

Prevenzione, promozione della salute e terapia integrata in oncologia. Cenni su alcuni casi clinici.

[Milano 23 novembre 2013, Libere conversazioni su malattia e cura – C/O La Casa delle Culture del Mondo, Via G. Natta 11, Milano (M1 Lampugnano); www.provincia.milano.it/cultura ; culturedelmondo@provincia.milano.it , Tel 0233496854; libereconversazioni@gmail.com , Tel 3384195394]

Autore: Dott. Elio Martin*

*Vicepresidente A.R.T.O.I.



A.R.T.O.I.

Associazione Ricerca Terapie Oncologiche Integrate

Ambulatorio di Oncologia integrata

Via Francia N. 18

31033 Castelfranco Veneto (TV)

Tel 0423-498350

PREVENZIONE ONCOLOGICA

Per parlare di prevenzione è necessario fare alcune premesse. Innanzi tutto si possono considerare la prevenzione e la promozione della salute in senso più esteso e non solo in oncologia. Per esempio esiste la prevenzione delle malattie cardiovascolari: una volta individuati i fattori di rischio tramite gli studi epidemiologici longitudinali possiamo diminuire la mortalità per infarto miocardico modificando le abitudini di vita (es. eliminando il fumo di sigaretta e facendo una discreta attività fisica che comporti un lavoro muscolare di tipo isotonico, aerobico).

Esistono due atteggiamenti: il primo che concerne l'eliminazione dei fattori di rischio (prevenzione primaria) e il secondo di tipo attivo (promozione della salute) che consiste nel mettere in atto ciò che migliora il benessere della persona (aumento dell'attività fisica di tipo aerobico ma anche modifiche dietetiche che comportino il maggior introito di alimenti ad azione antiossidante). Infatti, secondo la definizione dell'O.M.S., la salute non è solo assenza di malattia, ma è uno "stato di completo benessere fisico, psichico e sociale".

Analizzando questa definizione si nota come i singoli termini non sono casuali; l'epidemiologia insegna che un ambiente di lavoro salubre (benessere psichico e sociale) ha un'influenza fondamentale sull'organismo (benessere fisico).

Per fare prevenzione in oncologia bisogna tener conto della storia naturale dei tumori. Si sa dall'epidemiologia che perché si sviluppi una neoplasia è necessaria l'esposizione ad una certa quantità di una determinata sostanza cancerogena (dose soglia) ma bisogna tener conto anche della suscettibilità individuale, cioè della predisposizione (fattori genetici). In generale sembra preponderante il ruolo dei fattori ambientali (90%) rispetto a quelli genetici (10%). Meno dello 0,3% della popolazione è portatrice di una mutazione genetica che ha effetto sul rischio di sviluppare un cancro e ciò rappresenta meno del 3-10% dei casi diagnosticati [1].

I fattori ambientali comprendono lo stile di vita, la sedentarietà, la dieta (dieta che previene e dieta che favorisce il cancro: più vantaggiosa una dieta ricca di fibre e prevalenza di frutta, verdure e cereali integrali e di acidi grassi poliinsaturi), il fumo di sigaretta, fattori di rischio fisici (radiofrequenze, ultravioletti, radiazioni ionizzanti); sostanze chimiche (farmaci, composti chimici, PVC, pesticidi, diserbanti ecc); virus. Ogni anno migliaia di nuove sostanze chimiche vengono messe in commercio e solo una piccola parte di queste vengono studiate.

Ci sono varie Agenzie Internazionali che hanno studiato e studiano i fattori di rischio per lo sviluppo dei tumori. La più autorevole è l'International Agency for Research on Cancer (IARC) con sede a Lione che propone una classificazione in 4 gruppi [2] (tab. 1).

Gruppo 1: cancerogeni certi per l'uomo (es. arsenico, benzene, alcuni composti del cromo, composti del nichel, cadmio e composti del cadmio, cloruro di vinile, diossina di Seveso -2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin-, asbesto, aflatossine, formaldeide, benzopirene, produzione di carbon Coke ecc.).

Gruppo 2A: cancerogeni probabili per l'uomo (acrilamide, adriamicina, steroidi anabolici androgeni, nitrati e nitriti ecc.).

Gruppo 2B: possibili cancerogeni (cancerogenicità certa nell'animale; cancerogenicità non confermata da indagini epidemiologiche, es. anilina, piombo, carbone nero, DDT, benzina ecc.).

Gruppo 3: sostanze di cui non si può dire nulla circa la cancerogenicità (dati discordanti fra osservazioni sull'animale e sull'uomo; es. anilina, antracene, atrazina, diazepam ecc.).

Gruppo 4: sostanze probabilmente non cancerogene per l'uomo.

Tab. 1: Classificazione IARC delle sostanze cancerogene

Il processo dismetabolico che porta alla formazione di un tumore solido, in genere comincia molti anni prima della diagnosi. Da precisare che lo sviluppo della neoplasia è in relazione anche ad un alterato equilibrio fra le deviazioni della crescita cellulare e l'immunosorveglianza. E' stato calcolato ad esempio che gli eventi che portano alla formazione di una neoplasia mammaria del diametro di un centimetro cominciano generalmente almeno 5 anni prima del riscontro clinico. Il problema è che non rientrano nell'uso clinico di routine degli strumenti diagnostici sensibili a tal punto da arrivare prima alla diagnosi. Il tempo di latenza che intercorre fra l'inizio effettivo del processo neoplastico e la diagnosi si chiama "fase preclinica". Successivamente, per raddoppiare di dimensioni, la neoplasia non ci mette altri 5 anni, ma circa 2 mesi; segue cioè una cinetica di crescita di tipo esponenziale[3]. Quindi una volta individuata la neoplasia dobbiamo mettere in atto le misure terapeutiche adeguate, considerando che si sono già persi alcuni anni di tempo e che molto si sarebbe potuto fare se la diagnosi fosse stata più precoce.

Per diagnosi precoce, alias prevenzione secondaria, si intende l'individuazione di un tumore in fase pre-invasiva o l'individuazione di una lesione pre-cancerosa che lasciata a sé stessa evolverà quasi sicuramente verso un processo neoplastico. Oggi la diagnosi precoce, tramite programmi di screening di massa, è possibile solo per pochi tipi di tumore: tumore della cervice uterina tramite il Pap-Test e tumore del grosso intestino tramite la ricerca del sangue occulto nelle feci oppure con la colonscopia in caso di familiarità.

Esiste poi la prevenzione terziaria o prevenzione delle recidive in pazienti oncologici in remissione completa.

Da quanto esposto si notano due distinguo:

-Il primo che prevenzione e diagnosi precoce sono due cose diverse: la prevenzione è l'eliminazione dei fattori di rischio mentre la diagnosi precoce, denominata inopportuna prevenzione secondaria, è l'individuazione di una lesione in fase preinvasiva.

-Il secondo che per abbattere il rischio, oltre a fare prevenzione primaria (ridurre l'esposizione a sostanze cancerogene), è necessario mettere in atto atteggiamenti che rendano l'organismo meno vulnerabile ai cancerogeni; da qui l'importanza di una corretta alimentazione che deve tener conto fra le altre cose anche di quelle sostanze, fra cui vitamine e alcuni oligoelementi che regolano la crescita cellulare (betacarotene, Vitamina A) e che hanno una azione antiossidante e antitumorale (Vitamina E, Vitamina C, Selenio, Vitamina D, Licopene, curcumina, sulforafano ecc).

I fattori di rischio, come si diceva, sono stati individuati da studi epidemiologici longitudinali e differiscono per le singole neoplasie. Esaminiamo ad esempio i big killer:

Cancro del colon retto/ dieta povera di fibre, alimenti conservati con nitrati (E249 ed E250) e nitriti (E251 ed E252), idrocarburi policiclici (implicati anche nell'aumento del rischio del cancro dello stomaco);

Cancro del polmone/fumo di sigaretta, inquinanti ambientali, fattori di rischio professionali, carni rosse;

Cancro della mammella/terapia sostitutiva in menopausa, anticoncezionali, esposizione a raggi ultravioletti, obesità e alimentazione ricca di grassi saturi, alcool, carni rosse;

Cancro della prostata/fumo di sigaretta, consumo di grassi animali (latticini, carni rosse);

Cancro dello stomaco/alcool, idrocarburi policiclici, eccesso di sale.

