



ISTITUTO NAZIONALE
PER LO STUDIO
E LA CURA DEI TUMORI

Medicine complementari in oncologia: quale stato dell'arte?

Venerdì 22 aprile 2005

*Responsabile Scientifico
Dr. Alberto Laffranchi*

Con il patrocinio di:



Regione Lombardia
Sanità



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO
Centro di Ricerche in Bioclimatologia Medica
Biotecnologie – Medicine Naturali
Direttore: Prof. Umberto Solimene



O.M.S.



AIMaC
INFORMA PER AIUTARE
A VIVERE CON IL CANCRO

Programma

8.00/8.30 *Registrazione dei partecipanti.*

8.30/8.55 *M. Galassi. Il fenomeno Medicine Non Convenzionali dai dati della letteratura internazionale e nazionale.*

8.55/9.05 *L. Ascani. L'incidenza delle Medicine Non Convenzionali nei malati oncologici dell'INT. Risultati di un'intervista ad oltre 900 pazienti in trattamento chemioterapico non inseriti in protocolli di ricerca.*

9.05/9.15 *Dibattito sul fenomeno delle medicine complementari*

9.15/10.10 *A. Sannia. Interazioni tra droghe vegetali e farmaci di sintesi*

10.10/11.05 *G. Kienle. La medicina antroposofica e le sue applicazioni in oncologia. Revisione critica degli studi preclinici sui preparati di Viscum album*

11.05/11.15 *Confronto sulla fitoterapia*

11.15/11.30 *Coffe break*

11.30/12.25 *E. Minelli. La fitoterapia cinese, l'agopuntura: applicabilità e utilità in oncologia*

12.25/13.00 *U. Cornelli. Lo stress ossidativo come elemento causale di malattia*

13.00/13.20 *E. Venturelli. Influenza della dieta sullo stress ossidativo cellulare*

13.20/13.30 *Quesiti sulla medicina tradizionale cinese e sullo stress ossidativo*

13.30/14.30 *Colazione di lavoro*

14.30/14.45 *F. Raspagliesi. Il parere del chirurgo oncologo ginecologo nel trattamento della menopausa indotta*

14.45/15.15 *G. Secreto. Fitoestrogeni e melatonina nel trattamento di disturbi della menopausa nelle donne che non possono utilizzare gli estrogeni*

15.15/15.55 *E. Felisi. La ricerca di base e la sperimentazione clinica nella moderna Omeopatia*

15.55/16.10 *A. Balzarini. Utilità di farmaci omeopatici composti aggiunti alle terapie riabilitative*

16.10/16.40 *A. Laffranchi. Radiodermiti Acute, Croniche e Osteoradionecrosi. Razionale e casistica di 12 anni di esperienza con terapie fisiche e farmaci omeopatici semplici e composti*

16.40/16.50 *Discussione sulle possibilità applicative delle medicine complementari nella pratica clinica oncologica*

16.50/17.05 *Coffe Break*

17.05/17.35 *G. Fariselli. Il medico Oncologo di fronte al sostegno individuale e familiare del malato neoplastico*

17.35/18.05 *B. Maggioni. La malattia e la scienza*

18.05/18.45 *Sintesi dei lavori e aspetti biofisici comuni alle terapie complementari*

18.45/19.00 *Questionario di valutazione dell'apprendimento*

Relatori:

Dr. Lucio Ascani

Dott.ssa Augusta Balzarini

Prof. Umberto Cornelli

Dr. Giuseppe Fariselli

Dr. Edoardo Felisi

Dott.ssa Margherita Galassi

Dott.ssa Gunver Kienle

Dr. Alberto Laffranchi

Mons. Bruno Maggioni

Prof. Emilio Minelli

Dr. Francesco Raspagliesi

Prof. Antonello Sannia

Dr. Giorgio Secreto

Dott.ssa Elisabetta Venturelli

Discussioni:

Dr. Paolo Bidoli

Dr. Franco De Conno

Ing. Prof. Emilio Del Giudice

Dr. Luigi Mariani

Prof. Patrizia Olmi

Ing. Prof. Sergio Serrano

Prof. Michelangelo Tagliaferri

Principali motivazioni per la realizzazione di un evento formativo sulle Terapie Complementari in Oncologia, come terapie di supporto

Ormai è una realtà consolidata che non può più essere nascosta: molti malati oncologici si avvalgono di procedure mediche non sempre accettate o conosciute dai medici oncologi tradizionali, sebbene incluse in documenti ufficiali FNOMCEO e in leggi e proposte di legge in discussione nel nostro paese e oggetto da anni di osservatori di ricerca e applicazione di alcune amministrazioni regionali (fra cui la regione Lombardia).

Scopo del convegno è quello di presentare un'ampia selezione di queste realtà, stimolando nei discenti la curiosità delle pratiche presentate, con la finalità di gettare un ponte d'intesa tra la realtà vissuta dal paziente e dal medico cultore delle medicine non convenzionali e l'oggettività vissuta dal medico oncologo.

Per il raggiungimento di questi obiettivi si intende creare una prima introduzione sulle pratiche mediche citate e sugli studi clinici in materia, in un tavolo di discussione esteso ad esperti del settore, ma anche ad autorevoli oppositori, così che si possa creare una proficua discussione tra le parti.

L'incontro è stato costruito in modo che vengano presentate in successione, modalità e casi clinici di pazienti oncologici trattati, con intento di supporto e non sostitutivo delle terapie oncologiche (Chirurgia, Chemioterapia, Radioterapia). Alla presentazione di ogni singola relazione seguirà una discussione tra gli esperti seduti al tavolo di moderazione, così da costituire una sorta di "tavola rotonda" permanente che svisceri le problematiche esposte nei suoi principali aspetti, scientifici ed etici.

Le terapie Complementari che verranno proposte, scelte fra le più utilizzate dalla popolazione italiana, sono: Fitoterapia, Omeopatia, Omotossicologia e la Medicina Tradizionale Cinese. Terapie tra loro molto diverse, tutte con proprie caratteristiche procedure e con peculiari metodologie applicative.

Inoltre, verrà presentato e dibattuto il significato dello stress ossidativo e le sue ripercussioni nella pratica clinica e nella vita quotidiana.

Oltre a questi argomenti verranno presentati gli aspetti di fisica quantistica che consentano di comprendere i risultati clinici ottenuti e presentati durante il dibattito.

L'uso appropriato di queste forme di medicina, opportunamente utilizzate da personale esperto, può portare a grandi vantaggi clinici sul malato ed economici per la società, oltre che essere fonte di soddisfazione per l'operatore Medico e Paramedico.

Al contrario, queste stesse forme di medicina se utilizzate scorrettamente attraverso l'autoprescrizione o il suggerimento di personale non medico, potrebbero portare a gravi effetti collaterali.

Dr. Alberto Laffranchi

Il fenomeno delle Medicine non Convenzionali dai dati della letteratura internazionale e nazionale

Margherita Galassi

Esistono svariate terapie mediche a cui appellarsi, sono raccolte in due tronconi principali: quelle tradizionali e quelle non convenzionali o complementari, che si suddividono poi, a loro volta nelle svariate discipline. Le medicine complementari sono diffuse e utilizzate in tutto il mondo, pur con modalità diverse e con differenti gradi di tolleranza da parte delle istituzioni sanitarie.

La terapia medica non convenzionale detta anche CAM (Complementary, Alternative Medicine) include un ampio spettro di trattamenti: la definizione la individua come pratica medica che, negli Stati Uniti, non viene estensivamente insegnata nelle scuole di medicina o non viene fornita dagli ospedali ⁽¹⁾.

Il centro nazionale per la medicina alternativa e complementare ne individua 5 sottogruppi:

1. terapie mediche alternative: medicina tradizionale cinese o medicina Ayurvedica.
2. terapie corpo-mente: meditazione, preghiera, gruppi di supporto
3. terapie biologiche: erbe, vitamine,dieta particolare
4. metodi basati sulla manipolazione: massaggi, chiropratica, osteopatia
5. terapie basate sull'energia: Qi Gong, Reiki, magnetoterapia.

La crescente domanda da parte dei pazienti è documentata dall'indagine svolta dall'Ordine dei medici di Parma nel 2001: dove emerge che la richiesta di prestazioni relative alle Medicine Non Convenzionali è pari al 10-30% ⁽²⁾. Secondo l'ISTAT il 15,6% della popolazione Italiana si è accostato ad almeno una delle pratiche mediche non convenzionali. Una percentuale inferiore alla media europea 25% ma in costante e progressivo aumento dal '91. Tra le varie terapie non convenzionali la più diffusa è l'omeopatia 8,2% seguiti da chiropratica e osteopatia 7%. La propensione a fare uso di metodi di cura non convenzionale aumenta con l'elevarsi del titolo di studio.

Un utilizzo che comporta anche una crescente richiesta informativa: un'indagine ha evidenziato che il 28% dei navigatori in Internet ha cercato informazioni relative alle MNC. ⁽³⁾

La regione Lombardia, dove gli utilizzatori sarebbero pari al 18% della popolazione (fonte ISTAT), ha siglato un accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità che prevede un programma quadriennale sulla valutazione e utilizzo della medicina complementare ⁽⁴⁾

Utilizzo di medicina alternativa e complementare in pazienti oncologici:

Indagine svolta in 14 paesi europei, 956 pazienti coinvolti. Il 35% degli intervistati utilizza medicina non convenzionale. Di particolare interesse il dato che mostra che prima della diagnosi solo l'8 % degli intervistati ricorreva alla medicina non convenzionale

In particolare sono state individuate gruppo eterogeneo pari a 58 terapie differenti ⁽⁵⁾.

La medicina non convenzionale è molto diffusa anche negli Stati Uniti: da uno studio effettuato intervistando 31044 persone risulta che il 62% ha utilizzato medicine alternative negli ultimi 12 mesi. In questo studio hanno considerato come appartenenti a medicine non convenzionali anche terapie o pratiche che potrebbero rientrare solo marginalmente nella definizione come la preghiera e l'assunzione di preparati ipervitaminici. Tra le varie terapie la più diffusa risulta la preghiera per la propria salute (43%), la preghiera per la salute di altri individui (24,4%) prodotti naturali 18,9%, esercizi di rilassamento (9,6%) ⁽⁶⁾

BIBLIOGRAFIA

- (1) *Eisemberg DM et al, Unconvencional medicine in the United States. New England J med*
- (2) *Cocconi et al L'offerta di MNC da parte dei medici la professione anno IV numero 11-12 (dicembre 2002 gennaio 2003)*
- (3) *Fox et al Health searches and email have become more commonplace, but there is room for improvement in searches and overall Internet access Internet and American Life 16 July 2003*
- (4) *Regione Lombardia deliberazione N. VII/13235 del 9 giugno 2003*
- (5) *Molassiotis et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey Annals of Oncology 3 febbraio 2005*
- (6) *P. Barnes et al Complementary and alternative medicine use among adults: United states, 2002 Advance data N. 343 27 maggio 2004*

Generalità

nata a Milano il 30 Aprile 1971
residente a Milano in Via Deffenu, 3

Attività professionali

Da Dicembre 2000: Farmacista Dirigente presso la farmacia interna dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori.

Si occupa delle sperimentazioni gestite dalla farmacia: organizzando la drug accountability, la dispensazione e quando richiesto la preparazione dei farmaci sperimentali. Tiene i contatti con i Monitor per le sperimentazioni gestite dalla farmacia.

E' responsabile del laboratorio di preparazioni galeniche che ha organizzato secondo le Norme di Buona preparazione.

Fa parte del CRO SIFO per il monitoraggio di sperimentazioni indipendenti.

Da Agosto 2000 a Dicembre 2000: Farmacista Dirigente presso il servizio farmaceutico territoriale dell'Azienda Sanitaria Locale della provincia Milano 1. Si è occupata della gestione del magazzino, del controllo del File F, della razionalizzazione dei farmaci impiegati mediante la stesura del prontuario Terapeutico. Ha inoltre maturato esperienza nella redazione di bandi relativi a gare di farmaci.

Da Marzo 2000 a Agosto 2000: Farmacista Dirigente presso L'Azienda Ospedaliera G. Salvini assegnata all'Ospedale di Garbagnate Milanese (Mi), si è occupata della gestione del magazzino, della stesura di un prontuario dei dispositivi medici presenti nell'ambito ospedaliero e delle problematiche relative al File F.

Da Novembre 1999 a Marzo 2000: Titolare di una borsa di studio inerente "La valutazione economica delle nuove terapie onco-virologiche" presso la farmacia interna dell'Ospedale Sacco di Milano. Si è occupata del laboratorio di preparazioni galeniche, ha collaborato con il reparto di oncologia relativamente alle problematiche di manipolazione dei farmaci oncologici.

Da Giugno 1999 a Ottobre 1999: ha svolto attività in qualità di farmacista collaboratrice in una farmacia al pubblico.

Da Marzo 1999 a Maggio 1999: ha effettuato una sostituzione di maternità presso l'officina OGNA LABORATORI FARMACEUTICI.

Nel reparto produttivo cooperava con il responsabile della produzione. Coordinava il personale addetto alla produzione. Si

occupava inoltre di redigere il materiale documentativo relativo: Batch Record e P.O.S. Ha maturato esperienza nella produzione delle diverse forme farmaceutiche: compresse, capsule, soluzioni, granulati e prodotti sterili. Inoltre ha maturato esperienza nella convalida di determinati processi produttivi e della pulizia dei macchinari impiegati.

Da Settembre 1998 a Marzo 1999: titolare di una borsa di studio presso l'ISTITUTO DI CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA dell'Università Statale di Milano inerente al "La qualità del servizio farmaceutico territoriale: aggiornamenti legislativi e tecnici."

Si è occupata principalmente del settore della Legislazione Farmaceutica collaborando con la Prof.ssa Montanari e Prof.ssa Minghetti nello svolgimento dell'attività dottrinale.

Da Dicembre 1997 a Luglio 1998: presso l'officina IKETON FARMACEUTICI Unico addetto al Controllo Qualità, rispondeva direttamente al direttore tecnico organizzando la gestione analitica delle materie prime e dei prodotti finiti.

Era inoltre responsabile della corretta gestione delle sostanze soggette a D.P.R. 309/90 Ha maturato esperienza nella soluzione di problemi analitici e nella convalida di nuovi metodi.

Il rapporto di lavoro è stato interrotto per cessata attività dell'industria farmaceutica.

Da Settembre 1997 a Marzo 1998: ha svolto il tirocinio obbligatorio per accedere all'esame di Stato presso la farmacia interna degli Istituti Clinici di Perfezionamento diretta dalla Dott.ssa Moretto. Ha maturato esperienza nell'allestimento di preparazioni chemioterapiche, galeniche e sacche per la Nutrizione Parenterale Totale.

Corso degli studi

Luglio 1999: Diploma di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera presso l'Università Statale di Milano con la votazione di 63/70.

Tesi in Biofarmaceutica: "Influenza della via di somministrazione sulla biodisponibilità dei farmaci oppioidi"

Relatore Prof.ssa Montanari.

Luglio 1997: Laurea in Chimica e Tecnologie farmaceutiche presso l'Università Statale di Milano con la votazione di 102/110.

Tesi in Biochimica Applicata: "Purificazione di Irudina e Termoamilasi ricombinanti tramite isoelettrofocalizzazione preparativa." Relatore Prof. Righetti.

Lingue straniere

Ottima conoscenza della lingua francese.

Buona conoscenza della lingua Inglese (tuttora in corso di studio).

Per perfezionamento delle lingue straniere ha svolto numerosi soggiorni all'estero.

Conoscenze acquisite

L'esperienza maturata in Farmacie Ospedaliere caratterizzate da differenti specializzazioni, ha permesso una conoscenza approfondita delle numerose problematiche che si presentano in tale ambito.

Inoltre l'esperienza maturata all'Università e nell'Industria Farmaceutica ha comportato inoltre

una conoscenza delle moderne tecniche e apparecchiature usate nei laboratori chimici e biologici, principali tecniche di laboratorio conosciute:
tecniche cromatografiche (H.P.L.C.)
tecniche elettroforetiche (analitiche e preparative)

tecniche spettrofotometriche
analisi chimiche e biologiche

Conoscenza della legislazione riguardante il settore farmaceutico

Attività scientifiche

- Partecipazione a 30 Corsi di perfezionamento
- 5 Pubblicazioni

Generalità

Nato a Milano l'8 Settembre 1950

Corso degli studi

- 1976: Pharm.D in Chemistry and pharmaceutical technology, University of Milan
1981: Specialist in Hospital Pharmacy, University of Milan
1983: Pharm.D in Pharmacy, University of Milan

Attività professionali

- Dal 1977 al 1980:* Responsibility, staff pharmacist presso l'Azienda Farmacie municipali di Milano
Dal 1980 al 1990: Responsibility, Director of Pharmacy presso Ospedale civile «Fornaroli» Magenta (MI)
Dal 1983 al 1990: Responsibility, Pharmaceutical office presso Ospedale civile «Fornaroli» Magenta (MI)

Dal 1990 al 1993: Responsibility, owner of a community pharmacy presso la farmacia Europea, Bareggio (MI)

Dal 1993 ad oggi: Responsibility, Director of Pharmacy presso la farmacia interna dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori.

Cariche in società e organizzazioni scientifiche

- Member, SIFO *Italian Society of Hospital Pharmacy*
- Member, ISOPP *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*

Materie d'interesse

- Pharmacy practice
- Natural and nutritional products
- Alternative Medicine

Attività scientifica

- Partecipazione a 50 congressi
- 4 Pubblicazioni

Interazioni tra droghe vegetali e farmaci di sintesi

Prof. Antonello Sanna

Istituzioni di elevato valore scientifico segnalano un numero crescente di eventi avversi conseguenti all'uso volontario o involontario di prodotti "naturali" che in alcuni casi ha portato a conseguenze anche molto gravi. Esse possono essere di vari tipi:

▪ Interazione tra prodotto e terapia in corso.

Recenti ricerche hanno evidenziato ad esempio:

a) significativa riduzione dei livelli plasmatici di ciclosporina in pazienti trapiantati che avevano assunto autonomamente o a cui era stato prescritto *Hypericum perforatum* come antidepressivo, con conseguente insorgenza di crisi di rigetto⁽¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵⁾

b) una notevole riduzione dei livelli plasmatici di digitale - con conseguente riduzione dei suoi effetti farmacologici⁽⁶⁾ - causata dall'estratto secco di *Hypericum perforatum*, l'insorgenza di ematomi subdurali o di ifema o di emorragie intraoperatorie in pazienti trattati con estratto secco di *Ginkgo biloba*⁽⁷⁻⁸⁻⁹⁻³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹⁾ e l'elenco potrebbe allungarsi a dismisura.

▪ Intossicazione da abuso.

Numerosi studi hanno dimostrato che l'uso e soprattutto l'abuso dell'estratto secco di *Glycyrrhiza glabra* (Liquirizia) può provocare ipertensione arteriosa anche grave con iperaldosteronismo secondario⁽¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁾, così come quello dell'estratto secco di *Cola nitida* o di *Paullinia cupana* (Guaranà) può causare ipertensione arteriosa e tachicardia e può peggiorare aritmie preesistenti⁽¹⁵⁻¹⁶⁾, e si potrebbero fare moltissimi altri esempi.

▪ Danni da prescrizioni scorrette.

Numerosi studi indicano i rischi per la salute conseguenti all'utilizzo di droghe vegetali controindicate in gravidanza, quali ad esempio le droghe antrachinoniche (*Aloe species*, *Cassia*, *Rhamnus frangula* e altre ancora) che possono provocare danni al feto o aborto⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ o il *Panax ginseng* che può provocare androgenizzazione fetale⁽¹⁹⁾ o metrorragie⁽²⁰⁾, e anche in questo caso gli esempi di danni alla salute per prescrizioni scorrette potrebbero essere numerosissimi.

▪ Intossicazione da prodotto di scarsa qualità, non controllato, contaminato. Uno dei moltissimi esempi che si potrebbero fare consiste in un prodotto a base di propoli, che conteneva livelli di piombo 19 volte più elevati di quelli massimi ammessi⁽²¹⁾ o nell'uso di una droga vegetale tossica quale l'*Aristolochia* in prodotti naturali destinati all'età pediatrica, con insorgenza di gravi lesioni epatiche⁽²²⁾.

▪ Automedicazione scorretta (intossicazioni da decotto di lupini usato come ipoglicemizzante.

▪ Eventi avversi prevedibili (sintomi gastrointestinali, dermatologici, neurologici ecc.)

▪ Reazioni da sensibilità individuale (orticaria, fotosensibilizzazione ecc.)

▪ Vere e proprie sofisticazioni (presenza di amfetamine in prodotti dimagranti "a base di erbe" o di benzodiazepine in preparati "rilassanti" o di cortisonici in preparati antidolorifici).

Se è difficile valutare la precisa entità di questo problema in Italia, si consideri che il solo Centro Antiveneni dell'Ospedale Niguarda di Milano, principale centro di riferimento nazionale per le intossicazioni acute, ha evidenziato un netto aumento delle richieste per reazioni indesiderate causate da prodotti naturali. L'attività del Centro, oltretutto, è resa particolarmente difficile dall'impossibilità di valutare correttamente l'attività farmacologica di prodotti per i quali non sono dichiarati né chiaramente identificabili, sia per qualità sia per quantità, i componenti, né sono riportate le titolazioni in principi attivi dei componenti stessi.

A fronte degli eventi avversi legati all'uso scorretto o non controllato dei fitoterapici, aumenta nella quotidiana pratica clinica il ricorso a questi prodotti già da tempo noti come "buoni rimedi" per il trattamento di base o di supporto di svariate condizioni. Oltre a questo, si registra un crescente consenso nel mondo scientifico circa la validità terapeutica di alcuni fitoterapici e l'interesse su particolari proprietà di alcuni cibi e nutrienti. Solo per citare qualche esempio, il consumo di Aglio è stato associato alla riduzione del rischio di neoplasia esofagea, gastrica e colon-rettale⁽²³⁻²⁴⁻²⁵⁻²⁶⁻²⁷⁻³⁶⁻³⁷⁻³⁸⁾, il vino rosso in quantità moderata^(27-28-29-30 31-42-43) e la soia⁽³²⁻³³⁻³⁴⁻³⁵⁻⁴⁴⁻⁴⁵⁻⁴⁶⁾ hanno dimostrato di avere un'azione protettiva nei confronti delle malattie cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Breidenbach T. et al. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort. *Transplantation* 69, 2229-2230, 2000.
2. Wheatley B. et al. Safety of St. John's wort. *Lancet* 355, 576, 2000.
3. Ruschitzka F. et al. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 355, 548-549, 2000.
4. Karlova M. et al. Interaction of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. *J. Hepatol.* 33, 853-855, 2000.
5. Mai I. et al. Hazardous pharmacokinetic interaction of Saint John's wort (*Hypericum perforatum*) with the immunosuppressant cyclosporin. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 38, 500-502, 2000.
6. Cheng T.O. St. John's wort interaction with digoxin. *Arch. Intern. Med.* 160, 2548, 2000.
7. Mathews M.K. Jr. Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 50, 1933-1934, 1998.
8. Rosenblatt M. et al. Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *New Engl. J. Med.* 336, 1108, 1997.
9. Skog M. et al. Extracts of *Ginkgo biloba* and bleeding or hemorrhage. *Lancet* 352, 1145-1146, 1998.

10. De Klerk G.J. et al. Hypokalaemia and hypertension associated with use of liquorice flavoured chewing gum. *Br. Med. J.* 314, 731-732, 1997.
11. Walker B.R. et al. Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol. Metab. Clin. North America* 23, 359-377, 1994.
12. Brandon S. Licorice and blood pressure. *Lancet* 337, 557, 1991.
13. Sigurjonsdottir H.A. et al. Is blood pressure commonly raised by moderate consumption of liquorice? *J. Human Hypertension* 9, 345-348, 1995.
14. Bernardi M. et al. Effect of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers. *Life Sci.* 55, 863-872, 1994.
15. Liebermann H.R. et al. The effects of low doses of caffeine on human performances and mood. *Psychopharmacology (Berl.)* 92, 308-312, 1987.
16. Robertson D. et al. Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 298, 181-186, 1978.
17. Sendelbach L.E. A review of the toxicity and carcinogenicity of anthraquinone derivatives. *Toxicology*, 57, 227-240, 1989.
18. Mueller S.O. et al. Characterization of the genotoxicity of anthraquinones in mammalian cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1428, 406-414, 1999.
19. Awang D.V.C. Maternal use of ginseng and neonatal androgenization. *J. Am. Med. Ass.* 266, 363, 1991.
20. Palop-Larrea V. et al. Metrorrhagia and ginseng. *Ann. Pharmacother.* 34, 1347-1348, 2000. E Kessler DA 1742-3
21. Notier J.L. et al. *N. Engl. J. Med.* 342, 1686-92, 2000.
22. Dorant E. et al. Garlic and its significance for the prevention of cancer in humans: a critical view. *Br. J. Cancer* 67, 424-429, 1993.
23. Dorant E. et al. A prospective cohort study on the relationship between onion and leek consumption, garlic supplement use and the risk of colorectal carcinoma in the Netherlands. *Carcinogenesis* 17, 477-484, 1996.
24. You W.C. et al. *Helicobacter pylori* infection, garlic intake and precancerous lesions in a Chinese population at low risk of gastric cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 27, 941-944, 1998.
25. Gao C.M. et al. Protective effect of allium vegetables against both esophageal and stomach cancer: a simultaneous case-referent study of a high-epidemic area in Jiangsu Province, China. *Jpn. J. Cancer Res.* 90, 614-621, 1999.
26. Fleischauer A.T. et al. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am. J. Clin. Nutr.* 72, 1047-1052, 2000.
27. Fuhrman B. et al. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am. J. Clin. Nutr.* 61, 549-554, 1995.
28. Renaud S. et al. Wine, alcohol, platelets and the French paradox of coronary heart disease. *Lancet* 339, 1253-1256, 1992.
29. Hertog M.G. et al. Flavonoid intake and long term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. *Arch. Intern. Med.* 155, 381-386, 1995.
30. Maxwell S. et al. Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet* 344, 193-194, 1994.
31. Stein J.H. et al. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 100, 1050-1055, 1999.
32. Anderson J.W. et al. Meta analysis of effects of soy protein intake on serum lipids in humans. *N. Engl. J. Med.* 333, 276-282, 1995.
33. Nagata C. et al. Decreased serum total cholesterol concentration is associated with high intake of soy products in Japanese men and women. *J. Nutr.* 128, 209-213, 1998.
34. Lichtenstein A.H. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. *J. Nutr.* 128, 1589-1592, 1998.
35. Lissin L.W. et al. Phytoestrogens and cardiovascular health. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35, 1403-1410, 2000.
36. Fleischauer A.T. et al. Garlic and cancer: a critical review of the epidemiologic literature. *J. Nutr.* 131, (3s), 1032S-1040S, 2001.
37. Dae Joong K. et al. Chemopreventive effect of 2-(allylthio)pyrazine (2-AP) on rat colon carcinogenesis induced by azoxymethane (AOM). *Cancer Letters* 166, 125-133, 2001.
38. Bottono F.G. et al. Diallyl disulfide (DADS) induces the antitumorogenic NSAID-activated gene (NAG-1) by a p53-dependent mechanism in human colorectal HCT 116 cells. *J. Nutr.* 132, 773-778, 2002.
39. Benjamin J. et al. A case of cerebral haemorrhage-can Ginkgo biloba be implicated? *Postgrad. Med. J.* 77, 112-113, 2001.
40. Fessenden J.M. et al. Ginkgo biloba: a case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. *Am. Surg.* 67, 33-35, 2001.
41. Ang-Lee M.K. et al. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 286, 208-216, 2001.
42. Pataki T. et al. Grape seed proanthocyanidins improved cardiac recovery during reperfusion after ischemia in isolated rat hearts. *Am. J. Clin. Nutr.* 75, 894-899, 2002.
43. Araim O. et al. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation with red wine and red wine polyphenols. *J. Vasc. Surg.* 35, 1226-1232, 2002.
44. Scheiber M.D. et al. Dietary inclusion of whole soy foods results in significant reductions in clinical risk factors for osteoporosis and cardiovascular disease in normal postmenopausal women. *Menopause* 8, 384-392, 2001.
45. Teede H.J. et al. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 3053-3060, 2001.
46. De Kleijn M.J. et al. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favourable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S. women: the Framingham study. *J. Nutr.* 132, 276-282, 2002.

Generalità

Nato a Genova il 4 Settembre 1953

Corso degli studi

Anni '80: ha frequentato a più riprese corsi di perfezionamento in Fitoterapia in Francia.

1981: Diploma di Specializzazione in Endocrinologia presso l'Università di Genova.

1978: Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Genova.

Attività didattica

Attualmente è docente al corso di perfezionamento in fitoterapia presso le Università di Siena e di Genova.

Svolge la sua attività libero professionale in alcuni Centri Medici Specialistici in Piemonte, dove coordina un gruppo di ricerca clinica nel settore fitoterapico in collaborazione con altri colleghi.

Cariche in società e organizzazioni scientifiche

- Membro della SIFIT (Società Italiana di Fitoterapia).

- E' Presidente della Società Italiana di Medicina naturale (SIMN), fondazione a carattere scientifico per la formazione fitoterapica dei medici e dei farmacisti, per la ricerca clinica in fitoterapia e per la farmacovigilanza nel settore fitoterapico.
- Membro del progetto Phytonet, un progetto di ricerca sugli isoflavoni di soia.

Attività scientifica

- Ha pubblicato svariati articoli scientifici sulla fitoterapia sulla rivista Acta Phytotherapeutica, organo ufficiale della SIFIT (Società Italiana di Fitoterapia).
- Collabora con alcune testate giornalistiche (Corriere Salute e altri) per la stesura e la validazione di articoli inerenti la fitoterapia.
- Effettua consulenza scientifica nel settore industriale farmaceutico rivolto alla fitoterapia.
- Ha svolto e svolge numerosi corsi di fitoterapia scientifica per farmacisti, medici pediatri e medici di medicina generale nell'ambito del programma ECM.

ANTHROPOSOPHICAL MEDICINE APPLIED TO ONCOLOGY. CRITICAL REVIEW OF PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES ON VISCUM ALBUM PREPARATIONS

Anthroposophical Medicine applied to oncology. Critical review of preclinical and clinical studies on
Viscum album preparations

Dr.ssa Gunver S. Kienle

Mistletoe extracts (*Viscum album* L., VAE) have been introduced for oncological treatment by anthroposophic medicine and are currently the most frequently prescribed unconventional cancer therapies in Central Europe. VAE contain several pharmacologically active compounds, such as mistletoe lectins (ML I, II and III), viscotoxins, oligo- and polysaccharides. In vitro VAE have cytotoxic and growth-inhibiting effects, which are mainly due to the apoptosis-inducing mistletoe lectins, and necrotic cell death by viscotoxins. VAE also show immune modulating activity (activation of monocytes/macrophages, granulocytes, natural killer (NK) cells, T-cells, induction of various cytokines). Additionally, VAE possess DNA stabilizing properties. In animals, VAE displays antitumoral effects.

A systematic review was conducted on clinical trials. It was part of an HTA-report on Anthroposophic Medicine and was supposed to integrate besides experimental trials on efficacy also trials evaluating real-world effectiveness. Search was conducted on a variety of databases, reference lists and expert consultations. Pre-defined criteria based analysis was performed to assess methodological quality of all studies.

Results: 93 clinical trials investigating mistletoe therapy on different oncological entities were found: 22 prospective trials including a control-group (14 randomized), 32 pre-post cohort studies/case series (10 prospective, 17 retrospective, 4 unclear), 37 retrospective trials including a control group, and 2 prospective trials investigating mistletoe therapy among complex anthroposophic cancer therapy.

Of the prospective controlled trials 8 reported a statistically significant positive outcomes for survival, 1 for tumor remission, 3 for overall quality of life (QOL), and 3 for QOL in relation to side effects during cytoreductive therapy. 8 presented positive trends for survival, 1 for disease-free-survival, 2 for and tumor remission. No effect was found in 4 studies on survival, in 1 on disease-free-survival, in 2 on tumor recurrence, in 3 on tumor remission, and in 1 on QOL. One study found a negative trend for disease-free-survival. Methodological quality of the studies was sometimes far below the standard that is today regarded as optimal or necessary. Especially more recent trials had a far better methodological quality.

Cohort studies/case series mainly presented remissions of tumors or malignant effusions and improvement of QOL. Quality of documentation varied from insufficient to good.

Of retrospective trials that included a control group only two (multicenter, comparative, epidemiological cohort study) had detailed information and statistical adjustment for baseline imbalances. They presented a reduction of side effect of conventional therapies, disease symptoms and an improvement of survival in mistletoe treated patients.

Conclusions: Most of clinical trials show a beneficial effect. Most of the trials suffer from methodological shortcomings to some degree, however, some of the trials are reasonably well conducted studies and indicate beneficial effects.

LA MEDICINA ANTROPOSOFICA E LE SUE APPLICAZIONI IN ONCOLOGIA.
REVISIONE CRITICA DEGLI STUDI PRECLINICI E CLINICI SUI PREPARATI DI VISCUM ALBUM

La medicina antroposofica e le sue applicazioni in oncologia. Revisione critica degli studi preclinici e clinici sui preparati di *Viscum album*

Dr.med. Gunver S. Kienle

Gli estratti di vischio (*Viscum Album L.*) sono stati introdotti in trattamento in ambito oncologico dalla medicina antroposofica e sono attualmente la terapia oncologica non convenzionale più frequentemente prescritta nell'Europa centrale.

Gli estratti di vischio contengono numerosi componenti farmacologicamente attivi, quali le lectine del vischio (ML I, II e III), le viscotossine, oligo- e polisaccaridi. In vitro, gli estratti di vischio hanno effetti citotossici e citostatici, che sono dovuti principalmente alle lectine del vischio induttrici di apoptosi e alla necrosi cellulare indotta dalle viscotossine. Gli estratti di vischio hanno anche attività immunomodulante (attivazione di monociti/macrofagi, granulociti, linfociti natural killer (NK), linfociti T, e induzione di varie citokine). In aggiunta, gli estratti di vischio possiedono proprietà stabilizzanti il DNA. Negli animali, gli estratti di vischio mostrano effetti antitumorali.

È stata realizzata una revisione sistematica degli studi clinici. Essa era parte di un rapporto HTA (Health Technology Assessment) sulla medicina antroposofica e doveva integrare insieme agli studi sperimentali di efficacia anche studi che valutassero l'efficienza. La ricerca è stata condotta su una serie di database, elenchi bibliografici di referenze e consulti di esperti. Si è effettuata un'analisi basata su criteri predefiniti per valutare la qualità metodologica di tutti gli studi.

Risultati: sono stati rinvenuti 93 studi clinici aventi per oggetto la terapia con vischio applicato a differenti entità oncologiche: 22 studi prospettici che includevano un gruppo di controllo (14 randomizzati), 32 fra studi di coorte e serie di casi pre e post (10 prospettici, 17 retrospettivi, 4 incerti), 37 studi retrospettivi che includevano un gruppo di controllo e 2 studi prospettici che studiavano la terapia con vischio all'interno di una terapia oncologica antroposofica integrata.

Degli studi controllati prospettici, 8 segnalavano risultati significativamente positivi in relazione alla sopravvivenza, 1 in relazione alla risposta del tumore, 3 in relazione alla qualità di vita e 3 in relazione alla qualità di vita riferita agli effetti collaterali delle terapie citoriduttrici. 8 mostravano trends positivi per la sopravvivenza globale, 1 per la sopravvivenza libera da malattia, 2 per la risposta del tumore. 4 studi non hanno evidenziato effetti sulla sopravvivenza, 1 sulla sopravvivenza libera da malattia, 2 sulle recidive, 3 sulla risposta del tumore e 1 sulla qualità di vita. Uno studio ha osservato un trend negativo per la sopravvivenza libera da malattia. La qualità metodologica degli studi era talvolta molto inferiore allo standard attualmente considerato come ottimale o necessario. Soprattutto gli studi recenti avevano una qualità metodologica molto migliore.

Gli studi di coorte e le serie di casi prevalentemente segnalavano una risposta di tumori o versamenti pleurici maligni e miglioramento della qualità di vita. La qualità della documentazione variava da insufficiente a buona.

Degli studi retrospettivi che includevano un gruppo di controllo solo due (studi di coorte multicentrici, comparativi, epidemiologici) contenevano informazioni dettagliate e un aggiustamento statistico per i disequilibri della valutazione della baseline. Evidenziavano una riduzione degli effetti collaterali delle terapie convenzionali e dei sintomi della malattia e un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati con estratti di vischio.

Conclusioni: la maggior parte degli studi clinici evidenziano un effetto positivo. La maggior parte degli studi soffre di carenze metodologiche di vario grado, tuttavia alcuni degli studi sono condotti in modo ragionevolmente adeguato e indica effetti positivi.

MISTLETOE IN CANCER
A SYSTEMATIC REVIEW ON CONTROLLED CLINICAL TRIALS

G.S. Kienle^{a*}, F. Berrino^b, A. Büssing^c, E. Portalupi^d, S. Rosenzweig^e,
H. Kiene^a

^a *Institute for Applied Epistemology and Medical Methodology, Schauinslandstr. 6, 79189 Bad Krozingen, Germany*

^b *Epidemiology Unit, Milan National Cancer Institute, 20133 Milano, Italy*

^e *Krebsforschung Herdecke e.V., Department of Applied Immunology, University Witten/Herdecke, 58313 Herdecke, Germany*

^d *Medico oncologo, St. Via Domenichino 7, 20149 Milano, Italy*

^e *Center for Integrative Medicine, Jefferson Medical College, Philadelphia, PA 19107, USA*

* *Corresponding Author. Tel.: +49-7633-806695, Fax: +49-7633-806696, E-mail:
Gunver.Kienle@ifaemm.de*

Abstract

Background: Mistletoe preparations are among the most widely used unconventional cancer therapies in Central Europe. Their clinical effectiveness, however, is controversial.

