

Danoski T. S., Man E. B., Winkler A. W.: Additive effects of iodine and thiourea in treatment of hyperthyroidism, « J. Clin. Invest. », 25, 597, 1946.

Danoski T. S., Man E. B., Elkington J. E., Peters J. P., Winkler A. W.: Hyperthyroidism with thiourea, « Amer. J. Med. Sci. », 215, 123, 1948.

De Gennes L.: Le nuove terapie del morbo di Basedow, « Le monde médical », ed. Ital., 206, 97, 1957.

Gabrilove J. L., Kert M. J.: Sensitivity to thiouracil, « J. A.M.A. », 124, 504, 1944.

Gabrilove J. L., Kert M. J., Soffer L. J.: Thiouracil in treatment of hyperthyroidism, « Ann. Inter. Med. », 23, 537, 1945.

Hagueneau, Gally: cit. da De Gennes L.

Jantet: cit. da De Gennes L.

Lou H., Wolff E.: Methyl-thiouracil treatment of thyrotoxicosis, « Acta Med. Scandinav. », 135, 149, 1949.

Mackenzie: cit. da De Gennes L.

McCallum: cit. da De Gennes L.

McCullagh E. P., Hibbs R. E., Schneider R. W.: Propyl-thiouracil in treatment of hyperthyroidism, « Amer. J. Med. Sci. », 214, 345, 1947.

McGavack T. H.: Antithyroid substances in thyroid disease, « Amer. J. Med. », 5, 90, 1948.

Perrault, Bouet, Druget: cit. da De Gennes L.

Reinhoff W. F. Jr.: Changes induced in patients with hyperthyroidism by drac administration of basinated thyroid, « Bull. J. Hop. », 68, 533, 1941.

Plummer H. S.: The thyroid gland, Ed. Masby St. Louis (r-o) 1925.

Reveno W. S.: Propyl-thiouracil in treatment of toxic goiter, « J. Clin. Endocrinol. », 8, 866, 1948.

Salomon R.: cit. da De Gennes L.

Soffer L. S.: Diseases of the endocrine glands, Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1956.

Van Winkle, Hardys M., Hazel G. R., Hines D. C., Newcomerh S., Scharpe E. A., Sisk W. N.: Clinical toxicity of thiouracil, « J.A.M.A. », 130, 343, 1946.

Von Miller R., Jung F.: Profung einiger thiouracil-derivate, « Die Pharmazie », 7, 12, 1952.

Williams R. H., Clute H. M., Anglem T. J., Kenney F. R.: Thiouracil treatment of thyrotoxicosis, « J. Clin. Endocrinol. », 6, 23, 1946.

Osservazioni cliniche sugli effetti terapeutici di un glicuronoside cianogenetico in casi di neoplasie maligne umane

MARIO TASCA

Primario Reparto Radiologico dell'Ospedale Civile di Savrengo

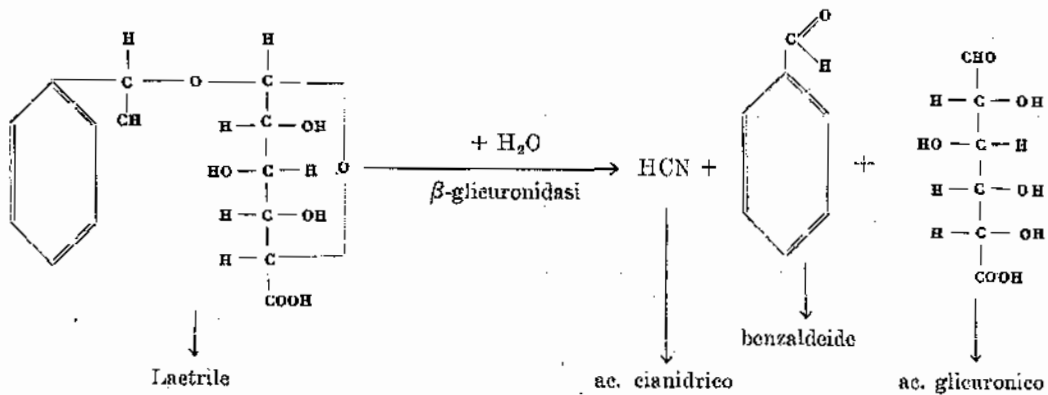
Le premesse teoriche che hanno condotto alla preparazione per biosintesi, partendo dall'amigdalina, del glicuronoside cianogenetico denominato Laetrile, nella forma di un l-mandelo-nitrile-beta-glicuronoside, derivano dalla larga messe di studi di biochimica degli ultimi trent'anni sulle attività enzimatiche della cellula cancerosa, profondamente differenti da quelle della cellula sana. Fondamentali, in proposito, le classiche ricerche di Warburg (1928), che hanno dimostrato il prevalere nella cellula neoplastica della glicolisi anaerobica anche in presenza di ossigeno, mentre ciò non si verifica per le cellule normali.

Lo studio dell'azione enzimatica comparata tra i due tipi di cellule viventi, la normale e la neoplastica, nella scissione dei glicuronosidi, da parte della beta-glicuronidase, presente in entrambe, ha dimostrato che tale attività è particolarmente elevata nella cellula cancerosa, e, con una certa approssimazione, tanto più spiccata quanto maggiore il grado di malignità secondo i risultati delle ricerche di Campbell²

Odell, Burt e Berthea¹², Homburger e Fishuan⁷ e altri.

Il glicuronoside cianogenetico può essere scisso in vivo dai due tipi di cellule, per azione della beta-glicuronidasi, nei suoi due componenti, liberando l'acido cianidrico (HCN); la cellula sana possiede però in abbondanza un altro enzima, la rodanasi, o trans-sulfatasi, che è in grado di neutralizzare l'HCN liberatosi, trasformandolo in rodanato, innocuo; tale enzima è invece quasi del tutto assente nella cellula neoplastica, secondo Mendel, Rodney e Bowman⁹. Inoltre è stata dimostrata una sensibilità particolarmente elevata della cellula cancerosa nei riguardi del radicale cianidrico, che esplica su di essa un effetto distruttivo, secondo Perry¹³, Maxwell e Bishoff⁸.

