenza generale e libera da progressione e in particolare l'impatto sui sintomi e sulla qualità della vita del paziente. La presente relazione è focalizzata sulla determinazione della qualità della vita dei pazienti esaminati secondo il protocollo citato. Questo studio è stato condotto secondo la Dichiarazione di Helsinki e il protocollo è stato approvato da ciascun comitato di revisione istituzionale locale e dal comitato di revisione etica locale.

Risultati e Metodi:

Tutti i pazienti che hanno ricevuto una dose di solo *Pemetrexed* (controllo) e una miscela di *Pemetrexed-Texidrofolico* sono stati valutati per la tossicità e per la potenziale variazione dei sintomi tipici (anoressia, debolezza, tosse, dispnea, emottisi, dolore). Una valutazione clinica e di laboratorio è stata eseguita settimanalmente e le tossicità sono state classificate in base ai criteri di tossicità comuni. Simultaneamente, entro 3 settimane prima del ciclo iniziale, le misurazioni del tumore sono state eseguite

mediante tomografia computerizzata o risonanza magnetica. Lo stesso metodo di misurazione è stato eseguito prima di ogni altro ciclo di terapia. La conferma della risposta è stata eseguita 2-3 settimane dopo la prima evidenza di risposta. I pazienti erano valutabili per la risposta se avevano un esame di riferimento e almeno un esame di follow-up e avevano ricevuto almeno un ciclo di trattamento. I risultati di questa indagine, sulla potenziale attività antitumorale, saranno oggetto di una successiva relazione.

Prima di ogni ciclo, i sintomi e i dati sulla qualità della vita sono stati raccolti con la scala del cancro del polmone (LCSS), come riportato da Hollen et al. (1994). I cambiamenti clinicamente significativi sono stati definiti come variazioni rispetto al basale, che sono state mantenute per almeno due cicli (**Figura** 1 e 2). In questo caso i pazienti sono stati considerati sintomatici cioè responsivi. I sintomi sono stati classificati come migliorati, peggiorati o stabili, in base al modello di cambiamento; i sintomi per i pazienti senza una valutazione di conferma sono stati classificati come sconosciuti.

Attività antitumorale:

l'attività antitumorale del solo *Pemetrexed* o in combinazione con il protocollo con alla base il *Texidrofolico* è in corso di studio. I pazienti attualmente sono sottoposti ad esami clinici che compendiano anche la risonanza magnetica ed eventualmente la tomografia computerizzata. Dai dati presentati negli istogrammi di figura 1 e 2, si può presumere che i miglioramenti della qualità della vita possano incidere anche sullo sviluppo del tumore. Al fine di poter dimostrare tale evenienza i pazienti trattati con la terapia combinata *Pemetrexed-Texidrofolico,* secondo il protocollo sperimentale utilizzato, saranno osservati per almeno 60 giorni e i dati ottenuti confrontati con i controlli.