Objective: To investigate whether prospective controlled clinical trials provide evidence for efficacy of mistletoe therapy in cancer.

Design: Systematic review.

Material and Methods: Search of 11 electronic databases, reference lists and expert consultations. Criteria based analysis was performed to assess methodological quality of the studies.

Results: Twenty-three studies were identified: 16 randomized, 2 quasi-randomized and 5 non-randomized. Cancer sites included breast, lung, stomach, colon, rectum, head and neck, kidney, bladder, melanoma, glioma, and genital. Among these studies, statistically significant positive outcomes were reported for survival (n=8), tumor remission (n=1), overall quality of life (QOL) (n=3), and QOL in relation to side effects during cytoreductive therapy (n=3). Further, positive trends were reported for survival (n=8), disease-free-survival (n=1), and tumor remission (n=2). Several studies reported no effect on survival (n=4), disease-free-survival (n=1), recurrence (n=2), remission (n=3), and QOL (n=1). One study showed a negative trend for disease-free-survival. However, methodological quality of the studies was sometimes far below the standard that is today regarded as optimal or necessary. In view of substantial heterogeneity of the studies and potential positive and negative biases, we considered effect size estimation by quantitative synthesis to be unreliable and decided on a non-quantitative synthesis and discussion. Mistletoe therapy was well tolerated, and no major side effects were noted.

Conclusions: Among 23 identified studies evaluated for clinically relevant outcome measures, 12 studies showed one or more statistically significant, positive results, another 7 studies showed at least one positive trend, 3 showed no effect and 1 had a negative trend. All studies, however, suffered from methodological shortcomings to some degree, and many of the studies are not conclusive. As several reasonably well conducted studies indicate beneficial effects, further properly designed trials should be encouraged. Future controlled studies should take into account the methodological limitations and potential biases of these past mistletoe trials.

Mistletoe extracts (*Viscum album* L.) are the most frequently prescribed unconventional cancer therapies in Central Europe [61]. Up to two thirds of cancer patients in Germany and Austria receive alternative therapies, primarily mistletoe extracts. [52, 72] Mistletoe treatment for cancer was introduced in 1920 by Steiner and Wegman, founders of the anthroposophical medical method. [65] Anthroposophical mistletoe preparations – Abnobaviscum, Helixor, Iscador (labeled as “Iscar” on the US), Iscucin, Isorel – are extracts from defined parts of *Viscum album* L., i.e. fresh leafy shoots and berries. These preparations are available from different host trees such as oak, apple, pine and others. Harvesting procedure is standardized, and the juices from summer and winter harvests are mixed together. Route of application and dosage are varied individually, depending on the patient’s reaction and stage of disease. Non-anthroposophical *Viscum album* extracts (VAEs) – Cefalektin, Eurixor, Lektinol – are harvested in winter from poplars; they are dosed according to mistletoe lectin content (ranging from 1 ng/kg up to 15 ng/kg bodyweight) on the premise that mistletoe lectin is the main active ingredient (see Table 1). [4] Today, mistletoe is used in all stages of disease, either alone or in combination with chemotherapy, radiation therapy or hormone therapy.

During the last decades biological and pharmacological properties of VAE have been subject to extended scientific investigations. (e.g. [4, 37] Several pharmacologically active compounds have been isolated, such as mistletoe lectins (ML I, II and III) [21], viscotoxins [74, 75], oligo- and polysaccharides [39, 47], and several others [4]. The most prominent properties of VAE are their cytotoxic and growth-inhibiting effects towards a variety of human tumor cell lines, lymphocytes and fibroblasts *in vitro* [4]. The cytotoxic effects of VAE are mainly due to the apoptosis-inducing mistletoe lectins [9, 10, 34], while the viscotoxins induce necrotic cell death [8, 10]. VAE are also recognized for their immune modulating activity. *In vitro* and *in vivo* studies have demonstrated activation of monocytes/macrophages, granulocytes, natural killer (NK) cells, T-cells (especially T-helper-cells) and the induction of various cytokines [4]. Apart from these cytotoxic and immunomodulating effects, VAE possess DNA stabilizing properties. [5-7] In animals, VAE displays antitumoral effects when administered either directly into the tumor or systemically. [4, 37]

Some groups presume ML I to convey the main pharmacological properties of VAE. Some mistletoe preparations are standardized for ML I. Recombinant ML I is currently being investigated in clinical trials (e.g. EORTC-13001, -16002). However, in animal models adverse effects of low-dose isolated ML I on tumor development were reported. [69] Moreover, ML’s are bound by serum glycoproteins, and by anti-ML antibodies that are physiologically produced within weeks of therapy. [64, 66] Thus, the biological effects of isolated ML products may diminish over time.

Clinical trials with mistletoe remedies have been subject to controversial debate. The last systematic reviews, published in 1991 [36] and 1994 [38], are outdated, and recent surveys (e.g. [49, 70] are incomplete. Therefore, a systematic review on clinical trials of mistletoe therapy in cancer was performed to answer the following questions:

Do prospective clinical trials provide stringent evidence for clinical effects of mistletoe therapy on survival, on tumor remissions, or on quality of life (QOL) in cancer patients? Can the effect size be estimated?

Methods

Search strategy

We used a systematic process to search the following databases for clinical trials: AMED, BIOSIS Previews, CANCELIT, Conference Papers Index, Cochrane Controlled Trials Register, Dissertation Abstracts, EMBASE, Extramed, MEDIKAT, MEDLINE, and Science Citation Index from inception of these databases to December 2002 using the terms "mistletoe", "viscum", "Mistel", "Misteltherapie", "Mistelextrakt", "Abnobaviscum", "Cefalektin", "Eurixor", "Helixor", "Isador", "Iscucin", "Isorel", "Lektinol", "Vysorel". The reference list from each potentially eligible study, relevant review article and textbook was checked, and experts in the field and manufacturers of mistletoe preparations were contacted for additional reports.

Selection

The following selection criteria were used for inclusion of studies in the analysis: (I) Prospective controlled clinical trial, either randomized or non-randomized; (II) Study population with cancer, including cervical intraepithelial neoplasia (CIN); (III) Intervention group treated with mistletoe preparation; (IV) Measurement of clinically relevant outcome (i.e. overall or disease-free survival, remission, relapse, QOL, or reduction of side effects during cytoreductive therapy); (V) Completion of study; (VI) Publication as a manuscript or abstract (e.g. conference report). Studies were excluded if they: only measured toxicity or tolerability (Phase I), only measured immunological parameters, or were not conducted on cancer patients. There were no restrictions on language.

Validity assessment and data abstraction

Criteria based analysis was performed on the selected studies to assess their methodological quality. Analyses were performed independently by two reviewers (GK, HK) and checked by others (FB, EP). There were no major differences in study assessment; disagreements were resolved by discussion. Criteria for assessing strength of evidence were adapted from National Health Service Centre for Reviews and Dissemination [35] and from criteria for good methodology as already applied in an earlier review on mistletoe trials [38]. Criteria were rated as "+" = adequately fulfilled, "(+)" = partly fulfilled, "(-)" = little fulfilled, "-" = not fulfilled. Data were abstracted by one reviewer and checked by a second reviewer.

For ranking the quality of the studies (s. Table 2-5) we computed a summary score with 3 for +, 2 for (+), 1 for (1) and 0 for – respectively. The function of this ranking is only to provide a quick, summary reference to the methodological quality of the studies. It does not claim precision since it neither presupposes equivalence of rating intervals nor numerical equality among the different criteria.

Results

Two hundred fifty two references were found, describing 138 clinical trials of mistletoe therapy. The following studies were then excluded from this initial pool: retrospective or uncontrolled studies (n=66), studies performed on populations other than cancer patients (n=10), studies of immune modulation without clinically relevant outcome measures (n=23), studies of tolerability without clinically relevant outcome measures (n=7), uncompleted trials (n=4) and unpublished studies (n=5). Twenty-three prospective controlled studies remained for detailed analysis. Sixteen of the studies were randomized, 2 quasi-randomized (alternating treatment allocation) and 5 non-randomized. One non-randomized trial was a matched pair study and another had a penalty design (prognostic disadvantage for mistletoe group). Three studies were nested in the same epidemiological cohort study. [24]

Tables 2 and 3 summarize the validity assessment. Tables 4 and 5 describe the studies in terms of type of cancer, stage, intervention, and main results. Studies listed in tables 2-5 have been ordered according to quality (see methods section).

Cancer sites studied were: breast (n=4), lung (n=4), colon and rectum (n=3), melanoma (n=2), stomach (n=1), head and neck (n=1), kidney (n=1), bladder (n=1), glioma (n=1), gynecological (ovary, uterine, cervix, breast) (n=3), and mixed (breast, rectum, colon, stomach, lung) (n=2). Intervention was Iscador (n=14), Eurixor (n=6), Helixor (n=3). Measured outcomes of mistletoe treatment included: overall survival (n=20), remission (n=6), disease-free survival and recurrence (n=5), overall QOL (n=5) and QOL and side effects during cytoreductive therapy (n=3). Eighteen of the studies were conducted in an academic setting or within major community hospitals [3, 12, 15, 19, 23-25, 33, 42, 43, 45, 54-60, 67], 3 in rehabilitation centers [12-14], and 2 in major practices [29, 30]. One of the study reports was only available as an abstract [3, 44]. One other randomized placebo-controlled trial was published as an abstract [73] but was not included in this review because, according to the manufacturer, it has not yet been completed and the preliminary results are non-quantitative.

Five studies investigated mistletoe therapy as a co-intervention administered concurrently with conventional treatment (chemotherapy, radiotherapy, corticosteroids) [13, 14, 29, 30, 43]. Four of these studies were conducted on patients with advanced, metastatic disease [13, 14, 29, 30]; three primarily assessed reduction of side effects from cytoreductive therapy [29, 30, 43]. In 12 studies mistletoe therapy was used in an adjuvant setting with patients after surgery or radiotherapy [15, 19, 23, 25, 45, 54-60, 67]. In one study mistletoe therapy was used as primary treatment in CIN [33]. Four studies investigated mistletoe therapy independently from conventional treatments, including the palliative setting [12, 24]. One study had mistletoe as a control intervention for chemoimmunotherapy [3, 44].

We found substantial heterogeneity of the studies in terms of intervention, patients characteristics, clinical diagnosis, measured outcomes, design, methodological quality and potential positive and negative biases. We therefore considered a quantification of effect size by combining results to be unreliable and decided on a non-quantitative synthesis and discussion.

Altogether 12 studies had statistically significant positive results in at least one of the clinically relevant outcome measures [12, 13, 19, 24, 25, 29, 30, 42, 43, 55, 57-59], another 7 studies showed a positive trend [14, 33, 45, 54, 56, 60], 3 had no effect [3, 23, 44, 67], and 1 showed a negative trend [15]. In one trial that utilized mistletoe extract as a control intervention for chemoimmunotherapy, remission rates were lower for the mistletoe group, while overall survival was slightly higher [3, 44]. Clinical outcomes are summarized in Table 4 and Table 5. Regarding overall survival, 8 studies showed statistically significant positive results [19, 24, 25, 42, 43, 55, 57-59], an additional 8 studies demonstrated positive trends that were not statistically significant [12-14, 45, 54, 56, 60], and 4 studies showed no effect [3, 15, 30, 44, 67]. Regarding disease-free survival and recurrence, no studies demonstrated statistically significant effects: 1 study showed a positive trend [42, 43], 3 showed no effect [23, 56, 67], and 1 showed a negative trend [15]. Regarding remission, 1 showed a statistically significant positive result [13], 2 studies showed a positive trend [12, 33], and 3 showed no effect [3, 14, 30, 44]. Regarding QOL, 3 showed a statistically significant positive result [12, 24], 1 showed no effect [67], 1 result was not reported [15]. In regard to QOL in relation to reduction of side effects during cytoreductive therapy, 3 showed a statistically significant positive effect [29, 30, 42, 43]. Methodological quality of the studies was sometimes far below the standard that is today regarded as optimal or necessary (Tables 2 and 3); only a few studies seemed reasonably well conducted.

No major side effects were reported. Minor symptoms included rubor, pruritus and/or induration at the injection site, and also mild flu-like symptoms.

Discussion

Several key issues emerged through this review: First, even though use of mistletoe therapy is longstanding and widespread, few controlled clinical trials have been performed. Second, although many of the studies were conducted in academic centers, they mostly do not meet contemporary methodological standards for clinical trials (see Table 2 and Table 3). Third, study results are positive in most cases; however, a pooled estimation of effect size is not sensible because of substantial heterogeneity in regard to quality, design, preparation, dosage, duration of treatment, and even assessment of outcomes (such as measuring survival time from diagnosis [24] or from study entry [12]).

Several of the methodological shortcomings are avoidable, particularly in respect to transparency and completeness of data reporting. However, other criteria are more difficult to fulfill. Blinding, for instance, was not done in any of the trials, including the two with placebo controls [12, 29]. Reliable blinding would be hard to assure since subcutaneous mistletoe injections initially induce local skin reactions (rubor, pruritus, induration) and mild flu-like symptoms that potentially lead to unblinding in most cases. For this reason, the ethics committee for one of the recent studies did not approve a double-blind design. [67] Still, studies without blinding do not deviate from most other oncological drug trials, as chemotherapy studies are essentially never blinded [50]. After all, susceptibility for observer bias depends on the type of outcome measure and is likely negligible for survival studies. Nevertheless, non-blinded trials require especially careful preparation to protect against potential biases.

Performance bias (systematic difference in care provided apart from the intervention under investigation) must be regarded for most of the mistletoe trials. In the study by Dold et al. on non-small cell lung cancer (see Table 4) unusually high tumor remission rates were reported in all treatment groups. This study included particularly patients with advanced disease and substantial comorbidity, who had no additional conventional treatment options [12]. Yet, even in the placebo group there was a remarkable 3% rate of complete tumor remission and 20% rate of overall tumor regression. These rates are far higher than reported for spontaneous remissions in lung cancer [28, 51] and raise important questions. It is likely that patients who receive placebo or other experimental therapy, and consider it non-effective, seek out additional active co-interventions. Such performance bias can impair efficacy estimation, as the verum-placebo comparison is contaminated. [31] Relevant details on this issue, however, are only seldom documented and published, as for instance in a four-armed randomized trial on persistent back and neck complaints: The less effective the primary treatment, the more contamination and co-therapy: 17% in the most effectively treated group (manipulative therapy), 24% in the second effectively treated group (physiotherapy), 44% and 45% in the control groups (general practitioner and placebo respectively). [40] As a consequence effect sizes become diluted, and efficacy assessment can be falsely negative. This might also account for the study of Dold et al.: While remissions during mistletoe therapy may occur [2, 68] (although the rate is unclear), the unexplained high remission rate under placebo suggests an undocumented performance bias, and the study result may therefore be unreliable.

Most mistletoe studies were not susceptible for detection bias, as outcome was survival, or measurements were standardized. Still, detection bias might have been relevant in the melanoma trial by Eggermont et al [15], who reported a reduction in disease-free survival and an increase in brain metastases in the mistletoe group. In general, brain metastases in melanoma are frequent, though clinically occult in most cases, and found three times as often in autopsies. [1] Since the study by Eggermont et al. [15] included no general protocol obligation for computed tomography (CT scan) or nuclear magnetic resonance (NMR) of the brain, and since brain metastases are contraindications for the mistletoe intervention (Iscaador), relatively more brain scans might have been done in the mistletoe group, leading to an increased detection of otherwise clinically occult brain metastases. Additionally, a significantly decreased overall survival was mentioned for a subgroup of mistletoe patients (with lymph node metastases). However, as the publication [15] does not report details (e.g. on patient numbers or exact results) and altogether contains only sparse information, validity remains unclear.

Post-randomization dropouts, protocol deviations, and withdrawals are a major threat to clinical trials in general. To estimate and reduce subsequent attrition bias, the reasons for these losses should be reported as well as the prognostic characteristics of the lost patients in comparison to adherers, and both per-protocol analysis (excluding non-adherers) and intention-to-treat analysis (including non-adherers) should be conducted. Still, large attrition rates affect the reliability of effect size estimation, and even an intention-to-treat analysis does not prevent potential bias. [62] An attrition rate lower than 10% is reported only for seven of the mistletoe studies. Even the otherwise well conducted trial by Steuer-Vogt et al. [67], which found no effect of lectin-standardized mistletoe on disease-free and overall survival and QOL, reported 18 dropouts after primary randomization of 495 patients; an additional 63 of 235 patients entering the mistletoe arm did not receive intervention as allocated, and 12 more withdrew from this arm. This resulted in an attrition rate of 32% in the mistletoe arm (20% in control group) over and above the initial dropouts. Intention-to-treat and per-protocol analyses were done according to current standards; however, no additional comparative analysis of prognostic factors (adherers vs. non-adherers) was performed. Room is left, therefore, for speculations about how these exclusions may have biased the results. The same issue applies to the study of Dold et al. [12], where 17% of the patients (71 of 408) were excluded. Gutsch et al. [25], showing a significant survival advantage for mistletoe group, had a 20% attrition rate, mostly due to protocol violations; they analyzed "as-treated" (analyzing non-adherers according to the treatment they actually received, regardless of the initial random treatment allocation) and included a stratified risk adjustment in the final analysis. As no additional intention-to-treat analysis was done, however, the potential effect of an attrition bias again cannot be estimated.

A different approach is presented by the trials of Grossarth et al. [24]: The trials (one non-randomized and two randomized, both with matched pairs) were nested in a large-scale epidemiologic cohort study (n=10,226) that investigated the influence of various factors on survival in cancer, one of these being mistletoe treatment. For the non-randomized trial (Table 5) matched pairs were defined from patients who had either already received or not received mistletoe therapy. For the two RCTs (Table 4), matched pairs were defined among registered patients that had no prior mistletoe therapy. One patient of each such pair was then randomly selected as candidate for mistletoe treatment and was suggested to ask his/her physician for mistletoe therapy. In contrast to common RCTs, randomization units were the individual pairs of patients, and any sub-combination of these randomized pairs was regarded as a fully matched and randomized group. Therefore, different tumor stages could be included in one of the studies. Also, when registered patients declined to participate and dropped out after randomization (but before treatment was started), the complete randomization unit (i.e. drop-out plus corresponding twin) was deleted in order to maintain the randomized matched pair study structure and assure internal validity.

Several authors extensively discuss their difficulties conducting the trials. [12, 25, 54-56, 71] Some studies did not reach the planned sample size. For instance, Dold et al. revised power calculations twice in order to reduce sample size, but still needed 9½ years for patient recruitment [12]. Other studies, too, needed considerably more time for completion than anticipated. [15, 67] Several randomized mistletoe trials had to be stopped because of failure to enroll appropriate patient numbers within reasonable time. (e.g. [22, 71] In Germany, willingness to participate in clinical trials is generally low [20], but is even lower for mistletoe studies. Mistletoe is an emotional topic, and many patients as well as physicians have definite preferences, pro or con; patients and physicians with strong preferences tend to refuse participation in randomized trials. [17]

Long study duration can result in unavoidable protocol deviations because of changes in conventional cancer treatments, as in the study of Salzer [59]. Additionally, quality standards of clinical research continue to develop, and standards had often changed between the time of enrolment of first patient and study publication (in some cases 15-20 years). Even recently published mistletoe studies were begun before the implementation of GCP- resp. ICH-guidelines. [15, 24] In general, systematic internal quality control of clinical trials, such as monitoring and auditing, was probably rare, and was not even mentioned in the most recent publications. (e.g. [23, 67]

Mistletoe therapy was well tolerated in the reviewed trials, which is in accordance with other investigations. [63] Although not reported in any of these trials, allergic reactions to mistletoe extracts can occur, and a few case reports of anaphylactic reactions have been published. [32, 63] Recently, concerns were expressed regarding serious complications after mistletoe therapy. [18] However, original data did not refer to therapeutic mistletoe application but instead to animal toxicity experiments (of viscotoxins and lectins), to accidental ingestions of leaves and berries especially of *Phoradendron* [26] (generally harmless [41]) not used in mistletoe remedies, and to a case of "mistletoe" hepatitis [27] after intake of herbal tablets which, after all, did not contain mistletoe [11].

Most of the trials concentrated on assessment of survival or remission, while QOL, being more susceptible to observer bias, was included in only a few. However, in clinical reality the primary reasons for mistletoe use are not necessarily survival advantage or remission, but improvements in overall performance, mood, and disease coping, reduced frequency of infections, reduced side effects of conventional antitumor therapies, and reduced cancer pain with decreased need for analgesics. These issues, which are important from a patient's perspective, should also find consideration in future mistletoe research.

General problems and potentials of research in complementary medicine [48] also apply to mistletoe treatment: Mistletoe is generally prescribed in a complex clinical setting, including not only conventional agents, other botanical medicines, and nutritional supplements, but often also non-pharmacological interventions such as art or music therapy, occupational therapy, movement therapy, therapeutic massage and counseling regarding physical, mental, social and spiritual issues. Complementary multi-modal treatments claim to focus on the "whole" patient, trying to improve his or her inherent self-healing abilities, whereas most studies follow the conventional research approach by examining only one or two isolated intervention elements intended to modify a specific pathogenic process. [46, 48, 53] In order to gather reliable information on patients receiving these multi-modal interventions, alternative study designs should also be considered. These may include comparison trials of different complex treatment systems, high quality observational studies, or carefully performed qualitative research. [48] Mistletoe research would benefit from these additional research strategies. Complex approaches, however, require strong commitment by the research community, and often require even greater preparation than conventional clinical trials. [48]

Conclusions

In 23 prospective controlled clinical studies on mistletoe therapy in cancer, 12 studies had a statistically significant positive result in at least one clinically relevant outcome measure, another 7 studies showed positive trends, 3 showed no effect and 1 demonstrated a negative trend. However, some of the studies suffered from significant methodological shortcomings (see Table 2 and 3), or predated current methodological standards, and therefore are not conclusive. Calculation of effect size by pooling data is inappropriate because of the heterogeneity of methodology, quality, population, outcome assessment, and type of mistletoe preparations studied. Because there are a small number of relatively well conducted trials with positive clinical outcomes, further research is warranted. Future controlled studies should be well designed and carefully conducted to improve methodological quality, and should reflect the clinical reality of mistletoe therapy that emphasizes QOL and symptom management, and is frequently incorporated within multi-modal, complementary treatment.

Table 1: Mistletoe Preparations used to treat cancer [4]

Proprietary Names	Host tree*	Harvest season	Extraction	Parts used	Dosage according to lectin content
<i>Anthroposophical</i>					
Abnobaviscum	A, Ac, Am, B, C, F, M, P, Qu		Pressing	Fresh leafy shoots, fruits	
Helixor	A, M, P	Winter and summer	Aqueous	"	
Iscador (Iscar)	M, P, Qu, U	juices mixed	Aqueous fermentation	"	Seldom
Iscucin	A, C, M, P, Po, Qu, S, T		Aqueous	Dried leafy shoots, fruits, sinker	
Isorel	A, M, P		Aqueous	Fresh leafy shoots, fruits, sinker	
<i>Other</i>					
Cefalektin	Po	Winter	Aqueous	Dried leafy shoots	Yes
Eurixor	Po	"	"	Fresh leafy shoots	
Lektinol	Po			Fresh leafy shoots	

*A: Abies = fir; Ac: Acer = maple; Am: Amygdalus = almond tree; B: Betula = birch; C: Crataegus = whitethorn; F: Fraxinus = ash tree; M: Malus = apple tree; P: Pinus = pine; Po, Populus = poplar; Qu: Quercus = oak; S: Salix = willow; T: Tilia = lime, U: Ulmus = elm

Table 2: Quality of Randomized Controlled Mistletoe Trials

Author, Year	Results ^I	Quality Criteria Fulfilled in Studies ^{II}											Sample Size	AR ^{III}
		A)	B)	C)	D)	E)	F)	G)	H)	I)	J)	K)		
Studies of anthroposophical mistletoe preparations														
Grossarth 2001 [24]	s	+	+	-	(-)	+	+	+	(-)	+	+	-	34	0%
Dold 1991 [12]	t, t, s	+	+	-	-	+	(-)	+	(+)	+	+	(-)	337	17%
Grossarth 2001 [24]	s	+	+	-	(-)	+	(-)	+	(-)	+	+	-	78	20%
Salzer 1991 [56]	t	+	(+)	-	(-)	(+)	(-)	+	(+)	(+)	+	-	210	16%
Douwes 1986 [14]	t	+	-	-	(-)	+	+	+	+	-	(+)	-	60	0%
Gutsch 1988 [25]	s	+	-	-	(-)	+	(-)	+	+	(+)	+	-	677	20%
Jach 1999 [33]	t	+	-	-	(-)	+	+	+	(+)	(-)	(-)	-	60	0%
Salzer 1979, 1988 [55, 57, 59]	s	+	-	-	(-)	+	-	+	+	(+)	(+)	-	137	57%
Salzer 1987 [54]	t	+	(+)	-	(-)	+	-	+	-	-	-	-	50	48%
Eggermont 2001 [15, 16]	-t	+	-	-	(-)	(-)	(-)	(+)	-	-	-	(+)	IV	ns (I; 21%) ^V
Studies of other mistletoe preparations														
Steuer-Vogt 2001 [67]	0	+	(+)	-	+	+	(-)	+	+	+	(+)	(+)	477	29%
Goebell 2002 [23]	0	+	-	-	(+)	+	+	+	(+)	+	+	-	45	2%
Heiny 1991 [29]	s	+	-	(-)	(-)	+	(+)	+	(+)	+	+	-	40	13%
Heiny 1997 [30]	s, 0	+	-	-	(-)	+	-	+	+	(+)	(+)	-	79	26%
Lenartz 1996, 2000 [42, 43]	s	+	-	-	(-)	+	-	+	-	(+)	(+)	-	35 (38)	26%
Brinkmann 2000 [3, 44]	0 ^{VI}	+	ns	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	176	ns

^I t: trend, s: significant, 0: no effect;

^{II} A) Protection against *selection bias*, especially by adequate randomization

B) Minimization of *heterogeneity* by prestratification or matching

C) Protection against *observer bias* by blinding of patient, care provider, and outcome assessor

D) Protection against *performance (treatment) bias* by standardization of care protocol, documentation of all co-interventions, blinding of patients and care providers

E) Protection against *measurement (detection) bias* by standardization of outcome assessment

F) Protection against *attrition (exclusion) bias*, lost patients <10% or by intention-to-treat and per-protocol analysis in combination with sensitivity analysis, and by comparison of prognostic characteristics of lost patients and compliers

G) Effect measurement relevant and well described

H) Well described intervention, patient characteristics, disease (diagnosis, stage, duration), previous therapy

I) Well described study design

J) Well described results

K) Data quality assured by GCP-ICH-guidelines, especially by monitoring

^{III} AR: attrition rate (dropouts, protocol deviations, withdrawals).

^{IV} Number of study patients not indicated; publication refers to two studies including altogether 830 patients; mistletoe group included 102 patients.

ns: not stated for total study population, only for Iscador group (I).

^{VI} Mistletoe extract was control therapy for chemoimmunotherapy.

Table 3: Quality of Quasi-randomized and Non-randomized Controlled Mistletoe Trials

Author, Year	Results ^I	Quality Criteria Fulfilled in Studies ^{II}											Sample Size	AR ^{III}
		A)	B)	C)	D)	E)	F)	G)	H)	I)	J)	K)		
Quasi-Randomized Controlled Trials														
Salzer 1987 [54]	t	(+)	-	-	(-)	+	-	+	-	-	(+)	-	155	ns
Majewski 1963 [45]	t	(+)	-	-	(-)	+	-	+	-	-	-	-	^{VII}	ns (I: 15%) ^V
Non-Randomized Controlled Trials														
Grossarth 2001 [24]	s	(+)	+	-	(-)	+	+	+	-	+	+	-	792	3,5%
Salzer 1978 [58]	s	-	-	-	(-)	+	+	+	(+)	+	(+)	-	77	0%
Douwes 1988 [13]	t, s	-	-	-	(-)	+	+	+	+	-	+	-	39	3%
Schuppli 1990 [60]	t	(+)	-	-	(-)	+	(-)	+	(-)	-	-	-	198	ns
Fellmer 1966 [19]	s	-	-	-	(-)	+	-	+	+	-	-	-	790	16%

Abbreviations as in Table 2. ^{VIII} Number of study patients not indicated; mistletoe group included 155 patients

Table 4: Randomized Controlled Trials on Mistletoe Treatment in Cancer (ordered by decreasing quality)

Author, Year	Site	Stage	Intervention (Sample Size)	Survival	Tumor	Other outcomes
Studies of anthroposophical mistletoe preparations						
Grossarth 2001 [24]	Breast	IIIA-IIIB	• Iscador (17) • None (17)	Mean survival (months) • 57,5 * • 28,9		Psychosomatic selfregulation ↑ * Psychosomatic selfregulation ↑
Dold 1991 [12]	Lung	All stages	• Iscador (114) • Vit B as placebo (113) • Polyerga (110)	Median survival (months) • 9,1 • 7,6 • 9,0	Complete response overall regression • 4% 26% • 3% 20% • 2% 19%	Patients subjectively improved • 59% * • 45% • 43%
Grossarth 2001 [24]	Breast, lung, rectum, colon, stomach	All stages	• Iscador (39) • None (39)	Mean survival (months) • 42 * • 29		Psychosomatic selfregulation ↑ * Psychosomatic selfregulation ↑
Salzer 1991 [56]	Lung	I-IV	• Iscador, surgery (87) • Surgery (96)	Median survival (months) • 33 • 31	Recurrence • 50% • 55%	
Douwes 1986 [14]	Colon, rectum	Advanced	• Helixor, 5FU/FA (20) • 5FU/FA (20) • Ney Tumorin, 5FU/FA (20)	Mean survival (months) • 27 12 • 14 5 • 24 12	Complete response partial response • 15% 35% • 15% 30% • 15% 25%	
Gutsch 1988 [25]	Breast	T1-3, N0-3, M0	• Helixor, surgery, radiation ^l (192) • Surgery, radiation ^l (274) • CMF, surgery, radiation ^l (177)	5-year survival • 69,1% * • 59,7% * • 67,7% *		
Jach 1999 [33]	CIN, HPV-associated	I-II	• Iscador QuS (30) • None (20) • IFN-α (10)		Complete response progressive disease • 60% 7% • 50% 20% • 80% 0%	
Salzer 1979, 1988 [55, 57, 59]	Stomach	II-III	• Iscador, surgery (62) • Surgery (75)	Mean survival (months) • 25 * 55 • 18 45	Lymph node: + -	
Salzer 1987 [54]	Lung	I (II)	• Iscador, surgery (12) • Surgery (14)	Median survival (months) • 117 • 34,5		
Eggermont 2001 [15, 16]	Melanoma	High risk primary (≥3MM) or LN+	• Iscador, surgery (102) • IFN-α, surgery (ns) • IFN-γ, surgery (ns) • Surgery (ns)	Overall survival (hazard-ratio) • 1,2 • 1 • 1,1	Disease-free survival (hazard-ratio) • 1,3 • 0,9 • 1	QOL: no result reported
Studies of other mistletoe preparations						
Steuer-Vogt 2001 [67]	Head and neck	I-IV, T1-4, N0-3, G1-3	• Eurixor, surgery, radiation ^l (235) • Surgery, radiation ^l (242)	Disease-specific survival (adjusted hazard-ratio) • 1,07	Disease-free survival (adjusted hazard-ratio) • 0,96	No effect on QOL, not specified
Goebell 2002 [23]	Bladder	pTa G1-2	• Eurixor, transurethral resection (23) • Transurethral resection (22)		Number of recurrences • 31 • 30	
Heiny 1991 [29]	Breast	Advanced	• Eurixor, VEC (21) • Placebo, VEC (19)			QOL ↑*, anxiety ↓*, leukopenia ↓ No effect on platelets

Heiny 1997 [30]	Colon, rectum	Advanced	• Eurixor, 5FU/FA (38) • 5FU/FA (41)	Mean survival (months)	• 12,1 • 11,5	Response (CR + PR) progressive disease • 21% 36% • 23% 36%	QOL ↑*, leukopenia ↓*, mucositis ↓ *. No effect on platelets
Lenartz 1996, 2000 [42, 43]	Glioma	III-IV	• Eurixor, surgery, radiation, dexamethasone (18) • Surgery, radiation, dexamethasone (17)	Adjusted mean survival (months)	• 20* • 10	Adjusted disease-free survival (months) • 17 • 10	QOL ↑*
Brinkmann 2000 [3, 44]	Kidney	Advanced	• Eurixor (control) (88) • IL-2, IFN-α, 5FU (88)	Median survival (months)	• 21 • 13	Complete partial response • 0% 2% • 8% 17%	

Abbreviations: CMF: cyclophosphamide, methotrexate, 5FU; 5FU: 5-fluorouracil; FA: folinic acid; VEC: vindesine, epirubicin, cyclophosphamide; dexamethasone; ns: not stated; QOL: quality of life.
* Statistically significant superiority compared to comparison-group. ^I Co-intervention (i.e. radiation) applied to part of the group. ^{II} Not corresponding to WHO-definition of tumor response.

Table 5: Quasi-Randomized and Non-Randomized Controlled Trials on Mistletoe Treatment in Cancer (ordered by decreasing quality)

Autor, Jahr	Site	Stage	Intervention (Sample Size)	Survival	Tumor	Other outcomes
Quasi-Randomized Controlled Trials						
Salzer 1987 [54]	Breast	I-III	• Iscador, surgery (76) • Radiation, surgery, hormone (79)	Alive 1985 (after 11-14 years)	• 29% • 24%	
Majewski 1963 [45]	Genital	All stages	• Iscador, surgery ^I , radiation ^I (155) • Surgery ^I , radiation ^I (ns)	Disease-specific survival partly improved		
Non-Randomized Controlled Trials						
Grossarth 2001 [24]	Breast, colon, rectum, stomach, lung	All stages	• Iscador (396) • None (396)	Mean survival (months)	• 50,8* • 36,6	
Salzer 1978 [58]	Lung	I-III	• Iscador, surgery (37) • Surgery (40)	6-year survival	• 38%* • 15%	
Douwes 1988 [13]	Colon, rectum	Advanced	• Helixor, 5FU/FA (19) • 5FU/FA (20)	Median survival (months)	• 26 • 14	Complete partial minimal response • 16% 37% 26%* • 0% 30% 20%
Schuppli 1990 [60]	Melanoma	Not specified	• Iscador, surgery (84) • BCG, surgery (114)	5-year survival	• ~86% • ~72%	
Fellmer 1966 [19]	Cervix	I-III	• Iscador, radiation (81) • Radiation (709)	5-year survival	• 83%* • 69%	

Abbreviations as in Table 4.

