

**Titolo:** Il Metodo Di Bella (MDB) nel trattamento del cancro alla prostata: uno studio preliminare retrospettivo su 16 pazienti e una revisione della letteratura. - The Di Bella Method (DBM) in the treatment of prostate cancer: a preliminary retrospective study of 16 patients and a review of the literature.

**Codice:** MDB003

**Autore:** Di Bella et al.

**Data:** 2013

**Rivista:** Neuroendocrinology Letters 34(6):523-528

**Argomento:** dati clinici MDB

**Accesso libero:** si

**DOI:** PMID: **24378460**

**URL:** <https://www.nel.edu/the-di-bella-method-dbm-in-the-treatment-of-prostate-cancer-a-preliminary-retrospective-study-of-16-patients-and-a-review-of-the-literature-491/>

**BLOG:** <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2022/06/14/mdb003-di-bella-et-al-2013/>

**Parole chiave:** adulti, anziani, protocolli antineoplastici, colecalciferolo, ciclofosfamide, agonisti della dopamina, melatonina somatostatina.

**Tumore:** tumore alla prostata

**Traduzione:** tradotto l'intero articolo. Alcune minime semplificazioni nella sezione "Discussione" per facilitarne la lettura.

**Punti di interesse:** Le principali strategie terapeutiche attualmente impiegate per il trattamento dell'adenocarcinoma prostatico sono la chirurgia, la chemioterapia e la radioterapia spesso associate alla terapia ormonale (agonisti LH-RH, antiandrogeni). La ricerca di base dimostra il ruolo cruciale oncogenico, ubiquitario e interattivo dell'ormone della crescita (GH) e della prolattina (PRL) in ogni tipo di tumore. Questi ormoni ipofisari influenzano fortemente anche sia lo sviluppo che la differenziazione dell'adenocarcinoma prostatico. Studi traslazionali e clinici confermano l'importanza dell'uso di inibitori della crescita neoplastica, riportando notevoli benefici in termini di risposta clinica e sicurezza/tollerabilità.

In questo studio le cartelle cliniche di 16 pazienti ai quali il MDB è stato somministrato come trattamento di prima linea sono state valutate retrospettivamente. Nella tabella 5 sono elencati i principi attivi utilizzati e il loro dosaggio. Sul totale dei 16 pazienti, in 14 casi su 16 (87,5%) è stato ottenuto un beneficio clinico obiettivo; in 7 casi su 16 (44%) è stata osservata una risposta completa. Il campione totale è stato suddiviso in due gruppi: Gruppo A: pazienti con tumore

localizzato (8 pazienti); Gruppo B: pazienti con metastasi (8 pazienti). Nel gruppo A, tutti i pazienti hanno avuto una risposta clinica, e la risposta completa è stata osservata nell'83% dei casi. Nel gruppo B, 6 casi su 8 hanno avuto un beneficio clinico (75%), e una risposta completa si è osservata nel 25% dei casi. Sebbene i risultati siano basati su un numero relativamente piccolo di soggetti, questi suggeriscono che i pazienti affetti da carcinoma prostatico locale e/o metastatico, possono ottenere risultati incoraggianti con la combinazione dell'approccio biologico e dei principi attivi Metodo Di Bella.

