

## Chemioterapia: le statistiche ufficiali di guarigione e di sopravvivenza

Dottor Giuseppe Nacci - Trieste, 3 giugno 2009

[www.disinformazione.it](http://www.disinformazione.it)

Qualsiasi forma di Chemioterapia causa un grave danno alle condizioni fisiche di coloro che si espongono all'azione di questi "farmaci cito-tossici" che entrano nel circolo sanguigno tramite iniezione e/o fleboclisi endovenosa (oppure per assorbimento indiretto dallo stomaco o dalla mucosa intestinale).

Questo tipo di trattamento è quindi diverso dalla Chirurgia o dalla Radioterapia, che concentrano invece i loro effetti su punti o aree specifici del corpo umano (terapie "mirate").

Negli ospedali si fa ricorso alla Chemioterapia quando c'è la possibilità che le cellule tumorali possano essere presenti in altre zone dell'organismo oltre alla sede del tumore primario. Ma raramente la Chemioterapia garantisce un periodo di sopravvivenza di almeno 5 anni, indicato impropriamente come "periodo di cura".

La Chemioterapia, in genere, arresta temporaneamente l'anomala crescita cellulare, oppure può alleviare il dolore per qualche tempo, o allungare di poco il tempo di sopravvivenza.

Ciò vale anche nel caso di Chemioterapia a basso dosaggio somministrata per bocca: la somministrazione orale di queste pastiglie ha delle gravissime conseguenze, poiché il sistema immunitario a livello gastro-intestinale è il più sviluppato di tutti, dato il carico antigenico a cui l'organismo viene esposto: la superficie cutanea è infatti soltanto di 2 metri quadrati, la superficie polmonare è di 80 metri quadrati, mentre la superficie gastro-intestinale raggiunge i 300 metri quadrati. Il sistema immunitario gastro-intestinale, essendo estremamente sviluppato, giustifica l'azione di molte vitamine date per via orale allo scopo d'indurre una immuno-stimolazione specifica o aspecifica verso particolari antigeni naturali presenti in alcune specie di piante (vedi cap.9), ma spiega anche la sua estrema vulnerabilità alla stessa chemioterapia, poiché questa conduce ad una graduale alterazione dei tessuti della mucosa intestinale (soprattutto del colon) a causa della morte dei linfociti presenti nei linfonodi mesenterici, nelle Placche di Peyer, nella Lamina propria. Questa alterazione determina non solo la graduale alterazione della funzionalità del tessuto linfatico presente sulla mucosa intestinale, ma anche il graduale blocco delle strutture linfo-immunitarie poste a distanza, con loro successivo esaurimento funzionale.

Raramente si può parlare di "remissione": ad esempio, nel 1986, sul *British Medical Journal*, Kearsley prendeva in considerazione il cancro in fase avanzato del polmone, dell'intestino, della mammella, della prostata, della testa e del collo, della vescica, quello endometriale e infine quello pancreatico, dimostrando già allora il sostanziale fallimento di questo approccio terapeutico, essendo la Chemioterapia curativa solo nel 6% dei casi su oltre 785.000 casi studiati, e nel 13% di tutti i casi di cancro (356.250) considerati "curabili [Kearsley J.H.: *Cytotoxic chemotherapy for common adult malignancies: "the emperor's new clothes" revisited*, British Medical Journal, Vol. 293, 1986, pp.: 871-876 **ALLEGATO 1**].

Esistono circa 60-70 farmaci citotossici in commercio in tutto il mondo.

Alcuni di questi causano meno problemi di altri come: insonnia, spossatezza, diarrea, alopecia, stomatite, leucopenia, piastrinopenia, anemia, nausea, vomito...

Questi sono gli effetti collaterali immediati e conosciuti perché visibilmente riscontrabili.

Ciò di cui raramente si parla sono gli effetti più gravi e più duraturi, le cui conseguenze deteriorano profondamente la vita del paziente e il decorso stesso della sua malattia, rendendo inutili persino le terapie basate sull'immuno-stimolazione dei linfociti *Natural Killer*, sull'attività apoptotica e detossificante di estratti di piante mediche.

Questi danni profondi e irreversibili, di cui raramente si discute, sono i seguenti:

- 1) grave riduzione, stabile e duratura, del numero di particolari tipi e sottotipi di globuli bianchi, indispensabili alla risposta immunitaria *specific*a contro il tumore.
- 2) mutazioni cellulari di tipo somatico, con comparsa di altri tumori secondari e/o metastasi
- 3) mutazioni cellulari di tipo germinale (testicoli oppure ovaie), con comparsa di sterilità, aborti o di bimbi malformati in quei casi di genitore sopravvissuto alla Chemioterapia e al Cancro.
- 4) accelerazione della crescita del tumore, anziché una sua riduzione, con comparsa di resistenza crociata del tumore ad altri veleni (pompa glicoproteica di membrana).

La Chemioterapia è quindi controindicata in maniera assoluta in qualsiasi forma di associazione alla Immuno-Terapia.

La Chemioterapia è infatti gravemente depletoria soprattutto nei confronti dei linfociti, di cui è stata riconosciuta la buona capacità di identificazione e di distruzione di masse tumorali mediante Immunoterapia specifica anti-neoplastica.

Si può infatti affermare che *saranno solo e soltanto le difese immunitarie del paziente stesso a risolvere la patologia neoplastica, portandolo così ad una completa guarigione dal Cancro.*

La Chirurgia e la Radioterapia devono essere considerate soltanto come tecniche o metodiche d'appoggio capaci di eliminare una certa quota della massa tumorale primitiva e delle sue metastasi, fermo restando che *nessuna di queste due componenti deve essere considerata causa di guarigione finale del paziente dal tumore*: l'eventuale ed effettiva guarigione del paziente dal proprio tumore dipenderà solo e soltanto dalla capacità delle difese immunitarie (Immunoterapia) di riconoscere e distruggere in maniera selettiva e radicale il tumore stesso.

L'Immunoterapia nega pertanto alla Chemioterapia qualsiasi valenza curativa e di *guarigione* nei confronti del tumore.

Da circa dieci anni si sta assistendo però alla commistione di Immunoterapia associata con Chemioterapia: nella fattispecie, impiegando Anticorpi Monoclonali prodotti per ingegneria genetica dalle Multinazionali Chemio-farmaceutiche in associazione con Chemioterapia...con risultati superiori alla semplice Chemioterapia (Sobrero A.: *Efficacy and safety of Bevacizumab in combination with irinotecan and infusional 5-Fluorouracil treatment for patients with metastatic colorectal cancer*, Journal of Clinical Oncology, 2006, ASCO Annual Meeting Supplement, pp: 3544 ; Axel Grothey: *Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study*, Journal of Clinical Oncology, vol. 26, No.33, 2008, pp.: 5326-5334; Fairouz Kabbinavar : *Addition of Bevacizumab to bolus Fluorouracil and Leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial*, Journal of Clinical Oncology, vol. 23, No. 16, 2005, pp: 3697-3705 ). Ma va ribadito che Anticorpi Monoclonali usati da soli in tumori diffusi, senza Chemioterapia, ottengono in genere risultati superiori. Ad esempio, nel 1999 venne addirittura dimostrato che Anticorpi Monoclonali (anti HM1.24), usati senza Chemioterapia, in animali affetti da Mieloma Multiplo, determinavano l'attivazione di una efficace risposta immunitaria globale contro il Mieloma Multiplo stesso (Maasaki, Blood, vol.93, No.11, June 1, 1999, pp. 3922-3930), e capaci di indurre, in animale, risposta immunitaria cito-tossica mediata da linfociti, con regressione completa di malattia, anche se presa in stato avanzato. Gli Anticorpi Monoclonali (MoAbs) hanno però il limite, non superabile in alcun modo, della loro scarsa capacità di penetrazione nella massa tumorale a causa dell'elevata Pressione di Fluido Interstiziale del tumore (vedi: *Gli Anticorpi Monoclonali nella terapia anti-cancro*

## **ALLEGATO 2**

La Cascata Immunitaria, indotta contro il tumore, avviata attraverso l'utilizzo dei Globuli Bianchi (Natural Killer) si è dimostrata di più riconosciuta sicurezza, con l'estrazione dei Linfociti dal tumore, loro coltivazione in ambiente sterile, e quindi loro successiva reinoculazione endovenosa nel paziente.

A scopo di esempio si riportano gli ottimi risultati (Remissione Totale o Parziale) ottenuti nel 24% dall'italiano F. Pizza su circa 120 pazienti fra il 1986 e il 2001 (Pizza Giancarlo: *Immunotherapy of metastatic kidney cancer*, Int. J. Cancer, 94, pp.109-120, 2001 **ALLEGATO 3**).

Si può pertanto affermare che è stato già dimostrato in letteratura medica il fallimento sostanziale della Chemioterapia per quasi tutte le forme tumorali: la Chemioterapia riduce la massa tumorale, sia pure al gravissimo prezzo di arrecare danni estesi a tutti gli organi e ai tessuti del paziente, determinando:

- 1) insufficienza midollare (con la conseguenza di infezioni e di caduta di difesa immunitaria contro il tumore stesso),
- 2) insufficienza epatica e renale,
- 3) possibile evoluzione in fibrosi polmonare con insufficienza respiratoria,
- 4) danni cardiaci e ai vasi ematici,
- 5) leucemie e cancri secondari in percentuale variabile.

In ogni caso, la ripresa neoplastica avviene quasi sempre, spesso caratterizzata da resistenza crociata delle cellule tumorali ad altri farmaci chemio-terapici, in cicli di Chemioterapia successiva di seconda o terza linea, fino ad essere definita alla fine, in termini del tutto inappropriati, "Chemioterapia di *salvataggio*": in realtà una Chemioterapia finale e distruttiva, eseguita con farmaci chemioterapici di vario tipo, che non riescono mai a *salvare* il paziente, né tanto meno a condurlo a guarigione effettiva..."

Nel 1975, il prof. Hardin Jones, dell'Università della California, dimostra per la prima volta, in uno studio su ampia scala durato 23 anni, che per gli ammalati di Cancro che si sono rifiutati di sottoporsi a Chirurgia, Radioterapia, e Chemioterapia, (comunque con alimentazione libera, senza diete particolari), la sopravvivenza media è di 3-4 volte più alta, rispetto a quelli che si sono sottoposti a trattamenti medici

standard come Chirurgia, Radioterapia e Chemioterapia [Walter Last, "The Ecologist, vol. 28, No. 2, marzo/aprile 1998].

Tale constatazione è stata confermata, da allora, più volte nella letteratura medica, ad esempio per cancro della mammella dove la sopravvivenza media è di 12 anni e mezzo [*The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment*, Cancer 2004; 100(9), pp.:1807-1813, [http://www.mednat.org/cancro/MORGAN\\_%20cancer\\_no\\_chemio.pdf](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN_%20cancer_no_chemio.pdf) ], mentre quelli che si sono sottoposti a trattamenti medici standard (Chirurgia, Radioterapia e Chemioterapia), sono morti in media entro 3 anni.

Ancora, nel 1990, il prof. Ulrich Abel, dell'Università di Heidelberg affermava: "...sebbene i farmaci chemioterapici portino ad una "risposta", cioè ad una diminuzione di massa del tumore, questa riduzione non produce un prolungamento della sopravvivenza del paziente; anzi, il cancro ritorna più aggressivo di prima, poiché la Chemio favorisce la crescita di ceppi tumorali resistenti. Inoltre la Chemio danneggia gravemente le difese dell'organismo, tra cui il sistema immunitario, spesso i reni e il fegato...". Secondo i dati presentati dal dott. Abel, i pazienti trattati con Chemioterapia hanno risultati significativamente minori, in termini di sopravvivenza, rispetto a pazienti trattati con la medicina convenzionale, raggruppati e confrontati per tipo e stadio di tumore.

