

**Terapia Oncologica Integrata:
approccio metodologico in corso di
trattamento oncologico e come
prevenzione delle ricadute.**

Terapia ortomolecolare del Dr. Nieper

MONOPOLI 20 GIUGNO 2009

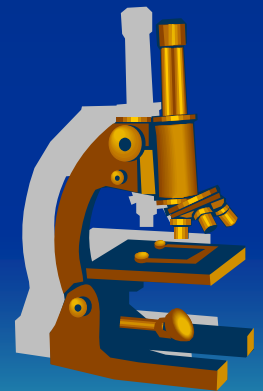
Dr. Massimo Bonucci

Spec. Anatomia Patologica

Spec. Oncologia Medica

Resp. Serv. Anatomia Patologica e Lab. Analisi

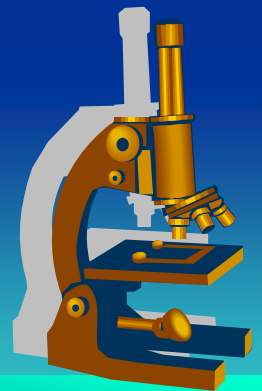
Casa di Cura SAN FELICIANO- Roma



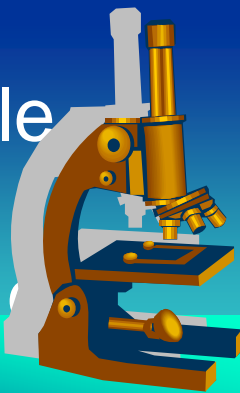
La neoplasia colpisce **nel mondo** circa 9 milioni di persone ogni anno.

In Italia circa 300.000 sono le persone colpite

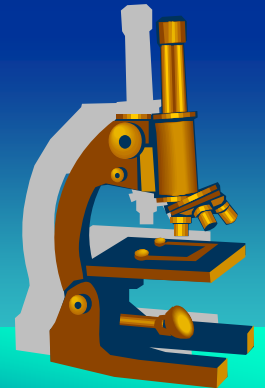
Colpisce ogni età, ma si manifesta di più con l'avanzare degli anni



- La neoplasia è un processo multifattoriale complesso che comporta più stadi e più cause.
- Fattori **INTERNI** ed **ESTERNI** agiscono prima che la malattia venga diagnosticata clinicamente
- Sono Fattori che agiscono in sequenza o simultanei
- Si parla di **CANCEROGENO** l'agente (chimico, fisico, ambientale, farmacologico, ormonale) in grado di trasformare la cellula normale in cellula tumorale
- Fasi di trasformazione: **Iniziazione**(passaggio rapido e senza ritorno-danno sul DNA)-
Promozione(processo lento, ripetitivo, reversibile ed influenzato dall'ambiente. **Progressione**(le cellule tumorali acquisiscono i caratteri biologici di invasività, metastatizzazione, immortalità



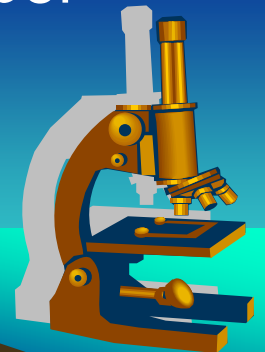
- Il risultato finale è la **lesione precancerosa** (iperplasia, displasia).
- Sono lesioni circoscritte, raramente si manifestano ed insorgono anche 10-15 anni prima del tumore (es. polipo del colon)
- Il destino di queste lesioni è variabile ed influenzato da circostanze ambientali. Possono **regredire** spontaneamente, **rimanere stazionarie** per lunghi periodi
- L'evento drammatico è **l'evoluzione maligna**.



