

TITOLO

Risposta obiettiva completa e stabile da 5 anni col Metodo Di Bella di un carcinoma della mammella plurimetastatico dopo mastectomia ,chemio e radioterapia

AUTORI

Parole chiave

Breast Cancer, Somatostatin/Octreotide Melatonin, Retinoid, Vitamin D3,E,C ,Di

Bella Method, Cabergoline Bromocriptine, Biological Therapy,

Growth Factors.

ABSTRACT

In una donna con carcinoma della mammella in progressione plurimetastatica dopo mastectomia DX, dissezione ascellare ripetuti cicli chemio-radioterapici, blocco estrogenico, la cura biologica del Prof. L. Di Bella (MDB) ha prodotto una risposta obiettiva completa e stabile senza tossicità. Il MDB prevede molecole antiproliferative, come somatostatina, inibitori prolattinici ed estrogenici insieme a molecole differenzianti e apoptotiche come MLT, Retinoidi, Vitamina E, D3, Vita C, Calcio, Amino zuccheri, associate a microdosi metronomiche di chemioterapici. Gli esami ematochimici non hanno evidenziato danni, ma una progressiva riduzione della Prolattina, Estradiolo, IGF1, e il mantenimento di bassi livelli di GH. Il risultato obiettivo, in assenza di tossicità, di questo caso evidenzia l'efficacia di questa terapia ed è conforme ai positivi risultati già pubblicati sull'uso del MDB in 144 casi di carcinomi del seno, malattie linfoproliferative, e carcinomi polmonari al 3° e 4° stadio, carcinomi cervico-facciali. Il MDB, senza necessità di ricovero o day hospital, in assenza di rilevante tossicità, ha evitato i rilevanti effetti collaterali di chemio e radioterapia.. Riteniamo utile segnalare il caso per invitare ad un maggiore interesse, studio e approfondimento sulle possibilità aperte in oncologia dalla terapia biologica e recettoriale MDB.

INTRODUZIONE

Remissione completa con Metodo Di Bella (MDB) di un carcinoma mammario in progressione (numerosa e diffuse lesioni secondarie a livello toracico linfonodale, osseo e addominale) in una donna di 35 anni, precedentemente operata, sottoposta a radiochemioterapia e inibizione estrogenica.. Sono riportati i componenti della terapia biologica MDB (Metodo Di Bella) gli esami

istologici ed ematochimici, strumentali effettuati prima e dopo il trattamento MDB. Si descrive in estrema sintesi il rationale del MDB, documentandone le basi scientifiche e il meccanismo d'azione biochimico e molecolare.

CASO CLINICO

Donna di 35 anni con carcinoma della mammella insorto in gravidanza, interrotta alla 34° settimana di gestazione con taglio cesareo per diagnosi di carcinoma mammario.

Dopo un ago biopsia da cui risulta un carcinoma infiltrante (G2), la paziente viene sottoposta, in data 03.12.2009, a mastectomia destra con dissezione ascellare e ricostruzione plastica. L'esame istologico relativo riporta la seguente diagnosi: *“Carcinoma duttale a medio grado di differenziazione, con focale componente intraduttale di tipo solido e con estesa invasione vascolare peritumorale. Parenchima mammario esente da neoplasia, con modificazioni di tipo gravidico. Focolai di neoplasia intraepiteliale dei dotti (DIN2) con estensione ai dotti retroareolari ed estesi fino in prossimità del margine retroareolare. Metastasi linfo-perilinfonodali di carcinoma a due linfonodi sentinella e ad un linfonodo di II livello. Istiocitosi dei seni nei rimanenti ventiquattro linfonodi esaminati”, e stadiazione pT2(2.5cm) pN1a(3/27) MX G2 Invasione vascolare estesa; ER 90%, PgR 10%, Ki67 15%”, c-erbB2: debole completa nel 70%.*

Seguirono 4 cicli di chemioterapia con schema AC, e terapia ormonale a base di Decapeptyl (3,75mg al mese) + Tamoxifene (20 mg die).