Abel afferma: "...Un'analisi bilanciata e imparziale della letteratura medica mostra un indice di successi terapeutici quasi nullo nei trattamenti impiegati convenzionalmente per la cura delle forme avanzate dei tumori solidi"...[*Chemotherapy of advanced epithelial cancer: a critical survey*. HippokratesVerlag, Stuttgart, 1990; *Healing Journal*, No.1-2, Vol.7, 1990]; [U. Abel, *Lancet*, 10 agosto 1991]. [www.macrolibrarsi.it/libro.php?lid=3231](http://www.macrolibrarsi.it/libro.php?lid=3231)

Nel 1991, l'oncologo Albert Braverman scrive: "...nessun tipo di tumore solido che era considerato incurabile nel 1975 è curabile oggi. Molti oncologi raccomandano la Chemioterapia per praticamente qualsiasi forma di tumore, con aspettative che il sistematico fallimento non scoraggia..." [A. Braverman: *Medical Oncology in the 90s*, *Lancet*, 1991, vol. 337, pp. 901].

Nel 1996, così scriveva Edward G. Griffin su "*World Without Cancer*, dell'*American Media Publication*: "...i nostri protocolli chemio più efficaci sono in realtà gravidi di rischi, di effetti collaterali e di problemi. Dopo che tutti i pazienti che abbiamo curato ne hanno pagato le conseguenze, solo un'esigua percentuale di essi viene ricompensata da un effimero periodo di regressione tumorale, generalmente parziale...".

### **Quando la Chemioterapia è utile.**

La Chemioterapia è utile soltanto nel 2% (due per cento) dei casi secondo una rassegna di 1.500 pubblicazioni scientifiche effettuate dal prof. Jones dell'Università della California.

Molto più ottimista l'Istituto Gerson, che giunge a stimare una percentuale di successo (sopravvissuti a cinque anni dalla diagnosi) addirittura del 15%, con un fallimento sostanziale però dell'85% dei casi, fallimento che sale al 93% nel caso dei tumori dell'intestino, al 97% nel caso di tumore al fegato, al 99% di fallimento se tumore al pancreas ([www.gerson.org](http://www.gerson.org)).

Ma secondo un recentissimo studio australiano pubblicato nel 2004 [Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, *Clinical Oncol.*, 2004, 16, pp.: 549-560], che ha analizzato tutti gli studi clinici condotti in Australia e in America (USA), per ben 14 anni, cioè dal gennaio 1990 al gennaio 2004, è risultato invece che la Chemioterapia è efficace solo nel 2% dei casi. Questi risultati, usciti dallo spoglio di un campione immenso e più che rappresentativo di circa 227.800 casi di tumore, sono a dir poco catastrofici. [www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF)

### **Validità dubbia delle statistiche ufficiali**

Le statistiche ufficiali di riuscita del successo terapeutico delle terapie standard attuali non hanno alcun fondamento :

Moss R.: "*Questioning chemotherapy: a critique of the use of toxic drugs in the treatment of cancer*", Equinox press, 1995, ISBN 188192525x

Anderson J.R.: *Analysis and interpretation of the comparison of survival by treatment outcome variable in cancer clinical trials*, in: *Cancer Treatment Rep.*, vol. 69, pp.: 1139-1144, 1985

Becker N.: *Time trends in cancer mortality in the Federal Republic of Germany: progress against cancer?*, in : *Int. J. Cancer*, vol. 43, pp.: 245-249, 1989

Berlin J.A.: *An assessment of publication bias using a sample of published clinical trials*, in: *J.AM.Statistic Assoc.*, vol. 84, pp.: 381-392, 1989

Cohen M.H.: *Prognostic factors may account for the increase survival of advanced ovarian cancer patients receiving high dose intensity chemotherapy*, Abstract No. 614, in: *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* Vol. 9, pag. 158, 1990

J.E.: *Interpreting cancer survival rates*, in : *Science*, vol. 195, pp.: 847-851, 1977

Hankey B.F.: *Black/white differences in bladder cancer patient survival*, in: J. Chron Dis., vol. 40, pp.: 65-73  
Hughes M.D.: *Stopping rules and estimation problems in clinical trials*, in : Statist. In Med., vol. 7, pp.: 1231-1242.

Nel 1985, il prof. John Cairns dell'università di Havard pubblica una critica devastante su Scientific American: "...a parte rari tipi di leucemia, non è possibile rilevare alcun significativo cambiamento dell'incidenza di morti per cancro a seguito dell'uso su ampia scala della Chemioterapia. Non ci sono evidenze scientifiche che la Chemioterapia possa curare i vari tipi di cancro che oggi affliggono la società...".

Nel 1987, 42 parlamentari del Congresso USA chiedono che si faccia chiarezza sulle terapie alternative che potrebbero essere usate per la cura del Cancro. Tra le altre cose, viene fatto notare che neanche la Chirurgia è approvata come trattamento per il Cancro, poiché neanche uno studio con il tradizionale gruppo di controllo è stato mai effettuato per valutarne i risultati a lungo termine. Neanche la Chemioterapia è approvata, ma è solo in fase sperimentale e dura ormai da 50 anni.

In sostanza:

Buona "Incidenza di Risposta" vuol dire solo che il tumore si è soltanto ridotto di volume, ma non vuol dire che è stato debellato.

"Risposta": vuol dire: diminuzione del volume della massa tumorale nota.

"Incidenza di Risposta": percentuale di pazienti in cui si osserva, nei mesi successivi alla Chemioterapia, una diminuzione della massa tumorale nota.

"Durata di Risposta": vuol dire quanto tempo dura tale riduzione di massa tumorale.

"Risposta Completa" massa tumorale non più rilevabile alle indagini diagnostiche.

"Risposta Parziale": riduzione della massa tumorale del 50%

Gli studi ECRI (*Emergency Care Research Institute*) affermano che l'"Incidenza di Risposta", cioè la riduzione di massa tumorale a seguito della Chemioterapia, non si correla affatto con il "Prolungamento della sopravvivenza della vita del paziente".

"Remissione" non significa affatto "sopravvivere più a lungo".

La letteratura medica inerente alla Chemioterapia non usa mai termini quali: "guarigione" e "qualità della vita".

Viceversa, nella letteratura medica su Chemioterapia Intensiva e Trapianto di Midollo Osseo per casi di cancro con metastasi, le statistiche pubblicate fanno spesso apparire i risultati come migliori di quanto lo siano in realtà.

Ad esempio, vengono esclusi dalle statistiche quei pazienti che muoiono a causa delle infezioni subentrate subito dopo il trapianto di midollo osseo, non attecchito, con fallimento quindi del trapianto.

Questi pazienti vengono definiti dai ricercatori con il termine di "decessi prematuri".

Ad esempio, l'incidenza di decessi prematuri nelle donne con metastasi alla mammella è stata riportata in 31 studi pubblicati dal 1984 al 1994. La media era del 10% negli studi fatti dal 1992 al 1994. Viceversa sale al 17% considerando solo gli studi del 1994.

In altri casi, i pazienti morti per un'infezione non risultano morti per il cancro, e compaiono invece nel numero dei pazienti "guariti".

### **Costo economico della Chemioterapia**

Si ritiene che la Chemioterapia costi allo Stato italiano DIVERSI miliardi di Euro l'anno.

### **STATISTICHE UFFICIALI**

Analizziamo adesso i tempi di sopravvivenza, dopo Chemioterapia, di vari tipi di tumori maligni (Astrocitomi di quarto grado, Cancro del Capo e del Collo, Cancro del Polmone a grandi e piccole cellule, Cancro della Mammella, Cancro dello Stomaco, Cancro del Pancreas, Cancro del Rene, Cancro della Prostata, Cancro dell'Ovaio, Cancro dell'Utero, Cancro del Colon-Retto, Leucemie mieloidi e linfatiche, acute e croniche, Mieloma Multiplo, Linfoma di Hodgkin/NON Hodgkin :

### **Tumori al cervello**

La percentuale di sopravvivenza a 5 anni, dopo Chemioterapia, nel caso di astrocitomi di quarto grado (glioblastoma multiforme) è appena del 4-5%. [McLendon R: *Cancer*, 98 (8), pp.: 1745-1748, 2003 **ALLEGATO 4** ]. In 30 anni, dice l'articolo scientifico, tale valore non è migliorato di un solo punto.

### **Carcinomi della regione testa/collo**

Molti lavori dimostrano che la Chemioterapia post-operatoria non apporta alcun prolungamento della vita rispetto ai pazienti non trattati con Chemioterapia, comunque con alimentazione libera, senza diete particolari

[Stell P.M.: Br. J. Cancer, vol. 61, pp. 779-787, 1990 **ALLEGATO 5** ] ;  
[Chalmers T. in: De Vita: "Cancro, principi e pratica dell'oncologia", Lippincott and Co, Philadelphia , 4.a edizione, pp 235-241, 1993].

Altri lavori dimostrano, su un totale di 23 studi su Chemioterapia pre-operatoria e Chemioterapia post-operatoria, che non c'è alcuna differenza fra gruppi trattati e quelli non trattati (comunque con alimentazione libera, senza diete particolari).

[Tannock I.F.: J.Clin. Oncol., Vol. 6, pp.1337-1387, 1984];  
[Clark J.R.: Seminars in Oncology, vol. 15, Suppl. 3, pp. 35-44, 1988];  
[Dodion P.: Raven Press, New York, pp. 525-547, 1986];  
[Choski A.J.: Seminars in Oncology, vol. 15, Suppl. 3, pp. 45-49, 1998];  
[Schantz S.P. : in : De Vita V. "Cancro, principi e pratica dell'oncologia", Lippincott and Co, Philadelphia, 4 a. edizione, pp. 574-630, 1993];  
[Jacobs C.: J. Clin. Oncol., vol. 8 pp. 838-847, 1990 **ALLEGATO 6**].

Infine, secondo un recente lavoro del 2004, che ha preso in considerazione oltre 7.500 pazienti, soltanto il 2,5% di loro erano ancora vivi dopo 5 anni dall'inizio della Chemio (Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, Clinical Oncol., 2004, 16, pp.: 549-560 [www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF) )

### **Carcinoma del polmone a cellule non piccole**

Per il carcinoma del polmone a cellule non piccole in stadio avanzato non esistono indicazioni di un evidente influsso sulla prognosi esercitato dalla sola Chemioterapia [Abel U.: Biomed and Pharmacother, vol. 46, 1992, aggiorn. 1995, pp. 439-452]. [www.macrolibrarsi.it/libro.php?lid=3231](http://www.macrolibrarsi.it/libro.php?lid=3231)

Nel caso del carcinoma bronchiale a cellule non piccole, vengono evidenziati in alcuni studi miglioramenti della sopravvivenza non significativi statisticamente, che sono così limitati che non giustificano l'impiego di terapie tossiche come da Chemio.

Ad esempio, non si evidenzia alcun vantaggio significativo tra Chemioterapia precoce aggressiva e Chemioterapia ritardata, essendole mediane di sopravvivenza di appena 193 giorni contro 175 giorni.

[Lad T.E.: *Immediate versus postponed combination chemotherapy (CAMP) for unresectable Non-Small Cell Lung Cancer: a randomized trial*, Cancer Treatment Reports, Vol. 65, No.11-12, 1981 **ALLEGATO 7**].

Queste valutazioni sono condivise anche dagli autori di numerosi altri lavori:

[Bakowski M.T.: Cancer Treatments Reviews, vol.10, pp. 159-172, 1983, **ALLEGATO 8**];  
[Mitrou P.S.: *Atemw.-Lungenkrhk.*, vol. 12, pp. 544-549, 1986];  
[Rankin E.M.: Slevin and Staquet, Studi randomizzati del cancro: un inventario critico per locazioni, Raven Press, New York, pp. 447-492, 1986];  
[Liu R.J.: Seminars in Oncol., vol. 20, pp. 296-301, 1993];  
[Hansen J.Clin. Oncol., vol. 5, pp. 1711-1712, 1987];  
[Brown M.: in: Rosenthal S.: "Supporto medico del paziente con cancro", W.B. Saunders Co, Philadelphia, pp. 200-215, 1987].