È noto che i meccanismi di crescita cellulare del carcinoma prostatico si basano principalmente sull'azione concomitante di androgeni e di altri fattori di crescita rilasciati sia dall'asse ipotalamo-ipofisario, quali l'ormone di rilascio dell'ormone della crescita (Growth Hormone Release Hormone (GHRH); l'ormone della crescita (GH) e la prolattina (PRL), e sia rilasciati a livello sistemico. Diverse molecole sono state valutate per la loro attività antitumorale, come gli agonisti e antagonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH), antagonisti della gastrina, omologhi della bombesina, l'ormone di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH), analoghi della somatostatina e agonisti dopaminergici. Nella pratica clinica attuale, l'uso di queste molecole è limitato ai tumori neuroendocrini, ma in letteratura ci sono evidenze importanti della espressione genica di queste molecole e della presenza dei rispettivi recettori (e/o loro espressione genica) anche in tumori non neuroendocrini. Quindi l'utilizzo di queste molecole biologiche al fine di limitare la crescita tumorale ha importanti motivazioni biologiche ben documentate scientificamente. L'utilizzo di molecole come la somatostatina e suoi analoghi ha un'azione antiproliferativa diretta, ma non si limita solo a questa. Un altro suo fondamentale meccanismo antitumorale è quello INDIRETTO che si ottiene per la riduzione della biodisponibilità del GH, delle somatomedine epatiche (IGF-I) e di tutti i fattori di crescita GH-dipendenti, rilasciati nel microambiente tumorale, responsabili di fenomeni di progressione tumorale. L'attività antiproliferativa della somatostatina è aumentata ulteriormente dal contributo di altre molecole impiegate nel Metodo Di Bella, come il tocoferolo, la melatonina, i retinoidi e la vitamina D3. Queste molecole hanno proprietà antiproliferative, favoriscono l'apoptosi, hanno attività differenzianti, favorendo l'inversione della patogenesi neoplastica. Altre evidenze scientifiche ormai acquisite testimoniano il coinvolgimento dei recettori dopaminergici di tipo 2 sia nel controllo diretto della crescita cellulare che nell'interazione con i recettori della somatostatina. Questo dialogo/interazione tra recettori dopaminergici e della somatostatina è importante per il controllo della crescita neoplastica. L'interazione recettoriale indotta quindi dai ligandi somatostatina e Bromocriptina/Cabergolina (agonisti dei recettori D2R),

potrebbe essere fondamentale per una sinergica azione antitumorale. Bromocriptina/Cabergolina inibiscono il rilascio della prolattina, che insieme al GH stimola la crescita tumorale nei tumori incluso l'adenocarcinoma prostatico. Poiché i risultati relativi ai trattamenti standard di chirurgia – chemioterapia - radioterapia sono contraddittori e poiché è stato recentemente dimostrato che la chemioterapia aumenta la resistenza e la progressione del cancro alla prostata, servono ulteriori studi clinici per indagare l'uso in prima linea di questa multiterapia e la sua applicazione in oncologia medica.

## **Traduzione articolo**

### **Riassunto**

**Obiettivo:** valutare la risposta clinica obiettiva e la sicurezza della somministrazione combinata di somatostatina, melatonina, retinoidi, vitamina D3, agonisti del recettore del sottotipo 2 della dopamina (D2R) e basse dosi di ciclofosfamide, associate all'ablazione degli androgeni, in pazienti con diagnosi istologica di adenocarcinoma prostatico (Pac).

**Materiali e metodi:** i dati clinici di 30 pazienti con carcinoma prostatico non invasivo e metastatico, che hanno frequentato il nostro istituto per un periodo di oltre 5 anni, sono stati rivisti retrospettivamente.

**Risultati:** 16 pazienti hanno soddisfatto i criteri di valutazione. Età media: 64 anni. Stadi della malattia: 8 pazienti (50%) erano in stadio II. Per gli stadi avanzati (stadio IV), le lesioni secondarie erano localizzate nelle ossa e nei linfonodi. Nel complesso, una risposta obiettiva globale (OR) [Risposta completa (CR) + Risposta parziale (PR)] è stata raggiunta nel 69% dei pazienti, con l'88% di beneficio clinico oggettivo [CR+PR+SD]. Per il gruppo di carcinoma prostatico locale, una risposta obiettiva globale (OR) è stata raggiunto nell'87,5% dei pazienti (7 casi; 53-98; IC 95%), con CR nel 62,5% (5 casi, 31-86; IC 95%). Nella malattia metastatica, la risposta obiettiva globale (OR) era del 50% (4 casi; 21-78; IC 95%), con un 20% di CR (2 casi; 7-59; IC 95%) e il 75% del beneficio clinico.

**Conclusioni:** Questo studio preliminare mostra che i pazienti con forme precoci e avanzate di cancro alla prostata, non precedentemente trattati con chirurgia e/o chemio-radioterapia, possono ottenere un beneficio clinico più che positivo con il protocollo previsto dal Metodo Di Bella. Ulteriori indagini cliniche sono fortemente raccomandate.

