

LA CURA BIOLOGICA DEI TUMORI

Ipertermia, Immunostimolazione, Chemioterapia Gentile

P. Pontiggia, G. Zora, E. Pontiggia



Si ringrazia per la collaborazione la dr.ssa Anna Tarantino

*Più il corpo è debole, più comanda
Più è forte, meglio obbedisce
(Jean Jacques Rousseau)*

Nota introduttiva	pag. 5
Considerazioni generali	pag. 6
Il dilemma terapeutico dei Tumori.....	pag. 11
Cancro e Prevenzione	pag. 14
Cancro e Carcinogenesi	pag. 15
Indicazioni, limiti, rapporto costo-beneficio delle terapia oncologiche non convenzionali	pag. 16
Apoptosi	pag. 17
L'Immunoterapia	pag. 19
La Termoterapia	pag.24
Le tecniche terapeutiche dell'Ipertermia	pag. 30
La termoablazione e l'Ipertermia perfusionale	pag. 34
Ipertermia e Macrofagi: l'importanza terapeutica della loro attivazione	pag. 38
Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia (PNEI)	pag. 40
Il Sistema Immunitario	pag. 42
Le cellule del Sistema Immunitario	pag. 44
L' Immunità Umorale	pag. 47
L'Immunoterapia Biologica	pag. 49
I Lipopolisaccaridi (LPS)	pag. 50
L' Immunoterapia Biologica con Lipopolisaccaridi	pag. 52
Studio alla chemiluminescenza	pag. 54
Studio alla microscopia elettronica	pag. 55
Immunità e Cancro	pag. 56
Clinica dell' Immunoterapia Biologica/IBO	pag. 60
Nutrizione, Reattività immunologica e Cancro	pag. 65
Integratori a supporto dell' Integrità biologica	pag. 66
Consigli dietetici per i pazienti in trattamento	pag. 68
Una chemioterapia gentile è possibile	pag. 69
La chemioterapia gentile	pag. 71
Conclusioni	pag. 74



PAOLO PONTIGGIA

Nato a Lissone (MI) il 02.04.1941, laurea in Medicina e Chirurgia e specializzazione in Ematologia ed Oncologia presso l'Università di Pavia, ha collaborato per anni in campo internazionale con Harry Le Veen, pioniere dell'ipertermia terapeutica e con Goerges Mathè, uno dei fondatori dell'immunologia clinica.

Dal 1980 si è occupato dell'applicazione pratica dell'ipertermia.

Ha pubblicato numerosi articoli sull'argomento ed è autore di diversi volumi riguardanti ipertermia ed immunostimolazione nella terapia dei tumori. Dirige il Centro di Ipertermia di San Genesio ed Uniti, Pavia.



GIUSEPPE ZORA

Nato a Nola (NA) il 14.02.50, si laurea in Medicina e Chirurgia nel 1974, consegue il diploma di specializzazione in Oncologia nell'anno accademico 1977 presso l'Università di Roma "La Sapienza". Nel 1976 vince concorso nazionale e viene assunto in qualità di Funzionario Medico presso l'Istituto di Clinica Oncologica dell'Università di Messina, dove dirige le sezioni di Istologia, Citologia ed Istochimica.

Dal 1980 al 1981 ricopre anche il ruolo di Docente presso la Scuola di Specializzazione in Oncologia dell'Università di Messina con l'incarico di "Insegnamento di Tecniche Diagnostiche in Oncologia". Nel 1989 viene chiamato presso l'Università "La Sapienza" di Roma, dove svolge il ruolo di Funzionario Medico presso l'Istituto di Odontoiatria, Cattedra Maxillofacciale, fino a tutto il 1991.

Nel 1992 lascia l'Università di Roma e si trasferisce in Svizzera, ove nel 1998 viene nominato Presidente della Fondazione Raphael (Fondazione a carattere scientifico - Ricerca e Coordinamento delle Terapie nei Tumori e nelle Malattie Degenerative), con sede in Melide.

Nell'anno 2003 riceve l'incarico di insegnamento presso l'Università degli Studi di Milano, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il "Corso di Perfezionamento in Medicine non Convenzionali e Tecniche Complementari"



ELISABETTA PONTIGGIA

Nata a Legnano (MI) il 17/05/1972, Laurea in Medicina e Chirurgia nel 1998, ha frequentato in qualità di Medico specializzando l'Istituto di Patologia Generale, l'Ambulatorio di Senologia e la Divisione di Medicina Interna e Oncologia dell'IRCCS San Matteo di Pavia, conseguendo nel 2002 la Specializzazione in Oncologia Medica presso l'Università degli Studi di Pavia, Nell'ottobre 2007 ha conseguito il Master in Agopuntura e Medicina Tradizionale Cinese della FISA (Federazione Italiana Scuole di Agopuntura).

Esercita attualmente la libera professione in qualità di Oncologo presso il Centro di Ipertermia di Pavia, interessandosi prevalentemente di ipertermia oncologica, terapie biologiche applicate alla cura e al supporto dei pazienti oncologici, di prevenzione e di terapia nutrizionale

Nota Introduttiva

Non vi è dubbio che nuovi, non invasivi, ben tollerati metodi di cura dei tumori si sono affiancati in questi ultimi anni alla convenzionale terapia chirurgica, chemioterapica e radiante. Effetti collaterali pesanti, causati dai farmaci citotossici a dosi elevate, da chirurgia demolitiva e da radioterapia a dosi massimali possono essere sicuramente limitati, od anche annullati, da innovazioni terapeutiche affermatesi negli ultimi anni.

Nel bilancio terapeutico di un malato di tumore bisogna considerare la regressione della malattia, gli effetti dannosi delle terapie praticate, la durata di vita del paziente, ma anche la qualità di vita che le nostre cure tendono ad assicurare al malato neoplastico.

Questo è tanto più vero quando andiamo a trattare un soggetto in età avanzata (in questo caso gli effetti collaterali dei farmaci sono spesso particolarmente temibili) o quando dobbiamo trattare patologie scarsamente sensibili alla terapia farmacologica disponibile.

Il concetto base che ci deve guidare è che, se il tumore non è eradicabile o se le possibilità di regressione sono particolarmente difficili, è certamente più vantaggioso puntare ad una stabilizzazione a lungo termine della malattia o ad una sua parziale regressione, conservando per quanto possibile le migliori condizioni di vita dell'ammalato.

Quando la malattia non può essere debellata, è molto più realistico cercare di ottenere una cronicizzazione della patologia come avviene in altre situazioni cliniche (ad esempio diabete, ipertensione, malattie reumatiche, ecc.).

Ipertermia, cioè la cura dei tumori utilizzando il calore, e Immunomodulazione, ossia l'uso di sostanze ad azione stimolante immunitaria o regolatrice della risposta immunologica, sono provvedimenti terapeutici associabili, con un soddisfacente rapporto costo-beneficio, utilizzabili per lunghi periodi di tempo e, cosa più importante, senza effetti collaterali.

Cercheremo in questo testo di chiarire le linee guida di questa nostra scelta, motivandone le ragioni e spiegandone, nei limiti del possibile, i meccanismi.

CONSIDERAZIONI GENERALI

Negli anni Sessanta l'oncologia tradizionale ha visto avvenire cambiamenti che hanno dato la speranza di una soluzione definitiva al problema dei tumori. Nei dieci anni precedenti, numerosi studi avevano evidenziato la connessione esistente tra stato immunitario del paziente e sviluppo della malattia neoplastica. Queste considerazioni avevano portato a sperare di poter controllare o inibire la crescita tumorale mediante stimolazione del Sistema Immunitario.

Negli anni attorno al 1960 in Francia, Georges Mathè aveva dimostrato come trattando alcuni tumori con agenti immunostimolanti, ad esempio il BCG (bacillo di Calmette e Guérin, una versione attenuata del batterio che provoca la tubercolosi bovina), essi potevano essere controllati più a lungo. Aveva infatti constatato che, instillando direttamente il BCG nei noduli solidi di Melanoma, alcune delle lesioni regredivano e poteva esserci un beneficio sull'evoluzione generale della malattia. Analogamente, i tumori della vescica trattati con instillazioni endovesicali di BCG, in alcuni casi guarivano. In pratica l'associazione di ablazione o asportazione endoscopica delle neoplasie vescicali con trattamento a base di sostanze immunomodulanti poteva portare alla guarigione o indurre lunghe remissioni di malattia in pazienti portatori di tumori vescicali. Contemporaneamente Peter Reizenstein, Ematologo di Stoccolma, aveva notato come la remissione ematologica e clinica nei bambini affetti la Leucemia Linfatica Acuta veniva prolungata in maniera statisticamente significativa quando alla chemioterapia tradizionale si associava un trattamento di mantenimento con BCG.

Sokal, negli Stati Uniti, trattava con l'associazione chemioterapici-BCG i Linfomi e soprattutto i Linfomi di Hodgkin, ottenendo risultati che erano superiori al solo trattamento chemioterapico.

Questo approccio innovativo di tipo biologico al trattamento dei tumori, non ebbe poi gran seguito per l'affermazione a partire dagli anni Settanta-Ottanta fino ad oggi di una concezione più aggressiva nella terapia antineoplastica. In pratica, facendo seguito ai successi terapeutici ottenuti con schemi di polichemioterapia nelle malattie ematologiche, soprattutto nelle leucemie acute e nei linfomi, si è pensato che trattamenti dello stesso tipo potessero essere utili nella stragrande maggioranza delle malattie oncologiche, che sono costituite da tumori solidi di tipo epiteliale, ad esempio i tumori del polmone, dello stomaco, del pancreas, dell'ovaio, della mammella, etc.

Questi concetti di trattamento chemio tossico per i tumori, anche per gli interessi economici notevoli dell'industria farmaceutica interessata ad imporre l'impiego indiscriminato di nuovi chemioterapici, hanno finito per porre in secondo piano lo sviluppo di terapie di tipo biologico meno aggressive, di efficacia immediata meno evidente e, si pensava, con potenziali di sviluppo inferiori.

In realtà ci si è dovuti rendere conto che, dopo quarant'anni di utilizzo sistematico della chemioterapia nei tumori solidi, i risultati non sono molto soddisfacenti.

La mortalità per tumori solidi in Italia e nel mondo tende a diminuire molto lentamente e prevalentemente grazie al diffondersi di una mentalità preventiva che consente, attraverso le molteplici indagini di screening attualmente disponibili (mammografia, colonscopia, ecografia trans-rettale, dosaggio PSA, PAP-test, ecc.) l'individuazione e il trattamento di alcuni tumori in fase estremamente precoce, quando cioè un intervento chirurgico ha buone possibilità di essere radicale.

Nei tumori del polmone, stomaco, ovaio, pancreas ed encefalo, l'uso di routine della chemioterapia non ha consentito fino ad oggi di ottenere risultati che possano definirsi soddisfacenti. Il tumore della prostata, sensibile nelle prime fasi di sviluppo al trattamento chirurgico ed anti-ormonale, è uno dei pochi esempi di tumori dell'adulto in cui un successo terapeutico è documentabile, sempre a condizione però che la malattia venga individuata in una fase precoce, ovvero quando risulta ancora circoscritta all'interno della capsula ghiandolare.

Andando alla radice dell'atteggiamento corrente per quanto riguarda la terapia oncologica, dobbiamo rilevare che la metodologia clinica attualmente in auge deriva dal concetto teorico che i chemioterapici ad azione citotossica possono indurre la morte delle cellule maligne e quindi la guarigione della malattia.

Tale discorso si è rivelato corretto per quanto riguarda alcune malattie ematologiche e alcuni tipi di tumore del bambino. Nei linfomi e nelle leucemie ci troviamo di fronte a tessuti (i tessuti emolinfopoietici) particolarmente sensibili all'azione dei chemioterapici: il tessuto tumorale è a stretto contatto con il sangue che circola nei capillari e nel midollo osseo, nella milza e anche nei linfonodi, quindi i farmaci somministrati, diluiti nella corrente sanguigna, vengono distribuiti in maniera abbastanza omogenea, raggiungendo concentrazioni sufficientemente elevate a livello delle cellule bersaglio.

Al contrario, questo fenomeno di tipo fisico non avviene nei tumori solidi, perché la vascolarizzazione dei tessuti tumorali è atipica, caratterizzata da una circolazione ad elevata resistenza che non consente la facile distribuzione delle sostanze presenti nel circolo sanguigno.

Gli studi effettuati da Harry Le Veen hanno dimostrato come la neoangiogenesi tumorale, cioè la nuova formazione di vasi sanguigni da parte di una massa neoplastica in accrescimento, tende a diventare autonoma rispetto alla circolazione dell'organismo e a svilupparsi in maniera disordinata. Il tumore infatti non è un tessuto che si sviluppa in maniera coordinata ma ha, al contrario, uno sviluppo incontrollato, a finalistico e la rete vascolare del tumore, più o meno sviluppata, presenta sempre un'elevata resistenza al flusso. Ne consegue che i farmaci, sia introdotti per via venosa sia assorbiti attraverso la parete intestinale, giungono in corrispondenza della cellula tumorale in concentrazioni (quindi in quantità) inferiori a quelle che si raggiungono nei tessuti sani, per cui il gradiente terapeutico, cioè la differenza di concentrazione tra il tessuto sano e quello patologico, è sfavorevole alle cellule tumorali, che sono invece quelle che avrebbero maggiore necessità di essere colpite.

Di fatto, la notevole tossicità di questi farmaci si estrinseca maggiormente a livello dei tessuti sani piuttosto che a livello dei tessuti tumorali.

L'utilizzo della chemioterapia comporta quindi alla lunga un'elevata tossicità (midollo osseo, fegato, reni, cuore, neuropatie periferiche, etc.), un insoddisfacente risultato e, in molti casi, induce una progressiva resistenza delle cellule maligne ai farmaci, favorendone la migrazione con sviluppo di noduli (le cosiddette metastasi) in altri organi.

Molto spesso infatti le cellule che tendono a migrare per contiguità o attraverso i vasi sanguigni o linfatici, sono cellule mutate rispetto a quelle originali.

Le mutazioni sono modifiche della struttura del DNA, che avvengono spontaneamente in tutte le cellule del nostro organismo, ma nei tessuti normali esse sono controllate e vengono soppresse dai meccanismi naturali di difesa.

Nel caso dei tumori le mutazioni avvengono in maniera incontrollata e il Sistema Immunitario non è in grado di reprimerle. Spesso tali mutazioni sono addirittura favorite dai trattamenti radianti o dalla chemioterapia. Comunque, le cellule mutate diventano solitamente meno sensibili ai trattamenti effettuati e soprattutto acquisiscono delle particolari caratteristiche che le rendono resistenti a quasi tutte le sostanze utilizzate per la terapia: questo fenomeno si chiama *multidrug resistance* ed è regolato a livello genico. In pratica, le cellule tendono a riconoscere il farmaco come un fattore tossico e ad espellerlo dall'interno della cellula stessa. Inoltre, le cellule tumorali d'origine e quelle che migrano a distanza a formare metastasi si sviluppano in un ambiente con una saturazione di ossigeno insoddisfacente, per le ragioni anatomiche e vascolari alle

quali abbiamo già accennato e che comportano un'insufficiente irrorazione del tessuto tumorale. Tale condizione di scarsa ossigenazione determina una serie di alterazioni, per cui le reazioni chimiche di tipo ossido-riduttivo, necessarie perché la radioterapia o la chemioterapia possano funzionare, avvengono nel tessuto tumorale in maniera non adeguata.

Questo fenomeno, unitamente all'insufficienza vascolare, limita pesantemente la risposta delle cellule neoplastiche a farmaci e radiazioni.

Essendo questo il panorama generale della chemioterapia e radioterapia oncologiche, ne consegue la necessità di rielaborare concetti e schemi terapeutici, rivalutando gli approcci metodologici che comprendono le cosiddette terapie biologiche: stimolazione immunitaria, ipertermia, modificazioni metaboliche.

Per questa ragione negli ultimi anni sono stati elaborati schemi terapeutici integrativi o complementari alle classiche chemio e/o radioterapie, con lo scopo di migliorare i risultati terapeutici, ottenere per il paziente condizioni di vita soddisfacenti e salvaguardare, nel limite del possibile, l'integrità fisica del malato oncologico. Inoltre, quando l'intervento chirurgico iniziale non ha le caratteristiche di radicalità necessarie, una valutazione attenta ed equilibrata dei rischi, dei benefici e degli effetti collaterali di un'eventuale terapia diventa obbligatoria.

Nelle moderne società industriali di tipo occidentale, uno dei fenomeni caratteristici è la progressiva espansione della patologia neoplastica.

I fattori causali finora presi in considerazione sono costituiti soprattutto dall'inquinamento ambientale, dal fumo di sigaretta e dalla moderna alimentazione. Anche il dato positivo dell'allungamento della vita media contribuisce in maniera determinante all'aumentata frequenza di alcuni tipi di tumore, caratteristici dell'età avanzata: la reattività immunologica di un soggetto tende spontaneamente a diminuire con il passare degli anni, a partire dalla quarta decade di vita.

Un ridotto controllo immunitario sulla crescita tumorale, causato dall'età, dall'inquinamento, da un'alimentazione sbilanciata o anche da fattori genetici, contribuisce in maniera determinante ad indurre l'incremento dell'incidenza delle neoplasie. che si verifica dalla sesta decade di vita in poi.

Iperalimentazione, squilibri o carenze alimentari specifiche possono favorire particolari patologie tumorali. Dati incontrovertibili in questa direzione giungono confrontando la dieta occidentale e la dieta di tipo orientale, in rapporto allo sviluppo dei tumori, ad incidenza nettamente inferiore nelle popolazioni che si alimentano con un apporto limitato di grassi e proteine animali. L'alimentazione condiziona pesantemente,

in positivo e in negativo, la reattività immunitaria sia nell'animale che nell'uomo. Per tale motivo il comportamento alimentare è da considerare un problema centrale per lo sviluppo dei tumori, oltre che per la loro prevenzione. Incongrui atteggiamenti dietetici sono determinanti anche nel favorire infezioni, malattie degenerative ed autoimmuni, direttamente o attraverso alterazione dell'equilibrio immunitario.

Alimentarsi correttamente è quindi essenziale per il mantenimento nel tempo di uno stato clinico di benessere.

In assenza di dati epidemiologici di assoluta certezza, autorità ed enti di numerosi stati (soprattutto Stati Uniti e Svezia) hanno preferito la via del coinvolgimento indiretto del pubblico attraverso l'informazione ai medici, l'intervento massiccio in senso preventivo di orientamento delle abitudini alimentari della popolazione. Ne sono scaturite "raccomandazioni" probabilmente molto più prudenti di quanto le reali dimensioni del problema avrebbero dovuto suggerire.

Ci sembra perciò utile e corretto riferire in questa sede dei dati essenziali riguardanti sia l'importanza della dieta nell'induzione e nella promozione dei tumori, sia fenomeni nutrizionali peculiari dello stato neoplastico, con particolare riguardo alle alterazioni immunologiche che appaiono sempre più come il nucleo centrale del problema.

Questo libro si propone di illustrare ai lettori alcuni dei suddetti metodi di Terapia Biologica, di valutarne l'efficacia nella varie situazioni cliniche e di fornire utili indicazioni circa la loro applicazione.

IL DILEMMA TERAPEUTICO DEI TUMORI

Non vi è dubbio che oggi l'oncologia clinica è in una fase di profondo ripensamento e forse di malcelato imbarazzo.

L'utilizzo sistematico di schemi chemioterapici sempre più aggressivi, di tecniche radioterapiche sofisticate, di procedure chirurgiche radicali, non ha nella maggior parte dei casi portato, negli ultimi decenni, a risultati terapeutici apprezzabili.

Le prospettive di successo, intraviste con i risultati ottenuti in un numero limitato di malattie (soprattutto tumori dell'infanzia, leucemia linfatica acuta, leucemia mieloide cronica, tumori del testicolo), non sono di fatto state confermate dall'estensione di questi schemi terapeutici alle malattie tumorali più diffuse (polmone, mammella, colon, stomaco, etc.).

Accanto ad una letteratura specialistica che continua ad affermare i vantaggi terapeutici di nuovi schemi ed associazioni di chemioterapici, vi è il riscontro deludente dei dati statistici sulle percentuali di mortalità per tumore, che indicano un sostanziale stallo nelle possibilità di curare i tumori maligni, anche se recentemente la sperimentazione in atto di alcuni tipi di farmaci, i cosiddetti "farmaci intelligenti", ha riacceso entusiasmi forse prematuri ma sicuramente degni di verifica.

Le curve di mortalità per tumore sono, per la maggior parte delle neoplasie, stabili con eccezione di alcune (leucemia del bambino e dell'adulto, linfomi, tumore di Wilms e del testicolo) ad incidenza trascurabile. D'altro canto, per altre neoplasie (ad esempio polmone) particolarmente dipendenti da fattori inquinanti ed ambientali, le curve di mortalità nei due sessi mostrano una preoccupante tendenza all'incremento.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che nel decennio 2005-2015, 84 milioni di persone nel mondo moriranno di Cancro e la mortalità causata da questa malattia aumenterà di circa l'80% entro il 2030. Si è registrato in Italia un aumento dell'incidenza dei tumori pari al 37,2% in entrambi i sessi nell'arco di tempo 1970-2001. In Europa, Italia, Svizzera, Germania e Svezia registrano il maggior numero di casi di Cancro.

Negli anni 2000 la mortalità in Italia per Cancro rappresentava il 30% dei decessi, essa è andata aumentando negli ultimi 30 anni e nell'ultimo decennio l'aumento è stato meno evidente. Ciò è sicuramente dovuto ai metodi di prevenzione, alle metodiche diagnostiche e al sopraggiungere di trattamenti più appropriati.

Resta il dato di fatto che il Cancro a tutt'oggi é la seconda causa di morte.

Si stima che un uomo su tre e una donna su quattro hanno la probabilità di ammalarsi di Cancro nell'arco della loro vita.

