Per chi avrà la pazienza di leggere ho sintetizzato in queste pagine le numerose e gravi anomalie che hanno destituito di ogni credibilità e dignità scientifica la sperimentazione ministeriale del MDB del 1998.
Ringrazio dell'attenzione e invio cordiali saluti,

Giuseppe Di Bella

Sperimentazione del Metodo Di Bella

Nel 1996, gli esiti positivi del MDB, avevano creato un crescente interesse da parte della pubblica opinione, e una progressiva ostilità da parte delle multinazionali del farmaco e dei circoli di potere politici, accademici, finanziari e degli apparati sanitari collegati. Si arrivò a manifestazioni di piazza per ottenere l'erogazione del MDB.

La necessità di studiare attentamente, correttamente, senza preconcetti e dispensare senza ostacoli burocratici, e pretestuose scuse di sorta il MDB, (concedendo nei fatti quella libertà di cura sancita dall'articolo 32 della Costituzione, ma rimasta sempre lettera morta), fu sollevata fin dal 1996 da alcune interrogazioni parlamentari a risposta scritta al Ministro della Sanità, reperibili nella sezione News legali e legislative del sito www.metododibella.org (www.metododibella.org/it/Interpellanze-Parlamentari-e-Rapporti-con-il-Ministero-della-Salute.html#.WnhrgK7iYfc).

La richiesta dell'erogazione del MDB da parte del SSN, fu dirottata su una sperimentazione di fase due, senza randomizzazione e gruppo di controllo, su pazienti, tranne qualche rara eccezione terminali. Una sperimentazione di questo genere non aveva alcun senso perché i farmaci componenti il MDB erano ampiamente noti nelle loro caratteristiche chimiche, biochimiche, farmacologico – tossicologiche, e cliniche.

Il 23/12/97 il comunicato stampa N° 267 del Ministero della Sanità, firmato dal Ministro Rosy Bindi recitava:

«Considerata l'esistenza del cosiddetto Metodo Di Bella per il trattamento di varie patologie oncologiche, considerati i pareri che su detto metodo sono stati resi dalla Commissione oncologica nazionale in data 5 febbraio 1996, dalla commissione unica del farmaco in data 8

gennaio 1997, nonché il comunicato del Comitato di Presidenza del Consiglio superiore di sanità in data 16 luglio 1997 e il parere dell'assemblea Generale del Consiglio stesso in data 19 dicembre 1997. Rilevato che da tutti gli organismi suddetti è stata affermata la mancanza di fondamento scientifico documentato del metodo Di Bella e quindi l'insuscettibilità del medesimo all'impiego sistematico negli ammalati di tutti i tipi di tumore…».

Risponde a verità quanto affermato in tono perentorio, sprezzante, intimidatorio, dalle massime autorità e commissioni sanitarie italiane? È proprio vero che la letteratura medico scientifica mondiale, alla fine del 1997, non comprendesse alcun articolo scientifico che comprovasse l'azione antitumorale dei farmaci componenti il MDB? Non vi erano pertanto pubblicazioni relative all'azione antitumorale di questi farmaci?

Alla fine del 1997 sulle banche dati medico scientifiche mondiali erano riportati settemila lavori sui componenti del MDB.

Una ricerca eseguita su singoli farmaci componenti il MDB, fino a tutto il 1997, incrociando i farmaci con la parola "Cancer", e limitando la ricerca agli studi eseguiti sull'uomo sulla massima banca dati bio-medica (Med–line), che raccoglie gli abstracts delle più autorevoli riviste scientifiche, ha evidenziato settemilaquaranta (7040) pubblicazioni sui principi terapeutici costituenti l'MDB.

Anno 1997 Anno 2018

Melatonina: 0318 2214

Retinoidi: 1582 16234

Vitamina E: 0819 5137

Bromocriptina: 1504 2174

Somatostatina: 2817 31924

Totale: 7040 57683

Come suggerito da molte di queste pubblicazioni e studi clinici, era auspicabile verificare l'effetto delle molecole del MDB in situazioni neoplastiche iniziali, non inquinate da pregressi trattamenti chemio-radioterapici, dando evidenza e dignità scientifica ad una sperimentazione con un gruppo di controllo in doppio cieco. Ciò al fine di eludere la fin troppo prevedibile ostilità e conflitto d'interessi ideologico (nelle interrogazioni parlamentari si fa chiaro riferimento anche ad un conflitto d'interesse finanziario), da parte di appartenenti ad apparati sanitari e medici, che vivevano, e avevano costruito un prestigio, una carriera, una rispettabilità scientifica, su presupposti che potevano essere smentiti, vanificati, radicalmente delegittimati, di cui veniva impietosamente evidenziata quella sostanziale inefficacia e inaccettabile tossicità, che molti conoscevano, ma che pochi denunciavano.

La sperimentazione effettuata rappresentò invece un inutile onere per il contribuente, come chiaramente documentato nel programma di **RAI 3 - REPORT** del 31.05.2000: " **Perchè la Sperimentazione del Metodo Di Bella è fallita?**
"

Trasmissione–Video
https://www.youtube.com/watch?v=1h3yAZ-errQ&list=UUssns08HqGS0ZnsPCxU9Z_A
.

Ne era stato programmato e precostruito il fallimento fissando un obiettivo chiaramente irrealizzabile, con criteri di valutazione e arruolamento assolutamente antitetici a quelli enunciati dal prof Di Bella e verbalizzati in Commissione oncologica, criteri che Egli non avrebbe ovviamente mai potuto accettare e sottoscrivere coerentemente con quanto aveva sempre dichiarato e ripetuto. Per considerare efficace il MDB si pretendeva che in due mesi ammalati in