Una PET/TAC eseguita il 10 maggio 2010 rileva una captazione splenica, confermata da una successiva ecografia addominale che mostra una piccola area ipoecogena di circa 8 mm in corrispondenza del polo splenico superiore. La TAC del 26 maggio 2010 evidenzia multiple lesioni focali spleniche solide di natura ripetitiva.

Nell'Aprile 2011 la paziente si sottopone ad intervento di sostituzione espansore mammario con protesi e mastoplastica riduttiva a sinistra.

30.05.2011 RMN: invariate le immagini spleniche.

20.09.2011 ECOGRAFIA MAMMARIA E MAMMOGRAFIA: retrazione verosimilmente chirurgica a destra, meritevole di controllo.

04.11.2011 ECOGRAFIA ADDOMINALE: negativa.

Dall'Aprile 2012 si registra, negli esami ematochimici, un incremento del marcatore tumorale Ca 15.3 pari a 35,6 per cui la paziente inizia una serie di accertamenti con specifici esami strumentali:

08.05.2012 PET: iperaccumuli patologici ai tessuti molli della regione mammaria sinistra, ai linfonodi parasternali, ai linfonodi dell'ilo epatico, a livello epatico ed al rachide lombare.

23.05.2012 TAC: piccolo linfonodo parasternale sinistro, adenopatia ascellare destra, dubbia adenopatia sopra e sottodiaframmatiche e lesioni ossee all'ala iliaca destra. La RMN del rachide non conferma lesioni ossee mentre la RMN del bacino conferma le lesioni all'ala iliaca destra.

Nel giugno del 2012 la paziente inizia il Metodo Di Bella:

RICETTA:

Ac Retinoico gr 0,5

axeroftolo palmitato gr 0,5

betacarotene gr 2

in alfa tocoferile acetato gr 1000 un cucchiaino mattino ,mezzodì , e sera **almeno 15' prima del pasto** , aggiungendo nel cucchiaino

Diidrotachisterolo 12 gocce nel cucchiaino per somministrazione (36/dì)

Decapeptyl 3,75 mg una fiala intramuscolo ogni 4 settimane

Somatostatina fiale da 1 mg. Aspirare una fiala (da 1mg) di somatostatina in una siringa da 10 ml e aggiungere soluzione fisiologica fino riempire completamente tutta la siringa .Collegare la siringa al temporizzatore, innestare nella siringa un ago Micro-flo T GA 27 da 0,4mm x10 mm e iniettare sottocute la sera 3 ore dopo cena regolando il temporizzatore a 12 ore. Almeno per il 1° mese, poi a 10 ore) Iniziare con una sola fiala (1 mg), (riempiendo tutta il resto della siringa con fisiologica) aumentando di una fiala (1 mg) la settimana fino a tre fiale (3 mg)

Tetracosactide 0,25 mg fiale nella stessa siringa con la somatostatina a giorni alterni compatibilmente con pressione e glicemia

Octreotide a lento rilascio 20 mg ogni 20 giorni

Melatonina MDB 5 mg ,tre compresse mezzodì ,e la sera ai pasti , e 10 prima di coricarsi (solubili in acqua) 16 cpr al dì per complessivi 80 mg

I SEGUENTI PRODOTTI DURANTE UN PASTO O SUBITO DOPO

Dostinex mezza compressa **a mezzodì** 2 volte la settimana

Parlodel 2,5 mg mezza compressa **mattino e sera**

Arimidex una cpr al dì (in sostituzione del Tamoxifene 1 cp die)

Endoxan 50 mg una cpr mattino e sera

Ac Ascorbico (Vit C) ½ cucchiaino in un bicchiere d'acqua mezzodì e sera durante il pasto con

Calcium Sandoz 1\2 bustina nello stesso bicchiere

Condroitinsolfato 500 mg 2 cps mattino e sera

Calciolevofolinato 22 mg una cps al giorno

Zofran Se vomito una compressa da 8 mg ,o una supposta o una fiala intramuscolo da 8 mg

30.05.2012 BIOPSIA ALA ILIACA DESTRA: metastasi massiva di carcinoma mammario *ER 40%*, *PgR 10%*, *Her2 debole*. La revisione dei vetrini con valutazione della cromogranina rileva una positività nel 20% delle cellule neoplastiche.