Per idrolisi enzimatica, ad opera della beta-glicuronidasi, presente nei tessuti, ed in particolare in quelli neoplastici si ha liberazione di acido cianidrico con formazione di acido glicuronico e benzaldeide nel modo seguente:



La benzaldeide viene poi ancora trasformata per ossidazione in acido benzoico. Per le ragioni anzidette verrebbero così sfruttate due circostanze favorevoli, per agire elettivamente in senso distruttivo sulla cellula neoplastica, pur introducendo il medicamento in circolo per via parenterale: la maggior sensibilità di essa al radicale tossico, e la sua incapacità di neutralizzarlo trasformandolo in rodanato. La cellula sana, per contro, non solo riuscirebbe a bloccare il veleno con la sua ricchezza in rodanasi, ma offrirebbe pure una minore sensibilità ad esso.

Come appare evidente, queste premesse teoriche sono suggestive e si possono riallacciare in certo modo, per l'idea di un'azione elettiva « cancero-tropica », e praticamente nulla sugli organi sani, alle classiche teorie di Ehrlich.

Il Laetrile *) viene presentato in fiale di vetro come polvere cristallina bianca, idrosolubile, nelle dosi di 100 e 250 mg., che vengono di norma somministrate ogni due o tre giorni per via intramuscolare, sciolte in 10-20 cc. di siero fisiologico, fino a un totale da 2 a 4 grammi in 30-40 giorni. L'iniezione talora è un po' dolorosa e può provocare una leggera reazione flogistica locale, che cede però rapidamente ad impacchi caldo-umidi; essa è stata, nei miei casi, sempre ben tollerata; dirò in seguito degli effetti secondari.

I risultati ottenuti con questa terapia per via parenterale sono stati oggetto di particolareggiate relazioni di Beard¹ e di Navarro^{10,11}. Inoltre è stata studiata l'azione topica di questo medicamento da Guidetti⁵, che ha ottenuto, su masse neoplastiche vegetanti ulcerate, notevoli per quanto transitorie regressioni, con applicazioni locali.

Ho avuto la possibilità di sperimentare il medicamento in 21 casi di tumori maligni umani in stadio avanzato, e ne riporto in riassunto i dati clinici essenziali.

Occorre notare che, per ragioni ovvie, sono stati scelti quasi tutti casi « desolati », con metastasi in atto, essendo stati per essi esaurite, senza successo, le normali risorse della terapia chirurgica, radiologica e ormonica.

E' stato ugualmente possibile rilevare, oltre i dati clinici sulla tolleranza, alcuni effetti sullo stato generale e sulle sindromi dolorose, e il comportamento del quadro ematico, della V.E.S., in alcuni casi del test di West-Hilliard.

Casistica

CASO I. — G. G., di anni 25, impiegato, coniugato; moglie e un figlio sani.

Genitori e fratelli viventi e sani. Non precedenti morbosità personali o familiari degni di nota. Nel maggio 1953 viene ricoverato in Sanatorio con diagnosi di tubercolosi del testicolo sinistro. Inattive le terapie specifiche.

Il 2-7-53 un esame radiografico del torace rivela la presenza di due piccoli nodi tondeggianti alle due basi polmonari, nodi che vengono giudicati, prudentemente, « della stessa natura della lesione del testicolo », avanzando l'ipotesi che si tratti di metastasi di seminoma, e non di lesioni tubercolari. Sottoposto a intervento chirurgico di orchietto-

*) Preparato dalla Ditta Spicer-Gerhart, Sunland, California.

mia sinistra presso l'Ospedale di Savona il 14-8-53; l'esame istologico conferma la diagnosi di seminoma.

Viene ricoverato nel nostro Ospedale il 29-9-53, con sindrome di blocco dell'uretere sinistro: l'esame urografico mostra una uronefrosi da compressione sull'uretere lombare, dovuta verosimilmente a metastasi nelle linfoghiandole lombo-aortiche. Viene allora sottoposto a un ciclo di Roentgenterapia profonda, e l'uretere si sblocca, con regressione completa dell'uronefrosi. Intanto le metastasi polmonari aumentano di volume e di numero, per cui si inizia su quattro campi polmonari l'irradiazione Roentgen, che occorre sospendere per assoluta intolleranza del paziente. Il 15 ottobre ricompare il blocco renale sinistro: secondo ciclo di Roentgenterapia, regressione, ritorno alla norma della funzionalità reno-ureterale sinistra. Le condizioni generali del paziente si mantengono buone, malgrado la diffusione del processo neoplastico: l'ammalato si alza e cammina, le forze sono discrete, buono l'appetito. Non ha dolori, non febbre, dorme senza calmanti. L'esame dell'urina è negativo: l'alvo regolare.

La fatale evidenza del quadro diagnostico, di metastasi generalizzate da seminoma, e l'impotenza della terapia medica ed attinica mi inducono a tentare, con il consenso dei parenti, la cura col Laetrile. Questa ha inizio il 20 gennaio 1954 con iniezione intramuscolare di 100 mg. sciolti in 10 cc. di soluzione fisiologica: lieve reazione dolorosa locale, non febbre, nè altri disturbi.

Il trattamento prosegue (sospeso tutte le altre cure), con iniezioni di 100 mg. nei giorni 23, 26, 29 gennaio, 1, 5, 7, 9, 16, 18, 20, 22, 24 e 26 febbraio. Sono state quindi somministrate in 38 giorni 14 fiale da 100 mg: in totale gr. 1,40 del medicamento, all'inizio ogni 3 giorni, per riprendere, dopo un'interruzione di una settimana (dovuta a ritardo di consegna del farmaco), con ritmo più frequente, a giorni alterni.

Ai primi di marzo le metastasi invadono interamente i campi polmonari e ha inizio un rapido decadimento dello stato generale e delle forze: exitus il 27 marzo 1954.

Ed ecco in breve i rilievi sulla tolleranza e sugli effetti del medicamento.

a) *Tolleranza.* - Fu sempre ottima, senza apprezzabili fenomeni generali. Persistente apressia. La già accennata reazione locale, consistente in dolore nel punto di iniezione con lieve indurimento muscolare è sempre stata facilmente dominabile con impacchi caldo-umidi. Non è stato rilevato alcun segno riferibile ad uno stato tossico, e specialmente ad avvelenamento da acido cianidrico, con i ben noti sintomi da eccitamento dei centri nervosi, in particolare del centro bulbare del respiro.