condizioni critiche o terminali, con aspettativa di vita tra 11 giorni e 3 mesi, non più responsivi a trattamenti chemio-radioterapici, avessero una regressione del tumore di oltre il cinquanta per cento (i pazienti sono stati curati con il MDB per un tempo massimo di otto settimane. Infatti, anche se la sperimentazione è durata da marzo al 31 ottobre 1998, i pazienti venivano arruolati in progressione) senza un gruppo di controllo che confrontasse il risultato del MDB con quello che in simili condizioni avrebbero conseguito i protocolli oncologici convenzionali. Se per ammissione degli sperimentatori, tranne rare eccezioni, gli ammalati erano stati inutilmente radio-chemio trattati, e non erano più responsivi, non aveva ovviamente senso un simile parametro di valutazione, che nessun ricercatore avrebbe mai accettato. Il Prof Di Bella, infatti ha sempre ripetutamente sostenuto, pubblicamente dichiarato e riaffermato con forza, che non fu mai messo a conoscenza dei criteri di arruolamento e valutazione della sperimentazione, sostenendo che questi criteri furono decisi a sua completa insaputa, e che se fosse stato informato non li avrebbe mai accettati nè sottoscritti. Essi erano esattamente antitetici, opposti a quanto aveva enunciato in commissione oncologica (Verbale N°1 della riunione al Ministero della Sanità del 14 gennaio 1998 reperibile su http://www.metododibella.org/files/2015/01/pages/relazione-del-prof-di-bella-alla-camera-dei.pdf , sezione sperimentazione) in cui aveva dichiarato che la sua terapia poteva essere sperimentata, studiata solo in pazienti in stadio iniziale, non chemio-radiotrattai, in quanto tali terapie e le condizioni critiche, terminali, degli ammalati avrebbero invalidato e vanificato la risposta clinica al suo metodo.

Infatti nella lettera che il Prof Di Bella inviò al Presidente dell'I.S.S., il Prof Giuseppe Benagiano dichiarò con estrema chiarezza e senza mezzi termini il *totale disconoscimento della sperimentazione del Suo Metodo effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità.*

"Modena, 23 luglio 1998

Chiarissimo prof G. Benagiano,

La ringrazio per la sua cortese lettera d'invito. Tuttavia mi premeva ricordare come abbia avuto più volte occasione di esprimere le mie perplessità sul modo di applicazione del metodo e sui criteri di arruolamento dei pazienti, nonché infine sulla bontà dei preparati usati. Qualificare come MDB il metodo adoperato mi sembra improprio. Ritengo pertanto non opportuna la mia

presenza alla riunione del 28 luglio.

Con i più distinti saluti,

Luigi Di Bella”

Sotto: la lettera originale

Diversamente dai criteri attuati avrebbero dovuto considerare positivamente ogni risultato che dimostrasse un’efficacia terapeutica in quei casi in cui tutte le terapie convenzionali erano fallite. Altro criterio di valutazione scientifica, etica e logica , sarebbe stato il confronto della sopravvivenza con MDB per ogni neoplasia e stadio con quella ottenuta mediante i protocolli oncologici ufficiali.

Alle 55 interrogazioni parlamentari che contestavano nel metodo, nel merito e nelle gravi e numerose anomalie della sperimentazione ministeriale, rispose dopo molti mesi, il Ministro della Salute protempore Prof Veronesi, che scrisse che i risultati della sperimentazione ministeriale erano confortati dall’analisi retrospettiva sulle cartelle cliniche del Professor Di Bella, effettuata dalla dottoressa Buiatti. Il volume di Vincenzo Brancatisano (Dal libro Dossier “Un po’ di verità sulla Terapia Di Bella” Editore: Travel Factory), vanifica l’indagine della dottoressa Buiatti secondo la quale solo un paziente su alcune migliaia ha avuto beneficio dalla terapia Di Bella dagli anni Settanta al 1997: «Il procedimento statistico con il quale la Buiatti è arrivata a questo dato (gettato in pasto all’opinione pubblica nel giugno 1998, in piena sperimentazione, con il prevedibile sconforto creato tra i pazienti e le proprie famiglie) è assai criticabile e poco credibile agli occhi di chi vuole davvero sapere se l’M.D.B serve oppure no nella cura dei tumori.

• Studio Osservazionale retrospettivo della Dr.ssa Buiatti: su oltre 3000 cartelle cliniche solo 4 (secondo il rapporto consegnato dalla Buiatti all'I.S.S e da questo alla stampa) avevano praticato la sola terapia Di Bella e di questi solo uno risultava essere guarito. Fu lasciato credere all'opinione pubblica che un solo paziente su 3000 era guarito.

• Metodo d'indagine: furono esaminate 3076 cartelle fino a tutto il '96, scartando arbitrariamente gli anni successivi in cui per la notorietà del metodo vi era stato il massimo numero di casi neoplastici significativi. Non fu detto che furono considerate solo 1523 cartelle perché le altre non si riferivano a tumori.

• Arbitrariamente furono scartate ben 918 cartelle di tumori col pretesto che gli ammalati non risiedevano in aree coperte da Registro Tumori. Molti di questi 918 casi erano altamente significativi perché giudicati inguaribili. Ristabilitisi con l'M.D.B., fondarono Associazioni a Trento, Brescia, Mantova, Roma, Modena, Firenze, ecc. per diffondere quella terapia che li aveva salvati.

• È significativo per giudicare quest'operato considerare che solo il 15% del territorio italiano è ricoperto dal Registro Tumori. Altri 291 furono scartati perché la documentazione fu ritenuta incompleta, senza ricorrere al concorso di medici e Associazioni che avevano dato ampia disponibilità a fornire le testimonianze e la documentazione mancanti.

• I 314 casi rimasti si ridussero a 248 per accertamenti in corso, 38 non furono rintracciati alla data della chiusura dello studio.

Dei rimanenti 182 ne furono scartati ben 177 col pretesto che erano stati pretrattati con chemio sorvolando sul dato fondamentale: che avevano iniziato l'M.D.B. solo dopo l'accertato e documentato fallimento della chemio, e con tumore in progressione, contraddicendo i criteri di arruolamento della sperimentazione che in stragrande maggioranza prevedevano ammalati pretrattati con chemio. In definitiva è documentato e riscontrabile che l'intero studio si ridusse a cinque casi di cui uno era guarito. l'opinione pubblica fu grossolanamente disinformata lasciando credere che un solo paziente su 3000 era guarito con l'M.D.B. È questa l'analisi retrospettiva sulle cartelle cliniche del Prof. Di Bella effettuato dalla dottoressa Buiatti cui il Ministro fa riferimento per sostenere l'inefficacia dell'MDB».

Motivi che rendono inaccettabile la scelta di una sperimentazione di fase due, non randomizzata e senza gruppo di controllo.