La sostanziale difformità tra i pretesi risultati positivi vantati dalla letteratura e i deludenti risultati che emergono dai consuntivi statistici globali, può dipendere da due diversi fattori:

- un'erronea, parziale ed ottimistica valutazione dei dati ottenuti nei cosiddetti studi clinici randomizzati. Tali studi, ineccepibili dal punto di vista teorico, presentano nella pratica vari aspetti criticabili, soprattutto quando vengono condotti in numerosi centri (studi policentrici) possono sorgere notevoli dubbi sull'omogeneità del materiale umano utilizzato, l'effettiva aderenza al protocollo delle terapie praticate nei vari centri e la corretta interpretazione dei risultati.
- un secondo fattore importantissimo, da tenere in adeguata evidenza, è il fatto che questi studi, pubblicati su riviste specialistiche internazionali, sono effettuati in poche strutture ben attrezzate e con adeguato background culturale. Infatti la grande massa dei dati che confluiscono nelle statistiche consuntive, deriva da piccoli centri ed ospedali che presentano indubbiamente notevoli differenze di ordine organizzativo, diagnostico e terapeutico. Ciò è vero per i Paesi altamente industrializzati ed è ancor più vero per i Paesi con organizzazioni sanitarie estremamente disomogenee e fortemente deficitarie in alcune regioni o aree, come è il caso dell'Italia.

Alla luce di queste considerazioni appare quindi improrogabile una discussione aperta, senza pregiudizi, su quanto e come si deve fare in Oncologia.

Forse è venuto il momento di chiedersi se non si debba, in molti casi, rinunciare a velleitari tentativi di "cura", ma ripiegare su più realistici programmi di "assistenza" soprattutto per i malati in fase avanzata, con aspettative di vita limitate e con prospettive terapeutiche praticamente nulle. C'è da chiedersi se l'ostinarsi in tentativi terapeutici secondo protocolli costosi, ma di documentata inefficacia, é un carico che la medicina sociale potrà a lungo sopportare senza una precisa regolamentazione. Oppure, se non é il caso di limitare la sperimentazione terapeutica a poche singole strutture autorizzate in tale senso, allo scopo di acquisire "nuovi" dati e consentire la terapia sistematica solo in quei casi nei quali le esperienze internazionali fanno ritenere giustificato un tentativo di cura.

Ciò consentirebbe di utilizzare strutture, uomini e mezzi in maniera più redditizia nel settore della diagnosi precoce ed eventualmente della prevenzione primaria.

Non possiamo ignorare ancora per molto, visto il dissesto organizzativo e finanziario del nostro sistema sanitario, che nella maggior parte dei casi la cura di un malato neoplastico è estremamente impegnativa, senza la contropartita di un adeguato "compenso" in termini di riabilitazione.

Forse si deve cominciare ad introdurre il concetto che il sistema sanitario nazionale, superati determinati limiti, può lasciare spazio ad iniziative dei singoli o solidaristiche, puntando per determinate categorie di malati (età, gravi patologie associate, etc.) più sul concetto di assistenza che su quello di cura.

Potrebbe sembrare questa una posizione pessimistica o rinunciataria, in realtà è soltanto realistica. Personalmente siamo convinti che questo stato di cose possa nel tempo mutare, anche radicalmente.

Grazie alla mole enorme di studi clinici realizzati negli ultimi anni, ma soprattutto grazie ai complessi studi di oncologia sperimentale, di biologia molecolare, di immunologia di base ed applicata, oggi le conoscenze dell'universo tumore sono molto maggiori che in passato e, storicamente, ad un miglioramento delle cognizioni di base di una determinata patologia è sempre corrisposto nel tempo un adeguato utilizzo in senso terapeutico delle informazioni acquisite.

Se quindi si può essere ragionevolmente ottimisti sulle nostre possibilità di intervento terapeutico a medio o lungo termine, oggi ci dobbiamo necessariamente confrontare con un problema sociale ed organizzativo di grandi dimensioni, con costi in vertiginoso aumento.

Il nostro sistema sanitario, nel tentativo di tamponare questa lievitazione dei costi, sembra incapace di investire (per mancanza di fondi o di fantasia) nell'unico settore redditizio (in termini di abbattimento statistico e di decessi), costituito dalla prevenzione primaria e secondaria.

CANCRO e PREVENZIONE

La prevenzione è il mezzo più efficiente per ridurre o eliminare i fattori che favoriscono l'insorgere della malattia.

Si distinguono tre momenti della prevenzione:

- *Prevenzione primaria*, il cui scopo è ridurre l'incidenza del Cancro evitando i fattori di rischio noti e aumentando i mezzi di difesa
- *Prevenzione secondaria*, il cui scopo è individuare il tumore in uno stadio precoce in modo da poter intervenire tempestivamente con i metodi di cura, al fine di ridurre il tasso di mortalità
- *Prevenzione terziaria*, il cui scopo è evitare la comparsa di metastasi e di recidive mediante l'applicazione di terapie

Le strategie della prevenzione primaria sono riassunte nel *Decalogo Europeo contro il Cancro*:

1. *Smettere di fumare, in quanto il fumo è un fattore importante del Cancro al Polmone*
2. *Moderare il consumo di alcolici, il cui abuso provoca danni alla bocca, al primo tratto del tubo digerente e al fegato*
3. *Bonificare gli ambienti di vita e di lavoro in cui sono presenti sostanze cancerogene come amianto, radon, benzene*
4. *Esporsi al sole con cautela e proteggersi con creme, in quanto i raggi solari sono responsabili del Melanoma*
5. *Fare un'alimentazione equilibrata e sana favorendo l'uso di verdure, frutta, legumi, cibi integrali*
6. *Moderare i cibi grassi e le carni rosse*
7. *Non aumentare troppo di peso*
8. *Fare attività fisica*
9. *Rivolgersi al medico in caso di sintomi persistenti (tosse, raucedine, cambiamento delle abitudini intestinali, perdita di peso, febbre), anomala perdita di sangue con le feci o le urine, modificazione dell'aspetto di un neo, comparsa di un nodulo*
10. *Per le donne, fare il PAP test ogni anno e fare sovente l'autopalpazione del seno*

Fondamentale è comunque *mantenere attivo il Sistema Immunitario* mediante una dieta adeguata con il giusto apporto di minerali e vitamine, supportando le fasi di stress fisico e psichico con l'apporto calorico al fine di non andare in debito di energia endocellulare, cercando di moderare i fattori stressanti (superlavoro, ansia, paura), supportando l'attività immunitaria con prodotti non tossici e di derivazione naturale in particolare nei mesi di cambiamento stagionale, durante la convalescenza, nel corso delle terapie con antibiotici.

CANCRO e CARCINOGENESI

La carcinogenesi è il processo che porta alla trasformazione neoplastica e allo sviluppo incontrollato delle cellule tumorali.

Si distinguono tre fasi:

1. *Fase di induzione*: le cellule subiscono una mutazione o un'alterazione irreversibile del DNA per azione di un agente iniziante, che può essere di tipo biologico o fisico o chimico o psichico. Queste cellule possono rimanere silenti a vita se non si passa alla fase successiva
2. *Fase di promozione*: le cellule trasformate e sottoposte a determinati stimoli iniziano a proliferare. Gli agenti promuoventi agiscono in modo reversibile sulle cellule che hanno subito l'induzione, modificandone il comportamento
3. *Fase di progressione*: queste stesse cellule assumono i caratteri maligni, continuando a moltiplicarsi e formando aggregati neoplastici



Appare ovvio che un Sistema Immunitario attivo può intervenire in ciascuna di queste fasi, eliminando le cellule alterate e ostacolandone la progressione.

Nel corso della vita ognuno di noi produce cellule maligne che vengono immediatamente riconosciute e uccise dal Sistema Immunitario, se qualcuna sfugge a questo meccanismo di controllo può rimanere nascosta in fase latente anche per anni, per poi progredire e sviluppare un Cancro nel momento in cui il nostro sistema di difesa è poco attento.

Quando il tumore è ormai presente, il Sistema Immunitario può tenerlo sotto controllo instaurando un vero e proprio equilibrio, ma se le cellule continuano a proliferare sfuggendo all'intercettazione immunitaria, allora il Tumore cresce fino a raggiungere dimensioni e velocità di diffusione tali per cui il Sistema Immunitario non è più in grado di opporre resistenza.

INDICAZIONI, LIMITI, RAPPORTO COSTO-BENEFICIO DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE NON CONVENZIONALI

L'assenza di schemi di trattamento collaudati e consolidati per molti tumori e l'incertezza circa le reali possibilità di incidere con radio e/o chemioterapia sull'andamento clinico e sulla sopravvivenza in numerose neoplasie non chirurgiche dell'adulto, ha portato negli ultimi anni al costante sviluppo di tentativi terapeutici integrativi o alternativi alle terapie mediche o radianti tradizionali.

Per gli antitumorali (ossia i farmaci citotossici utilizzati in chemioterapia), i notevoli effetti collaterali e la selezione, a volte molto precoce, di stipiti cellulari mutanti, induce chemio-resistenza e quindi una sostanziale inefficacia del trattamento, già di per sé caratterizzato da un indice terapeutico insoddisfacente.

Mentre è oggi disponibile una vasta letteratura circa l'efficacia, i limiti, gli effetti collaterali, le possibili associazioni, ecc. per quanto riguarda la chemio e la radioterapia, non altrettanto può dirsi di altre metodiche terapeutiche che appaiono in fase di progressiva espansione.

I provvedimenti terapeutici usuali, cioè chemio e radioterapia, agiscono soprattutto e quasi esclusivamente sulla componente cellulare dei tumori che è in fase replicativa e sia la chemio che la radioterapia agiscono sulle cellule ossigenate. La porzione centrale del tumore, scarsamente ossigenata, è quindi poco sensibile all'azione di farmaci e radiazioni.

Al contrario, queste cellule sono molto più sensibili al trattamento con il calore.

L'ipertermia, cioè il trattamento con il calore, ha inoltre la capacità di stimolare la risposta immunitaria, cioè le difese dell'organismo nei confronti della malattia.

Dobbiamo anche tenere presente che *calore, stimolazione immunitaria e farmaci chemioterapici, anche a dosaggio contenuto*, agiscono insieme nell'indurre quel particolare fenomeno di morte cellulare conosciuto come apoptosi.

APOPTOSI

Il nome "apoptosi" deriva dal greco e sta a significare la caduta delle foglie in autunno: le foglie cadono perché la sottile lamina di cellule vegetali che le unisce al ramo muore spontaneamente e, non essendoci più adesione, la foglia cade.

Tale meccanismo di morte programmata delle cellule è molto diffuso in natura e in un tessuto normale, sano, fa in modo che esso mantenga le sue dimensioni ottimali e non si ingrandisca a dismisura. E' quindi un importante meccanismo di regolazione della crescita tissutale, che ottempera alla funzione di eliminare le cellule senescenti in modo da regolare il numero di cellule del tessuto senza danneggiarlo. L'apoptosi è un processo fisiologico dell'embriogenesi, della morfogenesi dei tessuti con elevato ricambio cellulare (fegato, midollo osseo), degli organi endocrini, etc., interviene per eliminare le cellule danneggiate e per regolare l'omeostasi ovvero per mantenere costante il numero di cellule di un organo o di un tessuto. L'apoptosi interviene anche sui Linfociti T e B immaturi del Sistema Immunitario, che non esprimono recettori specifici per un antigene o esprimono recettori per molecole normalmente presenti nell'organismo e che quindi, se non eliminati, possono indurre ai processi autoimmuni.

L'apoptosi si distingue dalla necrosi, ovvero essa è un fenomeno programmato naturalmente mentre la necrosi è la morte cellulare indotta da uno stress o da un trauma cellulare; i due fenomeni avvengono con aspetti morfologici nettamente differenti.

La ricerca sta valutando come alcune alterazioni del meccanismo di apoptosi possono essere alla base di alcune patologie: un'eccessiva attività apoptotica risulta essere causa di numerosi disordini da perdita cellulare (es. le cellule extra-piramidali dopaminergiche nel morbo di Parkinson), mentre una ridotta attività apoptotica genera una crescita tissutale incontrollata e afinalistica come nel caso del Cancro. Il meccanismo di apoptosi è infatti perso dalla cellula tumorale, che tende a sopravvivere indeterminatamente senza selezione all'interno della popolazione cellulare atipica in accrescimento, finendo così per indurre una crescita incontrollata ed illimitata caratteristica del tumore.

Gli studi finora fatti hanno dimostrato che l'assenza di apoptosi è imputabile al gene p53, che nelle cellule sane codifica una proteina pro-apoptotica la cui funzione è quella di arrestare il ciclo moltiplicativo, inducendo la morte cellulare attraverso la trascrizione del segnale da parte di altri geni apoptotici. Le cellule difettose di

p53 continuano invece a dividersi, non si suicidano, sviluppano una progenie di cellule tumorali sempre più refrattarie ai trattamenti chemioterapici e radioterapici.

Anche l'iper-espressione di geni anti-apoptotici, appartenenti al gruppo Bcl-2, è ritenuta responsabile della proliferazione delle cellule neoplastiche e della marcata radio e chemio-resistenza. L'individuazione di questi difetti genetici, ha portato alla ricerca di sostanze inibitrici del gruppo Bcl-2.

Studi sempre in maggior numero confermano che l'Ipertermia e l'Immunoterapia, anche associate alla chemioterapia, oltre a indurre necrosi hanno effetto apoptotico sulla cellula tumorale mediante l'attivazione di alcuni enzimi, le caspasi, che frammentano il DNA e inducono apoptosi.

Appare quindi evidente che il ripristino di un normale comportamento apoptotico delle cellule tumorali è l'obiettivo primario di un'adeguata terapia antitumorale. Nella nostra esperienza questo obiettivo può essere raggiunto mediante l'uso concomitante e coordinato di Ipertermia, Immunostimolazione e Chemioterapia a basso dosaggio (Chemioterapia Gentile).

L' IMMUNOTERAPIA

La terapia radiante e le associazioni citostatiche vengono usualmente somministrate alla massima dose che non danneggia, per lo meno in modo irreversibile, le cellule sane dell'organismo.

Ci si è resi conto però che, se tali terapie avevano permesso consistenti risultati in termini di remissione di malattia o di allungamento della remissione stessa, solo in alcuni casi si otteneva un allungamento della sopravvivenza. Non portavano comunque alla distruzione delle ultime cellule e pertanto alla definitiva eradicazione della malattia.

La conclusione è:

*Siamo nel XXI secolo
Il Cancro continua ad essere la maggiore causa di mortalità nel mondo*

Non esiste a tutt'oggi una cura specifica per debellare il Cancro né un vaccino e siamo convinti che finché non si individuerà con certezza la causa vera e propria, non sarà possibile trovare lo specifico antidoto.

Proprio perché ancora all'oscuro della sua reale origine, il Cancro è definito "malattia ad etiologia multifattoriale", il che significa che ancora nulla è certo del perché esso esiste.

Si sa che alcuni Tumori sono causati da virus, come nel caso del Cancro dell'Utero e del Papillomavirus o del Carcinoma di Merkel; la predisposizione genetica, le alterazioni e gli errori di alcuni geni che controllano di norma la proliferazione delle cellule sono anch'essi ritenuti fattori causali.

Si sa che nello sviluppo del Cancro notevole importanza hanno i cosiddetti "fattori scatenanti", che altro non sono che tutto ciò che vi è di sbagliato nel modo di vivere e nell'alterazione dei normali flussi della natura.

Secondo queste conoscenze acquisite in tanti anni di ricerca, il fattore-causa può restare silente nel nostro DNA per tutta la vita oppure può sviluppare la malattia se il nostro apparato genetico è fortemente sollecitato da una concausa, qualunque essa sia: fumo, radiazioni, campi elettromagnetici, radon, inquinamento ambientale, inquinamento atmosferico, depressione, stress, traumi fisici o psichici, cattive abitudini alimentari, uso di droghe o di alcool, abuso di farmaci, sostanze chimiche, radicali liberi, avanzamento dell'età, invecchiamento del genere umano.

Una sola cosa rimane certa e indiscutibile: *Qualunque siano le cause e le concause del Cancro, esso si sviluppa soltanto se trova un Sistema Immunitario debole e incapace di contrapporsi.*

Ecco il motivo per cui abbiamo sempre pensato che partendo dalla base, ovvero dal nostro Sistema Immunitario, si può combattere il Cancro prevenendone lo sviluppo o contrastandolo con la messa in moto di un vero e proprio armamento.

Nulla di artificioso in tutto ciò, poiché il Sistema Immunitario è una dote naturale presente in noi, ma nel contempo è una rete estremamente complessa e delicata. Finché il Sistema Immunitario è in grado di svolgere la funzione di sorveglianza, il Cancro ha poche possibilità di avere il sopravvento.

E' noto che le capacità antigeniche delle cellule tumorali non sono molto elevate, tuttavia il tentativo di interferire con la crescita tumorale mediante regolatori immunologici o immunomodificatori è una delle strade che sembrano meglio rispondere alle esigenze di utilizzo di mezzi ad impronta biologica, con scarsi effetti collaterali.

Secondo la teoria "Immunoediting" di Dunn (2002), il Sistema Immunitario ha tre possibilità di interagire con il Cancro:

- *Reagisce e lo distrugge*
- *Crea uno stato di equilibrio con la malattia, per cui non lo distrugge ma ne controlla lo sviluppo*
- *Non riconosce le cellule maligne, quindi la malattia progredisce con sempre maggiore aggressività*

Questa teoria ha sostituito quella della Immunosorveglianza formulata per la prima volta nel 1957, ritenuta ormai obsoleta per il fatto di aver scientificamente dimostrato che le cellule maligne sono in grado di camuffarsi e quindi di non farsi riconoscere come elementi estranei da debellare.

Il Sistema Immunitario, efficiente in tutte le sue componenti cellulari e umorali, è in grado di reagire contro il Cancro, ma se è deficitario non può contrapporsi allo sviluppo e al grado di malignità delle cellule.

Occorre inoltre considerare un dato di fondamentale importanza: il Sistema Immunitario non è una cosa a se stante rispetto a tutto ciò che avviene nel nostro organismo, bensì è facente parte di un sistema più grande che include tutti i processi metabolici, ormonali e psichici. L'uomo infatti, come del resto qualunque altro essere vivente, vive grazie a questa delicata rete di fattori multipli in equilibrio.

Per prevenire e combattere il Cancro è quindi di fondamentale importanza supportare le nostre difese con trattamenti e prodotti che non alterino ulteriormente i metabolismi e che non causino tossicità

Georges Mathé, all'inizio degli anni Settanta, fu il primo a tentare di realizzare questo obiettivo attraverso l'Immunoterapia, che affida al Sistema Immunitario opportunamente stimolato il compito di eliminare la malattia tumorale residua, dopo che chirurgia, radiazioni ed antitumorali hanno ridotto la massa iniziale.

Recentemente l'aumento delle nostre conoscenze sui meccanismi di base della risposta immunitaria, l'identificazione di numerosi mediatori solubili intercellulari (citochine), la disponibilità di anticorpi monoclonali specifici, la precisa classificazione delle numerose sottopopolazioni linfocitarie, hanno riacceso gli entusiasmi che si erano affievoliti dopo alcune sperimentazioni cliniche di Immunoterapia, giudicate per lo più non soddisfacenti.

Tra i principali immunostimolanti o immunomodulanti illustreremo i seguenti:

- Derivati timici: dati sperimentali ormai acquisiti stabiliscono che un Sistema Immunitario normale si può sviluppare solo in presenza di una ghiandola timica normofunzionante e che alterazioni dell'immunità sono secondarie a disturbi funzionali di quest'organo.

Timoma, miastenia gravis, altre più rare malattie autoimmuni, sono gli esperimenti di natura che ci hanno consentito di individuare e di precisare il ruolo centrale che questa ghiandola esercita sulla reattività dell'organismo agli stimoli antigenici, che possono essere costituiti da agenti esterni (come batteri, virus, miceti) oppure da strutture dell'organismo che acquisiscono, per un'anomalia o una mutazione, delle caratteristiche antigeniche. E' questo il caso delle malattie cosiddette autoimmuni oppure della crescita disordinata di cellule neoplastiche.

Dal timo sono state ottenute diverse sostanze utilizzabili nell'uomo a scopo terapeutico. I derivati timici costituiscono una famiglia di polipeptidi aventi un significato ben definito nello sviluppo delle linee cellulari di tipo T e, per riflesso, della linea cellulare B.

L'eterogeneità degli estratti timici (timosina, timopoietina, timostimolina, timomodulina, FTS, THF, timulina, etc.) suggerisce che una serie molto complessa di eventi conduce alla differenziazione cellulare in senso T-dipendente e che presumibilmente ogni stadio è regolato da un singolo gruppo di polipeptidi.

Lo studio a livello biologico dei derivati timici ne ha indirizzato l'impiego clinico in tutte quelle situazioni caratterizzate da squilibrio immunologico, in particolare da deficit dell'immunità cellulo-mediata. Mentre BCG e *Corynebacterium Parvum* rappresentano agenti che modulano la risposta immunitaria con un poco conosciuto meccanismo di stimolazione, gli ormoni timici rappresentano uno specifico mezzo per la differenziazione di cellule ben definite, le cellule T, che agiscono anche contro antigeni tumorali.

Alcuni derivati timici si sono dimostrati efficaci nel ripristinare i livelli e le funzioni delle cellule di tipo T sia nelle immunodeficienze primarie sia nelle immunodeficienze secondarie accompagnanti malattie autoimmuni, virusi croniche e neoplasie.

Concordano con questa affermazione i risultati di un nostro studio intrapreso in passato allo scopo di valutare gli effetti di un trattamento di supporto con estratti timici in pazienti portatori di neoplasia e sottoposti a trattamento chemioterapico, radiante o di ipertermia localizzata. E' noto come il sistema immunitario sia spesso compromesso nei pazienti oncologici a causa di meccanismi intrinseci (induzione di attività immunosoppressiva da parte delle stesse cellule tumorali) ed interventi iatrogeni (chemio e radioterapia), che sono entrambi causa di questa situazione di immunodeficienza che è alla base dell'alta incidenza di infezioni opportunistiche riscontrate in questi pazienti.

I risultati ottenuti in questo studio, cioè incremento nei soggetti trattati del numero dei linfociti totali, riequilibrio del rapporto T helper-T suppressor, riduzione significativa dell'incidenza delle infezioni, suggeriscono un possibile uso razionale dei derivati timici nei pazienti con immunodeficienza secondaria, affetti da neoplasia in stato avanzato e rappresentano un'indicazione concreta per lavori controllati sull'efficacia di questi ormoni nella restaurazione delle funzioni immunologiche mediate dai linfociti T e sulla prevenzione delle complicanze infettive nei pazienti oncologici.

A livello molecolare i derivati timici sembrano essere le sostanze che corrispondono al moderno concetto di immunomodulazione. Infatti, agendo sulla crescita e sulla differenziazione delle cellule T, possono avere un effetto indotto, secondario, anche sugli stipi B sia mediante un riequilibrio della bilancia T helper-T suppressor, sia mediante la regolazione della liberazione di quei particolari ed importantissimi mediatori chimici cellulari rappresentati dalle linfocine, la cui scoperta rappresenta uno dei punti di forza della moderna immunologia.