Anche in tempi recenti, le percentuali di sopravvivenza non cambiano: in un lavoro giapponese del 2002, su 41 pazienti, sottoposti a Chemioterapia con impiego di Radioterapia, la sopravvivenza a 3 anni è di 24% e a 5 anni è del 10% [Ikuo Semine: *Phase II study of twice-daily high-dose thoracic radiotherapy alternating with Cisplatin and Vindesine for unresectable stage III Non-Small-Cell Lung Cancer : Japan Clinical Oncology Group Study 9306*, Journal of Clinical Oncology, Vol. 20, No.3, 2002, pp.: 797-803].

In un altro lavoro successivo, sempre giapponese, del 2004, su 70 pazienti indagati, sottoposti a Chemioterapia e a Radioterapia, una Completa Risposta si evidenziò solo in 2 pazienti, con una percentuale di sopravvivenza, per tutti i pazienti, a 2 anni del 33% [Yukito Ichinose: *Uracil/Tegafur plus Cisplatin with concurrent Radiotherapy for locally advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: a Multi-institutional Phase II Trial*, Clinical Cancer Research, Vol. 10, 2004, pp.: 4369-4373 **ALLEGATO 9**].

In un lavoro olandese, del 2004, su 57 pazienti sottoposti a Chemioterapia da sola, senza Radioterapia, i risultati finali non cambiano: il 50% dei pazienti era ancora vivo dopo 4 mesi circa; la percentuale di sopravvissuti dopo un anno era però già scesa al 32% e nel dicembre del 2002, dopo 2 anni e mezzo dall'inizio della terapia, erano già tutti morti

[F.M. Wachtors: *Phase II Study of docetaxel and carboplatin as second-line treatment in NSCLC*, Lung Cancer, 2004, Vol. 45, pp.255-262 **ALLEGATO 10**]

### **Carcinoma bronchiale a piccole cellule**

George e altri, nel 1986 scrivevano:"...con solo modeste percentuali di remissione, incapacità a lungo termine di azione palliativa (contenimento dei sintomi di malattia), ed un modestissimo numero di

sopravvissuti a 2-3 anni di distanza anche tra i pazienti presi negli stadi iniziali di malattia, nessun trattamento con Chemio può essere considerato standard per il carcinoma del polmone a piccole cellule [George TK, in : Cancer, vol. 58, pp. 1193-1198, 1986, **ALLEGATO 11**].

Nel decennio successivo, Klastersky (1995) fece un riassunto dei più importanti studi che erano stati eseguiti: "...recentemente, sono stati tentati numerosi diversi regimi chemioterapici, nella speranza di migliorare i risultati aumentando l'intensità della dose. Tutti questi sforzi, dal più estremo (Chemioterapia con trapianto di midollo osseo) al più semplice (raddoppiamento delle dosi), sono falliti. Nessun risultato significativo è stato ottenuto per aumento delle dosi chemioterapiche nel trattamento del carcinoma del polmone a piccole cellule, né per combinazione di singoli agenti..." [Klastersky J., in Seminars in Oncology, vol. 22, Suppl. 2, pp. 11-12, 1995].

Kokron (1982) osservava: "...nel gruppo di controllo non trattato con Chemioterapia (comunque con alimentazione libera, senza diete particolari, n.d.t.), evidenti vantaggi erano relativi alla qualità della vita a seguito dell'assenza degli effetti collaterali dei chemioterapici e della più breve durata della fase terminale della malattia..." [Kokron O., in: Onkologie, vol. 5, pp. 56-59, 1982].

Secondo un recente lavoro del 2004, che ha preso in considerazione circa 28.000 pazienti, (sia cancro a piccole cellule che cancro non a piccole cellule), solo il 2% di loro era ancora vivo dopo 5 anni dall'inizio della Chemio (Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, Clinical Oncol., 2004, 16, pp.: 549-560 [www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF) ).

### **Cancro della mammella**

La letteratura medica è piena di lavori che dimostrano la sostanziale inutilità della Chemioterapia nella cura del carcinoma mammario

[Chlebowski R.T.: *A decade of breast cancer clinical investigation: results as reported in the program/proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, No.9, 1994, pp.: 1789-1795 **ALLEGATO 12**];

[A prospective randomized trial comparing Epirubicin monochemotherapy to two Fluorouracil, Cyclophosphamide, and Epirubicin regimens differing in Epirubicin dose in advanced breast cancer patients, Journal of Clinical Oncology, vol.9, No.2, 1991, pp.: 305-312 **ALLEGATO 13**];

[Hoogstraten B.: *Combination chemotherapy and adriamycin in patients with advanced breast cancer, a Southwest Oncology Group Study*, Cancer, 38, pp.. 13-20, 1976 **ALLEGATO 14**];

[Petru E.: *No relevant influence on overall survival time in patients with metastatic breast cancer undergoing combination chemotherapy*, J.Cancer Res.Clin.Oncol., 1988, No: 114, pp.: 183-185 **ALLEGATO 15**];

[Romero A.: *Vinorelbine as first-line Chemotherapy for metastatic breast Carcinoma*, Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, No.2, 1994, pp.:336-341];

[Walters R.S.: *A randomized trial of two dosage schedules of mitomycin C in advanced breast carcinoma*, Cancer, 1992, Vol. 69, No.2, pp.:476-481 **ALLEGATO 16**].

A fronte di tutto ciò, studi multicentrici di sperimentazioni cliniche su donne affette da cancro al seno, pubblicati nel 2003-2004, in merito agli esiti di combinazioni varie di Chemio-Terapie, riportano esiti totalmente inconcludenti: ad esempio con tempo libero di malattia di circa 5 mesi, e mediana di sopravvivenza di 15 mesi

[Fumoleau P.: *Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline and taxane-pretreated metastatic breast cancer*, Eur. J.Cancer, 2004; 40(4), pp:536-542 **ALLEGATO 17**],

oppure, nella cosiddetta "chemio di salvataggio", con mediane di sopravvivenza libera di soli 8 mesi, con tempo medio di risposta di 4 mesi, e una progressione di malattia entro 5 mesi

[*Full dose paclitaxel plus vinorelbine as salvage chemotherapy anthracycline-resistant advanced breast cancer: a phase II study*, J.Chemother. 2003,15(6),pp.:607-612],

oppure, con tempi di sopravvivenza libera da progressione di malattia di 3 anni con mediana di sopravvivenza di circa 1 anno

[Humphreys: *Phase II study of docetaxel in combination with epirubicin an protracted venous infusion 5-fluorouracil (ETF) in patients with recurrent or metastatic breast cancer. A Yorkshire breast cancer research group study*, Br.J.Cancer, 2004, 90(11),pp.:2131-2134, **ALLEGATO 18**],

oppure con mediana di sopravvivenza di 2 anni [*Capecitabine plus paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study*, J.Clin.Oncol.2004,22(12),pp: 2321-2327],

oppure con sopravvivenza libera da progressione di malattia di 8-10 mesi, con mediana di sopravvivenza di 18-19 mesi

[*Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial*, J.Clin.Oncol.2004, 22(12),pp.:2313-2320].

Infine, l'impiego "compassionevole" della Chemioterapia somministrata per bocca: "...An open-label, non randomized, compassionate-use study was carried..."[*Oral capecitabine in anthracycline and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer*, Acta Oncol.,2004,43(2), pp.:186-189].

Secondo il dott. Ulich Abel, non vi è nessuna evidenza diretta che la Chemioterapia prolunghi la sopravvivenza; ciò è particolarmente degno di nota, poichè tutte le donne affette da tumore al seno vengono sottoposte a Chemio sia prima che dopo il trattamento chirurgico [*Chemotherapy of advanced epithelial cancer*, Healing Journal, No.1-2, Vol. 7, 1990, Gerson Institute. [www.macrolibrarsi.it/libro.php?lid=3231](http://www.macrolibrarsi.it/libro.php?lid=3231) ]

Il dott. Nelson Erlick, direttore dell'ECRI (*Emergency Care Research Institute*), effettuò nel marzo 1996 un'approfondita analisi degli studi pubblicati dalla letteratura medica sul cancro della mammella fino all'anno 1994. Furono studiati 1.500 lavori scientifici.

Basandosi su tutti i dati disponibili, risultò che:

- 1) Nella fase iniziale della Chemioterapia c'è una "Incidenza di Risposta" più elevata con Chemioterapia Intensiva e Trapianto di Midollo Osseo che con la Chemioterapia standard. Cioè: la massa del tumore diminuisce ("Incidenza di Risposta"). Però la "Risposta" non dura a lungo e il cancro ricomincia successivamente a progredire.
- 2) La Chemioterapia standard offre alle pazienti con metastasi del cancro alla mammella un "Tempo di Risposta" più lungo (cioè il numero di mesi nel quale la diminuzione della massa tumorale dura più a lungo), e inoltre più pazienti sopravvivono per un anno rispetto a quelli trattati con Chemioterapia Intensiva e Trapianto di Midollo Osseo.
- 3) La ricerca scientifica su Chemioterapia Intensiva e Trapianto di Midollo Osseo non ha ancora identificato alcun sotto-gruppo della popolazione in cui tale trattamento può garantire un periodo di non-progressione del cancro che sia maggiore di quello dei gruppi di controllo.

Fino ad ora, la letteratura medica non ha mai affermato che la Chemioterapia Intensiva e Trapianto di Midollo Osseo possa comportare la guarigione da cancro della mammella.

La Chemioterapia Intensiva e Trapianto di Midollo Osseo comporta però un guadagno di circa 150-200 mila Euro-dollari per ogni trapianto di midollo osseo. Senza considerare però l'elevata percentuale di decessi nei mesi successivi al trapianto di midollo osseo, a causa di infezioni mortali da germi, sopravvenute nelle pazienti prive, in quel momento, di difese immunitarie adeguate, causa la pesante Chemioterapia effettuata e la mancanza di midollo osseo attivo, poichè non ancora attecchito, nonostante il trapianto effettuato nelle settimane precedenti. Su questo fatto, è importante far rilevare che sul *Wall Street Journal* del 17 novembre 1994, in un articolo di copertina che descriveva la pressione politica esercitata sulle compagnie assicurative, affinché pagassero per i trapianti di midollo osseo in caso di tumore al seno di stadio avanzato, gli esperti fornivano anche qui rapporti totalmente negativi su questo tipo di approccio.

Sempre a proposito invece di tumori della mammella in fase iniziale, Phillip Day, nel suo celebre libro "*Cancro: se vuoi la vita prepara la verità*", alle pagine 20 e 21 riporta l'incredibile testimonianza del Dott. Irwin Bross del Roswell Memorial Park Institute di New York, testimonianza che si riporta per intero:

"...Se si è una donna, alla quale è stato diagnosticato un tumore al seno in fase iniziale (cioè senza evidenza di metastasi), c'è un semplice dato scientifico che bisognerebbe conoscere. Quando un patologo diagnostica una lesione del tipo "tumore al seno in stadio iniziale", più della metà delle volte il patologo sta commettendo un errore, ossia non si tratta realmente di tumore al seno. Quello che la maggioranza delle donne ha realmente, è un tumore che, visto al microscopio illuminato, somiglia al cancro per il patologo. Esistono possibilità che tale tumore non abbia la capacità di metastatizzare...cosa che caratterizza il cancro vero e proprio. Il primo trial clinico controllato al mondo, riguardante le terapie coadiuvanti per il tumore al seno, fu condotto nel mio dipartimento. Il dott. Lesile Blumenson ed io facemmo una sorprendente scoperta: più della metà delle pazienti avevano un tumore, ma essi, all'apparenza, si presentavano piuttosto come lesioni benigne. La nostra scoperta non risultò popolare tra i medici professionisti. Essi non avrebbero potuto mai sopportare di ammettere la verità scientifica perché, a quel tempo, la terapia consisteva nella mastectomia radicale. Ammettere la verità avrebbe potuto condurre le donne, che avevano perso una mammella a causa di una diagnosi scorretta, ad intraprendere azioni legali per imperizia. I medici del National Cancer Institute, furiosi, ci allontanarono dalla ricerca. Probabilmente riuscirono ad insabbiare le nostre scoperte e a bloccare nuove pubblicazioni.