All'inizio del 1998, quando si decise di iniziare la sperimentazione, vi erano nelle banche dati biomediche migliaia di articoli che testimoniavano sia l'attività antitumorale, sia la sostanziale assenza di tossicità di ognuno dei farmaci del MDB. Per ragioni di spazio non possiamo che dare una breve sintesi dell'enorme quantità di articoli che già nel 1997 sostenevano l'utilità di questi farmaci MDB, sia nella prevenzione che nella cura dei tumori, sia in vitro che sull'animale o sull'uomo. Per fare un esempio, fra i tanti, riportiamo alcuni passi dell'abstract di un interessante articolo scientifico di Bartsch sulla melatonina dell'ottobre 1997 (1) (quindi pubblicato prima dell'inizio della sperimentazione). Il titolo è significativo *"Significance of melatonin in malignant diseases"*
(Ruolo della melatonina nelle neoplasie maligne): «
Le prime esperienze cliniche con la melatonina nella terapia dei pazienti affetti da tumore sono state limitate come terapie di supporto negli stadi avanzati e terminali della malattia ed hanno portato a risultati sicuramente incoraggianti. È assolutamente necessario verificare questi dati preliminari applicando protocolli in doppio cieco e dovrebbero essere sviluppati futuri trials terapeutici in pazienti con tumori maligni in fase iniziale
».

Somatostatina: riportiamo alcuni passi di un importante articolo di Pollak e del premio Nobel Schally del 2/98 [2] (la sperimentazione iniziò in aprile). Anche qui il titolo non lascia dubbi: *"Me ccanismo dell'azione antineoplastica degli analoghi della somatostatina"*
. In esso si sostiene:

« *Negli ultimi dieci anni è stata dimostrata un'impressionante attività antitumorale degli analoghi della somatostatina (per es. dell'octreotide, usato nel M.D.B., ndr,) in molti modelli tumorali (…). I dati preclinici sono ora sufficienti per giustificare studi clinici con gruppi di controllo nei tumori della mammella, della prostata e del pancreas* ».

L'elenco degli articoli scientifici potrebbe continuare. Nel 2004 il numero degli articoli che testimoniano la validità anti-tumorale dei farmaci del MDB è aumentato in modo esponenziale.

Cosa succede, quando alcuni di questi farmaci sono usati in modo sinergico (come

nell'M.D.B.)? Vediamo un lavoro già del 1990, su animali (3). È stata studiata l'azione anti-tumorale, anti-leucemica della Ciclofosfamide (usata nel M.D.B. ndr) e della Adriamicina in combinazione con le vitamine A, E, C… È stato dimostrato che la somministrazione preliminare di queste vitamine aumenta l'effetto dei farmaci citotossici (cioè della Ciclofosfamide e della Adriamicina, ndr) ed abbassa considerevolmente la loro azione tossica.

Per quanto riguarda l'innocuità di questi farmaci, il loro profilo tossicologico è noto da tempo (essendo tutti farmaci già in commercio, sia pure per altre indicazioni!!!) e la letteratura scientifica mondiale concorda sul fatto che, se usati correttamente, hanno una tossicità estremamente limitata. In base ai dati di cui sopra, sorge spontanea una domanda: come mai l'istituto Superiore di Sanità ha affermato che, di questi farmaci*, «non vi è alcuna prova preliminare (sic!!!) né di efficacia né di innocuità?».*
Se la letteratura scientifica mondiale parla chiaramente, e se in tutto il mondo l'interesse per questi farmaci è in aumento, perché l'Istituto Superiore di Sanità non ne ha tenuto conto?

Veniamo ad un altro punto: la progettazione della sperimentazione dell'M.D.B.

In base alla letteratura scientifica più aggiornata, visti i buoni risultati preliminari (v. sopra) era assolutamente giustificato, anzi imperativo impostare uno studio con gruppi di controllo e con tumori in fase iniziale. Questo concetto emerge innumerevoli volte nelle pubblicazioni su Somatostatina, Melatonina, Retinoidi, Vitamina D3, inibitori della prolattina, e ripete quanto riportato nei lavori di Bartsch, Pollak, Schally, ecc.

Oltre a questi dati di letteratura, vi erano le centinaia di testimonianze di pazienti sull'efficacia

dell'M.D.B. in numerose forme tumorali. Quindi sia i dati della letteratura, sia l'esperienza clinica non solo giustificavano, ma imponevano una sperimentazione con un alto livello di evidenza scientifica, quindi randomizzata e con gruppo di controllo. L'I.S.S. ha sostenuto che:

«È stato anche necessario effettuare uno studio senza gruppo di controllo perché, nella situazione esistente dall'inizio del 1998, ciò non era concepibile…».

Non era concepibile fare un tipo di studio che viene fatto in tutto il mondo, ed anche in Italia, correntemente (ma non per il M.D.B.!?).

Questa argomentazione non tiene: infatti, quando la sperimentazione del M.D.B. è stata pubblicata sul British Medical Journal, l'editorialista (fatto del tutto inusuale) ha criticato aspramente la progettazione dello studio, sostenendo che: (4) *«Gli autori (della sperimentazione, ndr) affermano anche che non avrebbero potuto condurre uno studio clinico randomizzato per ragioni etiche, ma queste ragioni non sono chiare. In realtà, c'è chi può sostenere che proprio il livello inferiore di progettazione dello studio è anti-etico».*
Ed a proposito della mancanza del gruppo di controllo, ecco cosa afferma in una lettera al B.M.J. un ricercatore [5]:

«Con cosa è stata comparata la terapia Di Bella? Con nulla! Sarebbe stato molto più utile fare un paragone fra la terapia Di Bella e la terapia convenzionale». Come si vede, la progettazione della sperimentazione è stata considerata di basso livello, in quanto manca delle due caratteristiche fondamentali che danno evidenza scientifica ad uno studio, e cioè la randomizzazione ed il gruppo di controllo. La giustificazione che dà l'I.S.S., ancora una volta non tiene: la maggior responsabilità della situazione di tensione che si era creata in Italia nel 1998 stava proprio nell'atteggiamento di totale chiusura della medicina convenzionale Italiana, non tanto verso il M.D.B., ma verso una intera corrente della medicina contemporanea: se per es. il Ministero della Sanità avesse avuto (com'era doveroso) un atteggiamento di maggiore apertura verso un metodo che rappresenta l'espressione clinica di alcune branche della ricerca contemporanea, la "tensione" non si sarebbe originata. In base a queste premesse, come si colloca la classificazione del National Cancer Institute? Questa classificazione ha il pregio di chiarire il livello di affidabilità scientifica, di evidenza, degli studi di oncologia. Il livello di evidenza serve a dirigere le decisioni cliniche: studi con basso livello di evidenza non possono offrire decisioni cliniche sicure o definitive. Gli studi sono valutati in base:

1. All'evidenza derivante dalla progettazione dello studio. Gli studi che offrono maggior evidenza sono quelli randomizzati e che presentano un gruppo di controllo. Perché questi due fattori sono fondamentali?