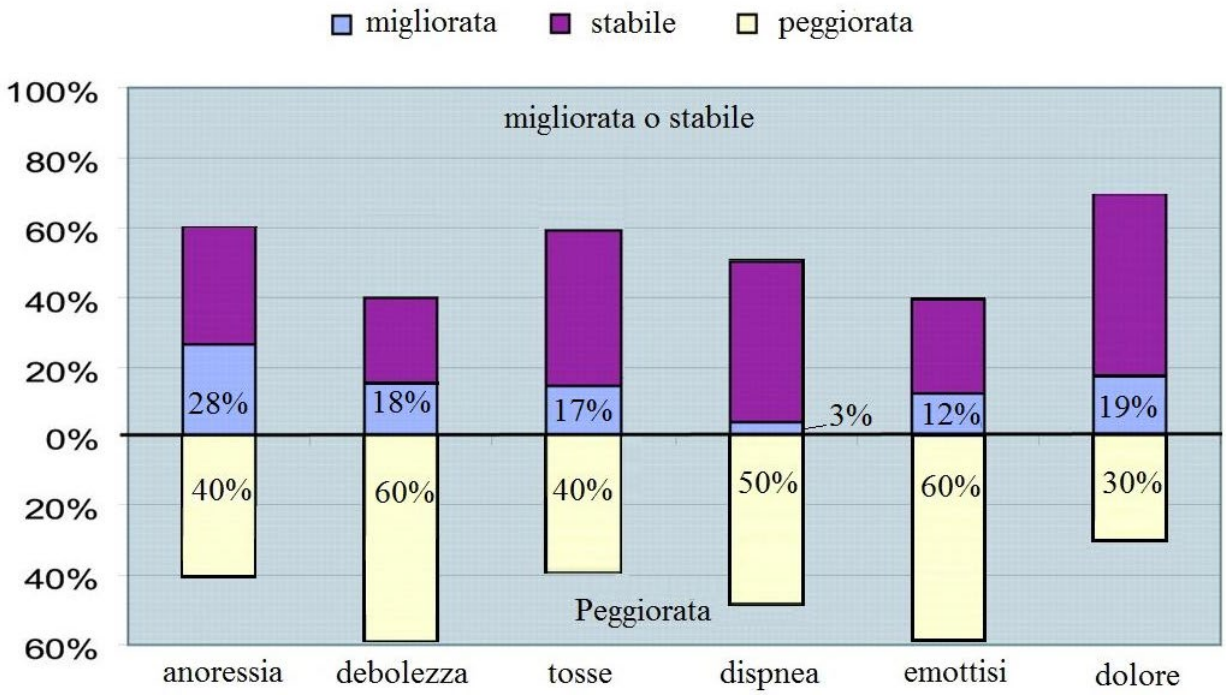
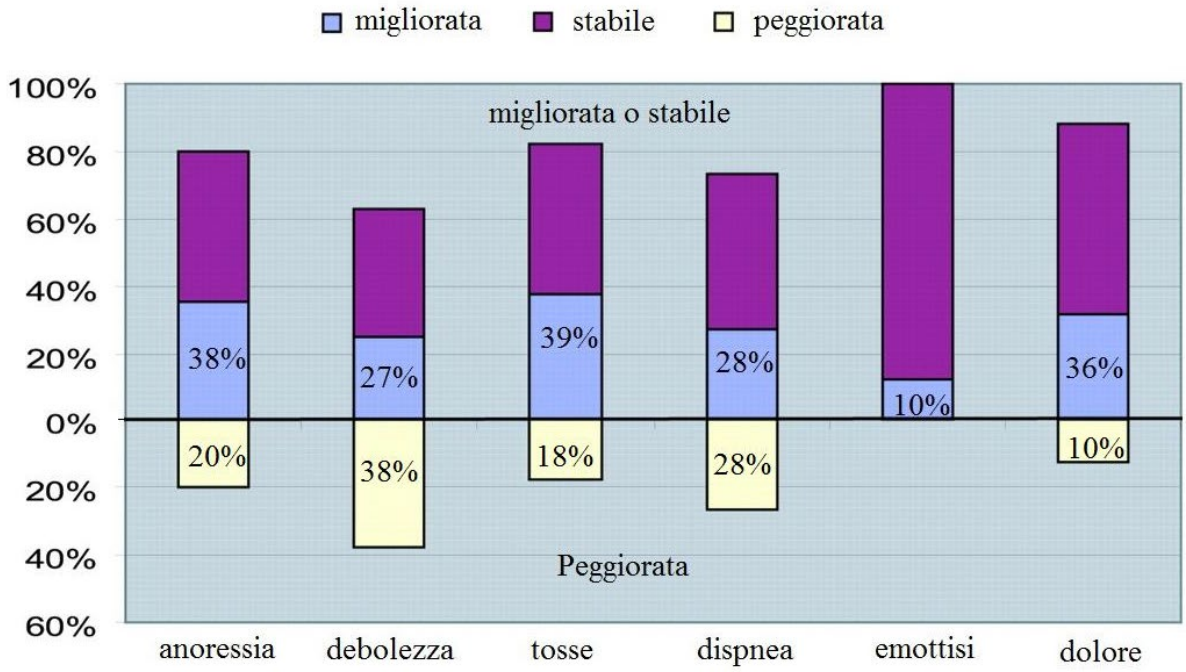


