

IMPIEGO DEGLI ORMONI PINEALICI NELLA CURA DEI TUMORI CHEMIO – RADIO RESISTENTI.

Prof. Paolo Lissoni. Divisione di Radioterapia Oncologica. Ospedale S.Gerardo, Monza.

INTRODUZIONE

L'Oncologia accademico-convenzionale ha implicitamente identificato nella chemioterapia le "colonne d'Ercole" invalicabili nella cura dei tumori, come se al di là di esse non esistesse che il nulla, con le rare eccezioni della ormonoterapia per il carcinoma prostatico, il carcinoma mammario ed i tumori endocrini e della immunoterapia con citochine per il carcinoma renale e il melanoma. Lo studio della fisiopatologia immunobiologica delle malattie neoplastiche da parte dell'Oncologia convenzionale, già deficitario negli anni passati, rischia ora di raggiungere l'azzeramento assoluto, facendo così scadere la dignità scientifica dell'Oncologia a semplice Oncoiatria, vale a dire trattamento empirico dei tumori. All'opposto, l'analisi della fisiopatologia dei pazienti oncologici ha consentito di comprendere quasi totalmente la dinamica biologica attraverso cui si viene a determinare l'evoluzione dalla semplice trasformazione maligna di una singola cellula alla malattia cancro clinicamente evidente, condizioni queste che la vecchia Oncologia troppo spesso considera implicitamente come simili fra loro, quando invece l'azione dell'eventuale cancerogeno spiega la trasformazione maligna di una sola cellula ma non l'insorgenza di una neoplasia, che richiede invece l'esistenza nel paziente di una mancata risposta immunitaria in grado di condurre alla distruzione della singola cellula trasformata in senso neoplastico (1,2). Così esistono ormai due Oncologie, quella antica o tumoro-centrica, fondata cioè sullo studio delle sole caratteristiche del tumore (istologia, grading, analisi genetica) e quella nuova o antropo-centrica, vale a dire fondata sulla comprensione della biologia immunobioendocrina del paziente, ricercando in essa le cause della diminuita resistenza naturale contro le neoplasie. Le Bioterapie endocrine, immunologiche e neuroendocrinologiche elaborate dalla nuova Oncologia vengono così ad agire terapeuticamente laddove la vecchia Oncologia si ferma, sancendo la drammatica ed ascientifica sentenza del "non c'è più niente da fare". Alla luce delle moderne conoscenze bioimmunologiche, la separazione fra terapie curative e palliative del cancro risulta allora essere un errore epistemologico ed un segno di arretratezza scientifica. Tutta l'Oncologia tradizionale si è focalizzata pressoché solamente sulle sostanze ormonali provviste di potenziale azione stimolante la crescita neoplastica, scotomizzando completamente, sia a livello inconscio che attualmente a livello anche conscio, l'altro ambito, quello delle sostanze ormonali endogene provviste di azione antitumorale, in particolare gli ormoni prodotti dalla ghiandola pineale, che rappresenta la principale struttura anatomica responsabile della naturale resistenza antineoplastica, la quale viene progressivamente ad annullarsi parallelamente al procedere della diffusione tumorale. È stato infatti dimostrato che la progressione neoplastica si associa ad una concomitante progressiva riduzione della funzionalità endocrina pinealica, la quale rappresenterebbe pertanto il principale difetto endocrino caratterizzante la malattia tumorale (3). Fino a pochi anni fa l'unico ormone pinealico studiato era costituito dalla melatonina (MLT).oggi è invece noto che la ghiandola pineale produce almeno altri 3 ormoni di natura indolica, oltre a fattori peptidergici quali il tripeptide epitalamina, vale a dire:5-metoxitriptamina (5-MTT), 5-metoxitriptofolo (5-MTP), 5-metoxi-iridol-acetico (5-MIA) (4). In vitro, tutti questi 3 ormoni si sono dimostrati

provvisi di attività antiproliferativa antitumorale, non solo, ma la 5-MTT è apparsa addirittura superiore alla stessa MLT in termini di inibizione in vitro della crescita tumorale (4). Allo stesso modo, al pari della MLT, questi 3 altri indoli posseggono attività anti-ossidante. Infine, essi possederebbero pure effetti immunostimolanti antitumorali, che tuttavia devono ancora venire adeguatamente studiati (5). Dati preliminari parrebbero dimostrare che tali effetti immunostimolanti siano differenti rispetto a quelli esercitati dalla MLT. Infatti, mentre la MLT agisce per lo più sui linfociti T helper-1 (TH1) stimolando la produzione di IL-2 e sulle cellule dendritiche stimolando la produzione di IL-12, aumentando quindi la produzione delle due principali citochine antitumorali nell'uomo (6), la 5-MTT agirebbe preferenzialmente a livello macrofagico, riducendone gli effetti protumorali ed amplificando quelli antitumorali (5), orientando quindi i macrofagi in senso antineoplastico.