CAUSA DI REPLICAZIONE NEOPLASTICA

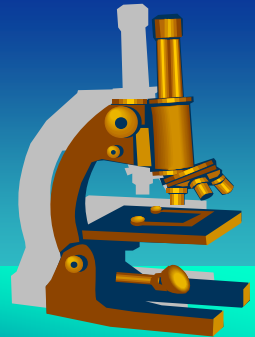
- AUMENTO DELLA PERMEABILITA' CELLULARE
- AUMENTO FATTORI DI ESPRESSIONE RECETTORI
- ALTERAZIONI ENZIMI/GENI REGOLATORI

- **SOPPRESSIONE SISTEMA IMMUNITARIO**
- SOPPRESSIONE DIRETTA (CELL. NEOPLASTICHE)
- SOPPRESSIONE INDIRETTA (RADICALI LIBERI)
- AUMENTO DI IL10 CON RIDUZIONE DI Tcell Helper



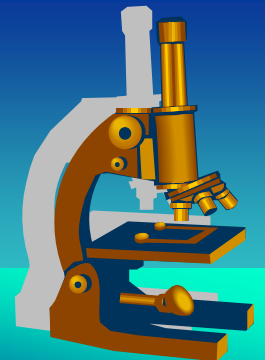
Sistema Immunitario

- Sist. Umoreale
 - Anticorpi
 - Granulociti
 - Complemento
- Sist. Cellulomediato
 - Linfociti T4
 - Linfociti T8
 - Natural Killer
 - Macrofagi
 - Lac



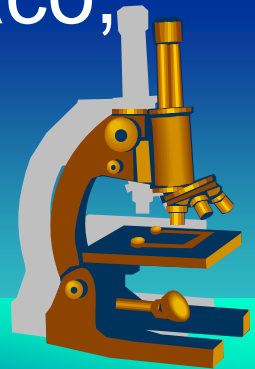
SISTEMA IMMUNITARIO

- Mancanza di antigeni cellulari ritenuti estranei
- Debole risposta immunitaria (difetto quantitativo)
- Fattori bloccanti sierici prodotti dal tumore
- Tumori spontanei sono privi di antigeni



VIRUS

- HPV (16,18,31,33,45,53)
- HSV
- CMV
- EBV (linfomi, tumori testa-collo, stomaco, etc.)



TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA

fattori ambientali



danno DNA

sist. Immunitario



Cellula



Lesione precancerosa

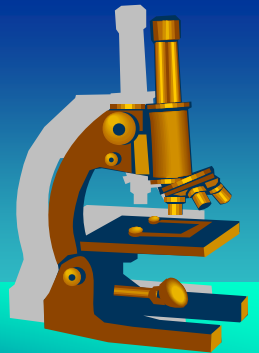


cellule neoplastica

Terapia efficace del cancro

- ATTIVARE O RISVEGLIARE PROCESSI DI DIFESA DELL'ORGANISMO

- TOGLIERE O RIDURRE IL PIU' POSSIBILE IL NUMERO DI CELLULE NEOPLASTICHE



IPERTERMIA

- Terapia locoregionale
- Calore stimola : apoptosi, inibizione angiogenesi (PAI-ONE), citochine, linfociti TH 1, macrofagi, TNF-alfa.
- Uso con chemio e/o radioterapia
- Preoperatoria
- Maggior permeabilità cellulare

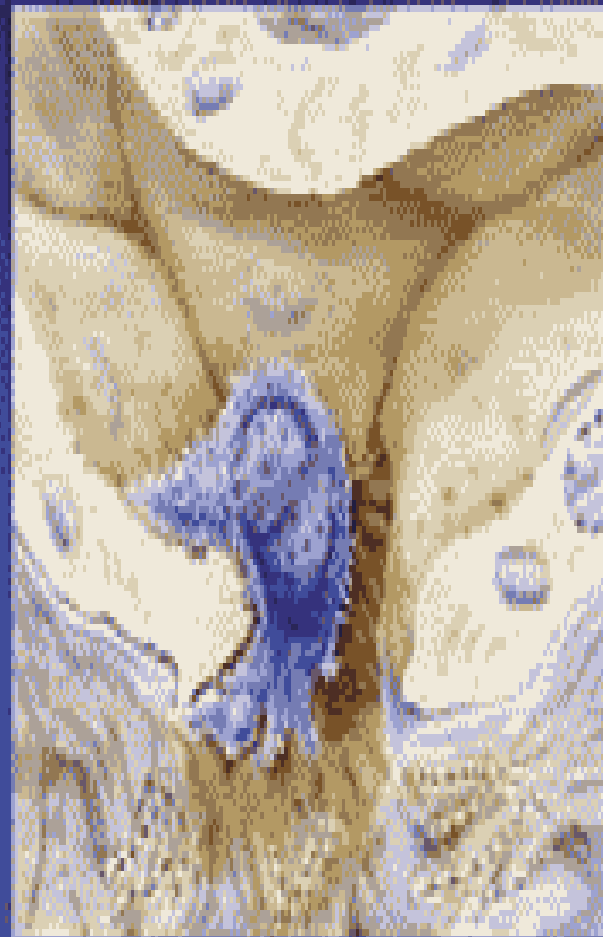


Effects of Hyperthermia

Effects of hyperthermia are *pleiotropic* and are dependent on

- Temperature
- Time to heat exposure
- pH & p_aO_2
- Combination with antineoplastic agents or radiation
- Non-thermal effects