I preparati attualmente a nostra disposizione costituiscono un gruppo estremamente eterogeneo ed anche poco conosciuto, per quanto riguarda le precise modalità di azione. Un ulteriore dato di incertezza è costituito dalla difficoltà di avere un dosaggio standard per queste sostanze, in quanto probabilmente non esiste un meccanismo d'azione dose-dipendente e le possibilità di ottenere risultati sono necessariamente condizionate dalle reattività di base del paziente in trattamento.

- L'Interferone : L'interferone è una citochina prodotta dai Macrofagi e dai Linfociti NK del Sistema Immunitario al momento in cui occorre difendersi dalla presenza di virus o di cellule neoplastiche.

Si distinguono due classi: Interferone di tipo I (alfa e beta), aventi funzione di conferire alle cellule infettate la capacità di resistenza contro l'agente aggressore; Interferone di tipo II (gamma), prodotto dai Macrofagi e dalle cellule NK, che induce le altre componenti del Sistema Immunitario a reagire contro i virus e contro le cellule neoplastiche.

Gli Interferoni usati in terapia sono prodotti di sintesi ottenuti con tecniche di ingegneria genetica, che ne permettono la produzione in grosse quantità. L'Interferone-alfa é utilizzato nella cura dell'epatite B e C oltre che nell'Immunoterapia di alcuni Tumori: Melanoma, Carcinoma metastatico del rene, Leucemia linfatica cronica, Linfomi, Sarcoma di Kaposi, Mieloma multiplo.

Ancora non è del tutto noto il meccanismo di azione dell'Interferone sulla risposta immunitaria contro le cellule tumorali.

In realtà le speranze e le aspettative dell'Immunoterapia con Interferone non rispecchiano i risultati effettivi finora ottenuti, considerato anche il fatto che la somministrazione viene spesso interrotta per la presenza di effetti indesiderati di vario genere: astenia, alterazione del senso del gusto ai cibi, nausea, vomito, diarrea, febbre, brividi, rash cutaneo, caduta di capelli, danni al fegato, danni cardiaci, sonnolenza, cambiamento dell'umore, confusione mentale, generale sensazione di malessere, ridotta funzionalità del midollo osseo con calo di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine.

Tutto questo comporta che i pazienti spesso abbandonano la cura con Interferone.

L'Ipertermia e l'Immunoterapia Biologica inducono la naturale produzione di Interferone da parte delle cellule del Sistema Immunitario, senza provocare gli effetti collaterali derivanti dai prodotti di sintesi.

E' questo, attualmente, l'unico modo di fare Immunoterapia senza dover ricorrere a prodotti sintetici e portatori di pesanti effetti collaterali.

LA TERMOTERAPIA

L'ipertermia o termoterapia è una metodica terapeutica che utilizza diverse tecnologie a scopo di ottenere un innalzamento artificiale della temperatura a livello cellulare, a livello di tessuti e organi, in sezioni del corpo oppure, in determinati casi, del corpo nella sua totalità.

L'aumento della temperatura corporea è ben conosciuto con il termine di febbre. Nell'accezione comune la febbre è un sintomo che compare in diverse malattie. In corso di infezioni batteriche, di malattie virali e in particolari condizioni di stress l'organismo, a fini riparativi, mette in atto un complicato, sofisticato ed abbastanza ben conosciuto meccanismo riparativo, di tipo reattivo ed immunitario, basato sulla liberazione di particolari sostanze, o mediatori chimici, chiamate citochine, che hanno lo scopo di attivare le cellule effettrici delle reazioni immunitarie, cioè linfociti e macrofagi.

L'osservazione, soprattutto in era pre-antibiotica, che stati febbrili particolarmente violenti potevano indurre miglioramenti sostanziali in numerose situazioni patologiche, tra le quali i tumori, aveva suggerito la prassi empirica di utilizzare in clinica alcune sostanze in grado di ottenere un innalzamento della temperatura corporea, tale da potere avere una valenza terapeutica.

Facciamo due esempi: il primo, ben noto, è l'uso da parte del medico americano Coley di batteri non patogeni che, iniettati per via intramuscolare, inducevano una reazione febbrile prolungata. Sappiamo che batteri e tossine derivate dai batteri, quando aggrediscono il nostro organismo, inducono l'attivazione dei meccanismi della risposta immunitaria e, successivamente, uno stato febbrile. In questa maniera si era ottenuta una regressione di alcune malattie tumorali e, nel periodo tra la prima e la seconda guerra mondiale, quando non si era ancora stabilita la terapia farmacologica delle malattie tumorali, l'utilizzo di tossine derivate dai batteri era una delle poche possibilità terapeutiche nei confronti dei tumori.

Questa pratica di inoculazione dei derivati batterici allo scopo di ottenere una reazione febbrile è stata utilizzata dallo stesso Coley e continuata dalla figlia Helen Coley Nauts, la quale ha cercato di valutare l'efficacia terapeutica dell'inoculazione dei derivati batterici rapportandola ai livelli di temperatura raggiunti. Esaminando parecchie migliaia di casi, la Coley ha evidenziato come le guarigioni o remissioni complete o parziali, erano direttamente proporzionali al numero delle sedute di terapia praticate e, fatto soprattutto interessante, all'intensità della febbre che si era indotta.

A questo punto bisogna precisare che il livello di febbre indotta dipende dalla carica tossica, intesa come tossine batteriche che si iniettano nell'organismo, e dalla capacità dell'organismo ricevente di attivare una risposta immunitaria vigorosa ed efficace.

E' stato dopo la seconda guerra mondiale che alcuni studi condotti in Italia, particolarmente a Pavia e a Roma, hanno reso scientificamente spiegabile il supporto efficace dell'ipertermia nel trattamento dei tumori, fino ad ora basato soltanto su evidenze empiriche.

Un biochimico, Rossi-Fanelli, coltivando cellule tumorali in vitro, dimostrò che vi era una sensibilità particolare delle cellule neoplastiche al calore, in pratica vi era una mortalità progressivamente crescente delle cellule coltivate quando la temperatura della coltura passava da 37° a 43°C.

Questi esperimenti di laboratorio hanno indicato nei 43°C di temperatura la soglia ideale per l'inibizione della crescita tumorale, riuscendo a conservare la crescita delle cellule normali. Infatti, attorno ai 43°C di temperatura si ottiene la morte delle cellule maligne e la sopravvivenza delle cellule sane o della gran parte delle cellule sane. Al di sopra dei 43°C non vi è più un margine di differenziazione e le cellule tendono tutte, indistintamente, a morire.

Questa differenza di comportamento tra cellule tumorali e cellule normali è stata spiegata in base al fatto che l'aumento di temperatura, o ipertermia, indotto soprattutto attraverso fenomeni fisici (esempio onde elettromagnetiche), provoca alterazione degli acidi nucleici, in particolare del DNA. Tali alterazioni avvengono comunemente nel nostro organismo e sono per lo più causate da agenti tossici, dall'invecchiamento o possono verificarsi anche spontaneamente. L'organismo sano possiede, a livello cellulare, i meccanismi idonei a contrastare il fenomeno: vi è infatti all'interno della cellula un gruppo di enzimi, noti con *DNA-repair enzymes*, che ha il compito specifico di riparare i danni causati al DNA. Quando la cellula è sofferente o invecchiata si ha un aumento delle lesioni alla doppia elica del DNA e, contemporaneamente, una riduzione dell'attività riparativa da parte del corredo enzimatico della cellula. Questa situazione porta all'invecchiamento o alla comparsa di mutazioni a livello genetico che possono sfociare, insieme ad altre concause, nello sviluppo di un tumore.

Il corredo enzimatico di una cellula tumorale è alterato, sia perché le alterazioni genetiche inducono una riduzione dell'attività riparativa a livello cellulare, sia perché gli enzimi cellulari hanno bisogno dell'integrità dei sistemi metabolici, che forniscono l'energia sufficiente al buon funzionamento della cellula.

Ne consegue che la cellula tumorale resta parzialmente scoperta dall'attività degli enzimi cellulari del sistema

di riparazione e, quando viene esposta al calore, non riesce a sopravvivere, mentre la cellula sana, con un metabolismo integro che garantisce un buon livello di energia, e con un sistema enzimatico efficiente, riesce a riparare i danni da calore fino ad una soglia che può arrivare a 43-44°C. E' la ragione per cui a 43°C la maggior parte delle cellule tumorali tende a morire, mentre la maggior parte delle cellule sane tende a sopravvivere.

Questa è dunque la base fisiologica dell'attività terapeutica dell'ipertermia.

A questo punto è sembrato logico cercare di utilizzare l'ipertermia per ottenere dei risultati terapeutici in corso di malattie tumorali: a tale scopo sono state costruite sofisticate apparecchiature che, mediante la somministrazione del calore applicata nelle più svariate maniere, tentavano di ottenere risultati terapeutici non raggiunti dalle terapie tradizionali.

Durante queste prime applicazioni terapeutiche, precedute da un lavoro molto approfondito di sperimentazione in laboratorio sugli animali, si sono fatte alcune scoperte particolari, che hanno creato le premesse per l'utilizzo clinico dell'ipertermia, applicata in maniera meno empirica e più razionale.

Un ricercatore americano, Le Veen, chirurgo vascolare, studiando la vascolarizzazione dei tumori aveva notato come l'assetto dei vasi di un tumore è nettamente diverso da quello dell'organo su cui esso si impianta. Le Veen aveva iniettato nei vasi del tumore una resina che si solidificava. A solidificazione avvenuta, asportando con agenti chimici le componenti organiche del tessuto, rimaneva l'impalcatura vascolare, rappresentata dalla resina solidificata. Questo "stampo" del sistema vascolare del tumore evidenziava una grande irregolarità della vascolarizzazione intratumorale, con molte anastomosi (circuiti di connessione tra sistema arterioso e venoso).

Si configurava un letto vascolare ad elevata resistenza. La conseguenza era che, anche quando la vascolarizzazione del tumore appariva ricca e importante, l'ostacolo al circolo sanguigno era tale che il sangue all'interno del tumore circolava male, lentamente, molto più lentamente che in un tessuto normale.

Il fenomeno è ben conosciuto oggi in radiologia quando, iniettando il mezzo di contrasto in un'arteria, si vede che la zona circostante il tumore assume riccamente il mezzo di contrasto, ma lo rilascia molto più lentamente del tessuto sano. Questo spiega come i chemioterapici, usualmente iniettati in vena o in arteria, raggiungano in concentrazione scarsa il loro bersaglio che è il tumore, soprattutto nelle porzioni centrali. Tale resistenza circolatoria è la base principale per lo svilupparsi della resistenza alla chemioterapia.

Durante questo esperimento effettuato sull'animale, si era anche notato come il sistema vascolare del

tumore, che si sviluppa contemporaneamente all'espansione della massa, tendeva a perdere la capacità di risposta agli agenti fisici e chimici fisiologicamente presenti nei vasi sanguigni dei tessuti sani. Quando infatti andiamo a riscaldare un tessuto normale, la reazione fisiologica consiste in una dilatazione dei vasi e in un aumento del flusso sanguigno, realizzando un tentativo di ripristinare, attraverso un meccanismo di wash-out, la temperatura originaria di 37°C. Quando invece riscaldiamo un tessuto tumorale, questo fenomeno fisico non avviene: vi è al contrario un accumulo di calore a livello del tumore che non viene disperso da una circolazione sanguigna, che non modifica il suo flusso lento e pigro.

Pertanto, quando si riscaldano tumore e tessuto sano, il tumore si riscalda di più del tessuto sano circostante (effetto Le Veen).

Questa è la premessa per una maggiore efficacia terapeutica delle terapie basate sull'applicazione del calore. Negli anni Settanta-Ottanta si era inoltre dimostrato un sinergismo, cioè un reciproco potenziamento, tra calore indotto ed azione farmacologica di alcune sostanze, tra le quali chemioterapici utilizzati in oncologia a scopo citotossico. Quando somministriamo un farmaco, esso viene metabolizzato dall'organismo e l'attività del farmaco a livello cellulare è condizionata da alcune reazioni chimiche, che portano all'effetto finale voluto e desiderato. Dalla chimica e dalla fisica sappiamo che tutte le reazioni chimiche sono influenzate dalla temperatura, che funge da acceleratore della velocità con la quale ogni reazione chimica avviene. Quindi, tutte le reazioni metaboliche intracellulari, che sono reazioni chimiche, sono influenzate dall'aumento della temperatura.

Si è in effetti dimostrato che diverse sostanze chemioterapiche, che noi utilizziamo normalmente nella terapia delle neoplasie (per esempio farmaci come bleomicina, mitomicina e derivati del platino), hanno attività anche 10-20 volte superiore a 43°C, rispetto all'attività che hanno a 37°C. Su queste premesse si basano le possibilità di impiego combinato di chemioterapia ed ipertermia, allo scopo o di potenziare l'azione dei farmaci o di poter ottenere lo stesso tipo di attività con dosi molto inferiori, evitando così, quasi completamente, gli effetti collaterali dei chemioterapici, spesso pesanti e correlati alla quantità elevata di farmaco che occorre somministrare per ottenere un risultato terapeutico efficace.

Anche per quanto riguarda la radioterapia si è potuto evidenziare un meccanismo di facilitazione reciproca tra ipertermia e terapia radiante.

La radioterapia, per essere efficace, necessita di un ambiente ben ossigenato perché la sua azione terapeutica è legata a reazioni di tipo ossidativo, che le radiazioni inducono a livello cellulare.

Se l'ambiente è sufficientemente ossigenato, la radioterapia può funzionare; quando l'ambiente diventa poco ossigenato, cioè ipossico, le radiazioni perdono rapidamente efficacia in quanto manca il substrato necessario per l'esplicazione della loro attività. All'interno del tumore in accrescimento abbiamo detto che i vasi neoformati ostacolano la circolazione del sangue, per cui all'interno di una massa tumorale esiste un nucleo più o meno importante di elementi cellulari che sono in condizioni di scarsità di ossigeno, perché il sangue non circola facilmente e non ha la possibilità di apportare a queste cellule l'ossigeno e le altre sostanze nutritive disciolte nel sangue. Per tale motivo, la porzione radiosensibile è quella del mantello periferico ben ossigenato, mentre la parte radioresistente è il nucleo centrale poco ossigenato. Questo stesso nucleo, scarsamente ossigenato, è quello che si riscalda di più per le ragioni su esposte, e quindi risulta più sensibile al calore, in quanto viene a mancare l'azione di diluizione del calore che può essere operata solo da una circolazione sanguigna efficiente.

Sono queste le ragioni principali che hanno indotto a ritenere che l'ipertermia potesse avere un ruolo nella terapia dei tumori.

Da questo punto di vista appaiono interessanti le osservazioni effettuate da un radioterapista di Los Angeles, Haim Bicher, il quale ha messo in evidenza come la combinazione di radioterapia ed ipertermia ottenga risultati migliori rispetto alla sola radioterapia in numerosi tumori (melanoma, tumore della mammella, tumore della cervice uterina, ecc.).

Ma la cosa più curiosa ed importante osservata è che, impiegando dosi elevate di radiazioni in associazione all'ipertermia, si ottengono risposte particolarmente significative in termini di regressione della malattia tumorale, mentre a dosi basse di radiazioni, ma con un aumento delle sedute di ipertermia, anche se le regressioni di malattia sono meno evidenti, aumenta in maniera significativa la sopravvivenza dei pazienti.

Tale fenomeno potrebbe trovare la sua conferma in un'osservazione clinica che abbiamo effettuato insieme a Goerges Mathé, ematologo ed oncologo di Parigi, trattando un paziente affetto da sarcoma di Kaposi in corso di HIV: le lesioni presenti su un braccio trattate con radioterapia ed ipertermia, scomparivano, mentre analoghe lesioni sull'altro braccio trattate con la sola radioterapia persistevano.

Questo documentava sia il potenziamento dell'ipertermia nei confronti della radioterapia, sia l'attivazione dei meccanismi immunitari di difesa esercitata dall'ipertermia.

Tornava così in evidenza il discorso dell'ipertermia come metodo di stimolazione immunitaria artificiale, analogo a quello esercitato dalla febbre durante la fisiologica risposta ad un'infezione.

Cercando di approfondire questo aspetto del problema, che faceva seguito ad altre osservazioni fatte sull'infiltrazione di elementi linfatici nelle masse tumorali trattate con ipertermia, abbiamo esaminato in microscopia elettronica numerose neoplasie prima e dopo il trattamento con ipertermia ed abbiamo evidenziato come l'ipertermia induca un fenomeno facilmente classificabile e documentabile: *l'esocitosi lisosomiale macrofagica*, meccanismo immunitario particolare che consiste nell'attivazione a livello dei macrofagi, le cellule primordiali della difesa immunitaria degli organismi complessi, di sacche lisosomiali ripiene di enzimi. A un certo punto dell'attivazione cellulare, tali sacche vengono espulse dalla cellula e immesse nell'ambiente extracellulare dove determinano la lisi, cioè la digestione di corpi ritenuti estranei al nostro organismo, come ad esempio batteri o cellule atipiche.

Questo fenomeno era stato individuato e descritto da Mathè negli anni sessanta in seguito alla stimolazione locale con BCG (bacillo di Calmette e Guèrin). Iniettando il BCG in alcune lesioni tumorali metastatiche della cute in corso di melanoma, si era indotta questa attivazione macrofagica denominata esocitosi lisosomiale.

Lo stesso identico fenomeno viene attivato dall'ipertermia e l'abbiamo potuto documentare in numerose situazioni, come nei tumori della cute, del fegato, della mammella, ecc.

Il risultato finale di questa interazione tra cellule immunitarie, macrofagi attivati dal calore e cellule tumorali, è la morte della cellula neoplastica secondo una modalità particolare denominata apoptosi.

L'ipertermia, attraverso l'induzione dei meccanismi immunitari suddetti, è in grado di limitare la crescita del tessuto tumorale inducendo apoptosi.

Questi sono i meccanismi principali attraverso i quali agisce l'ipertermia e che possono essere sfruttati per un'attività terapeutica di potenziamento di altre terapie, tenendo ben presente che l'ipertermia di per sé non è una terapia antitumorale vera e propria, ma può essere un efficace coadiuvante dell'attività dei farmaci, radiazioni e soprattutto immunoterapia.

LE TECNICHE TERAPEUTICHE DELL' IPERTERMIA

Dal punto di vista tecnico il riscaldamento dei tessuti, soprattutto profondi, si ottiene con apparecchiature che utilizzano, di solito, onde radio: è questa l'ipertermia di profondità ottenuta con radio-frequenze, cioè onde radio di lunghezza d'onda variabile compresa tra gli 8 e i 40 MHz.

Attualmente vengono prodotte numerose apparecchiature di questo tipo.

La nostra preferenza va ad un'apparecchiatura che funziona con onde di lunghezza pari a 13,56 MHz. Con tale lunghezza d'onda il riscaldamento in profondità può avvenire fino a 12 cm dalla superficie cutanea.

Le apparecchiature attualmente disponibili utilizzano un sistema di riscaldamento di tipo capacitivo e gli applicatori sono posizionati simmetricamente alle due estremità opposte della porzione del corpo che si deve trattare: ad esempio per il trattamento di un tumore polmonare, si collocano antenne che emettono onde radio nella zona sternale e parasternale e l'elettrodo opposto sul dorso in prossimità della colonna vertebrale. In tale maniera il fascio di onde radio attraversa tutto il torace e bisognerà fare in modo che le antenne siano collocate in maniera tale da centrare la massa che si vuole scaldare.

E' questo il classico trattamento di tipo capacitivo: il corpo è interposto tra due antenne che fungono una da polo positivo e una da polo negativo; questi due poli oscillano, si scambiano calore nel tempo con una velocità che è proporzionale alla lunghezza d'onda.

Il riscaldamento in questi casi è ottenuto mediante un meccanismo chiamato in fisica "effetto Joule", grazie al quale vengono attivati i poli elettrici positivi e negativi di ciascuna molecola interessata dal fascio di onde radio. Le molecole oscillano in quanto il campo elettrico cambia continuamente e la loro oscillazione, per un fenomeno di frizione tra le molecole, produce calore. Naturalmente è intuibile che le molecole più piccole, come l'acqua, oscillino più rapidamente delle molecole più grosse, tendenzialmente inerti o piuttosto viscosi, come le proteine. Pertanto un tessuto ricco di acqua e imbibito si riscalderà più e meglio di un tessuto povero d'acqua.

Bisogna inoltre tenere conto che lo strato sottocutaneo di un individuo normale è costituito da grasso, un tessuto ad alto contenuto di acqua che tende a riscaldarsi di più dei tessuti circostanti e pertanto, se si vuole che il calore raggiunga la profondità, è necessario raffreddare la superficie corporea in maniera da limitare il riscaldamento cutaneo. Sulla cute infatti sono presenti terminazioni nervose di tipo recettoriale, che impediscono un riscaldamento eccessivo. Al di sopra di certi limiti la stimolazione di queste terminazioni

induce infatti la sensazione di calore come "dolore". Inoltre un riscaldamento di notevole entità del grasso sottocutaneo può portare a fenomeni di infiammazione locale, che vanno sotto il nome di liponecrosi. I tessuti profondi possono quindi essere riscaldati per sezioni del corpo pari a 24 cm.

Nell'applicazione del calore bisogna considerare come le onde radio tendano, in presenza di determinati tessuti come ad esempio l'osso, a seguire alcune linee preferenziali di diffusione secondo la componente idrica e minerale del tessuto stesso; quindi nel caso dell'osso, le onde radio tendono a disporsi lungo la parte più mineralizzata, corticale, dell'osso stesso.

Se il tumore è localizzato in prossimità di un grosso vaso, la circolazione sanguigna tende ad asportare il calore in quel preciso punto e quindi intorno al vaso viene a crearsi un manicotto di protezione dove la temperatura non riesce a raggiungere livelli elevati.

Le radiofrequenze, che presentano il vantaggio di avere una notevole capacità di penetrazione, hanno il difetto di avere una distribuzione di campo non molto omogenea.

Nel programmare un trattamento di ipertermia questi ed altri fattori di tipo fisico devono essere tenuti ben presenti, pena il fallimento della terapia.

Con le apparecchiature moderne a nostra disposizione si possono trattare anche alcune masse tumorali profonde utilizzando, in maniera coordinata, diversi canali di entrata, attivati in sequenza e che abbiano tutti, come fuoco, la massa da trattare.