*Il tumore al seno e il cancro della prostata sono statisticamente gemelli: quando le funzioni dei due organi sessuali interessati diminuiscono, le cellule spesso divengono anormali e appaiono come cellule tumorali. Il Journal of the American Medical Association ha riferito di valori di sopravvivenza sorprendentemente alti in cancri della prostata non trattati, il che dimostra che 7 tumori su 8 NON erano cancri. Non c'è quindi motivo per le donne di entrare in panico nel momento in cui sentono pronunciare la parola "cancro". E' il panico invece a renderle facili vittime..."*

Infine, secondo un recente lavoro del 2004, che ha preso in considerazione oltre 42.000 pazienti, soltanto l'1,5% di loro erano ancora vive dopo 5 anni dall'inizio della Chemio (Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, Clinical Oncol., 2004, 16, pp.: 549-560 [www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF) ).

### **Carcinoma dello stomaco**

Kingston valutò l'efficacia dei chemioterapici rispetto a placebo (comunque con alimentazione libera, senza diete particolari), in pazienti con carcinoma gastrico inoperabile. Il gruppo di 95 pazienti sottoposti a Chemioterapia dimostrò di avere un tempo di sopravvivenza medio del tutto sovrapponibile a quello dei pazienti trattati con placebo [Kingston R.D.: Clinical Oncology, vol. 4, pp. 55-69, 1978].

L'unanime valutazione di molti altri autori è che la letteratura medica non evidenzia alcun prolungamento della vita attraverso la Chemioterapia, nel caso dei carcinomi dello stomaco:

[Moertel CG.: Cancer, vol. 36, pp. 675-682, 1975];

[Queiber W.: Onkologie, vol. 9, pp. 319-331, 1986];

[Hockey M.S.: Slevin and Staquet, Raven Press, New York, pp. 221-240, 1986];

[Mc Donald: Seminars in Oncology, vol. 15, Suppl. 3, pp. 42-49, 1988]

Dodici studi randomizzati, che hanno confrontato la Chemioterapia post-operatoria con pazienti di controllo (comunque con alimentazione libera, senza diete particolari), hanno dimostrato la sovrapposizione dei tempi di sopravvivenza :

[Alexander H.L. .in:DeVita: *Cancro, principi e pratica dell'oncologia*, Lippincott and Co., Philadelphia, 1993, 4.a ediz.];

[Kelsen D.: Seminars in Oncol., vol. 18, pp. 543-559, 1991];

[Hermans J.: J.Clin.Oncol. Vol. 11, pp. 1441-1447, 1993, **ALLEGATO 19**];

[Hallissey M.T.: The Lancet, vol. 343, pp. 1309-1312, 1994].

Negli ultimi 10 anni le cose non sono migliorate. Ad esempio, considerando un recente lavoro giapponese, del 2004, in cui sono stati presi in considerazione circa 500 pazienti, dal 1985 al 1997, la sopravvivenza fu dell'8% a 2 anni dall'inizio della terapia, e di appena il 2% a 5 anni dall'inizio della Chemio.

[Yoshida M.: *Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group study*, Jpn J. Clin. Oncol. 2004, 34, pp.: 654-9, FREE full text article at : [jjco.oupjournals.org](http://jjco.oupjournals.org) ].

In altri lavori recenti, le Risposte Complete riguardano sempre e comunque pochissimi casi; ad esempio, in un lavoro americano del 2005, in cui si prendono in considerazione 43 pazienti con cancro dello stomaco e dell'esofago, viene documentata una sola Risposta Completa e 5 Risposte Parziali, con sopravvivenza al 50% dopo circa 6 mesi, al 20% dopo 15 mesi, al 12% dopo 2 anni... [Enzinger PC. : *A phase II trial of irinotecan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma*, Dig. Dis. Sci. 2005, 50, pp.: 2218-2223 **ALLEGATO 20**].

In un altro lavoro del 2006, italiano, su 52 pazienti trattati, la metà era ancora viva dopo un anno dall'inizio della terapia, ma si erano registrati 3 soli casi di Risposta Completa e 15 casi di Risposta Parziale. Siamo in attesa di conoscere la percentuale di sopravvissuti a 2 e 5 anni

[Felici A.: *Bi-weekly chemotherapy with cisplatin, epirubicin, folinic acid and 5-fluorouracil continuous infusion plus g-csf in advanced gastric cancer: a multicentric phase II study*, Cancer Chemother. Pharmacol., 2006, 57, pp.: 59-64 **ALLEGATO 21**].

Un altro lavoro, coreano, su 30 pazienti sottoposti a Chemio, si è avuta una sola Risposta Completa e 13 Risposte Parziali, con una mediana di sopravvivenza per tutti i pazienti di 11 mesi.

[Lee SH: *Combination chemotherapy with epirubicin, docetaxel and cisplatin (EDP) in metastatic or recurrent, unresectable gastric cancer*, Br. J. Cancer, 2004, 91, pp.: 18-22].

Sempre in un altro lavoro coreano, del 2005, 43 pazienti furono sottoposti a chemioterapia dal gennaio 2002 a novembre 2002: anche qui la lenta discesa della curva dei sopravvissuti è sovrapponibile a molti altri lavori: 40% circa di sopravvissuti a 9 mesi dall'inizio della terapia, 20% circa di sopravvissuti a 14 mesi dall'inizio della terapia, lieve stabilizzazione del numero di sopravvissuti a 20 mesi circa dall'inizio

della terapia, con circa il 18% di sopravvissuti, successiva discesa a meno del 5% dei pazienti ancora vivi dopo 2 anni e mezzo dall'inizio della terapia

[Do-Youn: *Docetaxel + 5-Fluorouracil + Cisplatin 3 day combination chemotherapy as a first-line treatment in patients with unresectable Gastric Cancer*, *Japanes Journal Clin. Oncol.*, 2005, 35, pp.: 380-385 **ALLEGATO 22**].

In un altro lavoro, svizzero, del 2004, su 52 pazienti si ebbe una sola Risposta Completa con il 50% dei pazienti ancora vivi dopo 9 mesi, il 24% circa dopo 18 mesi, il 20% dopo 20 mesi, il 18% circa dopo 24-30 mesi, assestandosi intorno al 10% dopo 2 anni. Non riportate, da pubblicazioni successive dello stesso autore, le percentuali di sopravvivenza attuali, a 4 anni [Roth AD: *5-Fluorouracil as protracted continuous intravenous infusion can be added to full-dose docetaxel (Taxotere)-cisplatin in advanced gastric carcinoma: a phase I-II trial*, *Ann. Oncol.* 2004, 15, pp.: 759-764 **ALLEGATO 23**].

In un altro lavoro coreano del 2002, su 35 pazienti sottoposti a Chemioterapia, dal 1999 al 2001, si ebbe una sola Risposta Completa e ben 19 Risposte Parziali; ma la percentuale di sopravvissuti ancora vivi dopo dieci mesi era già sceso del 50%, calando poi al 20% dopo 18 mesi. Non riportate, da pubblicazioni successive, le percentuali di sopravvivenza a 5 anni

[Eun Kyung Cho: *Epirubicin, Cisplatin, and Protracted venous infusion of 5-Fluorouracil for advanced gastric carcinoma*, *Journal Korean Med. Sci.*, 2002, 17, pp.: 348-52 **ALLEGATO 24**].

Infine, secondo un recente lavoro del 2004, che ha preso in considerazione circa 5.000 pazienti con cancro allo stomaco, soltanto lo 0,7% di loro erano ancora vivi dopo 5 anni dall'inizio della Chemio. Viceversa, sempre nello stesso lavoro, su 2.500 pazienti con cancro dell'esofago, circa il 5% di loro erano ancora vivi dopo 5 anni dall'inizio della Chemio (Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, *Clinical Oncol.*, 2004, 16, pp.: 549-560 [www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF) ).

### **Carcinoma del pancreas**

Il tempo medio di sopravvivenza è di 3 mesi, in pazienti sottoposti a Chemioterapia, mentre nei pazienti di controllo (comunque con alimentazione libera, senza diete particolari), non sottoposti a Chemio, il tempo medio di sopravvivenza è di circa 4 mesi [Frey C., *Cancer*, vol. 47, pp. 27-31, 1981].

Mediante Chemioterapia si raggiunsero percentuali di risposta (riduzione della massa tumorale) di oltre il 30%

[Scheithauer W.: *Tumor Diagnostik and Therapie*, vol. 5, pp. 44-48, 1984;

O'Connel: *Seminars in Oncol.*, vol. 3, pp. 1032-1039, 1985;

Meyer: *Tumor Diagnostic and Therapie*, vol. 8, pp. 54-58, 1987;

Brennan: .in:DeVita "*Cancro, principi e pratica dell'oncologia*", Lippincott and Co, Philadelphia, 4 a. edizione, pp. 849-882, 1993].

Ma il tempo di sopravvivenza, rispetto a pazienti NON trattati con Chemio (comunque con alimentazione libera, senza diete particolari), non cambia.

Volendo considerare lavori scientifici molto più recenti, il discorso non cambia più di tanto; ad esempio, usando nuovi chemioterapici come il Gemcitabine in associazione al Docetaxel, nel 2006, su 43 pazienti tedeschi, soltanto 3 di essi dimostrarono di ottenere una Remissione Completa, ma soltanto 6 pazienti, complessivamente, erano ancora vivi, su 43 iniziali, dopo appena 1 anno dall'inizio della terapia... ma è anche noto che la sopravvivenza a 2 anni e a 5 anni si riduce ulteriormente [Ridwelski K.: *Multicenter phase-I/II study using a combination of gemcitabine and docetaxel in metastasized and unresectable, locally advanced pancreatic carcinoma*, *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2006, 32, pp.: 297-302].

In un altro lavoro del 2005, si presero in considerazione 46 pazienti spagnoli, sottoponendoli a Gemcitabine in associazione, questa volta, a 5 Fluro-Uracile, (5 F-U); la media di sopravvivenza libera da malattia fu di soli 3 mesi e mezzo, con il decesso di circa il 75 dei pazienti già dopo il primo anno dall'inizio della terapia; ma anche qui non è dato di sapere la sopravvivenza a 2-5 anni [Santassusana JM: *A phase II trial of gemcitabine and weekly high-dose 5 fluorouracil in a 48 hours continuous-infusion schedule in patients with advanced pancreatic carcinoma. A study of the Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumour Therapy*, *Clin. Transl. Oncol.* 2005, 7, 493-498, Full Text Article at *Clin. Transl. Oncol.*].

In altro lavoro scientifico recente, della *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group*, la sopravvivenza ad un anno è di circa il 30%, ma con successive percentuali di sopravvivenza di circa il 10% a 16 mesi e di circa 1-2% a 2 anni [Lutz MP. *Docetaxel plus gemcitabine or docetaxel plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: randomized phase II study 40984 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group*, *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, pp.: 9250-6, Full text article at [www.jco.org](http://www.jco.org)];

In un altro, invece, vengono fornite le percentuali, che sono anche qui del 30% ad 1 anno dall'inizio della terapia, 10% circa a 18 mesi, stabilizzandosi attorno al 2% dopo 2 anni [Ko A: *Phase II study of fixed dose rate gemcitabine with cisplatin for metastatic adenocarcinoma of the pancreas*, J. Clin. Oncol. 2006, 24, pp.379-385].

Neanche con microembolizzazione ed infusione di Cisplatino, Mitoxantrone e Mitomicina si sono ottenuti risultati migliori: infatti, su 265 casi trattati in Germania in 10 anni, dal 1995 al 2005, si è avuta una media di sopravvivenza del 42-58% ad un anno, ma con caduta al 20% dopo 2 anni, calo al 10% dopo 4 anni e stabilizzazione finale della percentuale dei sopravvissuti sotto il 5% dopo 5-6 anni [K. Aigner: *Celiac axis infusion and microembolization for advanced stage III/IV pancreatic cancer – a phase II study on 265 cases*, Anticancer Research, 25, pp.: 4407-4412, 2005, **ALLEGATO 25**].