• La randomizzazione: assicura che "il giudizio personale ed i pregiudizi degli sperimentatori non influenzino la collocazione degli individui" [7]. Se c'era uno studio clinico in cui la randomizzazione non poteva essere in nessun caso evitata, era proprio la sperimentazione dell'M.D.B.; i pregiudizi e le valutazioni negative sul Metodo Di Bella sono stati frequenti, fra chi conduceva la sperimentazione, ben prima che la sperimentazione fosse avviata. Bene, proprio in questa situazione non è stata fatta (sic!!).

• Il gruppo di controllo [7]: permette di valutare l'efficacia di un trattamento. Tale valutazione deve necessariamente essere confrontata, controllata, con un gruppo di riferimento che segua una terapia nota (nel nostro caso, la terapia oncologica convenzionale). Senza gruppo di controllo, non è tecnicamente possibile affermare che "l'M.D.B. non è efficace", lasciando intendere che la terapia convenzionale è, invece, efficace. Cosa avrebbe fatto la terapia convenzionale nello stesso tipo di tumori e nello stesso stadio? Questo non si può sapere dalla sperimentazione, mancando un gruppo di controllo. A questo proposito, l'I.S.S. non ci ripeta che potevano essere selezionati per la sperimentazione solo pazienti resistenti a tutte le terapie convenzionali, per ragioni etiche. Come già affermato, vi erano (nel 1998) sufficienti prove scientifiche sui farmaci usati nell'M.D.B., per testarli realmente, e cioè in pazienti, in condizioni iniziali.

1. All'evidenza derivante dagli obiettivi dello studio. Gli studi che danno maggiore evidenza sono quelli in cui l'obiettivo è rappresentato dalla valutazione della "overall survival from a defined point in time", cioè dalla sopravvivenza dei pazienti partendo da una data definita, l'obiettivo della riduzione della massa tumorale è classificato dal N.C.I. come uno degli "indirect surrogates (surrogati indiretti) [6] dell'obiettivo principale (la sopravvivenza). Molto interessante è la motivazione per cui, per il N.C.I. la valutazione della massa tumorale (vista invece dallo studio dell'I.S.S. come obiettivo principale) è un "indirect surrogate", perché "è un obiettivo soggetto alle interpretazioni degli sperimentatori" (non è quindi un parametro oggettivo, come invece l'Istituto Superiore di Sanità ha sempre ripetuto", ndr).

Inoltre, ancora più importante, questi obiettivi non producono automaticamente un beneficio diretto sul paziente, come la sopravvivenza o la qualità della vita. Come si può notare, il N.C.I. ritiene fondamentali come obiettivi di uno studio, la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti, cioè proprio quegli obiettivi che l'I.S.S. ha scelto di ritenere secondari, in quanto "non oggettivi e non scientifici". Ora, in base a questa classificazione, dove si colloca la sperimentazione eseguita sull'M.D.B. (come qualsiasi altro studio eseguito con la stessa metodologia)? La classificazione del N.C.I. non lascia spazio a dubbi: si tratta di [6] "a phase II trial of selected patients with response rate as the outcome" (uno studio di fase II di pazienti selezionati che ha come obiettivo la risposta obiettiva sulla massa tumorale.

Nella sperimentazione sull'M.D.B., infatti, i pazienti non sono stati randomizzati, sono stati appunto selezionati, e l'obiettivo dello studio (come è stato più volte sottolineato dall'I.S.S.) era appunto la risposta obiettiva (cioè la riduzione della massa tumorale misurata strumentalmente). Bene, questo tipo di studio è classificato da NCI 3iii Diii, *cioè come lo studio che offre il più basso livello di evidenza scientifica nella classificazione del N.C.I.!! E se uno studio offre un basso livello di evidenza scientifica, come necessaria conseguenza, le conclusioni che offre (qualsiasi esse siano) non possono essere prese come definitive: danno*

appunto una bassa “evidence
”. Oltre a ciò, la sperimentazione dell’M.D.B. è stata condotta in modo tale, da abbassare ulteriormente il suo livello di evidenza per le numerose e gravi anomali riscontrate e documentate. Da qualsiasi angolazione si osservi il problema, non emerge che una sconsolante conclusione: per il modo con cui è stata progettata e condotta, la sperimentazione va bocciata: uno studio con tali mancanze, non è in grado di rispondere alla domanda per cui è stato richiesto dal Popolo e dal Parlamento italiano: l’M.D.B. è più o meno efficace della terapia convenzionale nella terapia contro i tumori?

L’I.S.S. cita società scientifiche internazionali a sostegno delle proprie tesi: a livello scientifico, la validità di uno studio dipende da come è stato progettato e condotto: e nel nostro caso, è stato progettato e condotto proprio male. Numerosi pazienti e medici chiedono una nuova e rigorosa sperimentazione dell’M.D.B. e più in generale terapie efficaci e rispettose dell’organismo e della qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia e note:

[1] Significance of melatonin in malignant disease: Bartsch O. Bartsch II; Universitäts-Frauenklinik, Tubingen. Bundesrepublik Deutschland; Wien Klein. Wochenschr. 1997 Oct. 3; 109 (18): 722-9

“First clinical experience with melatonin in the treatment of cancer patients has been confìned to adjuvant therapies at advanced and terminal stages of malignancy and has yielded certain encouraging results. It is imperative to verify these preliminary data applying double-blind protocols and future e therapeutic trials of melatonin in patients with early-stage malignant disease should be contemplated”.