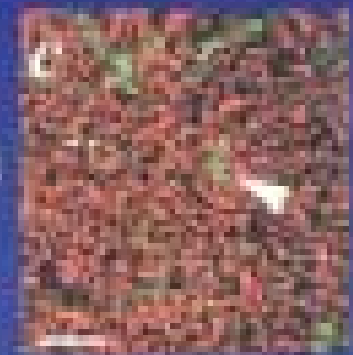
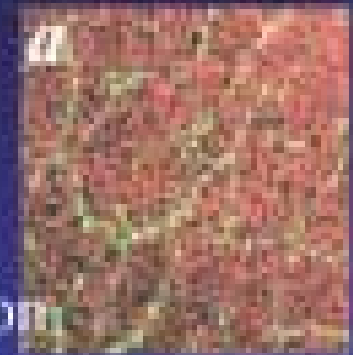
Immunologic Effects of Moderate Heat



- Activation of NK-Cells
- Emigration (CAM-1)
- Migration
- Chemotaxis
- Cytokines (IL-1, 2, 6, TNF- α)
- HSPs (Chaperone)

Effects of moderate Hyperthermia II

- Changes in Vascularisation
 - *antiangiogenic effects in tumour tissue*
 - *Vasodilatation in normal tissue*
- Changes in Blood Viscosity
- Induction of Apoptoses & Tumor Suppression
- Alteration of Signal Transduction Pathways
- Increasing Metabolism
- Sensitizing to Chemical Agents & Radiation
- Immunological Effects



➤ Inhibition of Tumor Growth

PATOLOGIE NEOPLASTICHE TRATTABILI CON IPERTERMIA

TUMORI SUPERFICIALI

Melanomi
Epiteliomi
Sarcomi parti molli
Metastasi cutanee
Tumori ossei
superficiali
Tumori tessuti
connettivali
Pacchetti linfonodali
Recidive superficiali

TUMORI PROFONDI

Polmone
Pleura
Pancreas
Pelvi
Fegato
Ossa profonde
Colon
Reni
Stomaco
Vescica
Cervello
Lingua faringe
Testa-Collo
Laringe
Prostata
Massillo facciale
Mandibola
Guance
Organi genitali
femminili
Organi genitali
maschili
Arti

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO IPERTERMICO

TUMORI OPERABILI BORDER-LINE
(neoadiuvante)

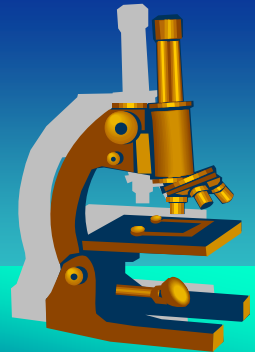
TUMORI INOPERABILI
(neoadiuvante per citoriduzione)
(adiuvante: a microonde a radiofrequenza
perfusionale interstiziale intraoperatoria)

**TUMORI INSENSIBILI
ALLA CHEMIOTERAPIA**

**TUMORI NON TRATTABILI
CON CHEMIO E/O RADIOTERAPIA**
(per intolleranza, rifiuto, raggiungimento
dosaggi massimi, infezioni croniche
intercorrenti)

ANTIMETABOLITI (CHEMIOTERAPICI): sostanze sintetizzate in laboratorio

- Derivati da estratti di pianta (Taxani, Vinorelbina, Camptotecine)
- Derivati da batteri (streptozotocina)
- Antibiotici (antracicline e non)
- Sostanze da gas tossico (Ciclofosfamide)
- Composti del platino
- Analoghi delle purine/pirimidine