Ripetuti esami delle urine non hanno rivelato la comparsa di elementi patologici.

b) *Stato generale.* - E' stata rilevata, durante la cura col Laetrile, una certa euforia, con aumento dell'appetito e delle forze, sonno tranquillo, aumento della diuresi. Tale miglioramento, evidente dopo il primo ciclo di otto iniezioni, ha subito un arresto con la sospensione del medicamento per una settimana, e si è nuovamente manifestato, sebbene in grado minore, al secondo ciclo di 6 dosi.

c) *Quadro ematico.* - V.E.S. prima del trattamento 64/98, subito dopo 42/78.

Ecco lo schema riassuntivo del comportamento dei dati emocromocitometrici prima, durante e dopo il trattamento col Laetrile (Tab. I).

d) *Metastasi.* - Un accurato studio comparativo dei radiogrammi, col raffronto dei diametri delle singole metastasi, non ha permesso di rilevare una regressione di esse durante il periodo di cura, ma soltanto un arresto di sviluppo tra il 20 gennaio e il 26 febbraio, date di inizio e fine del trattamento. Tale fatto però, rilevato a un mese soltanto dall'exitus, non può essere attribuito senz'altro ad azione del medicamento, non essendo raro ad osservarsi anche in soggetti non sottoposti a cure particolari.

TABELLA I. — Caso I. - Variazioni del quadro ematico tra il 30-9-53 e l'1-3-54.

Data	Hb	G. R.	V. G.	G. B.	N.	B.	E.	L.	M.	Metamie- lociti	Mielociti	V.E.S.		
												1 ^a h	2 ^a h	K
30-9-1953	70	3.600.000	0,9	7.000	66	0	5	18	7	3	1			
14-10-1953	75	3.500.000	1,1	5.500	70	0	2	25	3	0	0	44	73	40
2-11-1953	75	4.000.000	0,9	5.000	70	0	8	18	4	0	0			
13-11-1953	60	3.000.000	1,0	4.000	55	0	5	36	4	0	0			
8-12-1953	70	3.500.000	1,0	6.000	73	0	3	20	4	0	0	16	35	17
11-1-1954 ¹	65	3.000.000	1,1	9.500	88	0	0	10	2	0	0	64	98	
20-1-1954 ²														
25-1-1954 ³	74	3.800.000	0,9	8.000	78	0	2	19	1	0	0	60	97	54
20-2-1954 ⁴	78	3.900.000	1	7.500	76	0	2	21	1	0	0	48	84	45
26-2-1954 ⁵												42	78	
1-3-1954	65	3.200.000	1	4.500	89	0	1	5	5	0	0	66	104	59

1) Azotemia 0,25 %; 2) Inizio Laetrile; 3) Laetrile; 4) Laetrile; 5) Fine Laetrile.

CASO II. — C. G., di anni 28, commerciante, scapolo. Operato il 27-8-1953 di orchietomia sinistra per seminoma, e irradiato in settembre per metastasi lombo-aortiche dallo stesso lato.

Viene ricoverato il 2-10-1953 con metastasi polmonari diffuse, pleurite neoplastica a destra, stato generale scadente.

Esame emocromocitometrico: Hb 86 %; G. R. 4.500.000; V. G. 0,9; G. B. 15.600 (N. 86, E. 0, B. 0, L. 14, M. 0); V.E.S.: 68/100. Lieve urobilinuria.

L'ammalato è stato sottoposto nel mese di novembre a un ciclo di otto iniezioni di Laetrile da 100 mg., le prime quattro a giorni alterni, poi quotidiane, ma, non essendosi rilevato alcun evidente miglioramento, la cura non è stata continuata. La tolleranza generale del medicamento è stata ottima; localmente la già descritta reazione dolorosa fugace. Non si sono avuti effetti secondari sgradevoli. Nessuna variazione favorevole è apparsa né nello stato generale, né nel quadro ematico, né in quello radiologico polmonare. Un lieve miglioramento soggettivo accusato dal paziente dopo la seconda e la terza iniezione può anche essere attribuito a suggestione. La malattia ha seguito il suo decorso fatale, senza arresti, con exitus il 7-12-1953.

CASO III. — T. S., di anni 23, seminoma. Positivo l'esame biotico; metastasi polmonari e nei linfogangli paravertebrali. Sottoposto a trattamento Roentgenerapico in vari cicli, con miglioramento limitato. Il 15 ottobre 1953 l'ammalato è in condizioni generali molto scadenti, con dolori dorsali vivissimi.

L'esame radiografico dei polmoni mostra piccoli nodi metastatici bilaterali. Il paziente inizia allora un trattamento con Laetrile, e al controllo radiografico eseguito dopo gr. 0,5 del medicamento, appare una netta regressione delle metastasi del polmone sinistro e un arresto evolutivo delle metastasi del polmone destro. L'ammalato presenta un sensibile miglioramento dello stato generale, delle forze e dell'appetito, mentre le crisi dolorose sono diminuite di intensità e di frequenza. La V.E.S. è molto migliorata: da 74/98 a 46/70. Viene continuato regolarmente il trattamento con Laetrile alla dose di 250 mg. ogni 4 giorni fino a un totale di gr. 2,50; il miglioramento dello stato generale si mantiene; si ottiene pure un sensi-

bile aumento di peso (4 Kg.) e le condizioni generali permangono buone per circa 1 anno. Si ha poi una ripresa evolutiva delle lesioni metastatiche e il paziente viene a morte il 12-12-1954.

CASO IV. — Z. A., di anni 66, cancro della mammella con metastasi ossee e polmonari. Caso desolato, in stato di evidente cachessia.

Inizia il trattamento con Laetrile per via parenterale il 15 maggio 1953. Le iniezioni sono ben tollerate, alla dose di 100 mg. ogni 3 giorni, fino ad un totale di 1 gr.; vengono pure applicati impacchi di Laetrile sulla ulcerazione cutanea. Si osserva una riduzione notevole della massa ulcerata, ma sopravvengono piccole fastidiose emorragie che obbligano a sospendere il trattamento. La V.E.S. è migliorata: da 88/102 a 74/90; non si rilevano però apprezzabili modificazioni dello stato generale e i dolori appaiono piuttosto aumentati. Exitus il 15 settembre 1953.