Secondo il rapporto della World Cancer research Found (WCRF 2007) [4] almeno il 30% dei tumori sono prevenibili attraverso dieta, attività fisica e controllo del peso corporeo (Ideale BMI 20-23).

La percentuale stimata dei tumori prevenibili dipende dal tipo di tumore (tab. 2).

Localizzazioni delle neoplasie	percentuali di tumori prevenibili per ogni localizzazione
Bocca faringe laringe	63%
Esofago	69%
Polmone	36%
Stomaco	47%
Pancreas	39%
Cistifellea	21%
Intestino	45%
Fegato	15%
Mammella	38%
Endometrio	70%
Prostata	11%
Reni	24%
Altri	12%.

Tab. 2: percentuali di tumori a varie localizzazioni prevenibili con dieta, attività fisica aerobica e normalizzazione del peso corporeo.

La cellula tumorale per proliferare ha bisogno di fattori di crescita, neoangiogenesi, fattori che promuovono i processi infiammatori, difese immunitarie deboli. Per diminuire il rischio di sviluppo tumorale occorre: ridurre esposizione a radiazioni, virus, sostanze cancerogene; ridurre produzione di fattori di crescita; ostacolare la formazione di vasi sanguigni; ridurre la flogosi; potenziare le difese immunitarie.

Fra i fattori di rischio correlati agli alimenti si possono ricordare:

Micotossine (aflatossina) in cereali e legumi conservati in ambiente caldo umido, fattori di rischio per l'epatocarcinoma;

Nitrosamine (conservazione di cibi proteici o residui di pesticidi), fattori di rischio per il carcinoma dello stomaco, dell'esofago e dell'intestino;

Amine eterocicliche e idrocarburi aromatici (cibi ai ferri o alla brace), fattori di rischio per carcinoma di intestino, stomaco, mammella;

Acrilamide, gruppo IARC 2A (dalla cottura degli amidi -patate fritte-);

Metalli pesanti come ad esempio il cadmio che viene utilizzato nei fertilizzanti (IARC gruppo 1);

Piombo (IARC 2B);

Il ferro delle carni è pro-ossidante e favorisce la formazione di N-nitroso composti nello stomaco e nell'intestino e di radicali liberi con conseguente lipoperossidazione di membrana.

L'Acido arachidonico (un omega 6) di carni rosse e bianche favorisce i processi flogistici che portano alla proliferazione neoplastica. Anche latte, formaggi e uova contengono acido arachidonico a causa dei mangimi di pessima qualità utilizzati per nutrire gli animali. Molti vegetali e i grassi polinsaturi omega3 sono invece protettivi. I grassi saturi, cioè quelli di origine animale, rendono più rigide le membrane cellulari con induzione di insulino-resistenza [5] in quanto i recettori in questa situazione hanno meno libertà di fluttare e di conseguenza minore probabilità di captare l'insulina; come conseguenze abbiamo l'aumento della secrezione di ormoni sessuali, IGF-1 e insulina, tutte caratteristiche anche del diabete mellito tipo II. Ciò può favorire lo sviluppo dei tumori.

Fattori favorevoli sono anche i cibi ad alto carico glicemico come pane bianco, farina 00, dolci, fiocchi di mais; mentre gli alimenti a basso carico glicemico sono protettivi: Olio extravergine di oliva e soprattutto olii omega-3 polinsaturi (es. olio di lino), semi oleaginosi (noci, mandorle, nocciole, pistacchi, sesamo, zucca, lino), frutta. Altri fattori protettivi: semi di sesamo (ricco di calcio biodisponibile e di altre sostanze protettive); frutta e verdure: soprattutto per la prevenzione dei tumori di polmone, bocca, stomaco (almeno 5 porzioni al dì e di origine biologica); alimenti ricchi di fibre per la prevenzione dei tumori del grosso intestino (Progetto EPIC); cereali integrali e legumi biologici, meglio cereali integrali a basso carico glicemico (es. avena). I vegetali ci proteggono grazie a numerosissime sostanze benefiche: acido ellagico (noci), zenzero e curcuma, carotenoidi, acido caffeico, resveratrolo, polifenoli del tè verde, folati e verdure a foglia verde, idrossitiroso dell'olio di oliva, sulforafano e indolo-3-carbinolo delle crucifere, fitoestrogeni come i lignani dei legumi, vitamine A, E e C.

Ci sono poi degli alimenti ad azione antiangiogenetica: Pomodori cotti (conditi con olio di oliva extravergine crudo o olio di lino crudo per favorire l'assorbimento di licopene); Cavoli e brassicacee (sulforafano e indolo-3-carbinolo ad azione antiestrogenica); Aglio; Zenzero; Curcuma; The verde. I cavoli invece sono induttori della morte cellulare programmata o apoptosi.

Il rapporto della WCRF del 2007 (Foodnutrition, physicalactivity and prevention of cancer: a global prospective) [4] è la più importante ricerca fatta sulla prevenzione dei tumori e si può riassumere nel decalogo riportato in *tab. 3*.

-
- 1) Mantenersi snelli per tutta la vita ma evitare l'insufficienza di peso e soprattutto l'aumento del giro vita (BMI<23)
 - 2) Mantenersi fisicamente attivi tutti i giorni (una camminata veloce di almeno mezz'ora al dì incrementabile)
 - 3) Limitare il consumo di alimenti ad alta densità calorica e evitare le bevande zuccherate
 - 4) Basare la propria alimentazione prevalentemente su cibi di provenienza vegetale con cereali integrali e legumi ad ogni pasto, e 5 porzioni al dì di verdura e frutta per un totale di 600 grammi
 - 5) Limitare il consumo di carni rosse e quelle conservate evitarle
 - 6) Limitare il consumo di bevande alcoliche (un bicchiere di vino da 120 cc al dì per le donne e due bicchieri per i maschi)
 - 7) Limitare il sale e cibi sotto sale (non più di 5 grammi di sale/die); evitare cibi contaminati da muffe
 - 8) Assicurarsi apporto sufficiente di tutti i nutrienti essenziali tramite il cibo
 - 9) Allattare i bambini al seno per almeno 6 mesi
 - 10) Le raccomandazioni valgono anche per chi si è già ammalato

Comunque non fumare

Tab. 3: decalogo derivato dal rapporto del WCRF (2007)

A chiarire il ruolo protettivo di un certo tipo di alimentazione sono stati senz'altro i Progetti DIANA e STUDIA (Istituto Nazionale Tumori).

-DIANA da dieta e androgeni: coinvolte pazienti sane e malate per vedere se col cibo si possano ridurre i fattori di rischio del tumore al seno

-STUDIA da studio di dieta adiuvante (dieta durante la chemioterapia per evitare l'aumento di peso correlato a prognosi peggiore)

Negli studi effettuati si è visto che modificando l'alimentazione si riducono i fattori di rischio e anche il rischio di recidiva. L'obiettivo principale era di ridurre i livelli sierici di insulina perché stimola fattori endocrino metabolici di rischio per il cancro della mammella [6].

Altre osservazioni sono state esposte in merito a prevenzione e alimentazione personalizzata; a questo proposito non si può non far cenno alla dieta correlata ai gruppi sanguigni [7] [8]. Ma fondamentale è osservare sé stessi e le reazioni del proprio organismo in relazione ai diversi stili di vita, in modo da recepire questi importanti messaggi per trovare l'equilibrio psico-fisico. Spesso però comportamenti alimentari e abitudini poco salutari sono un tentativo di cercare gratificazioni che non si riescono a trovare nella vita.