[2] Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs; Pollak MN, Schally AV Proc Soc Exp Biol Med 1998 Feb 21 7 : 2 143-52

[3] Vitamins A, E, C and cyclophosphane or adriamycin on growth of transplanted tumors in mice: Eksp Onkol 1990 : 12 (3) : 55-7

“The antitumour antimetastatic and antileukemic effect of cyclophosphane and adriamycin in combination with vitamins. A, E, C, was studied... The preliminary administration of vitamins was established to intensify the effect of cytostatics and to low considerably their toxic action”.

[4] Marcus Müller: Di Bella’s therapy the last word? BMJ 1999: 318:208-209. “The authors also say that they could not have done randomised trials for ethical reasons, but these are not clear. Indeed some would claim that the inferior design of there studies was unethical”

[5] J. I. Reys, Phil. Physiology, Retired: Compared to what?; 22 January 1999: http://www.bmj.com egi e letters:3 18/7 178/208-F.I.I.

[6] National Cancer Institute: Levels of Evidence: Explanation in Therapeutics Studies (PDQS)

Treatment Health - Professionals. Http://cancernet nei milt gov clinpda evicende Levels_of evidence_explanation_ in_ therapeutics_studies_html

[7] “Randomizzazione è la collocazione casuale di individui in gruppi, per es. durante trattamenti sperimentali e controllati... La randomizzazione dovrebbe rendere il gruppo di controllo ed il gruppo sottoposto al trattamento simile all’inizio della sperimentazione e assicurare che il giudizio personale ed i pregiudizi de sperimentatori non influenzino la collocazione degli individui (nel gruppo sperimentale ed in quello di controllo, ndr)”. “Gli studi clinici randomizzati sono in generale considerati come il metodo scientificamente rigoroso di testare un’ipotesi in epidemiologia”. “Gruppi di controllo, soggetti con cui si fa il confronto... La selezione di un appropriato gruppo di controllo è di importanza cruciale negli studi epidemiologici...” Definizioni tratte e tradotte da: “A Dictionary of Epidemiology” John M. Last-International Epidemiologie Association.

Rassegna sintetica delle anomalie e irregolarità che hanno destituito di validità e dignità scientifica la sperimentazione MDB (documentazione per esteso con documenti originali nel sito www.metododibella.org alla sezione " Sperimentazione"

1. I criteri di arruolamento furono assolutamente antitetici a quelli enunciati dal Prof Di Bella in commissione oncologica e verbalizzati. (Verbale N°1 della riunione al Ministero della Sanità del 14 gennaio 1998 reperibile su http://www.metododibella.org/files/2015/01/pages/relazione-del-prof-di-bella-alla-camera-dei.pdf , sezione sperimentazione). Egli aveva affermato che il suo Metodo poteva essere sperimentato, studiato in pazienti in stadio iniziale, non chemio, né radiotrattati, in quanto queste terapie, unitamente alle condizioni critiche degli stadi terminali avrebbero inattivato e vanificato la risposta clinica alla sua cura. Furono arruolati, tranne rare eccezioni pazienti chemio-radiotrattati, non più responsivi, con aspettativa di vita tra 11 giorni e 3 mesi.

2. Il composto dei retinoidi conteneva dosaggi ampiamente inferiori a quelli richiesti e programmati.
3. Somministrazione di farmaci scaduti a 1048 ammalati, come da verbale firmato dai marescialli dei NAS Ciro Spiniello e Antonio Barrasso.
4. Erronea somministrazione di una sostanza cancerogena e tossica, l'acetone, di cui il Prof. Di Bella aveva spiegato e depositato in uno scritto rilasciata al Ministero, la metodica di eliminazione completa.

(Documentazione scientifica al link http://www.metododibella.org/files/2014/06/pages/dossier-sperimentazione-parte-1.pdf , Dossier 2: ***Contestazione documentata delle anomalie che hanno destituito di ogni valore scientifico la sperimentazione***
).

1. Somministrazione incompleta dei farmaci del MDB (errore ammesso dagli sperimentatori nel Verbale della riunione del 05/05/1998 tra sperimentatori I.S.S. e il prof. Di Bella e collaboratori http://www.metododibella.org/files/2014/06/pages/dossier-sperimentazione-parte.pdf - pag. 20) furono dati solo quattro dei sette farmaci prescritti per la sperimentazione dal Prof Di Bella;
2. Alla grande maggioranza dei pazienti non è stata somministrata la somatostatina con siringa temporizzata (dato ammesso dagli sperimentatori, anche questa grave carenza è documentata nel Verbale della riunione del 05/05/1998 tra sperimentatori I.S.S. e il prof. Di

Bella e collaboratori http://www.metododibella.org/files/2014/06/pages/dossier-sperimentazione-parte.pdf - pag. 20) vanificandone l'effetto e provocando sintomi gastroenterici. Nella grande maggioranza dei casi la somministrazione della somatostatina avvenne senza il temporizzatore che la iniettava sottocute in 8 ore. L'uso della somministrazione temporizzata era essenziale e irrinunciabile, reso necessario dalla brevissima emivita della somatostatina, che oscilla dai tre minuti del tetradecapeptide (somatostatina a 14 amminoacidi), ai 90 minuti dell' octapeptide (somatostatina a otto amminoacidi). Pertanto l'efficacia, l'azione del farmaco, veniva praticamente vanificata da un'attività terapeutica decisamente limitata nel tempo, rispetto alla somministrazione temporizzata.

L'inattivazione della risposta terapeutica era aggravata da sintomi gastrointestinali esaltati dalla somministrazione rapida e irrazionale della somatostatina e addebitati poi dagli sperimentatori a tossicità del MDB. Per cui sia la grave compromissione della risposta terapeutica della somatostatina, che gli effetti tossici, attribuiti con grande enfasi al MDB, sono chiara ed esclusiva responsabilità di errori degli sperimentatori.