E' possibile così, per esempio, riscaldare un tumore per tutto il tempo del trattamento, sottoponendo i tessuti superficiali a riscaldamento solo per la metà o per un terzo del tempo di applicazione del calore, in quanto l'azione sequenziale di due o tre canali di entrata consente di tenere sotto tiro il tumore e di risparmiare relativamente i tessuti superficiali, ottimizzando l'efficacia della terapia stessa.

Il metodo teoricamente ottimale per ottenere il riscaldamento di un tessuto in profondità, utilizzando le onde radio, è costituito dal riscaldamento di tipo induttivo, in cui le sorgenti di onde radio, anziché essere applicate direttamente alla superficie del corpo umano, restano distanti da essa.

Il riscaldamento viene ottenuto da emittenti che creano un campo elettromagnetico focalizzato nella sede del tumore.

Un tessuto neoplastico presenta una sensibilità al calore variabile, perché raramente è omogeneo e raramente le cellule che lo compongono hanno tutte la stessa sensibilità al calore.

L'efficacia terapeutica ottimale dovrebbe consentire di raggiungere un'omogeneità di riscaldamento del

tumore e una percentuale di cellule tumorali responsive alla terapia prossime al 100% delle cellule maligne presenti. Questo però avviene di rado, per ragioni biologiche relative alla capacità di risposta delle singole cellule, e per ragioni fisiche relative alla possibilità di ottenere un riscaldamento omogeneo ottimale in sede di neoplasia.

Bisogna così considerare tassativamente l'ipertermia una metodica di combinazione e non una terapia antineoplastica tout-court.

In altre parole l'ipertermia può essere utilizzata a scopo immunostimolante, con attivazione dell'immunità generale o locale, oppure può essere utilizzata come complemento terapeutico in corso di terapia radiante o chemioterapia, in associazione alla chirurgica (prima dell'intervento chirurgico con finalità neo-adiuvante, dopo l'intervento con finalità adjuvante).

Va da sé che i criteri che guidano l'operatore nel trattare un tumore profondo, devono mutare quando il trattamento deve essere applicato ad un tumore superficiale.

Nel caso di un tumore dei tessuti superficiali è ovvio che il raffreddamento degli elettrodi in superficie comporterebbe l'annullamento del vantaggio di avere un tumore in superficie, che viene riscaldato facilmente da antenne sprovviste di raffreddamento; quindi l'operatore deve bilanciarsi tra queste esigenze, valutando l'estensione del tumore da trattare, la distanza dalla superficie corporea, il tipo di vascolarizzazione circostante il tumore, i tessuti che il fascio di onde radio deve attraversare e la massa corporea dell'individuo da trattare.

Un altro trattamento di ipertermia localizzata, molto diffuso, è il trattamento con microonde.

In questo caso ci troviamo di fronte a generatori di onde radio, microonde, con lunghezza d'onda variabile tra i 400 e i 1000 MHz. Il vantaggio delle microonde è soprattutto quello di consentire una distribuzione termica sufficientemente omogenea dei tessuti trattati, ma con la limitazione che la profondità di penetrazione è modesta (non superiore ai 3-4 cm). Infatti le microonde trovano indicazione selettiva e precisa nei tumori poco profondi, ad esempio recidive locali dopo intervento chirurgico per neoplasia mammaria e recidive superficiali di tumori testa-collo.

Per ovviare all'inconveniente della scarsa penetrazione nei tessuti, si sono adottate delle metodiche di applicazione del calore di tipo interstiziale, mediante infissione di aghi conduttori posti a 2-3 cm di distanza l'uno dall'altro. Il tessuto da trattare viene così irradiato dall'interno, attraverso l'ago infisso nella massa tumorale.

Tale metodica è piuttosto invasiva e pone indubbiamente dei limiti di utilizzo, che la rendono indicata in un numero limitato di situazioni. Di solito l'inserimento degli aghi che funzionano da antenna deve avvenire in anestesia, perlomeno locale. A volte l'inserimento dell'ago può provocare un sanguinamento considerevole della parte trattata e sequele di tipo infiammatorio o infettivo sono abbastanza frequenti.

In particolari localizzazioni superficiali, ad esempio tumori e prevalente interessamento cutaneo (micosi fungoide, sindrome di Sezary, ecc.), l'impiego di apparecchiature a raggi infrarossi consente di riscaldare selettivamente la superficie corporea in aree abbastanza estese.

I raggi infrarossi utilizzati sono di tipo particolare, *infrared A*, e sono ottenuti mediante filtrazione di una sorgente di raggi infrarossi normali con filtri ad acqua. La frazione particolare di raggi infrarossi così ottenuta ha la caratteristica di penetrare più in profondità dei comuni raggi infrarossi, permettendo di ottenere un riscaldamento di grandi superfici corporee fino a 2-3 cm di profondità, con un'attività terapeutica, in alcuni casi, molto soddisfacente in tumori a volte scarsamente sensibili alla sola chemioterapia. Tessuti particolari di consistenza omogenea, come ad esempio la prostata o il fegato, possono anche essere riscaldati con apparecchiature ad ultrasuoni.

Gli ultrasuoni, concentrati su un fuoco ben stabilito, consentono di raggiungere temperature abbastanza elevate, sicuramente terapeutiche. L'applicazione risulta facilitata dal fatto che lo stesso tipo di apparecchiature ad ultrasuoni che riscaldano il tessuto, consente anche di evidenziare e focalizzare il tumore da trattare.

Anche se l'impiego di ultrasuoni è limitato ad organi con struttura compatta, in quanto organi a struttura disomogenea come il polmone assorbono male gli ultrasuoni, esiste un campo di applicazione abbastanza vasto per questo tipo di metodica, in particolare in caso di tumori prostatici, per i quali le onde ad ultrasuoni sono uno strumento diagnostico molto diffuso ed impiegato. L'apparecchiatura che consente la visualizzazione del tumore può consentire, se opportunamente adattata, anche il suo riscaldamento e per tale motivo sono state intraprese sperimentazioni, specialmente negli USA, con risultati che sembrano particolarmente incoraggianti.

TERMOABLAZIONE, IPERTERMIA PERFUSIONALE, IPERTERMIA TOTAL-BODY

Un'altra modalità di applicazione dell'ipertermia a livello locale è costituita dalla termoablazione.

La termoablazione consiste nell'inserire direttamente nella massa tumorale, visualizzata di solito mediante l'ecografia o la TAC, una particolare sonda che emette onde radio. Le onde radio si diffondono nei tessuti circostanti per un raggio di 2-3 cm e inducono un riscaldamento consistente dei tessuti stessi. La temperatura raggiungibile con questa tecnica è nettamente superiore alle temperature usuali dell'ipertermia. Si raggiungono infatti anche temperature di 60-70°C che permettono di ottenere la distruzione massiva di piccoli tumori, del diametro appunto non superiore ai 2-3 cm.

Questa modalità terapeutica, particolarmente efficace, è utile in caso di tumori isolati o di piccoli noduli metastatici localizzati in qualche organo, ad esempio fegato, polmone o rene.

Non vi è indicazione all'uso della termoablazione quando le lesioni sono multiple. In tal caso bisognerebbe introdurre e reintrodurre la sonda nelle diverse sedi di malattia con il rischio di provocare fenomeni secondari quali rotture d'organo, pneumotorace, emorragie, ecc.

L'indicazione è quindi abbastanza limitata ai casi di localizzazioni tumorali piccole e non numerose come pure ai parziali residui di malattia dopo chemioterapia.

La metodica si sta diffondendo soprattutto in ambito radiologico e questo è un buon esempio di come la collaborazione tra oncologo, radiologo, radioterapista e chirurgo tenda, per necessità contingenti, a diventare sempre più stretto.

E' questa una delle caratteristiche dell'oncologia moderna. L'interdisciplinarietà, che comporta necessariamente il ridimensionamento del ruolo del singolo specialista, giova al paziente in quanto trattamenti multipli e coordinati sono sicuramente più efficaci di trattamenti singoli.

In quest'ottica si inserisce anche l'impiego della terapia perfusionale. Abbiamo già accennato al fatto che alcuni tumori vengono trattati con la perfusione di liquidi caldi, utilizzando o meno, in aggiunta, chemioterapici durante il trattamento.

La terapia perfusionale può essere applicata alle cavità dell'organismo (pleura, peritoneo, vescica) oppure, con una metodica più complessa, agli arti.

La sperimentazione di una perfusione ipertermico-antiblastica a livello degli arti è cominciata anni fa ed è stata ideata per la terapia locale dei tumori della cute che si manifestavano a livello degli arti inferiori, soprattutto i melanomi.

In pratica la tecnica consiste nell'isolare chirurgicamente i vasi di un arto, arteria e vena, nel caso dell'arto inferiore a livello inguinale e nel caso dell'arto superiore a livello ascellare. Attraverso i vasi isolati e sezionati si inserisce un circuito di riscaldamento che fa circolare, attraverso l'arto stesso, sangue o suoi sostituti riscaldati fino a 43-44°C, con possibilità di aggiungere al liquido di perfusione chemioterapici o altri agenti antitumorali, come ad esempio il TNF (*tumor necrosis factor*).

Nel caso del melanoma, una malattia che tende a disseminarsi, in fase abbastanza precoce, i risultati non sono stati molto convincenti. La stessa metodica, utilizzata invece in fase pre-chirurgica in corso di sarcomi localizzati agli arti, ha avuto una notevole diffusione con risultati statisticamente significativi.

Le avvertenze restano quelle di non eccedere con la temperatura, di assicurare all'arto isolato una buona ossigenazione e soprattutto di utilizzare in associazione chemioterapici sensibili al calore, cioè chemioterapici la cui efficacia terapeutica viene potenziata dall'aumento di temperatura, come ad esempio melphalan, i derivati del platino, la mitomicina.

Le metodiche perfusionali possono essere impiegate a livello peritoneale, per esempio in caso di tumore allo stomaco come atto intraoperatorio o, come abbiamo già detto, in caso di tumori localizzati degli arti in fase pre o post-operatoria, per la cura di recidive dopo un precedente intervento chirurgico, oppure dopo un trattamento chemioterapico inefficace.

Si tratta di metodiche impegnative dal punto di vista tecnico, in quanto implicano la disponibilità di una sala operatoria per effettuare l'intervento chirurgico, frequentemente in anestesia generale. Tutto ciò fa lievitare i costi dell'intervento e pone problemi organizzativi che nella medicina moderna non possono essere ignorati.

Meno impegnativa e meno costosa è la perfusione del peritoneo a cielo coperto, mediante l'introduzione di un catetere a doppio lume che permette l'infusione e l'aspirazione del liquido peritoneale riscaldato. Questa metodica può essere applicata in caso di disseminazione di malattie tumorali, più frequentemente dello stomaco o dell'ovaio, alla cavità peritoneale. In tal caso l'intervento di posizionamento del catetere si effettua senza la necessità di aprire la parete addominale e quindi vengono meno i problemi chirurgici legati all'intervento.

Anche nei casi di neoplasia vescicale vale lo stesso discorso. La perfusione endovescicale avviene attraverso un catetere a doppio lume che permette di infondere ed aspirare il liquido che per fonde la cavità vescicole. Se il tumore è superficiale, cioè l'interessamento della vescica non è a tutto spessore, i risultati ottenuti con la metodica perfusionale possono essere decisamente migliori dell'instillazione del solo chemioterapico.

E' questo un esempio di come le terapie combinate abbiano frequentemente un'attività maggiore dell'applicazione di un solo tipo di trattamento.

La perfusione è anche uno dei metodi con cui si riesce ad innalzare la temperatura del corpo. Questa pratica, detta ipertermia total-body, prevede il riscaldamento di tutta la massa corporea che può avvenire con modalità differenti: la perfusione, come già detto, l'irradiazione con radiofrequenze o con raggi infrarossi di tutto il corpo.

Vi è un'ipertermia corporea totale, detta anche massimale, che si propone di portare la temperatura del corpo al di sopra dei 42°C, metodica abbastanza impegnativa in quanto è necessaria, se non un'anestesia vera e propria, sicuramente la sedazione profonda del paziente.

Temperature leggermente inferiori, al di sotto dei 41°C, consentono invece di effettuare il trattamento ipertermico in condizioni più tranquille, senza il rischio di complicazioni cardio-respiratorie o circolatorie, senza una riduzione dell'efficacia del trattamento.

Dal punto di vista biologico deve essere tenuto presente che al di sotto dei 41°C la risposta dell'organismo all'ipertermia consiste prevalentemente nell'attivazione del sistema immunitario. Al di sopra dei 42°C questo effetto sull'immunità viene meno e addirittura alcuni studi hanno evidenziato come al di sopra di tale temperatura l'attività immunitaria anziché aumentare diminuisca.

Quindi se l'obiettivo è quello di un'azione diretta contro il tumore, sono preferibili temperature abbastanza elevate, se l'obiettivo è soprattutto quello di stimolare l'attività immunitaria anti-neoplastica del nostro organismo, le temperature preferibili sono attorno ai 41°C.

Si tratta come sempre di essere in grado di fare un bilancio ragionato della situazione clinica del paziente e di decidere, con cognizione di causa, qual' è la strategia più adeguata al trattamento del singolo caso.

Premettendo che l'ipertermia corporea totale è indicata soprattutto nei casi di malattia estesa a tutto l'organismo (in alcuni casi l'ipertermia viene utilizzata anche per il controllo di malattie virali come l'AIDS o l'epatite C), se ci si trova di fronte ad un individuo giovane, in buone condizioni fisiche, la decisione può essere quella di utilizzare l'ipertermia total-body massimale, intorno ai 42°C; se il paziente è invece anziano o

con problemi cardiocircolatori o respiratori e un innalzamento eccessivo della temperatura può rappresentare un rischio, è preferibile utilizzare un' ipertermia meno aggressiva, attorno ai 40-41°C, con lo scopo di rinforzare le difese immunitarie e di contribuire ad una migliore efficacia dei farmaci utilizzati per un trattamento chemioterapico sistemico.

IPERTERMIA e MACROFAGI: L'IMPORTANZA TERAPEUTICA DELLA LORO ATTIVAZIONE

Notevoli progressi sono stati compiuti negli ultimi anni nella comprensione dei meccanismi di interazione tra ospite e tumore, di innesco della risposta immunitaria nonché della natura delle molecole coinvolte, aprendo la strada a nuove prospettive immunoterapiche (vaccini).

Studi sperimentali hanno chiarito il ruolo centrale dei linfociti T nella risposta immunomediata contro la cellula neoplastica. Tale risposta, di tipo sia innato (aspecifico) che adottivo (specifico) si esplica per mezzo dei macrofagi, cellule ubiquitarie con funzione di *antigen presenting cell*, mediante attivazione sia della via umorale (produzione di anticorpi) che della via cellulare (cellule T antigene-specifiche).

I macrofagi hanno, anche in condizioni fisiologiche, un ruolo importantissimo di difesa nei confronti delle infezioni e nell'eliminazione delle cellule vecchie o danneggiate.

Tramite il meccanismo della fagocitosi inglobano e processano le cellule tumorali esponendone poi gli antigeni sulla propria superficie in associazione alle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I e consentendone in tal modo il corretto riconoscimento da parte dei linfociti T. I linfociti CD4+ così attivati secernono delle sostanze denominate citochine, tra le quali l'interleuchina 2 (IL-2) in grado di amplificare sia la risposta CD4+ (con un meccanismo a *feed-back* positivo) sia la risposta CD8+ (cellule capaci di esercitare l'uccisione o *killing* diretta delle cellule tumorali).

Osservazioni effettuate in vivo, sia nell'animale che nell'uomo, dimostrano chiaramente come la reazione immunitaria venga potenziata dall'associazione con il calore.

Intervenendo con schemi di terapia che associano ipertermia ed immunostimolanti (derivati batterici e/o citochine) si ottengono risposte cliniche spesso migliori di quelle osservate con le terapie tradizionali, soprattutto nelle forme tumorali avanzate.

L'ipertermia agisce riproducendo in qualche modo quel naturale meccanismo di difesa che è la febbre.

In collaborazione con Georges Mathè abbiamo definitivamente chiarito, e poi documentato in microscopia elettronica, le varie fasi dell'attivazione macrofagica indotta da ipertermia. Sono stati in particolare considerati casi di sarcoma di Kaposi in pazienti HIV positivi, metastasi epatiche da carcinoma del colon, carcinosi peritoneale nel carcinoma gastrico, sottoponendo i pazienti ad un prelievo biotipico prima e dopo il

trattamento. In una prima fase, previa stimolazione con BCG (bacillo di *Calmette-Guérin*) o con estratti di *Serratia Marcescens*, si osserva una progressiva attivazione macrofagica con la comparsa, all'interno del citoplasma, di numerose sacche lisosomiali. Successivamente, all'aumentare della temperatura (41-43°C) ottenuta mediante applicatori esterni collegati ad un generatore di radiofrequenze da 13.56 MHz per 90 minuti, si assiste al fenomeno di "esocitosi lisosomiale macrofagica".

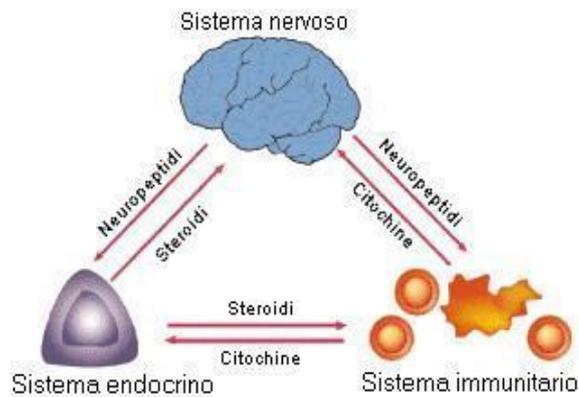
I lisosomi presenti all'interno del macrofago vengono espulsi dalle cellule per accerchiare e distruggere più efficacemente la cellula tumorale, anche se questa è di enormi dimensioni.

Il macrofago produce inoltre citochine quali IL-1, IL-2 e TNF (*tumor necrosis factor*) che, agendo da pirogeni endogeni, stimolano una reazione febbrile, amplificando i meccanismi innescati dalla seduta di ipertermia.

L'attivazione macrofagica può costituire un importante meccanismo di difesa aspecifico nel paziente tumorale, in cui spesso la funzione linfocitaria è deficitaria (malattia avanzata, pregressi trattamenti citostatici, ecc.), come pure nell'eradicazione della malattia minima residua dopo trattamento chirurgico o citoreducente convenzionale (chemioterapie e/o radioterapia).

PSICO-NEURO-ENDOCRINO-IMMUNOLOGIA (PNEI)

Prima di dare un'informazione generica sul Sistema Immunitario e le sue componenti, occorre specificare che non è un sistema che opera in modo indipendente e autonomo nel nostro organismo, al contrario controlla e a sua volta viene controllato dagli altri sistemi funzionali: Sistema Nervoso, Sistema Endocrino.



La Psico-neuro-endocrino-immunologia è la scienza che studia i rapporti tra Psiche, Sistema Nervoso, Sistema Endocrino, Sistema Immunitario, i quali dialogano attraverso segnali detti "neuropeptidi" (proteine), che interagiscono tra loro.

Questa scienza dimostra che mente e corpo sono un tutt'uno e che gli stati emotivi, elaborati nel cervello, vengono tradotti in segnali che attraverso gli impulsi nervosi e gli elementi neurotrasmettitori influenzano il Sistema Ormonale, i metabolismi e il Sistema Immunitario. I neuropeptidi sono dunque i messaggeri che trasportano le informazioni ormonali e metaboliche, ma anche le emozioni e i segnali psicofisici elaborati nel cervello. Anche le cellule del Sistema Immunitario producono neuropeptidi, come le beta-endorfine che, giunte al cervello, vengono elaborate e trasformate in emozione.

L'amigdala è la zona dell'encefalo che riceve i segnali dalla vista e dall'udito, è collegata strettamente con l'ipotalamo ed è in grado di attivare il sistema dello stress. La disregolazione del sistema dello stress da parte di traumi, emozioni ed eventi stressanti altera a sua volta il funzionamento del Sistema Immunitario, rendendolo debole a combattere contro virus, batteri, cellule tumorali.

Come vedremo dopo, le cellule del Sistema Immunitario sono mobili, come ad esempio i Macrofagi che migrano nelle zone in cui vi è un agente estraneo, per distruggerlo. Possiedono recettori che legano i neuropeptidi, i quali a loro volta trasportano l'informazione elaborata nel cervello e inducono una reazione immunitaria.

In quest'ottica quindi il Sistema Immunitario reagisce e modifica la propria attività non solo sulla base dei meccanismi di difesa per cui è stato programmato, ma anche a seguito di stimoli emozionali come traumi e stress. Molti studi confermano infatti che il sistema dello stress influenza il decorso delle malattie come l'infarto cardiaco, le patologie autoimmuni, le sindromi dismetaboliche, il Cancro.

La PNEI ha trasformato il modo di concepire l'uomo, che deve essere inteso nella sua totalità di mente-corpo.

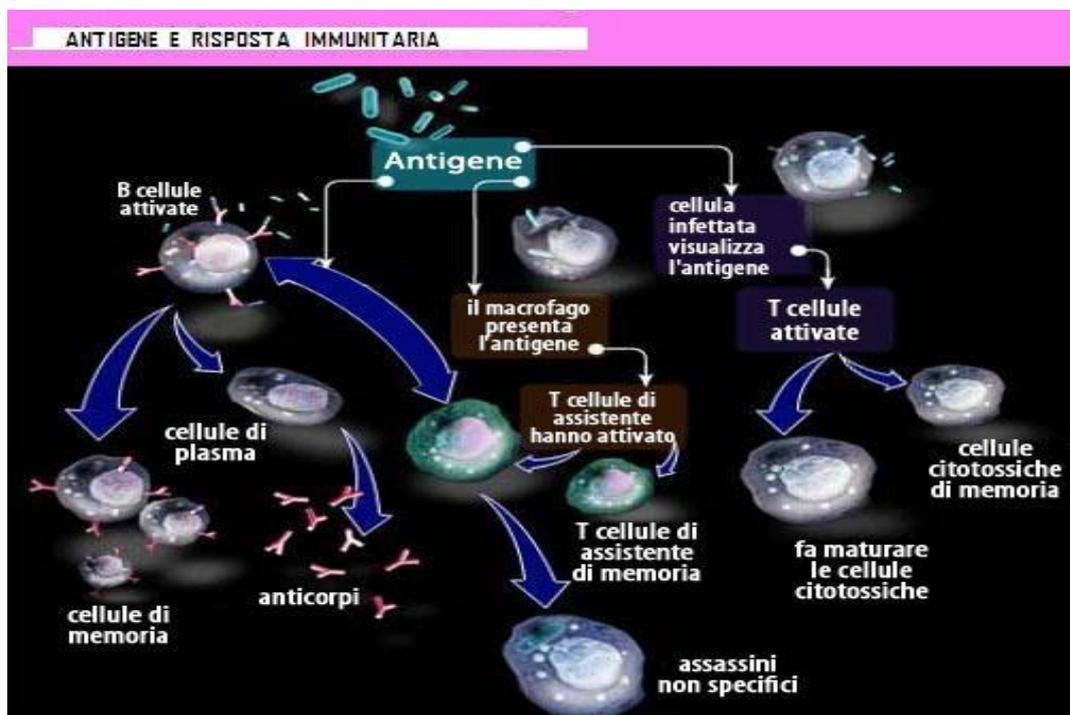
IL SISTEMA IMMUNITARIO

Il Sistema Immunitario é la rete difensiva del nostro organismo contro agenti patogeni esterni (batteri, virus, funghi, parassiti), malattie (Cancro), sostanze tossiche.