Figura 1. Dati sulla qualità della vita di pazienti portatori di NSCLC a diversi stadi trattati esclusivamente con la terapia ***Pemetrexed*** per 60 giorni. Evidenti gli elementi che rendono peggiore la qualità della vita, in particolare l'emottisi (60% dei pazienti), la debolezza (60% dei pazienti) e la dispnea (50% dei pazienti).



Pemetrexed-Texidrofolico della soc. Citozeatec

Figura 2. Dati sulla qualità della vita di pazienti portatori di NSCLC a diversi stadi trattati con la terapia combinata *Pemetrexed-Texidrofolico* per 60 giorni. Si notano

miglioramenti della qualità della vita (colonne blu), in particolare l'emottisi divenuta stabile (90% dei pazienti-colonne rosse), la debolezza, il dolore e la dispnea ridotte del 20%. I miglioramenti sono evidenti rispetto alla sola chemioterapia (riduzione delle colonne gialle).

PERCENTUALE DI PAZIENTI CON QUALITA' DELLA VITA MIGLIORATA — A

TRATTAMENTO	1	2	3	4	5	6
Pemetrexed	28%	18%	17%	3%	12%	19%
Pemetrexed -Texidrofolico	38%	27%	39%	28%	10%	36%
IMPROVEMENTS	10%	9%	22%	25%	-2%	17%

PERCENTUALE DI PAZIENTI CON QUALITA' DELLA VITA STABILE — B

TRATTAMENTO	1	2	3	4	5	6
Pemetrexed	32%	22%	43%	47%	28%	51%
Pemetrexed -Texidrofolico	42%	35%	43%	44%	90%	54%
IMPROVEMENTS	10%	13%	0%	-3%	62%	-3%

PERCENTUALE DI PAZIENTI CON QUALITA' DELLA VITA PEGGIORATA — C

TRATTAMENTO	1	2	3	4	5	6
Pemetrexed	40%	60%	40%	50%	60%	30%
Pemetrexed -Texidrofolico	20%	38%	18%	28%	0%	10%
IMPROVEMENTS	20%	22%	22%	22%	60%	20%

Discussione:

Poiché la maggior parte degli agenti antitumorali ha una stretta finestra terapeutica, l'ottimizzazione della possibilità che un trattamento abbia esito positivo senza causare indebiti danni al paziente è di fondamentale importanza. Le informazioni accurate sul nuovo farmaco e sul paziente diventano critiche. Interruzione dello sviluppo di un nuovo farmaco o limitazione della sua efficacia o ampio uso si verifica quando si nota o tossicità grave o mancanza di efficacia. Non è insolito che, quando un nuovo agente mostra tossicità con un'attività antitumorale limitata, si faccia poco sforzo per cercare costantemente modi per aggirare la tossicità con la possibilità di migliorare l'efficacia. La tossicità o la mancanza di efficacia potrebbero essere correlate al profilo clinico,

demografico o genetico individuale di un paziente. Idealmente, l'obiettivo è ideare una strategia di dosaggio semplice e ottimale per un nuovo agente che incorpori ciò che è noto sul suo meccanismo d'azione e sulle caratteristiche del paziente. Questo paradigma è l'oggetto del presente studio. Discutiamo di come, dopo l'insorgenza di gravi problemi di sicurezza, siano stati identificati fattori predittivi di grave tossicità associati a *Pemetrexed* e come questi fattori abbiano portato alla formulazione di un intervento clinico per modulare la tossicità di questo agente antifolato / antitumorale migliorandone l'efficacia. I risultati di questo intervento clinico prospettico saranno oggetto di una sperimentazione successiva.