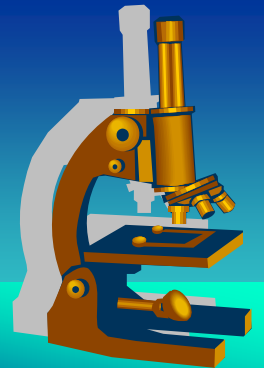
DR. NIEPER

- ONCOLOGO
- PRESIDENTE “SOCIETA’ TEDESCA DI ONCOLOGIA MEDICA”
- PRIMARIO MEDICINA INTERNA
PARACELSUS KLINIK - HANNOVER



DR. NIEPER

- MALATTIE CARDIO-VASCOLARI
- **TUMORI**
- SCLEROSI MULTIPLA

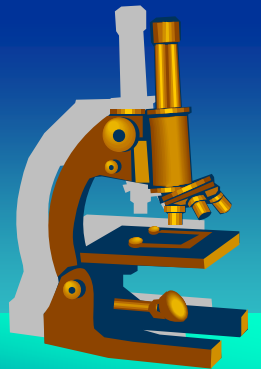


MEDICINA ORTOMOLECOLARE

- SOSTANZE NATURALI E NON TOSSICHE CHE LAVORANO PER BILANCIARE LA CHIMICA DEL CORPO, CON MINOR STRESS PER IL PAZIENTE E PER IL PROPRIO SISTEMA IMMUNITARIO
- SOSTANZE NATURALI CHE RICHIEDONO MESI O ANCHE ANNI PER ARRESTARE O INVERTIRE IL PROCESSO MORBOSI IN ASSENZA DI EFFETTI TOSSICI E COSTOSI DEGLI AGENTI CLASSICI

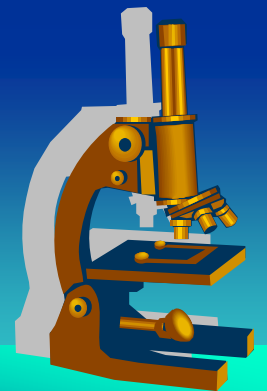
Sostanze generiparatrici

- Farmaci o sostanze di origine naturale capaci di interferire con il nostro sistema genetico



Sostanze gene-riparatrici

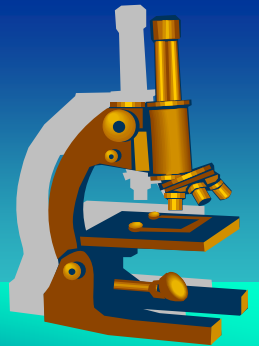
- Acetaldeide
- Benzaldeide
- Diidrovaltrate
- Estratti di pianta carnivora
- Iridodiali
- Oncostatine, plombagine
- Squalene
- Timosterone



Aldeyds

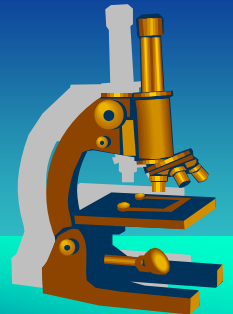
Acetaldeid, Benzaldheid, Iridodiali

- Composti donatori di mono o di-aldeidi
- Redifferenziazione genetica
- Arresto crescita tumorale
- Alcune necessitano di attivazione magnetica



Squalene

- Triterpenoide (olio estratto da squalo)
- Ripristino ordine elettrostatico cellulare
- Attivazione secrezione steroidi di sorveglianza
- Riconoscimento cellule neoplastiche
- Attività anti-angiogenetica
- Attivazione resistenza antivirale
- Attività a lungo termine

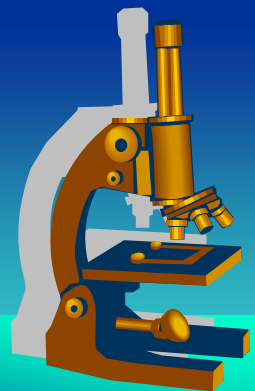


Timosterone

- Steroide labile, proviene dalla Timosterina
- Prodotto da linfociti attivati (NK)
- Entra nelle cellule tumorali e blocca l'attività replicativa
- Riparare o inattivare geni deteriorati e informazioni inadeguate
- Blocca nutrimento cellulare da lipidi
- Fattori timici lo attivano (timosina)
- Squalene, Vit. C, Vit. D2, prednisone