Gli sperimentatori, contrariamente a quanto ovviamente previsto dalle procedure internazionali di sperimentazione di fase due, senza gruppo di controllo e randomizzazione, non conoscevano della terapia che sperimentavano, né il razionale né i criteri d'impiego, e tantomeno i componenti, i principi attivi, e il loro innovativo meccanismo d'azione basato sul sinergismo, l'interazione e il conseguente vicendevole potenziamento, elementi chiave e basilari dell'efficacia antitumorale del MDB oggi ampiamente confermato dalla letteratura. Tutto ciò malgrado la ricetta autografa rilasciata dal Prof. Di Bella al Ministero, e da lui illustrata nel corso di una riunione in commissione oncologica, che precisava chiaramente tutti i componenti del metodo. La gravità del danno dell'omissione della somministrazione, nel corso della sperimentazione, di principi terapeutici fondamentali del MDB, non era pertanto limitata alla mancanza del loro specifico effetto antitumorale, ma all'inattivazione del meccanismo fondamentale del MDB: l'effetto sinergico, l'interazione, il reciproco potenziamento dei suoi componenti.

La gravità, l'entità e il numero delle irregolarità e anomalie portò nel settembre 2000 il giornalista Marco Travaglio a scrivere su Repubblica: "Così hanno truffato Di Bella. Dosi sballate e farmaci scaduti, la sperimentazione della cura Di Bella sarebbe viziata da gravi irregolarità!" e il Procuratore Guariniello a inviare avvisi di conclusione indagini a vari responsabili, dopo alcuni giorni l'inchiesta fu trasferita ad altra procura che rapidamente archiviò.

7) La somministrazione incompleta dimostra la totale e inammissibile ignoranza da parte degli sperimentatori di quel metodo che avevano pubblicamente e ripetutamente delegittimato prima della sperimentazione con giudizi negativi fino all'offesa nei confronti del Prof Di Bella e del Suo metodo;

8) Secondo i parametri del National Cancer Institute, i criteri di scelta della progettazione e degli obiettivi della sperimentazione furono di livello infimo, totalmente inadeguati pertanto a dare indicazioni scientifiche e cliniche; la sperimentazione MDB effettuata dall'ISS offriva un livello di evidenza scientifica talmente scadente, da non potere dare alcuna indicazione clinica, vanificando la ragione stessa per cui era stata richiesta la sperimentazione: rispondere al quesito se il MDB fosse un progresso clinico rispetto ai protocolli oncologici convenzionali.

9) Secondo i parametri della letteratura internazionale (Codificati dal British, Medical, Journal) sono stati totalmente errati i criteri di valutazione del metodo. Infatti a una terapia biologica hanno applicato i parametri di valutazione di terapie citotossiche, citolitiche, citoriduttive. Come ormai evidenziato dalla letteratura scientifica, i criteri per valutare l'efficacia di una terapia biologica come il MDB, o ad esempio una terapia antiangiogenica, sono totalmente difformi da quelli idonei a studiare l'efficacia di una terapia citolitica come la chemio. Nella sperimentazione MDB non si tenne minimamente conto di ciò, e si pretese di applicare al MDB, terapia biologica, i criteri valutativi delle terapie citolitiche, come evidenziato dall'allegato articolo del B.M.J., il British Medical Journal: i farmaci inibitori della crescita (come il MDB) vanno studiati diversamente dalla chemioterapia.

Il MDB è composto da diversi farmaci, tra cui: miscela vitaminica (vit. A+E), melatonina, somatostatina, bromocriptina ecc. Questi farmaci hanno un'azione inibitente la prolieferazione cellulare o regolante la crescita cellulare, antiangiogenica, antimetastatica (Somatostatina, retinoidi, vit D3, Melatonina).prodifferenziante (Retinoidi Vit D3, Melatonina), proapoptotica (Somatostatina, ciclofosfamide e/o idrossiurea, Melatonina, Bromocriptina e/o Cabergolina, retinoidi, Vit D3).

Il numero del 27.3.1998 del British Medical Journal riporta una rassegna [1] dal titolo:

"Scienza, medicina e futuro - terapia antivascolare: un nuovo approccio alla terapia del cancro".

In questo articolo, si fa il punto sulle prospettive terapeutiche dei farmaci anti-angiogenetici nei tumori. *Questi farmaci hanno un meccanismo d'azione completamente diverso dalla chemioterapia tradizionale* : invece di avere un'azione tossica sulle cellule, impediscono la crescita cellulare tumorale (tramite l'inibizione della crescita dei vasi che portano nutrimento ai tumori). L'azione è più lenta, ma non crea resistenze ed ha scarsa tossicità. Avendo un meccanismo d'azione diverso, è evidente che la loro efficacia deve essere studiata in modo diverso: poiché la chemioterapia ha un'azione tossica sulle cellule, gli studi sulla sua efficacia considerano principalmente la rapida riduzione della massa tumorale; gli studi su farmaci inibitori della crescita, che hanno sulla massa tumorale un'azione più lenta, devono essere eseguiti quindi per lungo tempo. L'articolo infatti conclude: *"P oiché l'inibizione dell'angiogenesi può indurre un addormentamento del tumore piuttosto che una sua uccisione, vi è un consenso crescente sul fatto che la somministrazione di questi farmaci, ed il loro studio nei trials clinici, deve essere diverso da quanto viene comunemente fatto con i farmaci citotossici*
[chemioterapia, N.d.T.]". In effetti, è possibile che questi farmaci siano efficaci nel mantenere delle remissioni tumorali nel lungo periodo, ma questa impostazione non viene di solito usata per i tumori solidi.

L'inibizione della crescita cellulare tumorale e dell'angiogenesi è appunto il meccanismo d'azione della somatostatina, dei retinoidi e della D3, della Melatonina e degli inibitori della prolattina, tutti componenti del MDB. Inoltre, la somatostatina o il suo analogo octreotide, hanno un'evidente e ampiamente documentata azione anti-angiogenica [2,3,4], riportata in numerose pubblicazioni. Quindi il MDB va necessariamente incluso fra i metodi terapeutici biologici ad attività anti-angiogenica e antiproliferativa. *Di conseguenza, le considerazioni fatte nell'articolo del BMJ, devono essere applicate al MDB* : il meccanismo d'azione non ad uccide rapidamente il tumore, ma ne riduce progressivamente vitalità e capacità proliferativa e invasiva, attivando e potenziando contemporaneamente tutti i meccanismi omeostatici immunitari e antiblastici. L'obiettivo strategico del MDB non è l'avvelenamento dell'organismo e delle cellule tumorali ma la lenta e progressiva riduzione di esse mediante il meccanismo fisiologico dell'apoptosi. La riduzione della massa tumorale si ha, ma nel lungo periodo. Il MDB, quindi, al pari dei farmaci anti-angiogenesi, deve essere somministrato e studiato nel lungo periodo. Viceversa, nella sperimentazione del MDB, si è applicato un metodo adatto per la chemioterapia: se dopo 30 o 60 giorni, in tumori in stadio avanzato, non si fosse registrata una riduzione della massa tumorale, il MDB sarebbe stato giudicato inefficace, e quindi il paziente usciva dalla sperimentazione. Il fallimento della sperimentazione, non è stato quindi dovuto al MDB, ma al fatto che, oltre alle altre numerose e gravi anomalie denunciate e documentate, il MDB è stato studiato con un metodo adatto per i farmaci rapidamente citoriduttivi perché citotossici che compongono i protocolli chemioterapici, non per farmaci biologici inibenti la crescita (come quelli del MDB).