METODO GERSON

Che l'alimentazione in oncologia sia fondamentale era già stato evidenziato in passato, sin dagli anni '20 dal medico tedesco Dr Max Gerson. Egli descrisse il suo metodo alimentare basato soprattutto su una alimentazione vegetariana, zuppe di verdure e ortaggi, ortaggi cotti e verdure cotte e/o crude, olio di lino estratto a freddo, avena integrale, frutta, succhi freschi ottenuti da spremitura di carote/mele e di verdure/ortaggi, Sali di potassio, integratori naturali antiossidanti e disintossicanti epatici, enzimi digestivi, opoterapia, olio di ricino estratto a freddo per via orale e per enteroclisma –quest'ultimo da usare con precauzione in caso di chemio e/o radioterapia- [9] [10]. Fondamentali nel metodo Gerson sono gli enteroclistmi di caffè. L'acido palmitico presente nel caffè tramite la somministrazione per enteroclisma stimola l'attività della Glutazione-S-transferasi e di altri chelanti. Questo gruppo enzimatico è il principale responsabile dell'unione e neutralizzazione dei radicali liberi elettrofili che saranno poi eliminati dalla colecisti e dalle vie biliari [11] [12] [13]. La completa applicazione della terapia del Dr Gerson è finalizzata a ripristinare tutte le funzioni dell'organismo; in tal senso potrebbe essere considerato un approccio metabolico completo, in quanto il cancro è qui visto come una malattia sistemica del metabolismo energetico ab initio.

Sappiamo che certi tipi di tumore possono in bassissima percentuale essere suscettibili di regressione spontanea. In uno studio retrospettivo erano stati analizzati 200 pazienti oncologici guariti spontaneamente; di questi l'88% aveva cambiato alimentazione e il 65% assumeva nella dieta una supplementazione con macronutrienti e minerali (Foster H.D., 1988) [14].

Nel 1995 è stato pubblicato uno studio retrospettivo su pazienti affetti da melanoma maligno trattati con il metodo Gerson [15]. Erano stati messi in trattamento Gerson 153 pazienti affetti da melanoma e i risultati sono riassunti di seguito:

-->Stadio I e II: sopravvivenza globale (OS) a 5 anni= 100% dei pz trattati con il metodo Gerson mentre nel controllo storico la sopravvivenza era del 79% [16].

-->Stadio III OS a 5 anni: 82% con terapia Gerson contro il 39% del controllo storico [17].

-->Stadio IVA OS a 5 anni: 39% con terapia Gerson contro 6% del controllo storico [18].

VISCUM ALBUM

E' già stato accennato a come lo sviluppo della neoplasia sia correlato ad un alterato equilibrio fra le deviazioni della crescita cellulare e l'immunosorveglianza. Quindi un ruolo importante in oncologia è quello dell'immunoterapia. Fra le piante immunostimolanti, la più studiata in oncologia è senz'altro il *Viscum Album* (*fig. 1*) di cui in genere si usa l'estratto fermentato iniettabile.



Fig. 1: Viscum Album Pini

L'estratto di Viscum Album è costituito da vari componenti [19]:

- Frazione proteica di Vester: inibisce la sintesi di acidi nucleici in colture cellulari maligne, ha un'azione timostimolante e citotossica in vitro e in vivo solo per le cellule tumorali maligne.
- Viscotossina: frazione polipeptidica analoga al veleno di cobra e a tossine vegetali cardioattive; ha Azione citotossica (inibizione della sintesi degli acidi nucleici) in cellule tumorali in vitro.
- Lectine: glicoproteine, alcune simili alle lectine del ricinus communis [20] (fig. 2) che viene fra le altre cose utilizzato anche nel Metodo Gerson; hanno effetti citotossici solo sulle cellule tumorali maligne (blocco della sintesi proteica) e azione immunomodulante (attivazione di macrofagi, linfociti T, Natural Killer, linfocine fra cui interferoni, CTL, induzione della citotossicità cellulare mediata da anticorpi o ADCC, aumento del rapporto CD4/CD8 o indice immunoregolatore).
- Amine biogene e frazione Aminoacidica: colina, acetilcolina, GABA, prolina, arginina (stimolazione timica).
- Polisaccaridi (galattourani e arabinogalattani): stimolazione dei neutrofili e della sintesi connettivale peritumorale (la sintesi del connettivo attorno alle masse tumorali è stata osservata anche col Metodo Gerson).
- Altri componenti del Viscum Album: Vitamina C, acido oleico e linoleico, terpeni, steroli. Lactobacillus Plantaris, K, Mg, S, acido fosforico, fosfato ferroso.



Fig. 2: *Ricinus communis*

In oncologia il Viscum Album trova le seguenti indicazioni:

- Terapia delle condizioni precancerose e profilassi dei pazienti a rischio
- Trattamento dell'insufficienza midollare in corso di radio/chemioterapia
- Terapia adiuvante post-chirurgia o post-Radioterapia
- Trattamento combinato con Chemioterapia, Radioterapia e ormonoterapia: riduzione degli effetti collaterali e aumento delle risposte
- Trattamento di tumori inoperabili, recidive, metastasi (miglioramento del performance status e rallentamento o regressione della diffusione metastatica)
- Coadiuvante nella terapia del dolore
- Trattamento degli stati terminali (miglioramento del performance status e controllo del dolore).

Con il Viscum Album sono stati effettuati numerosi trials clinici, ma storicamente sono cinque gli studi clinici prospettici randomizzati che hanno inizialmente messo in evidenza il vantaggio in termini di sopravvivenza dei pazienti trattati rispetto ai controlli (K broncogeno, Salzer 1981; K colon-retto, Douwes et al 1986; K gastrico, Salzer & Havelec, 1983; K mammario, Salzer 1981, Denck et al 1981) [19].

Lo studio prospettico randomizzato sul cancro della mammella condotto da Denk [21] nel quinquennio 1974-1979, comprendeva 754 pazienti mastectomizzate agli stadi I, II e III. In questo trial le pazienti trattate con solo viscum avevano una sopravvivenza a 5 anni dell'87.6%, quelle trattate con sola chemioterapia del 72%, quelle trattate con sola radioterapia 78%, quelle trattate con radioterapia + viscum 79%, Radioterapia + chemioterapia 79.5%, nessuna terapia 79%(tab. 4).

Terapia	Sopravvivenza a 5 anni
RT+Viscum	79%
RT+CT	79,5%
RT	78%
<u>Viscum</u>	<u>87,6%</u>
CT	72%
Nessuna terapia	79%

Tab. 4 - Studio prospettico randomizzato (Denk et al. ClinOnc. 1981: 754 pz mastectomizzate Stadio I, II e III; studio sperimentale a 5 anni 1974-1979)

Nello studio prospettico randomizzato di Salzer sul cancro della mammella (1981 Wien-Lainz) sono state trattate 78 pazienti con viscum album e 79 con radioterapia. Mentre la sopravvivenza globale a 5 anni non differiva significativamente nel I e nel II stadio, nel III e IV stadio c'era un vantaggio significativo per le pazienti trattate col viscum rispetto al quelle trattate con la radioterapia (rispettivamente 31% verso 11% e 25% verso 11% -in quest'ultimo braccio erano state però inserite pazienti sia al IV che al III stadio-) [19].

Salzer & Havelec 1983 – Ludwig-Boltzmann Institut fur Klin. Onkologie im Krankenhausder Stadt Wien-Lainz: Studio prospettico randomizzato multicentrico. Nei pazienti con **neoplasia gastrica** e linfonodi negativi trattati con Viscum album (27 pz) la sopravvivenza a 5 anni era del 68.7% mentre nel gruppo di controllo (38 pz) era del 47.4%; invece nei pazienti con linfonodi positivi trattati con viscum (35 pz) la sopravvivenza era del 25.7% e nel gruppo di controllo (37 pz) solo dell'8.1%. Il trattamento con citostatici (5FU/5FU+CCNU) venne escluso dalla statistica poiché la sua tossicità causò in molti pazienti la sospensione o il mutamento della terapia prevista. La sopravvivenza media nei pazienti con linfonodi positivi fu di 749 giorni verso 540 giorni nel gruppo di controllo, mentre nei pazienti con linfonodi negativi trattati con viscum la sopravvivenza media fu di 1661 giorni verso 1364 giorni nel gruppo di controllo [19].

Lo **studio randomizzato su pazienti affetti da carcinoma del colon retto metastatico** di Douwes et al. (1986) evidenziò che il viscum album migliorava la risposta alla chemioterapia (5-Fluorouracile +Acido Folinico). In realtà la percentuale di risposta era simile nei due bracci (60-65%), ma nel braccio trattato con chemioterapia + viscum album la durata della risposta era circa doppia. La sopravvivenza media nei responders trattati con viscum + chemioterapia era di 26.7 mesi verso 13.6 mesi nei pazienti trattati con sola chemioterapia. Nei non responders rispettivamente 11.9 mesi verso 4.8 mesi a vantaggio dei pazienti trattati con viscum + chemioterapia [19].