CASO V. — C. R., di anni 51, cancro della mammella sinistra, operata di radicale nel dicembre 1955. All'esame biotico: adenocarcinoma papillifero.

L'ammalata è sottoposta a vari cicli di Roentgenerapia e ad un intensivo trattamento con testosterone. Nel giugno 1956 appaiono vivi dolori, provocati da metastasi vertebrali, radiologicamente accertate; inoltre si manifesta una tumefazione sternale e si osserva all'indagine Roentgen l'esistenza di una massa mediastinica superiore a salienza bilaterale. Una ulteriore serie di applicazioni Roentgenerapie non modifica la sindrome, né riesce ad attenuare il dolore. Nell'agosto compare edema del braccio sinistro, progressivamente in aumento. Esiste uno stato anemico (Hb 60 %, G. R. 3.000.000), la V.E.S. è elevata: 92/108 il 1° aprile 1957. Viene iniziato il trattamento con Laetrile alla dose di 100 mg. ogni tre giorni, fino a gr. 1,40, nel complesso mal tollerato per la comparsa di nausea e vomito. Si osserva però una riduzione della V.E.S. a 76/90, e l'aumento dei globuli rossi a 3.680.000.

Sospeso il medicamento si nota, col cessare del vomito, una netta ripresa dello stato generale e delle forze. Viene quindi iniziata una seconda serie di iniezioni di Laetrile, che deve essere interrotta per assoluta intolleranza. Segue un progressivo peggioramento e la morte sopravviene il 24 luglio 1957.

CASO VI. — G. T., di anni 59, cancro della mammella non operato. Inizia l'ulcerazione nel gennaio 1955. L'ammalata viene sottoposta ad un trattamento intensivo con androgeni durante tutto l'anno 1955 e ne deriva un apprezzabile miglioramento dello stato generale e delle condizioni locali dell'ulcera.

Nel gennaio 1956 viene iniziato un trattamento locale con impacchi di soluzione di Laetrile ogni due o tre giorni (trattamento che viene continuato per 40 giorni), complessivamente ben tollerato, salvo la comparsa di sporadici episodi di nausea e vomito. Si rileva una netta regressione delle vegetazioni neoplastiche, che al termine del trattamento appaiono più asciutte e di consistenza aumentata, mentre la essudazione sierosa è molto ridotta. La V.E.S. è scesa da 88/102 a 72/86. Le condizioni locali e generali si mantengono stazionarie per alcuni mesi, poi riprende la evoluzione del processo canceroso e l'exitus avviene nel febbraio 1957.

CASO VII. — C. C., cancro mammella destra, asportato chirurgicamente nel maggio 1951. Sottoposta a numerosi cicli di Roentgenterapia sulla cicatrice chirurgica e sui campi ascellare e sopraclaveare durante l'intero anno 1952. Nel marzo 1953 l'ammalata lamenta intensi dolori al braccio destro, molto edematoso, e presenta una massa linfoghiandolare dura, fissa e dolente, in regione ascellare destra; vi è pure impotenza funzionale quasi completa del braccio. Un ulteriore ciclo di Roentgenterapia sul linfoma ascellare non produce apprezzabile miglioramento. Viene allora iniziato il trattamento con Laetrile per via parenterale, alle dosi di 100 mg. ogni tre giorni, per un totale di gr. 1,5; in seguito alla dose di mg. 250 ogni settimana con un totale generale di gr. 2,5. Durante le ultime settimane del trattamento l'ammalata accusa nausea e vomito alimentare, sopportato con molta difficoltà. Nelle settimane seguenti si nota però un netto miglioramento delle condizioni generali e della V.E.S. (da 90/102 a 76/88), con aumento di peso (4 Kg.); la massa metastatica permane immutata. Lo stato di euforia si mantiene a lungo e precisamente fino al gennaio 1954, ad oltre 5 mesi dall'ultima iniezione di Laetrile. Segue poi un periodo di peggioramento, con ripresa evolutiva del tumore ed exitus nel maggio 1954.

CASO VIII. — A. O., di anni 43, cancro dell'utero; operata nel settembre 1954 e non irradiata. Nell'aprile 1955 presenta una invasione neoplastica di tutta la piccola pelvi, e uno stato di cachessia evidente. Viene iniziato il trattamento con Laetrile, alle dosi di 100 mg. ogni tre giorni fino al totale di 1 gr., poi 250 mg. settimanali fino ad un totale generale di 3 gr. Il trattamento viene molto ben tollerato. Al termine della cura si nota un netto miglioramento dello stato generale, delle forze e del peso con spiccata riduzione dei dolori. Vi è pure diminuzione della V.E.S. da 96/112 a 74/86, e un miglioramento della crasi sanguigna (G. R. da 2.800.000 a 3.600.000). Il miglioramento si mantiene fino al mese di settembre, poi rapidamente decadono le condizioni generali e in particolare quelle del cuore e del circolo, e si ha l'exitus il 25 settembre 1955.

CASO IX. — Z. C., di anni 61; cancro del laringe; operato di laringectomia totale il 15 giugno 1954; nell'ottobre dello stesso anno compare una voluminosa metastasi linfoghiandolare cervicale sinistra, per la quale si inizia un ciclo di Roentgenterapia, che deve essere sospeso alla dose di 1.200 r/cute, per assoluta intolleranza.

Nel dicembre non è apprezzabile alcun effetto dell'irradiazione; viene iniziata una cura con Laetrile, alla dose di 100 mg. ogni 4 giorni per un totale di gr. 1,5. Al termine del ciclo l'ammalata accusa netto miglioramento delle condizioni generali, del peso e delle forze; la massa metastatica appare diminuita di volume e di consistenza, mentre il dolore è quasi del tutto scomparso.

La V.E.S., che prima del Laetrile era di 94/106 è ora scesa a 64/78. Segue un lungo periodo di benessere, di 5 mesi, indi riappaiono altre metastasi cervicali e sopravviene la cachessia; exitus nel settembre 1955.