## Introduzione

Le principali strategie terapeutiche attualmente impiegate per il trattamento dell'adenocarcinoma prostatico sono la chirurgia (laparoscopia e/o prostatectomia), la chemioterapia e la radioterapia (radiazione a fasci esterni e/o brachiterapia LDR e HDR, IMRT), spesso associate alla terapia ormonale (agonisti LH-RH, antiandrogeni). Sebbene questi trattamenti abbiano ottenuto modesti risultati in termini di sopravvivenza, l'efficacia antitumorale è solitamente limitata alla remissione mentre i casi di effettiva guarigione stabile sono considerevolmente limitati. Ciò è dovuto principalmente sia all'eterogeneità clonale del tumore, che li rende meno responsivi a tali trattamenti, sia alla complessità delle loro vie cellulari; anche dopo che nell'ultimo decennio sono state fornite diverse nuove molecole (Bostwick et al. 2005). In effetti, la rimozione di un solo fattore causale (come gli androgeni) / singolo bersaglio, utilizzando l'ultima generazione di anticorpi monoclonali ovviamente non può eradicare una malattia multifattoriale complessa come il cancro. Recentemente sono stati valutati e applicati una serie di concetti che stanno alla base del Metodo Di Bella (MDB), tra cui l'uso combinato di agenti a "bersaglio molecolare multiplo" e le indagini sperimentali che confermano le basi biochimiche e le risposte cliniche di questi concetti terapeutici sono in continuo aumento (Sluka et al. 2013; Koutsilieris et al. 2006). Soprattutto per quanto riguarda la ricerca di base, queste indagini stanno chiaramente dimostrando il ruolo cruciale oncogenico, ubiquitario e interattivo dell'ormone della crescita (GH) e della prolattina (PRL) in ogni tipo di tumore. Questi ormoni ipofisari influenzano quindi fortemente sia lo sviluppo che la differenziazione dell'adenocarcinoma prostatico. Infine, studi traslazionali e clinici confermano l'uso dei rispettivi inibitori della crescita neoplastica, riportando notevoli benefici in termini di risposta clinica e sicurezza/tollerabilità (Xu et al. 2012; Letsch et al. 2004; Schally et al. 2000). Nel presente studio riportiamo i risultati preliminari ottenuti dalla somministrazione di molecole biologiche (Metodo Di Bella, MDB) in 30 pazienti affetti da carcinoma prostatico locale e metastatico.

## Materiali e Metodi

**Criteri di selezione dei pazienti.** Sono stati valutati solo i pazienti con diagnosi di cancro alla prostata e con caratteristiche di malattia misurabili secondo RECIST (Vergote et al. 2000). Tutti i pazienti hanno dato il consenso informato, acconsentendo alla somministrazione dell'approccio biologico come terapia di prima linea. Questa raccolta di pazienti è stata suddivisa in due gruppi principali: • Gruppo A: pazienti con carcinoma prostatico locale/non invasivo (Stadio II: pT2, N 0,

M0) • Gruppo B: pazienti con carcinoma prostatico metastatico (Stadio IV: qualsiasi pT, qualsiasi N, M1).

Trattamento. Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose giornaliera di somatostatina (SST), melatonina (ML), retinoidi solubilizzati in alfa tocoferil acetato, agonisti della dopamina D2R, inibitori degli androgeni e dosi minime di ciclofosfamide. In dettaglio, questi sono stati somministrati come segue: soluzione di acido tutto trans retinoico (ATRA, 1 453 488.372 UI), axeroftolo palmitato (909 000 UI), beta-carotene (3 334 000 UI) in alfa tocoferil acetato (1 000 000 UI), al rapporto stechiometrico di 1:1:4:2; dosaggio graduale; insieme a diidrotachisterolo (colecalfiferolo Vit.D3, ATITEN©; 15 200 UI); somatostatina con somministrazione graduale: 1 mg la prima settimana, aumentando di 1 mg a settimana fino a 3 mg al giorno 21 del trattamento; tetracosactide (Synachten® – ACTH sintetico) con monitoraggio frequente della pressione sanguigna e della glicemia: 0,25 mg due volte a settimana per via intramuscolare; octreotide a lento rilascio 20 mg ogni mese per via intramuscolare; melatonina 5 mg per os: 10 mg al mattino, a mezzogiorno e alla sera durante i pasti più 40 mg prima di coricarsi (dose giornaliera complessiva = 70 mg); Cabergolina (Dostinex®) 0,25 mg per os a mezzogiorno (mezza compressa da 0,5 mg) due volte a settimana insieme a Bromocriptina (Parlodel®) 2,5 mg per os 1 compressa mattina e sera; Ciclofosfamide (ENDOXAN® 50 mg) per os, dosaggio graduale: a partire da 1 compressa al giorno, dopo una settimana 1 compressa al mattino e 1 alla sera; Acido Ascorbico (Vit C) per os, dosaggio graduale (2 g = 40 000 UI) in un bicchiere d'acqua a mezzogiorno e alla sera durante i pasti, con 500 mg di calcio nello stesso bicchiere; Taurina (500 mg) una compressa al mattino e alla sera; Condroitina solfato (500 mg) una compressa al mattino, a mezzogiorno e alla sera durante i pasti; Intrafer® 20 gocce al pasto principale; Calciolevofolinato 22 mg una compressa al giorno. Maggiori dettagli sulle modalità di somministrazione, le concentrazioni e le rispettive dosi sono forniti nella Tabella 5.

