



THERAPEUTICS

C. Santi, C. Mor,
A. Baroli, R. Coerezza

MICROIMMUNOTERAPIA ASPECIFICA E ASCORBATO DI POTASSIO

RISULTATO DI UN TRATTAMENTO COMPLEMENTARE IN PAZIENTI CON METASTASI EPATICHE

*ASPECIFIC MICROIMMUNOTHERAPY AND K⁺ ASCORBATE
RESULTS OF A COMPLEMENTARY THERAPY IN PATIENTS WITH LIVER METASTASES*

Riassunto

È stata condotta un'osservazione clinica su 37 pazienti affetti da metastasi epatiche da tumori di varie sedi primitive, al fine di valutare l'efficacia di una terapia complementare costituita dalla somministrazione orale di ascorbato di potassio alla dose di 0,5 gr per 2/die e di un pool di citochine preparate secondo la procedura omeopatica della diluizione e succussione (microimmunoterapia). Sono stati arruolati 37 pazienti: 5 hanno rifiutato i criteri di scelta random e la chemioterapia e sono, quindi, stati sottoposti alla sola terapia complementare; la sopravvivenza a un anno è stata del 33.3%. I rimanenti 32 pazienti sono stati inclusi in due gruppi random. Il primo (17 pazienti) è stato sottoposto al protocollo chemioterapico standard: la sopravvivenza a un anno è stata del 35.3%. Il secondo gruppo (15 pazienti) ha ricevuto un trattamento misto (chemio + MIT + ascorbato di K⁺): la sopravvivenza a un anno è stata del 62.8%.

Parole chiave

METASTASI EPATICHE, MICROIMMUNOTERAPIA, ASCORBATO DI POTASSIO, TERAPIE COMPLEMENTARI

Summary: A clinical trial was carried out on 37 patients suffering from hepatic metastases due to primary tumours of different site. The aim of this study was the evaluation of the efficacy of a complementary therapy consisting in the administration of potassium ascorbate at a dose of 0.5 g twice a day combined with a pool of cytokines (microimmunotherapy - MIT). 37 patients were enrolled: 5 of them refused random choice and chemotherapy, therefore they underwent only complementary therapy and their survival rate after one year of treatment was 33.3%. The remaining 32 patients were randomly divided into 2 groups. The first group (17 patients) which followed the conventional chemotherapeutic protocol showed a survival rate of 35.3% after a one-year treatment. In the second group (15 patients), underwent a combined treatment (chemotherapy + MIT + potassium ascorbate), the survival rate after a one-year therapy was 62.8%.

Key words: HEPATIC METASTASES, MICROIMMUNOTHERAPY, POTASSIUM ASCORBATE, COMPLEMENTARY THERAPY

L'eziopatogenesi dei tumori maligni non è legata, generalmente, ad una sola causa, esogena od endogena, ma a plurime modificazioni dei geni, dell'omeostasi, del sistema immunitario e dello stato psicofisico del paziente. Le alterazioni di singoli fattori e delle correlazioni tra di essi rappresentano un sistema complesso, solo in parte attualmente conosciuto: ciò rende molto difficile il tentativo di modificare sostanzialmente la risposta immunitaria per provocare il rigetto del tumore da parte dell'organismo, anche se qualche risultato si è recentemente conseguito, soprattutto nella terapia dei melanomi. Il formarsi delle metastasi è legato sia alla struttura ed all'invasività del tumore primitivo che al rapporto ospite-tumore. In particolare, la risposta immunitaria, sia specifica che aspecifica, sia locale che sistemica, appare attualmente molto più complessa di quanto un tempo si pensasse.

Anche nella nostra casistica clinica abbiamo constatato come nella maggior parte dei malati affetti da tumori in fase avanzata si riscontrino alterazioni nel-

le sottopopolazioni linfocitarie di diverso tipo da un paziente all'altro.

La teoria della complessità e del caos (anche se enunciata nella prima metà del Novecento) ha tardato ad affermarsi in campo medico, poiché il ragionamento clinico tende alla schematizzazione ed è riduzionistico. Inoltre, solo recentemente, con l'avvento dell'informatica, è stato possibile iniziare lo studio con modelli matematici dei rapporti fisiopatologici. La complessità dei fenomeni biologici rende, allo stato attuale, praticamente impossibile stabilire per i pazienti portatori di metastasi multiple una linea terapeutica che possa garantire la guarigione.