13.12.2012 PET:**dopo sei mesi di applicazione del MDB** regressione pressoché completa delle captazioni a livello epatico, osseo e linfonodale.

23.01.2013 TAC: regressione parziale ottima della malattia con lesione epatica residua di dubbia natura (12mm) tra VII ed VIII segmento.

25.01.2014 PET: negativo per iperaccumuli patologici (eccetto le aspecifiche alterazioni spleniche).

Dal Gennaio 2014 la paziente interrompe terapia a base di Endoxan e prosegue con le terapie ormonali / Biologiche.

I successivi esami strumentali hanno mostrato la remissione completa della malattia:

01.07.2014 PET TOTAL BODY: Il fegato appare esente da lesioni focali identificabili con la metodica; nel contesto della milza persistono alcune piccole e sfumate ipodensità; in particolare due più voluminose (7-8mm) e un altro paio puntiformi. Rispetto all'ultimo studio TC appaiono, comunque, più sfumate (appena evidenti nella fase portale e tardiva dello studio) e nel complesso lievemente ridotte di dimensioni.

08.07.2014 ECO-MAMMOGRAFIA: A destra esiti di mastectomia radicale e mastoplastica con protesi in sede ed integra: seno sinistro a struttura fibroadiposa senza evidenti focalità sospette.

23.01.2015 PET TOTAL BODY: L'odierno controllo PET è stato confrontato con il precedente del 25.01.2014. Limitatamente al potere risolutivo della metodica (circa 5mm) non si documentano anomalie della distribuzione del tracciante nelle regioni corporee esaminate, in particolare non più documentabili le aree di focale accumulo del radiofarmaco precedentemente descritte a livello

splenico. Non si evidenziano anomalie delle distribuzioni del tracciante nelle restanti regioni corporee esaminate.

16.05.2017 PET TOTAL BODY – CONCLUSIONI: l'esame PET/TC non ha documentato la presenza di aree di iperaccumulo del radiofarmaco sicuramente riferibili a recidiva di malattia e/o a lesioni ripetitive.

RISULTATI

LA TERAPIA E IL DECORSO CLINICO

La paziente, nel giugno del 2012, per la ripresa di malattia, dopo aver rifiutato un secondo ciclo di Chemioterapia che le era stato proposto, ha chiesto di essere curata con il Metodo Di Bella, che prevede l'impiego sinergico di molecole ad azione differenziante, citostatica, apoptotica, antiproliferativa, con incremento dell'attività immunitaria. La somministrazione continuativa per circa 6 mesi di 100 milligrammi di ciclofosfamide al giorno, insieme a tutti i componenti del MDB, per l'azione mieloprotettiva, antidegenerativa e trofica su parenchimi e tessuti soprattutto della MLT e degli alti dosaggi di Vitamina E, Retinoidi, vitamine C e D3, non ha causato alcuna tossicità midollare, epatorenale, metabolica, cardiocircolatoria, neurologica, né depressione immunitaria. Non ha provocato rilevanti alterazioni della crasi ematica e della dinamica midollare. Nella terapia Di Bella viene utilizzato Endoxan (ciclofosfamide) in dosi che oscillano tra 50 e 100 milligrammi al giorno con finalità apoptotiche, non citolitiche come nei protocolli oncologici. Confrontando 100 mg /die di ciclofosfamide del MDB con i 10 ai 12 grammi in vena nelle monoterapie pretrapianto delle malattie linfoproliferative si ha un rapporto di 1 a 100. 100 milligrammi, invece di 10 grammi, non si ottiene un effetto citolitico o citotossico, ma un effetto totalmente diverso, apoptotico; si Nel Nel giro di sei mesi la paziente, conducendo a domicilio la terapia ha ottenuto una remissione parziale prima, e completa subito dopo, che le ha consentito la ripresa dell'attività lavorativa.