Valutazione della risposta al trattamento delle lesioni target (Efficacia)

Metodi Statistici e Analitici: i criteri per la valutazione della risposta obiettiva fanno riferimento alle linee guida adottate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (manuale dell'OMS) e ai Criteri di Valutazione della Risposta nei Tumori Solidi (Patrick et al. 2000). Questi sono divisi in: risposta generale (OR); risposta completa (CR); risposta parziale (PR); malattia progressiva (PD); malattia stabile (DS), espressa come frequenza assoluta (n), frequenza relativa (%) più intervallo di confidenza 95% (IC 95%).

## Valutazione della sicurezza e della tossicità

Per valutare la tossicità sono stati considerati solo gli eventi avversi potenzialmente correlati al trattamento (gradi di correlazione: possibile, probabile o certo, espressi come frequenza assoluta (n), frequenza relativa (%) e intervallo di confidenza al 95% (95 % CI).

Questo studio è stato condotto in conformità con le direttive stabilite dalla Dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno quindi dato il loro consenso informato per la raccolta e la supervisione dei propri dati clinici.

## Risultati

### La terapia biologica

Il MDB è stato somministrato come trattamento di prima linea a un totale di 30 pazienti che hanno frequentato il nostro istituto per un periodo di oltre 5 anni. I pazienti sono stati monitorati dal 2009 al 2012 (follow-up mediano 16 mesi, min 5, max 37). Sedici (16) di questi pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione e le loro cartelle cliniche sono state quindi valutate retrospettivamente. Per quanto riguarda i casi esclusi (14), 8 non hanno avuto alcuna diagnosi istologica mentre 6 pazienti non hanno seguito il regime in modo continuativo (vedi diagramma di flusso). La tabella 1 mostra le caratteristiche di base dei pazienti al momento della prima visita: età mediana 64 anni (range 40–74 anni), stadio della malattia = grado 6 e 7 (punteggio di Gleason) rispettivamente nel 37,5% e nel 62,5% dei pazienti. L'istotipo delle lesioni primarie era l'adenocarcinoma prostatico (Pca), mentre le ossa e i linfonodi rappresentavano le principali sedi metastatiche. Nel complesso, è stata osservata una risposta globale (OR) [Risposta completa (CR) + risposta parziale (PR)] nel 69% dei pazienti (11 casi, 44–86 IC 95%), con una risposta completa pari al 44% (7 casi; 23–67; IC 95%). Inoltre, l'87,5% (14 casi; 57-93; IC 95%) dei pazienti ha ottenuto un beneficio clinico obiettivo [Risposta completa (CR) + risposta parziale (PR) + malattia stabile (SD)] (Tabella 2).

*Gruppo A (cancro alla prostata locale/non invasivo, stadio II, pT2, N =8):* una risposta globale (OR) [Risposta completa (CR) + risposta parziale (PR)] è stata osservata nell'87,5% dei pazienti (7 casi; 41–93; IC 95%), con una risposta completa (CR) nell'83% dei casi (n=5, 22–79; IC 95%). Il tempo medio per la prima risposta clinica obiettiva è stato di 6 mesi. Inoltre, tutti i pazienti hanno ottenuto un beneficio clinico [Risposta completa (CR) + risposta parziale (PR) + stabilità di malattia (SD)].