Lo **studio prospettico randomizzato su pazienti affetti da carcinoma polmonare**, diretto da Salzer e pubblicato nel 1981, era stato effettuato nel periodo sperimentale 1974-1980 e comprendeva un gruppo di

16 pazienti trattati con *Viscum album* e un gruppo di controllo di 16 pazienti. Il numero insufficiente non permetteva una valutazione sui pazienti con linfonodi positivi, mentre nei pazienti con linfonodi negativi la sopravvivenza globale a 6 anni era a vantaggio del gruppo trattato con *viscum* (66.6% verso il 28.5% del controllo [19].

Successivamente sono stati effettuati numerosi altri studi (randomizzati e non); vale la pena fare cenno alla **metanalisi di Ziegler e Grossarth-Maticsek** [22]. Quasi tutti gli studi evidenziano miglioramenti significativi o trend di miglioramento e significativo allungamento dei tempi di sopravvivenza. La terapia con *Viscum Album Fermentatum* è correlabile ad un miglioramento dell'equilibrio psicosomatico inteso come capacità di gestire la malattia. Nel **cancro della mammella** il gruppo di pazienti che ha tratto maggior vantaggio in termini di mediana di sopravvivenza è stato quello con linfonodi ascellari positivi (mammalymrand: 6.25 anni nelle pazienti trattate verso 2.33 anni nel gruppo di controllo); v. *fig. 3*.

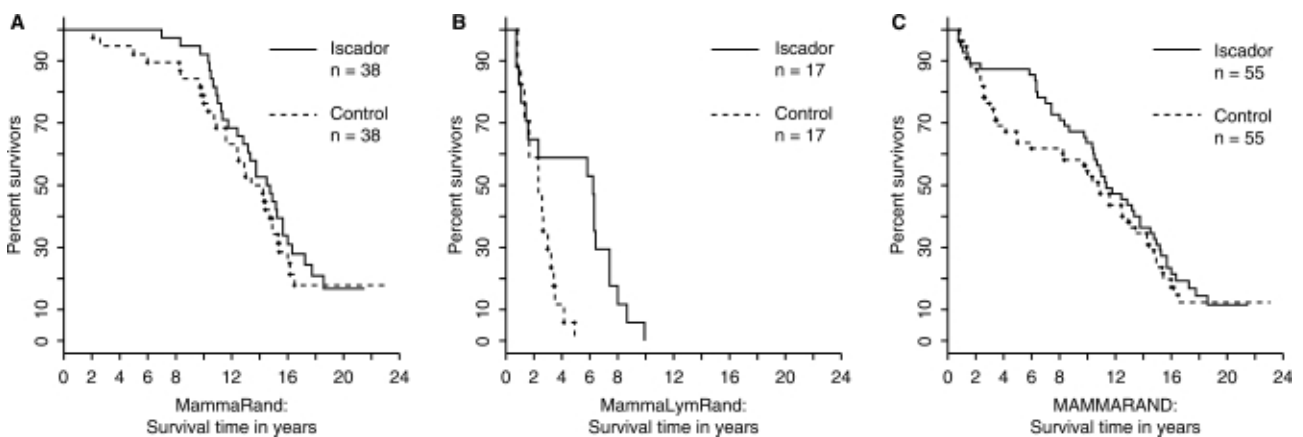


Fig. 3: Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier nelle pazienti affette da cancro della mammella inserite nello studio randomizzato descritto nella metanalisi di Ziegler e Grossarth-Maticsek : A)MammaRand: pazienti senza recidive né metastasi B)MammaLymRand: pazienti con metastasi linfonodali C)MAMMARAND: tutte le pazienti dei gruppi A) e B)

*I grafici evidenziano il vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale delle pazienti con linfonodi positivi trattate con *Viscum Album* nei confronti del rispettivo gruppo di controllo (MammaLymRand).*

Infine, nello studio randomizzato sull'**osteosarcoma** condotto dalla Dott.ssa A. Longhi, sono stati inseriti pazienti con più di 10 anni di età liberi da malattia dopo la seconda recidiva. Un gruppo è stato trattato con *Viscum Album* e un gruppo con Etoposide per via orale [23]. I dati preliminari, presentati all'ESMO-ECCO Congress Stockholm 23 – 27 September 2011, evidenziavano nel gruppo di pazienti trattati con *Viscum Album* (9 pz) una sopravvivenza mediana libera da malattia (median DFS) di 25.3 mesi verso 8.4 mesi nel gruppo di pazienti trattati con Etoposide (11 pz). Di seguito è riportato lo schema di trattamento nei pazienti trattati con *Viscum Album fermentatum* Pini (*tab. 5*).

Viscum A. ferm. P.

	Week1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5
Serie0	0,01mg	0,1 mg	1mg	0,1mg	1mg
	0,01mg	1mg	0,01mg	0,1mg	1 mg
	0,1 mg	1mg	0,01 mg	1 mg	
	Week 6	Week 7	Week 9	Week 10	Week11

Serie I	0,1mg	1 mg	10 mg	1 mg	10 mg
	0,1mg	10mg	0,1 mg	1 mg	10 mg
	1 mg	10 mg	0,1mg	10 mg	
	Week 12	Week 13	Week 14	Week 15	Week 16
Serie II	1mg	10mg	20mg	10mg	20mg
	1mg	20mg	1mg	10mg	20 mg
	10mg	20mg	1mg	20mg	

Tab. 5: schema di trattamento del gruppo di pazienti trattati con Viscum Album fermentatum. Il rimedio veniva iniettato sottocute a livello addominale.

ALOE ARBORESCENS

Delle altre piante con effetti anti tumorali vale la pena ricordare l'aloë arborescens (*fig. 4*) di cui in uno studio prospettico randomizzato (P. Lissoni et al. 2009), costituito da pazienti con neoplasie in fase metastatica, è stata evidenziata l'efficacia in termini di riduzione degli effetti collaterali della chemioterapia, aumento della percentuale di risposta e aumento della durata della risposta [24]. In aggiunta, secondo l'autore la malattia è vista come una alterazione del sistema P.N.E.I. (psico-neuro-endocrino-immunologico) documentabile, specchio del vissuto psicospirituale.



Fig. 4: Aloe Arborescens

CONCLUSIONI

Da questi studi si evince quale sia l'importanza oggi dell'oncologia integrata, in termini di riduzione degli effetti collaterali delle terapie citotossiche, ma anche in termini di percentuale e durata delle risposte, come emerge da tutti i trials clinici sopra riportati. Tanto più se si pensa che le prospettive di sopravvivenza nei tumori in fase metastatica trattati con sola chemioterapia sono molto deludenti, come evidenziato dalla metanalisi di Morgan del 2004 [25]. Casistica USA: circa 155000 pazienti con vari tipi di neoplasie in fase metastatica; sopravvivenza globale a 5 anni: 2.1%. Casistica Australiana: circa 73000 pazienti con vari tipi di neoplasie in fase metastatica; sopravvivenza globale a 5 anni: 2.3 % (tab. 6 e 7). Qualche vantaggio in più si

può presumere con l'avvento negli ultimi anni delle nanotecnologie (chemioterapici legati a nanoparticelle) [26] e dei cosiddetti "farmaci biologici" [27]. Promettenti anche l'utilizzo di virus oncolitici [28] e del "DC vaccine" [29] (al momento completati studi clinici in fase I e II ma non ancora in fase III). Promettenti infine i risultati ottenuti con la radiocirurgia Cyber Knife nelle neoplasie recidivanti, inoperabili e non più radiotrattabili [30].