Reference List

1. Balch CM, Houghton AN, Peters LJ. Cutaneous Melanoma. In: (DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors) *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: J.B.Lippincott Company; 1993: 1612-61.
2. Bradley GW, Clover A. (1989) Apparent response of small cell lung cancer to an extract of mistletoe and homoeopathic treatment. *Thorax* 44: 1047-8.
3. Brinkmann OA, Lümmen G, Luboldt H-J, Hertle L, Rübber H. (2000) Interferon α , interleukin 2 and 5-fluorouracil compared with mistletoe lectin in metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *Eur.Urol.* 37 (Suppl. 2): 152
4. Büssing A; (ed.). *Mistletoe. The Genus Viscum*. Amsterdam: Hardwood Academic Publishers; 2000.
5. Büssing A, Azhari T, Ostendorp K, Lehnert A, Schweizer K. (1994) *Viscum album L. extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mononuclear cells*. *Eur.J.Cancer* 30A (12): 1836-41.
6. Büssing A, Jungmann H, Suzart K, Schweizer K. (1996) *Suppression of sister chromatid exchange-including DNA lesions in cultured peripheral blood mononuclear cells by Viscum album L.* *J.Exp.Clin.Cancer Res.* 15 (2): 107-14.
7. Büssing A, Regnery A, Schweizer K. (1995) *Effects of Viscum album L. on cyclophosphamide-treated peripheral blood mononuclear cells in vitro: sister chromatid exchanges and activation/proliferation marker expression*. *Cancer Lett.* (94): 199-205.
8. Büssing A, Schaller G, Pfüller U. (1998) *Generation of reactive oxygen intermediates (ROI) by the thionins from Viscum album L.* *Anticancer Res.* 18: 4291-6.
9. Büssing A, Suzart K, Bergmann J, Pfüller U, Schietzel M, Schweizer K. (1996) *Induction of apoptosis in human lymphocytes treated with Viscum album L. is mediated by the mistletoe lectins*. *Cancer Lett.* (99): 59-72.
10. Büssing A, Verweken W, Wagner M, Wagner B, Pfüller U, Schietzel M. (1999) *Expression of mitochondrial Apo2.7 molecules and Caspase-3 activation in human lymphocytes treated with the ribosome-inhibiting mistletoe lectins and the cell membrane permeabilizing viscotoxins*. *Cytometry* 37 (2): 133-9.
11. Capernaros Z. (1994) *The golden bough: the case for mistletoe*. *The European Journal of Herbal Medicin* 1 (1): 17-21.
12. Dold U; Edler L; Mäurer HCh, et al. *Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1991.
13. Douwes FR, Kalden M, Frank G, Holzhauer P. (1988) *Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms*. *Dtsch.Zschr.Onkol.* 20 (3): 63-7.
14. Douwes FR, Wolfrum DI, Migeod F. (1986) *Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie: Chemotherapie versus Chemotherapie plus "Biological Response Modifier" bei metastasierendem kolorektalen Karzinom*. *Krebsgeschehen* 18 (6): 155-63.
15. Eggermont A, Kleeberg UR, Ruiter DJ, et al. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group trial experience with more than 2,000 patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b*. In: (American Society of Clinical Oncology, editor) *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 88-93.
16. Eggermont AMM, Kleeberg UR, Suci S, Broecker E-B. (2001) *The trial authors reply*. *Lancet Oncol.* 2: 333-4.
17. Ellis PM. (2000) *Attitudes towards and participation in randomised clinical trials in oncology: A review of the literature*. *Ann.Oncol.* 11: 939-45.
18. Ernst E. (2001) *Mistletoe for cancer?* *Eur.J.Cancer* 37: 9-11.
19. Fellmer Ch, Fellmer KE. (1966) *Nachbehandlung bestrahlter Genitalkarzinome mit dem Viscum-album-Präparat "Iscador"*. *Krebsarzt* 21 (3): 174-85.
20. Flintrop J. (2001) *Pharma-Standort Deutschland: Vertrieb statt Forschung. (Zusatzinformation zur Studie "Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands als Standort für Arzneimittelforschung und -entwicklung" der Boston Consulting Group: <http://www.aerzteblatt.de/v4/plus/down.asp?typ=PDF&id=828>)*. *Deutsches Ärzteblatt* 98 (49): A3250
21. Franz H, Ziska P, Kindt A. (1981) *Isolation and properties of three lectins from mistletoe (Viscum album L.)*. *Biochem.J.* 195: 481-4.
22. Gerhard I. (2000) *Problems of randomised treatment studies in complementary medicine*. *Forsch.Komplementärmed.* 734-5.
23. Goebell PJ, Otto T, Suhr J, Rübber H. (2002) *Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial*. *The Journal of Urology* 168: 72-5.
24. Grossarth-Maticke R, Kiene H, Baumgartner S, Ziegler R. (2001) *Use of Iscador, an extract of European mistletoe (Viscum album), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study*. *Altern Ther Health Med* 7 (3): 57-78.
25. Gutsch J, Berger H, Scholz G, Denck H. (1988) *Prospektive Studie beim radikal operierten Mammakarzinom mit Polychemotherapie, Helixor und unbehandelte Kontrolle*. *Onkologie* (4): 94-100.
26. Hall AH, Spoerke DG, Rumack BH. (1986) *Assessing mistletoe toxicity*. *Ann.Emerg.Med.* 15: 1320-3.
27. Harvey J, Colin-Jones DG. (1981) *Mistletoe hepatitis*. *Br.Med.J.* 282: 186-7.
28. Heim ME; Schwarz R; Gallmeier WM, et al. *Spontanremissionen in der Onkologie. Theoretische Modelle und klinische Befunde*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 1998.
29. Heiny B-M. (1991) *Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema)*. *Krebsmedizin* 12 (Sonderdruck): 1-14.
30. Heiny B-M, Albrecht V. (1997) *Komplementäre Therapie mit Mistlektin-1-normiertem Extrakt. Lebensqualitätsstabilisierung beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom - Fakt oder Fiktion?* *Med.Welt* 48: 419-23.
31. Hopayian K. (2001) *The need for caution in interpreting high quality systematic reviews*. *Br.Med.J.* 323 (681): 684
32. Hutt N, Kopferschmitt-Kubler M, Cabalion J, Purohit A, Alt M, Pauli G. (2001) *Anaphylactic reactions after therapeutic injection of mistletoe (Viscum album L.)*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 29 (5): 201-3.
33. Jach R, Basta A. (1999) *Iscador QuS and human recombinant interferon alpha (Intron A) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN)*. *Przegl Lekarski* 56 (1): 86-8.
34. Janssen O, Scheffler A, Kabelitz D. (1993) *In vitro effects of mistletoe extracts and mistletoe lectins. Cytotoxicity towards tumor cells due to the induction of programmed cell death (apoptosis)*. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 43(II) (11): 1221-7.
35. Khan KS; ter Riet G; Glanville J, et al. *Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD'S Guidance for those Carrying Out or Commissioning Reviews. CRD Report Number 4 (2nd Edition)*. University of York: NHS Centre for Reviews and Dissemination; 2001.
36. Kiene H. (1989) *Klinische Studien zur Mistletherapie karzinomatöser Erkrankungen. Eine Übersicht*. *Therapeutikon* 3 (6): 347-53.
37. Kienle GS; Kiene H. *Die Mistel in der Onkologie - Fakten und konzeptionelle Grundlagen*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2003. In Press.
38. Kleijnen J, Knipschild P. (1994) *Mistletoe treatment for cancer - review of controlled trials in humans*. *Phytomedicine* 1: 255-60.
39. Klett CY, Anderer FA. (1989) *Activation of natural killer cell cytotoxicity of human blood monocytes by a low molecular weight component from Viscum album extract*. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 39 (II) (12): 1-20.
40. Koes BW, Bouter LM, van Mameren H, Essers AHM, Versteegen GMJR, Hofhuizen DM, Houben JoP, Knipschild PG. (1992) *Randomised clinical trial of manipulative therapy and physiotherapy for resistant back and neck complaints: results of one year follow up*. *Br.Med.J.* 304: 601-5.
41. Krenzelok EP, Jacobsen TD, Aronis J. (1997) *American Mistletoe Exposures*. *Am.J.Emerg.Med.* 15 (5): 516-20.
42. Lenartz D, Dott U, Menzel J, Schierholz JM, Beuth J. (2000) *Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe*. *Anticancer Res.* 20 (3B): 2073-6.
43. Lenartz D, Stoffel B, Menzel J, Beuth J. (1996) *Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from Mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients*. *Anticancer Res.* 16: 3799-802.
44. Lümmen G, Brinkmann OA, Luboldt H-J, Hertle L, Rübber H. (2001) *Interferon- α , interleukin-2 and 5-fluorouracil versus mistletoe lectin in metastatic renal cell carcinoma: Long-term results*. *Eur.Urol.* 39 (Supplement 5): 121
45. Majewski A, Bentele V. (1963) *Über Zusatzbehandlung beim weiblichen Genitalkarzinom*. *Zentralbl Gynäkol* 85 (20): 696-700.
46. Matthiessen PF. (1994) *Unkonventionelle Behandlungsmethoden im Kontext medizinischer Versorgung*. *Zeitschrift für Sozialreform* 40 (520): 536

47. Mueller EA, Anderer FA. (1990) A *Viscum album* oligosaccharide activating human natural cytotoxicity is an interferon gamma inducer. *Cancer Immunol.Immunother.* 32: 221-7.
48. Nahin RL, Straus SE. (2001) Research into complementary and alternative medicine: problems and potential. *Br.Med.J.* 322: 161-4.
49. National Cancer Institute (NCI). Mistletoe Extracts. 2002; <http://cancernet.nci.nih.gov/cam/mistletoe.htm#0>.
50. Nygren P, Glimelius B. (2001) The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) report on cancer chemotherapy - project objectives, the working process, key definitions and general aspects on cancer trial methodology and interpretation. *Acta Oncol.* 40 (2/3): 155-65.
51. O'Regan B; Hirshberg C. *Spontaneous Remission: An Annotated Bibliography.* Sausalito: Institute of Noetic Sciences; 1993.
52. Petru E, Schmied P, Petru C. (2001) Komplementäre Maßnahmen bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen unter Chemo- und Hormontherapie - Bestandsaufnahme und kritische Überlegungen für die Praxis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 61: 75-8.
53. Ritchie J, Wilkinson J, Gantley M, Feder G, Carter Y, Formby J. (2001) A model of integrated primary care: anthroposophic medicine. London: National Centre for Social Research. Department of General Practice and Primary Care, St.Bartholomew's and the Royal London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary, University of London
54. Salzer G.30 Jahre Erfahrung mit der Misteltherapie an öffentlichen Krankenanstalten. In: (Leroi R, editor) *Misteltherapie. Eine Antwort auf die Herausforderung Krebs.* Stuttgart: Verlag Freies Geistesleben; 1987: 173-215.
55. Salzer G. (1988) Prospektiv randomisierte Studie: Operiertes Magenkarzinom - Adjuvante Behandlung mit Iscador. *Dtsch.Zschr.Onkol.* 20 (4): 90-3.
56. Salzer G, Danmayr E, Wutzlhofer F, Frey S. (1991) Adjuvante Iscador-Behandlung operierter nicht kleinzelliger Bronchuskarzinome. *Onkologie* 23 (4): 93-8.
57. Salzer G, Denck H. (1979) Randomisierte Studie über medikamentöse Rezidivprophylaxe mit 5-Fluorouracil und Iscador beim resezierten Magenkarzinom - Ergebnisse einer Zwischenauswertung. *Krebsgeschehen* 11 (5): 130-1.
58. Salzer G, Havelec L. (1978) Rezidivprophylaxe bei operierten Bronchuskarzinompatienten mit dem Mistelpräparat Iscador - Ergebnisse eines klinischen Versuchs aus den Jahren 1969-1971. *Onkologie* 1 (6): 262-7.
59. Salzer G, Havelec L. (1983) Adjuvante Iscador-Behandlung nach operiertem Magenkarzinom. *Ergebnisse einer randomisierten Studie. Krebsgeschehen* 15 (4): 106-10.
60. Schuppli R. Die adjuvante Behandlung des malignen Melanoms mit Iscador c.Hg. In: (Jungi WF, Senn H-J, editors) *Krebs und Alternativmedizin II.* Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag; 1990: 84-7.
61. Schwabe U; Paffrath D; (eds.). *Arzneiverordnungsreport 1998.* Heidelberg: Springer Verlag; 1998.
62. Sheiner LB, Rubin DB. (1995) Intention-to-treat analysis and the goals of clinical trials. *Clin.Pharmacol.Ther.* 57: 6-15.
63. Stein GM, Berg PA. Adverse effects during therapy with mistletoe extracts. In: (Büssing A, editor) *Mistletoe. The Genus Viscum.* Amsterdam: Hardwood Academic Publishers; 2000: 195-208.
64. Stein GM, von Laue H-B, Henn W, et al. Human anti-mistletoe lectin antibodies. In: (Bardocz S, Pfüller U, Pusztai A, editors) *COST 98. Effects of antinutrients on the nutritional value of legume diets.* Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1998: 168-75.
65. Steiner R. *Geisteswissenschaft und Medizin.* (1920). Dornach: Rudolf Steiner Verlag; 1985.
66. Stettin A, Schultze JL, Stechemesser E, Berg PA. (1990) Anti-mistletoe lektin antibodies are produced in patients during therapy with an aqueous mistletoe extract derived from *Viscum album* L. and neutralize lectin-induced cytotoxicity in vitro. *Klin.Wochenschr.* 68: 896-900.
67. Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P, Scholz M, Neiß A, Strutz J, Hennig M, Lenartz T, Arnold W. (2001) The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur.J.Cancer* 37: 23-31.
68. Stumpf C, Ramirez-Martinez S, Becher A, Stein GM, Büssing A, Schietzel M. (1997) Intratumorale Mistelapplikation bei stenosierendem Rezidiv eines Cardia-Carcinoms. *Erfahrungsheilkunde* 46: 509-13.
69. Timoshenko AV, Lan Y, Gabius H-J, Lala PK. (2001) Immunotherapy of C3H/HeJ mammary adenocarcinoma with interleukin-2, mistletoe lectin or their combination. effects on tumour growth, capillary leakage and nitric oxide (NO) production. *Eur.J.Cancer* 37 (15): 1910-20.
70. University of Texas Center for Alternative Medicine Research in Cancer. Mistletoe. 1999; <http://www.sph.uth.tmc.edu/utcam/therapies/mistletoe.htm>.
71. von Rohr E, Pampallona S, van Wegberg B, Hürny Ch, Bernhard J, Heusser P, Cerny T. (2000) Experiences in the realisation of a research project on anthroposophical medicine in patients with advanced cancer. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 130: 1173-84.
72. Weis J, Bartsch HH, Hennies F, Rietschel M, Heim M, Adam G, Gärtner U, Ammon A. (1998) Complementary medicine in cancer patients: demand, patients' attitudes and psychological beliefs. *Onkologie* 21: 144-9.
73. Wetzel D, Schäfer M. (2000) Results of a randomised placebo-controlled multicentre study with PS76A2 (standardised mistletoe preparation) in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Phytomedicine Supplement II:* 34.
74. Winterfeld K, Bijnen AB. (1948) Viscotoxin, ein neuer Inhaltsstoff der Mistel (*Viscum album* L.). *Liebigs Ann.Chem.* 561: 107-15.
75. Winterfeld K, Kronenthaler A. (1942) Zur Chemie des blutdrucksenkenden Bestandteils der Mistel. (*Viscum album*). *Arch.Pharm.* 280: 103-15.

Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie, e.V.
 Schauinslandstraße 6
 D-79189 Bad Krozingen
 Tel.: ++49-7633 –806695, Fax: ++49-7633-806696
www.ifaemm.de
gunver.kienle@ifaemm.de

Riferimento per l'Italia:
 Dr.ssa Emanuela Portalupi
 Medico antroposofo e specialista in oncologia
 Via Domenichino, 7 20149 Milano
 tel e fax 02 48 19 56 17
e.portalupi@aresma.com

Dott.ssa Gunver Kienle (Bad Krozingen, Germania), laureata in medicina (Witten/Herdecke / Göttingen, Germania), master di specializzazione in Clinical Effectiveness (Harvard, USA), internato in oncologia (Tumor biology Center, Freiburg, Germania), esperta in metodologia della ricerca clinica e epistemologia per le medicine complementari e consulente internazionale per lo studio e la ricerca sui preparati di *Viscum album*, con articoli, libri e rapporti per le autorità in materia sanitaria.

Education

- 1998 Harvard Medical School & Harvard School of Public Health
Program in Clinical Effectiveness
- 1986 - 1992 University of Witten/Herdecke and University of Göttingen **M.D.** (Staatsexamen)
- 1984 - 1985 University of Tübingen, Germany
Undergraduate Studies in Physics and Mathematics
- 1995 University of Berlin, Germany
 Doctoral Thesis under Prof. Joachim Hornung on misinterpretations of placebo effects; a reanalysis of H.K. Beechers "The Powerful Placebo" **M.D.**

Postgraduate Training

- 1993-1995 University of Freiburg, Tumor Biology Center (Klinik für Tumorbiologie)
Medical Oncology Residency (not yet completed)
- 1992-1993 University of Göttingen, NWKH Sanderbusch
Medical Internship

Honours

- Hevert-Award 1996, German Society for Gynecology and Obstetrics
 International Editorial Board of „Alternative Therapies in Health and Medicine“
 Editorial Board of „Explore: The Journal of Science and Healing“
 Scientific Board of „Erfahrungsheilkunde“
 Scientific Board of „Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr“ (GfBK)
 Board of trustees „Gerhard-Kienle-Stiftung f. Forschung, Lehre & Krankenversorgung“

Membership

- Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. DNEbM

American Association for the Advancement of Science AAAS

Research

- Cofounder of the Institute of Applied Epistemology and Medical Methodology (non-profit institute)
 Research on the placebo effects
 Anthroposophical Model Project Cohort Study
 Development of single-case study designs and Cognition-based Medicine
 Historic review of tumor immunology and its therapeutic implementations
 Reviews on tumor biology
 Systematic reviews on research on mistletoe therapy (clinical and preclinical research)
 HTA-Report on Anthroposophic Medicine (efficacy, effectiveness, safety, costs)

Presentations/Lectures (selection):

- C Medizin 2004, 39. Kongress der Bezirksärztekammer Nordwürttemberg. Messe Stuttgart 2/2004
- C Medizinisch Woche Baden-Baden 11/2003, 11/2004
- C Such is Life. Reconciling holism and reductionism. Lunteren, NL, 5/2003
- C Evidence-Based Complementary Medicine, Munich, 4/2000
- C Cancer Congress, Vienna, 3/2000
- C Ordinarientreffen Spitzingseekreis, Dresden, 1/1999
- C 18th Conference on Health Economics, University Innsbruck, Austria; Brixen, Italy, 10/1998
- C Symposium on Research in Anthroposophical Medicine, Helsinki, Finland 10/1998
- C 3rd Scientific Einsiedeln Symposium, Einsiedeln/Switzerland, 10/1997
- C Conference on "Causality Assessment in Effectiveness Research and Placebo Effects" Utrecht/Netherlands, 5/1997
- C Conference on "Placebo and Nocebo Effects - Developing a Research Agenda", NIH, Bethesda,

- MD, USA, 12/1996
- C 41st Annual Conference of the German Society for Biometry and Epidemiology (GMDS), Bonn, Germany, 9/1996
 - C Santa Fe Proving Methodology Conference, Santa Fe, NM, USA, 1/1996
 - C Studium Generale, Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht, Netherlands, 2/1995
 - C International Guest Lecture 1995, Department Epidemiology/Faculty of Medicine, Rijksuni-

- versiteit Limburg, Maastricht, Netherlands, 2/1995
- C Symposium on Methodology of clinical trials evaluating complementary medicine, Berlin, Germany, 4/1995
 - C Academic institutions (Oslo, Munich, Stuttgart, Heidelberg, Hamburg, Bern, Freiburg, Kopenhagen, Zürich)

La fitoterapia Cinese, l'agopuntura: applicabilità ed utilità in Oncologia

Prof. Emilio Minelli

Riassunto. La medicina complementare intesa, secondo la definizione del WHO, come “una serie di tecniche e pratiche derivate dai sistemi di prevenzione e cura tradizionali che da millenni rappresentano il principale sistema di cura di numerosi popoli”, è andata incontro, negli ultimi trent'anni, ad una sempre maggiore diffusione anche nei paesi occidentali in cui, i sistemi di cura primari, si basano sul modello medico biologico. Nei paesi occidentali l'impiego di questa medicina non avviene in maniera alternativa rispetto alle cure convenzionali quanto piuttosto in maniera complementare. Uno dei campi in cui l'utilizzo di questa medicina, e in particolare della agopuntura e della fitoterapia tradizionale cinese, è più diffuso, è costituito dall'oncologia. In questo settore l'utilizzo dell'agopuntura e della fitoterapia tradizionale cinese, si propone lo scopo di migliorare la qualità della vita dei pazienti, di ridurre sintomi dovuti alla presenza della malattia cancerosa e, frequentemente, agli effetti collaterali determinati dall'impiego dei farmaci antitumorali. Con il presente lavoro l'autore intende focalizzare i campi principali in cui l'agopuntura e la fitoterapia tradizionale cinese hanno dimostrato di possedere una apprezzabile efficacia nei confronti di disturbi e sintomi correlati con la presenza di malattia tumorale o con la sua cura.

Summary. The Complementary Medicine that is, along the WHO definition, “a multitude of practices and skills derived from traditional systems of prevention and care that, from a lot of years, represent the main system of healthcare for many peoples”, in the last thirty years, spread more and more also in the western countries where the the primary system of care is based on the medical, biological model. In the western countries the use of this medicine is not alternative to the use of conventional medicine but either complementary or integrative. The Complementary Medicine, the Traditional Chinese Phytotherapy and the Acupuncture are often used in patients with cancer. In this field, the objective of the Traditional Chinese Medicine, is to improve the patient's quality of life and to reduce many troubles and symptoms related to the cancer or to the drugs employed for the treatment. In these work the author focused the main fields in which acupuncture and traditional chinese phytotherapy showed some efficacy in the treatment of troubles and symptoms related with cancer or with its care.

MEDICINA TRADIZIONALE E MEDICINA TRADIZIONALE CINESE¹

La Medicina Tradizionale è un concetto di difficile definizione che comprende sia i grandi sistemi di Medicina Tradizionale—come la Medicina Tradizionale Cinese, la Medicina Ayurvedica Indiana e la Medicina Araba Unani—che altre forme di terapie etniche. La loro principale caratteristica è di essere sistemi di cura che sono stati utilizzati dalle popolazioni native spesso per millenni prima dell'avvento della medicina occidentale e di costituire tutt'ora un punto di riferimento obbligato per i servizi di cura primari di circa l'80% dell'umanità. Le terapie mediche tradizionali si dividono in terapie farmacologiche—nel caso esse usino medicinali derivati da piante, da animali o da minerali—e terapie non-farmacologiche—nel caso in cui il trattamento non preveda la somministrazione di farmaci, come avviene nel caso dell'agopuntura, delle terapie manuali e di quelle spirituali. Poiché l'origine della Medicina Tradizionale si colloca spesso nella notte dei tempi, in periodi in cui il metodo scientifico non era ancora patrimonio dell'umanità, le modalità e i criteri per la pratica di questa, così come per la prescrizione dei fitoterapici possono spesso essere estremamente esoteriche, sofisticate e misteriose, facendo, talora, riferimento a forze spirituali/soprannaturali presenti nell'uomo come nel cosmo. Tuttavia, l'efficacia di queste pratiche è basata su esperienze di migliaia di anni e, ormai sempre più spesso, su numerose ricerche scientifiche. Nei paesi in cui il sistema sanitario è basato sulla medicina allopatica, o in quelli in cui la Medicina Tradizionale non è stata incorporata nel sistema sanitario nazionale, la Medicina Tradizionale è spesso chiamata “complementare”, “alternativa” o “non-convenzionale”. Secondo l'OMS le relazioni intercorrenti tra sistema allopatico e TM/CAM possono essere molto diverse e, in linea generale, possono essere schematizzate in tre sistemi di relazione:

1. integrato
2. inclusivo
3. tollerato.

1. In un **sistema integrato**, la TM/CAM è riconosciuta ufficialmente e incorporata in tutte le aree che si occupano della cura della salute. Questo significa che: la TM/CAM è compresa in modo rilevante nella politica farmaceutica nazionale; operatori e prodotti sono registrati e regolamentati; le TM/CAM sono disponibili in ospedali e in cliniche (sia pubblici che privati); il trattamento con TM/CAM è rimborsato dall'assistenza sanitaria; la ricerca è intrapresa in modo rilevante; è disponibile un'educazione in TM/CAM. Nel mondo solo la Cina, la Repubblica Democratica Popolare della Corea, la Repubblica della Corea e il Viet Nam si può dire che abbiano raggiunto un sistema integrato.

¹ In questo studio i termini Medicina Tradizionale (TM) e Medicina Complementare e Alternativa (CAM) sono utilizzati come equivalenti. Ciò semplifica la comprensione dei concetti ma espone a qualche imprecisione. Ad esempio, Omeopatia, Fiori di Bach, ecc. fanno parte della CAM ma non della TM.

2. Un **sistema inclusivo** riconosce la TM/CAM ma non la integra ancora completamente in tutti gli aspetti della sanità, siano questi l'erogazione di cure, l'educazione e la formazione, o la regolamentazione. La TM/CAM può non essere disponibile a tutti i livelli della cura della salute, l'assicurazione sanitaria può non coprire i trattamenti con TM/CAM, l'educazione in TM/CAM può non essere disponibile a livello universitario, e la regolamentazione degli operatori e dei prodotti può essere mancante o parziale. Ciò detto, il lavoro sulla politica, la regolamentazione, la pratica, la copertura dell'assicurazione sanitaria, la ricerca e l'educazione possono essere ben avviate. I paesi che operano con un sistema inclusivo comprendono paesi in via di sviluppo come la Guinea Equatoriale, la Nigeria e il Mali, e paesi sviluppati come il Canada e la Gran Bretagna.
3. Nei paesi con un **sistema tollerante**, il sistema sanitario nazionale è basato interamente sulla medicina allopatrica, ma alcune pratiche di TM/CAM sono tollerate.

Medicina tradizionale cinese

Attualmente, circa un quinto dell'umanità, costituito dalla Cina e dai paesi limitrofi, si cura efficacemente con un sistema di cure primarie integrate, composte dalla Medicina Tradizionale Cinese (MTC) e dalla Medicina Occidentale (MO), in cui le due discipline hanno trovato proficue modalità di collaborazione, secondo le raccomandazioni che l'Organizzazione Mondiale della Sanità, già dal 1978, aveva espresso.

La MTC è un sistema medico antichissimo, in cui la diagnosi e il trattamento si basano su una visione olistica del paziente. Prima di illustrare alcune note essenziali di questo modello epistemologico, vale la pena di sottolineare come la modalità linguistica e costruttiva del modello epistemologico che sta alla radice di questa medicina sia fortemente caratterizzata da un linguaggio simbolico e da modalità di relazione tra i vari assunti del discorso di tipo squisitamente analogico. Inoltre, varrà la pena di precisare alcuni equivoci in cui spesso incorre chi si avvicina a questo modello medico senza una preparazione specifica. La coppia dialettica *yin/yang*, con cui vengono classificate tutte le cose che cadono sotto l'osservazione dei sensi, tanto per cominciare, non costituisce l'emblema dell'androgino bensì è, appunto, un principio di classificazione degli eventi naturali secondo un codice che, una volta compreso, può apparire non meno logico di tanti altri che vengono utilizzati. I Cinque Movimenti, Legno, Fuoco, Terra, Metallo, Acqua, ancora una volta non costituiscono, a differenza dei quattro elementi aristotelici, le sostanze originarie da cui sarebbe formato il mondo bensì un nuovo principio di classificazione della realtà. Questo si affiancò al principio dello *yin/yang*, in maniera solida a partire dal 1100 d. C. Se si guarda poi la descrizione della struttura corporea dell'uomo, vediamo che alcune differenze, facilmente riscontrabili, sono funzionali alla valorizzazione di alcuni aspetti culturali specifici della MTC e differenti da quelli della MO. Un esempio per tutti: la questione psicosomatica. Mentre nella cultura occidentale si è affermata nei secoli una tendenza riduzionista che ha portato, tra l'altro, ad una robusta divisione tra soma e psichè che perdura ancora ai giorni nostri, nella cultura della MTC si è affermata una impostazione di tipo olistico, in cui l'uomo viene visto in ogni sua parte come un essere integrato di psiche e soma. In maniera non dissimile è descritta la particolare relazione uomo/ambiente che la MTC introduce. Infatti, se la MO concepisce l'uomo come una struttura separata rispetto all'ambiente, in MTC l'uomo e l'universo sono visti strettamente interconnessi tra loro da una energia chiamata energia vitale (*qi*). Questa energia presenta aspetti più materiali (*yin*) e più spirituali, emozionali e mentali (*yang*), in equilibrio tra loro. Se, dunque per la Medicina Tradizionale Cinese, l'anatomofisiologia del corpo umano si struttura come anatomofisiologia di relazione, la eziopatogenesi e la clinica della MTC sono caratterizzate innanzitutto da alterazione o squilibrio dei sistemi di regolazione dell'organismo e descritti come alterazione dell'equilibrio *yin/yang* generale o specifico di qualche organo o apparato.

Il discorso sulla terapia è strettamente omogeneo all'impianto dottrinale della MTC e, secondo questo, l'equilibrio può essere ripristinato mediante tecniche di:

- agopuntura e moxibustione
- fitoterapia
- dietetica
- ginnastiche mediche
- massaggi

Tutte queste metodiche sono rigorosamente riclassificate, quanto ad azione, secondo il codice *yin/yang*. E' così che ogni alimento, pianta, punto, massaggio o movimento, serve ad indurre specifiche e modulate azioni di equilibrio sulla relazione *yin/yang*.

Senza dubbio, uno degli aspetti più caratteristici di questo modello medico consiste nella affermazione secondo cui è possibile agire sull'organismo, allo scopo di correggerne eventuali fasi di squilibrio, attraverso la stimolazione di particolari zone della cute, chiamate agopunti, localizzati su strutture denominate Meridiani.

I Meridiani avvolgono l'intero corpo umano come una rete e costituiscono un sistema di collegamento e di informazione tra le varie parti, interne ed esterne, dell'organismo.

Secondo la teoria classica, nei meridiani scorre un fluido chiamato *qi* che è responsabile della difesa, della nutrizione e del funzionamento di tutto l'organismo. Quando l'energia vitale (*qi*) percorre armoniosamente i meridiani, si hanno salute e benessere; quando, invece, agenti esterni (caldo, freddo, virus, batteri) o interni (alterazioni psichiche, stress) alterano il percorso di questa energia, si creano squilibri che inizialmente debilitano l'organismo e alla fine, se non corretti, evolvono verso malattie più gravi.

Il medico diagnostica questi squilibri e, attraverso un'adeguata terapia basata sulla puntura—agopuntura—o sul riscaldamento—moxibustione—di alcuni punti, ristabilisce l'equilibrio dell'organismo, curando o prevenendo diverse malattie. La stessa cosa può peraltro avvenire o essere supportata attraverso la assunzione di farmaci o alimenti, o attraverso massaggi ed esercizi di ginnastica che hanno lo scopo di correggere l'alterato fluire del *qi* nei meridiani e all'interno dell'organismo.

Numerose ricerche sperimentali hanno, nel tempo, documentato buona parte di questo costruito teorico. E' così che oggi possiamo parlare, accanto ad effetti evidenziati dalla clinica, anche di non poche proprietà della agopuntura, che sono state validate dalla ricerca scientifica di base. La ricerca in MTC costituisce un aspetto non secondario per questa metodica terapeutica sia da un punto di vista scientifico che da un punto di vista etico e applicativo. La sperimentazione, infatti, se da un lato costituisce la base per una applicazione sempre più adeguata di questa metodica a patologie note così come a nuove patologie, dall'altro è la indispensabile premessa per un suo utilizzo efficace e sicuro nell'ambito della MO, come chiaramente espresso nella Relazione del Direttore Generale sulla Medicina Tradizionale e il Moderno Sistema Sanitario, 44° Assemblea dell'OMS (Marzo 1991).

Tornando al modello epistemologico della MTC e al suo specifico linguaggio, va sottolineato come questo conservi una sua importanza per la applicazione delle tecniche e delle metodiche della stessa. E di fronte a ciò esistono due atteggiamenti, che fanno riferimento a due posizioni chiaramente espresse da due famosi filosofi della scienza: Kuhn e Feyerabend.

Secondo il primo modello ci troviamo di fronte a due mondi che per l'incommensurabilità delle culture che si pone a partire da diversi principi logici sono condannati all'incomprensione.

«The theoretical structure of Traditional Chinese Medicine is indeed medieval, but at the same time subtle and sophisticated; it never lost sight of the psycho-physical organism as a whole. Explanations of the effects of acupuncture today tend to be in terms of neurophysiology, neurobiochemistry, endocrinology and immunology, sciences of which the old Chinese physicians necessarily knew nothing. We are consequently faced with the profoundly difficult problem of translating the medieval theories into terms of modern science, a process that may prove impossible, yet traditional physicians used them for some 2.5 millennia for organizing their vast clinical experience. There is a paradox here not yet resolved.»²

Più possibilista la posizione di Feyerabend³. Questi, infatti, ritiene irriducibili le organizzazioni concettuali interne delle diverse teorie scientifiche, e quindi incommensurabili, ma se, come spiega, il linguaggio ha natura metaforica e, contemporaneamente, descrive e istituisce il mondo, esso ha anche un carattere autotrasformativo ed è passibile di approssimazioni ai significati espressi da altre culture: «Non sto negando le differenze tra i linguaggi, ma le ascriverei a incidenti di lingua e/o storia, non a essenze culturali chiare, prive di ambiguità e immobili: ogni cultura è, in potenza, tutte le culture». In ogni caso, se si dà traduzione, la si dà innanzitutto per quell'esplorazione dei confini dei fenomeni legati alla malattia, che si attua nella ricerca. Stando sul confine dell'elaborazione del discorso scientifico, avviene ciò che R. Rosaldo in "Cultura e verità" riporta come testimonianza di una messicana lesbica: «stando ai confini, una persona riesce a farcela solo tollerando le contraddizioni, l'ambiguità. Imparare a essere indiana all'interno della cultura messicana e messicana da un punto di vista anglo-americano. Impara così a destreggiarsi tra le culture. Ha una personalità plurale, il suo stesso modo d'agire è pluralistico. Non si getta via nulla, il buono, il cattivo e il brutto, nulla è respinto e nulla è abbandonato». Non si limita a sostenere le contraddizioni, ma tramuta l'ambivalenza in qualcos'altro.

Quindi non si tratta, secondo la teoria di Kuhn, di attivare una sorta di conversione tale per cui, nel passaggio da un paradigma all'altro, il convertito non capirebbe più nulla del paradigma precedente. Infine, molti studiosi presuppongono che il contesto in cui due culture possono essere comprese insieme venga costruito a tavolino da uno studioso e che possano, quindi, emergere punti di contiguità senza un contatto personale. In realtà, la comprensione non può esistere senza contatto e commistione. E' questo che cambia le parti in causa. «Chi non vuole cambiare (come gli studiosi che non ce la fanno a liberarsi dal discorso descrittivo e teorico delle scienze sociali dell'Occidente) e chi, inoltre, tema di cambiare gli altri (per proteggere culture non occidentali) si troverà in un mondo artificiale, che è perfettamente descritto dai principi filosofici dell'incommensurabilità e dell'intraducibilità della tradizione».

In effetti, negli ultimi trenta anni:

1. Sono stati condotti studi estesi sull'agopuntura e sulla fitoterapia tradizionale cinese e sono stati profusi grandi sforzi per i trial clinici controllati, impiegando anche sistemi placebo.
2. Sono stati pubblicati rapporti convincenti in relazione alla metodologia di ricerca utilizzata, sebbene ancora limitati nel numero a causa della difficoltà di condurre tali trias.
3. Sono state condotte indagini sperimentali per indagare sulle modalità di funzionamento di base della fitoterapia e dell'agopuntura.

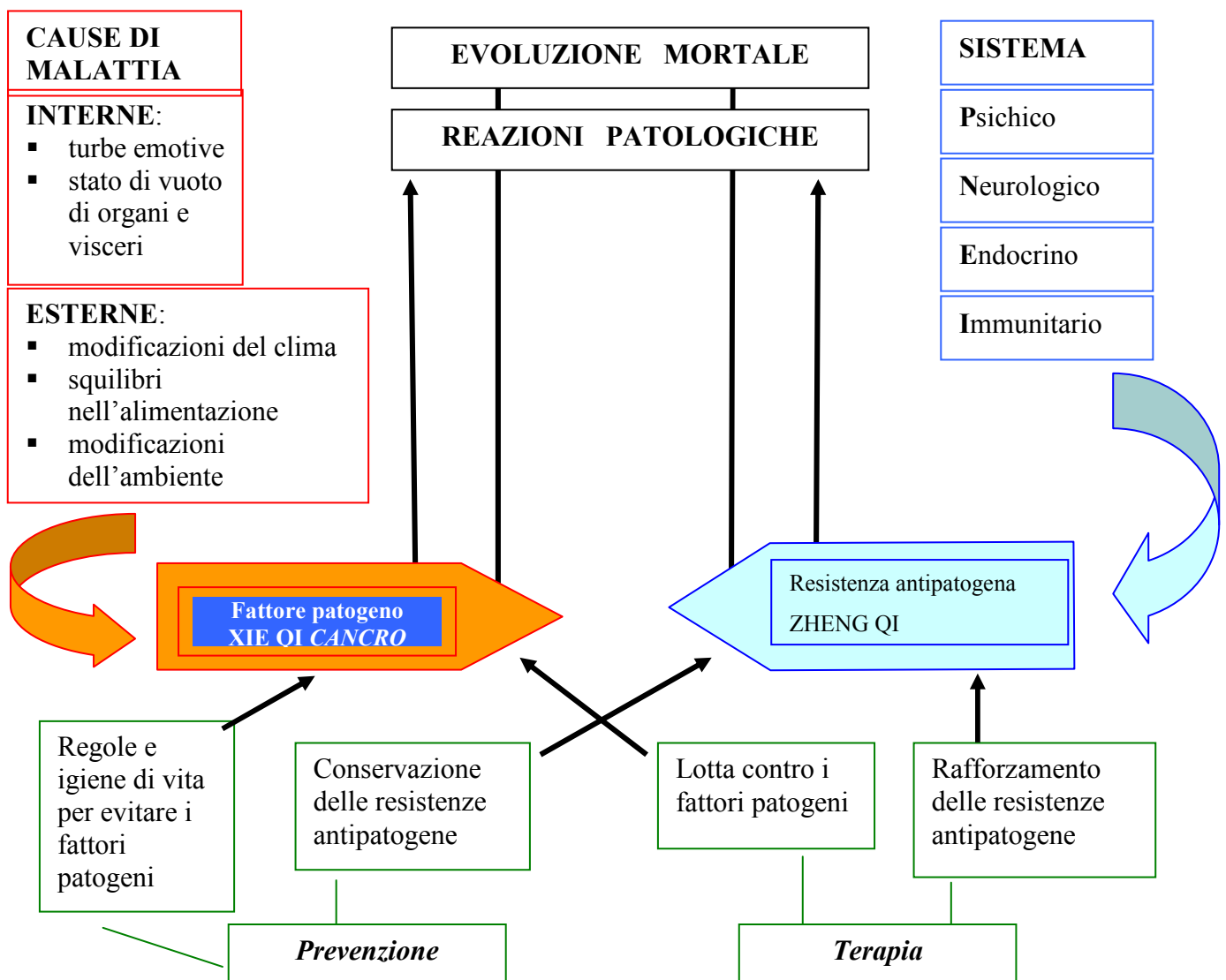
² Needham J. *Science and civilisation in China*. Volume 2. Richmond (UK): Kingprint; 1972.

³ P. Feyerabend, *Conquista dell'abbondanza*, Raffaello Cortina Editore, Milano 2002, p. 313

IL MODELLO EZIOPATOGENETICO DELLA MTC E LO SVILUPPO DEL TUMORE.