CASO X. — S. E., di anni 65; cancro del laringe in stadio non molto avanzato, con esame biotico positivo. L'ammalato rifiuta l'intervento chirurgico e il trattamento radiante. Si inizia allora, il 23-10-1953, un trattamento con Laetrile per via parenterale: 100 mg. ogni 3 giorni per 5 volte e in seguito 250 mg. per due volte, per un totale di 1 gr. Le ultime iniezioni a dose alta sono state mal tollerate, essendo comparsa una nausea intensa, pur senza vomito. Dopo circa due settimane si nota un miglioramento notevolissimo, con netta ripresa delle condizioni generali (aumento di peso di 3 Kg.), cambiamento radicale delle condizioni locali, con ritorno della voce normale, scomparsa dei dolori e, all'esame laringologico, una regressione veramente notevole del processo neoplastico, con scomparsa della infiltrazione della corda vocale destra. Un controllo effettuato dopo 6 mesi ha mostrato un persistente miglioramento, senza alcun segno di ripresa evolutiva del processo neoplastico. L'ammalato è stato poi perso di vista; ho avuto notizia della morte sopravvenuta nella primavera del 1956.

CASO XI. — C. F., di anni 56; cancro del polmone destro, con metastasi a sinistra. Il 23 ottobre 1952 toracotomia esplorativa destra, senza intervento, perchè tecnicamente impossibile. L'ammalato viene sottoposto a un ciclo di Roentgenterapia profonda su due campi contrapposti; il trattamento deve essere interrotto alla dose complessiva di 4.000 r/cute per intolleranza. Dopo alcuni mesi di cure ricostituenti e antianemiche, che non valgono ad impedire un progressivo peggioramento delle condizioni generali, viene iniziato, nel maggio 1953, un trattamento con Laetrile per via parenterale alla dose di 100 mg. ogni 4 giorni, fino ad un totale di 2 gr. Al termine della cura si nota un netto miglioramento generale e locale, e, al riscontro Roentgen, una diminuzione di volume della massa neoplastica. Il peso è aumentato in 2 mesi di 3 Kg. e la V.E.S. è scesa da 92/114 a 68/82.

Il trattamento con Laetrile è stato molto ben sopportato, però il 20 agosto 1953 appare una gravissima emoftoe, che mette seriamente in pericolo la vita del paziente.

Si ritiene quindi controindicato un secondo ciclo di cura con Laetrile, e nei mesi seguenti il processo neoplastico riprende il fatale andamento evolutivo, con exitus nel novembre 1954.

CASO XII. — E. G., di anni 61; cancro bronchiale inoperabile, con esame biotico positivo. L'esame broncoscopico rivela l'esistenza di una massa vegetante alla biforcazione della trachea, con stenosi parziale del bronco principale di sinistra. L'esame radiologico conferma il reperto, mostrando una diffusa ipoventilazione dell'ambito polmonare sinistro, e la presenza di masse metastatiche all'ilo omonimo. L'ammalato è dispnoico e accusa violenti dolori alla regione retrosternale. Viene iniziato (10 agosto 1953) un trattamento con Laetrile, per un totale di 2 gr. in dosi frazionate di 100 mg. ogni tre giorni; al termine del ciclo si osserva la presenza nell'escreato di frammenti tissulari necrotici. Nessuna reazione secondaria. L'ammalato accusa un netto miglioramento delle condizioni generali e locali, essendo quasi scomparsa la dispnea, tanto da permettergli di riprendere il lavoro abituale di linotipista. Al controllo radiologico le masse ilari appaiono stazionarie, ma è migliorata la ventilazione del polmone sinistro. La V.E.S. è scesa, dall'inizio del trattamento, da 76/98 a 54/68. Nella seconda metà di ottobre si ha un nuovo peggioramento e l'exitus segue il 14-11-53, in stato di asfissia.

CASO XIII. — D. B., di anni 62; canero del polmone con metastasi al femore destro.

Stato cachettico, febbre elevata, dolori molto forti al femore destro. Il 17-6-1953 viene iniziato un ciclo terapeutico con Laetrile, alla dose di 100 mg. ogni 3 giorni, ben tollerato. Si nota un fugace miglioramento dello stato generale con diminuzione del dolore e della temperatura; la V.E.S. permane immutata e l'exitus segue il 15-7-1953. per broncopneumonia.

CASO XIV. — B. R., di anni 47, canero del polmone destro. Condizioni generali molto gravi, con versamento pleurico ematico a destra; dispnea, dolori violentissimi. Il trattamento con Laetrile, che, iniziato il 3-2-1953, viene condotto alternando dosi di 100 mg. a dosi di 250 mg., fino a un totale di 2 gr., con intervalli fra le iniezioni di 3 o 4 giorni, produce un effetto notevole: diminuzione della temperatura, riduzione della V.E.S. da 89/102 a 72/84, diminuzione dei dolori, ripresa netta dello stato generale. Viene pure effettuata una introduzione diretta di soluzione di Laetrile nel cavo pleurico dopo toracentesi, con due dosi di 250 mg. l'una, a distanza di 4 giorni. Dopo questo trattamento locale si nota un rallentamento nella riproduzione dell'essudato. Dopo alcuni mesi di relativo benessere sopravviene un rapido peggioramento; l'exitus segue il 17-9-1953.

CASO XV. — F. A., di anni 55; canero del polmone sinistro. Viene tentato l'intervento chirurgico il 20-8-1953, ma per la presenza di diffuse metastasi mediastiniche esso si riduce a una semplice toracotomia esplorativa. Il 1° ottobre 1953 le condizioni sono le seguenti: stato cachettico; G. R. 3.000.000; Hb 62%; Test di West-Hilliard 32 unità; V.E.S. 102/112; ottusità massiva sui due terzi inferiori dell'emitorace sinistro; sputo ematico; alimentazione difficile per una spiccata anoressia. Viene iniziato un trattamento con Laetrile: dapprima si nota solo un arresto nel decadimento delle condizioni generali e il trattamento prosegue, assai ben tollerato, fino a raggiungere il totale notevole di 3 gr. il 15 dicembre. Sono state usate all'inizio dosi di 100 mg., poi, data l'ottima tolleranza, dosi di mg. 250 distanziate di 4-5 giorni, ottimamente tollerate. Al termine del ciclo il laboratorio comunica: Hb 68%, G. R. 3.500.000, V.E.S. 80/92, Test di West-Hilliard 28 unità. Sono migliorati lo stato generale e l'appetito; persiste invariata, la febbre. Non si rileva alcun miglioramento dei dati obiettivi, né all'esame clinico, né all'indagine Roentgen. Il periodo di benessere dura oltre un mese, poi l'evoluzione del processo riprende e l'exitus segue il 3 febbraio 1954.