Table 1 – Impact of cytotoxic chemotherapy on 5-year survival in Australian adults

Malignancy	ICD-9	Number of cancers in people aged >20 years*	Absolute number of 5-year survivors due to chemotherapy†	Percentage 5-year survivors due to chemotherapy‡
Head and neck	140–149, 160, 161	2486	63	2.5
Oesophagus	150	1003	54	4.8
Stomach	151	1904	13	0.7
Colon	153	7243	128	1.8
Rectum	154	4036	218	5.4
Pancreas	157	1728	–	–
Lung	162	7792	118	1.5
Soft tissue sarcoma	171	665	–	–
Melanoma of skin	172	7811	–	–
Breast	174	10 661	164	1.5
Uterus	179 + 182	1399	–	–
Cervix	180	867	104	12
Ovary	183	1207	105	8.7
Prostate	185	9869	–	–
Testis	186	529	221	41.8
Bladder	188	2802	–	–
Kidney	189	2176	–	–
Brain	191	1116	55	4.9
Unknown primary site	195–199	3161	–	–
Non-Hodgkin's lymphoma	200 + 202	3145	331	10.5
Hodgkin's disease	201	341	122	35.8
Multiple myeloma	203	1023	–	–
Total		72 903 [§]	1690	2.3%

Tab. 6: (Table 1): impatto della chemioterapia antiblastica sulla sopravvivenza globale a 5 anni in diversi tipi di malattie neoplastiche dell'adulto nella casistica Australiana (Morgan G. et al., 2004).

Table 2 – Impact of cytotoxic chemotherapy on 5-year survival in American adults

Malignancy	ICD-9	Number of cancers in people aged >20 years*	Absolute number of 5-year survivors due to chemotherapy†	Percentage 5-year survivors due to chemotherapy‡
Head and neck	140–149, 160, 161	5139	97	1.9
Oesophagus	150	1521	82	4.9
Stomach	151	3001	20	0.7
Colon	153	13936	146	1.0
Rectum	154	5533	189	3.4
Pancreas	157	3567	–	–
Lung	162	20741	410	2.0
Soft tissue sarcoma	171	858	–	–
Melanoma	172	8646	–	–
Breast	174	31133	446	1.4
Uterus	179–182	4611	–	–
Cervix	180	1825	219	12
Ovary	183	3032	269	8.9
Prostate	185	23242	–	–
Testis	186	989	373	37.7
Bladder	188	6667	–	–
Kidney	189	3722	–	–
Brain	191	1824	68	3.7
Unknown primary site	195–199	6200	–	–
Non-Hodgkin's lymphoma	200 + 202	6217	653	10.5
Hodgkin's disease	201	846	341	40.3
Multiple myeloma	203	1721	–	–
Total		154971	3306	2.1%

Tab. 7 (Table 2): impatto della chemioterapia antitumorale sulla sopravvivenza globale a 5 anni in diversi tipi di malattie neoplastiche dell'adulto nella casistica Americana (Morgan G. et al., 2004).

Oltre alle piante sopra indicate e all'alimentazione di cui si è ampiamente accennato, per ridurre gli effetti collaterali di chemio e radioterapia e sostenere il sistema immunitario si possono utilizzare anche altri rimedi ad azione drenante, antiossidante e immunostimolante.

Come effetto epatoprotettore sono stati ottenuti buoni risultati con una pianta della famiglia delle fabacee denominata *Desmodium ascendens* (Maurizio Grandi, Elio Martin, Philippe Lagarde et al., 1995) [31]. Come antiossidanti vengono generalmente utilizzati S-adenosilmetionina, glutatione ridotto (riduce anche la neurotossicità periferica indotta dai derivati del platino) [32], Curcumina, Coenzima Q10, Vitamina E (ha anche azione cardioprotettrice), Vitamina A, Vitamina C. Per la protezione delle mucose si possono utilizzare vitamina A, Vitamina E, Vitamina C, alcune vitamine del gruppo B, probiotici e un'alga alimentare denominata Wakame. Per la tossicità midollare minerali (Magnesio –anche cardioprotettore-, ferro, potassio), un organoterapico omeopatico (*Medulla ossis suis* in accordo di potenza), vitamine del gruppo B. Controverso è l'utilizzo della vitamina B12. In genere la somministrazione parenterale può essere necessaria nei gastroresecati; negli altri casi val la pena fare i dosaggi plasmatici di omocisteina (il cui aumento è un indice indiretto di carenza di vitamina B12 e/o folati), vitamina B12 e acido folico. La somministrazione si farà negli stati carenziali.

Infine, per potenziare l'effetto terapeutico della chemioterapia, viene talora utilizzata l'ipertermia. Sappiamo che le cellule tumorali a temperature corporee superiori ai 42°C sono più labili rispetto alle cellule sane che invece restano integre. È nata così l'ipertermia in circolazione extracorporea che è però una tecnica invasiva. Successivamente è stato avviato l'utilizzo dell'ipertermia esterna a radiofrequenze introdotta in Italia dal Prof. Paolo Pontiggia [33]; con questa tecnica, denominata anche "ipertermia capacitiva profonda", vengono

trattate delle aree di dimensioni limitate, esempio metastasi epatiche. L'ipertermia a raggi infrarossi corti e medi è invece "total body" [34] e il calore viene portato ad una profondità di circa 3 cm dalla superficie corporea; oltre all'effetto ipertermico in questo caso abbiamo anche un effetto immunostimolante. Esiste poi il trattamento a raggi infrarossi lunghi, meno conosciuto in Italia [35] [36] [37] [38]. E' noto che le radiazioni elettromagnetiche biologiche emesse dal corpo umano, che contribuiscono fra l'altro alla termoregolazione, hanno una lunghezza d'onda compresa fra 2 e 50 micron con un picco intorno ai 9.5 micron. E qui siamo nell'ambito dei raggi infrarossi lunghi che sembrano entrare in risonanza con le strutture della membrana cellulare e con i domini di coerenza dell'acqua corporea, inducendo un riequilibrio ionico e del microcircolo. I raggi infrarossi lunghi, a differenza della sauna e dei bagni caldi attraversano il corpo riscaldandolo omogeneamente anche in profondità e non solo negli strati superficiali. I primi tessuti a emissione di raggi infrarossi lunghi sono stati creati dall'esercito giapponese. Era tessuto misto a una speciale porcellana che trasmutava le emissioni elettromagnetiche del corpo umano in un ambito di frequenze che non poteva essere rilevato dai binocoli a raggi infrarossi. Dall'impiego militare si è passati poi all'impiego in ambito sanitario. Oltre a tessuti ad emissione di raggi infrarossi lunghi, con beneficio in persone che presentavano dolori artrosici, sono state realizzate delle strumentazioni dove il paziente all'interno di un tunnel o di una cabina riceve i raggi infrarossi lunghi total body e il corpo viene riscaldato oltre i 42°C. I vantaggi salutistici sono molteplici e sembra non ci siano effetti collaterali. C'è una vasodilatazione, una diminuzione della pressione arteriosa se elevata, una sudorazione che favorisce l'eliminazione di sostanze tossiche e riattiva il metabolismo cellulare, un rallentamento del battito cardiaco, una diminuzione del dolore e una immunostimolazione. Oltre a questo, il paziente entra in uno stato di rilassamento e il beneficio dura per alcuni giorni. All'inizio queste macchine sono state utilizzate a scopo estetico, infatti c'è stata una diminuzione delle rughe nel viso nelle persone che si sottoponevano a tali trattamenti. Ci sono studi che evidenziano miglioramenti anche nello scompenso cardiaco e nell'ipertensione polmonare (si provi a digitare "waon therapy" o "far infrared rays therapy" oppure "FIR Therapy" nel portale "pub med" o "medline"). Il trattamento può essere coadiuvante anche nelle malattie artroreumatiche. Queste macchine come si diceva irradiano completamente il corpo con raggi infrarossi di lunghezze d'onda comprese fra 4 e 14 micron che sono quelle che il corpo umano emette con maggior intensità; quindi una specie di terapia di risonanza olistico-biologica. Il picco di intensità di emissione è intorno a 9.5 micron di lunghezza d'onda. Fra l'altro è stato dimostrato che, a temperatura corporea, per portare alla massima profondità il calore nei tessuti biologici bisogna utilizzare raggi infrarossi che hanno una lunghezza d'onda che si aggira proprio intorno ai 9.5 micron (Legge di Wien). Ogni seduta dovrebbe essere di un'ora e in oncologia sarebbero necessarie 2 o 3 sedute alla settimana per almeno 2 mesi e mezzo. Inoltre le sedute si possono anche abbinare alla chemioterapia (il giorno dopo la chemioterapia in quanto sembra che vi sia un effetto terapeutico sinergico).