I meccanismi di regolazione sono fondamentali per la sua azione difensiva.

È formato da organi (tonsille, linfonodi, timo, midollo osseo, milza, appendice), da cellule e da elementi solubili, tutti coinvolti nell'induzione della reazione immunitaria e quindi responsabili della correlata *risposta immune*.

Per svolgere l'azione difensiva, il Sistema Immunitario deve innanzitutto essere in grado di riconoscere il *self* ovvero i propri organi, cellule ed elementi, dal *non-self* rappresentato da tutto ciò che gli è estraneo e comunemente denominato *antigene*: quando il Sistema Immunitario riconosce la presenza di un antigene reagisce con una risposta immunitaria



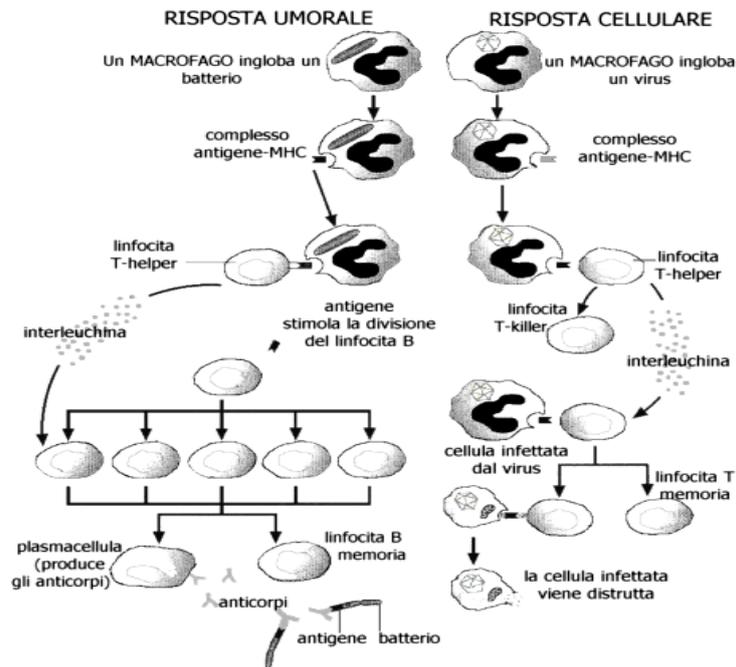
Si distinguono due tipi di Immunità: *Immunità Innata o Aspecifica*, i cui costituenti sono di tipo generico e pre-esistenti al fattore scatenante; *Immunità Acquisita o Specifica*, che si sviluppa in modo selettivo in risposta al fattore scatenante. Questi due sistemi formano una rete interattiva, dando così origine a un sofisticato processo di cooperazione tra le due vie, volto ad assicurare la massima efficacia di difesa.

L'*Immunità Aspecifica* comprende un gruppo di meccanismi di barriera: anatomica (cute, mucose, secrezioni), fisiologica (pH dei tessuti, temperatura, fagocitosi da parte di cellule specializzate, alcuni fattori

come il lisozima, il complemento, l'interferone), infiammatoria (vasodilatazione, afflusso di cellule fagocitanti attraverso i capillari nella sede dell'infiammazione).

L'*Immunità Specifica* permette di distinguere differenze piccolissime tra gli stessi antigeni. Presenta quattro caratteristiche fondamentali: specificità antigenica, diversità, memoria. La diversità consiste nella capacità di generare un gran numero di molecole di riconoscimento differenti, la qual cosa permette il riconoscimento di miliardi di strutture presenti sugli antigeni. Ulteriori incontri con lo stesso antigene, per effetto della memoria, indurranno una risposta immunitaria più potente.

La risposta immunitaria segue due vie rispettivamente denominate *Immunità Cellulare* e *Immunità Umoreale*



L' *Immunità Cellulare* è costituita dai Macrofagi e dai Linfociti T.

È un'imponente apparato difensivo contro cellule maligne, virus, funghi, batteri e si sviluppa in due fasi: *fase induttiva*, che implica il riconoscimento e l'attivazione della risposta immune; *fase effettrice*, con produzione di cellule preposte al riconoscimento specifico dell'antigene, e di fattori anch'essi operanti nel corso della risposta immune (citochine, anticorpi, complemento).

L'*Immunità Umoreale* è data dagli Anticorpi, i quali hanno il potere di raggiungere, riconoscere e aggredire l'antigene in qualunque sito dell'organismo, e dal Complemento.

LE CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

MONOCITI-MACROFAGI:

I *Monociti* maturi rimangono nel circolo sanguigno per circa 8 ore, durante le quali incrementano l'attività fagocitaria, producono enzimi litici e fattori solubili (citochine). Successivamente migrano nei tessuti e si trasformano nei diversi tipi di *Macrofago*, differentemente nominati in base alla sede in cui si trovano: Macrofagi alveolari nel polmone, Macrofagi o Istiociti nel connettivo, Cellule di Kupffer nel fegato, Cellule Mesangiali nel rene, Osteoclasti nel tessuto osseo, Microglia nel cervello.

La principale attività dei Macrofagi in ogni distretto organico in cui sono localizzati é la *fagocitosi* degli elementi estranei all'organismo (elementi tossici, virus, batteri, prodotti della degradazione cellulare, cellule danneggiate o morte, cellule neoplastiche). Durante il processo di fagocitosi, nei Macrofagi avviene la produzione di sostanze battericide e citotossiche, con meccanismo ossigeno-dipendente o ossigeno-indipendente.

I Macrofagi hanno un ruolo fondamentale nella fase induttiva e nella fase effettrice dell'Immunità Specifica Acquisita: intervengono presentando l'antigene degradato sotto forma di complesso MCH II-peptide ai Linfociti T, i quali a loro volta producono nella fase effettrice citochine attivatrici degli stessi Macrofagi, ampliandone quindi la funzione citolitica e fagocitaria.

I Macrofagi sono ritenuti i principali elementi effettori dell'immunità specifica cellulo-mediata. Una volta attivati, secernono citochine regolatrici del Sistema Immunitario: *IL1, IL6, IL8, IL12, IL13, TNF α , GM-CSF, G-CSF, M-CSF*. Ognuna di queste ha a sua volta un'azione specifica.

GRANULOCITI:

Si distinguono in *Neutrofili, Eosinofili, Basofili*, in base alla morfologia e alle affinità ai coloranti.

Hanno la funzione di fagocitare batteri, residui cellulari ed elementi inquinanti, cooperando al pool difensivo dell'Immunità Naturale. Partecipano anche alla fase effettrice della risposta immunospecifica, ma non hanno ruolo nella fase induttiva.

Tutti i Granulociti hanno la capacità di migrare dal sangue ai tessuti, dove raggiungono la sede della lesione.

CELLULE NK:

Sono anche dette Cellule Null, in quanto non esprimono le molecole di membrana caratteristiche dei Linfociti T e B, né tantomeno i recettori per l'antigene degli stessi Linfociti.

Le cellule NK (*Natural Killer*) sono in grado di uccidere un ampio spettro di cellule tumorali e svolgono un importante ruolo di difesa nei confronti di cellule infettate dai virus. Interagiscono con le cellule tumorali in due modi: utilizzano i propri recettori per riconoscere le cellule anomale oppure riconoscono la cellula bersaglio per la presenza su di essa di anticorpi prodotti dal Sistema Immunitario e diretti contro antigeni tumorali di superficie.

Quest'ultimo processo è denominato ADCC (antibody dependent cell mediated cytotoxicity).

Le *cellule NK* sono presenti nel sangue e negli organi linfoidi periferici, inducono per necrosi e in alcuni casi per apoptosi la morte delle cellule tumorali o infettate da virus. Rappresentano il 10-15% della popolazione di Linfociti periferici. Producono le citochine *IFN γ* e *TNF α* che regolano l'attività macrofagica mediante liberazione di GM-CSF; inducono polarizzazione della risposta linfocitaria verso i Linfociti TH1, producono anticorpi contro le proteine virali espresse sulla superficie delle cellule infette.

Le cellule NK, attivate da citochine definite LAK, hanno attività citolitica particolarmente spiccata nei confronti delle cellule tumorali.

CELLULE LINFATICHE (Linfociti T, Linfociti B)

Rappresentano il 20-40% dei globuli bianchi.

Possono migrare dal sangue e dalla linfa nei tessuti e negli organi linfatici.

Le cellule linfatiche sono suddivise in due popolazioni principali:

Linfociti B e *Linfociti T*, entrambi in stato di quiescenza hanno vita breve e vanno incontro a morte programmata entro poche settimane. Progrediscono nelle varie fasi del ciclo cellulare solo se attivati da un antigene.

LINFOCITI T:

Si distinguono due sottopopolazioni principali di Linfociti T, identificate dall'espressione della molecola CD4 o CD8.

I *Linfociti CD4* riconoscono gli antigeni associati al complesso MHC-II, i *Linfociti CD8* riconoscono l'antigene associato al complesso MHC-I. Questa distinzione coincide con attività differenti, in quanto i Linfociti CD4 (TH) hanno funzione *helper*, i Linfociti CD8 (TC) hanno funzione citotossica o *suppressor*.

I *Linfociti TH* attivati secernono numerose citochine, che agiscono attivando a loro volta i Linfociti B e i Linfociti T. In base al tipo di citochine prodotte, si distinguono due tipi di risposta: *TH1*, produttori di citochine dell'attivazione linfocitaria e macrofagica; *TH2*, produttori di citochine attivatrici dei Linfociti B. Nel sangue periferico umano il rapporto TH/TC è 2:1; esso risulta alterato nelle malattie da immunodeficienza, nell'HIV, nelle patologie autoimmuni.

Esiste infine una terza sottopopolazione di Linfociti T, denominata *suppressor*, che esercita attività soppressoria sulla componente cellulare e umorale del Sistema Immunitario.

LINFOCITI B:

I Linfociti B raggiungono la maturazione nel midollo osseo ed esprimono sulla membrana il recettore specifico per ogni antigene, ovvero l'*anticorpo*.

Il legame dell'antigene con l'anticorpo innesca a sua volta una rapida proliferazione con la produzione di una progenie di *Linfociti B-memoria* e di *Linfociti B-effettori*.

I Linfociti B-effettori, detti anche Plasmacellule, al contrario dei Linfociti B-memoria, non esprimono anticorpi di membrana, bensì li secernono in grande quantità.

In base alla teoria del doppio segnale, l'attivazione, la proliferazione e la differenziazione di cloni di Linfociti B, possono seguire due vie: interazione antigene-anticorpo di membrana oppure interazione Linfocita B-Linfocita T.

Il Linfocita B non é in grado in generale di riconoscere automaticamente il proprio antigene e per questo necessita sia dei Macrofagi sia dei Linfociti TH. Si suppone che la cooperazione tra queste varie cellule avvenga per interazione diretta tra Linfocita B e Linfocita T, a seguito di presentazione dell'antigene da parte dei Macrofagi e secrezione di citochine.

Occorre a questo punto fare una distinzione tra antigene e immunogeno

Si definisce *antigene* qualsiasi sostanza estranea capace di indurre formazione di anticorpi specifici, con conseguente risposta immunospecifica (*immunogenicit *) e generazione di una popolazione di Linfociti reattivi. L'antigene, per essere definito tale, deve essere riconosciuto dal Sistema Immunitario (*antigenicit *), il quale risponde per via umorale e/o per via cellulomediata.

Bisogna per  tener conto del fatto che affinche un antigene sia effettivamente immunogenico, ovvero induttore di una risposta immunitaria completa,   necessario che possieda due requisiti essenziali: deve provenire da una specie diversa e deve possedere il carattere di immunogenicit  che dipende dal suo peso molecolare. Infatti pi  grande   la molecola, maggiore   la capacit  antigenica, tant'  che le molecole di peso inferiore a 10KD (unit  di misura delle molecole) non inducono risposta immunogenica e vengono quindi definite *Apteni*: gli apteni non inducono formazione di anticorpi.

Perch  si attivi l'immunogenicit , l'antigene oltre ad essere una macromolecola non inerte e ad elevato peso molecolare, deve presentare siti o regioni tali da essere captato dal Sistema Immunitario per avviarne la risposta.

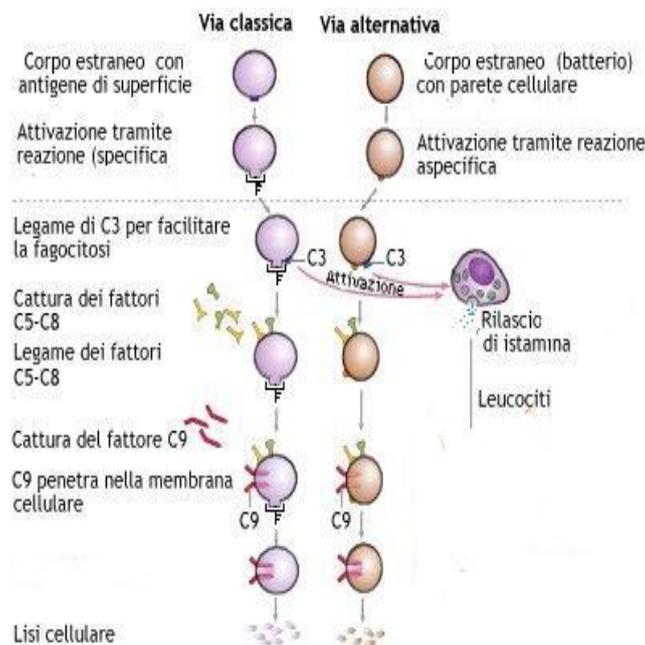
L' IMMUNITÀ UMORALE

COMPLEMENTO:

È un sistema di fattori proteici, in tutto 20, presenti nel plasma. L'attivazione del Complemento realizza il *meccanismo della cascata proteolitica* che consente una notevole amplificazione del Sistema stesso, in quanto ad ogni fase si generano nuove frazioni attive.

I *fattori del Complemento* attivati, danno luogo a una complessa risposta dei processi di difesa dell'organismo (reazione infiammatoria, attività battericida, distruzione di cellule neoplastiche, etc). Le proteine del Complemento sono sintetizzate dai Macrofagi e dagli Epatociti.

L'attivazione del Complemento avviene attraverso due vie: la *via classica* e la *via alternativa*.



La via classica costituisce il più importante meccanismo effettore della risposta umorale e si innesca quando il Complemento viene a contatto con il complesso antigene-anticorpo.

La *via alternativa* si realizza in presenza di frammenti di cellule neoplastiche, batteri, virus, parassiti. È considerata uno dei primi meccanismi di difesa dell'ospite.

IMMUNOGLOBULINE (ANTICORPI):

Sono proteine del siero, se ne conoscono cinque classi: *IgG, IgA, IgM, IgD, IgE*, tutte formate da due catene più lunghe (pesanti) e due più brevi (leggere).

Le Immunoglobuline reagiscono con l'antigene che ha provocato la loro produzione, dando luogo a varie reazioni come la facilitazione della fagocitosi e della citolisi.

I vari tipi di Immunoglobuline non sono identici e ciascuno svolge una differente funzione nei confronti dell'antigene. Esse sono liberate dai Linfociti-B attivati, i quali si riproducono in cloni altamente specializzati nella loro sintesi e secrezione.

Le *IgA* sono le principali Immunoglobuline presenti nelle secrezioni esocrine, come il latte, il colostro, le lacrime, i secreti nasali, bronchiali, gastrointestinali, la bile, le urine. La loro emivita è di 5-6 giorni ed è molto più breve di quella delle *IgG* (23 giorni circa). Le *IgA* vengono sintetizzate nei tessuti linfatici, come linfonodi e milza, e nelle mucose, in particolare quella gastrointestinale.

Hanno funzione protettiva contro gli antigeni e gli elementi estranei all'organismo.

Le *IgM* hanno notevole attività sia citolitica sia di fissazione del Complemento, di molto superiore a quella delle *IgG*. La loro azione è limitata alle prime fasi della reazione anticorpale, poiché le fasi successive vengono espletate dalle *IgA* e dalle *IgG*.

Si trovano prevalentemente nel pool intravascolare piuttosto che nei tessuti e nelle secrezioni, probabilmente a causa della grossa dimensione.

Le *IgG* sono la classe di Immunoglobuline più rappresentata, possiedono attività antibatterica, antivirale e antitossica, hanno azione moderata nel processo di fissazione del Complemento.

Le *IgE* sono responsabili di reazioni allergiche, hanno un'emivita corta (2-3 giorni) e i loro livelli aumentano rapidamente durante le reazioni di sensibilizzazione.

Le *IgD* sono presenti nel siero a livelli molto bassi, tuttora rimane poco nota la loro funzione anticorpale.

L'IMMUNOTERAPIA BIOLOGICA

Il termine "Immunoterapia" definisce i trattamenti il cui scopo è quello di attivare e potenziare il Sistema Immunitario contro una malattia.

I maggiori successi dell'Immunoterapia riguardano le malattie causate da virus e batteri, in campo oncologico essa viene utilizzata principalmente per combattere il deficit immunitario che si accompagna alla patologia, alla chemioterapia e alla radioterapia.

Gli anticorpi monoclonali, somministrati in alcuni casi di Cancro, sono Immunoterapia, ma purtroppo anche in questo caso non mancano gli effetti collaterali, trattandosi di ibridi a cui vengono legate sostanze citotossiche aventi il compito di distruggere le cellule tumorali.

***L'Immunoterapia Biologica con Lipopolisaccaridi Omeopatizzati (IBO) è un metodo
non aggressivo naturale non tossico
per supportare le difese immunitarie***

I *Lipopolisaccaridi (LPS)* sono componenti della parete esterna dei batteri gram-negativi e sono definiti

i più potenti attivatori biologici del Sistema Immunitario

Per la complessità e la grandezza della struttura molecolare gli LPS sono immunogenici, ovvero possiedono tutti i requisiti necessari per essere captati dal Sistema Immunitario con conseguente e completa risposta di difesa.

E' questo un particolare di fondamentale importanza che differenzia gli LPS dagli altri antigeni, che necessitano di un carrier per diventare immunogenici ovvero per indurre risposta immunitaria, per cui vale la regola

***"TUTTI GLI IMMUNOGENI SONO ANTIGENI
NON TUTTI GLI ANTIGENI SONO IMMUNOGENI"***

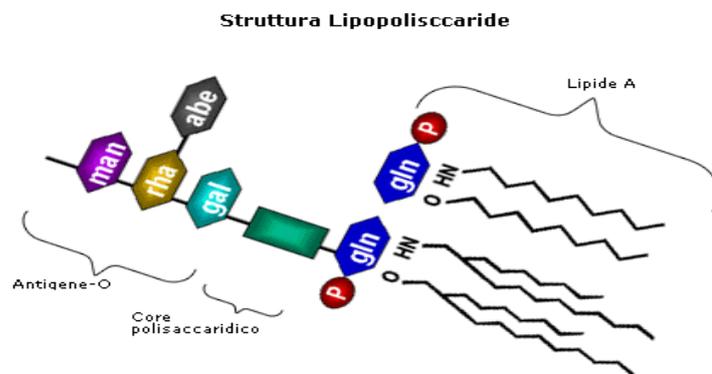
I LIPOPOLISACCARIDI (LPS)

I Lipopolisaccaridi si ottengono dalla distruzione dei batteri.

Sono molecole termostabili, hanno peso molecolare superiore a 10kD, sono strutturalmente differenti da un ceppo batterico all'altro.

La molecola degli LPS è distinta in tre regioni:

- *Regione I: Lipide A*
- *Regione II: Core o Antigene R*
- *Regione III: Antigene O*



Il Lipide A è la frazione, formata da acidi grassi, che lega la molecola alla parete batterica. La struttura del Lipide A è uguale in tutti i batteri gram-negativi ed è responsabile della tossicità. Il Core o Polisaccaride R è la parte centrale formata da una corta catena di zuccheri, a loro volta legati a ripetute unità di un particolare e inusuale acido, l'acido 2, keto, 3- desossioctonico (KDO). Quest'ultimo, essendo invariabilmente presente in tutti gli LPS, è considerato elemento caratteristico della struttura molecolare. Il Core contribuisce alla funzione antigenica. L'Antigene O è la parte che sporge esternamente dalla parete batterica, è formato da sequenze di zuccheri e svolge funzione di antigene.

I Lipopolisaccaridi si legano nel plasma dell'ospite a proteine note come *LPS-Binding Proteins* (LBP). Questo nuovo complesso LPS-LBP viene captato e legato a sua volta dai recettori CD14 dei Monociti-Macrofagi, inducendo così l'avvio della risposta immunitaria.

I recettori CD14, di cui attualmente si conoscono 13 unità, sono i costituenti fondamentali delle cellule dell'Immunità Innata (Monociti e Macrofagi) e sono genericamente indicati col nome di "*Toll Like Receptors*" (TLR): essi trasportano il segnale di attivazione ricevuto dagli LPS nel DNA del Monocita-Macrofago, che di conseguenza produce citochine che attivano a loro volta l'immunità acquisita.

Ciò significa che *gli LPS attivano tutto il Sistema Immunitario e non soltanto una parte*, come invece accade nel caso di altri immunostimolanti.

I TLR agiscono come vere e proprie sentinelle addette a trasmettere il segnale di "allert" al Sistema Immunitario.