CASO XVI. — G. L., di anni 54; canero del polmone sinistro, con metastasi cerebrali. Dal luglio 1953 l'ammalato accusa temperatura elevata (39° in media nel pomeriggio), resistente a tutte le terapie mediche messe in atto; dolori lancinanti al torace, cefalea, lieve edema papillare.

L'ammalato viene sottoposto al trattamento con Laetrile (100 mg. ogni 4 giorni) a partire dal 20-10-1953. Fin dai primi giorni del trattamento la temperatura scende gradualmente e si mantiene in seguito intorno a 37,8°-38° al massimo; i dolori sono nettamente diminuiti; lo stato generale e le manifestazioni cliniche delle metastasi cerebrali non mostrano però alcuna favorevole variazione, anzi continuano progressivamente a peggiorare. Ai primi di dicembre si manifesta una broncopneumonia, e il paziente viene a morte il 7-12-1953.

CASO XVII. — R. A., di anni 62; canero del polmone sinistro, con voluminose metastasi nei linfogangli mediastinici. Vi è intensa dispnea; il 10-11-1953 si instaura celermente un versamento pleurico, che deve essere evacuato ogni due

o tre giorni; dopo la toracentesi viene iniettata nel cavo pleurico una soluzione di Laetrile, alla dose di 250 mg. Viene pure effettuato un trattamento con Laetrile per via parenterale, con 100 mg. ogni tre giorni. Non si ottiene alcun'altra reazione favorevole al trattamento, all'infuori di un ritardo nella formazione del versamento pleurico. La V.E.S. rimane immutata. Exitus il 2-12-1953.

CASO XVIII. — B. P., di anni 64; canero dell'esofago al cardias, con stenosi serrata ed ectasia a monte. Viene iniziato un trattamento con solo Laetrile (100 mg. ogni 3 giorni), il 4-11-1953. Fin dalla terza iniezione si nota una netta diminuzione della disfagia, e i dolori spontanei e provocati dall'ingestione di alimenti sono diminuiti; il controllo Roentgen mostra una evidente riduzione della stenosi. La V.E.S. è scesa da 86/98 a 52/66.

Il miglioramento continua col proseguire della terapia al Laetrile, fino alla dose totale di gr. 2,5. Segue un periodo di benessere di ben 4 mesi, indi ripresa evolutiva del tumore; exitus il 20 luglio 1954.

CASO XIX. — G. C., di anni 43; canero dello stomaco, operato di gastro-entero-anastomosi il 27 marzo 1953. Presenza di metastasi epatiche; grosso nodo metastatico alla base polmonare destra. Viene iniziato il trattamento con Laetrile il 10-6-1953 (mg. 100 ogni 4 giorni, fino ad un totale di gr. 1). Si manifesta un miglioramento evidente, sia dello stato generale che delle condizioni locali del polmone: il nodo metastatico è diminuito di volume.

La V.E.S. è scesa da 87/99 a 71/84. Alla metà di giugno compare un ittero intenso, con dolori all'epigastrio e verso la regione epatica; segue un netto e rapido peggioramento dello stato generale, con exitus il 28-8-1953.

CASO XX. — F. S., di anni 56; canero dello stomaco, con stenosi pilorica e vomito ostinato. Le condizioni generali si mantengono ancora discrete. L'intervento chirurgico (10-10-1953) si riduce alla laparotomia esplorativa, non essendo possibile la resezione e nemmeno la gastroenteroanastomosi. Il 2-11-1953 viene iniziato il trattamento con Laetrile per via parenterale, alla dose di 100 mg. ogni 4 giorni, fino ad un totale di gr. 1,5. Fin dall'inizio del trattamento scompaiono il vomito e i dolori; la nutrizione diventa possibile e lo stato generale migliora. Alla fine di novembre il peso corporeo è aumentato di oltre 3 Kg.; il 25 novembre, dopo la 10ª iniezione di Laetrile, l'ammalato vomita col succo gastrico vari frammenti di tessuti necrotici, di natura neoplastica (conferma all'esame istologico). Continuando il trattamento il vomito di frustoli necrotici si ripete varie volte e permane attenuata la sindrome stenotica; anche al riscontro radiologico il deflusso pilorico appare più libero. Il miglioramento è così evidente che alla metà di dicembre il malato riprende il suo lavoro abituale.

La V.E.S. è fortemente diminuita: da 86/94 a 48/60. Il test di West-Hilliard è passato da 26 unità chimotripsiniche a 15; la crisi ematica, prima notevolmente compromessa, è ritornata a valori quasi normali. Il miglioramento persiste per 6 mesi, indi riprendono la sindrome stenotica e la cachessia e l'ammalato viene a morte il 7 luglio 1954.

CASO XXI. — E. C., di anni 53; morbo di Hodgkin, con biopsia positiva su un linfoganglio cervicale. Prime apparenti manifestazioni nel marzo 1953, con comparsa di masse mediastiniche bilaterali e di piccole linfoghiandole mobili al collo. Viene istituito un trattamento Roentgenterapico, con risultati nettamente favorevoli; scomparsa di tutte le manifestazioni clinicamente e radiologicamente apprezzabili. Seguono, come di consueto, periodi alterni di benessere e di ripresa del processo evolutivo Hodgkiniano in varie sedi, fino a che, nel giugno 1954, si ritiene utile alternare ai cicli Roentgen un trattamento medico. Vengono pertanto iniziate le iniezioni di Laetrile, alla dose di 100 mg. ogni

3 giorni, fino a un totale di 1 gr. Il trattamento deve essere però interrotto per la comparsa di una notevole epatomegalia con ittero, che va gradualmente aumentando di intensità. Sospeso il Laetrile si ha rapida scomparsa dell'ittero, ritorno alla norma del volume epatico, scomparsa dei dolori, ripresa delle condizioni generali. Dopo alcune settimane di benessere si ha una ripresa evolutiva neoplastica in forma acuta, con comparsa di voluminosi linfomi al collo, agli ili polmonari, agli inguini e in varie sedi dell'addome, sindrome dominata con molta difficoltà con un trattamento al cortisone e alla mostarda azotata.