In un altro lavoro, su 68 casi trattati, si ebbe un solo caso di Risposta Completa, 2 Risposte Parziali, con una mediana di sopravvivenza di 8 mesi, in particolare, la mediana di sopravvivenza per pazienti con metastasi epatiche fu di 6 mesi circa, mentre nei pazienti senza metastasi epatiche fu di 9 mesi circa. Nei casi con carcinomatosi peritoneale, la media di sopravvivenza fu di 7 mesi e mezzo, contro i circa 9 mesi dei pazienti senza carcinomatosi peritoneale. Anche qui non viene però riportata la percentuale di sopravvissuti totali a 2 e 5 anni. Si dice solo che a 54 mesi dall'inizio della terapia (cioè a 4 anni e mezzo) vi era un solo caso di Risposta Completa e 2 soli casi di Risposta Parziale [Oman M.: *Phase I/II trial of intraperitoneal 5-Fluorouracil with and without intravenous vasopressin in non-resectable pancreas cancer*, Cancer Chemother. Pharmacol., 2005, 56, pp. 603-609; **ALLEGATO 26**].

In un altro recente lavoro, su 565 pazienti trattati con Chemio, la sopravvivenza libera da progressione fu in media di soli 4 mesi [Oettle H.: *A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer*, Ann. Oncol., 2005, 16, pp.: 1639-1645; Full text article at : <http://www.annonc.oupjournals.org> ].

La Chemio data per bocca non ha avuto risultati migliori: in un recente lavoro del 2005, su 58 pazienti, trattati con Rubitecan per via orale, la percentuale di sopravvissuti a 6 mesi era ancora del 17%, ma ad un anno era già calata al 9% [Burris HA: *Phase II Trial of Oral Rubitecan in previously treated pancreatic cancer patients*, The Oncologist 2005, 10, pp.. 183-190. [www.TheOncologist.com](http://www.TheOncologist.com)].

In un lavoro del 2004, su 48 pazienti sottoposti a terapia dal *North Central Cancer Treatment Group*, USA, solo il 20% era ancora vivo dopo 9 mesi dall'inizio della terapia, stabilizzandosi leggermente nei mesi successivi, ma per poi lentamente decrescere fino ad assestarsi al 10% al termine dello studio, 2 anni dopo. Siamo in attesa di sapere la percentuale finale di sopravvissuti a 5 anni. [Alberts SR.: *Gemcitabine and ISIS-2503 for patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group Phase II Trial*, vol. 22, No.24, 2004, pp.: 4944-4950].

Viceversa, secondo un recente lavoro del 2004, che ha preso in considerazione oltre 5.000 pazienti, *nessuno* di loro era ancora vivo dopo 5 anni dall'inizio della Chemio (Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, Clinical Oncol., 2004, 16, pp.: 549-560 [www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF) ).

In un ultimo lavoro del 2005, italiano, in cui vennero presi in considerazione 94 pazienti, la curva di sopravvivenza (figura 1) è risultata anche qui un vero fallimento [F. Di Costanzo : *Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC)*, British Journal of Cancer, No. 93, pp. 185-189, 2005, **ALLEGATO 27**]

### **Cancro renale**

La sopravvivenza a due anni dalla diagnosi è notoriamente ritenuta "caso aneddotico" (*anedoctal cases*), o comunque con percentuali di sopravvivenza molto basse, già a due anni dalla diagnosi (10-20%), se sottoposti a Chemioterapia [Gattinoni L.: *Renal cancer treatment: a review of the literature*, Tumori, 2003, 89(5), pp.: 476-484; Flaningan RC.: *Metastatic renal cell carcinoma*, Curr. Treat. Options Oncol. 2003, 4(5), pp.: 385-390].

Secondo un recente lavoro del 2004, che ha preso in considerazione circa 6.000 pazienti, *nessuno* di loro era ancora vivo dopo 5 anni dall'inizio della Chemio (Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, Clinical Oncol., 2004, 16, pp.: 549-560 [www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF) ).

### **Cancro della Prostata**

Il 4 novembre 1995, la rivista scientifica *The Lancet* annuncia: "...il 90% dei casi di cancro alla prostata non diventano mai significativi, clinicamente. La percentuale di sopravvivenza a 10 anni

tra i pazienti che non avevano ricevuto alcun trattamento (né Chirurgia, né Radioterapia, né Chemioterapia, né Ormonoterapia) era del 91,5%, contro il 77% dei pazienti sottoposti a Radioterapia...".

Nota: la Radioterapia, come noto, distrugge anche le difese immunitarie locali, in primo luogo i linfonodi vicini al tumore, ricchi di Linfociti *Natural-Killer*, purtroppo estremamente sensibili alle radiazioni.

Sempre il *The Lancet*, rincarà la dose il 9 dicembre 1995 con l'annuncio-shock:

"...la chirurgia totale per il trattamento del cancro alla prostata riesce. solo a far diffondere la malattia: monitorando 14 interventi chirurgici consecutivi, furono scoperte nel sangue di 12 pazienti cellule tumorali provenienti dalla prostata a seguito dell'operazione. Quegli stessi pazienti non avevano però mostrato alcuna cellula tumorale in circolo nel sangue prima dell'intervento chirurgico...."

Secondo un recente lavoro del 2004, che ha preso in considerazione circa 32.000 pazienti, nessuno di loro era ancora vivo dopo 5 anni dall'inizio della Chemio (Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, *Clinical Oncol.*, 2004, 16, pp.: 549-560 [www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF) ).

### **Carcinoma ovario**

101 donne trattate con dose standard di Cisplatino hanno mostrato un eguale tempo di sopravvivenza di altre 306 donne trattate invece con elevato dosaggio di Cisplatino

[Bella M.: Abstract No. 706, in: *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, vol.11, pp.223, 1992] ;

[Colombo N.: Abstract No. 614, in: *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncology*, vol. 12, pp 255, 1993].

Altri studi confermano questi risultati

[Conte P.F.: Abstract No. 880, in: *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 12, pp 273, 1993];

[Ozols R.F., "Journal of Clinical Oncology", Vol. 5, pp 641-647, 1987.];

[Ozols R.F.: *Seminars in Oncol.*, vol. 21, Suppl. 2, pp. 1-9, 1994].

Infine, secondo un recente lavoro del 2004, che ha preso in considerazione circa 4.200 pazienti, solo il 9% di loro era ancora viva dopo 5 anni dall'inizio della Chemio (Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, *Clinical Oncol.*, 2004, 16, pp.: 549-560 [www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF) )

### **Carcinoma dell'utero e dell'endometrio**

Nel caso di metastasi curate con diverse associazioni di chemioterapici si riesce a indurre una percentuale di risposta parziale del tumore di oltre il 40%, ma da studi randomizzati non deriva alcun prolungamento del tempo di sopravvivenza

[Williams, C.J.: Raven Press, New York, pp. 417-446, 1986];

[Thigpen J.T.: *Cancer*, Vol. 60, pp. 2104-2116, 1987, **ALLEGATO 28**];

[Hoskins WJ.in:DeVita:*Cancro, principi e pratica dell'oncologia*, Lippincott and Co, Philadelphia, 4.a edizione, pp. 1125-1152, 1993];

[Omura G.A.: *Seminars in Oncol.* Vol. 21,pp. 54-62, 1994];

[Bonomi P.: *J.Clin.Oncol.*, vol.3, pp. 1079-1085, 1985].

Addirittura, in un vasto studio su 260 donne allo stadio IIb e IV, un'associazione di Chemioterapia e di Radioterapia si è dimostrata addirittura peggiore della sola Radioterapia [Tattersall M.H.: *J.Clin. Oncol.*, Vol. 13, pp. 444-451, 1995, **ALLEGATO 29**].

Infine, secondo un recente lavoro del 2004, che ha preso in considerazione circa 6.000 pazienti, nessuna di loro era ancora viva dopo 5 anni dall'inizio della Chemio. Viceversa, sempre nello stesso lavoro, nel caso del cancro della cervice uterina, su circa 2.500 pazienti, ben il 12% di loro erano ancora vive dopo 5 anni dall'inizio della Chemio (Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, *Clinical Oncol.*, 2004, 16, pp.: 549-560 [www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF) )

### **Carcinoma colon-rettale**

Secondo Nicholls [Nicholls J.: in : Slevin and Staquet, *Studi randomizzati del cancro: un inventario critico per locazioni*, Raven Press, New York, pp. 241-271, 1986] e Kane [Kane M.J.: *Seminars in Oncology*, vol. 18, pp. 421-442, 1991], i gruppi di pazienti non trattati con Chemioterapia (ma comunque con alimentazione libera, senza diete particolari), dimostrano di avere una sopravvivenza superiore a quella dei pazienti sottoposti a Chemioterapia.

Hine, nel 1984, riscontra una percentuale di sopravvivenza a 5 anni come pari a zero, nel caso di circa 50 pazienti sottoposti a Chemio-Terapia preventiva post-intervento chirurgico [Hine K.R.: *Prospective randomised trial of early cytotoxic therapy for recurrent colorectal carcinoma detected by serum CEA*, *Gut* 25, pp.: 682-688, 1984, **ALLEGATO 30**].

Anche i risultati raggiunti su 1.523 pazienti, mediante applicazione di Chemioterapia in infusione epatica, non dimostrano alcun vantaggio nella sopravvivenza e, in contrasto con l'effettiva intenzione di questi studi, dimostrano addirittura un incremento di metastasi al fegato.

[Soybel D.L.: *Current Problems in Cancer*, vol. 11, pp. 257-356, 1987];

[Weber W.: *SAKK Anticancer Research*, Vol. 13, pp. 1839-1840, 1993];

[Moertel CG.: *The New Engl. J. Med.*, vol. 330, pp. 1136-1142, 1994].

A distanza di quasi 20 anni da allora, la situazione non è migliorata: in un lavoro americano del 2005, su 110 pazienti considerati, si ebbe un solo caso di Remissione Parziale, con una media di sopravvivenza per tutti i pazienti di circa 6 mesi; più impressionante la discesa a cascata a meno del 20% circa dei pazienti liberi da progressione di malattia, che si assesta al 15% circa dopo 4 mesi, per scendere a meno del 5% a 7-8 mesi dall'inizio della terapia; da altro grafico riportato si osserva la lenta, inesorabile discesa dei sopravvissuti a 5, 10 15 e 20 mesi, con percentuali di sopravvivenza finale di circa il 10% dopo 18 mesi [Rothenberg ML: *Randomized phase II trial of the clinical and biological effects of two dose levels of gefitinib in patients with recurrent colorectal adenocarcinoma*, *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, pp.: 9265-74, Full Text article at: [www.jco.org](http://www.jco.org)].

Infine, secondo un recente lavoro del 2004, che ha preso in considerazione circa 30.000 pazienti con cancro del colon-retto, soltanto l'1-3% di loro era ancora vivo dopo 5 anni dall'inizio della Chemio (Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, *Clinical Oncol.*, 2004, 16, pp.: 549-560 [www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF) )

### **Leucemia Linfatica Cronica**

In questa patologia, in un recente studio polacco effettuato su 229 pazienti sottoposti a Chemioterapia, la mediana di sopravvivenza (50%) è di circa 3-4 anni, con la curva di sopravvivenza che si stabilizza leggermente negli anni successivi, con valori di sopravvivenza a 8-9 anni del 30% (per pazienti di età superiore a 65 anni) e del 15-20% per pazienti di età meno anziana, ma comunque adulta [T. Robak: *The effect of subsequent therapies in patients with chronic lymphocytic leucemia previously treated with prednisone and either cladribine or chlorambucil*, *Haematologica*, 90, pp.: 994-996, 2005].