I Monociti-Macrofagi attivati producono una serie di fattori della risposta immunitaria:

- *Ossigeno nascente*
- *Cascata del Complemento*
- *Citochine (IL1, IL6, IL8, IL12,IL13, TNF α , GM-CSF, G-CSF, M-CSF)*
- *IFN (Interferone)*
- *Maturazione delle cellule Natural Killer*

I Macrofagi attivati potenziano così la propria capacità di fagocitosi, di chemiotassi, la citotossicità con produzione di enzimi lisosomiali, tutti elementi che agiscono contro le cellule neoplastiche. Gli LPS attivano anche i Linfociti B inducendone la proliferazione clonale e la produzione di Anticorpi (IgA, IgG, IgM), che dal circolo ematico raggiungono i tessuti dove è presente l'antigene da distruggere.

L'IMMUNOTERAPIA BIOLOGICA CON LIPOPOLISACCARIDI

La capacità di immunostimolazione degli LPS varia da un tipo di batterio all'altro, è quindi di fondamentale importanza focalizzare l'attenzione sui ceppi batterici da cui estrarli.

Anni di studi e di ricerche sono stati finalizzati allo scopo di ottenere Lipopolisaccaridi aventi notevole capacità immunostimolante ma senza gli effetti tossici dovuti alla presenza del lipide A, come dimostrato dagli studi ottenuti alla chemiluminescenza e alla microscopia elettronica.

L'Immunoterapia Biologica con LPS si basa sull'uso di quantità piccole di questi elementi, in diluizione decimale secondo il principio omeopatico: ciò consente di azzerare gli effetti tossici del Lipide A senza dover intervenire con metodiche di eliminazione di questa frazione, che altererebbero la struttura della molecola e quindi la sua capacità di indurre risposta immunitaria.

Al fine di amplificare ulteriormente gli effetti immunogenici degli LPS, si applica la tecnica tipica della tradizione omeopatica: la dinamizzazione. Questa tecnica di laboratorio si basa sulle più recenti teorie quantistiche tra cui quella della super-radianza secondo la quale, sottoponendo una soluzione a una serie continua di onde d'urto (concussioni), le molecole acquisiscono un'informazione elettromagnetica e una sollecitazione del mantello elettronico più esterno, con il risultato biologico di un'importante attivazione che si sviluppa in due fasi, quella elettromagnetica e quella biochimica. La scelta dell'applicazione di questo metodo fisico si è dimostrata vincente, in quanto consente di ottenere il massimo dell'attività di immunostimolazione con azzeramento dei fenomeni tossici.

Nasce così la Immunoterapia Biologica Omeopatizzata – IBO

E' un dato di fatto che Cancro, Virus e Batteri attecchiscono e sviluppano malattia se il Sistema Immunitario è deficitario o alterato ed è altrettanto noto che la malattia neoplastica si accresce e metastatizza tanto più velocemente quanto più esso è inerte. Occorre anche ricordare che il paziente oncologico è immunodepresso sia dalla malattia, sia dalle terapie (Chemioterapia, Radioterapia), sia dall'intervento chirurgico.

I benefici dell'Immunoterapia Biologica con LPS omeopatizzati-IBO nei soggetti affetti da patologie virali, batteriche, neoplastiche o in corso di terapie immunodeprimenti (antibiotici, chemioterapia, radioterapia) e l'assenza di effetti tossici, consentono ormai da diversi anni di applicare questo trattamento nelle malattie tumorali, al fine di supportare l'immunità ponendola nelle condizioni di reagire al massimo per l'ottenimento di un buon Performance Status.

Questa Immunoterapia Biologica, proprio per l'assenza di effetto tossico, può essere applicata anche nei pazienti defedati, negli anziani, nei bambini, nei diabetici, nei cardiopatici, nei dializzati.

Qualunque tipo istologico di Cancro e qualunque localizzazione neoplastica può essere sottoposta al trattamento, in quanto è un'Immunoterapia aspecifica che agisce unicamente sulle difese. E' un ottimo supporto anche in corso di Chemioterapia o di Radioterapia, in quanto pone il paziente nelle condizioni migliori per affrontare i cicli di cura, a seguito dell'attenuazione degli effetti collaterali.

L'Immunoterapia Biologica con LPS omeopatizzati-IBO non si sostituisce alle cure convenzionali, bensì le accompagna con il risultato del miglioramento delle condizioni generali (Performance Status) del paziente e la conseguente ripresa delle condizioni psicologiche, quindi dell'individuo inteso nella sua totalità.

La risposta dei pazienti all'Immunoterapia è soggettiva, dipende dal momento di malattia in cui si inizia il trattamento, dalle condizioni generali del soggetto, dallo stato psichico con cui il paziente affronta la malattia, dal grado di abbattimento del Sistema Immunitario causato sia dalla malattia sia dalle eventuali terapie in corso.

La risposta positiva al trattamento coincide con il miglioramento dei sintomi, diminuzione dell'astenia, aumento di appetito, ripresa del peso corporeo, ripresa dello stato psichico.

In generale, più prontamente rispondono all'Immunoterapia i pazienti che non hanno potuto fare i trattamenti chemioterapici o che li hanno ultimati; ciò è piuttosto ovvio, in quanto in questo caso il paziente non associa all'immunodepressione della malattia anche quella causata dai farmaci. Un fattore anch'esso importante è l'età, poiché l'invecchiamento riguarda tutto l'organismo, Sistema Immunitario incluso, la cui prontezza di risposta decresce con l'avanzamento dell'età.

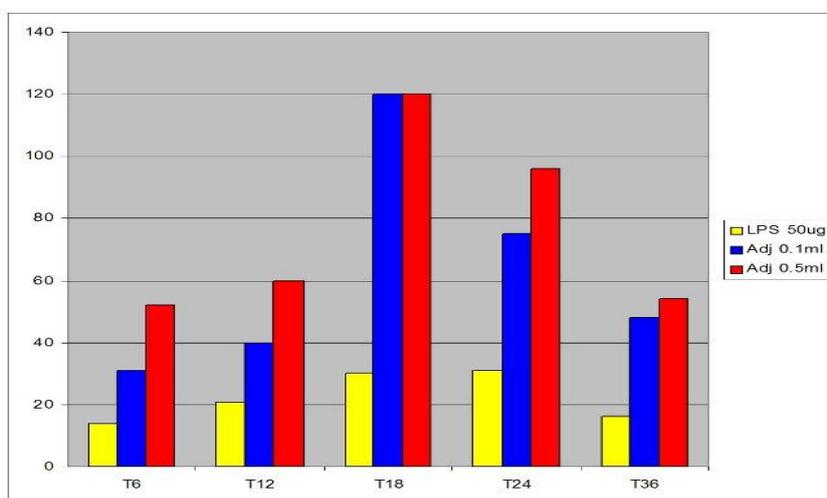
STUDIO ALLA CHEMILUMINESCENZA

Il metodo della Chemiluminescenza è stato utilizzato per studiare l'attivazione in vivo dei Macrofagi di topi C57B1, trattati per via intraperitoneale con 0,1ml di LPS/IBO.

Il gruppo dei topi di controllo è stato trattato per via intraperitoneale con 50µg di LPS di Escherichia Coli.

È stato possibile standardizzare la metodica della Chemiluminescenza,

molto sensibile ai fattori di variabilità, grazie all'uso di una popolazione uniforme di Macrofagi P388D1 esprimenti i marcatori di superficie Mac-1, Mac-2, F4/0.



Comparazione della Risposta alla Chemiluminescenza indotta con Concanavalina A, dei Macrofagi P388D1 in Topi DBA/2 inoculati per I.P. con



Come si può osservare, LPS/IBO presenta rispetto al controllo (LPS di E. Coli), un'elevata capacità di attivare i Macrofagi già dopo 6 ore dall'inoculo intraperitoneale. L'attività macrofagica si mantiene e perdura fino a 36 ore. Dopo 18 ore dall'inoculo di LPS/IBO, l'attivazione macrofagica è tanto elevata da risultare non misurabile con questa metodica, ovvero essa risulta 100 volte maggiore rispetto al gruppo di controllo.

Si rileva inoltre che l'attività macrofagica è dipendente dalla quantità di LPS/IBO somministrata, ovvero è maggiore nel gruppo di topi inoculati con 0.5ml del medicamento.

STUDIO ALLA MICROSCOPIA ELETTRONICA

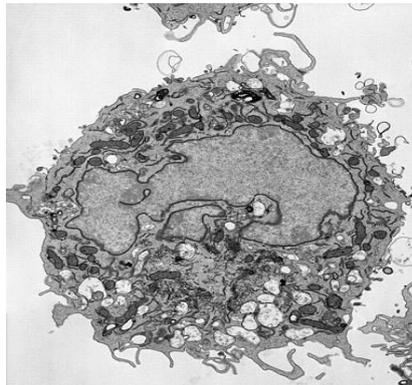
La Microscopia Elettronica permette di osservare visivamente gli aspetti intracellulari ed extracellulari dell'avvenuta attivazione macrofagica, ottenuta con il trattamento con LPS/IBO.

Sono stati utilizzati due modelli di Macrofagi, rispettivamente da cellule peritoneali di topi C57B1/6J e da cellule P388D1 di topi DBA/2. I due modelli di Macrofagi sono stati attivati in vivo con 0.1ml di LPS/IBO, inoculato per intraperitoneo 6-12-24-36 ore prima di procedere all'osservazione.

I controlli sono stati inoculati con LPS di E. coli (50µg), 24 ore prima dell'osservazione.

I Macrofagi, raccolti dalla cavità peritoneale dei vari gruppi, sono stati opportunamente trattati per procedere all'esame al Microscopio Elettronico.

I risultati ottenuti alla Chemiluminescenza sono stati ampiamente confermati dallo studio ultrastrutturale: nei Macrofagi compaiono, fin dalle prime 6 ore dopo l'inoculo con LPS/IBO, numerosi lisosomi attivi, ampi vacuoli, mitocondri in stato di attività, reticolo endoplasmatico di tipo rugoso, cromatina fortemente addensata, numerosi pseudopodi, il tutto indicante un elevato grado di attivazione macrofagica.



Lo stato di attività dei Macrofagi tende a scomparire 36 ore dopo l'inoculo di LPS/IBO, per cui si osserva un ritorno delle cellule allo stato di normale quiescenza.

IMMUNITA' E CANCRO

Nella forte contrapposizione che vede il Cancro come il nemico numero uno e il Sistema Immunitario come il grande antagonista, merita di essere citato per le sue esperienze Paul Ehrlich, il quale nel 1909 stabilì che le cellule neoplastiche maligne si formano in continuazione nel nostro organismo, ma vengono captate e uccise perché posseggono marcatori specifici che le fanno riconoscere dal Sistema Immunitario. Erlich aveva così formulato la "*teoria della sorveglianza immunitaria dei tumori*".

Ci son voluti cinquant'anni perché tutto questo fosse ripreso prima da Thomas e poi da Burnet: secondo la teoria dell'Immunosorveglianza, i Tumori possiedono antigeni specifici che sono in grado di essere riconosciuti dal Sistema Immunitario dell'ospite.

Un ruolo fondamentale ebbe nella dimostrazione clinica di tale teoria il ricercatore medico Coley negli anni '40 che approntò prodotti ad azione immunostimolante per combattere la malattia cancerosa, con risultati promettenti e con una casistica enorme. Ma la comunità scientifica era molto riluttante nell'accettare una tale possibilità di terapia, anche perché era il periodo in cui stavano prendendo piede la radioterapia e la chemioterapia. Coley fu messo nel dimenticatoio e solo molti anni dopo, la figlia riprese l'importante lavoro del padre dando il via ad un vero e proprio risascimento ufficiale della Immunoterapia dei Tumori.

La stessa FDA (*Food and Drug Administration*), il potentissimo ente governativo statunitense per il controllo dei farmaci, decise di autorizzare l'Immunoterapia dei Tumori. Conseguentemente, ciò rendeva implicito anche il riconoscimento dell'esistenza di antigeni specifici dei tumori e quindi della Immunoterapia.

Un'ulteriore lancia a favore della Immunoterapia venne spezzata quando un giovane chirurgo americano nel 1968, in un Ospedale del Massachusetts, sottopose a intervento il Signor James De Angelo, affetto da calcolosi della colecisti. Avendolo prima visitato, aveva osservato sull'addome una grande cicatrice chirurgica, chiese lumi al paziente il quale raccontò che dodici anni prima era stato operato in quello stesso ospedale di Cancro: era stato effettuato un intervento parziale con asportazione dello stomaco per tumore maligno, ma erano stati lasciati in situ sia i linfonodi infiltrati dalla malattia sia le metastasi epatiche, per cui era stato rimandato a casa e giudicato non più curabile. Il giovane chirurgo inizialmente rimase allibito e incredulo per tutta quella storia, poi andò a cercare la cartella del precedente ricovero e constatò che era tutto vero. Si trattava di un tumore infiltrante dello stomaco, grosso quanto un pugno con metastasi ai linfonodi loco-regionali e al fegato. L'intervento chirurgico era stato meramente palliativo per alleviare la sintomatologia dolorosa.

Il giovane chirurgo sottopose il De Angelo all'intervento di asportazione della colecisti, per cui poté osservare direttamente quanto era accaduto in quell'organismo: non vi era più alcun segno del Tumore precedente e, siccome il paziente non aveva effettuato alcuna terapia, l'unica possibilità era che il suo Sistema Immunitario aveva reagito non solo difendendolo ma aggredendo letteralmente le masse tumorali.

Quel giovane chirurgo era Steven A. Rosenberg, che è diventato il propugnatore della terapia biologica del Cancro attraverso il potenziamento del Sistema Immunitario, posto nelle condizioni idonee per combattere la malattia.

I detrattori della teoria immunologica contro il Cancro continuarono a sostenere che l'antigenicità tumorale non è in grado di attivare il Sistema Immunitario. Il Tumore deve anche essere Immunogenico, cioè capace di attivare la risposta immunitaria.

I Tumori dal canto loro cercano di eludere la sorveglianza immunitaria nascondendo la loro immunogenicità e creando:

- *Resistenza all'azione citotossica delle cellule immunitarie*
- *Occultamento degli antigeni di superficie*
- *Fattori di blocco della risposta immunitaria*
- *Immunodeficienza*
- *Cellule maligne resistenti*

A differenza dell'azione del Sistema Immunitario contro batteri, parassiti e virus che vengono sconfitti ma non eliminati del tutto, contro il Cancro il Sistema Immunitario non si può permettere di far sopravvivere nessuna cellula maligna, perché quella singola cellula è in grado di dare il via alla riproduzione di altri cloni di cellule tumorali, che saranno ancor più resistenti all'attacco di difesa.

La cellula tumorale è in grado di produrre "fattori" che bloccano la risposta immunitaria, oppure di impedire il riconoscimento degli antigeni cellulari di superficie che così non vengono classificati come estranei, oppure di ingannare la risposta immunitaria con la produzione di elementi dell'infiammazione, essi stessi facenti parte della reazione immunitaria e così bloccandola.

Infine, il Cancro è in grado di potenziare la immunodeficienza e di creare cellule resistenti.

Sono queste le famose cellule staminali neoplastiche, che tanto hanno fatto impazzire gli Oncologi di tutto il mondo che non riuscivano a capire perché la chemioterapia non distrugge tutte le cellule di quel tumore durante il trattamento. In realtà, la chemioterapia non troverà mai tutte le cellule tumorali nella stessa fase di accrescimento, anzi troverà cloni di cellule "dormienti" che, pur venendo a contatto con i chemioterapici antiblastici, non potranno subirne l'azione, ma al contrario creeranno delle vere e proprie resistenze ai farmaci.

Quando queste cellule resistenti si sveglieranno, non saranno più attaccabili da parte di quei farmaci: sono le cosiddette "*cellule staminali neoplastiche*"

Se il "meccanismo di sorveglianza" viene meno, le cellule neoplastiche sfuggono al controllo e all'attacco immunitario, si crea il cosiddetto "*escape*" immunologico, che genera nuova vigoria e aggressività al Tumore. Spesso l'aggressione da parte delle chemioterapie e delle radioterapie sul Sistema Immunitario, nell'intento di attaccare il tumore, provoca una forte e dannosissima immunodepressione che porta all'assoluta necessità di dover sospendere le stesse terapie in atto. Nei casi in cui queste terapie vengono ultimate, si verifica sempre immunodepressione post-terapeutica che, sommata al fatto che questi farmaci non eliminano mai microscopicamente il tumore ma solo semmai macroscopicamente, induce una ripresa di malattia molto più aggressiva e devastante.

I farmaci chemioterapici antiblastici, così come recitano le schede tecniche tra le avvertenze, sono sostanze che deprimendo il Sistema Immunitario, a loro volta sono in grado di creare "Tumori".

Questo è quanto attualmente sta accadendo, ovvero la nascita di secondi tumori legati alle terapie convenzionali precedentemente effettuate.

Il problema è superabile? Certamente, purchè gli Oncologi capiscano questo concetto e di conseguenza intervengano per tempo.

Ehrlich induceva la febbre nei pazienti oncologici con la somministrazione di piccole quantità di batteri, che a loro volta creavano infezioni e quindi una reazione immunitaria aspecifica contro la malattia.

In seguito questi batteri sono stati selezionati: Coley per primo utilizzò l'MBV contenente un pool di ceppi, in seguito Morton fu il primo ad usare il BCG (bacillo della tubercolosi), altri usarono i MER ((Methanol Extraction Residue di BCG), altri ancora il *Corynebacterium parvum*, oppure sostanze chimiche quali il Levamisolo (Farmaco antielmintico), Virus e agenti Antivirali. Con buone speranze si tentò di utilizzare anche cellule neoplastiche modificate, antigeni tumorali e sieri antitumorali, ma il loro utilizzo si dimostrò subito molto pericoloso proprio per la possibilità di dare il via alla crescita tumorale o alla diffusione metastatica.

Ormai numerosissime ricerche sperimentali e cliniche hanno definitivamente dimostrato l'esistenza chiara di strette correlazioni tra Cancro e meccanismi inducenti la risposta immunitaria. Ciò è dimostrato dalla presenza di antigeni specifici presenti nella cellula neoplastica, sia sulla membrana cellulare sia nel citoplasma sia nel nucleo. In vivo, in alcuni ceppi di topi è stata dimostrata la presenza di particolari antigeni denominati TSTA (Tumor Specific Transplantation Antigens), che sono in grado di dare all'ospite uno stato di resistenza ad un successivo innesto di cellule neoplastiche della stessa provenienza.

Nell'uomo, non potendo procedere al trapianto o all'innesto di cellule tumorali maligne, si è preferita l'osservazione clinica.

Da questa, negli anni si sono potute raccogliere importanti testimonianze di regressioni spontanee di Tumori maligni, la scomparsa di metastasi dopo l'asportazione della neoplasia primitiva, la comparsa di metastasi dopo alcune decine di anni dall'asportazione del tumore primitivo, la presenza di cellule dell'Immunità nel tessuto tumorale biopsizzato o asportato radicalmente, cosa foriera di una prognosi migliore.

È ormai dimostrata la possibilità di ammalarsi più frequentemente di Cancro per i soggetti affetti da immunodeficienza di vario tipo: congenita, da farmaci immunosoppressori, da malnutrizione, da età avanzata.

Come già scritto in un precedente capitolo, l'Immunità comprende due grandi gruppi, l'Immunità Umoreale e l'Immunità Cellulare; entrambi concorrono all'attività antitumorale con modalità diverse ma con un'azione sincrona e fondamentale.

Tre sono i gruppi cellulari che determinano questa reazione: B-Linfociti, T-Linfociti, Macrofagi.

I B-Linfociti derivano da cellule staminali che si trovano nel midollo osseo e da qui migrano nelle strutture linfatiche secondarie (milza e linfonodi). A questo livello, se stimolati in maniera appropriata da particolari antigeni, si dividono differenziandosi in elementi deputati alla produzione di Immunoglobuline (Anticorpi) e in elementi deputati alla Memoria.

I T-Linfociti provengono dal timo e da qui vanno a popolare le strutture linfatiche secondarie, ovvero circolano nel sangue, si spostano nei linfonodi, al dotto toracico e poi ancora nel sangue. In base alle necessità, i T-Linfociti producono tutta una serie di sub-elementi cellulari, che concorrono in maniera specifica alla risposta immunitaria.

I Macrofagi espletano in realtà il ruolo più importante, anche se non sono cellule specifiche come i T-Linfociti. Sono grandi cellule in grado di attivare il meccanismo della fagocitosi, l'inglobamento e

l'eliminazione di elementi non-self. Essi, adeguatamente stimolati ed attivati, liberano un gran numero di Citochine (Interleukine) ad azione specifica antitumorale.

Anche il Complemento (Immunità Umorale) concorre a questa guerra, attivando le reazioni antigene-anticorpo del nostro organismo.

Con tutto questo grandissimo spiegamento di forze come fa la cellula tumorale a sfuggire al fuoco di fila dell'Immunità ?

Come abbiamo già visto, da una parte vi è la reazione della cellula tumorale che ne combina di tutti i colori pur di sopravvivere, dall'altra parte vi è un Sistema Immunitario regolato da leggi severissime .

Per meglio comprendere, se i T-Linfociti (in questo caso il sottogruppo T-helper) vengono chiamati in un distretto del nostro organismo per combattere un'infezione, lo fanno velocemente e dopo aver distrutto gli ospiti; se però rimanessero in loco comincerebbero ad attaccare anche i tessuti sani presenti per cui, per un meccanismo di perfetto equilibrio, l'Immunità manderà in quel loco un'altra sottopopolazione di Linfociti, i T-suppressor, che faranno piazza pulita degli helper. Così tutto torna come prima, ovvero niente infezione e riequilibrio immunitario.

Invece, il Cancro è in grado di approfittare di queste situazioni ed utilizza questi meccanismi "Cicero pro domo sua", ovvero potenziando l'azione di immunodepressione di alcune Citochine macrofagiche per ottenere il suo scopo.

Bisogna intervenire in maniera intelligente, furba e graduale !

La cosa più importante è la scelta delle sostanze da utilizzare nell'immunostimolazione contro la malattia, che devono essere selettive e specifiche.

Nel nostro caso, l'utilizzazione di Lipopolisaccaridi/IBO (LPS/IBO) si è rivelata una scelta vincente per i seguenti motivi:

1. LPS è una macromolecola ad azione antigenica ma soprattutto immunogenica
2. LPS presenta dei siti recettoriali "unici" sulla parete dei Macrofagi, per cui la stimolazione diventa specifica e fortemente attiva
3. LPS è in grado di attivare la "via alternativa" del Complemento, velocizzando le reazioni antigene-anticorpo
4. I Macrofagi attivati da LPS/IBO circondano il tumore determinando il contenimento della massa neoplastica e, infiltrandosi anche tra le cellule tumorali dalla periferia verso il centro, provocano la disgregazione della massa.