La chemioterapia, generalmente, produce, in una limitata percentuale di casi, regressioni parziali e transitorie.

Appare, pertanto, indispensabile cercare di migliorare la qualità della vita e la sopravvivenza di questi malati non solo con le terapie di supporto, ma anche con specifiche terapie complementari ad azione antitumorale ed immunomodulante.

Da molti anni ci occupiamo di terapia complementare in pazienti oncologici utilizzando varie sostanze (BCG, ascorbato di potassio, chinoni, retinolo, melatonina, UK 101, estratti embrionari, ciclofosfamide a piccole dosi, ormoni, microimmunoterapia). Abbiamo ottenuto i migliori risultati clinici con la **microimmunoterapia** (1,2,3).

Nella presente nota riferiamo i risultati sulla sopravvivenza osservati in un gruppo di 20 pazienti affetti da metastasi epatiche, trattati con **ascorbato di potassio e microimmunoterapia**.

MATERIALI E METODI

La casistica comprende 37 pazienti, 22 di sesso femminile e 15 di sesso maschile, di età compresa tra i 39 ed i 72 anni (media: $56,1 \pm 10,4$) (TAB. 1).

16 pazienti presentavano apparentemente solo metastasi epatiche, 21 metastasi multiorgano.

5 pazienti (gruppo A) hanno rifiutato la randomizzazione e non hanno accettato il trattamento chemioterapico consigliato; per motivi personali hanno richiesto di essere trattati **solo** con il protocollo complementare.

I rimanenti 32 pazienti sono stati reclutati con criterio "random": 17 (gruppo B) sono stati sottoposti solamente al trattamento chemioterapico e 15 (gruppo C) sono stati sottoposti a chemioterapia associata a terapia complementare.

Questa era costituita da:

A. 1 capsula contenente un *pool* di citochine (IL-1,2,4,6,7, IFN α e γ , TNF α , Molgramosthine) preparate secondo la procedura omeopatica della diluizione e succussione (Microimmunoterapia), in concentrazione da 1.10^{-4} a 1.10^{-9} mcgr, conosciuto come MIT (immunoterapia a dosi perifisiologiche)*

B. 2 compresse/die di ascorbato di potassio (acido ascorbico g 0,15 e di potassio bicarbonato g 0,30). Ad intervalli regolari (da uno a tre mesi) i pazienti sono stati visitati ed è stato valutato l'andamento clinico e la qualità della vita.

La sopravvivenza è stata calcolata sec. il metodo di Kaplan- Meier.

* 2LC1-Labolife

RISULTATI

La sopravvivenza ad un anno (TAB. 2, 3) è stata del **33,3%** nel **gruppo A**, del **35,3%** nel **gruppo B** e del **62,8%** nel **gruppo C**.

Nei pazienti del gruppo B (solo chemioterapia) abbiamo osservato tossicità di grado 2 che ha indotto la sospensione del trattamento in 2 pazienti, ed effetti collaterali minori (tossicità 1 - 2) in 10 pazienti.

In nessun paziente del gruppo C sono stati rilevati *side effects* negativi di grado elevato. Sono stati osservati in 4 pazienti di questo gruppo sintomi minori (gastrointestinali) dominabili con blandi sintomatici.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il rationale di scelta delle sostanze da noi utilizzate è il seguente:

A. Microimmunoterapia (o MIT a dosi infinitesimali o perifisiologiche). Il sistema immunitario utilizza normalmente concentrazioni particolarmente basse di citochine (tra 10^{-6} e 10^{-15} M). Jenner e Marichal hanno messo a punto un trattamento con sostanze immunomodulanti (interleuchine, interferoni, TGF, TNF, Molgramosthine) a dosi perifisiologiche, somministrate per via perlinguale con trattamento sequenziale. La somministrazione per via perlinguale provoca un rapido assorbimento del farmaco ed evita l'effetto del primo passaggio epatico. Le dosi perifisiologiche non hanno lo scopo di saturare i recettori finali, ma quello di introdurre un segnale trasmettendo l'informazione ai linfociti dell'anello di Waldayer, che, a loro volta, lo trasmetterebbero a tutto il sistema immunitario, stimolando una risposta immunitaria aspecifica. Il trattamento sequenziale permette di suddividere i vari componenti in dieci diverse formulazioni allo scopo di evitare che la somministrazione contemporanea di **tutti i principi attivi** possa causare una interazione inibitoria.