CASI CLINICI

Si fa cenno brevemente di seguito ad alcuni casi clinici (casistica personale) che sono molto concordi con quanto sovra esposto e coi dati della letteratura riportata.

Neoplasia mammaria localmente avanzata: due pazienti in post menopausa hanno rifiutato l'intervento chirurgico e anche la chemio/radioterapia contro il parere dei sanitari. Sono state trattate con *Viscum Album fermentatum*; una paziente è deceduta dopo 16 anni dalla diagnosi e una paziente dopo 10 anni.

Neoplasia mammaria in premenopausa con metastasi polmonari bilaterali. Nell'ottobre 2002 comparsa di metastasi polmonari; la paziente rifiuta la chemioterapia contro il parere dei sanitari e viene trattata con

inibizione ormonale con LH-RH analogo (Leuprorelina acetato)[26] associato a Viscum Album ed alla "Multiterapia Di Bella"[39][40][41][42][43][44][45][46][47][48][49][50][51][52][53]. Dopo 16 mesi di terapia si è ottenuta la remissione completa (marzo 2004) e la paziente è libera da malattia dopo 11 anni dal riscontro delle metastasi polmonari. Si fa presente che nella metanalisi di Morgan (2004) la sopravvivenza a 5 anni nel carcinoma mammario era circa dell'1.5% e qui invece abbiamo una paziente libera da malattia dopo 11 anni (*fig. 5 e fig. 6*). Certo un caso non fa statistica ma è anche vero che statistiche che prevedano queste associazioni terapeutiche non sono mai state fatte.

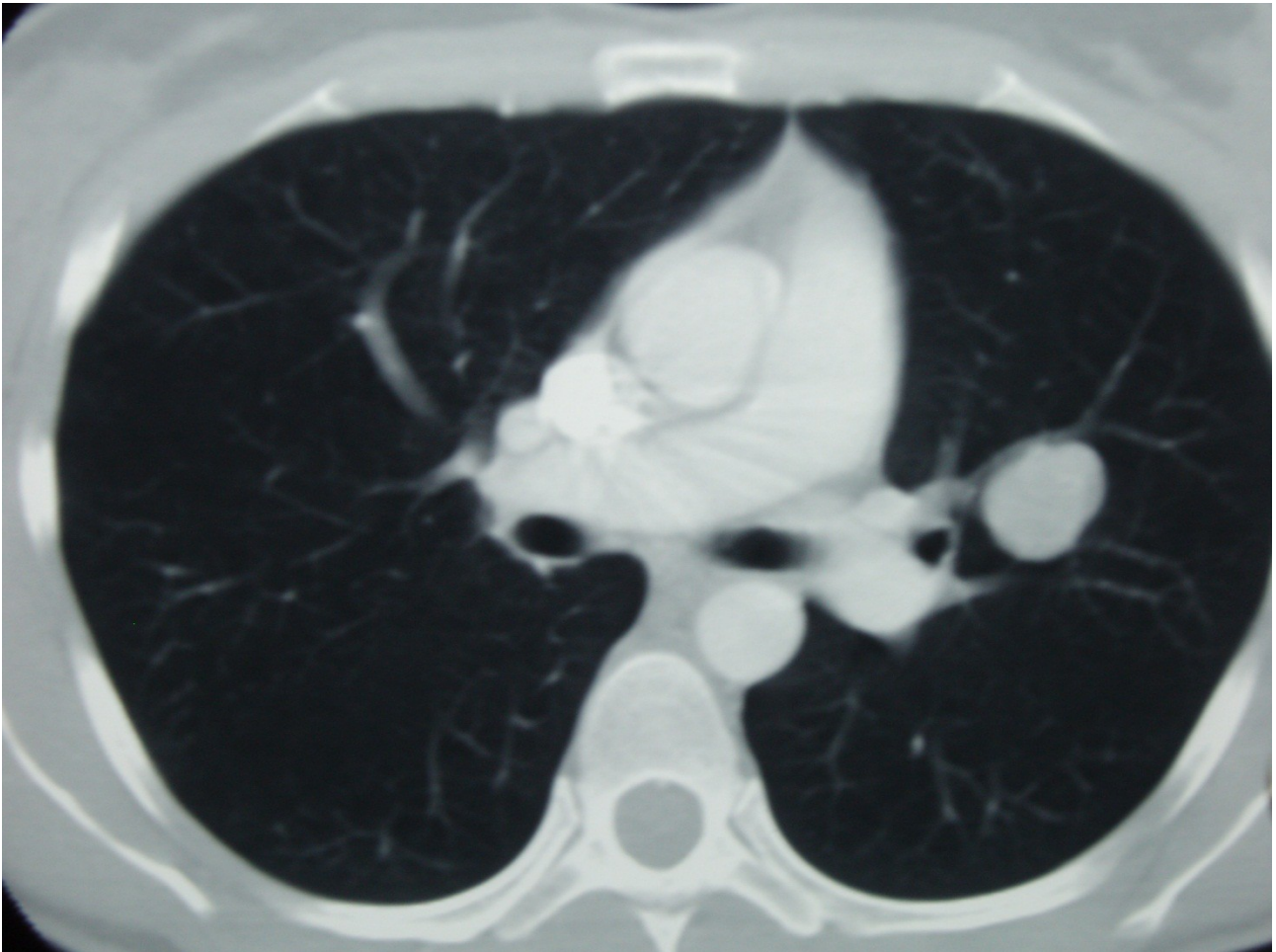


Fig. 5: una scansione della TAC torace eseguita prima dell'inizio del trattamento che evidenzia un nodulo metastatico (di origine mammaria) a carico del polmone sinistro.