Nelle spiegazioni sull'origine del cancro, così come delle sue espressioni patologiche e delle sue complicanze, si trova il concetto, ampiamente strutturato nella letteratura classica e moderna della Medicina Tradizionale Cinese, secondo cui il blocco della circolazione del *qi* e/o del *Sangue* è la premessa per lo sviluppo della malattia. Come il blocco della circolazione di *qi* e/o *Sangue* possa essere responsabile dello scatenarsi di un tumore è questione complessa ma con molte analogie rispetto ad alcune teorie elaborate dalla MO su questo argomento. Infatti, se da un lato la circolazione di energia e sangue è lo strumento principale per la nutrizione e la difesa dell'organismo, dall'altro costituisce anche il fondamento perché il continuo rigenerarsi del corpo umano avvenga secondo un progetto fisiologico originario che una specifica energia, l'energia *Jing*, rende presente in ogni parte dell'organismo. Il determinarsi di una condizione di blocco circolatorio dell'energia e del sangue, determina due condizioni altrettanto importanti per il determinismo di una deviazione in senso tumorale dei tessuti. Innanzitutto si crea uno stato di debolezza che rende più precaria la fisiologia distrettuale dell'organismo e quindi più esposta a noxae patogene di vario tipo, secondariamente viene meno l'attività di controllo da parte dell'energia *jing* responsabile del costante riferimento al modello iniziale di crescita e sviluppo. In questa condizione diviene dunque più facile che una noxa patogena o anche una reazione ad essa determinino la comparsa di deviazioni descritte come masse autonome rispetto alla fisiopatologia dell'organismo.

Cercando di comprendere meglio i fenomeni che stanno alla radice dei blocchi sopradescritti, dobbiamo ricordare come lo stato di salute dell'uomo sia l'esito di un equilibrio tra due fattori. Il primo è chiamato *Zheng qi*, termine di volta in volta tradotto con energia corretta, fattore antipatogeno, ecc. Vale la pena di ricordare qui come secondo alcuni fruttuosi tentativi di rilettura della eziopatogenesi in MTC, *Zheng qi* potrebbe essere considerato l'equivalente del sistema PNEI, (fig.1). Il secondo fattore è chiamato *Xie qi*, variamente tradotto come energia perversa, fattore patogeno, ecc. Nel momento in cui l'equilibrio tra queste due componenti si volge a favore di *Xie qi*, si creano le basi per lo scatenarsi di una malattia. Ovviamente questa prevalenza può dipendere da vari fattori quali un indebolimento di *Zheng qi*, un particolare rafforzamento di *Xie qi*, ecc.



Se vogliamo approfondire le cause ed i meccanismi che sono alla radice tanto dell' indebolimento di *Zheng qi* quanto del blocco circolatorio che ne consegue, troviamo che gli elementi determinanti sono sostanzialmente ascrivibili a tre ordini di fattori:

1. Alterazione dei meccanismi di correlazione interna

- Turbe Emozionali
- Alimentazione Scorretta
- Esaurimenti Di Energia
 - o Stress
 - o Invecchiamento
 - o Malattie Croniche

2. Invasione di fattori tossici dall'esterno

- Batteri, Virus, Parassiti
- Cause Fisiche
- Cause Chimiche

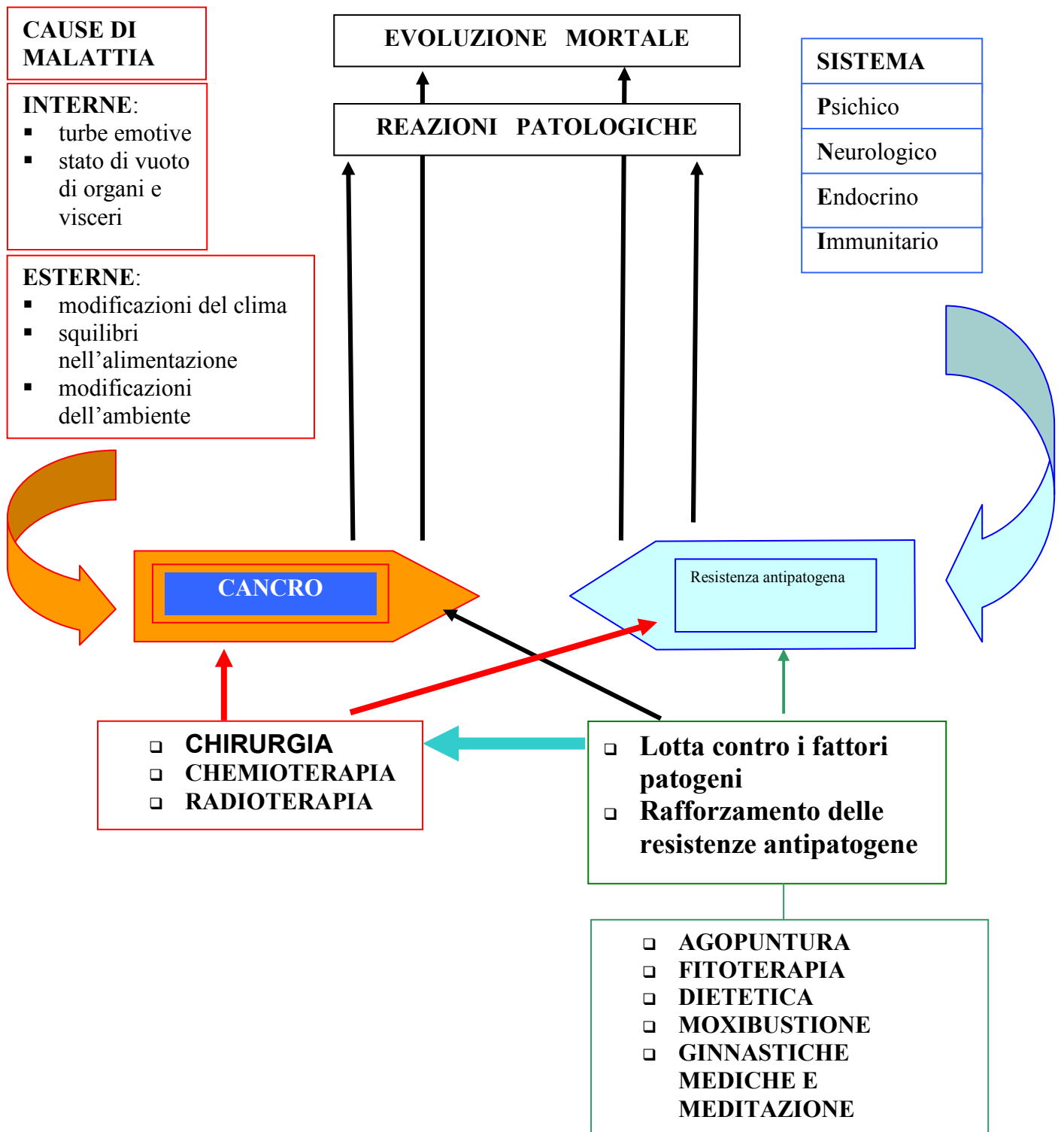
3. Turbe legate all'ereditarieta'

PRINCIPI DI TERAPIA ANTITUMORALE IN MTC.

I fondamenti della terapia antitumorale in MTC sono molteplici e, come si evidenzia dalla figura 2, affondano le loro radici nella prevenzione per estendersi sino alla terapia vera e propria. La base della prevenzione così come della terapia, infatti, tiene sempre presenti due momenti fondamentali della eziopatogenesi e quindi si fonda sul rafforzamento di *Zheng qi* e sul contrasto, l'inibizione, l'eliminazione di *Xie qi*. Secondo il modello teorico della MTC, i due momenti devono essere portati avanti congiuntamente, pena il fallimento della terapia. Dallo schema risulta abbastanza evidente come l'applicazione di una potentissima terapia antitumorale, che tuttavia avesse anche importanti effetti di indebolimento sui fattori antipatogeni, non sarebbe in grado di ripristinare un corretto equilibrio tra energia corretta ed energia perversa. Oltre a ciò, non meno importanti, sono gli aspetti terapeutici volti a rimuovere il blocco del *qi* e del *Sangue* per consentire il recupero dei meccanismi di correlazione organica e quindi dei meccanismi di omeostasi dell'organismo. Fondamentali tuttavia restano i primi due principi enunciati: *FUZHENG*, che significa sostenere la *Zheng qi*, e *QUXIE*, che significa eliminare le *Xie qi*, i patogeni. Nella cultura della MTC, entrambi risultano importanti, tuttavia *FUZHENG* è considerato il più importante dei due. Questo accade perché il principio *FUZHENG* è considerato fondamentale in tutta la terapia a prescindere dal tipo di malattia di fronte a cui ci troviamo. Comunque non va dimenticato che il principio *QUXIE*, nella terapia dei tumori, è saldamente documentato a partire dal III secolo a. C. quando un medico famoso, *Hua Tuo*, afferma con chiarezza che le masse devono essere combattute attraverso:

asportazione del tumore	chirurgia
interventi fitoterapici per la distruzione del tumore	chemioterapia
cauterizzazione delle masse	radioterapia

L'antichità di questa linea di pensiero è uno dei motivi che spiega la facilità con cui molte tecniche tradizionali sono state sostituite o associate a quelle moderne, nel senso che i principi ispiratori di approccio al tumore sono rimasti invariati mentre sono spesso state cambiate le sostanze o le tecniche con cui questi sono stati interpretati. Ciò ha determinato un proficuo interscambio con la MO, considerata particolarmente progredita nelle tecniche *QUXIE*. Inoltre è indubbio, e questo è vero soprattutto a livello farmacologico, che se i fitoterapici utilizzati per l'azione *FUZHENG* sono poco tossici e relativamente sicuri, i medicinali utilizzati per l'azione *QUXIE* (rospo, arsenico, zolfo) sono molto tossici, difficili da maneggiare e richiedono un addestramento e una esperienza estremamente lunghi. Rispetto a questi i nostri chemioterapici risultano molto più maneggevoli e il loro uso standardizzato richiede un addestramento relativamente minore. Questo è il motivo per cui in Cina non è infrequente trovare pazienti curati secondo il principio *FUZHENG*, realizzato utilizzando farmaci cinesi, e secondo il principio *QUXIE*, realizzato con chemioterapici occidentali. In occidente, le esperienze seguono un andamento sovrapponibile anche perché le sostanze *QUXIE* sono difficili da reperire e gli operatori esperti nel loro utilizzo sono difficili da trovare. E' vero, però, che da qualche anno la Cina ha sviluppato moderne linee di ricerca sui farmaci *QUXIE* allo scopo di poterne ottenere delle produzioni titolate e più facilmente maneggevoli.



Schema interpretativo della terapia complementare in oncologia secondo il modello della MTC (fig. 2)

APPLICAZIONE DELLA MTC ALLA TERAPIA DEI TUMORI NEL SISTEMA MEDICO OCCIDENTALE

E' indubbio che in Occidente la MTC si pone come una branca importante di Medicina Complementare. Tuttavia, fosse solo per il fatto che, per tradizione, il sistema medico più ampiamente diffuso in Occidente è costituito dalla Medicina Biologica, la MTC non può, nei fatti, e *de iure* porsi come medicina alternativa, come pratica cioè mirante a sostituire la MO. Oltretutto, come abbiamo già visto, questa posizione è quanto di più lontano esista dalla stessa tradizione cinese autoctona. In effetti, in Occidente, la MTC è stata quindi utilizzata quale terapia di supporto a patologie secondarie alla malattia tumorale o a patologie derivanti dall'utilizzo di chemioterapici. In occidente, dunque, la MTC viene utilizzata essenzialmente secondo il principio *FUZHENG*.

L'applicazione della MTC alla terapia dei tumori, in occidente, è pratica relativamente recente, che si è resa possibile grazie alla diffusione di modalità di insegnamento codificate, che hanno reso possibile la formazione di un sostanzioso numero di operatori formati in metodiche di MTC e in grado di fornire prestazione sicure, efficaci e di qualità.

Ancora più importante, tuttavia, è stata la diffusione di un notevole numero di ricerche, sia in Cina che in Occidente, che hanno consentito di cominciare a valutare con maggior precisione indicazioni e limiti delle varie procedure. L'intero corpo dottrinale della MTC, e in particolare la fitoterapia, è sottoposta attualmente ad un intenso lavoro di revisione, secondo i criteri della Evidence Based Medicine, da parte delle autorità cinesi. Tuttavia, questo procedimento è ancora in corso e quindi non deve stupire che vi siano procedure accreditate da studi clinici randomizzati e in cieco mentre per altri esistano evidenze di livello inferiore. Questo stato di fatto delle ricerche, peraltro, è assolutamente in linea con quanto raccomandato dalla USA Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR, 1992 e recepito dal WHO nelle General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine, Consultation in Hong Kong SAR, 11-14 April 2000.

<i>Livello</i>	Tipo di evidenza (in base a USA Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR, 1992)
Ia	Evidenza ottenuta da meta-analisi di trial controllati randomizzati
Ib	Evidenza ottenuta da almeno un trial controllato randomizzato
IIa	Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato senza randomizzazione, ben concepito
IIb	Evidenza ottenuta da almeno un tipo di studio quasi sperimentale opportunamente definito
III	Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali opportunamente definiti, come per esempio studi comparativi, studi di correlazione e studi casi controllo
IV	Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di comitati di esperti e/o dall'esperienza clinica di autorità riconosciute

In tal senso, un apporto fondamentale all'uso dell'agopuntura sulla base di evidenze cliniche è stato dato dal WHO che, con il suo documento "Acupuncture: Review and analysis of reports on controlled clinical trials" WHO Library Cataloguing-Geneva 2002, ha fornito un elenco delle varie indicazioni per cui può essere utilizzata l'agopuntura e del peso di evidenze presenti per ogni gruppo di patologie. Nella tabella 1, che presentiamo sotto, abbiamo aggiunto, rispettando i criteri WHO, alcune condizioni di malattia che hanno trovato riscontri di efficacia durante la fase di sperimentazione promossa dalla Regione Lombardia durante il periodo 2000-2003, (DGR, 48041 del 4/2/2000 su "Osservazione e valutazione di procedure terapeutiche di medicina complementare: indicazioni sulla stesura dei progetti". Con asterisco sono state segnalate queste ultime patologie. Anche ad un esame superficiale risulta evidente come molte di queste patologie possano riscontrarsi in pazienti affetti da malattia tumorale.

1. Diseases, symptoms or conditions for which acupuncture has been proved—through controlled trials—to be an effective treatment:

Adverse reactions to radiotherapy and / or chemotherapy
Allergic rhinitis (including hay fever)
Biliary colic
Depression (including depressive neurosis and depression following stroke)
Dysentery, acute bacillary
Dysmenorrhoea, primary
Epigastralgia, acute (in peptic ulcer, acute and chronic gastritis, and gastrospasm)
Facial pain (including craniomandibular disorders)
Headache
Hypertension, essential
Hypotension, primary
Induction of labour
Knee pain
Leukopenia
Low back pain
Malposition of fetus, correction of
Morning sickness
Nausea and vomiting
Neck pain
Pain in dentistry (including dental pain and temporomandibular dysfunction)
Periarthritis of shoulder
Postoperative pain
Renal colic
Rheumatoid arthritis
Sciatica
Sprain
Stroke
Tennis elbow

1. Diseases, symptoms or conditions for which the therapeutic effect of acupuncture has been shown but for which further proof is needed:

Abdominal pain (in acute gastroenteritis or due to gastrointestinal spasm)
Acne vulgaris
Alcohol dependence and detoxification
Bell's palsy
Bronchial asthma
Cancer pain
Cardiac neurosis
Cholecystitis, chronic, with acute exacerbation
Cholelithiasis
Competition stress syndrome
Cranio-cerebral injury, closed
Diabetes mellitus, non-insulin-dependent
Earache
Epidemic haemorrhagic fever
Epistaxis, simple (without generalized or local disease)
Eye pain due to subconjunctival injection
Female infertility
Facial spasm
Female urethral syndrome
Fibromyalgia and fasciitis
Gastrokinetic disturbance
Gouty arthritis
Hepatitis B virus carrier status
Herpes zoster (human (alpha) herpesvirus 3)

Hyperlipaemia
Hypo-ovarianism
Insomnia
Labour pain
Lactation, deficiency
Male sexual dysfunction, non-organic
Menière disease
Neuralgia, post-herpetic
Neurodermatitis
Obesity
Opium, cocaine and heroin dependence
Osteoarthritis
Pain due to endoscopic examination
Pain in thromboangiitis obliterans
Polycystic ovary syndrome (Stein-Leventhal syndrome)
Postextubation in children
Postoperative convalescence
Premenstrual syndrome
Prostatitis, chronic
Pruritus
Radicular and pseudoradicular pain syndrome
<i>Raynaud syndrome, primary</i>
Recurrent lower urinary-tract infection
Reflex sympathetic dystrophy
Retention of urine, traumatic
Schizophrenia
Sialism, drug-induced
Sjogren syndrome
Sore throat (including tonsillitis)
Spine pain, acute
Stiff neck
Temporomandibular joint dysfunction
Tietze syndrome
Tobacco dependence
Tourette syndrome
Ulcerative colitis, chronic
Urolithiasis
Vascular dementia
Whooping cough (pertussis)

2. Diseases, symptoms or conditions for which there are only individual controlled trials reporting some therapeutic effects, but for which acupuncture is worth trying because treatment by conventional and other therapies is difficult:

Chloasma
Choroidopathy, central serous
Insufficienza vascolare venosa**
Parodontopatia**
Sindrome del Tunnel Carpale**

3. Diseases, symptoms or conditions for which acupuncture may be tried provided the practitioner has special modern medical knowledge and adequate monitoring equipment:

Breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease
Coma

Convulsions in infants
Coronary heart disease (angina pectoris)
Diarrhoea in infants and young children
Encephalitis, viral, in children, late stage
Paralysis, progressive bulbar and pseudobulbar
Linfedema post-mastectomia**

Tab.1

Nella tabella successiva (Tab 2) sono, invece, indicati i settori in cui la MTC è stata utilizzata con una qualche forma di efficacia negli ultimi trent'anni, avendo come riferimento la letteratura reperibile sulle principali banche dati.

I PRINCIPALI CAMPI DI USO DELLA MTC NEL SETTORE DELLA TERAPIA COMPLEMENTARE IN ONCOLOGIA:

○ **DOLORE**

<ul style="list-style-type: none"> ○ Correlato alla malattia tumorale ○ Correlato alla terapia antitumorale ○ Correlato a tecniche diagnostico-terapeutiche invasive ○ Preanestesia e anestesia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura ▪ Elettroagopuntura ▪ Laser-terapia ▪ Agricolo-terapia ▪ Moxibustione ▪ Fitoterapia
---	---

○ **EDEMA**

- Agopuntura
- Laser-terapia sui punti di agopuntura

○ **DISPNEA**

○ **MOBILITA' E RIABILITAZIONE**

- Agopuntura
- Ginnastiche Mediche

○ **LEUCOCITOPENIA**

- Agopuntura e Moxibustione
- Moxibustione

○ **NAUSEA**

- Agopuntura
- Digitopressione
- TENS

○ **SINTOMI VASOMOTORI**

- Agopuntura

○ **QUALITA' DELLA VITA**

- Agopuntura
- Fitoterapia
- Ginnastiche Mediche

○ **SISTEMA IMMUNITARIO**

- Agopuntura
- Moxibustione

○ **XEROSTOMIA**

- Agopuntura

○ **PREVENZIONE:**

- TERAPIA PER L'INTERRUZIONE DEL FUMO O DELL'ALCOOL
 - Agopuntura
 - Laser-terapia
 - Aghi a dimora

○ **ALTRI**

○ PERDITA DI PESO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura ▪ Fitoterapia ▪ Moxibustione
○ ANORESSIA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura ▪ Fitoterapia ▪ Moxibustione ▪ <i>Qi Gong</i>
○ TOSSE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura ▪ Fitoterapia
○ ASTENIA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura ▪ Fitoterapia ▪ Moxibustione
○ STIPSI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura ▪ Fitoterapia ▪ Dietetica
○ INSONNIA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura ▪ Fitoterapia
○ INCONTINENZA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura
○ CATETERISMI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura
○ DISFAGIA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura
○ LESIONI DA DECUBITO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura ▪ Fitoterapia ▪ Infrarossi a sorgente multipla (<i>Tin Ki</i>)
○ PARESI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura
○ ITTERO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura ▪ Fitoterapia
○ DIARREA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agopuntura ▪ Fitoterapia

Tab.2

Nella tabella successiva, Tab3., sono riportati i lavori rintracciati su PUB MED a partire dal 2000, relativamente all'impiego, di agopuntura e fitoterapia (Chinese Herbal Medicine, CHM) come pratiche di medicina complementare nella terapia del tumore.

Citazione	Numero	positivi	negativi	fuori tema
Cancer and acupuncture	Dal 2000 al 2005 Con abstract			
	86	64	8	14
Cancer and CHM	Dal 2000 al 2005 Con abstract			
	52	49	1	2

Tab.3

Nelle tabelle successive, Tab.4 e Tab. 5, sono infine indicate le malattie o le condizioni morbose specifiche su cui agopuntura e fitoterapia, usate distintamente, hanno dimostrato una qualche forma di efficacia.

Cancer and acupuncture	
Anxiety	3
Breathlessness/ dyspnea	2
Chronic orofacial pain	1
Clinical depression	3
Decrease of PSA	1
Distress	3
Edema	2
Fatigue	1
Fibromyalgia	1
Hot flashes	4
Immune system stimulation	3
Improve QOL	3
Improve the function of liver	1
Improvement of blood cells	1
Loss of appetite	1
Low urinary tract symptoms	1
Menopausa related symptoms	1
Nausea	15
Osteoporosis	1
Pain	9
Palliative cancer care	1
Recovery of intestinal function	1
Sweating	1
Throat diseases	1
Vasomotor symptoms	3
Vomiting	7
Xerosostomia	6

Tab.4

Cancer and CHM	
Anti-angiogenesis	1
Anti-proliferative (blocking cancer transformation, growth inhibitory effects on cancer, induce apoptosis)	27
Arthritis	1
Blood leucocyte reduction	1
Body weight	1
Colon cancer chemoprevention	1
Hypnotic use	1
Hypochromic anemia	1
Immune enhancing effects	5
Improving hepatic function after liver carcinomectomy	3
Increase of QOL	1
Lessening menopausal symptoms	1
Nausea- vomito	1
Ostalgia relieving	1
Preventing metastasis	1
Preventing myalgia	1
Recovery of hemopoietic function	1
Stomatitis	1
Survival rate	3

Tab.5

CONCLUSIONI

L'applicazione della MTC al campo della oncologia è una pratica che ha profonde radici tradizionali e che malgrado ciò è in continua evoluzione. In particolare l'incontro della MTC con la MO ha posto in essere una profonda revisione della MTC secondo criteri di EBM ed ha rilanciato una ampia fase di studi e ricerca sia in occidente che in Cina. E' opinione dell'autore che se questa fase di studi e ricerca continuerà e si approfondirà senza interferenze ideologiche e preconcetti, sia da parte Occidentale che Cinese, si potranno ricavare interessanti dati circa una modalità integrata di approccio alla malattia tumorale che, recuperando l'antica teoria cinese—FU ZHENG -sostenere la zhengqi/QUXIE-eliminare le Xie qi, i patogeni—potrebbe rivelarsi in grado sia di migliorare la QL del paziente neoplastico che, aumentandone la tolleranza alla chemioterapia, di migliorare la stessa aspettativa di vita.

Generalità

Nato il 26 Ottobre 1951 a Pavullo nel Frignano (MO)

Corsi di studio

1976 Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Milano con una tesi su *Aspetti neuropsicofarmacologici della mania in relazione all'uso del litio in terapia*

Attività professionali

Esperto Consulente per l'Agopuntura, l'Omeopatia, la Fitoterapia Tradizionale e Cinese e la Nutrizionistica del "Centro di Ricerche in Bioclimatologia Medica, Biotecnologie e Medicine Naturali" dell'Università degli Studi di Milano, W.H.O. Collaborating Centre for Traditional Medicine.

E' stato consulente dell'Agenzia Spaziale Europea nell'ambito del supporto medico alla Missione Marco Polo, per la quale ha preparato e gestito il programma "Space Stress Management with Unconventional Medicine".

Consulente per progetti di Cooperazione Internazionale nel campo della Medicina Tradizionale.

Consulente dell'Assessorato alla Sanità della Regione Lombardia per la stesura e la finalizzazione del Memorandum di Intesa tra il Governo della Regione Lombardia e l'Organizzazione Mondiale della Sanità per attività relative alla Medicina Complementare (2003-2006).

Coordinatore Didattico del Corso di Perfezionamento in Agopuntura e del Corso di Perfezionamento in Medicine Non Convenzionali e Tecniche Complementari, istituiti dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano, diretti dal Prof. Solimene del Centro di Ricerche in Bioclimatologia Medica.

Biotecnologie - Medicine Naturali, W.H.O. Collaborating Centre for Traditional Medicine.

Attività didattica

Professore a Contratto del Corso di Terapie del Dolore mediante Tecniche di Agopuntura presso la Scuola di Specializzazione in Chirurgia Ricostruttiva e Plastica, diretta dal Prof. Foschi.

Docente dei Corsi Elettivi in Medicine Non Convenzionali della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano.

Docente di Medicine Non Convenzionali presso la Facoltà di Scienze Motorie dell'Università degli Studi di Milano.

Dal 1993 è docente formatore del "Centre Européen d'Informatique et d'Automation" (C.E.I.A.) di Bruxelles per l'elaborazione di protocolli clinico-terapeutici in campo fitoterapico e organo-terapico.

Cariche in società e organizzazioni scientifiche

Membro del Comitato Tecnico Scientifico e della Commissione Ristretta per la Valutazione dei Protocolli di Ricerca di Medicina Non Convenzionale dell'Assessorato alla Sanità della Regione Lombardia.

Membro della Commissione dell'Ordine dei Medici di Milano sulle Medicine Non Convenzionali.

Direttore del Comitato Scientifico della red-edizioni.

Membro dell'Editorial Board di Evidence-based Complementary and alternative Medicine della Oxford University.

Membro fondatore di S.M.P., Société Méditerranéenne de Participation à l'E.C.P.M. (European Council of Doctors for Plurality in Medicine Brussels).

Vice-presidente e tesoriere della "Società Italiana di Omeopatia e Medicina Integrata" (SIOMI).

Presidente del "Centro Studi di Omeopatia Applicata" (C.S.O.A.).

Presidente di "Prevenire e Curare", Centro Studi che ha per scopo ricerche di tipo socio-economico nel campo della sanità e dell'integrazione dei programmi assistenziali di medicina complementare e convenzionale.

Consigliere con delega ai rapporti con le Istituzioni della "Fondazione Matteo Ricci per lo studio e la diffusione della Medicina Tradizionale Cinese".

Attività scientifiche

Ha partecipato alle Consultations e alla elaborazione delle Linee Guida del World Health Organization su "Basic Training and Safety in Acupuncture" (Cervia, 1996) e su "Methodologies on Research and Evaluation on Traditional Medicine" (Hong Kong SAR, 2000), pubblicate in Italia da red edizioni.

Consulente scientifico delle Aziende Ospedaliere "Sacco" e "Ospedale Civile di Lecco" per l'attuazione di progetti di ricerca nel campo della Medicina Non Convenzionale.

Autore di diverse pubblicazioni di medicina tradizionale, naturale e cinese.

Lo stress ossidativo come elemento causale di malattia

Prof. Umberto Cornelli

Loyola University Medical School- Chicago

La produzione di sostanze reattive dell'ossigeno (ROS) è un normale evento dell'organismo, che si verifica durante la produzione di ATP (modalità energetica), durante i processi reattivi (modalità reattiva) e in seguito a comuni trasformazioni metaboliche (modalità metabolica). L'organismo riesce a controllare i ROS attraverso un sistema complesso di antiossidanti, che si basa in modo particolare sui sistemi antiossidanti (catalasi, perossidasi) ma anche su una serie molto vasta di sostanze che sono sia di natura essenziale che non essenziale. A causa della vivacità ossidativa dei ROS, se questi vengono prodotti in modo eccessivo oppure se si verifica nel punto della loro formazione una carenza di difese antiossidanti, si può generare stress ossidativo (SO), il quale è una condizione di allarme che ha lo stesso valore indicativo di un aumento della pressione arteriosa o della temperatura. La possibilità di valutare lo SO in modo corretto attraverso una metodologia standardizzata (D-Roms test) ha consentito di analizzare una vasta casistica di soggetti normali e patologici e di apprezzare la sua valenza come indice diagnostico/prognostico di malattia.

In molti casi si è notato che, in particolare per le malattie che hanno uno screezio endoteliale (a esempio ipertensione arteriosa, dislipidemie, stenosi della carotide, diabete NID), la presenza di stress ossidativo non sembra essere un epifenomeno della patologia in atto ma si prospetta anche come uno degli agenti causali.

Prof. UMBERTO CORNELLI
info@cornelliconsulting.it

CURRICULUM VITAE

Generalità

nato nel 1945

Corso di studi

Laureato in Medicina all'Università Statale di Milano.

Durante gli studi ha cominciato ad occuparsi di Farmacologia, che in seguito ha praticato interessandosi del sistema nervoso centrale e della farmacocinetica.

Dalla Farmacologia è passato alla Farmacologia Clinica, studiando farmaci antinfiammatori non steroidei, antiulcera e antitrombotici. Tutti i farmaci studiati sono tuttora in commercio.

Nel 2002 ha conseguito l'International Master in Angiology all'International Angiology Institute di Londra.

Attività didattica

Ha insegnato nel settore della farmacocinetica e in Farmacologia all'Università di Padova, dove svolgeva le lezioni nel corso di specializzazione per Farmacisti Ospedalieri.

Dal 1999 insegna alla scuola di specializzazione AIOT (Associazione Italiana Omeopatia e Tossicologia) dove è titolare del corso sull'ossidazione cellulare e patologie ad esso correlate.

Cariche in società e organizzazioni scientifiche

Ha iniziato la sua collaborazione con la Loyola University di Chicago nel 1982 e, in seguito, ne è diventato membro come professore aggiunto di Farmacologia e Terapia Sperimentale. Con questo incarico coordina gli studi sulla demenza senile relativi all'ipotesi patogenetica dei glicosaminoglicani e dello stress ossidativo.

Nel 1995 ha fondato con un gruppo internazionale di ricercatori e clinici la First Multinational Corporation in Psychiatry (con sede a Toronto-Canada), la quale si occupa essenzialmente di avvicinare alla clinica tutto quanto emerge dalle ricerche sperimentali sul sistema nervoso centrale. In Italia è stato tra i primi a studiare in modo sistematico la patologia legata allo stress ossidativo.

Dal 2000 è nel comitato scientifico della IUA (International Union of Angiology).

Nel 2002 è stato nominato presidente della SENB (Società Europea di Nutrizione Biologica).

Attività scientifica

Dal 1968 al 2004 ha al suo attivo più di 100 pubblicazioni o capitoli su riviste nazionali internazionali e libri.

Onorificenze ricevute

Nel 2001 gli è stata conferita la laurea Honoris Causa della Loyola University di Chicago per la sua attività di ricerca, in particolare nel settore della demenza senile e dello stress ossidativo.

Influenza della dieta sullo stress ossidativo cellulare

Dr.ssa Elisabetta Venturelli

Riassunto

Una dieta ricca in grassi saturi e colesterolo e povera in acidi grassi polinsaturi è un possibile fattore di rischio per diversi tumori, tra cui il carcinoma mammario. Lo studio randomizzato di intervento alimentare DIANA (Dieta ed Androgeni), ha dimostrato come una dieta povera di grassi animali e ricca in alimenti a basso indice glicemico, fitoestrogeni, acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 e di alimenti naturalmente ricchi di antiossidanti, sia in grado di correggere l'eccesso di androgeni circolanti e di migliorare l'attività dell'insulina, riducendo così alcuni fattori di rischio del cancro alla mammella. La dieta proposta nel Progetto Diana, oltre a modificare il profilo ormonale, si è dimostrata anche in grado di migliorare il profilo lipidico e il grado di stress ossidativo risultando un potenziale strumento di prevenzione alimentare per il cancro della mammella.

Attenuazione degli effetti collaterali della chemioterapia con rimedi naturali

La tossicità da chemioterapia può essere efficacemente prevenuta ed attenuata associando alle terapie convenzionali una dieta adeguata e alcune terapie naturali. L'alimentazione dovrà essere ricca di acqua pura, cereali integrali, frutta, verdura e legumi, e povera di alcol, carne, grassi, latticini, salumi, uova e zuccheri raffinati. I rimedi naturali più utili sono i drenanti del connettivo, della cute, del fegato, dell'intestino, del polmone, del rene e tessuto linfatico, i coenzimi e i chinoni che rimettono in funzione la respirazione cellulare. La correzione della disbiosi intestinale può essere attuata con probiotici ricchi di fermenti lattici vivi, miele, minerali, polline d'api, succhi di barbabietola, carota, mirtillo, ortica e tarassaco, e le vitamine B, C ed E. L'immunomodulazione ed il corretto equilibrio metabolico-immunitario possono essere invece ottenuti con rimedi a base di derivati di origine animale, echinacea e viscum album.

Dr.ssa ELISABETTA VENTURELLI
elisabetta.venturelli@istitutotumori.mi.it

CURRICULUM VITAE

Generalità

Nata Pavullo nel Frignano (MO) il 5 Aprile 1966

Corso degli studi

Dall'Aprile 1991 frequenta l'Unità di Endocrinologiche dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano inizialmente come vincitrice di borsa di studio e dal 1996 come ricercatore associato.

1991 Laurea in Scienze Biologiche, Università di Milano

1985 Maturità scientifica

Attività professionali

Nell'ambito delle attività del laboratorio di Ricerche Endocrinologiche si occupata principalmente di sviluppare e valutare le prestazioni analitiche di metodi cromatografici e radioimmunologici per il

dosaggio di ormoni, fitoestrogeni e della melatonina nelle urine, nel sangue e nei tessuti.

Attività scientifica

- In relazione a studi clinici ed epidemiologici:
 - ha collaborato alla stesura di protocolli di ricerca.
 - ha organizzato e coordinato il lavoro del personale di laboratorio.
 - ha effettuato il dosaggio degli analiti di interesse nel sangue, nelle urine e nei tessuti.
- ha collaborato alla costruzione di banche dati per la raccolta dei dati ottenuti dagli studi di ricerca.
 - ha collaborato alla rielaborazione dei risultati degli studi, attraverso un'analisi statistica descrittiva.
 - ha pubblicato o collaborato alla pubblicazione dei risultati delle ricerche.
- 18 Pubblicazioni scientifiche

Generalità

Nato a Catania il 2 Marzo 1957

Corso di studi

- 3.11.88 Specializzazione in Oncologia
Università di Milano voti 65/70
Tesi: Utilizzo dell'acido sialico serico quale marker tumorale nei tumori ovarici.
Dall'Aprile 1985 al Marzo 1987 Borsa di studio presso la Div. di Onc. Chirurgica Ginecologica - Istituto Nazionale Tumori di Milano.
- 14.11.85 Specializzazione in Ostetricia e Ginecologia
Università di Catania voti 50/50 e lode
Tesi: uso clinico sperimentale dell'anticorpo monoclonale Mov2 nel carcinoma ovario.
- 21.1.82 Abilitazione all'esercizio professionale
- 2.7.81 Laurea in medicina e chirurgia
Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Catania
voti 110/110 e lode

Attività Didattica

Nel corso dell'anno accademico 1988-89, 1989-90, 1990-91, 1991-92 e 1992-1993 ha tenuto dei seminari nell'ambito del corso di "Oncologia Ginecologica" per gli specializzandi del IV anno del corso di specializzazione in Ostetricia e Ginecologia dell'Università di Milano (Direttore G.B. Candiani).

Attualmente Professore a contratto c/o la Scuola di Specializzazione in Ostetrica e Ginecologica I (Direttore Prof. G.Pardi).

Cariche in società e organizzazioni scientifiche

- Dicembre 1986 Ricercatore associato presso la Div. di Oncologia Chirurgica Ginecologica dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano.
- Novembre 1992 **Assistente** presso la Div. di Oncologia Chirurgica Ginecologica dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano.
- Novembre 1999 Incarico di Responsabile dell'Unità Operativa complessa di "Ginecologia Oncologica" dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano.
- Membro della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (S.I.G.O.)
 - Presidente eletto della Società Italiana di Oncologia Ginecologica (S.I.O.G.)
 - Membro della Società Italiana di Chirurgia Oncologica (S.I.C.O.)
 - Membro della Società Italiana Terapie loco-regionali (S.I.T.I.L.O.)

- Membro del Gruppo Italiano Tumori Rari
- Membro dell' International Society of Gynecologic Cancer (I.S.G.C.)
- Membro dell' European Society of Pelvic Surgery (E.S.P.S.)
- Membro dell' International Society for the Vulvo Vaginal Disease (I.S.V.V.D.)
- Responsabile Gruppo Oncologico dell'Associazione Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani (A.O.G.O.I.)

Attività professionali

Dal novembre 1996 ha svolto attività di consulente per la chirurgia ginecologica presso la Divisione di Pediatria dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano.

*Casistica operatoria al 31 Gennaio 2002
(interventi chirurgici effettuati da 1° operatore su 1415 pazienti)*

- Exenteratio	75
-Isterectomie radicali (Piver III con linfadenectomia pelvica)	325
- Staging ovarici (linfadenectomie pelviche e lomboaortiche)	386
- Vulvectomie radicali (con linfadenectomia inguinale)	198
- Interventi per patologia della mammella	325
Mortalità operatoria	0
Mortalità postoperatoria	0

Attività scientifica

- Partecipazione a 310 Congressi Italiani ed Internazionali con comunicazioni e relazioni.
- Collaboratore all'EORTC nel Gynecological Cancer Cooperative Group.
- Revisore per le pubblicazioni riguardanti l'oncologia ginecologica per le seguenti riviste : International Journal of Reproductive Medicine , Tumori, Argomenti di Oncologia.