CLINICA DELL' IMMUNOTERAPIA BIOLOGICA/IBO

Il paziente oncologico è sempre immunodepresso, sia per la malattia in sé sia per le strategie terapeutiche applicate, per cui non si può procedere ad una immunostimolazione senza controllo. Al contrario, il Sistema Immunitario va preso per mano e modulato gradatamente: si deve giungere alla posologia massima con attenzione passando da posologie intermedie, perché il Sistema Immunitario è qualcosa di assolutamente specifico e personale: due individui con le stesse impronte digitali nel mondo sono reperibili, ma non con la stessa Immunità.

La terapia quindi va divisa per Cicli: il primo va considerato un Ciclo Test iniziale, che dovrà chiarire le potenzialità immunitarie di quel soggetto. Proprio per questo motivo, se il Ciclo stabilito è di 70-90 giorni, andranno effettuati esami ematologici di controllo all'inizio e al termine dello stesso, in modo da capire bene cosa è accaduto in quel lasso di tempo, ovvero come si è mosso globalmente il Sistema Immunitario dell'ospite.

La seconda parte diviene già più personalizzata e va da un minimo di quattro mesi fino a un massimo di sei mesi. Anche in questo caso l'Immunità verrà controllata a metà e al termine della terapia, e così via.

La personalizzazione della Terapia comporta una variazione della posologia che non è mai in aumento bensì in diminuzione, in quanto il meccanismo immunitario, una volta attivato, è in grado di lavorare da solo, quindi al paziente va man mano diminuita la posologia.

In contemporanea al controllo ematologico, va effettuato il controllo clinico: il paziente deve presentare miglioramento della sintomatologia e ripresa della qualità di vita.

Questi sono cardini fondamentali per determinare non solo la risposta alla Immunoterapia ma anche la certezza che il paziente metabolicamente è in ripresa.

L' Immunoterapia Biologica Omeopatizzata (IBO) va a sua volta differenziata in base alle cure in atto e allo stato clinico del paziente, cosa che permette di suddividere i pazienti in diversi Gruppi:

- 1° Gruppo: Pazienti trattati con IBO in corso di Chemio e/o Radioterapia
- 2° Gruppo: Pazienti trattati con IBO, che hanno già effettuato le terapie convenzionali e che hanno comunque la presenza di malattia
- 3° Gruppo: Pazienti trattati con IBO che, per scelta propria o per impossibilità (presenza di altre patologie) non hanno potuto fare nessuna terapia convenzionale
- 4° Gruppo: Pazienti trattati con IBO a scopo di Prevenzione, per la presenza di patologie virali favorevoli l'insorgere di neoplasia
- 5° Gruppo: Soggetti trattati con IBO a scopo di Prevenzione, per la presenza di malattia neoplastica in altri soggetti della famiglia

Diverse sono pure le vie di somministrazione:

- Via intramuscolare o sottocutanea: nei soggetti con malattia avanzata in concomitanza di terapie immunosoppressive
- Via sottocutanea-perilesionale: nei soggetti (ove possibile) con neoplasie cutanee
- Via orale: nei cicli di mantenimento, di prevenzione, nei bambini
-

Questo è quanto può fare l'Immunoterapia dal punto vista strettamente formale, ovvero sulla carta, ma sappiamo che a nulla contano tutte queste belle possibilità se dall'altra parte non vi sarà un soggetto collaborante, disponibile a confrontarsi con la malattia e non arreso a subirla, un soggetto che, se necessario, dovrà battere i pugni sul tavolo del medico (ovviamente metaforicamente) e prendere a cazzotti la stessa malattia.

Siamo di fronte ad una patologia che non dà tregua, intelligente, furba, in grado di imbrogliare le carte, subdola quanto basta, cattiva se necessario, aggressiva sempre.

E allora, se non tiriamo fuori tutti nostri attributi non andremo da nessuna parte, anzi andremo eccome, andremo verso una morte certa.

Capisco che fronteggiare questa dannatissima malattia non è facile, è una guerra che si dovrà affrontare giorno per giorno, ora per ora, minuto per minuto, e se presti il fianco solo per un attimo sei fottuto.

Signori, questo è il Cancro.

Lo conosco ormai da 40 anni, quando ancora studente decisi, dopo la malattia di mia madre, di lasciar perdere l'ostetricia per abbracciare l'Oncologia. A mia madre diagnosticarono un Cancro alla mammella in stato avanzato, perché Lei lo aveva tenuto nascosto a tutti per circa un anno e mezzo. Fu operata, prognosi: sei mesi di vita, otto-dieci mesi con le chemioterapie di allora, eravamo nel 1970. Mia Madre rifiutò ogni terapia e dopo quei fatidici sei mesi è vissuta altri trentuno anni, si 31 anni, è morta nel 2001 per un ictus.

Allora si può credere in questa reazione del nostro organismo più forte dello stesso Cancro !

Siamo di fronte ad un "essere", perché il Cancro vive di una sua vita indipendente e contemporaneamente parassita della sua vittima predestinata. Vive e cresce perché questa è la sua genesi e, pur di ottemperare a questa legge biologica, uccide il suo ospite morendo lui stesso, ma di questo non gliene importa nulla.

Siamo di fronte ad una entità vivente che va contro tutte le leggi della biologia: vive e si riproduce in presenza o in assenza di ossigeno, cresce e metastatizza infischandosene della più elementare e fondamentale legge che regola la vita e la morte.

Infatti, ogni cellula del nostro organismo va incontro dopo un certo periodo di tempo al suicidio programmato, per dare spazio alle cellule nuove affinché il nostro corpo non sia fatto di cellule vecchie, è l'*apoptosi*. Quelle cellule che non rispettano questa regola, vengono immediatamente attaccate dal Sistema Immunitario che le uccide.

La cellula tumorale riesce a sfuggire all'*apoptosi* perché cambia in parte il gene regolatore di questo meccanismo, motivo per cui per il Sistema Immunitario è tutto a posto e la cellula maligna fa quello che vuole.

Il Tumore sradica le leggi di coesistenza delle varie cellule le quali stanno ben legate fra di loro; ebbene, le cellule cancerose non rispettano più neanche questa regola, per cui sono libere di metastatizzare come e quando vogliono.

In genere la metastasi arriva subdola, quando meno te lo aspetti, anzi a volte riesci ad avere una remissione completa della malattia, sei felice, stai tornando a vivere e dopo qualche mese una TAC o un altro esame di stadiazione ti dà la notizia: sei in metastasi. Questa volta non hai più la stessa reazione, non credi più di potercela fare, sei sfinito e distrutto per i tanti mesi di chemioterapia ed ecco che il Cancro vince, non ha più barriere immunologiche, ha davanti a sé autostrade che lo porteranno sugli organi da conquistare, da annichilire e da distruggere: "Alien", il Cancro, ha vinto ancora.

Oggi i clinici e i media parlano e scrivono di Pandemia, di influenze aviarie e compagnia bella. È falso, la vera Pandemia è il Cancro che si diffonde sempre più e miete vittime ogni giorno.

Il mio Maestro un giorno mi chiese "Sai Zora qual'è la migliore cura contro il Cancro ?" Era l'anno 1980, risposi che non lo sapevo. Tra il serio e il faceto mi disse: "Sperare di non averlo". E in realtà aveva ragione. Se non ce l'hai sei felice e speri sempre che non ti debba capitare, anzi non ci vuoi proprio pensare, non vuoi sentir parlare di questa malattia che ancora viene definita: "il male oscuro" o "la malattia incurabile". E' falso, perché questa malattia viene curata, semmai è vero che non viene risolta, è vero che per alcune forme tumorali la sopravvivenza a cinque anni è ancora pari a zero.

Cosa abbiamo sbagliato fino ad adesso ? Forse l'approccio terapeutico o cos'altro ?

Stiamo combattendo il Cancro come se fosse un nemico venuto da fuori, da distruggere senza voler capire che non è un virus o un batterio, ma è qualcosa creato da noi stessi, dal nostro organismo, perché e per come non ci è dato ancora di sapere. Qualcosa in più rispetto a quarant'anni fa la sappiamo, ma è ancora troppo poco.

Qualcuno anni addietro ha detto che "se in natura c'è la malattia, in natura esiste il rimedio". E allora cerchiamo di saperne di più e mettiamo a profitto quanto la natura e la biologia ci offrono.

Abbiamo visto che Hiroshima e Nagasaki per il Cancro non valgono, non è sufficiente una bomba atomica per salvarci da questa malattia: le cellule tumorali, dopo che le hai bombardate, non scendono a più miti consigli, anzi si incattiviscono ancora di più. E' come quando il chirurgo asporta una parte del tumore, la parte che rimane non solo prolifera ma diventa molto più aggressivo e una malattia che prognosticamente poteva darti qualche anno di vita, a stento ti fa sopravvivere qualche mese. Bisogna avere il coraggio di soprassedere alla chirurgia palliativa, a quella chirurgia che per asportare un pezzo di Tumore dissemina ancora di più la malattia.

In genere, anzi quasi sempre, nei Tumori solidi il Cancro si presenta come una massa ben definita, rotondeggiante. Vi siete mai chiesti il perché ? Perché il Sistema Immunitario comunque, anche se non riesce a debellarlo, crea attorno alla massa neoplastica una barriera, un vallo fatto di cellule del Sistema Immunitario (Linfociti e Macrofagi) che stanno lì a compiere il proprio dovere, ovvero contenere l'infiltrazione delle cellule maligne.

Questo è uno dei motivi per cui sono sempre stato contrario a biopsie mirate, che non fanno altro che abbattere le barriere che il nostro organismo spontaneamente crea, e se proprio queste biopsie vanno fatte per l'accertamento diagnostico è meglio togliere, ove possibile, tutto il nodulo, almeno così si diffonderanno

meno cellule. E sempre se la biopsia è necessaria, si provveda ad intervenire chirurgicamente subito dopo e non a distanza di mesi, perché da quella breccia di un ago-aspirato o di una biopsia fuoriusciranno milioni di cellule neoplastiche: abbiamo aperto la porta al mostro che non attendeva altro! E il lavoro del Sistema Immunitario, che aveva tessuto quella eccezionale rete, viene in parte vanificato.

Riepiloghiamo ora quanti momenti di immunodepressione vengono vissuti dal paziente e dal suo Sistema Immunitario.

Il primo momento è quello della diagnosi: al paziente crolla il mondo addosso, la sua psiche somatizza male la notizia, il primo input è pensare che non ce la farà e che dovrà morire, il peggio è che ciò accadrà tra atroci sofferenze.

Il secondo momento è quello dell'inizio dell'iter pre-terapeutico: il paziente viene rivoltato come un calzino allo scopo di effettuare esami su esami (tunnel diagnostico).

Il terzo momento è quello terapeutico: chirurgia e anestesia espletano azione immunodepressiva, che si va ad aggiungere ai due momenti precedenti. Il Sistema Immunitario reagisce agli "stressor" (fattori generatori di stress) inizialmente bene e l'organismo produce tutta una serie di sostanze favorevoli alla reazione immunitaria. Ma dopo un breve periodo, la spinta si esaurisce per cui gli stressor producono altri stressor in un soggetto che non è più in grado di reagire adeguatamente.

Il quarto momento è quello delle terapie fortemente immunodepressive, vedi chemio- e radioterapie. A questo punto il Sistema Immunitario inizia letteralmente a crollare e può accadere che il paziente non potrà neanche concludere le terapie prescritte. Se comunque riesce a concluderle, ne uscirà immunodepresso a tal punto da aprire la strada, come già detto, all'ulteriore diffusione del tumore e delle sue metastasi.

Che fare allora ?

Se l'Oncologo moderno non si limitasse a digitare su un computer lo schema di chemioterapia più adeguato, senza neppure guardare in faccia il paziente, si potrebbe ovviare a questo sfacelo. Ma purtroppo non vi è il tempo di osservare, visitare, chiedere al paziente come sta e di cosa ha bisogno, il poveretto entra nella macchina stritolatrice.

Eppure basterebbe poco ! Sarebbe sufficiente fare una brevissima analisi di quello che il paziente dovrà subire o ha già subito, così un buon medico provvederebbe subito a supportare il Sistema Immunitario del malcapitato essere umano. E se non lo fa lo specialista oncologo, potrebbe farlo il medico curante, ma costui praticamente non vedrà più il paziente per tutto l'iter diagnostico e terapeutico, se non quando la struttura lo licenzierà perché ormai incurabile: peccato !

Nessuno, dico nessuno, si occuperà del supporto terapeutico né prima, né durante, né dopo, ma soltanto alla fine quando i parenti disperati cercheranno di trovare delle terapie atte ad aiutarlo, ma ormai è troppo tardi.

L'individuo oncologico non ha più energia per reagire a qualsivoglia stimolo e prima di decedere, perde anche ogni dignità umana nella immane sofferenza.

Proviamo per un attimo a pensare cosa potrebbe accadere se invece, fin da subito, il paziente venisse preso in carico da chi è in grado di aiutarlo a non crollare sia da un punto di vista psicologico sia clinico.

Iniziamo a farlo sentire al centro dell'attenzione, del resto quello che è in gioco è la sua salute, la sua Vita.

È opportuno fargli assumere dei supporti energetici che vadano anche a coprire il deficit alimentare che si è instaurato e contemporaneamente provvedere ad impostare una Immunoterapia Biologica, che vada a modificare l'atteggiamento ormai consolidato di immunodepressione.

Man mano l'Immunoterapia va personalizzata, per cui il tutto va effettuato con controlli ematologici periodici che servono ad indirizzare il trattamento verso un giusto binario. Siccome non vi sono controindicazioni alla somministrazione contemporanea di altri farmaci e men che meno alla chemio- e alla radioterapia, nessuno potrà dire che "quel paziente" è stato distratto dall'effettuare terapie sicure e validate dalla comunità scientifica.

La medicina è una e una sola, sia essa naturale, omeopatica, fisica o chimica. La verità sola è che tutti insieme i medici devono pensare a tutelare il paziente, il quale è e deve restare al centro dell'attenzione medica: questo è il concetto di *Medicina Olistica*.

Al centro l'Uomo nella sua interezza e nella sua dignità, a latere la malattia, il medico e le terapie.

Forse solo così potremmo debellare una malattia che fa del caos e della paura la sua arma vincente, il "tutto" per il paziente e non il paziente schiavo della malattia e delle terapie. Ci vuole molto ? No, è semplicissimo ! Ma ognuno vuole curare il proprio orticello e da lì non si muove, crolli il mondo, poi se il paziente muore si fa spallucce: purtroppo aveva il Cancro, non era salvabile. Ma sappiamo che non è così, tanti potrebbero essere salvati, basterebbe solo volerlo ma le lotte tra camici bianchi a volte fanno più vittime che la stessa malattia.

Spesso il risultato è davanti agli occhi di tutti: l'Oncologo pur constatando che quel paziente sopporta meglio la chemioterapia, che sta decisamente meglio, non va oltre e non chiede cos'altro fa. Spesso è lo stesso paziente ad aver paura di rivelare il trattamento che sta effettuando a latere, per timore delle reazioni del medico. Ergo, ognuno prosegue per la sua strada e tantissimi altri pazienti che potrebbero usufruirne, rimangono al palo con le loro sofferenze e con il loro dramma.

Nessuno vuole sostituirsi alla struttura o far prendere ai pazienti decisioni diverse, ma la richiesta che ormai monta ovunque. Non è possibile che nel 2011 la medicina italiana sia ancora così chiusa e gretta, a differenza di altri Paesi europei ove queste terapie sono praticate senza problemi per nessuno, siano essi pazienti o medici.

Così continuando, le strutture ospedaliere rischiano di creare con l'utenza dei malati delle fratture sempre più profonde e irreversibili, e sempre più i pazienti si vedono costretti a ricorrere al di fuori della struttura ospedaliera per i loro supporti terapeutici.

NUTRIZIONE, REATTIVITA' IMMUNOLOGICA e CANCRO

Recenti ricerche circa l'influenza della dieta sull'immunità e su alcune situazioni da entrambe dipendenti (cancro, malattie autoimmuni, infezioni ed invecchiamento) hanno dimostrato profonde alterazioni della reattività immunitaria sia nelle condizioni di eccessivo apporto alimentare, sia nelle condizioni di denutrizione o malnutrizione.

In molte situazioni, fisiologiche o patologiche, correlate ad involuzione timica (il timo è una ghiandola che riveste un ruolo centrale nel corretto sviluppo del sistema immunitario e la cui funzionalità fisiologicamente decresce progressivamente nell'età adulta), si viene a creare una carenza delle funzioni immunoregolatrici che fa da sottofondo allo sviluppo di molte malattie.

Con ogni verosimiglianza il mantenimento di funzioni immunitarie integre rappresenta il cardine per la prevenzione e il controllo delle situazioni prima elencate.

Già Rous, nel 1911, segnalava una maggiore resistenza alle infezioni virali e al cancro nelle condizioni di restrizione alimentare, che però sono associate ad una diminuita resistenza alle infezioni batteriche.

L'apparente paradosso può essere spiegato, almeno in parte, da una valutazione dell'influenza e del condizionamento reciproco che dieta e sistema immunitario, nel loro complesso, esercitano sullo sviluppo del cancro.

Il sistema immunitario è rappresentabile come una costellazione di sistemi minori (a loro volta notevolmente complessi), tra loro strettamente interconnessi ed interdipendenti, cooperanti al fine del mantenimento di quell'omeostasi immunologica, essenzialmente basata sul riconoscimento del *self* e del *non self* molecolare.

Questi fenomeni biologici, frutto della plurimillennaria evoluzione della specie umana, vengono parzialmente distrutti durante l'accrescimento di una massa neoplastica, in corso di una malattia autoimmune, in conseguenza del fenomeno dell'invecchiamento.

In un sistema così complesso i deficit nutrizionali esercitano un ruolo diverso, a seconda del grado, della loro intensità e della specifica o prevalente influenza esercitata su uno dei sotto-sistemi elencati.

INTEGRATORI A SUPPORTO DELL'IMMUNOTERAPIA BIOLOGICA

Poiché il Cancro é una malattia che altera i metabolismi cellulari, oltre al trattamento immunoterapico occorre supportare il paziente con tutto ciò che può essere utile per la ripresa e il mantenimento delle condizioni generali al fine di contrastare al meglio il processo di espansione delle cellule neoplastiche.

In particolare il Cancro si accompagna all'angiogenesi, all'infiammazione, alla liberazione di radicali liberi, all'alterazione del pH ematico e dei tessuti, tutti fattori che possono essere migliorati utilizzando integratori naturali e quindi non tossici.

L'*angiogenesi*, ovvero la formazione di nuovi vasi sanguigni, é un processo normale durante la crescita dell'individuo, in quanto é attraverso il sangue che avviene il trasporto alle cellule dell'ossigeno e del nutrimento necessari ai metabolismi. Il Tumore fin dalle prime fasi del proprio sviluppo induce la formazione di nuove abnormi strutture vascolari, a seguito della perdita di controllo da parte dei fattori di crescita: in tal modo le cellule neoplastiche si assicurano l'apporto di sangue e di nutrimento, necessari alla loro sopravvivenza e sviluppo.

È quindi importante "affamare" il tumore.

A tale scopo è utile associare all'Immunoterapia Biologica con LPS/IBO, sostanze naturali e quindi non tossiche di cui è nota l'azione di supporto antiangiogenetica e antinfiammatoria.

La Cartilagine di Squalo è utilizzata da diversi decenni negli Stati Uniti e in Australia in particolare nella psoriasi e nelle malattie osteoarticolari, ma nell'ultimo ventennio essa viene anche usata nel Cancro come supporto antiangiogenetico. Infatti contiene un fattore proteico-mucopolisaccaridico che sembra contrastare la crescita di nuovi vasi sanguigni nella massa tumorale, oltre a una serie di altri elementi ad attività antinfiammatoria. Quest'ultima attività viene incrementata dall'associazione di due estratti noti in Fitoterapia proprio per la capacità antinfiammatoria: *Uncaria tomentosa* (Artiglio del Diavolo) e *Salix alba*.

I *radicali liberi* sono ritenuti fattori importanti nell'insorgenza e nella stessa evoluzione del Cancro. Il loro accumulo nei tessuti sani é dannoso per i metabolismi cellulari e per il DNA, di cui possono alterare le informazioni. La presenza di cellule neoplastiche e l'accumulo di fattori tossici derivanti da farmaci aumenta la produzione dei radicali liberi, che certamente non influiscono positivamente sull'evoluzione della malattia. Importante è quindi l'integrazione con prodotti antiossidanti in grado di sopprimere le reazioni a catena dei radicali liberi, grazie alla formazione di prodotti terminali e quindi stabili, che non più rientrano nel ciclo ossidativo.

A tal fine l'associazione di Melatonina, Vitamina E, Vitamina A, è un'integrazione importante: infatti, rispetto ad altre sostanze antiossidanti, questi tre elementi sono definiti "antiossidanti terminali", rispondono quindi ai requisiti anti-redox poiché sopprimono i radicali liberi formando prodotti terminali e stabili, quindi innocui per i metabolismi cellulari.

La malattia neoplastica e le terapie che l'accompagnano creano nel paziente uno stato di *carezza energetica* che si traduce in astenia. Per integrare questo fattore, occorre il supporto di elementi energizzanti.

L'integrazione con zuccheri ad assorbimento graduale nel tempo, ovvero che si consumano uno dopo l'altro attraverso i processi metabolici, è il metodo per fornire energia senza sovraccaricare l'organismo: Fruttosio che libera energia a medio e lungo termine, Destrosio e Maltosio che liberano energia rispettivamente a breve e a brevissimo termine. L'associazione con la Vitamina B2 e la Vitamina B5 incrementa a livello cellulare la produzione e la liberazione di energia (ATP) fornita dagli zuccheri.

Un fattore importante che si manifesta nei soggetti affetti da Cancro è *l'alterazione dell'equilibrio acido-basico*, il cui valore di pH ematico e tissutale risulta spostato verso l'acidità per l'accumulo delle scorie metaboliche prodotte dalle cellule alterate e dalla tossicità dei farmaci. Il pH alterato si traduce in effetti negativi sulla funzionalità degli organi e dei tessuti, che certamente non aiutano l'organismo a combattere la malattia. Per cercare di ripristinare l'equilibrio acido-basico è importante l'integrazione con sali citrati ed estratti di piante di cui è nota in Fitoterapia l'azione drenante, depurativa e diuretica: Gramigna e Asparago. Fondamentale è anche un'appropriata *dieta alimentare* in grado di fornire all'organismo gli elementi fondamentali e non dannosi, come descritto nel decalogo europeo contro il Cancro.