In sintesi, la mancata risposta immunobiologica antitumorale, responsabile dell'evoluzione dalla singola cellula maligna alla malattia cancro, dipenderebbe sia dall'esistenza di cellule immunitarie provviste di attività immunosoppressiva (in particolare i macrofagi ed i linfociti TH2), sia dalla presenza nel paziente di una condizione endocrina alterata in senso protumorale, conseguenza questa a sua volta almeno in parte di un particolare vissuto disarmonico psicospirituale. Alla luce delle conoscenze attuali, quindi, l'atto terapeutico in Oncologia medica non potrà che consistere innanzitutto nella correzione delle numerose anomalie immunoendocrine presenti nel paziente oncologico ed evidenziabili oggi su semplici prelievi di sangue venoso periferico, al fine di ristabilire la biochimica psiconeuroimmunologica dello stato di salute. Ed è appunto in questa ottica che deve essere ermeneuticamente accolta e considerata la sinteticamente perfetta e stupenda frase del Prof. Di Bella (7): "La MLT non cura certo il cancro, ma è impensabile curare il cancro senza la MLT". Non solo impensabile, ma è addirittura sadico il rifiuto dell'impiego della MLT in Oncologia Medica, poiché rifiutarsi di somministrare MLT ai pazienti oncologici avanzati significa impedire quanto meno la correzione di diversi sintomi relati alla progressione neoplastica, in particolare: astenia, cachessia, trombocitopenia, turbe dell'umore e del sonno ed immunosoppressione (8).

Scopo del presente studio è stato quello di trarre alcune conclusioni preliminari sull'utilizzo clinico degli altri 3 ormoni indolici pinealici nella terapia delle neoplasie metastatiche, giudicate non più suscettibili di cure antitumorali dalla vecchia Oncologia tumoro-centrica.

PAZIENTI E METODI

Sono stati condotti 3 studi clinici, il primo con sola MLT, il secondo con i 4 indoli pinealici quale terapia endocrina sostitutiva totale pinealica ed il terzo confrontando fra loro tramite randomizzazione i risultati terapeutici conseguibili con sola MLT rispetto a quelli derivanti da una terapia endocrina sostitutiva pinealica totale. In tutti gli studi condotti, i criteri di eleggibilità erano i seguenti: neoplasia solida metastatica o localmente avanzata istologicamente documentata, lesioni misurabili, progressione di malattia in risposta a precedenti trattamenti oncologici convenzionali chemioterapici, radioterapici o endocrinoterapici ed assenza di ulteriori trattamenti oncologici convenzionali disponibili, assenza di trattamenti cronici corticosteroidi per il loro effetto immunosoppressivo, non secondi tumori, aspettanza di vita inferiore ad 1 anno e durata del trattamento per almeno 3 mesi continuati senza interruzione. La risposta clinica è stata valutata secondo i criteri WHO, effettuando le varie indagini radiologiche prima dell'inizio del trattamento e dopo 3 mesi. L'analisi statistica è stata effettuata mediante test del chi-quadro.

Tutti gli ormoni pinealici sono stati somministrati per via orale ed in relazione al loro specifico foto-periodo, vale a dire nella stessa ora del giorno in cui in condizioni di salute la loro secrezione endogena è massima, cioè la MLT nelle ore di oscurità, la MTT nel primo pomeriggio, il MTP a mezzogiorno ed il 5-MIA al mattino. La MLT è stata somministrata alla dose di 20 mg/die, mentre gli altri indoli alla dose di 1 mg/die, a causa dei loro potenziali effetti psicotropi non ancora adeguatamente studiati nell'uomo.

RISULTATI

In un primo studio condotto con sola MLT su 400 pazienti affetti da neoplasia solida metastatica o localmente avanzata, risposta parziale (PR) è stata ottenuta in 12/400 (3%) dei casi, con una ulteriore stabilizzazione di malattia (SD) nel 30%, pertanto con una percentuale di controllo di malattia (DC) in 131/400 (33%) pazienti. La percentuale di sopravvivenza superiore ad 1 anno è stata del 22%. Fra i tumori più responsivi in termini di SD vanno citati il carcinoma polmonare non-a piccole cellule (NSCLC), le neoplasie gastroenteriche ed il carcinoma prostatico.

In un secondo studio di fase TI con i 4 indoli pinealici, la percentuale di PR è stata superiore a quella osservata con sola MLT ed esattamente pari al 10%, cosa questa giustificante un successivo studio randomizzato.

Infine, appunto, in un terzo studio randomizzato con sola MLT rispetto ai 4 indoli pinealici, cioè con una sostituzione endocrina pinealica totale, i pazienti trattati con i 4 indoli hanno presentato una percentuale di PR significativamente più alta rispetto a coloro che avevano ricevuto la sola MLT (8/72(11%) vs 3/68(4%), $P < 0.05$). Inoltre, la percentuale di sopravvivenza superiore ad 1 anno era significativamente maggiore nel gruppo trattato con terapia sostitutiva pinealica totale, come esposto in Tabella 1 (33/72 (46%) vs 15/68 (22%), $P < 0.05$).