Gli antifolati rappresentano una delle classi più studiate di agenti antineoplastici, con aminopterina che inizialmente dimostrava attività clinica più di 70 anni fa (Farber et al. 1948). La conseguente inibizione del metabolismo dei folati intracellulari porta all'inibizione della crescita cellulare. Il metotrexato è stato sviluppato poco dopo e, oggi, è un componente standard di regimi chemioterapici efficaci per tumori maligni come linfoma, carcinoma mammario e tumore della testa e del collo. L'attività citotossica e la successiva efficacia degli antifolati possono essere associate a una sostanziale tossicità per alcuni pazienti. Gli antifolati, come classe, sono stati associati a una mielosoppressione grave sporadica con tossicità gastrointestinale. Sebbene non frequente, una combinazione di tali tossicità può comportare un alto rischio di mortalità. L'incapacità di controllare queste tossicità ha portato alla sospensione dello sviluppo clinico di alcuni antifolati, come CB3717, e ha complicato lo sviluppo clinico di altri, come il lometrexol e il raltitrexed. La capacità di predire quei pazienti che sono a maggior rischio di sviluppare gravi tossicità e la riduzione della stessa, rappresenterebbe un importante vantaggio nell'uso di questi agenti antitumorali.

Diverse pubblicazioni scientifiche riportano che il trattamento clinico di pazienti portatori di NSCLC con *Pemetrexed* integrato con acido folico e vitamina del gruppo B riduce notevolmente le tossicità associate alla chemioterapia (Scagliotti et al, 2003). I componenti del *Texidrofolico* compendiano l'acido folico e la vitamina B5 e B9, quindi l'uso di questo integratore alimentare come supplemento nel trattamento chemioterapico del NSCLC, riduce inequivocabilmente la tossicità del trattamento migliorando la qualità della vita dei pazienti. I dati sperimentali che presentiamo hanno appunto dimostrato il ruolo fondamentale del Texidrofolico (cod. 29525 Ministero della Salute). **In particolare alcuni sintomi classici della chemioterapia sono stati ridotti drasticamente,** come si evince dalla Tabella I. Il dato positivo è rappresentato dal miglioramento di circa il 20% dei sintomi Dispnea e Tosse nei pazienti trattati con terapia combinata (Tabella I A). E' noto che l'emottisi è l'emissione di sangue dalle vie respiratorie, solitamente attraverso un colpo di tosse.

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "TOR VERGATA"
DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA
Laboratorio di Citologia, Istologia e Oncologia Sperimentale: Prof. Simone Beninati

Il dato interessante ottenuto con la terapia combinata *Pemetrexed-Texidrofolico* per 60 giorni, ha stabilizzato l'emottìsi nel 62% dei pazienti osservati (vedi tabella I B), migliorando del 60% la qualità della vita (vedi tabella I, C). In conclusione, abbiamo osservato una riduzione di circa il 20% dei pazienti con qualità della vita peggiorata per tutti i sintomi esaminati, con un picco del 60% per l'emottìsi (Tabella I, C).

La sperimentazione continua per evidenziare le potenziali capacità antitumorali della terapia combinata da noi adottata.

Bibliografia:

Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B_{12} as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; **21**:1556–61.

Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, et al Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. Psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. *Cancer (Phila)*, **73**:2087-98, 1994.

Farber S, Diamond LK, Mercer RD, et al. Temporary remissions in acute leukaemia in children produced by folic acid antagonist 4- amino pteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948; **238**:787–93

Roma 07/11/2018

Prof. Simone Beninati

Direttore Laboratorio di Oncologia Sperimentale

Dott. Francesco An