B. Ascorbato di Potassio. La terapia dei tumori maligni con alte dosi di vitamina C, che possiede proprietà antiossidanti (Pauling e Cameron), ha fornito risultati contraddittori. La sostituzione della vitamina C con il sale ascorbato di potassio ha permesso di diminuire il dosaggio terapeutico da 10 g/die di vitamina C a 900 mg di ascorbato di potassio, con maggiore *compliance* da parte dei pazienti.

I risultati da noi ottenuti appaiono interessanti ed incoraggianti.

Per l'eterogeneità della casistica (sede e forma del tumore primitivo), non è sta-

TAB. 1

Sede del tumore primitivo	Solo trattamento complementare GRUPPO A	Solo chemioterapia GRUPPO B	Trattamento complementare + chemioterapia GRUPPO C	Totale
Polmone	0	0	1	1
Mammella	0	3	7	10
Colon-retto	1	6	3	10
Pancreas	0	4	1	5
Rene	2	1	0	3
Stomaco	1	2	0	3
Utero	0	0	2	2
Parotide	0	0	1	1
Colecisti	0	1	0	1
Sede ignota	1	0	0	1
Totale	5	17	15	37

TAB. 2

Sopravvivenza dalla comparsa clinica delle metastasi epatiche.

	Nome	Sesso	Età	Sede del tumore primitivo	Metastasi	Trattamento	Sopravvivenza
1	B.A.	m	60	ignota	Hep Pol Lin	A	deceduto a 8 mesi
2	C.A.	m	60	rene	Hep	A	vivente a 3 mesi
3	C.M.	m	47	colon	Hep	A	deceduto a 22 mesi
4	R.G.	m	40	rene	Hep Pol Cer	A	vivente a 5 mesi
5	V.A.	f	72	stomaco	Hep Om	A	deceduta a 12 mesi
6	B.G.	m	68	pancreas	Hep	B	deceduto a 6 mesi
7	D.C.D.	m	53	colon	Hep	B	deceduto a 6 mesi
8	D.B.I.	f	64	pancreas	Hep	B	deceduta a 8 mesi
9	F.G.	m	68	stomaco	Hep	B	deceduto a 3 mesi
10	G.E.	f	61	colon	Hep	B	deceduta a 14 mesi
11	C.R.	f	39	mammella	Hep Lin	B	deceduta a 11 mesi
12	M.P.	m	54	pancreas + vescica	Hep	B	deceduto a 17 mesi
13	M.V.	f	51	colecisti	Hep Lin Car	B	deceduta a 17 mesi
14	M.F.	m	61	colon	Hep Lin Rec	B	deceduto a 12 mesi
15	O.E.	m	40	colon	Hep Car	B	deceduto a 3 mesi
16	R.M.	f	70	stomaco	Hep	B	deceduta a 9 mesi
17	R.R.	f	65	mammella	Hep Oss Rec	B	deceduta a 29 mesi
18	S.R.	f	70	mammella	Hep Om	B	vivente a 24 mesi
19	S.L.	f	67	colon	Hep Lin	B	deceduta a 8 mesi
20	V.C.	m	50	rene	Hep Pol Oss	B	deceduto a 6 mesi
21	Z.R.	m	52	pancreas	Hep	B	deceduto a 4 mesi
22	Z.A.	f	68	colon	Hep	B	vivente a 16 mesi
23	B.R.M.	f	45	polmone	Hep Cer Sur Lin	C	vivente a 8 mesi
24	B.A.	m	61	colon	Hep	C	deceduto a 5 mesi
25	C.A.M.	f	63	utero + ovaio	Hep	C	vivente a 37 mesi
26	C.S.	f	57	mammella	Hep	C	deceduta a 39 mesi
27	F.L.	f	45	utero	Hep Pol Oss	C	deceduta a 12 mesi
28	G.A.	m	62	colon	Hep	C	vivente a 29 mesi
29	I.A.	f	45	colon	Hep Ov	C	vivente a 13 mesi
30	L.M.A.	f	39	pancreas	Hep	C	vivente a 2 mesi
31	M.M.C.	f	44	mammella	Hep Lin	C	deceduta a 3 mesi
32	P.C.	f	65	mammella	Hep Lin Ut St	C	vivente a 12 mesi
33	R.M.	f	58	mammella	Hep Pol	C	vivente a 24 mesi
34	R.U.	m	67	parotide	Hep Pol Cer	C	deceduto a 3 mesi
35	S.R.	f	41	mammella	Hep Pol	C	vivente a 34 mesi
36	T.M.A.	f	45	mammella	Hep Ut	C	vivente a 70 mesi
37	U.M.F.	f	60	mammella	Hep Pol Oss Mam Lin	C	deceduta a 12 mesi