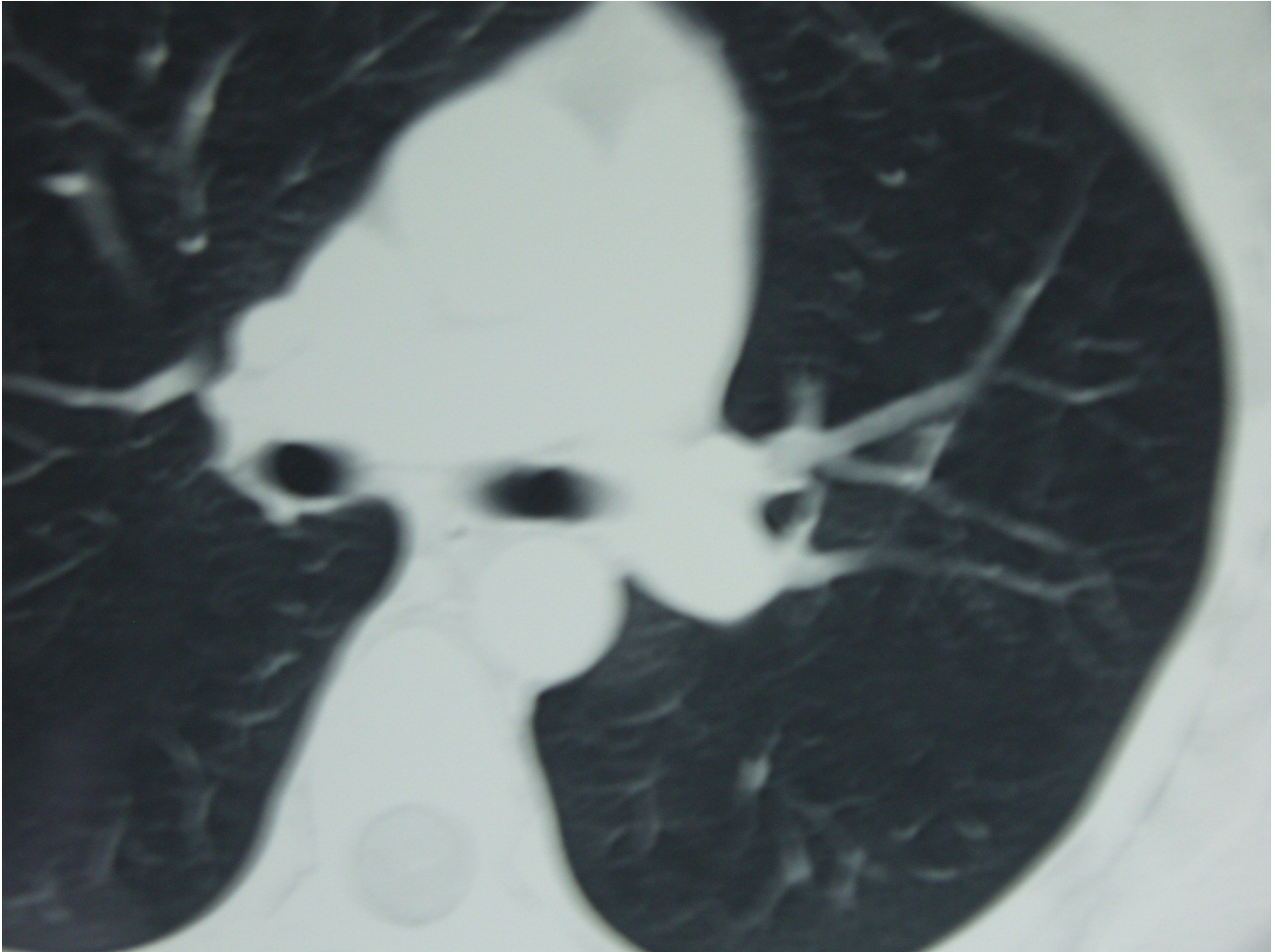


Fig.6: scansione di una TAC torace successiva che mostra la scomparsa del nodulo metastatico (di origine mammaria) che era presente nel polmone sinistro prima dell'inizio del trattamento. In altre scansioni erano presenti altri noduli polmonari bilateralmente, tutti completamente regrediti dopo 16 mesi dall'avvio della terapia descritta nel testo.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule: due pazienti con carcinoma epidermoide del polmone con versamento pleurico alla diagnosi, inoperabili. Trattati entrambi con Viscum Album, Sali di potassio e vitamina C. Un paziente presentava emoftoe, regredita dopo 10 giorni di terapia. In entrambi c'è stato un miglioramento della qualità di vita e la sopravvivenza è stata di 4 anni nel paziente che presentava emoftoe e di 3 anni nell'altro paziente.

Carcinoma Gastrico (Advanced gastric cancer): un paziente di 67 anni è stato gastrectomizzato 17 anni fa e successivamente trattato con chemioterapia adiuvante (5 Fluorouracile) in associazione con Viscum album fermentatum. La terapia con Viscum Album è tuttora in atto e il paziente è in remissione dopo 17 anni dall'intervento chirurgico.

Carcinoma vescicale superficiale. Queste neoplasie sono quasi sempre plurirecidue dopo resezione endoscopica e nonostante le instillazioni endovesicali con chemioterapico (Mitomicina C) e/o BCG. Un paziente di 71 anni, 14 anni fa, dopo la resezione endoscopica della neoplasia vescicale, rifiutò la terapia endovesicale con BCG proposta. Pertanto venne avviata terapia combinata con Viscum Album, estratti purificati di lipopolisaccaridi gram negativi [54] in diluizione omeopatica e alcuni componenti della Multiterapia "di Bella" con esclusione della ciclofosfamide. C'è stato un intervallo libero da malattia di 13 anni per cui il paziente è stato sottoposto a resezione endoscopica di neoplasia vescicale recidiva superficiale di basso grado e attualmente è libero da malattia.

Infine un paziente con **epatocarcinoma multifocale su cirrosi HCV correlata** con importanti comorbilità (diabete mellito insulino dipendente, arteriopatia obliterante degli arti inferiori). Non è stata eseguita la

chemioembolizzazione per motivi tecnici (stenosi del tripode celiaco all'origine) e pertanto era stata proposta immunoterapia con Sorafenib che il paziente ha rifiutato. A dicembre 2011 è stato avviato il Metodo Gerson; a luglio 2012 l'ecografia evidenziava una riduzione delle dimensioni delle neoformazioni epatiche e ad agosto 2012 il CA19.9 (unico marcatore riscontrato elevato) era diminuito rispetto a novembre 2011. Le condizioni generali attualmente sono buone e il paziente autonomo e asintomatico a due anni dalla diagnosi; è stato possibile anche ridurre la posologia dell'insulina.

In conclusione, dagli studi esposti e dai casi clinici seguiti personalmente dall'autore, si evince che le ricerche in oncologia integrata, scienza giovane e in rapida evoluzione, possono essere fondamentali per migliorare le prospettive dei pazienti visto che, come risaputo, l'oncologia classica ha dei limiti che possono essere migliorati. Questo sia in fase iniziale in quanto l'integrazione con rimedi biologici può ridurre gli effetti collaterali della chemio e della radioterapia e sia in fase avanzata, in cui ad un aumento della sopravvivenza si associa un miglioramento anche della qualità di vita. Non ultimo come importanza il supporto psicologico, in quanto il malato non è solo un organo ma un essere che soffre non solo nel corpo ma anche nel profondo dell'animo e in questo caso molto può l'umanità con cui il terapeuta segue la persona ammalata.

REFERENZE

- [1] Roukos DH (April 2009). *Genome-wide association studies: how predictable is a person's cancer risk? Expert Rev Anticancer Ther* 9 (4): 389–92.
- [2] International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human*. IARC 2012.
- [3] **Ian Tannock**. *The basic science of oncology, Volume 2004 McGraw-Hill, New York* pagg 179-180).
- [4] *Food nutrition, physical activity and prevention of cancer: a global prospective. World Cancer Research Found / American Institute for Cancer Research (Author), 2007.*
- [5] Pan D A, et al; "Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action", *J Clin Invest*, 1995 Dec;96(6): 2802-2808.

- [6] *Anna Villarini e Giovanni Allegro, "Prevenire i tumori Mangiando con gusto" Ed. Sperling e Kupfer 09.2009.*
- [7] *D'Adamo PJ, Whitney C, La salute su misura. Sperling & Kupfer edizioni, Milano, 2011.*
- [8] *Mozzi P, La dieta del dottor Mozzi. Cooperativa Mogliazze, quinta edizione Novembre 2011.*
- [9] *A cancer therapy: results of fifty cases and the cure of advanced cancer by diet therapy: a summary of 30 years of clinical experimentation; Max Gerson, Gerson Institute 01/dic/1958.*
- [10] *Charlotte Gerson e Beata Bishop, "Guarire con il metodo Gerson" Macro Edizioni aprile 2009.*
- [11] *Sparnins, V.L.; Wattenberg, L.W., 1981. Journal of the National Cancer Institute, 66:769-771, 1981. Enhancement of Glutathione S-transferase Activity of the Mouse Forestomach by inhibitors of benzo[a]pyrene-induced neoplasia of Forestomach.*
- [12] *Sparnins, V.L.; Lam, L.K.T.; Wattenberg, L.W., 1981. Proceedings of the American Association of Cancer Researchers and the American Society of Clinical Oncologists, 22:114, abstract 453. Effects of Coffee on Glutathione S-transferase (G-S-T) Activity and 7-12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) induced Neoplasia.*
- [13] *Lam, L.K.T.; Sparnins, V.W.; Wattenberg, L.W., 1982. Cancer Research 42:1193-1198, 1982. Isolation and Identification of Kahweolpalmitate and Cafestolpalmitate as Active Constituents of Green Coffee Beans That Enhance Glutathione S-transferase Activity in the Mouse.*
- [14] *Foster, H.D., "Lifestyle changed and the "spontaneous" regression of cancer: an initial computer analysis", in Internal Journal of Biosocial Research, vol 10(1), 1988, pp. 17-33.*
- [15] *Hildenbrand G.L. et al., "Fiveyear survival rates of melanoma patients treated by diet therapy after the manner of Gerson: a retrospective review", in Alternative Therapies, vol. 1 (4), settembre 1995, pp. 29-37.*
- [16] *Balch C.M., "cutaneous melanoma: prognosis and treatment results world-wide", in semin. Surg. Oncol. N 8, 1992, pp.400-414.*
- [17] *Drepper H. et al., "The prognosis of patients with stage III melanoma: prospective long-term study of 286 patients of tech Fachlinik Hornheide", in Cancer, vol. 71, 1993, pp.1239-1246.*
- [18] *Ryan L. et al., "Prognostic factors in metastatic melanoma" in Cancer, vol. 71, 1993, pp.2995-3005.*
- [19] *Portalupi Emanuela: Il Vischio nella terapia dei tumori. Vereinfur Krebsforschung Edizioni, Arlesheim 1987. Pagg. 255.*
- [20] *Darmanin S. et al., "An extract from Ricinus communis L. leaves possesses cytotoxic properties and induces apoptosis in SK-MEL-28 human melanoma cells" in Nat Prod Res. 2009;23(6):561-71.*
- [21] *Denk et al. Klin Onk. Im Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz 1981.*