Principi Attivi [componenti della terapia prescritta (MDB)] :

- 1) Somatostatina (14 aminoacidi), iniettata sottocute di notte nell'arco di 10 ore mediante un temporizzatore per la breve emivita (circa 3 minuti) in coincidenza del picco notturno di iniezione del GH
- 2) Bromocriptina da 2,5 mg 1\2 cpr mattino e sera per l'inibizione della prolattina, potente e ubiquitario ormone mitogeno.

- 3) Cabergolina 1\2 compressa 2 volte la settimana, potenziatore dell'attività della bromocriptina con emivita nettamente maggiore.
- 4) soluzione vitaminica, secondo la formulazione del prof. Di Bella:
- Ac Retinoico gr 0,5
 - axeroftolo palmitato gr 0,5
 - betacarotene gr 2
 - Alfatocoferile acetato gr 1000
- 5) Diidrotachisterolo (Vit D3 di sintesi): 10 gocce nello stesso cucchiaino assieme al composto vitaminico per ogni somministrazione (30 gocce al dì)
- 6) Melatonina chimicamente complessata con adenosina (mediante un legame di idrogeno) e glicina, secondo la formulazione del Prof Di Bella: Melatonina 12%, Adenosina 51%, Glicina 37%
- 7) Inibitore delle aromatasi una compressa die
- 8) Ciclofosfamide 100mg die
- 9) Calcio 1 gr 2/die con l'acido ascorbico
- 10) Ac ascorbico 2 gr, insieme al calcio in un bicchiere d'acqua x 2 volte al dì durante il pasto.

DISCUSSIONE

RAZIONALE DELLA TERAPIA

La terapia biologica MDB ha lentamente e progressivamente ottenuto una risposta obiettiva completa, in assenza di tossicità, attraverso un meccanismo d'azione recettoriale, differenziante,

apoptotico e antiproliferativo, con criteri, finalità e meccanismi d'azione totalmente difforni dalle consuete terapie citotossiche e citolitiche.

La risposta obiettiva al MDB (Metodo Di Bella) si è estesa alla risoluzione delle lesioni epatiche, linfadenopatie toraciche, adenopatie ascellari, sotto e sopradiaframmatiche, ossee e spleniche che non sono state più riscontrate.

. *Il risultato obiettivo, in assenza di tossicità, mediante la riduzione progressiva, fino alla scomparsa, delle lesioni metastatiche, evidenzia l'efficacia e tollerabilità di questa terapia.*

REFERENZE

1. Albérini JL, Meunier B, Denzler B, Devillers A, Tass P, Dazord L, et al . Somatostatin receptor in breast cancer and axillary nodes: study with scintigraphy, histopathology and receptor autoradiography. *Breast Cancer Res Treat.* 2000; **61**(1): 21-32.
2. Albini A, Florio T, Giunciuglio D, Masiello L, Carlone S, Corsaro A, et al. Somatostatin controls Kaposi's sarcoma tumor growth through inhibition of angiogenesis. *FASEB J.* 1999; **13**(6): 647-655.
3. Ashino H, Shimamura M, Nakajima H, Dombou M, Kawanaka S, Oikawa T, et al. Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. *Angiogenesis.* 2003; **6**(4): 259-269.
4. Barnett P. Somatostatin and somatostatin receptor physiology. *Endocrine.* 2003; **20**(3): 255-264.
5. Barrie R, Woltering EA, Hajarizadeh H, Mueller C, Ure T, Fletcher WS. Inhibition of angiogenesis by somatostatin and somatostatin-like compounds is structurally dependent. *J Surg Res.* 1993; **55**(4): 446-450.
6. Barroga EF, Kadosawa T, Okumura M, Fujinaga T. Inhibitory effects of 22-oxa-calcitriol and all- trans retinoic acid on the growth of a canine osteosarcoma derived cell-line in vivo and its pulmonary metastasis in vivo. *Res Vet Sci.* 2000; **68**(1): 79-87.
7. Bartsch C, Bartsch H, Buchberger A, Stieglitz A, Effenberger-Klein A, Kruse-Jarres JD, et al. Serial transplants of DMBA-induced mammary tumors in Fischer rats as a model system for human breast cancer. VI. The role of different forms of tumor-associated stress for the regulation of pineal melatonin secretion. *Oncology.* 1999; **56**(2): 169-176.
8. Batra RK, Olsen JC, Hoganson DK, Caterson B, Boucher RC. Retroviral gene transfer is inhibited by chondroitin sulfate proteoglycans/glycosaminoglycans in malignant pleural effusions. *J Biol Chem.* 1997; **272**(18): 11736-43.
9. Ben-Jonathan N, Liby K, McFarland M, Zinger M. Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; **13**(6):245-250.