Legenda:**METASTASI**

Cer	⇒	cerebrali
Hep	⇒	epatiche
Lin	⇒	linfonodali
Mam	⇒	mammarie
Om	⇒	omentali
Oss	⇒	ossee
Ov	⇒	ovariche
Pol	⇒	polmonari
St	⇒	gastriche
Sur	⇒	surrenali
Ut	⇒	uterine
Car	⇒	carcinosi
Rec	⇒	recidiva

TRATTAMENTI

A	⇒	solo trattamento complementare
B	⇒	solo chemioterapia
C	⇒	chemioterapia + trattamento complementare

to possibile ottenere dati statistici significativi (assenza di gruppi omogenei); non possiamo trarre conclusioni certe: **tuttavia i risultati appaiono nettamente migliori di quelli da noi osservati in precedenza con altri trattamenti e di quelli riportati in Letteratura.**

In particolare, per quanto riguarda le metastasi epatiche da carcinomi coloretali, la risposta alla chemioterapia avviene nel **20 – 30% dei casi**,

mentre la sopravvivenza globale è di 11 – 12 mesi. Dei 4 pazienti della nostra casistica 1 solo è deceduto a 5 mesi dalla comparsa delle metastasi, mentre gli altri 3 sono viventi a 13, 22 e 29 mesi.

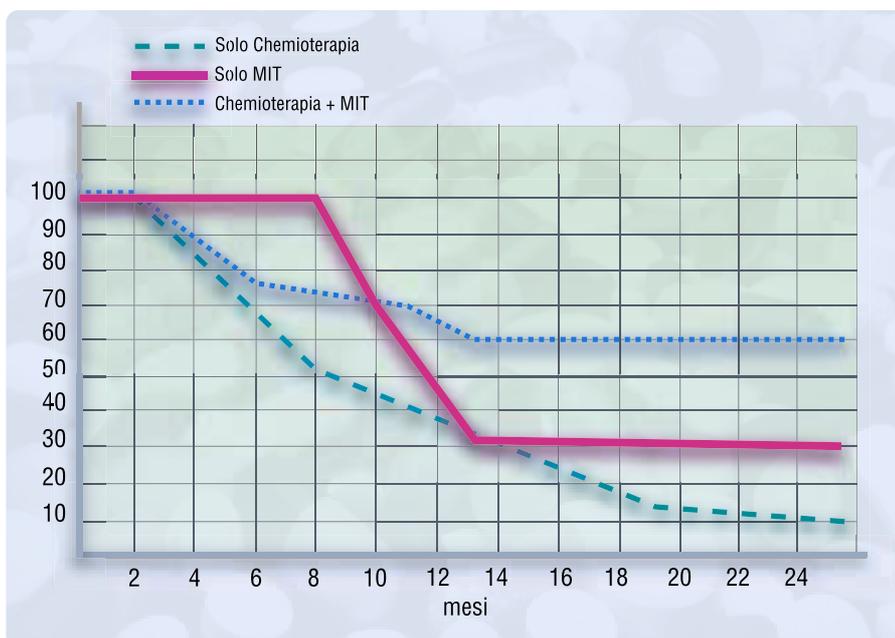
La sopravvivenza quasi doppia ad un anno nei pazienti trattati anche con chemioterapia, rispetto a quelli trattati con la sola terapia complementare, probabilmente è legata a due diversi fattori:

da una parte, le peggiori condizioni dei pazienti non sottoposti a chemioterapia e, dall'altra, al favorevole effetto dell'associazione che avevamo già notato, con altri immunomodulanti.

La microimmunoterapia viene da alcuni considerata Medicina Complementare Omeopatica: se, da un lato, si avvale nella preparazione del farmaco di diluizioni e succussioni omeopatiche, dall'altro vengono sommini-

TAB. 3

Curva di sopravvivenza dalla comparsa clinica delle metastasi epatiche (sec. Kaplan Meier).



strati ai pazienti principi attivi a basso dosaggio scelti con criteri farmacoterapici.