Dopo alternative di miglioramenti e peggioramenti, l'ammalato viene a morte il 7-6-1957. Le variazioni della V.E.S. sono minime, non significative.

Osservazioni conclusive

Sono stati trattati 21 casi di tumori maligni, tutti in stadio avanzato ad eccezione di uno (caso X, cancro del laringe), così suddivisi: 15 maschi e 6 femmine; seminomi 3, mammella 4, utero 1, laringe 2, polmone 7, esofago 1, stomaco 2, Hodgkin 1.

Tutti i pazienti sono deceduti; la sopravvivenza è stata in molti casi superiore alla media.

Vediamo ora, da un punto di vista generale, i risultati dell'osservazione clinica.

1) Tolleranza:

a) *nell'uso parenterale* è sempre stata buona localmente, con rare eccezioni di una reazione discretamente intensa nel punto di iniezione, sempre regredita con impacchi caldo-umidi; questa reazione locale non è mai stata tale da obbligare a sospendere il trattamento, e non ha mai dato luogo all'insorgenza di ascessi. Sono stati invece osservati in molti casi (V, VI, VII, X, XX) nausea più o meno intensa e vomito alimentare, che hanno costretto a sospendere la cura, o a diminuire o distanziare le dosi singole;

b) *nell'uso topico* (impacchi di soluzione di Laetrile su ulcerazioni neoplastiche, iniezione endopleurica), la tolleranza è stata buona nei casi VI e XVII, meno buona per sopravvenuta emorragia, nel caso IV.

2) *Azione analgesica*: Quasi sempre evidente, alcune volte notevolissima sui dolori causati dal tumore primitivo o dalle metastasi in fase evolutiva; del tutto assente nel caso di dolori da compressione di elementi nervosi da parte di tessuti fibrotici in zone irradiate.

3) *Stato generale, sangue*: Salvo i casi molto gravi, in cachessia avanzata (caso II, IV, XIII) le condizioni generali e la crisi ematica sono sensibilmente migliorate con il trattamento al Laetrile. Si è notata una certa euforia, con aumento di peso, ripresa dell'appetito e delle forze, miglioramenti protratti in qualche caso per alcuni mesi (casi III, VI, VII, VIII, IX, X, XVIII, XX). La crisi sanguigna è pure in genere nettamente migliorata, con aumento dei G. R. e dell'Hb, diminuzione dei G. B., in particolare dei neutrofilii. La V.E.S. appare quasi costantemente migliorata dopo il trattamento. In due casi (XV e XX) è stato pure praticato il test di West-Hilliard¹³ consistente nella determinazione dell'attività antichimotripsinica del siero di sangue, e si è notato un miglioramento dopo la cura di Laetrile.

E' stata rilevata, quasi costantemente, una diminuzione della febbre. Nei tumori ulcerati si è notata una

riduzione del fetore, verosimilmente per un'azione antisettica della benzaldeide e dell'acido cianidrico, che si liberano in seno ai tessuti neoplastici, sia con l'introduzione del Laetrile per via parenterale, che con l'uso topico di esso.

4) *Tumore primitivo e metastasi*: In un certo numero di casi (5 su 21, ossia circa 1 su 4) è stato possibile mettere in evidenza una riduzione di volume, sia pur lieve e di non lunga durata, del tumore primitivo (casi IV, VI, X, XI, XVIII), in altri delle metastasi (casi III, IX, XIX). Si tratta di rilievi da effettuare con molta prudenza, cercando di eliminare le molteplici cause di errore, e in particolare basandosi sui controlli radiografici, eseguiti in condizioni tecniche costanti, in modo da permettere misure comparative. Pur con tutte queste necessarie riserve mi sono convinto della realtà obiettiva di alcune regressioni, indubbiamente dovute alla terapia col Laetrile, non potendo essere attribuite, in percentuale così relativamente alta, ad un processo di involuzione spontanea.

5) *Complicanze*: Sono due le più temibili complicanze, che possono insorgere in corso di trattamento col Laetrile: l'emorragia e l'ittero. La prima è verosimilmente legata al distacco di escare necrotiche, il secondo forse ad una azione tossica diretta sulla cellula epatica. In due dei casi osservati (IV e II) si è dovuto sospendere il trattamento per l'emorragia, in altri due per l'ittero (XIX e XXI); nel caso XIX però (cancro dello stomaco) l'ittero è stato con ogni probabilità causato da metastasi epatiche. Possiamo quindi considerare l'ittero tossico un'evenienza rara (circa il 5% nella attuale casistica) e legato probabilmente a una meiopragia epatica (da morbo di Hodgkin nel nostro caso); in ogni caso dominabile con la sospensione del medicamento.

Volendo riassumere il giudizio clinico sull'azione del Laetrile nei casi di neoplasie in stadio avanzato, penso si possa ammettere una buona tolleranza, e un quasi costante effetto favorevole, sia locale che generale, di durata limitata. I pericoli dell'impiego del medicamento (vomito, emorragia, ittero) non debbono essere sopravvalutati, perchè insorgono in una relativamente bassa percentuale di casi, assumono solo eccezionalmente (in uno solo dei nostri casi, XI, t. polmonare: grave emofitoe) un andamento preoccupante, e possono essere evitati con un accorto controllo sia delle dosi singole, che del frazionamento.

L'azione favorevole è stata si può dire costante nei casi non troppo avanzati, tanto da invitarci a proseguire nelle prove cliniche. Particolarmente evidente l'azione sullo stato generale, sul peso, sulle forze, sulla crisi sanguigna e sulla V.E.S.

Fra le varie localizzazioni cancerose quella che appare più sensibile all'azione del Laetrile è quella polmonare, ed è questa la ragione del numero relativamente elevato di casi trattati (7 su 21, ossia 1/3), con risultati indubbiamente interessanti.