Onorificenze ricevute

Aprile 2000 Vincitore di Concorso Pubblico per incarico quinquennale di Dirigente medico di 2° Livello presso l'Unità Operativa complessa di "Ginecologia Oncologica" dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano.

Fitoestrogeni e melatonina nel trattamento di disturbi della menopausa nelle donne che non possono utilizzare gli estrogeni

Dr. Giorgio Secreto

Riassunto

I fitoestrogeni sono sostanze di origine vegetale con struttura chimica simile a quella degli estrogeni. Essi possono interagire con i recettori degli estrogeni, evocando sia risposte di tipo estrogenico che antiestrogenico. Il crescente interesse per questi composti è dovuto a diversi studi epidemiologici e sperimentali che suggeriscono che una alimentazione ricca di queste sostanze ha un effetto positivo sulla salute umana. In particolare, le evidenze accumulate indicano che l'assunzione di fitoestrogeni è associata ad una minore incidenza dei tumori ormono-dipendenti ed esercita un'azione favorevole sui sintomi menopausali prevenendo l'osteoporosi postmenopausale e le malattie cardiovascolari, ed alleviando i sintomi vasomotori.

L'argomento della presentazione verterà sui risultati di uno studio condotto nel nostro Istituto per verificare se l'assunzione dei fitoestrogeni contenuti nella soia associati alla melatonina, un neuro-ormone potenzialmente utile per contrastare alcuni sintomi come l'insonnia e la depressione, fosse in grado di alleviare i disturbi della menopausa.

Dr. GIORGIO SECRETO
giorgio.secreto@istitutotumori.mi.it

CURRICULUM VITAE

Generalità

Nato a Erba (Como) il 4 Maggio 1944

Corsi di studi

1963 Maturità Classica
1969 Laurea in Medicina e Chirurgia,
Università di Milano
1974 Specialità in Endocrinologia, Università
di Torino

Attività professionali

Dal 1979 lavora presso L'Istituto per lo Studio e la
Cura dei Tumori dal 1970 ed è
responsabile dell'Unità di
Endocrinologia.

Attività didattica

Professore in Oncologia alla Libera Università
degli Studi di Scienze Umane e Tecnologiche
(L.U.de.S.) di Lugano, Svizzera e fa parte del
corpo docente dell'Università di Siena.

Cariche in società e organizzazioni scientifiche

Membro attivo della *New York Academy of Sciences* e
dell'*American Association for the Advancement of
Sciences*.

Attività scientifica

Ha pubblicato oltre a 70 lavori su riviste
scientifiche internazionali.

La ricerca di base e la sperimentazione clinica nella moderna Omeopatia

Dr. Edoardo Felisi

Questa relazione sulla moderna ricerca in Omeopatia è intesa a presentare sia lo stato attuale della ricerca di laboratorio in Omeopatia, attraverso le dimostrazioni più significative mediante diapositive e filmati, sia gli aspetti correlati alla ricerca clinica attraverso la sintesi dei principali lavori pubblicati ed esperienze cliniche personali.

L'Omeopatia è una disciplina medica sistematica, autonoma sul piano semeiologico, diagnostico e terapeutico. Essa nasce in Sassonia alla fine del diciottesimo secolo grazie agli studi e alle sperimentazioni sul fenomeno di similitudine di Samuel Hahnemann, medico e chimico tedesco.

Il fenomeno di similitudine ha carattere biologico ed è verosimilmente legato alla regolazione dei processi omeostatici dell'organismo. Esso è caratterizzato dal fatto che *"alcune sostanze, ricavate dai mondi vegetale, animale e minerale, possono procurare nei soggetti sani e sensibili, a dosaggi opportuni, sintomi simili a quelli che possono curare nei soggetti malati"*.

Il fenomeno di similitudine rappresenta il perno attorno al quale ruota la teoria di Hahnemann, ma altre due elementi fondamentali caratterizzano l'Omeopatia:

- l'uso, talora spinto oltre l'esponenziale di Avogadro, di sostanze medicamentose dinamizzate e a diverso grado di diluizione, le cosiddette diluizioni infinitesimali;
- l'individualizzazione della terapia che nella sua espressione più elevata rappresenta l'esaltazione della reazione individuale del paziente nei confronti della noxa patogena.

La storia della ricerca in Omeopatia inizia quindi con l'Omeopatia stessa perché essa è il frutto della numerose sperimentazioni che Hahnemann effettuò sia sugli sperimentatori sani sia sui pazienti (1).

L'esordio della ricerca omeopatica fu quindi caratterizzato dalla sperimentazione del fenomeno di similitudine e delle soluzioni altamente diluite. Ma fin dall'inizio l'Omeopatia suscitò contestazioni ed incredulità perché, un anno dopo la pubblicazione dell'"Organon dell'arte di guarire", in cui venivano presentati i fondamenti della dottrina omeopatica, nel 1881 Avogadro formula la teoria dei gas perfetti, poi estesa anche ai fluidi, in base alla quale le ultra-diluizioni utilizzate da Hahnemann e dai suoi allievi non contenevano un numero sufficiente di molecole per giustificare un effetto terapeutico. L'uso di ultradiluizioni nella pratica terapeutica ha rappresentato e rappresenta tuttora un motivo di viva discussione tra i medici omeopatici e i farmacologi, i quali non riescono a spiegare l'attività di queste soluzioni alla luce delle teorie recettoriali.

In effetti, a tutt'oggi, non è ancora possibile ipotizzare un plausibile meccanismo di azione per questo tipo di diluizioni anche se sono stati pubblicate e sono in corso alcune ricerche di notevole interesse che analizzeremo in seguito.

Gli compresi tra il 1940 e il 1970 hanno visto l'inizio della "fase moderna" della ricerca in Omeopatia che si sviluppò in diverse direzioni e determinò l'introduzione dei medicinali omeopatici nelle farmacopoeie francese e tedesca. Appartengono a questo periodo i lavori di Heintz (2), il quale cerca di indagare la struttura chimico-fisica delle ultradiluizioni studiando la loro resistenza al passaggio della corrente elettrica. Nel 1952 iniziano le prime ricerche sugli animali per dimostrare l'attività biologica delle diluizioni omeopatiche attraverso la variazione di parametri quantitativamente documentabili (3, 4, 5, 6).

Negli ultimi vent'anni la ricerca omeopatica ha avuto uno sviluppo interessante malgrado le risorse economiche, tecnologiche e umane investite siano state e siano tuttora piuttosto limitate. Essa si è sviluppata su due direttive: la ricerca di base, finalizzata allo studio della struttura, del meccanismo d'azione e dell'attività biologica delle ultradiluizioni, e la sperimentazione clinica controllata per la dimostrazione dell'efficacia terapeutica dei medicinali omeopatici sull'uomo.

Non è possibile in questa sede citare tutte le ricerche di base e le sperimentazioni cliniche degli ultimi decenni. Mi limiterò dunque a presentare solo i lavori che hanno un grande importanza per il loro rilievo storico o scientifico (7, 8).

Lo studio della struttura delle diluizioni omeopatiche è il primo passo per poter ipotizzare un plausibile meccanismo d'azione che prescindendo da un effetto recettoriale che è possibile solo per le diluizioni più basse, cioè solo per le soluzioni più concentrate. I primi studi di questo genere furono realizzati da Luu-d Vinh con lo spettroscopia raman-laser a luce verde (9); ma con questa metodica fu possibile indagare solo soluzioni mediamente diluite confrontandole con il solvente. I risultati mostrarono in ogni caso che la struttura del solvente era diversa da quella delle soluzioni omeopatiche indagate.

Nel 2003 Louis Rey (10) ha pubblicato una ricerca sulla rivista *Physica* in cui ha studiato la termoluminescenza di alcune diluizioni spinte oltre l'esponenziale di Avogadro. Sono state irradiate delle ultradiluizioni di cloruro di litio e di cloruro di sodio (10^{-30} g cm⁻³), effettuate con acqua pesante D₂O, con raggi X e gamma a 77 K, per poi riscaldarle progressivamente a temperatura ambiente. Durante questa fase, è stata studiata la termoluminescenza ed è stato riscontrato che, nonostante si trattasse di diluizioni che superavano la costante di Avogadro, la luce emessa era

quella specifica dei sali originariamente sciolti. Sembra pertanto che lo stato strutturale di una soluzione in D₂O possa essere modificato dall'aggiunta di determinati soluti, come LiCl e NaCl. Questa modificazione resta nonostante non siano più rintracciabili le molecole iniziali. L'effetto è lo stesso al variare delle dosi di irradiazione (0,4-19 kGy) e delle fonti radianti (raggi X, raggi gamma). Si può ipotizzare che questo fenomeno sia legato ad una notevole variazione della struttura della rete di legami idrogeno. Questo cambiamento, inizialmente dovuto alla presenza degli ioni sciolti nella soluzione si conserva nel corso del processo di diluizione, probabilmente grazie alla dinamizzazione, cioè la successiva e vigorosa agitazione meccanica.

Lo studio dell'attività biologica delle diluizioni hahnemanniane, dopo le prime esperienze sull'animale citate precedentemente, è stato realizzato con tecniche sempre più sofisticate da importanti ricercatori europei. Le più interessanti linee di ricerca sono quella di Doutremepuich (11, 12) e coll. sull'attività dell'aspirina a dosi infinitesimali sui processi di coagulazione e sulla fisiopatologia della parete vasale, quella di Cazin (13) sulla fisiopatologia di diluizioni di arsenico e infine gli studi di allergoimmunologia sul fenomeno della degranolazione dei basofili.

La degranolazione dei basofili è una reazione biologica dell'organismo legata al fenomeno dell'allergia. I basofili, che sono una varietà di globuli bianchi polinucleati, liberano dei mediatori nel liquido extracellulare quando sono sottoposti a stimoli immunologici appropriati (7). Questa reazione definita "degranolazione" costituisce la base di un test per quantificare la reazione allergica di un individuo nei confronti di un allergene. Il basofilo, come il mastocita, è coinvolto nella ipersensibilità di tipo I, e possiede sulla membrana plasmatica dei recettori di elevata affinità per le IgE. Il suo citoplasma contiene i granuli che presentano un'affinità verso i coloranti basici; a livello di tali granuli sono state identificate delle proteine specifiche che costituiscono dei "marker" di questi orfanelli, in particolare la proteina CD63.

Quando il basofilo si trova in presenza di un antigene, per il quale le IgE poste sulla sua membrana sono affini, ha luogo la fissazione dell'antigene su due molecole di IgE vicine (legame a ponte) con modificazione della struttura del recettore. Questo fenomeno innesca a sua volta una serie di reazioni citoplasmatiche che portano alla perdita della affinità tintoriale dei granuli per i coloranti basici e l'esteriorizzazione sulla membrana citoplasmatica della proteina CD63 che può essere rilevata attraverso anticorpi specifici.

La prima équipe a realizzare queste ricerche è stata quella di Sainte-Laudy, il quale studiò l'effetto di diluizioni di Apis 7CH e di Istamina 7CH (diluizioni che non superano l'esponenziale di Avogadro) sui basofili di soggetti allergici agli imenotteri. Ognuna delle diluizioni hahnemanniane era attiva in otto casi su dieci, cioè era in grado di bloccare significativamente il fenomeno di degranolazione, mentre le diluizioni di controllo erano tutte inattive. Successivamente lo stesso Sainte-Laudy e Belon dimostrarono l'effetto inibente la degranolazione dei basofili con diluizioni di istamina superiori all'esponenziale di Avogadro. In particolare si rivelarono efficaci la 17 e la 18 CH (14). Nel 2004 è stato pubblicato un articolo in cui sono presentati i dati relativi allo studio del fenomeno dell'inibizione della degranolazione dei basofili da parte di ultradiluizioni di istamina realizzati in laboratori di diversi paesi (Francia, Belgio, Italia, Irlanda, Olanda) per dimostrare la riproducibilità e l'attendibilità di tali risultati (15).

La sperimentazione clinica omeopatica moderna ha dovuto superare alcuni ostacoli abbastanza complessi costituiti prevalentemente dalle caratteristiche intrinseche al metodo stesso. I protocolli moderni da una parte devono soddisfare le esigenze della comunità scientifica internazionale e quindi essere realizzati con un gruppo di controllo, in doppio cieco randomizzato, contro placebo o contro un altro farmaco ed essere sottoposti ad elaborazione statistica. Questo necessita della raccolta di campioni omogenei e di criteri di esclusione e di inclusione piuttosto rigorosi. Dall'altra parte abbiamo già visto come l'Omeopatia è una terapia molto individualizzata, in cui la reazione individuale del paziente assume una grande rilevanza per la scelta dei medicinali. I protocolli di sperimentazione omeopatica che sono stati approntati in questi ultimi anni hanno cercato un giusto compromesso fra queste esigenze così diverse.

I lavori più significativi pubblicati su riviste importanti sono stati realizzati nel campo dell'allergia da D. Reilly (16), da J. Jacobs in pediatria sulle diarree acute infantili (17), da P. Fisher in campo reumatologico (18). In tutte queste sperimentazioni è stato dimostrato che i medicinali in diluizione omeopatica avevano un effetto statisticamente molto superiore al placebo. Molti altri lavori realizzati in doppio cieco randomizzato, sia con terapia omeopatica singola sia con terapia omeopatica individualizzata, sono stati effettuati negli ultimi vent'anni e meriterebbero di essere citati; ci limitiamo a segnalare quelle sperimentazioni che hanno indagato la possibilità di offrire un contributo al sollievo degli effetti collaterali presentati dai pazienti in trattamento chemioterapico o radiante, vedi lo studio di Cocculine nella prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia, quello di Traumeel S nel trattamento delle stomatiti nei soggetti trattati con chemioterapia e trapianto di cellule staminali e, infine, l'uso di Belladonna e di X-ray nella prevenzione della radiodermatite. (19, 20, 21).

Occorre citare infine alcune meta-analisi (nel 1991 J. Kleijnen, nel 1996 J.P. Boissel, nel 1997 K. Linde) (22, 23, 24) che, attraverso lo studio comparato delle sperimentazioni omeopatiche realizzate con i criteri più rigorosi, permettono di concludere che i risultati ottenuti "non sono compatibili con l'ipotesi secondo cui gli effetti clinici dell'Omeopatia sarebbero unicamente effetti placebo" e che "è sbagliato dire che l'Omeopatia non è stata valutata secondo il metodo moderno con studi controllati".

La ricerca in moderna in Omeopatia ha da poco cominciato a muovere i suoi primi passi; i risultati sembrano decisamente incoraggianti e la nostra speranza è che un numero sempre più vasto di ricercatori trovi la motivazione e la curiosità scientifica per esplorare queste nuove opportunità.

Bibliografia

- (1) Hanemann S. – L'Organon dell'arte di guarire. 1810
- (2) Heintz E. – La mesure de l'action de dilutions successives à l'aide de piles électriques. - *X^e Assises Scient. Homéo.* Strasburg, 10 juin 1971
- (3) Lapp C. et al. – Mobilisation du bismuth fixé chez le cobaye sous l'influence de doses infinitésimales d'un sel de bismuth. *C.H.T.C. (Cahiers d'Homéopathie ed de Thérapie Comparée)*, 1958
- (4) Mouriquand G. et al. – Variation de l'indice chronologique vestibulaire et de l'élimination arsenicale chez le pigeon sous l'effet de doses infinitésimales d'arsenic. *Bouletin des travaux de la Société de Pharmacie de Lyon n° 1*, 1960.
- (5) Devraigne, et al. – Note sur un antagonisme pharmacodynamique entre des doses fortes et faibles d'une même substance hormonale. - *Revue Franc. d'Homéopathie n° 3*, 1953
- (6) Boiron J. – Effets diabétogènes de l'Alloxane 7 CH, 9 CH, 15 CH et 30 CH sur le diabète alloxanique provoqué. - *Congrès de la L.H.M.I.* Vienne, 1973
- (7) Belon Ph. – Ricerca in Omeopatia - *Editions Boiron*, 1999.
- (8) Milani L. – Omeopatia: gli studi scientifici che ne provano l'efficacia - *GUNA Editore*, 2004
- (9) Luu-D., Vinh., et al. – Contribution to the study of the physical structure of homeopathic dilutions by raman laser effect - Scientific Research in Homeopathy, *Editions Laboratoires Boiron*, 1976
- (10) Rey L. – Termoluminescenza delle diluizioni ultra-alte di cloruro di litio e di cloruro di sodio - *Physica A 323 (2003) 67-74*
- (11) Doutremepuich C. et al. – Effects of ultra-low doses aspirine on embolization in a model of laser-induced Thrombus Formation - *Seminars in thrombosis and hemostasis, 1996; volume 22, supplément 1.*
- (12) Ageujouf O. et al. – Thromboembolic complications several days after a single-dose administration of Aspirin - *Thrombosis Research* 1998; 89: 123-127
- (13) Cazin J.C. et al. – A study of the effect of decimal and centesimal dilutions of arsenic on the retention and mobilization of arsenic in the rat. - *Human Toxicology* 1987; 6: 315-320
- (14) Sante-Laudy J. et al. – Analysis of immunosuppressive activity of serial dilutions of histamine on human basophil activation by flow cytometry - *Inflamm. Res. 1996; Res 45, Supplément 1: 33-34*
- (15) Belon P et al. – Histamine dilutions modulate basophil activation. - *Inflamm. Res* 53 (2004) ; 181-188
- (16) Reilly D. et al. – Is evidence for homeopathy reproducible ? – *The Lancet* 1994; 344: 1601-1606
- (17) Jabobs J. et al. – Treatment of acute childhood diarrhea with homeopathic medicine : a randomized clinical trial in Nicaragua – *Pediatrics* 1994 ; vol 93,5 : 719-725
- (18) Fisher P. et al. – Effect of homeopathic treatment on fibrosis (primary fibromyalgia) – *British Medical Journal* 1989 ; 299 : 365-366
- (19) Genre D. et al. – Randomized, double-blind study comparing homeopathy (cocculine) to placebo in prevention of nausea/vomiting among patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer – *Breast Cancer Res Treat.*, 2003, 82, Sup 1, 637.
- (20) Oberbaum M. – A randomized controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation – *CANCER* – August 1, 2001 / vol. 92. No. 3
- (21) Balzarini, A., Felisi, E., Martini, A., and De Conno, F., (2000) Efficacy of homeopathic treatment of skin reactions during radiotherapy for breast cancer: a randomised, double-blind clinical trial. *Br. Hom. J* 89: 8.
- (22) Kleijnen J. et al. - Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991; 302: 316-323
- (23) Boissel J.P. et al. – Overview of data from homeopathic medicine trials : report on the efficacy of homeopathic interventions over no treatment or placebo – *Homeopathic Medicine Research Group*, 1996
- (24) Linde K. et al. – Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo controlled trials – *The Lancet* 1997: 350, 9081: 834-843

Generalità

Nato a Milano il 16 Aprile 1950

Corso di studi

- 1983 Attestato di Omeopatia presso il CISDO di Milano
- Dal 1975 al 1984 Laboratorio omeopatico con M. Bignamini (Milano), J. Jouanny (Lione), D. Demarque (Parigi)
- 1982 Diplomato in Anestesia e Rianimazione presso l'Università Statale di Milano
- 1981 Corso full immersion CEDH a Montpellier (Francia)
- 1978 Diplomato in Pneumatologia presso l'Università Statale di Milano
- 1975 Laurea in Medicina presso l'Università Statale di Milano

Attività professionali

- Dal 1997 al 1998 Coordinatore alle Relazioni Esterne per il CISDO (Centro Italiano di Studi e di Documentazione in Omeopatia)
- Dal 1993 al 1998 Coordinatore della Ricerca Clinica Omeopatica per i Laboratori Boiron
- Dal 1993 al 1995 Istituto Nazionale per lo Studio ed il Trattamento dei Tumori, Milano
- Dal 1984 Medico generico, Pneumologo, Medico esperto in omeopatia
- Dal 1976 al 1984 Assistente presso il Reparto di Anestesia e Cura Intensiva all'Ospedale di Melzo (Milano)

Attività didattica

- Dal 2004 Professore a contratto presso la Facoltà di Farmacia dell'università di Pavia

Dal 1998 Direttore Comitato Scientifico del CISDO (Centro Italiano di Studi e di Documentazione in Omeopatia)

Nel 1996 Direttore e Coordinatore del Master di Omeopatia (CISDO), Brescia

Nel 1993 Direttore e Coordinatore del Master di Omeopatia (CISDO), Monate (Varese)

Nel 1992 Direttore e Coordinatore del Master di Omeopatia (CISDO), Soragna (Parma)

Dal 1986 al 1987 Direttore e Coordinatore delle attività didattiche per il CISDO

Dal 1986 Coordinatore dei corsi di Medicina Omeopatica e Medicina Complementare organizzati dalla Fondazione Muralti (Milano)

Dal 1984 Docente presso i corsi di Medicina Omeopatica del CISDO

Cariche in società e organizzazioni scientifiche

Dal 2002 Membro del Comitato Scientifico della S.I.O.M.I. (Società Italiana di Omeopatia e Medicina Integrata) del Comitato per la formazione professionale in omeopatia

Dal 1999 al 2001 Membro del Consiglio Direttivo della S.I.O.M.I. (Società Italiana di Omeopatia e Medicina Integrata)

Dal 1997 Membro del "gruppo pilota" dell'Institut Boiron

Dal 1996 Membro ECH (Sottocomitato di Ricerca Clinica).

Membro dell' AIO (Associazione Italiana Omeopatia)

Dal 1996 al 1997 Membro del Consiglio Nazionale Educazione della Scuola Italiana di Omeopatia

Dal 1995 al 1997 Membro dell'I.H.M.O. (International Homeopathic Medical Organization)

Generalità

Nata a Milano il 26 settembre 1954

Corso di studi

Dal 1994 Iscritta all'Elenco degli Psicoterapeuti dell'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della provincia di Milano

8 novembre 1988 Specialità in Radiologia presso l'Università degli Studi di Milano con tesi "Impiego della Risonanza Magnetica nella valutazione della patologia del plesso brachiale" in pazienti oncologici.

18 dicembre 1981 Abilitazione all'esercizio professionale conseguita presso l'Università degli Studi di Milano

2 novembre 1981 Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Milano

Diploma di Maturità Classica conseguito a Milano

Attività professionali

Dal 2000 a tutt'oggi Dirigente di I livello in ruolo presso l'U.O. Riabilitazione e Terapie Palliative

Nel 1999 Ricercatore a contratto presso l'Unità Operativa di Riabilitazione e Terapie Palliative

Dal 1996 al 1999 (con interruzioni) Assistente incaricato presso la Divisione di Riabilitazione e Cure Palliative

Dal 1987 al 1996 Ricercatore a contratto presso la Divisione di Terapia Fisica e Riabilitativa con l'incarico di svolgere la seguente ricerca "Ricerca-intervento nelle pazienti con metastasi ossee da carcinoma della mammella" indirizzata a valutazioni diagnostiche, prognostiche, terapeutiche in senso ortopedico, funzionale e algologico.

Dal 1983 al 1987 Borsista della lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori presso la Divisione di Terapia Fisica e riabilitativa

Dal 1982 al 1983 ha prestato Servizio regolare non retribuito nella Divisione di Terapia Fisica e Riabilitativa

Cariche in società e organizzazioni scientifiche

- Membro del Gruppo Europeo di Linfologia (G.E.L.)
- Membro dell' International Society of Lymphology (I.S.L.)

Attività scientifica

40 pubblicazioni sul dolore e la riabilitazione nei pazienti oncologici

Prevenzione e cura delle lesioni acute e croniche da Radioterapia

Dr. Alberto Lafranchi

Attraverso la presentazione di una casistica di oltre 120 pazienti raccolta in 12 anni di esperienza, con questa relazione si intendono dimostrare concrete e ripetibili possibilità di prevenzione e cura delle lesioni acute e croniche da radioterapia attraverso l'uso di campi elettromagnetici, ossigenoterapia in camera iperbarica, ultrasuono terapia, farmaci omeopatici, vitamina A e D, difosfonati.

I campi magnetici sono utilizzati, principalmente per il loro effetto anti-infiammatorio, angiogenico e per l'effetto ossigeno.

Ad essi si possono associare altre terapie di derivazione omeopatica, specifiche per il determinato tipo di danno riscontrato.

I difosfoglucuronati bloccano l'azione degli osteoclasti.

Gli ultrasuoni favoriscono la riduzione delle flogosi e il riassorbimento dei tessuti necrotici.

I criteri guida che consentono di proporre, quali scelte terapeutiche per lesioni da Raggi X quelle sopra citate, sono strettamente legati alla fisiopatologia delle lesioni stesse, ovvero al danno vascolare.

La relazione fornirà anche informazioni pratiche sul possibile trattamento delle lesioni cutanee da raggi, indipendentemente dalla gravità della lesione e sulla loro prevenzione.

In conclusione, alla luce della letteratura e di quanto presentato in questo lavoro, si ritiene che nel futuro prossimo gli approcci terapeutici sopra descritti, di semplice realizzazione, ma di sicuro risultato, considerando la quasi totale assenza di effetti collaterali, potranno fornire una rapida risposta e buoni risultati clinici nel trattamento delle lesioni acute e croniche indotte dalla radioterapia. Inoltre, tali procedure, utilizzandole opportunamente durante la radioterapia, potranno utilmente essere applicate nella prevenzione dei danni.

Nuovi orientamenti per il trattamento della radiodermite eritemato-bollosa

Tratto dal lavoro "Le USTIONI da Raggi X" pubblicato sulla rivista on line in www.ardao.org

N. Gennaio/Marzo 2003

Abstract

Gli autori con questo lavoro, attraverso una casistica di 20 pazienti, raccolti tra il maggio 1999 e l'ottobre 2002, intendono presentare una nuova modalità di trattamento dell'eritema bolloso.

Le lesioni, per tutti i pazienti, sono insorte durante le ultime sedute o al termine della radioterapia eseguita per il trattamento di forme neoplastiche.

La terapia proposta in questo studio è stata messa a punto presso l'Unità Operativa di Riabilitazione e Cure Palliative dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano. Consiste nell'uso di risciacqui con citrato di sodio e saccarosio al 6% e sedute quotidiane di magnetoterapia. I risultati terapeutici sia sul dolore, sia sulle modalità di guarigione delle lesioni sono stati convincenti e rapidi.

Gli autori la propongono perché questa metodica possa essere ripresa da altri centri ed estesa, oltre che agli eritemi da raggi, anche alle lesioni cutanee simili, quali le ustioni di 2° grado e le piaghe da decubito, affinché si possa rapidamente aumentarne la casistica e procedere a studi randomizzati che possano confermarne l'efficacia ed eventualmente la superiorità rispetto ad altre pratiche già in uso.

Introduzione

La radioterapia, come unica soluzione o in associazione alla chemioterapia e/o alla chirurgia, rappresenta un'importante ed al momento insostituibile metodica nel trattamento delle neoplasie⁽¹⁻³⁾.

Nel corso degli ultimi trent'anni, il miglioramento tecnologico e la più accurata impostazione del trattamento radiante hanno minimizzato l'incidenza delle complicanze⁽⁴⁻⁵⁾.

Resta tuttavia una piccola quota di pazienti, non prevedibile prima del ciclo terapeutico, che andrà incontro ad un danno acuto, sub-acuto o cronico dei tessuti sani compresi nel campo radiante⁽⁵⁾.

Per sintetizzare brevemente la fisiopatologia delle lesioni da raggi ricordiamo che **la tossicità delle radiazioni ionizzanti** utilizzate in terapia radiante, è determinata dalla qualità del fascio radiante, dal tipo dei tessuti inclusi nel campo di radioterapia, dalla dose per frazione, dalla dose totale e dalla sensibilità alla radioterapia dei singoli tessuti coinvolti⁽⁴⁻⁶⁾.

Gli effetti acuti⁽⁶⁾ della radioterapia su cute e mucose consistono generalmente nella risposta infiammatoria, eritema cutaneo, edema, pigmentazione e/o mucosite. Queste lesioni sono più frequenti nella radioterapia palliativa, dove spesso vengono richieste alte dosi giornaliere da somministrare in 1 o 2 settimane.

Di seguito riportiamo le descrizioni delle lesioni acute da raggi X sulla pelle, presenti nel trattato del Prof. Felice Perussia⁽⁶⁾. Pur scritte oltre cinquant'anni fa, mantengono intatta tutta la loro forza descrittiva e attinenza alla realtà clinica. La differenza rispetto ad oggi, peraltro non trascurabile, consiste nel fatto che allora le lesioni erano la regola (si parlava di "dose eritema" considerandola, inopportuno, come il segno clinico di un trattamento radiante adeguato). Oggi, rappresentano l'eccezione, ma quando presenti concordano con le precise descrizioni di allora, così come si può ben verificare attraverso le Figure 2 e 3 allegate.

- *Nell'ambito dei fenomeni determinati dalle reazioni sulla cute, il primo posto, almeno in ordine cronologico, spetta alle modificazioni vasali⁽⁴⁻⁶⁾. E' fuor di dubbio che le alterazioni dei vasi dominino il quadro clinico e anatomo-patologico della radiolesione cutanea sin dal suo inizio, qualunque ne sia il tipo e l'entità, e che persistano poi anche a lungo, come stanno a dimostrare la loro lenta regressione e la loro non completa scomparsa a distanza di tempo (teleangectasie)⁽⁶⁾.*

Radiodermite eritematosa: *caratterizzata dalla comparsa di chiazze eritematose che confluiscono fino ad invadere tutto il campo cutaneo irradiato. La cute si presenta intensamente arrossata, leggermente edematosa, spesso pruriginosa. Successivamente il colorito si fa più intenso, rosso-rameo, l'edema si attenua, a distanza sopravvengono caduta di peli e desquamazione furfuracea dell'epidermide, ne residua una pigmentazione cutanea variabile nei singoli soggetti. Frequente il riscontro di fatti edematosi diffusi, sia al connettivo perivasale che ai vari strati della cute e del derma. Questi fenomeni distruttivi sono più accentuati allo strato basale germinativo, più radiosensibile, e segnatamente di quei suoi elementi che si trovano nella fase di cariocinesi.*

Radiodermite eritemato bollosa: *istologicamente l'alterazione più caratteristica che la differenzia dal quadro dell'eritema, è data dallo strato basale germinativo, i cui elementi scompaiono quasi totalmente per citolisi già alla distanza di pochi giorni dall'irradiazione. La formazione di bolle è dovuta alla comparsa di un versamento sieroso che si viene a formare tra derma ed epidermide nella stessa sede occupata dallo strato germinativo distrutto. Alla periferia la lesione si pigmenta intensamente a seconda dei soggetti, in maniera da formare un alone bruno che contrasta nettamente con la cute sana circostante (Fig.). In seguito alla scomparsa delle cellule madri dello strato germinativo basale, la rigenerazione dell'epidermide non può aver luogo che per proliferazione dei bordi della lesione. E' necessaria una ventina di giorni e più se la disepitelizzazione è molto estesa, perché abbia luogo la completa riparazione epiteliale della pelle irradiati -.*

Col tempo i progressi negli studi della radiobiologia, tecnologici ed il miglioramento della metodologia del trattamento radiante, hanno minimizzato questi effetti, limitandoli ad una percentuale bassissima di pazienti, che però cresce se eseguita contemporaneamente ad alcuni modalità di chemioterapia⁽⁴⁻⁵⁾.

Come parametro di valutazione delle lesioni cutanee eritematose vengono utilizzati i criteri di Pathak⁽⁷⁾ e C., che riportiamo nella seguente tabella:

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
P E A U	Senza cambiamento	Eritema leggero e/o indolore, Epilazione, Desquamazione, Secchezza	Eritema sensibile e/o intenso, Desquamazione, Trasudazione parziale, Edema moderato	Desquamazione, Trasudazione diffusa, Edema marcato	Ulcerazione, Emorragie, Necrosi

Materiali e Metodi

Tra il maggio 1999 e l'ottobre 2002, presso l'U.O. di Riabilitazione e Cure Palliative dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano, sono stati trattati 20 pazienti consecutivi affetti da lesioni cutanee acute e sub-acute da raggi, insorte durante o al termine della radioterapia.

I pazienti erano stati irradiati secondo gli standard tecnici del Dipartimento di Radioterapia dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano, con frazionamento convenzionale per le singole patologie trattate, che prevedono dosi totali variabili tra i 45 ed i 60 Gy, a seconda delle sedi e della patologia.

Tutti i pazienti erano stati **pre-trattati con creme cortisoniche** durante la radioterapia, allo scopo di prevenire o curare l'eritema da raggi.

4 pazienti presentavano edema ed epiteliolisi (Fig. 1),

12 eritema bolloso (Fig.2),

4 eritema con aree necrotiche (Fig. 3).

17 donne erano in trattamento locale per neoplasia mammaria di cui una, con lesione a stampo della parete toracica, era stata trattata per 4 settimane con terapia laser elioneon, senza esito (fig.3).

Inoltre, sono stati trattati un uomo anziano con lesione al mento dopo Roëntgenterapia per basalioma, un ragazzo irradiato al gomito dopo intervento chirurgico per sinovialsarcoma ed in trattamento chemioterapico e, infine, una signora irradiata alla coscia dopo intervento chirurgico per rhabdomyosarcoma.

In tutti i pazienti i trattamenti in corso sono stati interrotti e sostituiti con un nuovo regime terapeutico, identico per 18 dei 20 pazienti:

risciacqui con una soluzione di citrato di sodio e saccarosio al 6%, seguita immediatamente da una seduta di 30' con magnetoterapia a solenoide, 50 Hz e 45 Gauss, per 5 giorni la settimana.

Differente il trattamento per due pazienti: l'uomo affetto da lesione al mento ed una donna con eritema trattata per 2 settimane con fitostimoline, avevano utilizzato, per tre-quattro giorni, risciacqui d'acqua borica al 3% prima della seduta di magnetoterapia, al posto dei risciacqui con citrato di sodio.

Discussione

La terapia principale a cui i pazienti sono stati sottoposti è la **magnetoterapia**, utilizzata per le caratteristiche e peculiari azioni terapeutiche che di seguito sintetizziamo brevemente:

Il campo magnetico cellulare è strettamente legato alla massa-forma della cellula in esame.

Una dimostrazione pratica di tale realtà è la **R.N.M. (Risonanza Magnetica Nucleare)** che riesce a creare immagini dei tessuti in esame discriminando il diverso campo magnetico endogeno di ogni cellula⁽⁸⁾.

In **magnetoterapia di risonanza**⁽⁹⁾ le cellule del tessuto bersaglio vengono sollecitate con campi magnetici esterni che hanno le stesse caratteristiche fisiche dei campi magnetici endogeni alle cellule stesse, in grado di spingere il tessuto biologico bersaglio verso lo stato di equilibrio biodinamico opportuno che corrisponde allo stato di omeostasi energetica/biochimica compatibile con lo stato di salute del paziente.

Le apparecchiature presenti in commercio e da noi utilizzate sono costituite da una centralina di comando e da un'antenna periferica che emette campi elettromagnetici pulsati a bassa intensità e frequenza.

Gli effetti dei Campi Magnetici pulsati⁽⁹⁻¹⁷⁾ che abbiamo giudicato particolarmente importanti per i nostri scopi sono:

L'effetto anti-infiammatorio,

L'effetto ossigeno,

Lo stimolo riparativo indotto dai campi elettromagnetici sui tessuti patologici,

L'azione angiogenetica.

Se confrontiamo gli effetti biologici della magnetoterapia con la fisiopatologia delle lesioni da raggi, non possiamo che constatarne la corrispondenza.

Infatti, siamo di fronte ad una lesione acuta da raggi che presenta come caratteristiche peculiari uno stato di sofferenza vascolare acuta con ipossia tissutale, edema, reazione infiammatoria, perdita di tessuto epiteliale da esfoliazione dovuta a citolisi, per lo più indotta dalla diretta azione dei raggi X.

Riteniamo per contro inutile, se non dannosa, la preventiva applicazione di pomate cortisoniche, perché, pur possedendo innegabili ed importanti azioni antiinfiammatorie, interviene con meccanismi d'azione che contrastano con la peculiare fisiopatologia delle lesioni acute da raggi, ed in particolare non tiene adeguatamente conto dal danno principale, quello vascolare.

Le azioni principali di una **terapia cortisonica**⁽²⁰⁾:

- **effetto antiinfiammatorio**: il cui meccanismo d'azione non è del tutto noto, si esplica principalmente per **un'azione vasocostrittrice**, inoltre, determina l'inibizione della proliferazione dei fibroblasti, e la migrazione dei leucociti polimorfonucleati.

- *Favorisce l'involutione del tessuto linfatico, la deposizione di collagene e sopprime i processi riparativi.* Inoltre, riduce la produzione di anticorpi.

Se la terapia viene protratta nel tempo, possono manifestarsi i ben noti effetti sistemici:

- influenza sul metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei grassi,

- effetto mineralcorticoide.

Dalla fisiopatologia, all'atteggiamento terapeutico corretto dell'eritema bolloso

Trattandosi di una lesione infiammatoria eritematosa con disepitelizzazione, scomparsa parziale delle cellule dello strato basale germinativo, edematosa, dunque con evidenti segni di ipossia tissutale, l'atteggiamento terapeutico deve mirare:

ad evitare la sovrainfezione,

risolvere lo stato infiammatorio

ridurre lo stato edematoso,

ridurre l'ipossia locale,

ripristinare l'ossigenazione tissutale,

e indurre la rigenerazione dei tessuti vascolari ed epiteliali lesi.