- [22] R. Ziegler and Ronald Grossarth-Maticcek, "Individual Patient Data Meta-analysis of Survival and Psychosomatic Self-regulation from Published Prospective Controlled Cohort Studies for Long-term Therapy of Breast Cancer Patients with a Mistletoe Preparation (Iscador)" *Evid Based Complement Alternat Med.* 2010 June; 7(2): 157–166. Published online 2008 April.
- [23] A. Longhi*, S. Ferrari*, E. Mariani^o, M. Cesari*; "Viscum Album fermentatum Pini versus oral Etoposide as adjuvant treatment in osteosarcoma patients after second relapse" *ESMO-ECCO Congress Stockholm 23 – 27 September 2011 Ist. Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy:*
*Chemotherapy Div.; ^oImmunology Lab.
- [24] Lissoni P. et al., "A randomized study of chemotherapy versus biochemotherapy with chemotherapy plus *Aloe arborescens* in patients with metastatic cancer" *In Vivo.* 2009 Jan-Feb;23(1):171-5.
- [25] Morgan G. et al, "The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies" *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004 Dec;16(8):549-60.
- [26] [Rink JS](#), [Plebanek MP](#), [Tripathy S](#), [Thaxton CS](#). Update on current and potential nanoparticle cancer therapies. *Curr Opin Oncol.* 2013 Nov;25(6):646-51.
- [27] Chun Hei A.C. et al, *Survivin – biology and potential as a therapeutic target in oncology.* *Onco Targets Ther.* 2013; 6: 1453–1462. Published online 2013 October 16.
- [28] Tysome JR et al, *Update on oncolytic viral therapy – targeting angiogenesis.* *Onco Targets Ther.* 2013; 6: 1031–1040. Published online 2013 July 31.
- [29] Abe Hiroyuki et al, *Targeted Cancer Therapy by Dendritic Cell Vaccine, Chapter 14 in: Medicine Oncology "Cancer Treatment - Conventional and Innovative Approaches", book edited by Leticia Rangel , Published: May 9, 2013.*
- [30] Romanelli P, *The frontiers of radiosurgery: from the Cyberknife to Synchrotronradiation. First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology, Fifth ARTOI International Congress, Rome, November 2013.*
- [31] M. Grandi, S. Romano, E. Martin, P. Lagarde, "Studio preliminare sull'attività epatoprotettrice di *Desmodium Adscendens*", *Dipartimento di Etnofarmacologia, Via Ponzio 10, Torino, 1995.*
- [32] Milla P, Airoidi M, Weber G, Drescher A, Jaehde U, Cattel L., "Administration of reduced glutathione in FOLFOX4 adjuvant treatment for colorectal cancer: effect on oxaliplatin pharmacokinetics, Pt-DNA adduct formation, and neurotoxicity" *Anticancer Drugs.* 2009 Jun;20(5):396-402.
- [33] Pontiggia P, Zora G, Pontiggia E, "La cura biologica dei tumori: ipertermia, immunostimolazione, chemioterapia gentile" *Ed. Fondazione Raphael, 2011 .*
- [34] Yamada Y et al, *Preliminary results of M-VAC chemotherapy combined with mild hyperthermia, a new therapeutic strategy for advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium.* *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Nov;64(6):1079-83.
- [35] Udagawa Y et al, "Inhibition by whole-body hyperthermia with FIR on the growth of spontaneous mammary tumours in mice". *Anticancer res* 1999; 19(5B);4125-30.

- [36] Nagasawa Y *et al.* *Vidence that irradiation on FIR inhibits mammary tumour growth in SHN mice. Anticancer res* 1999; 19(3A):1797-800.
- [37] Inoue S, Kabaya M. *Biological activities caused by FIR. Int J Biometeorol* 1989;33(3):145-50.
- [38] Ishibashi j *et al.*, *The effects inhibiting the proliferation of cancer cells by far-infrared radiation (FIR) are controlled by the basal expression level of heat shock protein (HSP) 70A. Med Oncol.* 2008 June; 25(2): 229–237.
- [39] Kuroi K, Tominaga T, “Sustained complete response in lung metastasis of breast cancer by goserelin-report of two Cases” *Gan To Kagaku Ryoho*, 29(4): 589-94 2002.
- [40] Di Bella G, Colori B., “Complete objective response of neuroblastoma to biological treatment” *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(4):437-49.
- [41] Schulz S , Helmholtz T , Schmitt J, Franke K, Otto HJ, Weise W., “True positive somatostatin receptor scintigraphy in primary breast cancer correlates with expression of sst2A and sst5” *Breast Cancer Res Treat*, 72(3): 221-6 2002.
- [42] Kaegi E., “Unconventional therapies for cancer: Vitamins A, C and E” *The Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer Research Initiative. CMAJ.* 1998 Jun 2;158(11):1483-8.
- [43] Zhang XK *et al.*, “Retinoid receptors in human lung cancer and breast cancer” *Mutat Res.* 1996 Feb 19;350(1):267-277.Review.
- [44] Israel L. *et al.*, “Vitamin A augmentation of the effects of chemotherapy in metastatic breast cancer after menopause. Randomized trial in 100 patient” *Ann Med Interne (Paris).* 1985; 136(7):551-554. French.
- [45] Moon R. , “Vitamin A, retinoids and breast cancer” *Adv Exp Med Biol.* 1994; 364; 101-107. Review.
- [46] Sujatha Sundaram *et al.*,*The Combination of a Potent Vitamin D3 Analog, EB 1089, with Ionizing Radiation Reduces Tumor Growth and Induces Apoptosis of MCF-7 Breast Tumor Xenografts in Nude Mice” Clin Cancer Res* 2003 9: 2350-2356.
- [47] Colston K.W., Perks C.M., Xie S.P., Holly J.M. “Growth inhibition of both MCF-7 and Hs578T human breast cancer cell lines by vitamin D analogues is associated with increased expression of insulin-like growth factor binding protein-3” *J. Mol. Endocrinol.*, 1998 Feb; 20(1): 157-62.
- [48] *Melatonin and mammary cancer: a short review. Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Fernandez R, Mediavilla MD. Endocr Relat Cancer.* 2003 Jun; 10(2):153-9.
- [49] Tamarkin L, Almeida OF, Danforth DN Jr, “Melatonin and malignant disease” *Ciba Found Symp.* 1985; 117:284-99.
- [50] Maestroni GJ, Conti A., “Melatonin in human breast cancer tissue: association with nuclear grade and estrogen receptor status” *Lab Invest.* 1996 Oct;75(4):557-61.
- [51] Lopez-Saez JB, Senra-Varela A, Pousa-Estevez L., “Selenium in breast cancer” *Oncology.*

2003;64(3):227-31.

[52] Schwartz P.S. and Waxman D.J. "Cyclophosphamide Induces Caspase 9-Dependent Apoptosis in 9L Tumor Cells" *Mol. Pharmacol.*, December 1, 2001; 60(6): 1268 - 1279.

[53] L. Di Bella L. Gualano M.T. Rossi & G. Scalera, *Somatostatin in Cancer Therapy. One of the main components of Dr. Di Bella's method is the growth hormone inhibitor somatostatin. Here is an abstract on it . 2nd International Symposium of Somatostatin. Athens June 1-3 1981.*

[54] Skidmore BJ et al, "Immunologic properties of bacterial lipopolysaccharide (LPS) III. Genetic linkage between the *in vitro* mitogenic and *in vivo* adjuvant properties of LPS" *The Journal of Experimental Medicine*, vol 143, January 1, 1976: 143 – 150.