

Dott. Mauro Todisco

La multiterapia Di Bella nelle malattie linfoproliferative.

Ringrazio innanzitutto il Dottor Giuseppe Di Bella per avermi invitato come relatore a questo congresso. Per me si tratta di una occasione particolarmente gradita perché considero il campo delle patologie linfoproliferative uno degli ambiti nosologici in cui la multiterapia del Prof. Di Bella (MDB) può meglio esprimere la sua valenza antineoplastica.

Proprio sul risultato della MDB nel trattamento di 20 pazienti affetti da linfoma non Hodgkin a basso grado in stadio avanzato, nel 2001 ho pubblicato il mio primo lavoro scientifico.

A questa pubblicazione sono poi seguiti altri lavori relativi ai linfomi e, recentemente, una pubblicazione sulla leucemia linfatica cronica.

L'efficacia della MDB nelle malattie linfoproliferative si può spiegare con l'attività che i costituenti di detta terapia esercitano nei confronti della crescita linfocitaria neoplastica.

Non voglio tediarvi con la descrizione dei lavori che, nel tempo, si sono via via aggiunti a dimostrare la potenzialità antilinfoproliferativa dei vari costituenti della MDB; ciò che però ritengo possa interessare è che, nella MDB, tale attività risulta superiore a quella di ciascun suo singolo costituente, ciò che autorizza a parlare, nel caso specifico, di reale effetto terapeutico sinergico. E' nella mia esperienza clinica, ad esempio, l'aver osservato una remissione parziale di linfoma non Hodgkin a basso grado in una paziente resistente al trattamento con ciclofosfamide per os in dosaggi giornalieri superiori rispetto a quelli utilizzati nella MDB; altrettanto dicasi per i risultati, decisamente inferiori a quelli della MDB, descritti da Witzig e coll. relativamente all'impiego, nelle patologie linfoproliferative, di un analogo della somatostatina.

Ciò che della MDB colpisce, nel trattamento dei linfomi a basso grado e delle leucemie linfatiche croniche, è l'elevata predittibilità degli eventi cui l'assunzione della multiterapia dà luogo, la risposta verificandosi già a partire dalla terza settimana, e perfezionandosi nell'arco di un paio di mesi. Si tratta di una risposta che può anche stupire per intensità. E' comune osservare, ad esempio, la scomparsa di masse palpabili, anche di rilevanti dimensioni, in poco più di un mese, così come si può assistere, nel caso della leucemia linfatica cronica, a cali anche di 60.000 linfociti in 20 giorni.

A sostegno di queste affermazioni voglio presentare, a titolo esemplificativo, alcuni documenti (presentazione di un caso di linfoma n.H. e di un caso di leucemia linfatica cronica).

Nel caso della paziente affetta da leucemia linfatica cronica, la medesima era stata destinataria, poco prima di iniziare la MDB, di una proposta terapeutica davvero impegnativa da parte di un eminente ematologo francese, e ciò, per relationem, ancor più avvalorata il risultato conseguito.

C'è poi da dire che se il paziente non è stato precedentemente trattato, non si incontrano di norma particolari problemi nell'ottenimento del risultato, e non si devono operare sostanziali variazioni posologiche a carico dei vari costituenti della MDB. Ciò che risulta di delicata gestione è, invece, il mantenimento della remissione ottenuta. Agli inizi della mia esperienza con la MDB, oltre 10 anni fa, galvanizzato dalla apparente facilità con cui, nelle malattie linfoproliferative, si otteneva la remissione, ero solito ridurre la multiterapia già a partire dal terzo/quarto mese; la frequente osservazione, in queste circostanze, di riprese di malattia che mi obbligavano a reincrementi della cura, mi ha indotto ad un atteggiamento più prudente. Oggi, ritengo preferibile mantenere alta la guardia per almeno sei/otto mesi, eventualmente riducendo, in questo periodo, la posologia della sola ciclofosfamide, specie se concomitano segni di tossicità midollare.

Superato questo tempo procedo a una graduale e prudente riduzione della cura, supportando le riduzioni con una verifica puntuale del mantenimento della remissione già ottenuta.