10. Cameron E, Pauling L, Leibovitz B. Ascorbic acid and cancer: a review. *Cancer Res.* 1979; 39(3): 663-681.
11. Campbell MJ, Gombart AF, Kwok SH, Park S, Koeffler HP. The anti-proliferative effects of 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ on breast and prostate cancer cells are associated with induction of BRCA1 gene expression. *Oncogene.* 2000; 19(44): 5091-7.
12. Cascinu S, Del Ferro E, Ligi M, Staccioli MP, Giordani P, Catalano V, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor by octreotide in colorectal cancer patients. *Cancer Invest.* 2001; 19(1): 8-12.
13. Cos S, Sánchez-Barceló EJ. Melatonin and mammary pathological growth. *Front Neuroendocrinol.* 2000; 21(2): 133-170.
14. De Souza I, Morgan L, Lewis UL, Raggatt PR, Salih H, Hobbs JR. Growth-hormone dependence among human breast cancers. *Lancet.* 1974; 2(7874):182-184.
15. Di Bella L, Rossi MT, Scalera G. Perspectives in pineal functions. *Prog Brain Res.* 1979; 52: 475-478.
16. Di Bella L, Gualano L. Key aspects of melatonin physiology: thirty years of research. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; 27(4): 425-432.
17. van Eijck CH, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptors and breast cancer. *Q J Nucl Med.* 1998; 42(1): 18-25.
18. Florio T, Morini M, Villa V, Arena S, Corsaro A, Thellung S, et al. Somatostatin inhibits tumor angiogenesis and growth via somatostatin receptor-3-mediated regulation of endothelial nitric oxide synthase and mitogen-activated protein kinase activities. *Endocrinology.* 2003; 144(4): 1574-1584.
19. Gruszka A, Pawlikowski M, Kunert-Radek J. Anti-tumoral action of octreotide and bromocriptine on the experimental rat prolactinoma: anti-proliferative and pro-apoptotic effects. *Neuro Endocrinol Lett.* 2001; 22(5): 343-348.
20. Hassan HT, Rees J. Triple combination of retinoic acid plus actinomycin D plus dimethylformamide induces differentiation of human acute myeloid leukaemic blasts in primary culture. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990; 26(1): 26-30.
21. Head KA. Ascorbic acid in the prevention and treatment of cancer. *Altern Med Rev.* 1998; 3(3): 174-186.
22. Held-Feindt J, Krisch B, Mentlein R. Molecular analysis of the somatostatin receptor subtype 2 in human glioma cells. *Brain Res Mol Brain Res.* 1999; 64(1): 101-7.
23. Hooghe R, Merchav S, Gaidano G, Naessens F, Matera L. A role for growth hormone and prolactin in leukaemia and lymphoma? *Cell Mol Life Sci.* 1998; 54(10): 1095-1101.