*Gruppo B, (cancro alla prostata metastatico, Stadio IV, pT2, N = 8):* la risposta globale (OR) [Risposta completa (CR) + risposta parziale (PR)] era del 50% (4 casi; 22–79; IC 95%), con una risposta completa (CR) nel 25% dei casi (2 pazienti; 7–59; IC 95%). Sei casi (75%) hanno ottenuto un beneficio clinico [Risposta completa (CR) + risposta parziale (PR) + stabilità di malattia (SD)].

#### Valutazione della sicurezza

I segni transitori di tossicità più frequenti (grado II) sono stati i seguenti: ematologici (leucopenia lieve 61,5%), gastrointestinali (nausea, 30%) e stanchezza (8%). Nei pazienti con leucopenia e nei casi di sintomi gastrointestinali è stata necessaria la riduzione, sospensione o interruzione del trattamento per tossicità.

#### Discussione

##### Motivazione del trattamento e revisione della letteratura.

Una maggiore comprensione delle basi biologiche e fisiologiche del cancro ha portato gradualmente all'identificazione di nuovi segnali molecolari coinvolti in queste complesse vie cellulari e a proporre nuove strategie sempre più specifiche per il trattamento di tumori ormone dipendenti (es. cancro al seno e Pca). È noto che i meccanismi di crescita cellulare del carcinoma prostatico si basano principalmente sull'azione concomitante di androgeni e di altri fattori di crescita rilasciati sia dall'asse ipotalamo-ipofisario quali l'ormone di rilascio dell'ormone della crescita (Growth Hormone Release Hormon (GHRH); l'ormone della crescita (GH) e la prolattina (PRL) e sistemico (Takanara et al. 2013; Nakonechnaya et al. 2013; Goffin et al. 2011). Sono stati infatti valutati molecole agonisti e antagonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH), antagonisti della gastrina, omologhi della bombesina di mammifero, l'ormoni di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH), analoghi della somatostatina e agonisti dopaminergici (Xu et al. 2012; Schally et al. 2000). Sebbene la loro pratica clinica sia stata limitata ai tumori neuroendocrini (NET), vi sono in letteratura evidenze significativamente importanti sia della loro espressione genica che della loro localizzazione e colocalizzazione recettoriale in diversi tumori non neuroendocrini. Dati simili sono stati ottenuti anche per Peptide Intestinale Vasoattivo (VIP) e somatostatina (SST), la cui espressione è stata rilevata sia in varie forme di tumore prostatico che nell'epitelio prostatico normale (Mazzucchelli et al. 2012). Con analoghi della somatostatina e con molecole citostatiche e differenzianti, sono stati osservati risultati significativi per tutti i tipi di tumore non neuroendocrino (non-NET), fornendo un'ulteriore evidenza del razionale del MDB, (Di

Bella 2010). Questa strategia (somatostatina o suoi analoghi in combinazione con molecole citostatiche e differenzianti) estende la sua azione alle diverse stazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-epatico ma non si limita alla semplice attivazione DIRETTA della via antiproliferativa (Msaouel et al. 2009). Infatti, un altro suo fondamentale meccanismo antitumorale è quello INDIRETTO che si ottiene per la riduzione della biodisponibilità del GH, delle somatomedine epatiche (IGF-I) e di tutti i fattori di crescita GH-dipendenti, rilasciati nel microambiente tumorale, responsabili di fenomeni di progressione tumorale (motilità delle cellule tumorali, metastasi ed eterogeneità clonale) (Russel et al. 1998). La ridotta biodisponibilità del GH inibisce quindi l'angiogenesi neoplastica, regolando negativamente il rilascio di fattori di crescita, e quindi le molecole promotrici dell'angiogenesi con una significativa efficacia antiblastica (Friedlander et al. 2009; Erten et al. 2009). È stato anche osservato che questo approccio biologico ripristina la reattività dei tessuti nei confronti degli antiandrogeni, ottenendo così risposte cliniche obiettive. Allo stesso tempo, è stato confermato il ruolo cruciale dei recettori dopaminergici D2 (D2R), sia nel controllo diretto della crescita cellulare che nell'interazione antiproliferativa con la somatostatina. La loro via di proliferazione è infatti significativamente inibita quando questa particolare sottoclasse di recettori dialoga in modo sinergico con la sottoclasse recettoriale della somatostatina SSTR<sub>5</sub> (Arvigo et al. 2010). La deprivazione androgenica consente una sovraregolazione dei recettori della somatostatina (SSTR), aumentando così la probabilità di una risposta positiva (Mazzucchelli et al. 2011). È stato inoltre dimostrato che il tocoferolo, un altro componente appartenente al MDB, aumenta tale espressione recettoriale della somatostatina, con evidente aumento degli effetti antiproliferativi. Infine, questi dati suggeriscono una dinamica interazione recettoriale indotta dai ligandi somatostatina e Bromocriptina/Cabergolina, la cui interazione potrebbe essere fondamentale per una marcata azione antitumorale (Zapata et al. 2004).