Beta-carotene

- Antiossidante, riduzione radicali liberi
- Attivazione della gh. Timica
- Agente bloccante muco
- Attivazione linfocitaria T Helper
- Blocco T suppressor



DHEA

- Steroide prodotto dalla gh. surrenalica
- Alta concentrazione nel sangue e nei globuli rossi
- Inibisce G6PDH
- Previene cancerizzazione da virus oncogeni
- Antiossidante, riduce radicali liberi
- Inibizione ag. cancerogeni: tabacco, UV, radiazioni, metalli pesanti, alcool, grassi
- Squalene, Vit. C, ascorbati
- Presente nelle personalità forti

AMIGDALINA

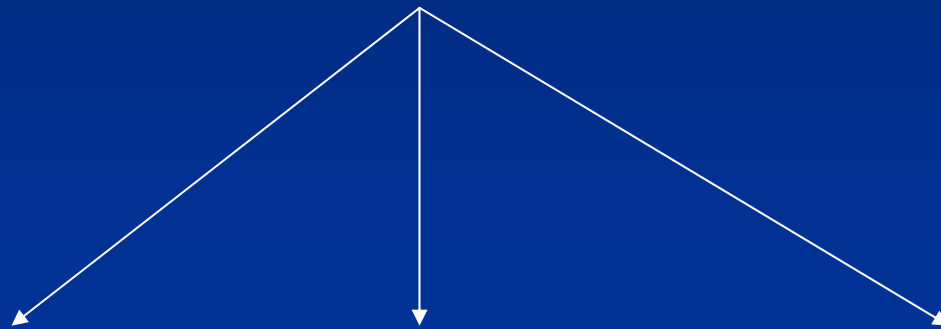
- TRIBU' HUNZA ED ESCHIMESI BASSA INCIDENZA DI NEOPLASIE
- ALTE QUANTITA' DI NITRIOSIDI NATURALI (SOSTANZE CONTENENTI CIANIDI TROVATI IN NATURA NEI SEMI DI ALBICOCCA, NOCCIOLINE, MANDORLA MIGLIO, FORAGGI ETC.)



AMIGDALINA

RODANASI

ENZIMI IN ALTA CONCENTRAZIONE NELLE CELLULE NEOPLASTICHE



AC. CIANIDRICO- BENZALDEIDI- ZUCCHERI

LAETRILE “levo-mandelonitrile”

- Vit. B 17
- Amigdalina
- L-glucosio mandelonitrile

Molecola di glucosio legata con ac.
cianidrico (HCN) e benzaldeide

SOLO

nelle cellule neoplastiche dove è presente

Rodanasi → liberazione HCN e
Benzaldeide

PER RIDURRE L'INCIDENZA DEI TUMORI

- RIDUZIONE DELL'ESPOSIZIONE AI CANGEROGENI (**prevenzione primaria**)
- RICONOSCERE DANNI GENETICI E LESIONI PRECANCEROSE (**prevenzione secondaria**)



FATTORI DI RISCHIO

- Sostanze con comprovata azione da cancerogeno
2/3 sono fattori ambientali: Dieta alimentare, fattori Chimici, Fisici a cui siamo esposti
- **Fattori genetici** soprattutto nelle neoplasie pediatriche
- **Età**



Alimenti “dannosi”

- Carni
- Salumi
- Latticini e formaggi freschi
- Crostacei
- Ferro, Vit. B12
- Sodio



Prevenzione delle neoplasie

- **PREVENZIONE PRIMARIA**
- FATTORI GENERALI PER RIDURRE L'INCIDENZA DELLA NEOPLASIA

- **PREVENZIONE SECONDARIA**
- DIAGNOSI PRECOCE
- CHEMIOPREVENZIONE/PREVENZIONE DELLE RICADUTE



PREVENZIONE PRIMARIA

- Prevenzione generale della popolazione
- Familiarità genetica specifica:
 - Poliposi familiare
 - Tumore della mammella
 - Etc.



PREVENZIONE PRIMARIA

- FUMO
- DIETA povera di grassi saturi animali
- RIDUZIONE DELLE CALORIE TOTALI
- ALCOOL
- ESPOSIZIONE A FATTORI AMBIENTALI
lavorativi o ambienti malsani



Prevenzione primaria: Prevenzione generale della popolazione

Esercizio sportivo:

camminare, bicicletta, escursioni, aerobica, nuotare etc.