Riteniamo che i risultati da noi sinora ottenuti meritino un'attenta analisi e ricerca, che ci ripromettiamo di condurre in collaborazione con altri Centri, onde valutare scientificamente la validità della terapia complementare da noi proposta nella cura dei pazienti con tumori in fase avanzata e/o metastatica. ■

Letteratura

- Mor C., Sforza M. – Recherches sur la métastatisation par voie hématogène. Bull. Acad. Suisse Sc. Med., **1964**, 20, 141-142.
- Mor C., Gariboldi A., Concas Benevelli D., Di Mattia D., Gajani M.R., Gilardoni E., Liverani A., Mancini S., Santi C., Bartorelli A. – On the compassionate use of UK101 in metastatic cancer. J. Tumor Marker Oncology, **1997**, 12, 29-37.
- Santi C., Gariboldi A., Mor C. – Risultati preliminari di un trattamento complementare con immunoterapia a dosi periferisologiche, chinoni e ascorbato di potassio (IDI, CH, AK) in pazienti affetti da tumori maligni in fase avanzata. La Medicina Biologica, **1999**, 17 (3), 5-9.
- Jenaer M., Marichal B., Van Wassenhoven P., Vandebroucke P., Hervieux L. – Traité d'immunothérapie a doses infinitesimales. Roger Jollois Editeur, Limoges, **1994**.
- Valsè Pantellini G.F. – Breve cenno sulla genesi dei tumori e sopra una eventuale terapia dei

medesimi con sali di potassio e in particolare ascorbato di potassio. Rivista di Patologia e Clinica, **1970**, 26-30.

Su argomenti di oncologia, di particolare interesse, sono stati pubblicati sulla rivista La Medicina Biologica (già Rivista Italiana di Omotossicologia), oltre a quello già indicato in Letteratura (3), in ordine cronologico:

- TARRO G. - Problemi immunologici in cancerologia. Riv. It. di Omotossicologia, **1991**, 3, pagg. 6-8.
- HORNING J., GRIEBEL S. - Studi clinici su terapie tumorali non convenzionali. Riv. It. di Omotossicologia **1991**, 3, pagg. 37-40.
- BIAVA P.M., CARLUCCIO A. - Terapia biologica antineoplastica basata sull'attività regolatrice del differenziamento embrionale. La Med. Biol. **1995**, 1, pagg.25-32.
- BIAVA P.M. et Al. - Risultati preliminari del trattamento con estratti embrionali su vari tipi di tumore dell'uomo. La Med. Biol., **1996**, Suppl. al N° 2, pagg. 19-22.
- BIAVA P.M., CARLUCCIO A. - Attivazione dell'antioncogene p53 su differenti tipi di cellule tumorali in vitro a seguito del trattamento con estratti embrionali purificati in diversi stadi di differenziamento cellulare. La Med. Biol., **1997**, Suppl. al N° 2, pagg. 10-13.
- KOLDEHOFF M. - Regolazione e funzionamento del ciclo cellulare nei casi di proliferazione neoplastica. La Med. Biol., **1998**, 3, pagg. 15-21.
- DI BELLA L., DI BELLA G. - Il metodo Di Bella nelle patologie linfatiche. La Med. Biol., **1998**, 4, pagg. 41-45.



Per il reperimento degli articoli, consultare il CD-ROM La Medicina Biologica - Raccolta 1983-1999. Guna Ed., **2000**.



Per riferimento bibliografico:

SANTI C., MOR C., BAROLI A., COEREZZA R. - Micro immunoterapia aspecifica e ascorbato di potassio. Risultato di un trattamento complementare in pazienti con metastasi epatiche. La Med. Biol., Gennaio-Marzo **2002**; 11-14.

Indirizzo degli Autori (primo):

Dott. Cesare Santi

– Specialista in Angiologia e Chirurgia Vascolare.

Via Teodosio 25 - 20131 Milano

Tel. e fax 02.70635590

e-mail: cesaresanti@libero.it

Prof. Carlo Mor

– Libero Docente in Clinica Chirurgica e in Oncologia Sperimentale.

Dott. Alberto Baroli

– Specialista in Medicina Interna e Medicina Nucleare.

Dott.ssa Rosy Coerezza

– Medico Chirurgo.