Questo aumento della reattività antiproliferativa è ulteriormente ottenuto dal contributo primario di Melatonina (ML), retinoidi e Vitamina D3, le cui proprietà antitumorali sono ben note. La melatonina esercita molte proprietà antiproliferative promuovendo la differenziazione cellulare verso il fenotipo neuroendocrino (controllo epigenetico), quest'ultimo caratterizzato da crescita di tipo androgeno-dipendente (Shiu et al. 2010). La melatonina influenza anche marcatamente la condizione proliferativa delle cellule tumorali della prostata agendo attraverso la loro membrana e le vie recettoriali cellulari e nucleari. Insieme ai dati di cui sopra, i nostri risultati indicano il sinergismo antiproliferativo tra melatonina e deprivazione di androgeni nei tumori sensibili agli androgeni. I cambiamenti fenotipici causati dal trattamento con melatonina rendono le cellule più



reattive all'azione delle citochine, somatostatina, antagonisti androgeni e alcuni componenti della chemioterapia, se somministrati a basse dosi (chemioterapia metronomica). (Rodriguez-Garcia et al. 2012; Chun et al. 2009; Park et al. 2009, Siu et al. 2002; Limonta et al. 1995).

Un altro importante contributo è fornito dal colecalciferolo, che agisce attraverso il suo recettore nucleare VDR (Leyssens et al. 2013). In realtà, è noto che questo tipo di proormone liposolubile esplica diverse attività oncosoppressive, anche interagendo con gli altri componenti della multiterapia, nell'inibire la proliferazione delle cellule tumorali e nell'innescare la cascata dell'apoptosi, della differenziazione, della riduzione dell'invasione cellulare, dell'angiogenesi e della migrazione/invasione (Yin et al. 2009).

Infine, i retinoidi sono una famiglia di composti organici che vengono utilizzati per la cura di varie malattie, tra cui anche molte forme di tumori del sangue. Questa classe di molecole sono fondamentali per il normale sviluppo della prostata e regolano negativamente la crescita di varie linee cellulari di cancro alla prostata e la loro progressione in vivo. Tra i retinoidi è stato ampiamente studiato l'acido all trans retinoico (ATRA), che mostra una marcata attività differenziante. Nel complesso, numerosi studi in vivo e in vitro hanno dimostrato che l'ATRA rallenta la proliferazione delle cellule tumorali, inducendo l'apoptosi. Poiché i retinoidi agiscono inducendo la differenziazione e la maturazione cellulare, è chiaro che sono probabilmente utili per invertire la patogenesi neoplastica (Benelli et al. 2010).

## Conclusioni

Sebbene i nostri risultati preliminari siano basati su un numero relativamente piccolo di soggetti, suggeriscono che i pazienti affetti da carcinoma prostatico locale e/o metastatico, possono ottenere risultati incoraggianti con la combinazione dell'approccio biologico sopra menzionato. Un ulteriore supporto è dato dalle numerose indagini precliniche e cliniche che stanno progressivamente suggerendo il potenziale ruolo antitumorale dei composti biologici appartenente al MDB. Poiché i risultati relativi ai trattamenti standard di chirurgia – radioterapia sono contraddittori e poiché è stato recentemente dimostrato che la chemioterapia aumenta la resistenza e la progressione del cancro alla prostata (Sun et al. 2012), suggeriamo ulteriori studi clinici per indagare l'uso di prima linea di questa multiterapia e la sua applicazione in oncologia medica.