Riduzione stress:

Yoga, meditazione, leggere, ridere, sesso

Abitudini:

Non fumare, no alcool



PREVENZIONE SECONDARIA

- DIAGNOSI PRECOCE riduzione mortalità
- SCREENING :
 - Pap-test
 - Mammella (Eco e Mammografia)
 - Prostata (es. sangue e Eco)
 - Cavo orale (es. saliva e visita)
 - Colon (sangue occ.e colonscopia)

NEOPLASIA DELLA MAMMELLA

- E' IL PIU' COMUNE TUMORE MALIGNO
- E' LA PRIMA CAUSA DI DECESSI PER NEOPLASIA NELLE DONNE
- IN ITALIA 1 DONNA SU 15 SI AMMALERA' NEL CORSO DELLA VITA



TUMORE AL SENO NEL MONDO

- DANIMARCA 29.2 X 100.000
- USA 21.2 X 100.000
- ITALIA 20.6 X 100.000
- GIAPPONE 7.7 X 100.000
- CINA 4.5 X 100.000

DANIMARCA è 6.5 volte più frequente della **CINA**

USA è 3 volte più frequente del **GIAPPONE**



TUMORE PROSTATA NEL MONDO

- AFRO-AMERICANI **55.1** X 100.000
- TRINIDAD-TOBAGO 32.3 X 100.000
- SVEZIA 27.3 X 100.000
- USA 17.9 X 100.000
- ITALIA **11.8** X 100.000
- GIAPPONE 5.5 X 100.000
- CINA **1.0** X 100.000

Negli AFRO-AMERICANI è 50 volte più frequente della
CINA



Causa di alto rischio di tumore prostatico

- “Aumento del rischio di tumore prostatico era visto associato con alta introduzione di grassi saturi....livelli ormonali determinati geneticamente e dieta durante l'adolescenza possono dare una differenza di incidenza fra i gruppi etnici studiati”
 - US National Cancer Institute (1998)



Prevenzione secondaria: Che cosa è la **CHEMIOPREVENZIONE**

- Uso di agenti chimici, farmaci, alimenti e supplementi per prevenire le malattie. Anche chiamato chemioprolifassi
- E' prudente parlare di “riduzione di rischio” piuttosto che “prevenzione” a riguardo della neoplasia.
- Protezione è data dalle sostanze che riducono il rischio

TRIALS CHEMIOPREVENZIONE

- SELENIO
- CELECOXIB
- Isoretinoidi, Vit. E
- CURCUMINA
- LICOPENI
- AC. FOLICO
- INOSITOLO
- Vit.E, Selenio, Soia
- Prostata
- Seno-testa collo-cute
- Polmone
- Colon
- Prostata
- Colon
- Polmone
- Prostata



N.Acetil cisteina e CANCRO

- Mantovani et. All. : Ripristino di difetti funzionali in cellule di pz. neoplastici con N.A.C. ed Ac.alfa lipoico. **Int. J Cancer 2000**
- Morini et all.: Ruolo di N.acetil cisteina nella prevenzione di invasione tumorale ed angiogenesi. **Int. J Biol. Markers 1999**



Tocoferoli (Vit.E) e CANCRO

- Yu et al: Induzione di apoptosi in cellule di cancro mammario. **Nutr Cancer 1999**
- Nasaretnam et al: Tocotrienoli inibiscono crescita in cellule di cancro mammario indipendenti da stato recettoriale. **Lipidi 1998**
- Kuroda et al: Antimutageno, anticancerogeno attività di polifenoli. **Mutat Res 1999**
- Zhao et al: Attività anti-promozione tumore in cute di cavia con polifenoli. **Carcinogenesis 1999**



Beta-carotene e CANCRO


- Stahelin et al: beta-carotene and cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1991
- Lavecchia et al: Rischi di cancro coloretale in Italia. *Int J Cancer* 1996
- Pappalardo et al: Plasma e livelli tissutali di carotenoidi con beta-carotene. *Eur J Clin Nutr* 1997
- Garewal et al: Beta-carotene produce remissione in paz. Leucoplasici. *Arch Otol Head Neck Surg* 1999
- Prabhala et al: Influenza di beta-carotene sul sist. immunitario *Ann N Y Acad Sci* 1993