Per la detersione delle lesioni abbiamo optato per una soluzione di Citrato di Sodio e Saccarosio al 6% che presenta peculiari proprietà anticoagulanti e si è rivelata un'eccellente soluzione detergente delle ferite aperte con secrezione sierosa.

Il saccarosio è noto nella Medicina Popolare per la propria capacità di favorire la cicatrizzazione delle ferite.

Abbiamo escluso ogni tipo di medicazione oclusiva o di sostanze farmacologiche utili alla prevenzione ed al trattamento delle ustioni e delle lesioni da raggi⁽²¹⁾ per non creare confusioni valutative del trattamento da noi impostato. Abbiamo escluso anche l'uso di sostanze oleose (fitostimoline, pomate di connettivina ecc.)⁽²²⁾ con la precisa finalità di favorire il più possibile il contatto diretto della lesione con l'ossigeno atmosferico. L'eritema bolloso, infatti, come sopra riportato, è una lesione gravemente ipossica conseguente ad un danno vascolare diretto subito dai tessuti coinvolti nel processo lesivo.

Altre soluzioni detergenti ci sono sembrate meno opportune o addirittura controindicate, ad esempio i lavaggi con **acqua borica al 3%**, che pur avendo proprietà detergente, decongestionante, blandamente micostatica, batteriostatica e anticoagulante, pertanto auspicabili per il trattamento di lesioni come quelle dell'eritema bolloso, non possono essere utilizzati su cute e mucose lesionate, per evitare l'assorbimento **del boro**, la cui intossicazione potrebbe portare a reazioni sistemiche gravissime, a volte mortali. Questi effetti sono naturalmente dose dipendenti e due dei nostri pazienti sono stati trattati, senza conseguenza alcuna, proprio con acqua borica 3% mediante due brevi risciacqui al giorno, per quattro/cinque giorni.

Altrettanto inopportuni i risciacqui con **acqua ossigenata** che provocherebbe una violenta reazione ossidativa locale, con conseguente peggioramento del danno cellulare.

Inoltre, valutata la rapidissima risposta ottenuta con l'associazione di risciacqui di citrato di sodio e saccarosio al 6%, tre/quattro volte al giorno, magnetoterapia ed esposizione della ferita all'aria, non appena possibile, abbiamo ritenuto inutile utilizzare altre modalità terapeutiche.

In particolare in nessuno dei pazienti presentati in questo lavoro sono stati usati farmaci antimicrobici, come ad esempio antibiotici, o più semplicemente betadine. I farmaci antidolorifici (FANS) in uso dai pazienti prima dell'inizio dell'associazione terapeutica da noi introdotta, sono stati sospesi spontaneamente dai pazienti stessi per la rapidissima riduzione del dolore, che per tutti è iniziata terminata la prima seduta di magnetoterapia.

Risultati

Nessuno dei 20 pazienti ha dovuto sospendere il trattamento e tutti ne hanno tratto beneficio.

Tutti i pazienti hanno riferito spontaneamente di aver constatato la rapidissima riduzione del dolore, fin dalla prima seduta, con risoluzione completa entro sette giorni dall'inizio della cura.

Nei 4 casi di semplice epiteliosi (Fig. 1) la risoluzione con "restitutio ad integrum" della cute si è ottenuta entro i 5 giorni.



Inizio del trattamento

Risultato dopo 3 giorni di terapia

Fig. 1

Nei 12 pazienti con eritema bolloso (Fig. 2) e nei 4 con eritema ed aree necrotiche (Fig. 3), si è osservata una visibile risposta iniziale già nei primi tre giorni di trattamento, e la completa guarigione, con "restitutio ad integrum" della cute, in un lasso di tempo variabile fra i 7 ed i 30 giorni, dall'inizio della cura.



1



2



3



4

1) Inizio del trattamento.
2) Dopo 7 giorni.

3) A distanza di 14 giorni.
4) Risultato a 40 giorni

Fig. 2



Risultato dopo quasi 2 mesi di trattamento convenzionale. Inizio nuova terapia.



A 9 giorni dall'inizio della nuova terapia

Fig. 3

Nella maggioranza dei pazienti la **guarigione è avvenuta contemporaneamente in tutti i punti delle lesioni**, passando direttamente dall'erosione dello strato epidermico superficiale, alla formazione completa del tessuto cutaneo sano, **senza passare attraverso la fase di crosta** e, soprattutto, **senza lasciare segni o cicatrici**. Inoltre, a distanza di due mesi, quasi sempre, si è potuta osservare la risoluzione della pigmentazione cutanea che abitualmente, invece, tende a persistere a lungo, se non addirittura permanentemente.

La guarigione delle ampie ferite cutanee, così come delle lesioni eritemato-bollose da raggi X, segue, invece, l'evoluzione descritta da Ranvier nella seconda metà del XIX secolo: *il processo di guarigione inizia dalla periferia per interessare, successivamente, il centro delle lesioni, passando attraverso la fase della crosta, alla cui caduta si osserva la sottostante comparsa di tessuto cutaneo sottile e di colorito roseo*⁽⁶⁾.

I **criteri guida** che ci hanno spinto alle scelte terapeutiche proposte in questo studio, mai tentate prima in queste combinazioni da nessun gruppo di ricerca, sono primariamente legate alla **fisiopatologia delle lesioni da raggi** ed in particolare al danno che è comune a tutte le lesioni, cioè al **danno vascolare**.

Conclusioni

Questo lavoro, pur nell'esiguità della casistica, ci ha dato importanti informazioni sul trattamento delle lesioni cutanee acute da raggi X, quando caratterizzate da marcate sofferenze vascolari con ipossia tissutale.

I campi magnetici sono stati utilizzati, secondo le modalità sopra riportate, principalmente per gli effetti anti-infiammatorio, angiogenico e per l'effetto ossigeno.

Per la detersione è stata scelta una soluzione acquosa di citrato di sodio e saccarosio al 6% per la sua azione anticoagulante (citrato di sodio) e di stimolo alla guarigione (saccarosio).

Si è imposto alle pazienti di coprire il meno possibile le lesioni e vietato l'uso di medicamenti topici oleosi, affinché l'aria potesse liberamente entrare in contatto con la lesione cutanea.

Questa terapia, confrontata con quanto eseguito nel recente passato in casi analoghi (laser, fitostimoline, bendaggi occlusivi con gel, pomate cortisoniche, connettivina, farmaci sistemi antidolorifici e antiinfiammatori⁽¹⁹⁻²¹⁾ ecc.) si è rivelata la terapia principe per rapidità di risposta, assenza di effetti collaterali e grado di soddisfazione del paziente, in molti casi lui stesso sorpreso dalla rapidità e dall'efficacia dei risultati ottenuti.

Riteniamo pertanto che per la sua semplicità, sicurezza ed efficacia, l'associazione terapeutica descritta in questo lavoro, costituita da risciacqui quotidiani con soluzione acquosa di citrato di sodio e saccarosio al 6% e una seduta di magnetoterapia della durata di trenta minuti circa, rappresenti una valida soluzione terapeutica da consigliare vivamente in casi analoghi e da estendere, almeno sperimentalmente, al trattamento delle ustioni di 2° grado e delle piaghe da decubito che presentano caratteristiche cliniche per molti aspetti paragonabili all'eritema bolloso da Raggi X.

Bibliografia

1. Veronesi U., Banfi A., Salvadori B. *Breast conservation in the treatment for choice in small breast cancer: long term results of randomized trial*, Eur. J. Cancer, 1990, 26:668-670.
2. Fisher B., Redmond C., Fischer Er, *Ten years of results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total with or without radiation*, N. England J. Med. 1985, 312: 674-681.
3. Overgaard M, Henser MS, *Postoperative radiotherapy in high risk premenopausalwomen with breast cancer who received adjuvant chemotherapy*, N. England J. Med. 1997, 337:949.955.
4. Marx R.E., Johnson R.P. : "Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance". *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology*. Vol. 64 (379-390). Oct 1987.
5. Sanger J.R., Matloub H.S., Yousif N.J., Larson D.L.: 'Menagment of osteoradionecrosis of the mandible'. *Clin. In Plastic Surgery*. Vol.20-3 (517-530) July 1993.
6. Gallavresi L., Bullo E.: *Cap. IX pag. 362-372 – "Trattato di ROËNTGEN e di CURIE-TERAPIA" di Felice Perussia e Enzo Pugno-Vanoni Vol. I - 1947 - Garzanti Editore Milano.*
7. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Greiter F, *Preventive treatment of sunburn, dermatoheliosis and skin cancer with agents*. *Dermatology in general medicine*, 3rd, Ed. Fitzpatrick TB, Eds New York, Mc Graw Hill, 1987, 1507-1592.
8. Bistolfi F.: "Verso un inquadramento generale dell'interazione fra campi magnetici (statici e variabili) e materia vivente", in *CAMPI MAGNETICI IN MEDICINA*. Minerva Medica Ed. Torino: 221-232. 1983.
9. Adely, W.R. (1993) *Whispering between cells: electromagnetic fields and regulatory mechanisms in tissue*. *Frontier Perspect*. 3: 21-25
10. Lenzi M., Bistolfi F. "Campi magnetici ed effetto ossigeno". *CAMPI MAGNETICI IN MEDICINA*. Minerva Medica Ed. Torino (pag.387-398). 1983.
11. Barak S., Rosenblum I., Arieli J.: "Treatment of osteoradionecrosis combined with patologic fracture and osteomyelitis of the mandible with electromagnetic stimulation". *Int. Jour. of Oral and Maxillofacial Surgery*. 17(4):253-6. Aug 1988
12. Bellavite, P., Andrighetto, G. e Zatti, M. (1995) *Omeostasi, Complessità e Caos, un'Introduzione*. Franco Angeli, Milano.
13. Bistolfi, F. (1989) *Radiazioni Non Ionizzanti, Ordine, Disordine e Biostrutture*. Ed. Minerva Medica, Torino.
14. Del Giudice, E., Doglia, S., Milani, M. and Vitiello, G. (1988a) *Structures, correlations and electromagnetic interactions in living mater: Theory and applications*. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 49-64.
15. Frohlich, H. (ed.) (1988) *Biological Coherence and Response to External Stimuli*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.
16. Popp, F.A., Li, K.H. and Gu, Q. (eds.) (1992) *Recent Advances in Biophoton Research and its Applications*. World Scientific, Singapore.
17. König, H.L. (1989) *Bioinformation. Electrophysical aspects*. In: *Electromagnetic bio-information* (Popp et al., eds) Urban & Schwarzenberg, Munchen: 42-73.
18. Weaver, J.C. and Astumian, R.d. (1990) *The response of living cells to very weak electric fields: the thermal noise limit*. *Science* 247: 459-462
19. Roy I., Fortin A., Larochelle M. – "The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study". *Radiother. Oncol* 2001; 58: 333-339.
20. Furlanut M. *Farmacologia Clinica*. Edizioni Libreria Cortina, Padova, 2^a Ed. 1980.
21. Coulomb B., Friteau L., Duberrret L. – "La biafine appliqué sur des plaies épidermiques chez l'homme est chimotactique pour les macrophages et augmente le rapport IL1/IL6, Skin". *Pharmacology*, 1997, 10, 281-287.
22. Lievre M., J. Marichy, Baux S., Foyatier J.L., Perrot J. And Boissel J.P. *Controlled study of three ointments for the local managment of 2nd and 3rd degree burns*. *Clinical trials and Meta-Analysis*, 28 (1992) 9-12

Recupero di lesioni croniche nel malato oncologico
Relazione presentata al XVII Congresso Nazionale SNAMID “La cronicità, opportunità e fattori della gestione in Medicina Generale”
e successivamente pubblicata sulla rivista scientifica dello SNAMID.

Alberto Laffranchi

Negli ultimi quarant'anni la maggiore efficacia delle terapie oncologiche sta lentamente trasformando l'interpretazione dell'evoluzione della malattia neoplastica, da malattia incurabile a patologia potenzialmente guaribile. Questo cambiamento ha determinato la comparsa di una maggiore aspettativa di vita sia da parte della gente, sia da parte dei medici

Spesso la cura è legata a condizioni di sofferenza da parte del paziente, sia durante la terapia, sia per le conseguenze della stessa. I pazienti devono sottoporsi con regolarità a visite ed esami, che da soli costituiscono un'importante causa di stress. Inoltre, occorre tenere presente i dolorosi coinvolgimenti familiari, lavorativi e sociali che una malattia neoplastica comporta in tutte le sue fasi, dai drammatici momenti della scoperta, alle scelte terapeutiche, alla decisione di affidarsi integralmente a un'équipe medica. In molti casi, comunque, la malattia può essere vinta, almeno per periodi discretamente lunghi. Un esempio evidente di questa evoluzione favorevole è costituito dalla neoplasia mammaria^(1,2).

In campo oncologico esistono però delle circostanze in cui il “dopo” lascia di necessità gravi menomazioni che si trasformano nel tempo in patologie croniche, a volte dolorose, a volte con ricorrenti fasi di riacutizzazione.

La radioterapia rappresenta uno strumento terapeutico di valore assoluto nel trattamento dei tumori. Minimizzare i danni da Raggi X sui tessuti sani rientra tra gli obiettivi dei radioterapisti e dei fisici sanitari. Raramente, le lesioni da raggi insorte sui tessuti sani possono comparire in maniera del tutto imprevedibile anche con dosi terapeutiche giudicate insufficienti a provocarle. Altre volte le dosi sono state volutamente alte, nel tentativo di guarire il paziente, nei casi di recidiva su territori precedentemente già radiotrattati⁽³⁾.

La chemioterapia, inoltre, anche quando eseguita a distanza di tempo dal termine della radioterapia, può indurre la comparsa di lesioni acute e sub-acute nei territori precedentemente radiotrattati⁽⁴⁾.

Le lesioni vengono distinte in acute e croniche. Quelle acute intervengono rapidamente, a volte già durante la radioterapia, più frequentemente al termine, mentre quelle croniche si sviluppano in un range medio di tempo che varia tra i sei mesi e i tre anni dal termine della radioterapia. Esistono poi lesioni tardive che compaiono dopo molti anni, magari anche 20. Le lesioni da raggi possono colpire qualunque organo o apparato che tenderà generalmente ad andare incontro alla fibrosi e, nei casi più gravi, a degenerazione con ulcerazione e necrosi⁽³⁾. La patogenesi comune a tutte le lesioni da raggi è il danno vascolare^(3,5,6).

Ciò di cui ci siamo occupati in questi ultimi 11 anni e di cui discuteremo in questo articolo, sono le patologie croniche conseguenti prevalentemente alla radioterapia e in particolare ci occuperemo delle osteoradionecrosi (ORN) della mandibola e delle lesioni croniche cutanee.

Materiali e Metodi

Nell'estate del 1992 un paziente affetto da ORN della mandibola conseguente ad avulsione dentale, complicata da fistola osteocutanea, fallita la cura con Ossigenoterapia in camera iperbarica, avrebbe dovuto di necessità essere sottoposto all'amputazione della mandibola. Quest'ipotesi aveva però creato notevole imbarazzo in quanto due anni prima per un tumore della gengiva, proprio per evitare l'intervento di emimandibolectomia, a parità di possibilità di guarigione clinica, era stata eseguita la radioterapia con finalità curative. Di fronte a questo caso clinico, non responsivo all'Ossigeno Terapia in camera iperbarica, reinterpretando la fisiopatologia delle lesioni da raggi, emersero alcune importanti novità: fu infatti chiarita la grande coincidenza fra le modalità che inducono la radionecrosi e le modalità di cura dei campi elettromagnetici pulsati, più noti come magnetoterapia.

Patogenesi delle lesioni acute da raggi X

Studi osservazionali eseguiti negli anni Quaranta⁽¹¹⁾ avevano dimostrato che l'eritema cutaneo poteva insorgere anche a sole poche ore di distanza dalla radioterapia. Attraverso la capillarografia era stata documentata un'evidente vasodilatazione dei vasi dello strato basale dell'epidermide, seguita nelle successive sedute da vasoconstrizione e successivamente, verso il termine della radioterapia, da ulteriore vasodilatazione. Recentemente (Simonen et al 1998)⁽⁶⁾ hanno confermato che l'eritema da raggi X si sviluppa in due fasi: la prima entro la 10^a seduta, la seconda entro la 20^a. Il primo consegue al rilascio diretto di sostanze vasodilatatrici come le prostaglandine, a Dosi di circa 1.5 Gy, anche se è emerso che non esiste una stretta relazione tra dose ed eritema.

A questo segue una riduzione dell'eritema legata all'instaurarsi di fenomeni di blocco all'ulteriore sviluppo dell'eritema e probabilmente per l'attivazione di processi vasocostrittivi. La seconda fase eritematosa, attorno alla 20^a seduta, è caratterizzata da nuova vasodilatazione che libera mediatori intracellulari.

Patogenesi delle lesioni croniche da raggi X

Perché si creino le condizioni che inducono alla loro formazione, devono verificarsi contemporaneamente tre fenomeni⁽⁵⁾: l'ipovascolarizzazione (conseguente al danno subito dai vasi, in particolare arteriosi), l'ipossia tissutale (cioè la mancanza di ossigeno), l'ipocellularità (indotta dalla morte cellulare).

Inoltre, le cellule residue, pur vitali, potrebbero subire un danno funzionale: gli osteoblasti permangono in sede come cellule vive, ma funzionalmente inattive, cioè non sono più in grado di produrre sostanza osteoide, similmente ai condroblasti che non producono più matrice condrale⁽⁷⁾. Lo stesso vale per tutti i tipi cellulari incontrati nel territorio irradiato. I peli cadono irreversibilmente, le cellule cutanee si pigmentano e la cute diventa spessa, anelastica, dura al tatto ecc.^(6,11)

La concausa più frequente scatenante le ORN è data dalle avulsioni dentarie, anche se eseguite a molti anni di distanza dalla Radioterapia^(5,7).

L'Ossigeno terapia in Camera Iperbarica (OTI)

Negli anni Ottanta gli studi, condotti principalmente da Marx et al⁽⁵⁾, hanno portato alla corretta interpretazione delle ORN e alla dimostrazione che l'aumento della concentrazione di O₂ libero in un territorio devascularizzato, ipocellulato e ipossico ne induca la guarigione^(5,7). Inoltre, è stata constatata l'inefficacia della copertura antibiotica nel prevenire le ORN conseguenti alle avulsioni dentarie eseguite sulla mandibola precedentemente irradiata^(5,7)

Modalità di cure delle lesioni da raggi secondo i dati della letteratura

Non esiste un protocollo definito sull'uso di terapie che possano prevenire o curare le lesioni da raggi. Le terapie comunemente utilizzate nel nostro Istituto per curare le lesioni da raggi acute e croniche, in parte derivate dalla cura delle ustioni⁽⁸⁻¹⁰⁾, in accordo con una parte della letteratura, sono: i preparati cortisonici, sia topici, sia sistemici, idrogel, sostanze come fitostimoline e connettivina, creme idratanti, i farmaci antidolorifici, partendo dai FANS, per arrivare a una terapia del dolore vero e propria, l'ossigeno terapia in camera iperbarica (O.T.I.)⁽⁵⁾. Queste terapie si sono dimostrate abbastanza utili nel trattamento delle lesioni acute, ma nella pratica clinica la loro utilità è molto discutibile di fronte al malato con lesioni croniche⁽⁶⁾. In letteratura, oltre alle terapie sopra indicate, per il trattamento dell'eritema è descritto l'uso di preparati topici, ma dei quali non abbiamo esperienza diretta, come le applicazioni di ac. Ascorbico (Halperin et al 1993), oppure di creme che contengono come principi attivi sucralfato, a base di alluminio, principio noto per il trattamento delle pirosi gastriche (Maiche et al 1994, Delaney et al 1997), ac. ialuronico (Liguori 1997), aloe vera (Williams et al 1996), tutti lavori citati nel loro capitolo da Mary Wells e Sheila Mac Bride⁽⁶⁾. I dati disponibili circa queste cure sembrano incoraggianti.

Le radiodermiti croniche e le ORN sono caratterizzate dalla fibrosi tessutale⁽³⁾ e spesso si accompagnano a ulcere, fistole, infezioni croniche, fratture patologiche, sequestri ossei^(5,7). Non sono reversibili spontaneamente e tendono progressivamente ad aggravarsi, oltre che a infettarsi, quasi sempre ad opera dello stafilococcus aureus, anche se si possono riscontrare altri batteri, a volte presenti contemporaneamente, come gli streptococchi e gli enterococchi^(5,6,7,11). Rare le infezioni di altra natura^(6,7).

Casistica

Tra l'agosto 1992 e il dicembre 2003 abbiamo trattato 78 pazienti affetti da lesioni sub-acute o croniche conseguenti a pregressa radioterapia, 46 femmine e 32 maschi, con range di età fra i 21 e gli 83 anni, con una mediana di 51. 29 pazienti erano affetti da osteoradionecrosi (ORN), 5 pazienti da lesioni cutanee sub-acute e 44 pazienti da alterazioni cutanee croniche.

I danni osservati erano insorti in un lasso di tempo compreso fra i 3 mesi e i 18 anni dalla radioterapia ed erano stati considerati solo in parte curabili con le terapie mediche utilizzate. I primi nostri 24 pazienti affetti da ORN non avevano risposto alla cura con OTI. Per questo abbiamo cercato nuovi approcci confrontando l'etiopatogenesi con modalità terapeutiche poco esplorate in questo campo.

Modalità terapeutiche da noi utilizzate

Le terapie utilizzate sono la *magnetoterapia*, gli *ultrasuoni*, i *farmaci omeopatici*, il *pamidronato disodico* e *risciacqui di citrato di sodio e saccarosio al 6%*.

La *Magnetoterapia*⁽¹²⁻¹⁷⁾ tra gli effetti biologici dimostrati e considerati utili ai nostri scopi possiede l'effetto antinfiammatorio⁽¹³⁾, neoangiogenico^(13,14), induce la rigenerazione dei tessuti⁽¹⁴⁾, crea un effetto ossigeno⁽¹⁵⁾ nei tessuti su cui viene applicato, accelera la formazione del callo osseo nelle fratture^(13,16,17). Tutte caratteristiche utili alla guarigione delle osteoradionecrosi.

Magnetoterapia di Risonanza

Le diverse cellule, costituenti i tessuti dell'Organismo, hanno forma diversa, a seconda del tessuto biologico al quale appartengono. Tale diversità di forma provoca una differenza della polarità di membrana e quindi una differenza della corrente endogena che le attraversa e quindi del campo magnetico a esse associato.

Biomagnetismo / energia di forma

Il campo magnetico cellulare è strettamente legato alla massa-forma della cellula in esame. Una dimostrazione pratica di tale realtà è la RNM (Risonanza Magnetica Nucleare) che riesce a creare immagini dei tessuti in esame discriminando il diverso campo magnetico endogeno di ogni cellula⁽¹³⁾.

In magnetoterapia di risonanza, le cellule del tessuto bersaglio vengono sollecitate con campi magnetici esterni che hanno le stesse caratteristiche fisiche dei campi magnetici endogeni alle cellule stesse⁽²⁸⁻³¹⁾. Il comportamento dei sistemi complessi, quali quelli biologici, segue regole di non linearità che descrivono il continuo cambiamento dei sistemi stessi⁽¹⁸⁾.

Tale cambiamento, quando è fisiologico, è sempre soggetto a controllo. Sulla base di modelli matematici, si possono descrivere le evoluzioni (traiettorie) dei sistemi dinamici secondo il concetto d'attrattore che descrive compiutamente, seppure in modo statistico, le tendenze biologiche dei parametri in studio. Per concludere è possibile realizzare campi magnetici terapeutici di risonanza in grado di spingere il tessuto biologico bersaglio verso lo stato d'equilibrio biodinamico opportuno che corrisponde allo stato di omeostasi energetica/biochimica compatibile con lo stato di salute del paziente^(28,32-34). L'azione dei campi elettromagnetici va dunque interpretata come una cessione energetica che tende a ripristinare gli squilibri energetici, dunque di cariche elettriche, delle cellule. Inoltre, consente di aumentare in loco la concentrazione di O₂ per due ragioni principali: l'emoglobina, ferromagnetica, viene attirata in sede dai campi magnetici applicati a quel determinato distretto. Una volta in loco libera l'O₂ a essa legato che a sua volta, modicamente attratto dai campi magnetici, tende ad aumentare la sua concentrazione in loco e in particolare in un territorio ipossico⁽¹⁵⁾. Il comportamento finale sembra dunque mimare quello dell'OTI.

Abbiamo utilizzato apparecchiature di magnetoterapia a solenoide sia portatili, per le terapie domiciliari, sia fisse, per l'uso ambulatoriale, senza osservare significative variazioni nell'efficacia terapeutica di macchine tra loro differenti. Per tutti i pazienti affetti da ORN trattati con questa metodica, il tempo di applicazione è stato di 30' per una/due sedute giornaliere a una distanza di 8-12 ore, con frequenza di 50 Hz e densità di 25 Gauss⁽¹³⁾, per periodi di tempo variabili da un minimo di 3 a un massimo di 12 mesi, con una media di 7.

Introduzione dei farmaci omeopatici

Via via le procedure terapeutiche da noi applicate sono state modificate con successo, a partire dal giugno 1998, grazie all'introduzione di farmaci omeopatici, ricavati da dati della letteratura^(18,22) e attraverso la repertorizzazione⁽²⁴⁾ del farmaco omeopatico, effettuata secondo criteri sintomatici. Spesso sono stati utilizzati farmaci omeopatici per via iniettiva, tra questi i più usati sono stati ARNICA, THUJA, ECHINACEA, SOLANUM, tutte in forma COMPOSTA iniettabile, oltre a VIBERA BERUS ed AESCULUS come prodotti singoli, mediante iniezioni inizialmente quotidiane (indifferentemente se s.c. o i.m., in un'unica siringa), successivamente al miglioramento clinico, a giorni alterni per un periodo di tempo variabile da caso a caso, ma compreso fra le due e le otto settimane, infine, settimanalmente per altre quattro-otto settimane. A questa terapia, sempre a seconda dei casi, sono stati aggiunti rimedi omeopatici per bocca sotto forma di granuli: RADIUM BROMATUM, THUJA, GRAPHITES, 5 granuli con frequenza di somministrazione inizialmente quotidiana per ciascun prodotto, in tre differenti momenti della giornata. In presenza di bruciore molto intenso, è stato aggiunto con successo un rimedio composto costituito da AC. NITRICUM, CAUSTICUM, ANTHRACINUM, 5 granuli la sera⁽¹⁹⁾.

Il meccanismo d'azione dei farmaci omeopatici non è noto. Comprensibile come effetto biochimico alle basse diluizioni, probabilmente dovuto a effetti elettromagnetici alle alte diluizioni. A sostegno di queste ipotesi sono gli affascinanti studi sui biofotoni. Il primo a teorizzare la presenza di fotoni prodotti da organismi viventi (da qui il nome di biofotoni) fu un biologo russo, Alexander Gurwitsch nel 1930, il quale intuì che i sistemi biologici possono essere compresi solo attraverso lo studio degli effetti elettromagnetici tra le parti. Il biofisico tedesco Prof. Fritz Albert Popp, maggior esperto mondiale in questo campo, suggerisce che i biofotoni regolano la crescita e la rigenerazione delle cellule e controllano i processi biochimici; questa interpretazione ha numerosi punti comuni con l'azione biofisica dei campi elettromagnetici e in particolare con la magnetoterapia^(14,18,19,29,30,31,33,34).

Utilizzo dei risciacqui di Citrato di Sodio e Saccarosio (Citrosodina)

La detersione delle lesioni è stata eseguita con una soluzione di Citrato di Sodio e Saccarosio al 6%, tre volte al giorno. Questa soluzione, apparentemente impropria, utilizzata per le peculiari proprietà anticoagulanti, si è rivelata un'eccellente soluzione detergente e lenitiva delle ferite aperte, in particolare se è presente secrezione sierosa o purulenta. In tutti i pazienti con ferite aperte infette, abbiamo osservato la scomparsa del cattivo odore delle ferite in soli tre giorni dall'inizio dei risciacqui.

Utilità dell'Ultrasuonoterapia

L'**Ultrasuonoterapia** è stata da noi aggiunta, alle terapie sopra esposte, in 6 pazienti di cui 5 con lesioni al cavo orale, 1 con lesioni alla clavicola destra, allo scopo di ridurre gli stati infiammatori in presenza di fistola

osteocutanea, per favorire la rimozione dei sequestri ossei e stimolare l'osteogenesi⁽¹⁷⁾. Queste possibilità terapeutiche sono state ipotizzate considerando la dimostrata efficacia degli ultrasuoni con potenza di 2.5 Watt/cm² e delle onde d'urto nell'indurre l'eliminazione delle calcificazioni tendinee^(25,26), nel favorire la rigenerazione del tessuto osseo nelle pseudoartrosi^(17,27), infine, nel favorire la guarigione delle osteonecrosi asettiche⁽²⁶⁾. La modalità terapeutica è stata di una seduta al giorno di circa 10' ca. per 5 giorni alla settimana.

Uso del Pamidronato di sodio (Aredia)

In due casi con evidente e marcata osteodistrofia, rispettivamente della mandibola e della tibia, entrambi giudicati a rischio d'amputazione, abbiamo utilizzato per via e.v. il Pamidronato di Sodio (Aredia) per bloccare l'azione degli osteoclasti e indurre così la formazione di tessuto osseo tre sedute in totale, una ogni 20 giorni circa, previa valutazione della calcemia.

Risultati

Abbiamo osservato la facilità con cui la maggioranza dei pazienti ha aderito alle nostre proposte terapeutiche, in linea con gli orientamenti della popolazione mondiale circa il diffondersi delle terapie complementari⁽³⁶⁾. I pochi pazienti che non hanno accettato, purtroppo, sono stati frenati da ragioni economiche perché, con l'eccezione per la magnetoterapia, le terapie proposte non sono dispensate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e, seppur di costo contenuto se paragonato a quello delle terapie "convenzionali" (più costose, ma interamente erogate dal SSN), possono creare in alcune situazioni, notevole disagio economico. Va segnalato, inoltre, che due dei pazienti più gravi hanno mostrato un certo disagio dovuto al fatto che si sono ritenute vittime di un errore medico, dunque si sentivano beffati nel dover pagare cure per patologie iatrogene.

Tutti i pazienti trattati non hanno avuto effetti collaterali negativi tali da indurre la sospensione dei trattamenti.

17 dei 29 casi di ORN sono guariti dalla patologia entro un anno dall'inizio delle cure. In 7 dei restanti casi le cure sono state sospese per la ripresa evolutiva della malattia neoplastica, mentre 2 pazienti, grazie alla cure, hanno potuto essere operati con interventi solo parzialmente demolitivi, mentre prima delle cure si prospettava l'amputazione dell'intera mandibola e 2 pazienti sono stati operati con successo per la ricostruzione dell'emimandibola, precedentemente asportata.

Gli ultimi pazienti in ordine cronologico da noi curati, pur in presenza di fistole infette, sono guariti dalle lesioni flogistiche utilizzando la magnetoterapia, gli ultrasuoni e i farmaci omeopatici, senza utilizzare antibiotici, farmaci antiflogistici, antidolorifici e l'O.T.I.

Differenti le modalità di cura e i tempi di risposta delle radiodermiti: i 5 pazienti con lesioni sub-acute sono tutti guariti entro 21 giorni dall'inizio delle nuove terapie. Dei 44 pazienti affetti da radiodermi croniche, 29 sono andati incontro a guarigione, 7 pazienti hanno ottenuto una riduzione della sintomatologia dolorosa, ma sono rimasti stabili circa l'estensione delle lesioni e su uno di essi, grazie alle cure è stato possibile intervenire chirurgicamente; tra questi, due pazienti erano complicati da osteoradionecrosi con frattura patologica della tibia. Infine, 8 pazienti, preventivamente avvertiti che le cure per dimostrarsi efficaci avrebbero dovuto essere eseguite per almeno 5 mesi, le hanno sospese entro 8 settimane dal loro inizio perché, a loro giudizio, non avevano ottenuto risultati soddisfacenti. Nei 29 pazienti che hanno ottenuto una risposta completa sia sul dolore, sia sulla rigenerazione del tessuto cutaneo, la guarigione è avvenuta in un periodo di tempo compreso fra i 3 e i 10 mesi, con una media di 5 mesi.

Dati i risultati ottenuti, l'esperienza maturata in oltre 11 anni di studi e dopo avere acquisito la necessaria dimestichezza e fiducia nell'uso di queste procedure terapeutiche, abbiamo realizzato un protocollo per la prevenzione dei danni da raggi, che contempla l'uso di farmaci omeopatici, risciacqui con acqua borica al 3% sulla cute integra, con citrato di sodio al 6% sulla cute lesa. Sciacquare le cute irradiate rappresenta un'esigenza anche igienica importante e abbiamo osservato che queste sostanze rispondono con efficacia e senza provocare il minimo danno, così come del resto sono applicabili gli sciacqui con acqua semplice o saponata⁽³⁵⁾. Queste tecniche preventive al momento sono state utilizzate con successo su oltre 60 pazienti in trattamento per la cura di tumori mammari, prostata, retto e del distretto capo-collo, sede dove facilmente si manifestano le complicanze più fastidiose, quali le modificazioni della salivazione, le mucositi, a volte le esofagiti, oltre all'eritema cutaneo⁽²²⁾.

Utilità delle cure proposte

Le modalità di cura da noi utilizzate hanno radicalmente modificato favorevolmente l'evoluzione delle lesioni. Si tratta, infatti, di cure che hanno indotto la regressione del danno tissutale e hanno favorito la rigenerazione di tessuto funzionalmente valido. In altre parole, l'osso residuo ha ripreso a produrre matrice ossea, la cute e le mucose hanno ripreso un certo grado di elasticità, le ghiandole salivari hanno ripreso una certa produzione di saliva, le fistole si sono chiuse, le pigmentazioni cutanee e le teleangectasie si sono ridotte e, soprattutto, sono scomparse le infezioni e i dolori.

I risultati ottenuti sono particolarmente importanti perché la tendenza spontanea delle lesioni croniche da raggi è quella di andare incontro a un lento, progressivo peggioramento.

Abbiamo inoltre osservato che nelle osteoradionecrosi, la guarigione è stabile. Per le gravi radiodermi non abbiamo, invece, un follow-up adeguatamente lungo ed al momento non siamo in grado di conoscere la durata della stabilità del risultato che mediamente interviene dopo 5/6 mesi di cura. L'antibioticoterapia non si è mai dimostrata utile per fare regredire le flogosi acute insorte sui territori fortemente danneggiati dall'azione dei raggi X. Per questo,

anche in presenza di flogosi acuta, è stata in moltissimi casi sospesa senza che si siano verificati inconvenienti di sorta. In sostituzione, sono stati utilizzati farmaci omeopatici di stimolo specifico del sistema immunitario verso le infezioni batteriche, come ECHINACEA COMPOSITUM, che tra gli altri prodotti contiene Stafilococco e Streptococco omeopatizzati.

Discussione

Nelle radiodermi croniche la trasformazione più frequente, come precedentemente chiarito, è quella verso la fibrosi dei tessuti, spesso preceduta o accompagnata a danni funzionali; le infezioni vengono quasi sempre trattate, a volte per mesi, in alcuni casi anche per anni, con terapie antibiotiche perché tendono a riproporsi con costanza sconcertante⁽⁷⁾.

Per queste lesioni si riteneva che le principali possibilità di cura fossero l'Ossigeno Terapia in Camera Iperbarica e, in caso di fallimento, per altro frequente, quelle chirurgiche^(5,7). Interventi chirurgici tutt'altro che agevoli, anzi sempre molto complessi e da programmare con grande attenzione, perché eseguiti su territori fortemente modificati dall'azione dei raggi X, dunque fibrotici, ipo-ossigenati, anelatici^(6,7,11). In letteratura è descritto un unico caso guarito grazie all'uso dei campi elettromagnetici⁽¹²⁾.

Nei nostri pazienti affetti da ORN è sempre stata utilizzata la magnetoterapia, mentre i farmaci omeopatici, scelti sintomaticamente, sono stati introdotti a partire dal giugno del 1998. La loro introduzione ci ha consentito di accelerare le guarigioni e di sospendere l'uso dell'antibiotico terapia.

Nelle *lesioni cutanee*, invece, abbiamo utilizzato i farmaci omeopatici, risciacqui quotidiani di citrato di sodio al 6% e solo nei casi associati a gravi sofferenze scheletriche, la magnetoterapia.

Conclusione

I positivi risultati clinici ottenuti nei casi di ORN non responsive all'OTI e le guarigioni delle radiodermi croniche ottenute utilizzando la magnetoterapia, i farmaci omeopatici, risciacqui di citrato di sodio e saccarosio al 6%, oltre al pamidronato disodico, alla luce della nostra decennale esperienza e dopo attenta rivalutazione della letteratura, ci suggeriscono di procedere ulteriormente per questa strada proponendo e attuando progetti di ricerca randomizzati, possibilmente in collaborazione fra più centri, con la finalità di confermare i nostri risultati e identificare strade nuove per la cura delle sequele da raggi. Inoltre, riteniamo che le stesse metodiche potrebbero con successo essere applicate, con opportuni adattamenti, a pazienti complessivamente meno gravi, ma che presentino lesioni causate prevalentemente da sofferenze di origine vascolare, quali ad esempio le arteriti, le flebiti, le ulcere varicose, le piaghe da decubito ecc.