**Tab. 1** Riepilogo dei dati clinici alla visita.

		<b>Freq. Ass.</b>	<b>Freq. Rel.(%)</b>
<b>Età media ( Min - Max )</b>		64 (40-74)	- -
<b>ECOG (PS)</b>	Grado 1	2	12.5
	Grado 2	8	50
	Grado 3	6	37.5
<b>Istotipo</b>		<b>Adenocarcinoma</b>	
<b>Grado Istologico (Gleason Score)</b>	G6	6	37.5
	G7	10	62.5
<b>Sito Metastasi</b>	Ossa	12	80
	Linfonodi	4	20

**Tab. 2.** Efficacia globale con MDB nel cancro alla prostata (Gruppi A+B). (N=16).

<b>RISPOSTA</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>	<b>95% Intervallo di confidenza</b>
REMISSIONE COMPLETA (CR)	7	44	18; 62
RISPOSTA PARZIALE (PR)	4	25	10; 49.5
MALATTIA STABILE (SD)	3	19	6.5; 43
P	2*	12	3.5; 56

\* PAZIENTI DECEDUTI

**Tab. 3** Gruppo A (adenocarcinoma prostatico locale/non invasivo, N = 8). Risposte obiettive generali.

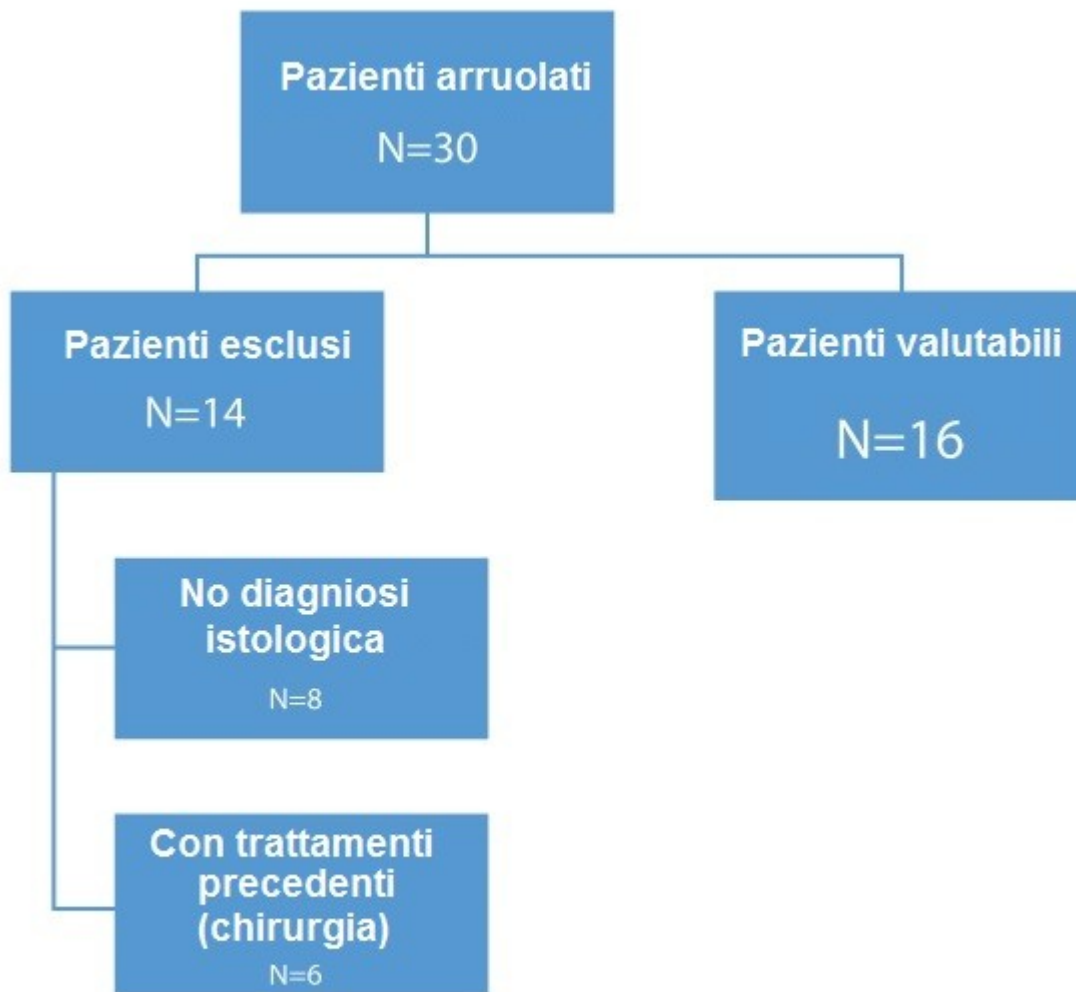
<b>RISPOSTA</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>	<b>95% Intervallo di confidenza</b>
REMISSIONE COMPLETA (CR)	5	62.5	21; 79
RISPOSTA PARZIALE (PR)	2	25	7; 59
MALATTIA STABILE (SD)	1	12.5	2.24; 4.7
P	0	-	-