24. Israel K, Yu W, Sanders BG, Kline K. Vitamin E succinate induces apoptosis in human prostate cancer cells: role for Fas in vitamin E succinate-triggered apoptosis. *Nutr Cancer*. 2000; 36(1): 90-100.
25. Jensen SS, Madsen MW, Lukas J, Binderup L, Bartek J. Inhibitory effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery. *Mol Endocrinol*. 2001; 15(8): 1370-1380.
26. Jia WD, Xu GL, Xu RN, Sun HC, Wang L, Yu JH, et al. Octreotide acts as an antitumor angiogenesis compound and suppresses tumor growth in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003; 129(6): 327-334.
27. Kath R, Höffken K. The significance of somatostatin analogues in the antiproliferative treatment of carcinomas. *Recent Results Cancer Res*. 2000; 153: 23-43.
28. Kini AR, Peterson LA, Tallman MS, Lingen MW. Angiogenesis in acute promyelocytic leukemia: induction by vascular endothelial growth factor and inhibition by all-trans retinoic acid. *Blood*. 2001; 97(12): 3919-3924
29. Kisker O, Onizuka S, Becker CM, Fannon M, Flynn E, D'Amato R, et al. Vitamin D binding protein-macrophage activating factor (DBP-maf) inhibits angiogenesis and tumor growth in mice. *Neoplasia*. 2003; 5(1): 32-40.
30. Klijn JG, Setyono-Han B, Bontenbal M, Seynaeve C, Foekens J. Novel endocrine therapies in breast cancer. *Acta Oncol*. 1996; 35 Suppl 5: 30-37.
31. Kvetno IM, Levin IM. Melatonin and tumor growth. (In Russian with English abstract). *Eksp Onkol*. 1986; 8(4): 11-15.
32. Lincoln DT, Sinowatz F, Temmim-Baker L, Baker HI, Kölle S, Waters MJ. Growth hormone receptor expression in the nucleus and cytoplasm of normal and neoplastic cells. *Histochem Cell Biol*. 1998; 109(2): 141-159.
33. Lissoni P, Rovelli F, Malugani F, Bucovec R, Conti A, Maestroni GJ. Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. *Neuro Endocrinol Lett*. 2001; 22(1): 45-47.
34. Liu Y, Yang H, Otaka K, Takatsuki H, Sakanishi A. Effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) and chondroitin sulfate A on human monocytic THP-1 cell migration. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2005; 43(3-4): 216-220.
35. Maestroni GJ, Hertens E, Galli P, Conti A, Pedrinis E. Melatonin-induced T-helper cell hematopoietic cytokines resembling both interleukin-4 and dynorphin. *J Pineal Res*. 1996; 21(3): 131-9.
36. Majewski S, Szmurlo A, Marczak M, Jablonska S, Bollag W. Synergistic effect of retinoids and interferon alpha on tumor-induced angiogenesis: anti-angiogenic effect on HPV-harboring tumor-cell lines. *Int J Cancer*. 1994; 57(1): 81-85.

37. Malafa MP, Fokum FD, Smith L, Louis A. Inhibition of angiogenesis and promotion of melanoma dormancy by vitamin E succinate. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9(10): 1023-1032.
38. Manni A, Boucher AE, Demers LM, Harvey HA, Lipton A, Simmonds MA, et al. Endocrine effects of combined somatostatin analog and bromocriptine therapy in women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1989; 14(3): 289-298.
39. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res*. 2000; 87(3): 214-220.
40. McMillan K, Perepelitsyn I, Wang Z, Shapshay SM. Tumor growth inhibition and regression induced by photothermal vascular targeting and angiogenesis inhibitor retinoic acid. *Cancer Lett*. 1999; 137(1): 35-44.
41. Mediavilla MD, Cos S, Sánchez-Barceló EJ. Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci*. 1999; 65(4): 415-420.
42. Mentlein R, Eichler O, Forstreuter F, Held-Feindt J. Somatostatin inhibits the production of vascular endothelial growth factor in human glioma cells. *Int J Cancer*. 2001; 92(4): 545-550.
43. Mishima M, Yano T, Jimbo H, Yano N, Morita Y, Yoshikawa H, et al. Inhibition of human endometrial cancer cell growth in vitro and in vivo by somatostatin analog RC-160. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181(3): 583-590.
44. Murata A, Morishige F, Yamaguchi H. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 1982; 23: 103-113.
45. Neuzil J, Kagedal K, Andera L, Weber C, Brunk UT. Vitamin E analogs: a new class of multiple action agents with anti-neoplastic and anti-atherogenic activity. *Apoptosis*. 2002; 7(2): 179-87.
46. Onogi N, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Fukutomi Y, Moriwaki H, Muto Y, et al. Antiproliferative effect of carotenoids on human colon cancer cells without conversion to retinoic acid. *Nutr Cancer*. 1998; 32(1): 20-24.
47. Ozerdem U, Stallcup WB. Pathological angiogenesis is reduced by targeting pericytes via the NG2 proteoglycan. *Angiogenesis*. 2004; 7(3): 269-276.
48. Piedrafita FJ, Pfahl M. Retinoid-induced apoptosis and Sp1 cleavage occur independently of transcription and require caspase activation. *Mol Cell Biol*. 1997; 17(11): 6348-58.
49. Pinzani P, Orlando C, Raggi CC, Distante V, Valanzano R, Tricarico C, et al. Type-2 somatostatin receptor mRNA levels in breast and colon cancer determined by a quantitative RT-PCR assay based on dual label fluorogenic probe and the TaqMan technology. *Regul Pept*. 2001; 99(2-3): 79-86.
50. Pollak M. The potential role of somatostatin analogues in breast cancer treatment. *Yale J Biol Med*. 1997; 70(5-6): 535-539.