In un altro lavoro recente durato 10 anni, 78 pazienti su un totale di 134 pazienti originari, furono successivamente seguiti nella seconda fase di terapia, poichè ritenuti ancora idonei per proseguire la Chemio; di essi, la sopravvivenza libera da progressione di malattia risultò essere comunque inferiore ai 3-4 anni per oltre il 75% di questi 78 pazienti. La maggior parte dei 56 pazienti, che non furono dichiarati idonei a proseguire il trial sperimentale con questi 78 pazienti, vennero esclusi per i seguenti motivi: infezione da virus dell'epatite B, da *Listeria monocytogenes*, da Zoster virus, citopenia persistente, anemia emolitica autoimmune, neoplasia non ematologica, emorragia cerebrale, transaminasi persistentemente alte [F.R. Mauro: *Fludarabine + prednisone + alfa-interferon followed or not by alfa-interferon maintenance therapy for previously untreated patients with chronic lymphocytic leucemia: long term results of a randomized study*, *Haematologica* 88(12), pp.1348-1355, 2003 <http://www.haematologica.org>]

Nota: queste esclusioni dai protocolli di cura con Chemio sono molto comuni e tendono a "falsare" i risultati finali.

### **Leucemia linfoblastica Acuta nell'Adulto**

Lavori recenti di Chemioterapia di salvataggio per pazienti primariamente refrattari o in ricaduta da Leucemia Linfoblastica Acuta su 135 adulti dimostrano che le percentuali di sopravvivenza tendono a linearizzarsi soltanto dopo il primo anno dalla Chemio, con percentuali di sopravvivenza inferiori al 20%. Dopo 24 mesi, la percentuali di pazienti ancora in vita è inferiore al 10% circa [Camera A.: *GIMELA ALL - Rescue 97: a salvage strategy for primary refractory or relapsed adult acute lymphoblastic leucemia*, *Haematologica*, 89(2), pp.145-155, 2004. <http://www.haematologica.org> ]

### **Leucemia linfatica Acuta nei bambini**

La Leucemia Linfatica Acuta nei Bambini, trattata con Chemio, ha una prognosi meno pesante rispetto agli adulti. Nei bambini, infatti, studi recenti del 1998, su casistiche molto estese (2038 bambini), riferiscono percentuali di sopravvivenza variabili fra il 42% e il 66,8% a 10-12 anni di distanza dal trattamento chemioterapico, con stabilizzazione della curva di mortalità verso il quinto-sesto anno dalla cura con Chemio [R. Consolini: *Clinical relevance of CD10 expression in childhood ALL*, *Haematologica* 83, pp.: 967-973, 1998 <http://www.haematologica.org>]

Nota: poichè la Chemio è notoriamente inefficace su gran parte dei tumori, ci si chiede come mai la Chemio risulti essere così efficace nella Leucemia Linfatica Acuta. Si rammenta che molti farmaci possono erroneamente dare quadri ematologici simili alla Leucemia Linfatica Acuta, al Linfoma di Hodgkin o a quello Non Hodgkin. Ma anche la stessa risposta immunitaria del paziente contro germi o virus (es: Mononucleosi) può erroneamente condurre alla diagnosi di tumore. (vedi dopo).

### **Leucemia Mieloide Cronica**

Si riportano i seguenti dati, estrapolati su 1.084 pazienti, tutti sottoposti a Chemioterapia, e quasi tutti trapiantati con cellule staminali del midollo osseo: rispetto alla Leucemia Mieloide Acuta, la mediana di sopravvivenza è migliore, con circa il 60% dei pazienti ancora vivi a 24 mesi e una curva di sopravvivenza che tende a stabilizzarsi su valori leggermente inferiori negli anni successivi. Diversa invece la situazione nei pazienti con Leucemia Mieloide Cronica in fase progressiva, dove il 50% dei pazienti risulta essere ancora vivo dopo soli 12 mesi, percentuale che scende a circa il 35 % dopo 24 mesi, stabilizzandosi successivamente intorno al 30% circa [De Souza: *Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leucemia in Brazil and allogeneic transplant outcome*, Haematologica, 90, pp.: 232-237, 2005. **ALLEGATO 31** ]

### **Leucemia Mieloide Acuta**

Negli anziani, in studio recente del 2004, su 621 pazienti anziani, di età superiore a 60 anni, tutti sottoposti a Chemioterapia, risulta che la mediana di sopravvivenza (50%) è di appena 5-7 mesi. Con una Chemioterapia aggressiva, meno del 10% risultavano ancora vivi dopo 20 mesi; viceversa, con un approccio conservativo (Chemio a basso dosaggio), dopo 20 mesi era vivo ancora il 20% circa dei pazienti, che però calava anch'esso al 10% dopo ulteriori 20 mesi. Entrambe le curve declinano a meno del 2-5% di sopravvissuti nei mesi successivi [Pulsioni A.: *Survival of elderly patients with acute myeloid leukaemia*, Haematologica, 89, pp.: 296-303, 2004; **ALLEGATO 32**].

In un altro studio recente del 2004, su 258 pazienti anziani, sempre affetti da Leucemia Mieloide Acuta e sottoposti a Chemioterapia con autotrapianto di cellule staminali, la mediana di sopravvivenza (50%) sale ad appena 8 mesi, e a 24 mesi risulta essere vivo circa il 23-24% di tutti i pazienti. Tale percentuale declina quindi ulteriormente a 36 mesi e a 48 mesi (4 anni), dove sembra finalmente stabilizzarsi sul 10% circa di sopravvissuti [Oriol A.: *Feasibility and results of autologous stem cell transplantation in de novo acute myeloid leukemia in patients over 60 years old. Results of the CETLAM AML-99 protocol*, Haematologica, 89, pp.: 791-800, 2004; **ALLEGATO 33**].

### **Mieloma Multiplo**

Circa il 25% dei pazienti sopravvive al quinto anno dal trattamento con Chemioterapia, meno del 5% è ancora vivo dopo 10 anni [Kenneth C. Anderson: *Management of Multiple Myeloma Today*, Seminars in Hematology, vol. 36, No.1, suppl.3, 1999, **ALLEGATO 34**].

Infine, un recente lavoro del 2004, che ha preso in considerazione circa 2.700 pazienti, *nessuno* di loro era ancora vivo dopo 5 anni dall'inizio della Chemio (Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, Clinical Oncol., 2004, 16, pp.: 549-560 [www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF](http://www.mednat.org/cancro/MORGAN.PDF) )

### **Linfoma di Hodgkin**

In un recente lavoro del 2003, si sono presi in considerazione 97 pazienti, tutti sottoposti a Chemioterapia, Radioterapia e a trapianto di cellule staminali, in un arco di tempo di 18 anni: dal 1982 al 2000. Nei pazienti con Linfoma chemio-resistente, la mediana di sopravvivenza (50%) è solo di 2 anni, con stabilizzazione della curva di sopravvivenza al 30% dopo il quinto anno dal trattamento. Nei pazienti, invece, con Linfoma chemio-sensibile, si assiste ad una lenta discesa della curva di sopravvivenza che però si stabilizza molto bene al sesto anno, con percentuale di sopravvissuti del 60%, e permanendo invariata nei 10 dieci anni successivi. Si ritiene che tale curva non tenda a modificarsi ulteriormente [P.L. Zinzani: *High-dose therapy with autologous transplantation for Hodgkin's disease: the Bologna experience*, Haematologica, 88,(05), pp.: 522-528, 2003; [www.haematologica.org](http://www.haematologica.org) ].

Nota: poiché la Chemio è notoriamente inefficace su gran parte dei tumori, ci si chiede come mai la Chemio risulti essere così efficace nel Linfoma di Hodgkin. Si rammenta che molti farmaci possono erroneamente dare quadri ematologici simili alla Leucemia Linfatica Acuta, al Linfoma di Hodgkin o a quello Non Hodgkin. Ma anche la stessa risposta immunitaria del paziente contro germi o virus (es: Mononucleosi) può erroneamente condurre alla diagnosi di tumore.

Estremamente importante la dimostrazione che le cellule di Reed Sternberg sono caratteristiche non solo del Linfoma di Hodgkin, ma anche della Mononucleosi infettiva del virus di Epstein Barr [ J.Kurtin: *Interfollicular Hodgkin's disease*, Society for Hematopathology, Hematopathology Specialty Conference, 1996, Discussion, - Case # 5, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA <http://researchpath.hitchcock.org/socforheme/specialty/Spechem965.html> ]

In questo lavoro di dieci anni fa si dichiarava, già allora, che le cellule di Reed-Sternberg sono diverse da quelle del Linfoma di Hodgkin. Sotto vetrino, con reazione di immuno-perossidasi in sezioni paraffinate, le cellule di Reed-Sternberg, presenti nel Linfoma di Hodgkin interfollicolare, sono fenotipicamente identiche a quelle di Hodgkin nei linfomi in stadio di: sclerosi nodulare, cellularità mista, o di depressione linfocitaria. Infatti esibiscono tutte sia positività ad anticorpi anti-CD 15 (Leu-M1), sia ad anticorpi anti-CD30 (Ber-H2), sia ad anticorpi anti-CD45 (antigene comune dei leucociti), sia ad anticorpi anti-KiB3

[Wilson CS: *Malignant lymphomas that mimic benign lymphoid lesion: a review of four lymphomas*, Semin. Diag. Pathos. 1995, 12(1), pp: 77-86];

[Fellbaum C.: *Monoclonal antibodies k1B3 and Leu-M1 discriminate giant cells of infectious mononucleosis and of Hodgkin's disease*, Hum Pathol. 1988, 19, pp: 1168-1173].

Le cellule di Reed-Sternberg sono linfociti altamente reattivi che elaborano una varietà di citokine e di fattori di crescita. Secondo questo articolo, è convincente l'ipotesi che l'iperplasia follicolare sia indotta dalle cellule di Reed-Sternberg come parte di una risposta reattiva al Linfoma di Hodgkin).

Secondo Doggett [Doggett R.: *Interfollicular Hodgkin's disease*, Am. J. Surg. Pathol. 1983, 7, pp.: 145-149, **ALLEGATO 35**], la fase di malattia interfollicolare di Hodgkin, dev'essere vista come un riflesso di involuzione parziale del nodulo malato, e non come un sotto-tipo distintivo della malattia. In biopsie eseguite su pazienti, si vedono stadi diversi di linfonodi: sclerosi nodulare, cellularità mista, e aree interfollicolari. Le forme di Linfoma di Hodgkin con quadro di iperplasia follicolare devono essere quindi differenziate da diverse malattie, fra cui, in particolare, le "reazioni immunoblastiche para-corticali" :

1.a) reazioni immunitarie contro vari virus, incluso quello di Epstein Barr [Child CC: *Infectious Mononucleosis. The spectrum of morphologic changes simulating lymphoma in lymph nodes and tonsils*. Am.J.Surg.Pathol. 1987; 11(2), pp.: 122-132 **ALLEGATO 36**];

1.b) linfadeniti post-vaccinali [Hartsock RJ.: *Postvaccinial lymphadenitis: Hyperplasia of lymphoid tissue that simulates malignant lymphomas*, Cancer 1968, 21, pp.: 632-649];

1.c) linfadenopatie di disordini auto-immunitari come la malattia di Still dell'adulto [Valente RM: *Characterization of lymph node histology in adult onset Still's disease*. J.Rheumatol. 1989, 16, pp.: 349-354];

1.d) Lupus Eritematoso Sistemico (LES)

1.e) linfadenopatia associata a ipersensibilità a farmaci

[Abbondanzo SL: *Dilantin-associated lymphadenopathy. Spectrum of histopathologic features*, Am. J. Surg. Pathol. 1995, 19(6), pp.: 675-686];

[Saltstein SL: *Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas*, Cancer 1959, 12, pp: 164-182].

Tutte queste patologie possono essere associate ad iperplasia para-corticale e follicolare.

Tutte queste condizioni di patologia benigna devono essere separate dal linfoma inter-follicolare di Hodgkin.