Bibliografia

1. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, *Breast conservation in the treatment for choice in small breast cancer: long term results of randomized trial*, *Eur. J. Cancer*, 26:668-670, 1990.
2. Fisher B, Redmond C, Fischer Er, *Ten years of results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total with or without radiation*, *N. England J. Med.*, 312: 674-681, 1985.
3. Rodemann HP, Bamberg M, *Cellular basis of radiation-induced fibrosis*, *Radiotherapy and Oncology* 35, 83-90, 1995.
4. Overgaard M, Henser MS, *Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who received adjuvant chemotherapy*, *N. England J. Med.*, 337:949.955, 1997.
5. Marx RE, Johnson RP, *Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance*, *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology*. Vol. 64 (379-390). Oct 1987.
6. Wells M, MacBride S, *Radiation skin reactions*, *Textbook of Radiotherapy*, 6th edition. Walter and Miller's Elsevier Bompord, 135-59, 2002.
7. Sanger JR, Matloub HS, Yousif NJ, Larson DL, *Management of osteoradionecrosis of the mandible*, *Clin. In Plastic Surgery*, Vol.20-3 (517-530) July 1993.
8. Lievre M, Marichy J, Baux S, et al, *Controlled study of three ointments for the local management of 2nd and 3rd degree burns*, *Clinical trials and Meta-Analysis*, 28, 9-12, 1992.
9. Coulomb B, Friteau L, Duberrret L, *La bafine appliquée sur des plaies épidermiques chez l'homme est chimotactique pour les macrophages et augmente le rapport IL1/IL6*, *Skin, Pharmacology*, 10, 281-287, 1997.
10. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Greiter F, *Preventive treatment of sunburn, dermatoheliosis and skin cancer with agents*, *Dermatology in general medicine*, 3rd, Ed. Fitzpatrick TB, Eds New York, Mc Graw Hill, 1507-1592, 1987.
11. Gallavresi L, Bullo E, *Trattato di ROËNTGEN e di CURIE-TERAPIA*, di Felice Perussia e Enzo Pugno-Vanoni Vol. I, IX, 362-372, Garzanti Editore Milano, 1947.
12. Barak S, Rosenblum I, Arieli J, *Treatment of osteoradionecrosis combined with patologic fracture and osteomyelitis of the mandible with electromagnetic stimulation*, *Int. Jour. of Oral and Maxillofacial Surgery*, 17(4):253-6), Aug 1988.
13. Bistolfi F, *Verso un inquadramento generale dell'interazione fra campi magnetici (statici e variabili) e materia vivente*, *CAMPI MAGNETICI IN MEDICINA*, Minerva Medica Ed. Torino, 221-232. 1983.
14. Liboff AR, Williams T, Strong DM, Wistar R, *Time-varying magnetic fields: effect on DNA synthesis*, *Science*, 223:818-820, 1984.
15. Lenzi M, Bistolfi F, *Campi magnetici ed effetto ossigeno*, *CAMPI MAGNETICI IN MEDICINA*, Minerva Medica Ed., Torino, 387-398, 1983.
16. Basset CAL, Pawluk RJ, Pilla AA, *Augmentation of bone repair by inductively coupled electromagnetic fields*, *Science*, 184:575-577, 1974.
17. Hinsenkamp M, *Influence of physical factors on osseous consolidation*, *Bull Mem Acad R Med Belg*, 151(12):517-26, 1996.
18. Del Giudice E, Doglia S, Milani M and Vitello G, *Structures, correlations and electromagnetic interactions in living mater: Theory and applications*. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 49-64, 1988a..

19. Demarque D, Jouanny J, Poitevin B, Saint-Jean V, *Farmacologia e materia medica omeopatica*, (Arnica pag. 42-44; Gelsenium pag. 185-188; Nux Vomica pag. 308-311). *Tecniche Nuove Ed.*, 2000.
20. Conforti A, Bertani S, Metel-Mann H, Chirumbolo S et Al., *Experimental studies on the anti-inflammatory activity of a homeopathic preparation*, *Biomed. Therapy.*, 15(1):28-31, 1997.
21. Kaziro GS, Metronidazole (Flagyl) and Arnica Montana in the prevention of post-surgical complications, a comparative placebo controlled clinical trial, *Br J Clin Pract*, Dec;44(12):619-21, 1990.
22. Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y, et al., *A Randomized, Controlled Clinical Trial of the Homeopathic Medication TRAUMEEL S in the Treatment of Chemotherapy-Induced Stomatitis in Children Undergoing Stem Cell Transplantation*, *Cancer Aug 1, 2001/Vol. 92/N3*.
23. Tveiten D, Bruseth S, Borchgrevink CF, Lohne K, *Effect of Arnica D 30 during hard physical exertion. A double-blind randomized trial during the Oslo Marathon 1990*, *Thromb Res*, Mar 15;57(6):839-45, 1990.
24. Bignamini M, Felisi E, *Metodologia omeopatica*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano; 114-15, 1999.
25. Ebenbichler GR, Erdogmus CB, Resch KL, et al., *Ultrasound therapy for calcific tendinitis of the shoulder*, *N Engl J Med.*, May 20;340(20):1533-8, 1999.
26. Robles JE, Rosell D, *Experimental applications of shock waves*, *Rev Univ Navarra*, Oct-Dec;40(4):25-33. (article in Spanish), 1996.
27. Glazer PA, Heilmann MR, Lotz JC, Bradford DS, *Use of ultrasound in spinal arthrodesis, A Rabbit model*, *Spine*, May 15;23(10):1142-8, 1998.
28. Weaver JC and Astumian Rd, *The response of living cells to very weak electric fields: the thermal noise limit*, *Science*, 247: 459-462, 1990.
29. Frohlich H, (ed.), *Biological Coherence and Response to External Stimuli*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1988.
30. Popp FA, Li KH and Gu Q, (eds.), *Recent Advances in Biophoton Research and its Applications*, World Scientific, Singapore, 1992.
31. Konig, HL, *Bioinformation. Electrophysical aspects*. In: *Electromagnetic bio-information* (Popp et al., eds) Urban & Schwarzenberg, Munchen: 42-73, 1989.
32. Bellavite P, Andrighetto G, Zatti M, *Omeostasi, Complessità e Caos, un'Introduzione*. Franco Angeli, Milano, 1995.
33. Bistolfi, F. (1989) *Radiazioni Non Ionizzanti, Ordine, Disordine e Biostrutture*. Ed. Minerva Medica, Torino.
34. Adely WR, *Whispering between cells: electromagnetic fields and regulatory mechanisms in tissue*, *Frontier Perspect.*, 3: 21-25.
35. Roy I, Fortin A, Larochelle M, *The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study*, *Radiother. Oncol*, 58: 333-339, 2001.
36. Hlatry MA, *Patients preferences and clinical guidelines*, *JAMA*, 273:1219-20, 1995.

Generalità

Nato a Como il 28 ottobre 1956

Corsi di studio

Giugno 2001 Diploma di esperto in medicina naturale rilasciato dall'università di Milano.

Maggio 2000 Diploma di omeopatia ed omotossicologia (corso triennale) presso l'A.I.O.T.

14 luglio 1988 Specializzazione in Radiodiagnostica e Radioterapia.

28 ottobre 1983 Laurea in medicina e chirurgia.

Attività didattica

Tra il 1992 e il 1999 ha tenuto numerose lezioni di radiologia diagnostica in veste di Tutor, alla Scuola di Medicina dell'Università Statale di Milano e alle Scuole di Specialità in Radiologia e in Oncologia.

Dall'anno accademico 2001/2 a tutt'oggi è docente a contratto dei corsi di Medicina Naturale e Biotecnologie dell'Università degli Studi di Milano

Attività professionali

Dall'aprile 1989 al luglio 1991 Ricercatore associato all'istituto tumori di Milano nella divisione a di radiodiagnostica.

Dal luglio 1991 Assistente, ora dirigente di I livello presso l'unità operativa RD1 dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano.

Dal 6 giugno 1998 Co-fondatore e coordinatore del gruppo Me.Te.C.O. (Medicina delle Terapie Complementari in Oncologia) presso l'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano.

Attività scientifica

- 24 pubblicazioni su riviste indicizzate
- 4 organizzazioni di convegni scientifici
- oltre 30 presentazioni a convegni nazionali e internazionali
- vincitore del premio poster al congresso mondiale di chirurgia di Milano (Policlinico Montorsi) nel 1988

Attenuazione degli effetti collaterali della chemioterapia con rimedi naturali

Dr. Fariselli

La tossicità da chemioterapia può essere efficacemente prevenuta ed attenuata associando alle terapie convenzionali una dieta adeguata e alcune terapie naturali. L'alimentazione dovrà essere ricca di acqua pura, cereali integrali, frutta, verdura e legumi, e povera di alcol, carne, grassi, latticini, salumi, uova e zuccheri raffinati. I rimedi naturali più utili sono i drenanti del connettivo, della cute, del fegato, dell'intestino, del polmone, del rene e tessuto linfatico, i coenzimi e i chinoni che rimettono in funzione la respirazione cellulare. La correzione della disbiosi intestinale può essere attuata con probiotici ricchi di fermenti lattici vivi, miele, minerali, polline d'api, succhi di barbabietola, carota, mirtillo, ortica e tarassaco, e le vitamine B, C ed E. L'immunomodulazione ed il corretto equilibrio metabolico-immunitario possono essere invece ottenuti con rimedi a base di derivati di origine animale, echinacea e viscum album.

Dr. GIUSEPPE FARISELLI

Via G. Giocosa, 71 Milano

Giuseppe.Fariselli@istitutotumori.mi.it

CURRICULUM VITAE

Generalità

Nato ad Abbiategrasso (MI) il 14 gennaio 1947

Corso di studi

1975 Specializzazione in Oncologia.

1972 Laurea in Medicina e Chirurgia all'Università di Pavia.

Attività professionali

Dal 1972 al 1975 Borsista all'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano, ha

frequentato le Divisioni di Chirurgia Oncologica, Oncologia Medica, Diagnostica Clinica e Chirurgia Ambulatoriale ed è attualmente Dirigente Medico presso la Divisione di Senologia.

Attività scientifica

Autore di numerosi lavori scientifici pubblicati su riviste anche internazionali.

Ha pubblicato nel 2003 il libro "Prevenire e curare il cancro con le medicine naturali", ed. Red.

Generalità

Nato nel 1932 a Rovellasca (Como)

Corso di studi

Ha studiato teologia e scienze bibliche all'Università Gregoriana e al Pontificio Istituto Biblico di Roma.

Attività didattica

E' docente di esegesi del Nuovo Testamento alla Facoltà Teologica dell'Italia settentrionale di Milano e al Seminario di Como, e di introduzione alla teologia presso l'Università Cattolica.

Attività professionale

Dal 1955 è sacerdote della diocesi di Como.

Attività scientifica

E' autore di numerose pubblicazioni tra cui:

- *Il Vangelo di Giovanni* (Assisi 1985);
- *Il racconto di Marco* (Assisi 1985);
- *Il racconto di Matteo* (Assisi 1986);
- *Uomini e società nella Bibbia* (Milano 1991);
- *La vita delle prime comunità cristiane* (Roma 1991);
- *Le parabole evangeliche* (Vita e Pensiero, Milano 1992);
- *L'Apocalisse* (Assisi 1994);
- *I racconti evangelici della passione* (Assisi 1994);
- *Padre Nostro* (Vita e Pensiero, Milano 1995);
- *La pazienza del contadino* (Vita e Pensiero, Milano 1996).

Unità Operativa di Oncologia Medica B
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori
Via Venezian, 1 - 20133 Milano
Tel.: 0039 02 23902597
Fax: 0039 02 23902149
paolo.bidoli@istitutotumori.mi.it

Generalità

Nato a Milano il 9 febbraio 1954

Corso di studi

- 1991 Specializzazione in Oncologia Medica presso l'Università di Milano (65/70)
1987 Specializzazione in Medicina Interna presso l'Università di Pavia (50/50 e lode)
1981 Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Pavia (110/100 e lode)
1973 Maturità classica presso il Liceo G. Parini di Milano

Attività professionali

Responsabile dei protocolli di terapia medica nell'ambito della patologia polmonare ed esofagea presso l'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano.

Attività assistenziale ed ambulatoriale per la cura di tutte le patologie neoplastiche con particolare riguardo per quelle a partenza polmonare, esofagea e del tratto gastroenterico.

Dal settembre 2002 Dirigente Medico Referente SDO per la S.C. Oncologia Medica 2.

Da gennaio 2002 a tutt'oggi Responsabile Unità Funzionale dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori nell'ambito delle terapie mediche delle neoplasie polmonari.

Da maggio 1998 a tutt'oggi Dirigente di 1° livello a tempo pieno presso l'Unità Operativa di Oncologia Medica B dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori (Direttore Prof. E. Bajetta).

Da aprile 1990 a maggio 1998 Dirigente di 1° livello a tempo pieno presso la stessa Divisione (Direttore Prof. G. Bonadonna).

Da novembre 1987 a marzo 1990 Ricercatore Associato presso la stessa Divisione.

Da giugno 1985 a ottobre 1987 Medico Borsista presso la Divisione di Oncologia Medica dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori (Direttore: Prof. G. Bonadonna).

Da settembre 1983 a giugno 1985 Medico Borsista presso la Divisione di Oncologia Medica dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano quale vincitore di Borsa di Studio delle Assicurazioni Generali per l'apprendimento delle fasi teorico-pratiche della terapia del malato neoplastico.

Da gennaio a luglio 1983 Tirocinio Pratico Ospedaliero nella disciplina di Medicina Generale presso la stessa Clinica (giudizio ottimo).

1981-1982 Internato in qualità di Specializzando presso l'Istituto di Clinica Medica dell'Università di Pavia. (Direttore: Prof. C. Mauri).

1978-1981 Internato presso l'Istituto di Clinica Medica I "A. Ferrara" dell'Università di Pavia (direttore: Prof. E. Storti).

1976-1977 Internato presso la Divisione di Medicina Generale degli Istituti Clinici di Perfezionamento di Milano (Direttore: Prof. G. Secchi).

Cariche in società e organizzazioni scientifiche

- Membro dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Membro dell'European Society of Medical Oncology (ESMO)
- Membro dell'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)
- Membro dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)
- Relatore in numerosi seminari e corsi di aggiornamento, prevalentemente riguardo ai vari aspetti terapeutici nella patologia polmonare ed esofagea.
- Direttore del corso di aggiornamento :*"La terapia medica del tumore polmonare non microcitoma alle soglie del 2000"*. – Milano, organizzato dalla Scuola Superiore di Scienze Biomediche di Genova.
- Autore e Co-Autore di oltre cinquanta pubblicazioni e di circa ottanta comunicazioni scientifiche in gran parte riguardanti la diagnosi e la terapia delle neoplasie polmonari ed esofagee.
- *Dal 1998 ad oggi* Consigliere Regionale AIOM.
- Membro del Gruppo di Studio per l'attivazione delle iniziative di screening nel carcinoma del colon-retto, istituito dalla Regione Lombardia.
- *1990* Premio quale miglior comunicazione in occasione del "Second International Conference on Small Cell Lung Cancer", Ravenna.

Generalità

Nato a Milano il 15 aprile 1948

Corso di studi

- 1977 Specializzazione in Anestesia e Rianimazione a Milano
1974 Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Milano

Attività professionali

- 1999-2000 Membro della sottocommissione sulla terapia del dolore della C.U.F.
1999 Consultant of the Fundation de la Asociation de Anestesiologia de Buenos Aires para el Estudio, Investigation y Tratamiento del Dolor.
1998-2001 Direttore Progetto V.O.S.D., (Verso un ospedale senza dolore) del Ministero della Sanità.
1998-2001 Direttore del Progetto AIRC : New strategies for the control of difficult disease related and iatrogenic pain in cancer patients.
1996-2000 Presidente del Comitato di Ricerca dell' European Association for Palliative Care (EAPC).
1994-1997 Direttore del progetto di ricerca: "Modalità di Intervento Domiciliare per il Paziente Oncologico Avanzato a Applicabilità di Procedure Diagnostiche e Terapeutiche per il Controllo del Dolore", finanziato dall' Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC).
1993-1997 Direttore del sottoprogetto N.12 del progetto ACRO del CNR.
1997 Direttore della Divisione Riabilitazione e Cure Palliative dell'I.N.T di Milano.
1996-1997 Direttore della Divisione di Terapia del Dolore e Cure Palliative e Direttore ad interim della Divisione di Terapia fisica e riabilitativa dell'I.N.T di Milano.
1994-1995 Direttore della Divisione di Terapia del Dolore e Cure Palliative dell'I.N.T. di Milano.
1988-1994 Vice Direttore della Divisione Terapia del dolore dell'I.N.T. di Milano.
1992-1993 Ricercatore associato del sottoprogetto N.12 titolo: "Valutazione dell'efficacia Analgesica ed Effetti Collaterali degli Oppioidi e Nuovi Farmaci in diverse vie di somministrazione, in malati con Cancro Terminale: Studio clinico, Farmacocinetico, Neurofisiologico". Nell'ambito del progetto Applicazioni Cliniche della Ricerca Oncologica PF39 (ACRO) del Consiglio Nazionale per la Ricerca (CNR).
1985-1989 Ricercatore associato della ricerca finalizzata Regione Lombardia titolo:

"L'intervento Multimodale attuato in Lombardia per la Terapia del Dolore da Cancro".

- 1985-1989 Ricercatore associato della ricerca finalizzata IRCCS del Ministero della Sanità "Assistenza al malato terminale" titolo: Terapia del Dolore e Organizzazione dell'Intervento Domiciliare nel Malato di Cancro Avanzato.
1984-1988 Direttore di Unità accorpata al sottoprogetto "Farmacologia" contratto n. 85.02049.44 Titolo: Nuovi Trattamenti del Dolore da Cancro mediante l' uso di farmaci analgesici nel progetto finalizzato "Oncologia" del CNR.
1983-1988 Ricercatore associato del sottoprogetto: "Controllo del Dolore" contratto n. 85.00804.56 Titolo della ricerca: Stima dell'incidenza del dolore nei pazienti neoplastici in fase avanzata e monitoraggio domiciliare nell'ambito del Progetto finalizzato "Medicina Preventiva e Riabilitativa" del Consiglio Nazionale per la Ricerca (CNR).
1980-1988 Assistente del servizio di Terapia del Dolore dell'INT di Milano.
1979-1983 Presidente del Consorzio Sanitario di Zona di Segrate e Pioltello – Milano.
1978-1980 Collaboratore esterno del Servizio di Terapia del Dolore dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano (INT).
1978 Vinto concorso per incarico di Aiuto Anestesista presso "Ospedale di Castiglione delle Stiviere".
1976-1977 Dirigente Sanitario della "Brigata Curtatone di Bellinzago Novarese".
1975-1980 Assistente di ruolo del Dipartimento di Anestesiologia all'Ospedale "Luigi Sacco" di Milano.
1974-1975 Interno presso il Servizio di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale Policlinico di Milano.
- Attività didattica**
- 1999 Direttore della Scuola di Formazione e Aggiornamento in Medicina Palliativa dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano.
1999 Docente Permanente del Corso de Expertos de Attention Primaria en cuidados paliativos del Enfermo Oncologico Avanzado de la Universidad de Granata.
1998 Professore a contratto della Scuola di Specializzazione di Anestesia e Rianimazione dell'Università di Milano (dir. prof. Trazzi).
1997-2000 Docente al Corso biennale della regione

Lombardia di formazione specifica in medicina generale dell'ospedale Fatebenefratelli e oftalmico di Milano.

1992-1999 Tutor del Corso di Cure Palliative nell'ambito della Oncologia Clinica, Università di Milano, Polo Didattico di Monza.

1991-1999 Docente di Cure Palliative dell' European School of Oncology (ESO).

1989-1999 Corpo docenti della Scuola Italiana per la Medicina Palliativa (SIMPA).

1989-1990 Docente al corso di clinica medica sul tema: Trattamento palliativo antidolore del paziente neoplastico, presso Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica I Università di Milano.

1988-1992 Docente di Terapia del Dolore alla Scuola di Specializzazione di Oncologia - Milano.

1986 Docente di Terapia del Dolore alla Scuola di Specializzazione di Oncologia - Milano.

1985-1986 Docente di terapia del dolore "Scuola Italiana di Senologia" - Milano.

1982-1985 Docente di terapia del dolore alla scuola assistenti sanitari della Croce Rossa Italiana.

Cariche in Società ed Organizzazioni Scientifiche

2000 Membro del Scientific Committee of the 7th Congress of the E.A.P.C, Palermo.

1999 Membro del Scientific Committee of the 6th Congress of the E.A.P.C, Ginevra.

1999 Membro del comitato scientifico del II Convegno internazionale "A global approach to cancer patients".

1996-1999 Membro onorario dell'Asociation Colombiana de Cuidados Palitivos.

1997 Membro del Scientific Committee of the 5th Congress of the E.A.P.C, London.

1995 Chairman of the Scientific Committee of the 4th Congress of the E.A.P.C. 6-9 December, Barcellona.

1994 Membro del Comitato Scientifico del Third Congress of the European Assotiation for Palliative Care. Bergen.

1994 Membro del comitato scientifico dell' International Congress of Pain and Palliative Care- Novembre, Mexico D.F.

1994-1997 Membro del Comitato Scientifico della Associazione Medicasa.

1993 Presidente del comitato organizzatore del "Workshop on a European Programme on Education and Training for medical students and doctors in Palliative Care. organizzata a Bruxelles 19-22 Marzo dalla EAPC con il supporto della CEE

1992-1997 Socio fondatore dell'Hospice Project bandito dal Politecnico di Milano e dall'OMS (con gli auspici di I.N.T.) e membro del comitato organizzatore.

1992 Membro del comitato scientifico del convegno "Highlights on pain and suffering" Lugano, Maggio

1992 Membro del comitato organizzatore del V

congresso nazionale della SICP e presidente del direttivo dei consensus meetings-Palermo, Novembre

1991-1997 Vice Presidente Onorario della Scuola Argentina di Cure Palliative

1991 Membro del comitato scientifico e del comitato organizzatore del IV congresso nazionale della SICP - Riva del Garda - Novembre

1991 Membro del comitato scientifico del Forum su la terapia del dolore in Italia.Milano,16 Marzo.

1990 Membro del comitato scientifico e del comitato organizzatore del III congresso nazionale della SICP - Assisi, Ottobre

1989 Presidente del comitato organizzatore del II congresso nazionale dalla S.I.C.P. (Associazione Italiana di Cure Palliative) Milano, Dicembre

1988 Presidente del Comitato Organizzatore e membro del Comitato Scientifico dell'European Congress on Palliative Care, Universita' Statale di Milano- Aprile,

1988 Membro del comitato organizzatore del Seminario su "La comunicazione della diagnosi di cancro" Milano, Giugno

1989 Segretario scientifico e Membro del comitato organizzatore del World congress on home care. Roma, Marzo

1988-1997 Socio fondatore della International Home Care Association.

1989-1997 Socio fondatore e membro del Corpo Docenti della Scuola Italiana di Medicina e Cure Palliative (S.I.M.P.A.)

1989-1997 Socio fondatore e membro dell'executive committee e Executive Officer della European Association for Palliative Care (E.A.P.C.)

1987-1997 Socio fondatore della Società Italiana di Cure Palliative (.S.I.C.P.)

1985-1997 Vice Direttore del Collaborating Centre for Cancer Pain Relief della Organizzazione Mondiale della Sanita' (OMS)

1982-1997 Socio ordinario dell' Internationa Association Study of Pain (I.A.S.P.)

1981-1992 Socio ordinario della Associazione Italiana Studio del Dolore (A.I.S.D.).

1987 Segretario scientifico del XV seminario: Vivere con dignita' la malattia neoplastica avanzata. Milano,Giugno

1987 Segretario scientifico della III giornata di anestesiology - Narni, - Maggio

1987 Segretario scientifico del I corso di terapia del dolore e di cure palliative nel malato terminale di cancro. Milano, Ottobre

1987 Segretario scientifico della II giornata di Anestesiology Narni, 3 Maggio

1986 Segretario scientifico del IV corso di Terapia del Dolore del Centro Italiano Congressi (Milano).

1985 Membro del comitato organizzatore dell'International Workshop "Quality of life assessment and cancer treatment".

1985 Segretario scientifico del III corso di Terapia del Dolore del Centro Italiano Congressi

(Milano).
1984 Segretario scientifico del II corso di Terapia del Dolore del Centro Italiano Congressi (Milano).

1983 Segretario scientifico del corso di Terapia del Dolore del Centro Italiano Congressi (Belgirate).

Cariche Redazionali

1985 Segretario e membro del comitato di redazione del gruppo "Terapia del Dolore" della FONCAD.

1986 Membro del comitato di redazione del gruppo "Terapia del Dolore" della FONCAM.

1989 Membro del comitato scientifico del Giornale Italiano di Terapia Antalgica. Organo ufficiale della Associazione Italiana della Clinica del Dolore.

1991-1997 Membro del comitato di redazione della Newsletter della E.A.P.C.

1993 Membro del comitato di redazione del protocollo di diagnosi trattamento e riabilitazione FONCAM.

1993-1997 Membro del comitato di redazione internazionale del giornale "Quaderni di Cure

Palliative" .

1993-1999 Membro del consiglio di redazione della rivista INFOKARA dell'Università di geriatria di Ginevra.

1994-1999 Membro dell'editorial advisory board' del European Journal of Palliative Care.

1994-1999 Membro dell'editorial board of Cancer pain (a literature service), CBC Oxford.

1994-1999 Membro del comitato scientifico della rivista Algia.

1995-1999 Membro dell'editorial board di TUMORI.

1998-1999 Membro dell'editorial board di Severalgia.

1999 Membro del comitato scientifico dell'Istituto UPSA del dolore.

1999 Membro del comitato scientifico del notiziario: CONTRO il dolore da cancro.

Attività scientifica

- Autore e coautore di 12 libri
- Autore e coautore 266 articoli scientifici su riviste nazionali ed internazionali
- Autore e coautore 7 pubblicazioni Audio visive
- Autore di 442 relazioni a congressi e corsi nazionali ed internazionali.

Generalità

Nato a Napoli l' 1 Gennaio 1940

Corso di studi

Luglio 1965 Specializzato in Fisica Teorica e Nucleare presso l'Università di Napoli con 70/70 e Lode.

Nel 1962-63 e 1963-64 Borsista MPI

1961-62 Borsista INFN

14.12.1961 Laureato in Fisica all'Università di Napoli con 110/110 e Lode.

Attività professionali

Dal 1.09.1974 al 31.10.1976 Visiting Scientist al Niels Bohr Institute di Copenhagen.

Dal 7.01.1969 al 31.05.1972 Visiting Scientist al MIT di Cambridge, Mass (USA)- Center for Theoretical Physics.

Dall'1 giugno 1964 al 27 ottobre 1970 Ricercatore INFN.

Attività didattica

Dal 2.11.1976 ad oggi Ricercatore INFN presso la Sezione di Milano.

Dal 1.12.1973 al 31.10.1976 Assistente Ordinario di Fisica Teorica presso L'università di Napoli.

Professore incaricato presso Università di Napoli di:

- Teoria delle Forze Nucleari *nel 1966-67*
- Fisica delle Particelle Elementari *nel 1967-68*
- Fisica per Geologi *nel 1970-71, 1971-72, 1973-74*

Materie d'interesse

- Fisica delle particelle elementari (*fino al 1976*)
- Fisica della materia condensata
- Fisica dei sistemi biologici

Attività scientifica

Diverse pubblicazioni

Generalità

Nato a Milano il 17 ottobre 1957

Corso di studi

Nel 1995 Specializzazione in Statistica Medica con voti 70/settantesimi e lode presso l'Università degli Studi di Milano.

Nel 1989 Fruisce della Borsa di studio "Statistica Oncologica" istituita dalla Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro.

Nel 1984 Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Milano, conseguendo il massimo dei voti e lode con una tesi sperimentale in Microbiologia dal titolo *Profilo microbiologico del norfloxacin in paragone ad altri composti cinnolinici*.

Nel 1976 Maturità Scientifica presso il VII Liceo Scientifico Statale di Milano con voti 60/sessantesimi.

Lingue straniere

Inglese

Attività professionali

Dal 4 febbraio 1991 lavora presso l'Unità di Statistica Medica e Biometria dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano in qualità di dirigente sanitario.

Dal 5 marzo 1990 al 31 gennaio 1991 lavora alle dipendenze della ditta Farmitalia - Carlo Erba in qualità di biostatistico presso l'Unità di Biometria.

Dal 2 gennaio 1989 al 2 marzo 1990 frequenta, in qualità di borsista, l'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Divisione di Statistica Medica e Biometria, dove si occupa

principalmente della pianificazione e analisi di studi clinici o prognostici.

Dal 4 novembre 1985 al 31 gennaio 1989 lavora alle dipendenze della ditta Bayer Italia S.p.A., dove prosegue dapprima il medesimo tipo di attività di cui sopra, principalmente in campo diabetologico, ematologico, gastroenterologico ed infettivologico; a decorrere dal giugno 1987, giunge ad occuparsi di gestione dati nell'ambito dell'Unità di Biometria annessa alla Ricerca Medica.

Dall' 1 giugno 1984 al 31 ottobre 1985 lavora alle dipendenze della società IDMA S.r.l. di Milano, in qualità di ricercatore clinico in campo farmaceutico.

Nel corso degli studi universitari frequenta come interno il reparto di Medicina Generale diretto dal Prof. Claudio Rugarli presso l'Ospedale S. Raffaele di Segrate (Milano) nell'anno 1980, e nel periodo 1981-1982, presso l'Ospedale S. Carlo Borromeo di Milano, i reparti di Medicina Interna (Prof. Lucchelli), Chirurgia (Prof. Zucchi), Ginecologia (Prof. Pasquinucci), ed il Laboratorio di Microbiologia (Prof. Visconti).

Materie d'interesse

- Metodologia statistica per l'impostazione e l'analisi di studi terapeutici o di chemioprevenzione di fase I-III
- Metodologia statistica per l'impostazione e l'analisi di studi diagnostici
- Analisi di dati di sopravvivenza, con particolare riguardo allo studio dei fattori prognostici
- Analisi di studi a misure ripetute o dati longitudinali
- Implicazioni etiche della ricerca biomedica

Indirizzo personale:
Via Lucignano, 71
50025 -Montespertoli- Firenze

Indirizzo di lavoro:
Dipartimento di Radioterapia
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori
Via G. Venezian, 1
20133 – Milano

Generalità

Nata a Firenze il 15 aprile 1945

Corso di studi

1997-1998 ha frequentato un Corso di Formazione permanente dell'A.O. Careggi e della Società Galgano di Milano sul *Management delle strutture organizzative-professionali nelle Aziende ospedaliere*

1983 Ha conseguito l'idoneità a Primario Ospedaliero.

1974 Specializzazione in Radiologia.

1970 Laureata in Medicina e Chirurgia.

Attività professionali

Attualmente Direttore della Struttura Complessa di radioterapia presso l'istituto Nazionale dei Tumori.

Dal 4 Giugno del 2001 al 31 dicembre 2003 è stata Direttore del Dipartimento di Radioterapia dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

E' stata:

- assistente incaricato supplente, dal 1-6-1971 al 30-11-1972
- assistente incaricato dal 1-12-1972 al 20-5-1975
- assistente di ruolo dal 21-5-1975 al 26-12-1985 presso l' Istituto di Radiologia dell'Università degli Studi di Firenze lavorando esclusivamente in Radioterapia Oncologica.

Attività didattica

Ha insegnato presso la Scuola di Specializzazione di Radioterapia e di Otorinolaringoiatria.

E' divenuta Professore Associato nel 1985, successivamente Confermato nel 1988 e da allora ha ricoperto tale carica con l'insegnamento di Radioterapia Oncologica nell' area clinica di Oncologia presso la Sezione di Radioterapia del Dipartimento di Fisiopatologia Clinica dell'Università degli studi di Firenze fino al 3 Giugno 2001.

Consulenze interne alla A.O. Careggi continuative per tumori quali **le neoplasie della testa e del collo** presso la Clinica ORL dell'Università degli Studi di Firenze dal 1978 fino al 2001; dal 2001 fa

parte del gruppo multidisciplinare della testa e collo con chirurghi, oncologi medici, radiologi per discussione di casi clinici e lavori della letteratura con riunioni periodiche settimanali.

Si è occupata di **frazionamenti non convenzionali della dose** in radioterapia, in particolare per i tumori della testa e collo.

Si è occupata **dell' associazione di radioterapia e chemioterapia** ai fini della preservazione dell'organo e delle sue funzioni.

Consulenza interna alla A.O. Careggi continuativa presso la U.O. di Chirurgia della mano e la U.O. della Ortopedia Oncologica relativamente **ai sarcomi delle parti molli dal 1992 a fino al 2001.**

Si è occupata della **qualità di vita del paziente oncologico.**

E' stata fondatrice e promotrice , insieme al prof. G. Ausili Cefaro dell'Università Cattolica di Roma di un Gruppo di Radioterapia Oncologica Geriatria (GROG), operante in Italia dal 1994 che si è posto come scopo la conoscenza e l'approfondimento terapeutico delle **neoplasie in età geriatrica**, soprattutto per quanto concerne la radioterapia.

E' coordinatrice del Progetto 16 di Alleanza Contro il Cancro e nell'ambito di questo progetto è stato predisposto uno studio osservazionale prospettico con raccolta dei dati includibili in un data base disponibile su internet per i centri partecipanti.

E' stata coordinatrice nazionale di un Gruppo di Studio Italiano che ha pubblicato che ha effettuato uno studio web-based e pubblicato il libro *Terapia di supporto in Oncologia.*

Si è occupata di studi sui **tumori della mammella.**

Fa parte del Board scientifico di uno studio multicentrico ossevazionale prospettico europeo ECAS che si occupa **dell'anemia nel paziente oncologico.**

Fa parte dal 2000 del gruppo di studio permanente per L'Assicurazione di **Qualità in radioterapia** che opera congiuntamente con il Dipartimento tecnologia e salute dell'Istituto Superiore di Sanità con

radioterapisti, fisici medici dedicati alla radioterapia e tecnici di radiologia medica.
Si è occupata della **moderna radioterapia** Conformazionale 3D, IMRT e Stereotassi – Progetto N.1 di Alleanza Contro il Cancro.

Cariche in società e organizzazioni scientifiche

E' iscritta alla Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica.

Presidente della Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica dal 1 Gennaio del 2000 al 31 Dicembre del 2001.

Membro dell' Associazione Italiana di Oncologia medica (AIOM).

Membro dell' European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ESTRO).

Fa parte del Board alla SIOG (International Society of Geriatric Oncology).

Fa parte del Gruppo di Studio sulla Garanzia di qualità dell' Istituto Superiore di Sanità dal 2000 a tutt'oggi.

Attività scientifica

E' stata relatrice in numerosi seminari e corsi di importanza nazionale soprattutto in tema di neoplasie della testa e collo, di frazionamento non convenzionale della dose, di qualità di vita del paziente oncologico, di neoplasie dell'età geriatrica, di sarcomi delle parti molli.

E' stata autrice e coautrice di numerose pubblicazioni su riviste italiane e internazionali (circa 200).

Si è occupata **dell'informazione del paziente oncologico** cui ha dedicato come editore e talvolta come scrittore una collana di libretti e depliant di informazione.

Generalità

Nato a Sanremo (IM) l'1 agosto 1952

Corso di studi

26.05.1980 Iscritto all'Ordine degli Ingegneri il al n. 12244.

06.06.1979 Laureato in Fisica (indirizzo fisica sanitaria) presso l'Università degli Studi di Milano.

07.11.1977 Laureato in Ingegneria Elettronica (indirizzo fisico) presso il Politecnico di Milano.

1971 Diploma di maturità scientifica. Liceo A.Volta - Milano.

1970 Vincitore concorso nazionale di Fisica - secondo premio - Roma.

Attività didattica

Professore visitatore - l'Università Statale di Ucayali - Pucalpa - Perù.

A.A. 00/01 Professore a contratto presso l'Università Statale di Salerno nella Scuola di specializzazione in Scienza e Tecnologia Cosmetiche in *Impianti dell'industria farmaceutica*.

A.A. 99/00 Professore a contratto presso l'Università Statale di Salerno nel Diploma di Laurea in Scienze Erboristiche in *Economia e gestione delle imprese*.

A.A. 92/98 Professore a contratto presso l'Università Federico II di Napoli (Facoltà di Farmacia) in

Piante officinali nella Medicina, Industria erboristica, Commercio erboristico.

Attività professionali

Consigliere direttivo del Centro di Ricerche in Bioclimatologia Medica, Biotecnologie Medicine Naturali dell'Università degli Studi di Milano.

Consigliere direttivo del centro collaborante dell'Organizzazione Mondiale Sanità per la Medicina tradizionale e naturale presso l'Università degli studi di Milano.

Cariche in società e organizzazioni scientifiche

Presidente del "Comitato di coordinamento per la diagnostica funzionale elettronica Eav, Ryodoraku, Vega" del World Health Organization Collaborating Centre presso l'Università di Milano.

Prorettore dell' Accademia Servorum Scientiae Milano.

Presidente Società Europea Applicazioni Biomediche Milano.

Presidente dell'Istituto di Medicina Naturale, Milano.

Presidente della Commissione per le Tecnologie applicate ai Centri Benessere (Associazione Europea di Medicina del Benessere c/o Cattedra di Terapia Medica e Medicina Termale - Università degli Studi di Milano).

Membro d'onore di diverse società scientifiche internazionali.