IP-6 Inositolo esafosfato e CANCRO

- Saied et al: Up regolazione di p53 e Waf1 da IP 6 in cellule del carcinoma coloretale
Anticancer Res 1998
- Shamsuddin et al: IP6: nuovo agente anticancro. **Life Sciences 1997**
- Baten et al: IP6 induce aumento di attività cellule NK con soppressione tumorale.
Carcinogenesi 1989
- Singh et al: cancro prostata ed IP6: meccanismo ed efficacia. **Antic. Res 2005**

Lactoferrina e CANCRO

- Phase 1 trial of oral lactoferrin alfa in refractory solid tumors: **Invest. New Drugs 2006**
 - Bovin lactoferrina inhibits VEGF of endothelial cells. **Am J Pathol. 2006**
 - Oral lactoferrin results in Tcell-dependent tumor inhibition of head and neck squamous cancer. **Clin Cancer Res 2007**
 - Augment of IFN-gamma, CD8+ Tcell and NK in lactoferrin induced inhibition of neu+tumors. **Cancer Res 2007**
 - Iron-saturated lactoferrin is a potent natural adjuvant for augmenting cancer chemotherapy. **Immunol Cell Biol 2008**
- 

Vit. C ed agenti convenzionali

AGENTE	% Rid. Crescita
• Vit. C	- 5.0%
• 5-FU	38.0%
• 5- FU+Vit. C	95.5%
• X ray	72.0%
• X ray+Vit. C	98.2%
• Bleomicyn	73.0%
• Bleomicyn+Vit. C	92.0%



Strumenti di difesa

- Zinco, Magnesio, Selenio, Litio-orotato
- Dhea, Timosterone
- Vaccini
- Beta-carotene, Vit. D2, Vit. C
- Taurina
- Squalene
- Ginseng
- Prednisone



AGENTI PROTETTIVI

- ANTIOSSIDANTI
 - BETA-CAROTENE
 - ALFA-TOCOFEROLI
 - N. ACETIL CISTEINA

- ANTI-INFIAMMATORI (BLOCCO DI COX-2)
 - NIMESULIDE
 - PIROXICAN



AGENTI PROTETTIVI

- VIT. **A** - DIFFERENZIAMENTO CELLULARE
 - STIMOLO SIST. IMMUNITARIO
 - INIBIZIONE TRASFORMAZIONE CELL.
 - INIBIZIONE PROMOZIONE NEOPL.
 - INDUZIONE APOPTOSI (MORTE CELL)

- VIT. **E** - DIFFERENZIAMENTO CELLULARE
 - INIBIZIONE CRESCITA TUMORALE
 - ATTIVITA' ANTIMUTAGENA
 - INDUZIONE APOPTOSI (MORTE CELL)

AGENTI PROTETTIVI

- BETA CAROTENE – DIFFERENZ. CELLULA SQUAM.
 - REMISSIONE DI LES.PRENEOP
 - STIMOLO SIST. IMMUNITARIO
- INOSITOLO
 - REG. P53 E WAF1
 - ATTIVITA' CELL. NK
- N.A.CISTEINA
 - RIPRISTINO DI P53
 - RIDUZIONE ANGIOGENESI



Blocco della replicazione cellulare

- Ac. Ascorbico (vit. C) e N. acetilcisteina
- Retinoidi
- Omega-3 (olio di pesce)
- Selenio
- Benzaldeide (mandorle)
- Crusca di frumento, fichi, erbe (glicirizzina, thè verde etc.)



VITAMINE E MINERALI

- **PREVENZIONE DNA E DANNO CELLULARE:**
- Vit. E, Vit. A, Beta-Carotene, Selenio, Zinco, Manganese

- **NEUTRALIZZAZIONE CARCINOGENI:**
- Vit. C, Vit. E

- **FORTIFICAZIONE SISTEMA IMMUNITARIO:**
- Vit.C, Vit.E, Vit.A, Beta-Carotene, Selenio, Zinco, Manganese