51. Pumphrey CY, Theus AM, Li S, Parrish RS, Sanderson RD. Neoglycans, carbodiimide-modified glycosaminoglycans: a new class of anticancer agents that inhibit cancer cell proliferation and induce apoptosis. *Cancer Res.* 2002; 62(13): 3722-8.
52. Schaer JC, Waser B, Mengod G, Reubi JC. Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography. *Int J Cancer.* 1997; 70(5): 530-537.
53. Schally AV, Comaru-Schally AM, Nagy A, Kovacs M, Szepeshazi K, Plonowski A, et al. Hypothalamic hormones and cancer. *Front Neuroendocrinol.* 2001; 22(4): 248-291.
54. Schally AV, Nagy A. New approaches to treatment of various cancers based on cytotoxic analogs of LHRH, somatostatin and bombesin. *Life Sci.* 2003; 72(21): 2305-20.
55. Shklar G, Schwartz JL. Vitamin E inhibits experimental carcinogenesis and tumour angiogenesis. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996; 32B(2): 114-119.
56. Szepesházi K, Halmos G, Schally AV, Arencibia JM, Groot K, Vadillo-Buenfil M, et al. Growth inhibition of experimental pancreatic cancers and sustained reduction in epidermal growth factor receptors during therapy with hormonal peptide analogs. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1999; 125(8-9): 444-452.
57. Tang FY, Meydani M. Green tea catechins and vitamin E inhibit angiogenesis of human microvascular endothelial cells through suppression of IL-8 production. *Nutr Cancer.* 2001; 41(1-2): 119-125.
58. Turley JM, Funakoshi S, Ruscetti FW, Kasper J, Murphy WJ, Longo DL, et al. Growth inhibition and apoptosis of RL human B lymphoma cells by vitamin E succinate and retinoic acid: role for transforming growth factor beta. *Cell Growth Differ.* 1995; 6(6): 655-663.
59. Turner HE, Nagy Z, Gatter KC, Esiri MM, Harris AL, Wass JA. Angiogenesis in pituitary adenomas - relationship to endocrine function, treatment and outcome. *J Endocrinol.* 2000; 165(2): 475-481.
60. Vidal S, Oliveira MC, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd R. Immunolocalization of vascular endothelial growth factor in the GH3 cell line. *Cell Tissue Res.* 2000; 300(1): 83-88.
61. Voigt A, Hartmann P, Zintl F. Differentiation, proliferation and adhesion of human neuroblastoma cells after treatment with retinoic acid. *Cell Adhes Commun.* 2000; 7(5): 423-440.
62. Watson JC, Balster DA, Gebhardt BM, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, Espenan GD, et al. Growing vascular endothelial cells express somatostatin subtype 2 receptors. *Br J Cancer.* 2001; 85(2): 266-272.
63. Wiedermann CJ, Reinisch N, Braunsteiner H. Stimulation of monocyte chemotaxis by human growth hormone and its deactivation by somatostatin. *Blood.* 1993; 82(3): 954-960.