Ma nella Mononucleosi infettiva, un subset di immunoblasti può avere caratteristiche citologiche virtualmente identiche alle cosiddette cellule di Reed-Sternberg

La diagnosi di Linfoma di Hodgkin è supportata dalla positività al test immuno-reagente degli anticorpi anti CD-15, e dalla negatività al test immuno-reagente fatto con gli anticorpi anti-CD 45.

Nel Linfoma di Hodgkin dove vi sono le cellule di Reed-Sternberg, la immuno-reattività all'anticorpo anti-CD 15 è di circa il 15-20%. Viceversa, tutte le reazioni immuno-blastiche benigne viste precedentemente, risultano essere negative con il test anti-CD15, e viceversa positive con il test anti-CD 45. Immunoblasti atipici, reattivi al virus di Epstein Barr, sono però simili fenotipicamente alle cellule del Linfoma di Hodgkin secondo Reynolds, che ha osservato che la distinzione tra Mononucleosi infettiva e Linfoma di Hodgkin è fattibile in base ai seguenti 3 punti :

1.a) Immuno-reattività al CD15 (se Linfoma di Hodgkin)

1.b) Assenza di immunoreattività al CD15 per gli immunoblasti reattivi al virus di Epstein Barr.

2.a) Presenza di piccoli linfociti T a "collarete" attorno alle cellule di Hodgkin.

2.b) Assenza dei piccoli linfociti T a "collarete" nella Mononucleosi infettiva da virus di Epstein Barr.

3.a) presenza di proteina di Epstein Barr nelle infezioni virali.

[Reynolds DJ: *New characterization of infectious mononucleosis and a phenotypic comparison with Hodgkin's disease*, Am J. Pathol. 1995, 146(2), pp.: 379-388, **ALLEGATO 37**]

L'immuno-fenotipo delle cellule di Reed-Sternberg è molto variabile, ciò dovrebbe indurre cautela ad interpretare la presenza di queste cellule in relazione alla diagnosi di Linfoma di Hodgkin o Linfoma NON Hodgkin essendo stata provata la poca affidabilità, nello stesso paziente, dell'utilizzo di anticorpi CD-3, DAKO-M1 (CD15), L26 (CD 20), BerH2 (CD 30), MT1 (CD 43), DAKO-LCA (CD45RB), UCHL1 (CD45R0), LN2 (CD74) e DAKO-EMA [Wei-Sing Chu: *Inconsistency of the immunophenotype of Reed-Sternberg cells in simultaneous and consecutive specimens from the same patients*, American Journal of Pathology, vol. 141, No.1, 1992, pp: 11-17 **ALLEGATO 38**].

Un altro lavoro che documenta la problematica diagnostica delle cellule di Reed-Sternberg nel Linfoma di Hodgkin versus Mononucleosi infettiva, è quello di Bitsori [Bitsori M.: *Reed-Sternberg cells in atypical primari EBV infection*, Acta Pediatrica, Vol. 90, No.2, 2001, pp: 227-229,3].

In particolare, la stessa distribuzione dell'anticorpo Leu MI (CD15) non è affidabile [Sewell HF: *Reaction of monoclonal antiLeu M1 - a myelomonocytic marker (CD15) -with normal and neoplastic epithelia* 1987, Journal of pathology, Vol. 151, No.4, pp.: 279-284 **ALLEGATO 39**]

Infine, si riporta la questione della diagnosi differenziale fra Sarcoidosi e gli stessi linfomi, essendo la prima, molto spesso una conseguenza della Chemio [Dickerman Hollister: *Sarcoidosis mimicking progressive Lymphoma*, Journal of Clinical Oncology, 2005, pp.: 8113-8116].

## **Linfoma NON Hodgkin**

In un recente lavoro del 2005, si sono presi in considerazione 374 pazienti, tutti sottoposti a Chemioterapia. In base alla *International Prognostic Index* (IPI), sono stati suddivisi in 4 gruppi: a basso rischio, a basso-intermedio rischio, ad alto-intermedio rischio, e infine ad alto rischio. Le diverse curve di sopravvivenza ottenute non si discostano significativamente da quanto già noto in letteratura medica:

- 1) mediana di sopravvivenza (50%) di circa 1 anno per i pazienti ad *alto* rischio, con percentuale di sopravvissuti di circa il 10% dopo il quinto anno, con curva ancora in calo negli anni successivi;
- 2) mediana di sopravvivenza (50%) di circa 3 anni per i pazienti a rischio *alto-intermedio*, con percentuale di sopravvissuti di circa il 25% dopo il sesto anno ;
- 3) mediana di sopravvivenza (50%) di circa 4 anni per i pazienti a rischio *basso-intermedio*, con percentuale di sopravvissuti di circa il 40% dopo il sesto anno; di circa il 37% dopo il settimo anno;
- 4) mediana di sopravvivenza (50%) di circa 8 anni per i pazienti a *basso* rischio, con percentuale di sopravvissuti leggermente più bassa negli anni successivi.

[M.van Agthoven: *Cost determinants in aggressive non-Hodgkin's lymphoma*, Haematologica, 90(5), pp.: 661-672, 2005].

Nota: poiché la Chemio è notoriamente inefficace su gran parte dei tumori, ci si chiede come mai la Chemio risulti essere così efficace nel Linfoma NON Hodgkin. Si rammenta che alcuni farmaci possono erroneamente dare quadri ematologici simili alla Leucemia Linfatica Acuta, al Linfoma di Hodgkin o a quello Non Hodgkin. Ma anche la stessa risposta immunitaria del paziente contro germi o virus (es: Mononucleosi) può erroneamente condurre alla diagnosi di tumore. Si riporta a titolo d'esempio quanto scritto su un recente libro di Medicina, Savagno L.: *I linfomi Non Hodgkin*, Piccin Editore, pp.: 202,

#### **ALLEGATO 40:**

"...la traslocazione è necessaria ma non sufficiente per la trasformazione neoplastica dei linfociti B. Il lettore deve concordare che la monoclonalità sia in genere un segnale di malignità; tuttavia questa non rappresenta una regola assoluta e priva di eccezioni: infatti abbiamo già rilevato come all'inizio di una intensa e specifica reazione immune (difensiva), i linfociti proliferano esprimendo un'attivazione uniforme, e solo un freno che interviene fisiologicamente più tardi rende autolimitante la proliferazione reattiva. Un esempio clinico illuminante viene dal caso di FR, un giovane di 28 anni, che per una tonsillite necrotizzante con adenopatie satelliti venne sottoposto a biopsia nel 1984. La diagnosi di 3 diversi patologi suggeriva un linfoma maligno con qualche marginale differenza classificativi tra l'uno e l'altro. Uno di questi patologi aveva anche riscontrato la monoclonalità dei linfociti tonsillari. Quando l'oncologo medico lo vide, esisteva ancora – prima di qualsiasi trattamento antiblastico o radiante – un linfonodo di 2 cm di diametro al gonion, mentre la lesione tonsillare si era spontaneamente ripianata, durante un trattamento sulfamidico. Un citoaspirato linfonodale dimostrò un tappeto omogeneo di linfoblasti atipici e spesso in mitosi, con aspetto francamente maligno. Due giorni dopo, al momento di dare la risposta, il linfonodo si era ridotto, ed aveva un diametro massimo di mezzo centimetro; si praticò allora un nuovo citoaspirato, che dimostrò che a questo punto non vi erano più i linfoblasti atipici e vivacemente proliferanti, ma a quelli si era sostituita una popolazione cellulare completamente diversa, formata quasi interamente da plasmacellule mature. Questo fatto (l'evoluzione tipica dei linfociti in blasti, che poi si trasformavano in plasmacellule) fece interpretare correttamente tutto l'episodio come una malattia flogistica-reattiva, e non neoplastica; si desistette perciò da qualsiasi trattamento antitumorale e il giovane sta ora avviandosi tranquillamente all'età matura senza traccia di linfoma, ad oltre dieci anni dall'episodio. Morale: la monoclonalità è una caratteristica quasi costante nelle neoplasie, ma da sola non basta per una diagnosi di assoluta sicurezza..."

#### **DIAGNOSI VERA di Leucemie e dei Linfomi in base al tipo di danno genetico riportato (ABERRAZIONI CROMOSOMICHE)**

Si rammenta che molti farmaci possono erroneamente dare quadri ematologici simili alla Leucemia Linfatica o a quella Mieloide, al Linfoma di Hodgkin o al Linfoma Non Hodgkin. Ma anche la stessa risposta immunitaria del paziente contro germi o virus (es: Mononucleosi infettiva) può erroneamente condurre alla diagnosi di tumore.

Si ritiene pertanto utile sottolineare l'importanza di condurre precisi esami diagnostici mirati allo studio del DNA delle cellule, allo scopo di escludere diagnosi errate.

In particolare, si ritiene sempre utile dimostrare sempre la presenza di un'aberrazione cromosomica, ogni qualvolta vi sia la necessità di diagnosticare una Leucemia o un Linfoma

#### **Aberrazioni Cromosomiche presenti nella Leucemia e nel Linfoma**

Le più importanti aberrazioni cromosomiche sono la traslocazione del DNA, la delezione del DNA, e l'inversione del DNA

Per **Traslocazione** del DNA si intende: "una rottura in almeno due cromosomi, con scambio di materiale genetico. In una traslocazione reciproca fra 2 catene di DNA non c'è una evidente perdita di materiale

cromosomico. Le alterazioni sono indicate con la lettera "t". I cromosomi coinvolti sono annotati nel primo set di parentesi (per convenzione il cromosoma con il numero più basso è indicato per primo).

Per **Inversione** del DNA si intende: è il risultato di una doppia rottura nello stesso cromosoma con rotazione del segmento interposto.

Per **Delezione** del DNA si intende: perdita di un segmento di cromosoma come risultato di una singola rottura (delezione terminale), o di due rotture con perdita del frammento interposto (delezione interstiziale).

Se esiste in almeno due cellule lo stesso riarrangiamento strutturale (traslocazioni, inversioni o delezioni), allora la condizione è considerata diagnostica di un clone anormale, vale a dire di un tumore (maligno).

Di queste tre alterazioni cromosomiche, due (traslocazioni e inversioni) possono essere raggruppate insieme in quanto per entrambe si verifica rottura e riposizionamento di DNA.

Significato dei simboli usati nella nomenclatura cito-genetica

Numeri arabi (es: 1....2.... 14...18....23) : indica il tipo di cromosoma coinvolto. Ne esistono 23.

p : braccio corto del cromosoma

q : braccio lungo del cromosoma

segno + : se scritto prima del cromosoma, indica l'acquisizione di un intero cromosoma (es.: 18); se scritto dopo il cromosoma, indica acquisizione di parte del cromosoma (es.: 14q+ aggiunta di materiale al braccio lungo del cromosoma 14).

Segno - : se scritto prima del cromosoma, indica la perdita di un intero cromosoma (es.: - 7); se scritto dopo il cromosoma, indica perdita di parte del cromosoma (es.. 5q- perdita di parte del braccio lungo del cromosoma 5).