PREVENZIONE SECONDARIA

- **Uso di cibi ricchi di elementi protettivi**
- BETA-CAROTENE (verdure colorate)
- VIT. C; VIT.E; VIT. A (frutta fresca e secca)
- CO-Enzima Q10, OMEGA-3 (pesce, soia)
- N.A.C. (Fluimucil, frutta fresca)
- INOSITOLO (legumi, soia)
- MINERALI (frutta secca, pesce, soia)

Aumento della risposta immunitaria

- Vischio (ISCADOR)
- Estratti di gh. Timica
- BCG
- Funghi Shitake
- Misture di erbe



ANTIOSSIDANTI E PREVENZIONE TUMORE

- SOIA
- VIT. E
- SELENIO
- OLIO DI OLIVA
- FRUTTA E VERDURA
- BROCCOLI -sulfurafane-
- VINO ROSSO -resveratrolo-
- LICOPENI



ANTIOSSIDANTI E PREVENZIONE TUMORE

- **Nutrienti:** Selenio, Cisteina, Zinco, Vit. A,D,E, Beta-Carotene

Dieta: Soia, germe di grano, aglio, olio oliva, pesce, erbe, curcumino.



Prevenzione generale della popolazione

- Dieta:
 - a. **aumento** uso di verdure, frumento, germogli, frutta, pesce, noccioline, erbe e aromi, acqua
 - b. **diminuzione** uso di zucchero, grassi, farina bianca, carne rossa, nitrati e additivi.
- Supplementi:

Antiossidanti: beta caroteni, Vit. C, E, cisteina,
Minerali: Selenio, Zinco, Magnesio, Cromo



Valori ematologici

- Azotemia
- Colinesterasi
- DHEA-S
- Enzimi epatici
- LDH, Colesterolo, Trigliceridi
- Complemento C3
- Tipizzazione Linfocitaria (T4,T8,NK, etc)
- HSV,CMV;EBV (IgG)
- Ferritina, Zinco, Rame

Cases 1998-2003

540 patients

only cancer

164

(30%)

one/more mts

376

(70%)

The study valued time to progression (8-12-24 months) and wellness to

complementary therapy (Nieper's therapy)

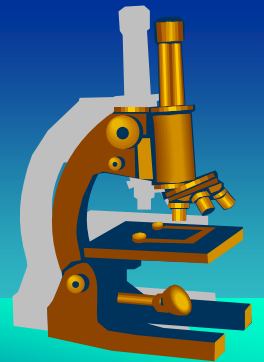
Casistica 1998-2003

164 patients

(no mts at the beginning study)

treated with complementary therapy with or
without chemotherapy

All patients are alive



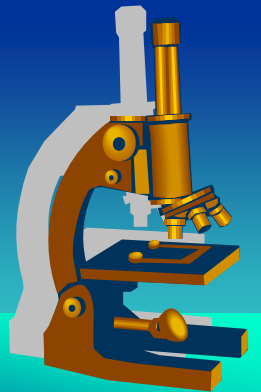
Casistica 1998-2003

376 patients

(with more mts at beginning study)

8-12(month)	13-24 (month)	> 25 (month)
79 (15%)	154 (45%)	143 (36%)

55 (**15%**) are today alive



Caso 1

- Pz maschio di 28 anni
- Dolore testicolare: ecografia: neopl.
- Istologia: Carcinoma Embrionale. No terap
- Dopo 4 mesi: meta polmonare e lfn. perigastrici
- Non chemio
- Terapia Nieper: dopo 1 anno scomparsa mts.

Caso 2

- Pz. femmina aa 50
- Neopl. Utero: int. Chirurgico. Non chemio
- Dopo 2 aa: neopl. colon. T3,N0-G2. Chemioterapia sosp. Per effetti coll.
- Terapia Nieper.
- Viva a 10 aa senza meta



Caso 3

- Pz. femmina 52 aa
- Neopl. Ovaio. Int. Chir: stadio III con lfn residui
- Chemioterapia. Aumento LFN: int. Chir.
- Terapia Nieper
- Viva a 4 aa senza malattia



Conclusioni

- Terapia integrata per neoplasie
- Terapia supporto per protezione
- Terapia prevenzione in pz. a rischio
- Alimentazione regolare, attività fisica



Conclusion

- Complementary Therapy increase compliance with reduction side effects
- Complementary therapy is good for prevention and protection for release
- Complementary therapy increase life





GRAZIE PUGLIA