Solo una assai larga messe di osservazioni potrà offrire la possibilità di un giudizio più completo sul medicamento, e dirci se esso rappresenti o meno un progresso nella terapia medica del cancro. Le più recenti ricerche di biochimica oncologica rimettono infatti sul tappeto la questione dell'intero indirizzo terapeutico nel campo dei tumori. Skeeper¹⁴ ad esem-

pio pensa che la degenerazione neoplastica della cellula sana possa essere legata alla perdita del sistema enzimatico regolatore della crescita. Se questa ipotesi si dimostrasse vera la cura dovrebbe orientarsi verso una « chemioterapia sostitutiva » sul tipo di quella attuata nell'anemia perniziosa con l'apporto del sistema regolatore, e dovrebbe quindi essere completamente abbandonato l'attuale indirizzo verso una terapia cancerologica.

Dott. M. Tasca
Ospedale Civile - Sanremo

M. Tasca: Osservazioni cliniche sugli effetti terapeutici di un glicuronoside cianogenetico in casi di neoplasie maligne umane. — L'A. illustra i risultati del trattamento con un glicuronoside cianogenetico (Laetrile) somministrato per via parenterale o localmente, in 21 casi di cancri umani in stadio avanzato, tutti venuti a morte. Nota la buona tolleranza del medicamento, la relativa rarità di effetti secondari pericolosi (emorragia, ittero), l'azione analgesica e il quasi costante miglioramento dello stato generale, delle forze e della crasi sanguigna, ed anche, in alcuni casi, una apprezzabile riduzione delle masse neoplastiche; miglioramenti sempre temporanei, ma talvolta di notevole durata.

[« Gaz. Med. It. », 118, 153-159, 1959]

BIBLIOGRAFIA

- 1) Beard B.: A new approach to the cancer therapy, « Paegant Press. », New York, 1958.
- 2) Campbell: « Brit. J. Exper. Path. », 30, 548, 1949.
- 3) Fishman: « Science », 105, 646, 1947.
- 4) Fishman e Anlyan: « Science », 106, 66, 1947; « J. Biol. Chem. », 169, 449, 1947; « Forth Int. Cancer Research Congress », 6, 1034, 1950.
- 5) Guidetti E.: « Acta », XI, 2, 156, 1955.
- 6) Guidetti E., Papotti G., Pagnani E.: « Minerva Medica », XLVII, II, 63-64, 1956.
- 7) Homburger e Fishmann: « The physiopathology of Cancer », P. Hoerber, New York, 1953.
- 8) Maxwell e Bishoff: « J. Pharm. Exp. Ther. », 49, 270, 1933.
- 9) Mendel, Rodney e Bowman: « Cancer Research », 6, 495, 1946.
- 10) Navarro M. D.: « Sto. Tomas J. Med. », 9, 468-471, 1954.
- 11) Navarro M. D.: « Sto. Tomas J. Med. », 5, 113-118, 1955.
- 12) Odell, Burt e Berthea: « Cancer Research », 9, 362, 1949.
- 13) Perry: « Am. J. Cancer », 25, 592, 1935.
- 14) Skeeper: « Proc. Roy. Soc. of Med. », 51, 403, 1958.
- 15) West e Hilliard: « Proc. Soc. Exp. Biol. Med. », 71, 169, 1949.

TERAPIA IN CAMMINO

L'uso del tartrato di 3-idrossi-N-metilmorfinano
come preanestetico in chirurgia infantile

CLAUDIO GIORDANI

dell'Ospedale Infantile Provinciale di Trento - Reparto Chirurgico Ortopedico - Primario: Dott. G. Bacca

Non sempre alla preanestesia del bambino viene data l'importanza che essa riveste ai fini di una buona anestesia e della prevenzione degli incidenti operatori, eppure l'instabilità neuro-vegetativa e l'ipereccitabilità psichica del piccolo richiedono particolari precauzioni ed una accurata scelta da parte dell'anestesista di medicinali opportunamente dosati.

Mentre nessuna controversia viene sollevata dai vari AA. che si occuparono di anestesia infantile sull'uso di farmaci parasimpaticolitici (atropina e scopolamina) anche nei neonati, per quanto riguarda invece l'uso degli oppiacei i pareri sono discordi, soprattutto per l'ipersensibilità del centro respiratorio che taluni piccoli pazienti dimostrano verso questi farmaci. D'altro lato sono ben evidenti e noti i vantaggi dell'uso della morfina e dei suoi derivati nei bambini per combattere gli stati di agitazione sempre pericolosi ed i gravi spasmi delle vie aeree superiori. Oltre a questo, naturalmente, va tenuta presente la potente azione analgesica che essi determinano.

Queste azioni farmacologiche rivestono particolare importanza, qualora, come spesso accade nei bambini, l'induzione alla narcosi venga condotta con protossido di azoto, ossigeno ed etere.

Per questi motivi si cerca di dare la preferenza nell'anestesia infantile a medicinali che, pur avendo le caratteristiche farmacologiche necessarie

del preanestetico, offrano una minima tossicità ed un più largo margine di somministrazione.

Il tartrato di 3-idrossi-N-metilmorfinano, noto in commercio come Dromoran Roche è stato realizzato sinteticamente da Schindler e Gruessner nel 1949. Randall e Lehmann, Fromherz ed altri hanno avuto occasione di provare sperimentalmente il preparato su animali riscontrando una azione analgesica quattro o cinque volte superiore alla morfina, cinquanta volte a quella della meperidina ed una durata di azione all'incirca doppia.

Il principio presente nel Dromoran è l'isomero levogiro contenente due molecole di acqua di cristallizzazione, che si presenta sotto forma di cristalli incolori, fusibili a 113-116 gradi; esso viene eliminato per via renale come glicuronato o inalterato e secondo le esperienze di Fischer e Long scompare rapidamente dal plasma dopo iniezione endovenosa. Il sovradosaggio si manifesta come un avvelenamento da oppiacei con depressione respiratoria, respiro di Cheyne-Stokes e coma. La minor tossicità si è manifestata sperimentalmente con scarsezza di fenomeni collaterali come vomito, nausea, vertigini, disturbi frequenti nell'uso di preparati morfinaici e morfina-simili.

Un grande vantaggio nell'uso del Dromoran come anestetico preoperatorio è dato dalla mancata inibizione della peristalsi intestinale e assenza della stipsi frequentemente conseguente all'uso di morfinaici.