\* PAZIENTI DECEDUTI

**Tab. 4.** Gruppo B (adenocarcinoma prostatico metastatico, N = 8). Risposte obiettive generali.

<b>RISPOSTA</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>	<b>95% Intervallo di confidenza</b>
REMISSIONE COMPLETA (CR)	2	25	7; 59
RISPOSTA PARZIALE (PR)	2	25	7; 59
MALATTIA STABILE (SD)	2	25	7; 59
P	2*	25	7; 59

\* PAZIENTI DECEDUTI



**Diagramma di flusso. Criteri di arruolamento dei pazienti.**

**Tab. 5** Regime terapeutico MDB. \*Queste molecole sono miscelate in soluzione, una formulazione che consente la massima biodisponibilità. La dose giornaliera è calcolata sulla base dei decimali del peso corporeo; \*\*\*\*Può essere utilizzato insieme o al posto della bromocriptina.

<b>FARMACO</b>	<b>COMPOSIZIONE</b>	<b>DOSAGGIO</b>	<b>SOMMINISTRAZIONE</b>	<b>FREQUENZA</b>
<b>SOMATOSTATINA</b>	peptide 14 aa	3 mg	sottocute	Tutti i giorni (di notte, infusione 12h)
<b>OCTREOTIDE (LAR)</b>	Octreotide Acetato 8 aa	20 mg	intramuscolare	Ogni 20 giorni
<b>MELATONINA</b>	Melatonina 12 % Adenosina 51 % Glicina 37 %	70-100 mg	<i>per os</i>	Tutti i giorni
<b>RETINOIDI MIXTURE *</b>	All-Trans-acido Retinoico	0.5 g (46 662 IU*)	<i>per os</i>	Tutti i giorni (3 volte)
	Axeroftole-Palmitato	0.5 g (25 452 IU*)		
	Beta-Carotene	2 g (93 352 IU*)		
	Alfa Tocopheryl Acetato	1 000 g (38.08 IU*)		
<b>VITAMIN C</b>	L- Acido Ascorbico	2-4 g (40-80 × 10 <sup>3</sup> IU)	<i>per os</i>	Tutti i giorni
<b>VITAMIN D<sub>3</sub></b>	1.25-diOH-Tachysterolo	(15 200 IU )	<i>per os</i>	Tutti i giorni (3 volte)
<b>ACTH</b>	Tetracosactide Acetato	1 mg	intramuscolare	Una volta a settimana
<b>PARLODEL</b>	Bromocriptina	2.5 mg ****	<i>per os</i>	Tutti i giorni
<b>DOSTINEX</b>	Cabergolina	0.5 mg		Due volte a settimana
<b>ENDOXAN</b>	Cyclophosphamide	50 mg	<i>per os</i>	Tutti i giorni
<b>CALCIUM</b>	Calcium lactato gluconato + Calcium carbonato	2 g	<i>per os</i>	Tutti i giorni
<b>ANDROGENI</b>	Leuprorelina	3.75 mg	parenterale	Mensilmente
<b>INIBITORI</b>	Triptorelina		parenterale	Mensilmente