Dalla documentazione di pubblicazioni sul MDB di riviste italiane e straniere, sono emersi dati altamente significativi: con lunghe somministrazioni, il MDB porta all'aumento di sopravvivenza,

alla stabilizzazione di molte forme tumorali ed anche alla remissione di una certa percentuale di tumori, oltre che ad un miglioramento della qualità della vita.

Se il MDB è quindi somministrato in accordo con i principi che ne sono alla base, è efficace nella terapia dei tumori.

10) La delegittimazione definitiva della sperimentazione, è rappresentata dalle conclusioni, assolutamente opposte e antitetiche, ampie e crescenti della letteratura mondiale.

Bibliografia:

[1] Hayes A J ; Li L Y; Lippman M E; Antivascular therapy :a new approach to cancer treatment. BMJ 1999; 318: 853-6

[2] Danesi R; Agen C; Benelli U; Paolo AD; Nardini D; Bocci G; Basolo F; Campagni A; Tacca MD. Scuola Superiore di Studi Universitari e di - Perfezionamento S. Anna, Via Carducci 40, Italy. mbxdanesi@mail.cnuce.cnr.it Inhibition of experimental angiogenesis by the somatostatin analogue octreotide acetate (SMS 201-995). Cl in Cancer Res 1997 Feb,3 2):265-72

[3] Robbins RJ. Department of Endocrinology and Metabolism, Camel] University Medical College, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10021, USA. Somatostatin and cancer. Metabolism 1996 Aug;45(8 Suppl 1):98-100

[4] Reubi JC;- Horisberger U; Laissue J. Division of Cell Biology and Experimental Cancer Research, University of Berne, Switzerland; High density of somatostatin receptors in veins surrounding human cancer tissue: role in tumor-host interaction?; Int J Cancer 1994 Mar 1;56(5):681-8

Contrariamente alla normativa internazionale, gli sperimentatori non hanno dichiarato e firmato l'assenza di conflitto d'interesse finanziario o ideologico.

PUBBLICAZIONI MDB:

1. Di Bella G, Colori B, Toscano R. Complete objective response, stable for 5 years, with the Di Bella Method, of multiple-metastatic carcinoma of the breast.
Neuro Endocrinol Lett. 2017 Dec;38(6):401-407.

1. Di Bella G, Toscano R, Ricchi A, Colori B. Congenital fibrosarcoma in complete remission with Somatostatin, Bromocriptine, Retinoids, Vitamin D3, Vitamin E, Vitamin C, Melatonin, Calcium, Chondroitin sulfate associated with low doses of Cyclophosphamide in a 14-year Follow up. Neuro Endocrinol Lett. 2015;36(8):725-33.

1. Di Bella L, Di Bella G. Solution of retinoids in vitamin E in the Di Bella Method biological multitherapy. Neuro Endocrinol Lett. 2015 Dec;36(7):661-76.

1. Di Bella G, Leci J, Ricchi A, Toscano R. Recurrent Glioblastoma Multiforme (grade IV - WHO 2007): a case of complete objective response - concomitant administration of Somatostatin / Octreotide, Retinoids, Vit E, Vit D3, Vit C, Melatonin, D2 R agonists (Di Bella Method. Neuro Endocrinol Lett. 2015;36(2):127-32.

1. Di Bella G, Mascia F, Ricchi A, Colori B. Evaluation of the safety and efficacy of the first-line treatment with somatostatin combined with melatonin, retinoids, vitamin D3, and low doses of cyclophosphamide in 20 cases of breast cancer: a preliminary report.
Neuro Endocrinol Lett. 2013;34(7):660-8.

1. Di Bella G, Mascia F, Colori B. The Di Bella Method (DBM) in the treatment of prostate cancer: a preliminary retrospective study of 16 patients and a review of the literature. Neuro Endocrinol Lett. 2013;34(6):523-8. Review.

1. Di Bella G, Colori B, Mascia F. The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 55 cases of lymphomas. Neuro Endocrinol Lett. 2012;33(8):773-81.

1. Di Bella G, Mascia F, Gualano L, Di Bella L. Melatonin anticancer effects: review. Int J Mol Sci. 2013 Jan 24;14(2):2410-30. doi: 10.3390/ijms14022410.

1. Di Bella G, Colori B. The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 23 tumours of the head and neck. Neuro Endocrinol Lett. 2012;33(3):249-56.

10. Di Bella G, Di Bella A, Gualano L. Laudatio for centenary of the birth of Luigi Di Bella, MD, PhD. Neuro Endocrinol Lett. 2012;33(3):247-8.

11. Di Bella G. The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 122 cases of breast cancer. Neuro Endocrinol Lett. 2011;32(6):751-62.

12. Di Bella G. The Di Bella Method (DBM). Neuro Endocrinol Lett. 2010;31 Suppl 1:1-42. Review.

13. Di Bella G, Colori B. Complete objective response of neuroblastoma to biological treatment. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(4):437-49.

14. Di Bella G, Madarena M. Complete objective response of oesophageal squamocellular carcinoma to biological treatment. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(3):312-21.

15. Di Bella G. Complete objective response to biological therapy of plurifocal breast carcinoma. Neuro Endocrinol Lett. 2008 Dec;29(6):857-66.