Tutti questi elementi tendenti a migliorare lo stato fisico del paziente, si ripercuotono positivamente anche sul Sistema Immunitario che si difende più fortemente e più prontamente nei soggetti le cui condizioni generali non sono decadute.

La ripresa delle condizioni generali a seguito di Immunoterapia Biologica con LPS/IBO e l'integrazione con i supporti sopraelencati determina anche una ripresa delle condizioni psicologiche per cui vale il principio dettato dalla Psico-neuro-endocrino-immunologia.

CONSIGLI DIETETICI PER I PAZIENTI IN TRATTAMENTO

ALIMENTI CONSIGLIATI:

PASTA e RISO (meglio se integrali)
MINESTRE e ZUPPE (verdure + cereali + legumi)
VERDURA e FRUTTA di STAGIONE
LEGUMI (piselli, lenticchie, ceci)
PESCE (meglio "azzurro": alici, sardine, sgombro, etc.)
FRUTTA SECCA e SEMI (noci, mandorle, sesamo, zucca)
OLIO EXTRA-VERGINE di OLIVA (a crudo)

ALIMENTI DA LIMITARE AL MASSIMO:

CARNE (bianca o rossa)
FORMAGGI poco grassi (parmigiano, formaggi di capra)
UOVA
LATTE FRESCO PARZIALMENTE SCREMATO, YOGURTH
VINO (meglio rosso)

ALIMENTI DA EVITARE

CIBI FRITTI
CONDIMENTI ELABORATI
SELVAGGINA, SALUMI, INSACCATI, CARNI AFFUMICATE O CUCINATE ALLA GRIGLIA
PANNA, FORMAGGI GRASSI E STAGIONATI, BURRO, LARDO, STRUTTO
LIQUORI, SUPERALCOLICI

UNA CHEMIOTERAPIA GENTILE E' POSSIBILE

Tutti i farmaci usati in chemioterapia, alcuni più di altri, sono generalmente e selettivamente immunosoppressivi. Questa immunosoppressione può essere persistente o temporanea a seconda del dosaggio o del periodo di somministrazione (nel tumore della mammella, per esempio, vi è una diminuzione permanente del rapporto T/B linfociti dopo chemio-radioterapia post-operatoria).

La chemioterapia dei tumori non è soddisfacente perché non è in grado di eradicare il cancro ed a causa di effetti collaterali anche molto pericolosi. Spesso pazienti affetti da tumore sviluppano a distanza dalla chemio-radioterapia un secondo tumore, non dipendente dal primo, sviluppatosi a causa di uno stato di immunodepressione. Lo stesso fenomeno (di insorgenza di un primo tumore, un secondo ed anche un terzo tumore) è evidente anche nei pazienti che ricevono sostanze immunosoppressive in seguito a trapianto d'organo. La chemioterapia quindi favorisce l'insorgenza "de novo" di un tumore. A volte può riattivare un tumore silente oppure favorisce il trasferimento di tumori da un donatore d'organo ad un ricevente.

La chemioterapia può accelerare la crescita tumorale anche con altri meccanismi:

- attraverso un effetto mutageno diretto sulle cellule sane
- accelerando, o favorendo, l'effetto mutageno di tabacco, raggi X, radiazioni ultraviolette, ecc.
- con un effetto permissivo sullo sviluppo di virus oncogeni come il virus di Epstein Barr, papilloma, Herpes Zoster, ecc.

Tuttavia è possibile anche che la chemioterapia abbia un effetto stimolante sull'immunità. Per esempio la Ciclofosfamide ha una attività immunodepressiva selettiva sull'immunità umorale e soprattutto sulle sottopopolazioni T *suppressor*. attraverso questi meccanismi riduce l'attività di cellule che inibiscono una adeguata risposta immunitaria nei pazienti tumorali, agendo quindi più da immunomodulante che da farmaco citotossico. Al contrario, essendo macrofagi e linfociti citotossici resistenti all'azione radiomimetica della Ciclofosfamide, l'organismo può riprendere con adeguata terapia ed idoneo dosaggio una reattività immunologia soddisfacente.

Contro l'uso spregiudicato ed ingiustificato dei chemioterapici bisogna inoltre notare che la chemioterapia funziona meglio in condizioni di conservata reattività immunitaria.

L'uso prolungato di chemioterapici induce ulteriori mutazioni cellulari, provoca secondi tumori, aumenta la tossicità dell'organismo ed abolisce (anche totalmente) la reattività immunitaria del soggetto.

Abbiamo quindi il dovere di offrire al paziente affetto da tumore una chemioterapia gentile, rispettosa dell'omeostasi immunitaria, con funzione di controllo a lungo termine della malattia più che con intento di eradicazione, cosa in pratica nella maggior parte dei casi impossibile ma che può illudere con remissioni solo transitorie.

LA LOGICA INDUSTRIALE APPLICATA ALLA MEDICINA

Non vi è dubbio che oggi la terapia dei tumori debba essere considerata uno dei problemi tra i più difficili della medicina moderna. L'utilizzo sistematico della chemioterapia negli ultimi cinquant'anni non ha dato i risultati sperati.

Recentemente sono state proposte numerose sostanze con supposta o possibile attività anti-neoplastica. Alcune sperimentazioni inducono all'ottimismo, tuttavia resta da considerare l'influenza massiccia, via via sempre più opprimente, esercitata dall'industria nei confronti dello sviluppo di tutta la medicina, ma soprattutto dell'oncologia.

Abbiamo tutti presente come la terapia dell'AIDS sia stata in tutti questi anni gestita come un grande business con costi sempre crescenti, impiego a tappeto di sostanze appena testate, riutilizzo di sostanze come l'AZT o la Talidomide, molecole già utilizzate in passato e poi accantonate per inefficacia o tossicità. Tutto il mercato dei farmaci che ruota intorno all'AIDS è un boccone ghiotto per l'apparato industriale e commerciale farmaceutico, rivolto in maniera praticamente esclusiva al mercato ricco dei Paesi occidentali. Tutta la politica terapeutica e anche diagnostica relativa all'AIDS è stata orientata, infatti, a un mercato remunerativo con scarsa o scarsissima considerazione per i problemi sanitari veri e propri che riguardano sia il mondo occidentale che i Paesi poveri.

Lo stesso vale per i farmaci e le sostanze proposte in oncologia.

Volutamente sono state accantonate le molecole a basso costo, sono state completamente trascurate anche dalle autorità sanitarie alcune sostanze promettenti che però non potevano avere una contropartita di un mercato remunerativo e lo sviluppo dell'oncologia è stato pesantemente condizionato dall'esigenza delle industrie di utilizzare farmaci sempre più costosi. E' sotto gli occhi di tutti come l'adozione di schemi terapeutici intensivi, come ad esempio la chemioterapia massimale con autotrapianto, non abbia portato vantaggi sostanziali dal punto di vista terapeutico, consentendo però all'industria farmaceutica di proporre schemi molto costosi e che frequentemente rendono necessario, per la gestione degli effetti collaterali, l'utilizzo concomitante di farmaci ancora più costosi, come gli antibiotici di ultima generazione o i fattori di crescita midollare. Questo ha portato ad un lievitare incredibile dei costi di ogni singolo trattamento senza il corrispettivo adeguato di un allungamento della sopravvivenza e con un impatto negativo, tutt'altro che trascurabile, sulla qualità di vita del paziente oncologico.

In tutto il mondo, e nel nostro Paese in particolare, la ricerca oncologica è direttamente o indirettamente finanziata dall'industria farmaceutica, con la conseguenza che le scelte di orientamento diventano scelte orientate dal mercato e non orientate sul problema sanitario o sul problema del paziente. Le autorità sanitarie governative o paragonative e gli organi istituzionali si sono automaticamente ridotti i ruoli e gli spazi a disposizione, rinunciando in sostanza alla loro funzione di indirizzo e di controllo, salvo poi, in presenza di una spesa che lievita in maniera costante, instaurare politiche di taglio dei costi, orientate più sul contenimento indiscriminato della spesa che sulla valutazione critica dell'efficacia del metodo.

Quando noi trattiamo con uno schema radio-chemioterapico aggressivo un paziente affetto da neoplasia polmonare con delle prospettive di vita molto limitate abbiamo un notevole incremento dei costi assolutamente non controbilanciato da un beneficio in termini di sopravvivenza. Protocolli di cura, contrabbandati come protocolli di ricerca, vengono praticati in maniera sistematica anche quando hanno dimostrato la loro inefficacia e schemi analoghi vengono riproposti in decine o centinaia di ospedali senza che vi sia un adeguato monitoraggio dei risultati ottenuti.

La spesa sanitaria è aumentata a dismisura e tende ad aumentare ulteriormente per numerosi fattori. C'è una lievitazione, che chiamerei fisiologica, legata all'inflazione. A questo aumento di base bisogna aggiungere però anche l'aumento legato all'immissione sul mercato di nuove molecole, sempre molto più costose delle molecole utilizzate in precedenza, spesso con una resa terapeutica aggiuntiva assolutamente irrilevante.

L'invecchiamento della popolazione con un'incidenza maggiore di neoplasie dell'età avanzata, le nuove tecnologie sia in campo diagnostico che terapeutico, costituiscono altrettanti fattori di ulteriore incremento della spesa sanitaria. I miglioramenti terapeutici, che per ora sono limitati, ma che potrebbero in futuro diventare più consistenti, inducendo un prolungamento della sopravvivenza, hanno come necessaria conseguenza un aumento delle esigenze diagnostiche, di follow-up e di terapia, con un ulteriore aumento dei costi.

E' quindi evidente che la politica sanitaria attuale è assolutamente deficitaria ed un controllo della programmazione in campo oncologico deve necessariamente prevedere una valutazione dell'impatto che ogni terapia ha sia sulla sopravvivenza del malato che sulle sue condizioni di vita oltre, naturalmente, a una valutazione delle ricadute economiche dell'immissione sul mercato di nuovi preparati.

Consapevoli di queste problematiche, ormai da molti anni ci siamo indirizzati all'impiego preferenziale di terapie biologiche con l'obiettivo di ottenere, per quanto possibile, un prolungamento di sopravvivenza e comunque di tentare di salvaguardare condizioni di vita il più possibile dignitose.

Oggi, allo stato attuale delle nostre conoscenze, una terapia biologica *dolce* dei tumori è possibile con un impatto sulla speranza di vita non inferiore a quello ottenibile con approcci terapeutici convenzionali e con un impatto socio-economico e sulla qualità di vita del malato sicuramente migliore. Una serena valutazione dei risultati ottenuti ci induce a pensare che la strada sinora percorsa abbia una propria intrinseca giustificazione.

Radioterapia e chemioterapia hanno una loro logica e un ruolo innegabile in alcune, ma non in tutte le patologie tumorali. Quando chemioterapia e radioterapia consentono di ottenere un risultato apprezzabile devono essere proposte ed utilizzate senza esitazione; quando il risultato ottenuto è scarso o inesistente il loro ruolo dovrebbe essere rivisto e il loro impiego ridimensionato a favore di terapie meno aggressive con le quali peraltro, in molti casi, possono anche essere associate.

Sono stati ripetutamente segnalati incidenti, intossicazioni, gravi effetti collaterali, in alcuni casi decessi, in soggetti sottoposti a "sperimentazione clinica" anche volontaria. Le ripetute segnalazioni negli USA e in Gran Bretagna hanno riportato alla ribalta il problema. E' noto, perché diffuso attraverso i mezzi di informazione, come alcuni farmaci di grande successo commerciale, come ad esempio il Viagra o le statine, hanno indotto complicanze anche fatali nei soggetti utilizzatori e gli inconvenienti si erano verificati anche durante la sperimentazione effettuata pre-marketing. Nonostante questo, le sostanze sono state messe, comunque, in commercio, con dirigenti delle industrie farmaceutiche a conoscenza del problema ma omertosi pur di consentire la commercializzazione del prodotto e il guadagno che ne deriva.

Questi sono fenomeni che certamente si ripeteranno in futuro e per i quali è necessaria una sorveglianza più accurata. Soprattutto sarebbe utile un minore coinvolgimento di rappresentanti e consulenti dell'industria nelle decisioni relative alla strategie terapeutiche e di ricerca.

CONCLUSIONI

Alla luce delle nostre esperienze, ci sembra opportuno focalizzare l'attenzione su alcuni concetti importanti dal punto di vista del trattamento del malato tumorale.

La strategia terapeutica nel caso di tumore si deve definire come una programmazione di interventi e manovre per l'attuazione dei trattamenti razionalmente combinati, in vista di ottenere o la guarigione o una prolungata remissione di malattia.

Due nozioni ci sembrano basilari per un moderno concetto di strategia terapeutica: quello di malattia residua, minima, che può essere, come di frequente avviene, causa di recidiva dopo il trattamento, e quella dell'esistenza, nel caso di tumore localizzato, di forme a sviluppo cronico e forme a sviluppo acuto. Per semplici che siano, queste nozioni sono recenti e, in ogni caso, lo è la loro applicazione nella pratica medica, tanto che non sono ancora applicate da tutti i medici che operano in campo oncologico: Molte pazienti affette da cancro acuto della mammella subiscono ancora, come primo trattamento, un'exeresi chirurgica per il solo fatto di essere state indirizzate a un chirurgo, quando le loro cellule tumorali sono già, a causa dello sviluppo acuto della malattia, disseminate in tutto l'organismo.

Il solo trattamento che offra speranze di guarigione, è la combinazione sequenziale di chemioterapia, immunoterapia ed ipertermia con, solo in seconda istanza, la chirurgia come coadiuvante ed, eventualmente, con una terapia supplementare con antagonisti di ormoni o di fattori di crescita quali gli analoghi della somatostatina. Vi sono casi di pazienti affetti da linfoma, diagnosticato a livello di un distretto linfonodale superficiale, che hanno subito trattamento radiante come prima, se non unica terapia, perché sono stati inviati ad un radioterapista. In tali pazienti un'attenta valutazione diagnostica sistemica, che consente di mettere in evidenza la presenza di lesioni profonde, avrebbe indicato come primo trattamento la chemioterapia. Da queste brevi considerazioni risulta evidente la necessità di organizzare la metodologia clinica come specialità multidisciplinare, così che le decisioni possano essere prese da un comitato di medici comprendente l'internista oncologo, il chirurgo, il radioterapista.

Nel caso della malattia percettibile, l'incertezza riguarda soltanto se vi è validità di un intervento chirurgico, con un'exeresi limitata la tumore, ma insufficiente ad arginare la dispersione delle cellule maligne, oppure una chemioterapia o una radioterapia in combinazione. Conviene qui considerare uno dei difetti della radioterapia, senza dubbio dipendente da carattere continuo della sua applicazione. Infatti, praticata

secondo il metodo classico, anche localmente, su una parte sia pure limitata del corpo e non comprendente la regione timica né un volume linfonodale notevole, essa induce una linfopenia importante e talvolta irreversibile. La terapia non induce linfopenia invece se praticata in maniera intermittente, in combinazione con una chemioterapia discontinua e con il supporto del trattamento ipertermico. Ricordiamo a questo punto che recenti dati tendono a dimostrare come riducendo i dosaggi della radioterapia ed incrementando il numero delle sedute di ipertermia si possano ottenere risultati statisticamente significativi per quanto riguarda la sopravvivenza del paziente che, in tali casi, risulta aumentata. La radioterapia massimale classica più ipertermia consente invece una migliore risposta terapeutica con un maggior numero di remissioni completa e di remissioni parziali, senza tuttavia incidere statisticamente sulla sopravvivenza. Questo potrebbe voler dire che radioterapia a dosi ridotte e ipertermia combinate possono aumentare la durata della vita, conservando una qualità di vita accettabile per lunghi periodi di tempo. Ciò starebbe inoltre ad indicare che il punto cruciale dell'applicazione dell'ipertermia è uno stimolo delle difese immunitarie, che possono consentire, a lungo termine, il controllo di una malattia che la radioterapia non riesce ad eradicare completamente.

E' statisticamente dimostrato che la radioterapia non solo non migliora ma, in molti casi, addirittura compromette il risultato di un trattamento chirurgico o chirurgico e chemioterapico come nel caso del carcinoma ovarico. Tale effetto può essere posto in relazione all'immunodepressione causata dalle radiazioni. L'ipertermia sembra in grado di compensare questa immunodepressione. Nel caso invece di malattia impercettibile e cellule residue o probabilmente residue ad un trattamento precedente, bisogna considerare opzioni diverse:

- La chirurgia e la radioterapia dovevano essere considerati come trattamenti coadiuvanti locali, per esempio in casi come il carcinoma ovarico non operabile radicalmente, perché troppo esteso, come frequentemente avviene. Se la chemioterapia determina la regressione completa, un *second look* chirurgico consente l'asportazione di alcuni linfonodi ancora interessati da metastasi. E' questo quello che si definisce un intervento coadiuvante. Anche in questo caso l'associazione di ipertermia, in combinazione con la chirurgia e con la chemioterapia applicata prima e dopo l'intervento chirurgico consente di potenziare i risultati ottenuti.
- L'immunoterapia adottata a completamento di radio e chemioterapia intensiva è una pratica terapeutica che consente di ottenere risultati statisticamente significativi, ancora più interessanti di quanto le basi sperimentali lasciassero prevedere. Nel trattamento dei tumori ematologici

l'immunoterapia consente un prolungamento della sopravvivenza e un allungamento del periodo libero da malattia. Anche nel trattamento dei tumori solidi l'ipertermia agisce da agente favorente o facilitante il recupero immunitario che consente di ottenere risultati terapeutici migliori e un migliore consolidamento a distanza.

- L'immunoterapia attiva e *in vivo*, con associazione a chemioterapia a dosi convenzionali e ormonoterapia: In questi casi l'immunoterapia attiva diretta è costituita da un'attivazione in vivo dei linfociti, essenzialmente T, e dei macrofagi grazie all'impiego di derivati batterici ed immunomodulatori. Se si confrontano i risultati della chemioterapia associata ad immunoterapia con quelli della sola chemioterapia si constata che la percentuale di soggetti viventi o in remissione è generalmente più elevata nel primo gruppo di pazienti. Si può quindi affermare che l'immunoterapia attiva è efficace, in molti casi più efficace della chemioterapia, e ancora più efficace può risultare la loro combinazione purchè di abbia cura di utilizzare citostatici non spiccatamente immunodepressivi e a dosaggi accettabili. In questo caso l'ipertermia può facilitare l'attività degli immunoterapici e contribuire a diminuire le dosi dei chemioterapici, consentendo quindi di ridurre immunodepressione secondaria ed effetti collaterali.

Per quanto riguarda i trattamenti con finalità preventiva si deve introdurre la nozione di terapia preventiva in condizioni a rischio per neoplasia, in relazione a condizioni di immunodepressione, all'età, alla familiarità, all'esposizione ambientale e/o lavorativa a sostanze cancerogene. Analogamente un trattamento preventivo è ipotizzabile nelle displasie, per esempio nei casi di condiloma del collo uterino associati a Papilloma virus. Va da sé che devono essere considerati essenziali trattamenti antivirali nel caso di infezioni da virus dell'epatite B o C che possono provocare, in percentuali abbastanza alte, un cancro del fegato. Le indicazioni terapeutiche sono più delicate nel caso della prevenzione del tumore alla mammella e nel trattamento delle displasie mammarie. Gli anti-estrogeni sono indicati e possono dare risultati notevoli nel caso le cellule displastiche esprimano il recettore per gli estrogeni, mentre per le cellule che esprimano recettori per i fattori di crescita vi è indicazione al trattamento con analoghi della Somatostatina. Per quanto riguarda in particolare l'ipertermia possiamo affermare che questa pratica terapeutica, fino ad oggi scarsamente utilizzata, ha consentito di ottenere risultati significativi in un notevole numero di situazioni cliniche. Studi randomizzati eseguiti in tutto il mondo (Europa, Giappone, Stati Uniti) hanno consentito di

evidenziare come, in diciotto su ventuno studi controllati, si sia ottenuto un miglioramento della risposta terapeutica e, soprattutto, della sopravvivenza, in tutti i tumori trattati. In particolare l'ottimo lavoro svolto dal gruppo di ricerca dell'Ospedale di Rotterdam, guidato da Jacoba Van Der Zee, ha avuto come risultato il riconoscimento dell'ipertermia, utilizzata in combinazione con la radioterapia, in tre precise situazioni cliniche:

- Le recidive di tumore alla mammella locali, in aree già irradiate, dove una radioterapia classica non è più proponibile e dove, invece, una radioterapia minimale più ipertermia consente di ottenere il 73% di controllo locale.
- Nel melanoma, dove l'utilizzo dell'ipertermia, in combinazione con la radioterapia, ha portato ad ottenere un 62% di risposte, nettamente superiore al 35% ottenuto in precedenza con la sola radioterapia, e un miglioramento della percentuale di controllo locale della malattia a due anni.
- Nel tumore della cervice uterina, dove si è ottenuto un beneficio del controllo locale, dopo tre anni, della sopravvivenza globale con l'utilizzo congiunto di radioterapia ed ipertermia.

Per quanto riguarda i tumori del retto con ripresa locale di malattia e il mesotelioma pleurico è stato dimostrato come l'ipertermia aggiunga un 20% circa di risposta clinica quando utilizzata in associazione alla radioterapia. Appare quindi evidente come l'ipertermia terapeutica sia un valido apporto al bagaglio medico dell'oncologo clinico e al bagaglio terapeutico del radioterapista. In quasi tutti gli studi effettuati l'ipertermia ha aggiunto percentuali di risposta terapeutica agli schemi preesistenti, migliorato la qualità di vita e di sopravvivenza dei pazienti neoplastici, consentito una riduzione delle dosi di chemio e/o radioterapia. L'esperienza di questi ultimi anni ci porta a considerare estremamente importante l'utilizzo coordinato di pratiche non tossiche come ipertermia, immunostimolazione, chemioterapia e radioterapia a basso dosaggio. Particolarmente vantaggioso è apparso il loro impiego nel trattamento pre-chirurgico (neo-adiuvante) di molte patologie neoplastiche. Gli effetti collaterali sono minimi e in mani esperte quasi inesistenti; le combinazioni possibili con chemio-, radio-, ormono- ed immunoterapia numerose. Con i dati oggi a disposizione possiamo affermare che una terapia biologica non aggressiva dei tumori è possibile, che è possibile ottenere risultati anche in fase avanzata di malattia, usualmente non responsiva alle terapie convenzionali e che l'ipertermia, in associazione all'immunoterapia, ha già consentito di ottenere risultati in situazioni altrimenti non trattabili.