Sempre a titolo esemplificativo vi illustro la terapia così come attualmente seguita da due pazienti affetti da linfoma n.H. e da due pazienti con leucemia linfatica cronica (si consideri che, per ciclofosfamide e somatostatina/octreotide i dosaggi di inizio terapia erano, rispettivamente, 75-100 mg/die e 3/1 mg die).

In generale, nella mia esperienza, il mantenimento della remissione richiede posologie inferiori nella leucemia linfatica cronica, nella quale si può arrivare a quantitativi settimanali di ciclofosfamide e somatostatina veramente minimali.

Ancora in relazione alla MDB nella leucemia linfatica cronica. Vi ho accennato di una recente pubblicazione su questa patologia; bene, la pubblicazione in questione descrive 4 casi di remissione di malattia, 3 dei quali di lungo periodo (oltre 10 anni due, e quasi 8 anni 1).

Ora, si dà il caso che non siano descritti, in letteratura, pazienti affetti da leucemia linfatica cronica le cui risposte ai vari approcci chemioterapici superino, per durata, i 48 mesi (è superfluo poi ricordare che l'intervenuta ripresa di malattia, e le riprese successive, si associano con la necessaria somministrazione di linee chemioterapiche ulteriori, in un quadro complessivo di sempre maggiore difficoltà di trattamento). Stando così le cose, non è difficile capire quali vantaggi stiano derivando, dalla MDB, ai tre pazienti con remissione di lungo periodo di cui al lavoro che vi ho citato; e non dovrebbero esserci dubbi sul fatto che il dato di interesse del lavoro è nella lunga durata delle remissioni, tale dato risultando inedito, ripeto, nella letteratura scientifica internazionale. Evidentemente, però, proprio così chiaro tale dato non deve essere, se, come mi è capitato, il referee di una rivista cui ho sottoposto il lavoro per la pubblicazione, ha del tutto sottovalutato il dato oggettivo (quello, cioè, della durata delle remissioni –remissioni tuttora in essere, peraltro-), e ha motivato la propria opinione sfavorevole alla pubblicazione nel fatto che l'esiguo numero di pazienti trattati testimonierebbe la mia scarsa fiducia in questa terapia.

Avrei voluto rispondere che stava confondendo i fatti con le presunzioni, e che il numero limitato di pazienti si spiegava considerando che è eccezionale il caso di un paziente affetto da leucemia linfatica cronica che in prima istanza si rivolga alla MDB, e che, non avendo a disposizione un reparto di ematologia e pazienti a cui proporre alternativamente questo trattamento, quei 4 casi erano i soli esenti da terapie precedenti che avevo avuto modo di trattare, ma le difficoltà con l'inglese, e l'intimo convincimento che lo sforzo sarebbe stato comunque inutile, mi hanno fatto desistere. Un'ultima notazione, per finire. Chi, come me, ha alle spalle oltre 25 anni di professione, sa bene quanto siano rare, in medicina, le vere innovazioni terapeutiche, quelle, per capirci, che funzionano; e quanto frequenti siano, per converso, le novità dalla vita breve, quelle che, introdotte con gran frastuono di grancassa, si spengono precocemente per la loro inefficacia o perché gravate da rischi che superano i potenziali benefici. Manca, per dirla con Jean Etienne Portalis, uno degli estensori del code Napoleon, "ciò che consente al nuovo di diventare antico".

Ebbene, quantunque la cura Di Bella possa ancora per molti risultare una novità, essa non è nuova, avendo ormai superato i 30 anni. E il fatto che oggi, a distanza di tanto tempo dalla sua introduzione, se ne parli in un congresso, significa, a mio giudizio, che questa cura ha impresse quelle caratteristiche che consentono al nuovo di diventare antico.

Un imprimatur di cui oggi possiamo spiegarci le ragioni, disponendo di dati sulla valenza antineoplastica di retinoidi, somatostatina ecc., ed essendo ormai comuni il concetto di fattori di crescita neoplastica e quello, conseguente, della possibile utilità terapeutica degli inibitori di tali fattori; ma un imprimatur, ancora, che a metà degli anni '70, nella vacanza delle attuali evidenze scientifiche, fu dovuto unicamente alla genialità del suo autore, il Prof. Luigi Di Bella.