1. Relativamente all'effetto antitumorale in assenza di tossicità di quegli stessi principi attivi del MDB, quali somatostatina, retinoidi, vitamina D, Melatonina, ecc. di cui la sperimentazione ha negato l'efficacia e denunciato un'inesistente tossicità.
2. Relativamente a studi clinici osservazioni retrospettivi di applicazione del MDB in varie patologie neoplastiche con esiti regolarmente e ampiamente migliori rispetto ai protocolli oncologici in termini di sopravvivenza e qualità di vita. Pubblicazioni reperibili su www.pubmed.gov
e riportate per esteso sia in italiano che inglese nella sezione scientifica del sito
www.metododibella.org
al link,
http://www.metododibella.org/pubblicazioni-scientifiche.html
insieme agli atti di due congressi mondiali a Singapore nel 2010, Dalian (Repubblica popolare Cinese) 2011, Europeo di Milano 2011, nove congressi in Italia tra il 2004 e il 2017,
NEW ZEALAND BREAST CANCER SYMPOSIUM 2017
.

3. Relativamente ai dati della Commissione Madaro (oltre 500 cartelle cliniche) della Procura di Lecce che, come la sperimentazione, prevedeva una raccolta di casi selezionati senza randomizzazione né gruppo di controllo: ma i risultati sono stati ampiamente positivi certificati da 3 CTU, e riscontrabili nella sezione "Evidenze scientifiche" del sito www.metododibella.org

4. Relativamente alle perizie giurate di oltre mille sentenze che certificando l'efficacia e la tollerabilità dell'M.D.B. hanno portato i magistrati a condannare le A.S.L. all'erogazione dell'intero M.D.B. (all. 16).

Sulle numerose, gravi, anomalie della sperimentazione e sull'improvviso trasferimento giudicato fortemente sospetto da diversi parlamentari (e contestato dallo stesso Guariniello) dell'inchiesta sulla sperimentazione da Torino (Procuratore Guariniello) ad altra Procura (che immediatamente archiviò), furono presentate 55 interrogazioni parlamentari (reperibili per

esteso accedendo a: http://www.metododibella.org/la-sperimentazione-truffa-sul-metodo-di-bella.html .

Replica alla risposta data a molti mesi di distanza dalla loro presentazione dal Ministro della Sanità Pro tempore Prof. Veronesi alle interrogazioni parlamentari sulla sperimentazione dell'M.D.B.

Le interrogazioni sul sospetto trasferimento dell'inchiesta da Torino ad altra procura tre giorni dopo che il Procuratore Guariniello inviò l'avviso di conclusione indagini (in *pratica rinvio a giudizio) non ebbero mai alcuna risposta.*

I dati raccolti di questa replica derivano dall'inchiesta sulla sperimentazione del giornalista Dr Vincenzo Brancatisano, autore di un'accurata e approfondita indagine sulla sperimentazione, pubblicata nel volume *"Un po' di verità sulla terapia Di Bella"* (edizione Travael Factory, 1998). Tutte le interrogazioni parlamentari e la risposta del Ministro Veronesi sono reperibili e scaricabili dalla sezione "News legislative e legali del sito www.metododibella.org
***. Il Ministro Veronesi basò la sua risposta alle interrogazioni su un impianto articolato di una congerie di numeri, dati e statistiche che solo apparentemente danno ragione alla tesi di chi li espone.

Punto 1

Il Ministro ha assemblato dati disomogenei e riferibili ad epoche differenti, a situazioni disparate e a progetti aventi obiettivi non concordanti. Di più: la circostanza che gli studi ministeriali siano stati pubblicati su prestigiose riviste scientifiche internazionali (British Medical Journal e Cancer) non vuole dire nulla. Anzi, il Ministro ha omesso di scrivere che il British Medical Journal (BMJ), nella stessa edizione del 23 gennaio 1999, che ha ospitato la pubblicazione dei risultati della sperimentazione ministeriale, ha ospitato pure un editoriale fortemente critico del quale il ministero non dovrebbe andare molto fiero, visto che con esso il BMJ ha preso le distanze dallo studio dell'I.S.S. considerato di molto dubbia serietà e attendibilità, visto il modo con cui è stato indicato, progettato e condotto. La successiva pubblicazione (novembre 1999) dello stesso studio, peraltro nemmeno aggiornato, su un giornale concorrente (Cancer) fa sorridere, per due motivi.

• Primo: per l'evidente conflitto ideologico, infatti la pubblicazione dello studio è stata accompagnata da alcuni articoli contro Di Bella compreso un editoriale: una sorta di vendetta contro il BMJ.

• Secondo: perché il comitato di redazione di Cancer non è indipendente, visto in quanto composto anche da ricercatori arruolati nella sperimentazione dell'I.S.S sulla M.D.B. che si erano negativamente e pubblicamente espressi anche prima della sperimentazione contro il Prof Di Bella e da altri decisamente a lui ostili. A Pag. 1 della sua risposta il Ministro dichiara: "Si decise di utilizzare come unico standard di riferimento le istruzioni fornite dal Prof. Di Bella". È esattamente il contrario, infatti le istruzioni rilasciate dal Prof. Di Bella cui fa riferimento il Ministro, sono antitetiche a quanto è stato attuato e sono state totalmente disattese come documentato dalle dichiarazioni del Prof. Di Bella nel Verbale del Ministero della Sanità Commissione Oncologica Nazionale - Roma 14/01/1998: "Il Prof. Di Bella (...) esprime serie perplessità nei confronti della chemioterapia ritenendola alla base di numerosi insuccessi terapeutici [...] la non responsività al suo protocollo dipende dai trattamenti terapeutici precedentemente messi in atto (chemio) e dalle condizioni generali (scadenti) dei pazienti spesso malcurati ribadendo ancora una volta l'effetto deleterio della chemioterapia". È pertanto inequivocabilmente chiaro, che arruolando pazienti pretrattati con ripetuti cicli di chemio e radio, non più responsivi, con aspettativa di vita tra 11 giorni e tre mesi, si sono totalmente disattese le indicazioni del Prof. Di Bella. Egli inutilmente e ripetutamente aveva dichiarato che la sua terapia non può dare risposte positive e pertanto non andava sperimentata in soggetti in cui chemio e condizioni scadenti avevano irrimediabilmente compromesso quel terreno biologico e quelle potenzialità di reazione e recupero, obiettivo primario del suo metodo.