Via Ottone Rosai, 8
20149 Milano
Tel. 02-40910238
Fax: 02-48008463
mtagliaferri@hdemia.it

Corso di studi

Laurea in Giurisprudenza: *artt. 84-85 trattato Istitutivo della CEE.*
Master in Economia e Diritto della CEE.
Laurea in Scienze Politiche ad indirizzo sociologico: *Programmazione Sociale della Comunità montana della Valle Sabbia.*
Borsista e ricercatore presso la cattedra di Sociologia economica della Facoltà di Scienze Politiche dell'Università degli Studi di Bologna.
Vincitore della Borsa di Studio "M.Maccagni" con una ricerca sul *Ruolo, funzioni e potere dell'Ufficio Marketing e Comunicazione in un'azienda Marketing Oriented.*
Vincitore della Borsa di studio ISERP con una ricerca su *Sociologia e Comunicazione di Massa*.

Attività professionale

Responsabile della sezione di Ricerca sulla Cooperazione e componente del Dipartimento di Sociologia della Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano.
Consigliere di Amministrazione dell'Istituto Luzzati del Ministero del Lavoro.
Consigliere di Amministrazione del CENSICOOP della Confederazione delle Cooperative Italiane.
Consigliere di Amministrazione dell'IRECOOP della Confederazione delle Cooperative Italiane.
Consigliere di Amministrazione e Responsabile Scientifico dell'INCOOP del Ministero del Lavoro.
Responsabile di Ricerca del FORMEZ.
Responsabile dell'attività di Comunicazione del progetto FIO per il recupero e la salvaguardia dei Sassi di Matera.
Consulente del Centro Studi della Camera di Commercio di Matera.
Responsabile della attività di ricerca della Regione Lombardia per la programmazione di interventi a favore della occupazione giovanile.
Direttore della Scuola Nazionale dell' UNCI.
Responsabile del Centro Studi del 'TERZO POLO' sulla certificazione della audience nelle antenne televisive e radiofoniche locali.
Coordinatore del Network Europeo di Università e Facoltà di Comunicazione dei paesi membri della UE.

Responsabile della ricerca attuata per la Commissione della UE sulla Formazione in Europa in materia di comunicazione visiva e persuasiva.
Responsabile del Workshop di Creatività su: Gli aspetti sociali della integrazione economica europea in collaborazione con la UE e con la supervisione creativa di J. Séguela (Francia) e G.Sanna (Italia) e la partecipazione di giovani creativi provenienti da Francia, Germania, UK, Spagna e Italia.
Consulente di Enti e Società nazionali e multinazionali in materia di Comunicazione e Pubblicità (Abstract).
Responsabile Comunicazione Progetto Equal (Agenzia di Cittadinanza).
Consulente per le attività di Comunicazione del Dipartimento Tossicodipendenze del Comune di Milano.
Consulente della Strategia di Comunicazione del Ministero della Salute.

Attività didattica

Docente di Sociologia Generale presso la Scuola di Servizio Sociale di Bologna.
Docente di Sociologia presso l'Istituto di Rieducazione per minori "Nazareth" di Milano.
Docente di Sociologia della Devianza presso la Scuola Superiore di Servizio Sociale della Università cattolica di Milano.
Lecture e lezioni tenute nelle Università Giapponesi di Osaka, Tokio e Nagoya, statunitensi di Buffalo, Ucla e Chicago, alla Sorbonne di Parigi e presso l'Università di Nottingham in UK.

Cariche in società e organizzazioni scientifiche

Membro del CEPICIT, Centro Studi sui problemi di programmazione territoriale presso la Facoltà di Scienze Politiche di Bologna.
Componente del Comitato Scientifico del Advertising Workshow italiano.
Presidente di NOIMA, istituto di ricerche sulla correttezza della rappresentazione nei prodotti mediatici persuasivi e dissuasivi.
Presidente dell'Accademia di Comunicazione di Milano.
Presidente della Pepiniere di Accademia di Comunicazione.
Membro del Comitato di Presidenza dell'Istituto Malpighi di Bologna e responsabile del

progetto di attuazione della prima sperimentazione di un liceo della Comunicazione per il Ministero della Pubblica Istruzione.

Membro della Commissione ristretta della Presidenza del Consiglio dei Ministri per i progetti di formazione degli operatori destinati alla responsabilità degli Uffici della Relazione con il Pubblico.

Membro del Comitato Scientifico per l'attività culturale dell'Ospedale Maggiore Policlinico di

Milano, dell'Istituto Nazionale per la cura dei Tumori e dell'Istituto Neurologico Carlo Besta. Consulente di Enti e Società nazionali e multinazionali in materia di Comunicazione e Pubblicità (Abstract).

Attività scientifica

Ricerche scientifiche in materie di Comunicazione e advertising (1989-94).

SINTESI DEI POSTER

PIÙ SIGNIFICATIVI

STUDIO OSSERVAZIONALE SULL'UTILITÀ DI UN FITOFARMACO A BASE DI HYPERICUM IN UN PROGRAMMA PER LA DISASSUEFAZIONE DAL FUMO DI TABACCO

Roberto Boffi, Edoardo Rossetti, Cinzia De Marco,
Fabrizio Villani, Roberto Mazza, Giovanni Invernizzi

*Ambulatorio per i danni da fumo,
Istituto Nazionale per lo Studio e al Cura dei Tumori, Milano.*

Per corrispondenza:

**Dr. Roberto Boffi, U.O. Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria,
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, via Venezian 1 (20133) Milano;
tel.: 02.2390.3386; e-mail: roberto.boffi@istitutotumori.mi.it**

Introduzione

In molti fumatori negli ultimi anni è cresciuta la consapevolezza dei danni dovuti alla sigaretta, ma l'abitudine al fumo è tuttora radicata e non accenna a diminuire. In questa contraddizione gioca un ruolo negativo il fatto che, frequentemente, si ignori quanto la consuetudine di fumare generi uno stato di dipendenza dalla nicotina da cui (come avviene del resto in qualsiasi forma di dipendenza fisica e psicologica) non è affatto facile liberarsi.

Le opzioni terapeutiche per smettere di fumare sono costituite attualmente dalla terapia psicologica, individuale o di gruppo, e da quella farmacologica, che si avvale in prima linea della terapia sostitutiva nicotinicca e del bupropione, un potente antidepressivo dopaminergico. Negli ultimi tempi, peraltro, si sta verificando una richiesta sempre crescente da parte dei fumatori di essere sottoposti a terapie antifumo non tradizionali e coi minori effetti collaterali e controindicazioni possibili.

Per ogni fumatore il programma di disassuefazione da fumo dell'Ambulatorio per i danni da fumo dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano (ADDF) (1) prevede anche un supporto da parte dell'ambulatorio stesso tramite periodico counseling telefonico. L'utilità di tale modalità di intervento sul fumatore è confermata in letteratura, evidenziando il ruolo decisivo di uno stretto follow-up telefonico in un programma di stop-fumo (2).

Il Neurapas (Named) è un fitocomplesso a base di Hypericum (0.1 mg di Ipericina), contenente inoltre Valeriana e Passiflora. L'Hypericum è stato dimostrato essere efficace, grazie al suo meccanismo monoaminergico, simile a quello degli antidepressivi triciclici, in stati depressivi di grado lieve e moderato. Gli antidepressivi triciclici, del resto, benché non privi di importanti controindicazioni ed effetti collaterali, si sono rilevati potenzialmente utili anche nella disassuefazione da fumo.

Obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare l'utilità del Neurapas nella disassuefazione da tabagismo, in pazienti dimostratisi resistenti al bupropione e/o alla terapia sostitutiva nicotinicca, o in cui tali terapie risultassero controindicate per le patologie concomitanti, oppure che avessero dovuto sospendere tali farmaci per comparsa di effetti collaterali.

Obiettivo secondario dello studio è stato quello di valutare, nei pazienti fumatori trattati con Neurapas, l'influenza di tale trattamento sul loro tono dell'umore.

Materiali e metodi

Tra i pazienti afferiti all'ADDF, sono stati reclutati 20 fumatori attivi di ambo i sessi (7 maschi, 13 femmine, età mediana: 52 anni; età min/max: 37/69), secondo il seguente criterio di inclusione:

sogetti "recalcitranti" - per i quali cioè non si è ottenuto uno stop fumo a tre mesi - ai comuni metodi di disassuefazione (bupropione e/o terapia sostitutiva nicotinicca) oppure che non erano stati precedentemente trattati con tali farmaci a causa di altre patologie.

Nel reclutamento sono stati considerati invece i seguenti criteri di esclusione:

- rifiuto del paziente a sottoporsi al protocollo
- terapia in atto con ciclosporina
- terapia in atto con anticoagulanti
- terapia in atto con digossina
- terapia in atto con teofillinici
- terapia in atto con indinavir

- uso di contraccettivi orali
- terapia in atto con nortriptilina
- terapia in atto con altri farmaci antidepressivi

Il primo contatto con i pazienti aderenti allo studio è avvenuto telefonicamente. In modo conciso ma esaustivo gli è stata prospettata la possibilità di partecipare allo studio elencando le informazioni di base sul protocollo: tipo di farmaco, tempi e modalità di assunzione, durata dello studio e cadenza delle 2 visite (pre e post trattamento); è stato inoltre specificato che la partecipazione al protocollo era completamente gratuita. A chi ha aderito si è fissata la data per il primo appuntamento presso l'ambulatorio.

Nel primo colloquio si è effettuata una raccolta-dati anagrafica ed anamnestica su un'apposita cartella clinica, misurazione del CO espirato mediante Smokerlyzer (Markos-Mefar, Brescia, Italia), compilazione della scala di autovalutazione di Zung per la depressione, somministrazione dei questionari sulla motivazione (Mondor) e sulla dipendenza da nicotina (Fagerstroem). E' stato inoltre consegnato il farmaco (Neurapas, Named) in quantità necessaria per l'intera durata dello studio e con le dovute spiegazioni: modi e tempi di assunzione delle compresse (1 compressa tre volte al giorno – 1 ogni 8 ore - per 2 mesi), durata del trattamento, inizio dello stop fumo con data da calcolare dalla prima settimana di assunzione del farmaco.

Durante il periodo di trattamento con Neurapas, il paziente è stato seguito mediante counseling consistente in una serie di telefonate con cadenza settimanale e compilazione dell'apposito diario in cartella clinica. Con tali colloqui telefonici si indagava su: stato di benessere del paziente, effettiva data dello stop fumo, terapia assunta secondo prescrizione, eventuali effetti collaterali, eventuali altre problematiche insorte (nervosismo, insonnia, disturbi dell'alimentazione...).

I pazienti, ultimato il periodo previsto per il trattamento, sono stati invitati a presentarsi al secondo e ultimo appuntamento per la conclusione dello studio, dove si è valutato: lo stop fumo a 3 mesi o le eventuali sigarette ancora fumate, il CO espirato, il questionario di Zung.

Risultati

5 pz. hanno smesso di fumare (25%)

2 pz. hanno ridotto del \geq del 50% (10%)

7 pz. hanno migliorato il punteggio dello Zung (35%)

5 pz. hanno riferito effetti collaterali, anche se di lieve entità (25%), tranne 1 caso di sospensione del farmaco per comparsa di eritemi pruriginosi

8 pz. hanno migliorato il CO espirato (47%)

7 pz. su 20 hanno assunto il Neurapas come da protocollo (35%)

La mediana dei Pack Years era di 25

La mediana dello Zung "in" è stata di 41, di quello "out" è stata di 34 (miglioramento di circa 20%)

La mediana del CO "in" è stata di 14, di quello "out" è stata di 7,5 (miglioramento di circa 53%)

La mediana del Fagerstroem è stata di 5

La mediana del Mondor è stata di 11,5

Discussione e conclusioni

I risultati ottenuti evidenziano il dato significativo dello stop fumo a tre mesi pari al 25%, oltre a una riduzione del 50% o più del numero di sigarette fumate nel 10% dei casi. Va infatti tenuto conto che i fumatori selezionati costituivano una classe di soggetti particolarmente difficili da trattare, in quanto reduci da precedenti fallimenti terapeutici o in cui vi era stata precedentemente una controindicazione ad utilizzare farmaci di prima scelta per la disassuefazione dal fumo.

Gli effetti collaterali nei pazienti dello studio sono stati irrilevanti, tranne in un solo caso in cui il paziente ha manifestato eritemi pruriginosi al capo e volto tali da sospendere cautelativamente il trattamento.

Altro dato interessante è rappresentato dal miglioramento dello Zung nel 35% dei casi: la mediana del punteggio di tale questionario è globalmente migliorata del 20%.

Nonostante l'assiduo follow-up settimanale mediante counseling telefonico, solo 7 pazienti hanno assunto il Neurapas interamente come da protocollo: in 3 casi sono state assunte solo 2 cp/die, e nei restanti 10 casi vi è stata una sospensione immotivata.

Recentemente è stata riportata in letteratura l'importanza del supporto di un counseling telefonico in un trattamento antifumo costituito dalla nortriptilina, un farmaco antidepressivo triciclico il cui meccanismo d'azione, di tipo monoaminergico, è molto simile a quello dell'Hypericum (3).

Pertanto, i risultati di questo studio osservazionale sembrano confermare l'efficacia di tale associazione, mostratasi utile sia per lo stop - o almeno la significativa riduzione - del fumo, sia per il miglioramento del tono dell'umore in questi soggetti.

Riferimenti bibliografici

1) Boffi R, Invernizzi G, Rossetti E, De Marco C, Spagnoli I, Mazza R, Ruprecht A, Busia A, Villani F. *The Antismoking Clinic of Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori: the first year of activity. 12th World Conference on Tobacco or Health, Helsinki, 3-8 August 2003. Abstract Book.*

2) Zhu SH, Anderson CM, Tedeschi GJ, Rosbrook B, Johnson CE, Byrd M, Gutierrez-Terrell E. *Evidence of real-world effectiveness of a telephone quitline for smokers. N Engl J Med 2002 Oct 3;347(14):1087-93.*

3) Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Muñoz RF, Cullen J. *Extended Nortriptyline and Psychological Treatment for cigarette Smoking. Am J Psychiatry 2004 Nov 161:2100-2107.*

OMEOPATIA E S.S.N. : L'ESPERIENZA ATTUATIVA DELL'ASL DI BRESCIA

Cristina Mancini, Brescia. [cr.mancini@libero.it]

*Consulente in Economia Sanitaria. Responsabile Segreteria Scientifica SICR
(Società Italiana di Chirurgia Refrattiva).*

Abstract

The dawn of the 20th century registered the birth of modern medicine. According to new scientific methods, homeopathy was relegated to a marginal position.

On the other hand, the end of the 20th century put again in evidence this therapeutic method.

Nowadays many people in the world are addressing themselves to all kind of C.M. (Complementar Medicines).

In Lombardy region, the Local Health Unit of the province of Brescia, has started a new kind of experience. Further to the regional document, the Unit General Director decided to open an ambulatory of homeopathy inside the public structure, downtown in Brescia (november 1999). He also stated that the cost of the service should be political, so he fixed a cheap price for each access (about 40 €, which is the medium ticket-cost).

After the success of the first opening, four more ambulatories have been opened in the province: Chiari and Desenzano (february 2003), Gussago (september 2003) and Leno (september 2004).

Looking forward, the hope is that more and more Local Health Districts make plans about opening similar ambulatories in order to meet an increasing demand and satisfy a huge number of people.

Keywords: Homeopathy – Italian National Health Service – CM (Complementary Medicine).

Riassunto

Il diciottesimo secolo diede i natali a Samuele Federico Cristiano Hahnemann, Medico sassone fondatore dell'Omeopatia. Questa tecnica terapeutica rimase per lungo tempo una delle metodiche più efficaci di approccio alle patologie in generale. Fu l'avvento della scoperta della Penicillina a rivoluzionare lo stato delle cose in Medicina e a far sì che l'Omeopatia, unitamente a molte altre tecniche "alternative", venisse relegata ad una posizione decisamente marginale.

Con il dilagare dei movimenti filosofico-ecologisti degli anni '80, si osserva una ripresa della coscienza preventiva e parallelamente si registra un calo nell'uso delle molecole farmacologiche sintetiche, ritenute pregne di effetti collaterali.

Dati IPSOS 2002 affermano che il 40 % della popolazione complessiva francese si cura abitualmente con l'Omeopatia e da una ricerca dell'O.M.H.I. (Organisation Medical Homéopathique International) del 2003 emerge che 300 milioni di persone al mondo la utilizzano pure in maniera abituale.

In Italia è l'ISTAT a comunicarci che il 10 % della popolazione si cura omeopaticamente ed il dato, se ripartito per sesso ed età, cita che si tratta del 10,2 % delle donne, del 6,1 % degli uomini ed del 9,2 % dei bambini al di sotto dei 14 anni. E' importante ricordare che non stiamo parlando delle Medicine Non Convenzionali (MNC) in generale, ma della sola Omeopatia, quindi i dati acquisiscono un significato notevole.

Inoltre, un raffronto sul livello culturale del paziente che mediamente si approccia ai rimedi omeopatici evidenzia uno squilibrio notevole: l'Omeopatia sembra essere appannaggio del 14,2 % dei laureati e soltanto del 3,3 % degli individui in possesso della sola licenza elementare (ISTAT 2001).

La rilevanza nazionale di questi dati, unita alla presentazione di una petizione da parte di una congrua rappresentanza della cittadinanza bresciana, hanno agito da propulsore nei confronti delle autorità sanitarie dell'ASL della Provincia di Brescia. Tra il 1999 ed il 2004, nell'ambito della struttura sanitaria pubblica sono stati aperti ben cinque ambulatori omeopatici. L'impossibilità di fornire in regime mutualistico tali prestazioni non ha fermato gli organizzatori. L'attuale Direttore Generale, dopo aver costituito un Comitato con funzioni consultive all'interno del quale operano rappresentanti dei Medici, dei Cittadini e dell'ASL, ha sancito l'apertura graduale degli ambulatori sul territorio, proponendo un prezzo contingentato unitamente alla garanzia offerta da visite attuate in ambiente protetto con l'agevolazione dei servizi offerti dall'Ente Pubblico (Centro Prenotazioni, Personale Infermieristico, ecc.).

Per la rilevazione e successiva analisi dei dati è stato scelto un periodo campione riferito al primo semestre del 2004, durante il quale coesistevano già 4 ambulatori su 5 e la loro apertura è risultata continuativa e regolare.

Le rilevazioni, effettuate pesando i dati per la rispettiva popolazione di Distretto, hanno evidenziato prima di tutto che gli accessi più numerosi si sono verificati nel capoluogo e nei comuni dell'hinterland (76 % complessivo contro il 24%) e successivamente che le patologie più frequentemente trattate sono quelle neuropsichiatriche (comprese s. depressive, ansia ed attacchi di panico), seguite da quelle di ordine gastrointestinale. La comparazione dei trend riferiti alle patologie osservate hanno inoltre confermato l'omogeneità del dato sul territorio.

Questo tipo di esperienza attuata per espresso volere del Dottor Carmelo Scarcella, Direttore Generale dell'ASL della Provincia di Brescia, denota una chiara ed importante volontà di recepire i bisogni e le aspettative della popolazione. Ciò che consegue a queste considerazioni, è l'evidente possibilità di muoversi nella direzione del coordinamento trasparente ed autorevole delle MNC a livello centrale.

Auspicabile resta il fatto che le realtà locali fungano da esempio e che in particolare il Legislatore cominci a considerare inderogabile la necessità di riordino del settore.

Articoli correlati

- *“La nascita dell’Omeopatia. Vita e lettere di Samuel Hahnemann”- Thomas Lindsley Bradford- Perla Edizioni. 1993.*
- *“Ha quarant’anni e una laurea l’amante dell’omeopatia” Indagine Doxa-ANIPRO-Da Corriere Medico - 14 Ottobre 1999*
- *“Le terapie non convenzionali in Italia.” 18 aprile 2001. Dr.ssa Lidia Gargiulo- ISTAT, Sezione Struttura e dinamica sociale.*
- *“Il rapporto di Omeoindustria 2003”. Da Corriere Medico. 4 marzo 2004.*
- *Studio Eisemberg sulla MAC (Medicina alternativa e complementare) da “Aggiornamento Medico” – Vol.28 n.9 – Novembre 2004 – Ed. Kurtis Milano*

IL LABORATORIO ARTISTICO TERAPEUTICO DELL'ISTITUTO TUMORI DI MILANO: UNA RISPOSTA CREATIVA AL DOLORE, ALL'ANSIA E ALLA DEPRESSIONE

A.Totis(*), T. Manusardi(°), C.Ripamonti(*), F.De Conno(*)

(°) S.C.. di Riabilitazione e Terapie Palliative Istituto Nazionale Tumori, Milano

(*) Scuola di Formazione in Danzaterapia e Artiterapie "L'Albero" Milano

L'impiego delle artiterapie nei progetti di cura al malato e di accompagnamento alle persone che lo assistono (care giver) è volto al miglioramento della qualità di vita e della percezione di efficacia delle cure ricevute e dei servizi che le erogano.

L'elaborazione e la comunicazione dei vissuti e delle emozioni attraverso un mediatore artistico può avere ricadute positive in particolare sul controllo del dolore, dell'ansia e della depressione, come ampiamente riportato in letteratura, facilitando lo sviluppo di abilità di coping, una maggiore consapevolezza ed una migliore compliance rispetto agli interventi terapeutici.

Da due anni circa è attivo presso l'Istituto Tumori un **Laboratorio Artistico Terapeutico** aperto a tutti i pazienti oncologici, ai loro familiari e agli operatori.

E' stato promosso dalla SC di Riabilitazione e Terapie Palliative in collaborazione con la Scuola di Danzaterapia e Artiterapie "L'Albero" di Milano, la Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori –sezione milanese- e la Fondazione Floriani., è possibile accedervi previo contatto telefonico (02/23903387).

Nel Laboratorio si svolgono al mattino le attività di **artiterapie**: *danza-movimento terapia e arteterapia* (Tiziana Manusardi); *scrittura creativa e teatroterapia* (A.Maria Ruschena).

Al pomeriggio attività di **terapie diversionali**:

Hata Yoga (Bertilla Bonato); *Decorazione pittorica* (Antonella Casana e Cinzia Bertozzi); *Cartonaggio* (Nuccia De Molli); *Decorazione del vetro* (Laura Vescovo); *Composizioni artistiche con la carta* (Pinuccia Montoli); *Laboratorio Informatico* (Lorenzo Ravazzani).

BIOTECNOLOGIE: LA BIORISONANZA VITAL BODY SYSTEM QUALE TERAPIA DI SUPPORTO NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE DEL MALATO ONCOLOGICO.

Dati preliminari.

Dr. M. Covelli

ASBiMeN - Accademia di Studio per la Biorisonanza e la Medicina Naturale, Vice Pres.

Obiettivi. Lo scopo è stato valutare l'efficacia della biorisonanza magnetica pulsante VBS di ultima generazione nel controllo del dolore oncologico in pazienti affette da tumore mammario con metastasi ossee e pazienti con carcinoma prostatico con metastasi ossee, entrambi di tipo osteolitico o misto.

Il primo obiettivo è stato valutare nel tempo l'uso di analgesici, il punteggio del dolore secondo la scala VRS (a 6 punti) e la sintomatologia generale e la qualità di vita valutato mediante un questionario tipo TQI per tutto il periodo dello studio con l'utilizzo della biorisonanza; la seconda fase di estensione dello studio è la valutazione relativa alle complicanze scheletriche come fratture, compressione midollare, cedimenti vertebrali, con l'utilizzo contemporaneo di biorisonanza magnetica e omeopatia di risonanza.

Materiali e metodi. Lo strumento utilizzato si basa sulla fisica quantica applicata alla medicina attraverso l'emissione di treni di onde elettromagnetiche (intensità massima 15microtesla) con frequenze variabili tra 0,4 e 25,9 Hz, ma che per la particolare forma seguono la legge di Fourier e riproducono le frequenze tissutali e sistemiche inducendo una risonanza spaziale e ionica di regolazione termodinamica con riequilibrio della cascata biochimica endocellulare.

Il tempo di ogni seduta: 16 minuti, terapia con due sedute al giorno:

1° seduta al mattino: frequenze da 2,8 - 25,9 Hz in total body e 2,5- 18,0 Hz locale

2° seduta la sera : frequenze da 0,4 – 3,0 Hz in total body e 2,5- 18,0 Hz locale

mediante uno strumento domiciliare di facile uso per il paziente stesso, senza necessità di assistenza tecnica professionale. Il paziente era stato istruito per poter ripetere la seduta con l'applicatore locale per altri 16 minuti nel corso della giornata, qualora, a causa di sforzi o affaticamento avesse avuto un acuirsi della sintomatologia dolorosa localizzata.

Sono stati inclusi nello studio pazienti in trattamento radioterapico o in assenza di trattamento e seguiti per un minimo di 15 mesi e suddivisi nei due gruppi:

gruppo A in terapia con la sola biorisonanza: 18 pazienti con tumore mammario con metastasi ossee e 5 pazienti con carcinoma prostatico con metastasi ossee;

gruppo B in terapia con la biorisonanza Vital Body System + FM Calcium fluoratum (5 gtt per 3/die per 2 settimane al mese): 16 pazienti con tumore mammario con metastasi ossee e 2 pazienti con carcinoma prostatico con metastasi ossee;

Risultati

Tutti i pazienti, del gruppo A e del gruppo B hanno avuto una riduzione del dolore secondo la scala VRS (con analisi mensile e trimestrale) da forte o molto forte a lieve o molto lieve con episodi di riacutizzazione sedati con l'applicatore locale. La biorisonanza è stata sufficiente, senza l'utilizzo di altri analgesici, nei pazienti in fase avanzata, fino all'ultimo mese di vita, con una evidente qualità di vita valutata con il questionario TQI a cadenza settimanale mantenuta a livelli di normalità.

Dopo 15 mesi 4 pazienti del gruppo A e 3 pazienti del gruppo B hanno sviluppato eventi correlati all'apparato scheletrico.

Conclusioni

Il lavoro è solo una raccolta dati preliminare che ha indicato come la biorisonanza sia un valido ausilio terapeutico nel trattamento del dolore oncologico e nel miglioramento della qualità di vita del paziente oncologico. Il lavoro è di indicazione per avviare uno studio di comparazione con i bifosfonati per la riduzione e/o il ritardo dello sviluppo di eventi correlati all'apparato scheletrico.

TRATTAMENTO COMPLEMENTARE IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI MALIGNI IN FASE AVANZATA CON INDUTTORI IMMUNOLOGICI, CHINONI E UNA MISCELA DI ANTIOSSIDANTI, ESPERIENZE PRELIMINARI DELL'ISTITUTO DI MEDICINA BIOLOGICA DI MILANO

G. Di Fede*

Lo stato di salute dell'uomo è strettamente correlato alla funzione biologica delle cellule espressione, a sua volta, dell'equilibrio dinamico di numerose variabili.

Le cellule obbediscono alle leggi della fisica e della chimica. Di seguito descriviamo l'uso dei **Chinoni di Koch** per via endovenosa, in patologie cronico degenerative. Le macromolecole con funzioni nutritive, sono degradate e trasformate in **AcetilCoa**, il quale entra nel ciclo dell'acido citrico, dove produce **CO₂** e **NADH**. La riossidazione di **NADH** comporta la produzione di **ATP** e acqua. La catena respiratoria mitocondriale è la sede principale dei meccanismi ossidativi. Il punto critico di questi processi è il chinone **Coenzima Q**. La **NADH-ubichinoneriduttasi** catalizza il trasferimento degli elettroni dal **NADH** all'ubichinone. Tale enzima non solo catalizza una reazione redox, ma pompa anche protoni dalla matrice mitocondriale nello spazio intermembrana, l'ubichinone è l'accettore ultimo degli elettroni nella reazione catalizzata dalla **NADH-ubichinoneriduttasi**. Il trasferimento degli elettroni sfrutta l'azione di una **proteina ferro-zolfo** che trasferisce gli elettroni dal chinone ai citocromi. Avvolte questi sistemi enzimatici non completano la trasformazione dell'ubichinone in ubichinolo, generando semichinone come radicale. Il **semichinone agisce da tossina nel metabolismo e se presente in concentrazioni elevate può avere una funzione tumorale**. Lo scopo è quello di legare il semichinone con la somministrazione dei chinoni a dosi para-fisiologiche per riattivare la respirazione cellulare, stabilendo l'ordine biologico con attivazione dei sistemi anti ossidanti e stimolando la produzione di citochine anti tumorali. L'aggiunta di una miscela di sostanze antiossidanti e.v. in pazienti oncologici, rende più tollerabile i protocolli di CT riducendone gli effetti collaterali noti. Nei pazienti con tumori polmonari metastatizzati, gastrici con carcinosi peritoneale, epatici sia primitivi che secondari, del colon con metastasi epatiche, la sopravvivenza media aumenta e migliora il performance status in quasi tutti i soggetti trattati, nel 70% aumenta la percentuale di regressione delle lesioni sia primitive che secondarie. Il razionale della terapia immunomodulante con Melatonina mg 20 e indoli come la 5-Metossitriptamina mg 1, si basa sulla riattivazione delle citochine IL-2; IL-10, anti tumorali. La valutazione dello stato clinico e l'analisi dell'emocromo con particolare attenzione al numero assoluto di Linfociti, ci permette di monitorare la terapia e l'evoluzione della patologia. La grave alterazione dell'omeostasi che hanno questi pazienti oncologici, non permette di pensare di ottenere una risoluzione completa della patologia, ma ci induce a migliorare la QOL e la sopravvivenza a lungo termine.

***Dottor Giuseppe Di fede**

Dir. San. Istituto di Medicina Biologica; Via Molino delle Armi, N°3 - Milano - 20123,

02.58300445 – Fax 02.58300670

www.imbio.it

giuseppe.difede@imbio.it

Articoli correlati

- Albert B.: *Molecular and Biology of the cell*. Ed. Zanichelli, 2004.
- Becker, W.M.; Deamer, D.W. *The World of the Cells*, 2nd ed. Redwood City, CA: Benjamin-Cumming, 1991. Herriot, J., Jacobson, G.; et al. *Papers in Biochemistry*. Reading, MA: Addison-Welsey, 1984. Lehninger, A.L., Nelson, D.L., et al.: *Principles of Biochemistry*, 2nd ed. N.Y.: Worth, 1993. Mathews, C.K.; et al.: *Biochemistry*. 1990. Stryer, L. *Biochemistry*, 3rd ed. N.Y.: W.H. Freeman, 1998.
- Bistolfi F.: *Biostructures and radiation order, disorder*. Minerva medica, Torino 1991.
- Blechschmidt, E.: *Die Fruhentwicklung des Menschen*. Hogrefe Verlag, Gottingen-Stuttgart 1966.
- Bonadonna G.; Della Cuna, A.; Valagussa,.; *Medicina Oncologica*, ed. Mach G.H. 2003.
- Bruschi, W.; Taper, H.S.; Laurer, B.; et. Al.: *Quantitative Histological and Histomical studies on the occurrence and stages controlled cell death (apoptosis) during regression rat liver hyperplasia*. Virchows, Arch. Vol.2, Pathology. 50:153-166, 1985

- Cavaliere R, Ciocato E C, et al : Selective hat sensitività of cancer cells; *Biochemical and clinic studies. Cancer* 1967; 20; 1351-1381.
- Di Fede,G., *Appunti dalle lezioni tenute presso l'Università di Milano, nel corso seminariale di Medicina Naturale e Biotecnologie; Ruolo degli Oligoelementi costituenti la Matrice Extracellulare*; 2001.
- Di Fede, G., *Riabilitazione Biologica della Matrice Extracellulare, Drenaggio e Tonificazione; Appunti dalle lezioni tenute presso l'Università di Milano, Corso in Medicina Naturale e Biotecnologie*; 2002.
- Di Fede, G., *La Matrice Extracellulare e la sua Riabilitazione; Simposium: Giornate di Medicina Naturale; Riolo Terme*; 2002;
- Di Fede,G., *Omotossicologia, Simposium-Congresso di Medicina Omotossicologica; Cortina, 2003.*
- Di Fede, G., *Matrice Extracellulare; significato biologico ed effetti regolativi sistemici; trasduzione del segnale biochimico, elettrico e matrice Extracellulare; lezioni tenute presso l'Università di Milano, nel corso seminariale di Medicina Naturale e Biotecnologie*; 2003.
- Di Fede, G., *Ruolo della Matrice Extracellulare nel differenziamento cellulare; Appunti dalle lezioni presso l'Università di Milano, nel corso seminariale di Medicina Naturale e Biotecnologie*; 2004.
- Di Fede,G., *Matrice Extracellulare e Scavenger, importanza degli antiossidanti in Medicina Oncologica e Medicina Biologica; Appunti dalle lezioni tenute presso l'Università di Milano nel corso seminariale in Medicina Naturale e Biotecnologie*; 2004.
- Di Fede, G. *Terapia adjuvante in Medicina Biologica come drenaggio tossinico della Matrice Extracellulare; appunti dalle lezioni tenute presso l'università di Milano, corso seminariale di Medicina Naturale e Biotecnologie*; 2004.
- Ernester, L. ed. *Bioenergetics. New York: Elsevier, 1984*
- Harold, F.M. *The Vital Force: A Study of Bioenergetics. New York: W.H. Freeman, 1986- Lehninger, A.L. Principles of Biochemistry, Chaps.16,17, and 23. N.Y.:Worth 1982*
- Heine H.; *“Lehrbuch der biologischen medizinin: Grundregulation und extrazellular matrix-Grundlagen und Systematik“ / Heine H.; Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1997*
- Heine H.: *Mistelpreparate (Viscum Album L.). Wirkungen auf menschliches Tumorgewebe in vitro. Z. Phytoterapie* 6 – 1985, 67-72.
- Hess B. Markus M. *Order and chaos in biochemistry. Trends Biochem. Sci. 12: 45-48, 1987. Schrodinger, E. what Is Life? Mind and Matter. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1969.*
- Hofhaus, G. Weiss, H. Leonard, K.: *Electron microscopic analysis of the peripheral and membrane parts of mitochondrial NADH dehydrogenase (complex I). J. Mol. Biol. 221:1027-1043, 1991-Weiss, H.; linke, P.; et al.:Structure and finction of the mitochondrial ubiquinol, cytochrome C reductase and NADH: ubiquinone reductase. Biochem. Soc. Trans. 15:100-102, 1987*
- Lissoni P. *Teologia della Scienza, ed. Natur, settembre, 2003*
- Min Yuan, James C. PhD and Elizabeth Repasky, Phd: *Immunology Depart. Roswell Park Cancer Institute. Buffalo, N.Y. USA, 14263.*
- Nakano H., kurihara K., Okamoto M. et al. *Heat-induced apoptosis and P53 regulation in cultured mammalian cells. Int jor. Radiat Biol. 1997; 71: 519-29*
- Nicholls, D.G. *Bioenergetics: An Introduction to the Chemiosmotic Theory. New York: Academic Press, 1982- Stryer, L. Biochemistry, 3rd ed., Chaps. 16, 17, and 22. N.Y. 1988*
- Oberley LW., *Superoxyd Dismutase. CRS press, Inc. Boca Rato 1982. Vol. I e II.*
- Oberley LW., *Superoxid Dismutase and cancer. In: 244; vol. II: 127-167.*
- Perger F.: *Die therapeutischen Konsequenzen aus der Grundregulationforschung. 7. Auf Verlag, Heidelberg, 1989.*
- Pischinger A.: *Das System Grundregulation. Grundlagen fur eine ganzheitsbiologische Theorie fur Medizin. 4. Aufl. K. Haug Verlag, Heidelberg, 1975.*
- Poli, G., *free Radical scavengers naturali e di sintesi. In: 27; 113-118.*
- Rubner M.: *Stoffweschel bei verschiedenen Temperaturen. Beziehung zur Grobe und Oberflache. Hdb. Norm. Path. Physiol. 1928; Trincher 1981.*
- Trincher K.: *Die Gesetze der biologischen Thermodynamik. Urban u. Schwrzenberg, Wien, Munchen, baktmore 1981.*

INDICE

Relatori	Pag.
<i>Dr. Lucio Ascani</i> _____	7
<i>Dott.ssa Augusta Balzarini</i> _____	49
<i>Prof. Umberto Cornelli</i> _____	41
<i>Prof. Umberto Cornelli</i> _____	41
<i>Dr. Giuseppe Fariselli</i> _____	63
<i>Dr. Giuseppe Fariselli</i> _____	63
<i>Dr. Edoardo Felisi</i> _____	45
<i>Dr. Edoardo Felisi</i> _____	48
<i>Dott.ssa Margherita Galassi</i> _____	4
<i>Dott.ssa Margherita Galassi</i> _____	5
<i>Dott.ssa Gunver Kienle</i> _____	11
<i>Dott.ssa Gunver Kienle</i> _____	26
<i>Dr. Alberto Laffranchi</i> _____	50
<i>Dr. Alberto Laffranchi</i> _____	62
<i>Mons. Bruno Maggioni</i> _____	64
<i>Prof. Emilio Minelli</i> _____	28
<i>Prof. Emilio Minelli</i> _____	40

	Pag.
<i>Dr. Francesco Raspagliesi</i> _____	43
<i>Prof. Antonello Sannia</i> _____	8
<i>Prof. Antonello Sannia</i> _____	8
<i>Dr. Giorgio Secreto</i> _____	44
<i>Dr. Giorgio Secreto</i> _____	44
<i>Dott.ssa Elisabetta Venturelli</i> _____	42
<i>Dott.ssa Elisabetta Venturelli</i> _____	42
Discussioni	
<i>Dr. Paolo Bidoli</i> _____	65
<i>Dr. Franco De Conno</i> _____	66
<i>Ing. Prof. Emilio Del Giudice</i> _____	69
<i>Dr. Luigi Mariani</i> _____	70
<i>Prof. Patrizia Olmi</i> _____	71
<i>Ing. Prof. Sergio Serrano</i> _____	73
<i>Prof. Michelangelo Tagliaferri</i> _____	74
Sezione Poster _____	76