"t" : traslocazione

"del" : delezione

"inv" : inversione

### **Traslocazioni e Inversioni più frequenti nei linfomi**

Tipo di Linfoma o di Leucemia (Bibliografia del libro on-line "Mille Piante per guarire dal Cancro senza Chemio"-GIUGNO 2009):

#### **Leucemia Mieloide Cronica :**

riarrangiamento t(9;22) (q34;q11); frequenza : 95% dei casi (<sup>1632,1640</sup>)

#### **Linfomi Non Hodgkin tipo B :**

riarrangiamento t(8;14) (q24;q32); frequenza: 75-85% (linfoma di Burkitt) (<sup>1633,1635,1611</sup>)

riarrangiamento t(2;8) (p12;q24); frequenza: 5% (linfoma di Burkitt) (<sup>1636,1612</sup>)

riarrangiamento t(8;22) (q24;q11); frequenza: 15% (linfoma di Burkitt) (<sup>1612</sup>)

riarrangiamento t(14;18) (q32;q21); frequenza: 80% (linfoma a piccole cellule non clivate) (<sup>1638,1613,1614</sup>)

riarrangiamento t(11;14) (q13;q32); frequenza: 30% (linfoma a cellule mantellari) (<sup>1615,1616</sup>)

#### **Linfomi Non Hodgkin tipo T :**

riarrangiamento t(10;14) (q24;q11); frequenza: 5-10% (<sup>1617,1618</sup>)

riarrangiamento t(2;5) (p23;q35); frequenza: 40-50% (linfoma a grandi cellule anaplastiche) (<sup>1619,1620</sup>)

riarrangiamento t(8;14) (q24;q11) (<sup>1621</sup>)

#### **Leucemia linfatica cronica tipo B cellulare:**

riarrangiamento t(11;14) (q13;q32); frequenza: 10-15% (<sup>1622,1616</sup>)

riarrangiamento t(14;19) (q32;q13); (<sup>1623</sup>)

riarrangiamento t(2;14) (p13;q32); (<sup>1622</sup>)

#### **Leucemia linfatica cronica tipo T cellulare:**

riarrangiamento t(8;14) (q24;q11); (<sup>1624</sup>)

riarrangiamento inv(14) (q11;q32); (<sup>1625</sup>)

#### **Mieloma Multiplo**

riarrangiamento t(11;14) (q13;q32); (<sup>1626</sup>)

#### **Leucemia a cellule T dell'Adulto:**

riarrangiamento t(14;14) (q11;q32); (<sup>1627,1628</sup>)

riarrangiamento inv(14) (q11;q32); (<sup>1629,1630</sup>)

#### **Linfomi di Hodgkin :**

riarrangiamento t(2;5) (p23;q35); note: undici casi su tredici studiati (**ALLEGATO 41**)

#### **Conclusione**

Paul Wintre mostra una visione più cruda dei fatti e spiega così la dinamica del sistema: "E' improbabile che qualche medico interrompa consapevolmente una terapia oncologica per proteggere i suoi affari o la sua carriera. Ma ogni medico ha le sue idee in merito al miglior trattamento, sulla base di quanto ha appreso. Tuttavia, le Multinazionali Chemio-farmaceutiche hanno un'influenza estremamente marcata su quanto viene insegnato ai medici. I medici hanno troppo da fare per approfondire le statistiche sui trattamenti del cancro, e danno per scontato che ciò che viene loro insegnato all'Università, o ciò che viene dimostrato nelle pagine delle riviste di aggiornamento, sia il miglior trattamento possibile, poiché scientificamente dimostrato. Né possono permettersi il sospetto che tali trattamenti rappresentino la cosa migliore solo per le Multinazionali Chemio-farmaceutiche, che esercitano la loro influenza sulle "istituzioni culturali mediche di livello elevato", a loro appartenenti ..."

(Winter, Paul: the cace Home page, <http://www.best.com/handpen/Cancell/cancell.htm> ).

Così, sostenendo la tesi che la Chemioterapia NON è curativa e che realmente ha scarsa efficacia sulle forme più diffuse di cancro, il dott. Martin F. Shapiro affermava sul Los Angeles Times, il 9 gennaio 1991: *"...mentre alcuni oncologi informano i loro pazienti sulla mancanza di prove che la terapia abbia efficacia, altri potrebbero essere stati sviati da documenti scientifici che esprimono ottimismo senza garanzie sulla Chemioterapia. Altri ancora sono sensibili agli incentivi economici. I medici possono guadagnare molto più denaro portando avanti pratiche di Chemioterapia di quanto possano apportando sollievo e conforto a pazienti in fin di vita e alle loro famiglie..."*.

E il dott. Samuel Epstein, il 4 febbraio 1992, dichiara: *"...esprimiamo la preoccupazione che il sistema generosamente fondato per la lotta contro il cancro, il National Cancer Institute (NCI), l'American Cancer Society (ACS) e circa altri venti centri per il trattamento del cancro, abbiano sviato e confuso il pubblico e il Congresso (degli Stati Uniti) attraverso ripetute dichiarazioni in base alle quali si starebbe per vincere la guerra al cancro..."*.

Di fronte alla Chemioterapia, l'autore del presente lavoro non può che rivendicare, per proprio contrario convincimento clinico, fondato su innumerevoli prove scientifiche, il diritto alla piena libertà di terapia e all'assoluta autonomia tecnica (art. 12 del Codice di Deontologia Medica), nella responsabile scelta e applicazione di presidi diagnostici e terapeutici ritenuti più idonei, richiamandosi a quanto sovente espresso anche in letteratura giuridica, in particolare nel testo di Amedeo Santosuoso (*Libertà di cura e libertà di terapia. La medicina tra razionalità scientifica e soggettività del malato*, Il Pensiero Scientifico Editore, 1998, pagina 57), dove, a commento dell'articolo 19 del Codice di Deontologia Medica, si legge: *"...La libertà di valutazione del medico trova la sua norma di chiusura nell'articolo 19, intitolato "Rifiuto d'opera professionale": secondo questo articolo, che riproduce sostanzialmente il testo del precedente Codice deontologico, il medico, qualora venga richiesto di interventi sanitari che contrastino con la sua Coscienza o con il suo Convincimento Clinico, può rifiutare la propria opera, a meno che questo atteggiamento non sia di grave e immediato nocumento al paziente..."*

E' degna di nota la particolare ampiezza e rigidità di questa norma. Essa consente infatti l'obiezione di coscienza non solo nei casi esplicitamente previsti dalla legge e secondo quelle procedure, ma a trecentosessanta gradi. Inoltre essa autorizza il rifiuto di terapie anche per il solo convincimento clinico, pure quando non siano coinvolte questioni di coscienza. L'unico limite posto riguarda situazioni estreme, quelle cioè nelle quali il paziente riceva un nocumento grave e immediato.

Del resto, in favore dell'autonomia del medico nelle scelte terapeutiche, ancor più esplicitamente si esprime la Corte di Cassazione che, in una propria sentenza del 2001 (Sezione IV, sent. n. 301/2001), così argomenta: *"...è corretto valorizzare l'autonomia del medico nelle scelte terapeutiche, perché l'arte medica, mancando per sua natura di protocolli scientifici a base matematica, spesso prospetta diverse pratiche o soluzioni che l'esperienza ha dimostrato efficaci, da scegliere con attenta valutazione di una quantità di varianti che solo il medico può apprezzare; tale valore di libertà nelle scelte terapeutiche non può essere avventata né fondata su semplici esperienze personali. Una volta effettuata la scelta, il medico deve restare vigile osservatore dell'evolversi della situazione, in modo da poter intervenire immediatamente in caso di urgenza, qualora capisca che la scelta fatta non era quella appropriata; quanto tutto ciò sia stato realizzato, il medico non può rispondere di un eventuale insuccesso; il giudice, per valutare la correttezza della scelta terapeutica operata dal medico e l'eventuale imperizia del suo operato, deve operare un giudizio "ex ante", collocandosi cioè mentalmente nel momento in cui il medico viene chiamato a operare la scelta e considerando anche la consistenza scientifica di questa..."*.

Tratto dal capitolo 2 del libro E-BOOK on-line "Mille Piante per guarire dal Cancro senza Chemio"-  
GIUGNO 2009

Bibliografia del libro on-line "Mille Piante per guarire dal Cancro senza Chemio"-GIUGNO 2009)

- 1611) Zech L.: *Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas*, Int. J. Cancer, 1976, No.17, pp: 47-56
- 1612) Croce CM.: *Molecular genetics of human B-cell neoplasia*, Adv Immunol. 1986, No. 38, pp: 245-274
- 1613) Rowley JD: *Identification of the constant chromosomal regions involved in human hematologic malignant disease*, Science 1982, No. 216, pp: 749-751
- 1614) Tsujimoto Y.: *Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma*, Science 1985, No. 228, pp: 1440-1443
- 1615) Raffeld M.: *bcl-1, t(11;14), and mantle cell-derived lymphomas*, Blood 1991, No. 78, pp.: 259-263
- 1616) Erikson J.: *The chromosome 14 breakpoint in neoplastic B cells with the t(11;14) traslocation involves the immunoglobulin heavy chain locus*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, No. 81, pp.: 4111-4147
- 1617) Kagan J: *alpha chain locus of the T-cell antigen receptor is involved in the t(10;14) chromosome traslocation of T-cell acute lymphocytic leukaemia*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, No. 84, pp.: 4543-4546
- 1618) Zutter M.: *The t(10;14) (q24;q11) of T-cell acute lymphoblastic leukaemia juxtaposes the delta T cell receptor with tcl-3, a conserved and activated locus at 10q24*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990; 87, PP.: 3161-3165
- 1619) Le Beau MM: *The t(2;5) (p23;q35) : a recurring chromosomal abnormality in Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma*, Leukemia 1989, No.3, pp: 866-870
- 1620) Morris SW : *Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in NON-Hodgkin's lymphoma*, Science 1994, No. 263, pp: 1281-1284
- 1621) Mc Keithan : *Molecular cloning of the breakpoint junction of a human chromosomal 8;14 traslocation involving the T-cell receptor alpha chain gene and sequences an the 3' side of myc*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, No. 83, pp: 6636-6640
- 1622) Julisson G. *Chromosomal aberrations in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: Pathogenetic and clinical implications*, Cancer Genet. Cytogenet., 1990, No. 45, pp.: 143-160
- 1623) Mc Keithan: *Cloning of thre chromosome translocation breakpoint junction of the t(14;19) in chronic lymphocytic leukaemia*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, No. 84, pp: 9257-9260
- 1624) Erikson J.: *Deregulation of c-myc by translocation of the alpha-locus of the T-cell receptor in T-cell leukemias*, Science, 1986, No. 232, ppp: 884-886
- 1625) Denny CT : *A chromosome 14 inversion in a T-cell lymphoma is caused by site specific recombination between immuno-globulin and T-cell receptor loci*, Nature 1986, No. 320, pp.: 549-551
- 1626) Van den Berghe: *High incidence of chromosome abnormalities in IgG3 myeloma*, Cancer Genet Cytogenet. 1984, No. 11, pp: 381.387
- 1627) Sadamori N.: *Abnormalities of chromosome 14 at band 14q11 in Japanese patients with adult T-cell leukaemia*, Cancer Genet. Cytogenet., 1985, No. 17, pp: 279-282
- 1628) Sadamori N.: *Significance of chromosome 14 anomaly at band 14q11in Japanese patients with adult T-cell leukaemia*, Cancer 1986, No. 58, pp: 2244-2250
- 1629) Miyamoto K.: *Specific abnormalities of chromosome 14 in patients with acute type of adult T-cell leukaemia/lymphoma*, Int. J. Cancer 1987, No. 40 pp: 461-468
- 1630) Sadamori N.: *Cytogenetic implication in adult T-cell leukaemia. A hypothesis of leukemogenesis*, Cancer Genet Cytogenet., 1991, No. 51, pp: 131-136
- 1631) Orscheschet K.: *Large-cell anaplastic lymphoma-specific translocation (t[2;5][p23;q35] in Hodgkin disease: indication of a common pathogenesis ?* Lancet 1995, No. 345, pp: 87-90
- 1632) Nowell: *a minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia*, Science 1960, No. 132 pp: 1497
- 1633) Manolov G: *Marker band in one chromosome 14 from Burkitt's lymphomas*, Nature, 1972, No. 237, pp: 33-34
- 1635) Taub R.: *Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmocytoma cells*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982, No. 79, pp.: 7837-7841
- 1636) Rappold G.A.: *C-myc and immunoglobulin kappa light chain constant genes are on the 8q+ chromosome of three Burkitt lymphoma lines with t(2;8) translocations* , EMBO J. 1984, No. 3, pp: 2951-2955
- 1640) Rowley JD: *Chromosome abnormalities in human leukaemia*, Annu. Rev. Genet. 1980, No. 14, pp: 17-39