DISCUSSIONE

Questi risultati dimostrano che la terapia anti-tumorale con soli ormoni prodotti dalla ghiandola pineale è già di per sé in grado di indurre un controllo di malattia in un discreto numero di pazienti oncologici metastatici, giudicati non più suscettibili di cure antitumorali dall'Oncologia convenzionale, confermando pertanto che le nuove conoscenze sulla fisiopatologia immunoneuroendocrinologica dei tumori non costituiscono più semplicemente la base per l'elaborazione di nuove teorie sulla patogenesi neoplastica, bensì vengono ormai a porre le fondamenta per la generazione di una nuova modalità strategica terapeutica delle neoplasie umane, tale da fornire una proposta terapeutica anche a pazienti ritenuti non più curabili dalla vecchia Oncologia tumoro-centrica, fondata cioè sulle sole conoscenze della biologia maligna e non di quella dello stato di salute. Risultati ancora maggiori in termini terapeutici possono venire raggiunti associando la MLT e gli altri indoli pinealici ad ulteriori strategie biologiche, quali l'impiego di retinoidi e di somatostatina come suggerito dalla modalità terapeutica proposta dal Prof. Di Bella (7), oppure la somministrazione di citochine anti-tumorali quali la IL-2 e la IL-2 quale neuroimmunoterapia delle neoplasie umane (9), o infine fitoterapie quali quella con Aloe nell'ambito di strategie fitoimmunostimolanti (10). Associazione della MLT e degli altri indoli pineali ci può venire proposta anche nei confronti della stessa chemioterapia antitumorale, al fine di aumentarne l'efficacia, in particolare in termini di sopravvivenza globale, e ridurre la tossicità, in particolare la piastrinopenia, la neurotossicità, la cardiotoxicità e l'astenia da trattamenti chemioterapici convenzionali (8). Sono giunti

pertanto i tempi in cui deve avere fine l'assurda ed artificiosa separazione fra terapie convenzionali e complementari dei tumori umani, cui deve sostituirsi il più scientificamente adeguato concetto di modulazione biologica dei trattamenti oncologici chemioterapici. Infatti, le conoscenze attuali hanno raggiunto ormai livelli tali da dover considerare non più etico un trattamento solo chemioterapico, privato di una qualsiasi modulazione biologica.

L'impiego degli ormoni pinealici in campo medico-oncologico, infine, non rappresenta solo una rivoluzione empirico-terapeutica, bensì anche filosofico-epistemologica, venendo a confermare quanto intuito 500 anni fa da Cartesio circa il ruolo della ghiandola pineale quale organo responsabile del legame fra anima e corpo, concetto questo che modernamente potrebbe venire riformulato in termini di ghiandola pineale quale punto di contatto fra coscienza spirituale e corpo fisico-molecolare, nel senso che in assenza di una adeguata funzionalità endocrina pinealica, la biologia umana non risponde più al controllo regolatore della coscienza, venendosi così a perdere la possibilità di modulare il corpo fisico in relazione allo stato energetico universale. La separazione del singolo organismo vivente dall'armonia con le Leggi universali rappresenta la matrice di ogni patologia umana. La terapia non potrà allora consistere che nello ristabilire la condizione psicochimica dello stato di salute, correggendo mediante somministrazione esogena quanto meno i più evidenti difetti molecolari psiconeuroendocrini che la progressione della malattia neoplastica comporta.

BIBLIOGRAFIA

1. Atzpodien J, Kirchner H. *Cancer, cytokines, and cytotoxic cells*. *Kiin Wochenschr* 68,1,1990
2. Clerici M, Clerici E. *The tumor' enhancement phenomenon*. *J Nati Cancer Inst* 88,461,1996.
3. Lissoni P, Viviani S, Bajetta E et al. *A clinical study of the pineal gland activity in oncologic patients*. *Cancer* 57,837, 1986.
4. Lissoni P, Ardizzoia A, Rovelli F et al. *The pineal gland beyond melatonin*. *mt J Med Environ* 29,99,2001.
5. Sze SF, Liu WK, Ng TB. *Stimulation of murine splenocytes by melatonin and methoxytryptamine*. *J Neural Transm Gen Sect* 94,115,1993.
6. Conti A, Maestroni GJM. *The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology*. *J Pineal Res* 19,103,1995.
7. Di Bella L, Rossi MT, Scalera G. *Perspectives in pineal functions*. *Prog Brain Res* 52, 475,1979.
8. Lissoni P. *Is there a role for melatonin in supportive care?* *Supp Care Cancer* 10,110, 2002.
9. Lissoni P, Barni S, Tancini G et al. *A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin-2 alone vs interleukin-2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced neoplasms other than renal cancer and melanoma*. *Br J Cancer* 69,196,1994.
10. Lissoni P, Giani L, Zerbini S et al. *Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin vs melatonin plus Aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms*. *Nat Immun* 16,27,1998.

Tabella 1 STUDIO RANDOMIZZATO SU 140 PAZIENTI CON NEOPLASIASOLIDA METASTATICA INTRATTABILE CON MELATONINA (MLT) VS TERAPIA INDOLICA PINEALICA SOSTITUTIVA TOTALE CON MLT, METOXITRIPTAMINA (MTT), METOXITRIPTOFOLO (MTP) E METOXI-INDOL-ACETICO (MIA): VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA CLINICA (WHO).