



# O revizuire a abordării de tratament integrativ folosind acid alfa-lipoic intravenos/naltrexonă în doză mică (ALA/N) Protocol pentru cancer și o descriere a Supraviețuirea pe termen lung a unei femei cu hepatocelular Carcinom

Burton M Berkson<sup>1</sup> \* și Francisco Calvo Riera<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centrul Medical Integrativ din New Mexico, SUA

<sup>2</sup> Clinica de boli autoimune și cronice, Spania

## Abstract

În această lucrare descriem tratamentul unei femei în vârstă de 71 de ani, asistentă medicală (JA) diagnosticată cu carcinom hepatocelular (HCC) la începutul lunii octombrie 2006.

Pacientul era un fumător intens și consuma alcool în weekend. Ea a contractat hepatita C în urma unei infecții de la un pacient cu boală. Câțiva ani mai târziu, a dezvoltat HCC.

Doctorul ei de la un centru medical mare, după ce i-a văzut tomografiile, i-a spus că, având atâtea tumori în ficat, doar un transplant de ficat ar oferi o oarecare speranță de supraviețuire. Ea a fost informată că, având în vedere diagnosticul ei, fără o operație de transplant hepatic orice tratament suplimentar ar fi, în cel mai bun caz, paliativ.

Doamna JA a refuzat operația de transplant hepatic.

Pacienta a ajuns la Centrul Medical Integrativ din New Mexico (IMCNM) la sfârșitul lunii octombrie 2006, ea părea să aibă o sănătate foarte proastă, slabă și obosită. A fost inițiat un program integrativ dezvoltat de unul dintre autori folosind acid alfa-lipoic intravenos, naltrexonă orală în doză mică și un program de stil de viață sănătos [1]. După doar câteva tratamente cu IV ALA, simptomele ei au început să se amelioreze, iar energia și perspectiva asupra vieții s-au schimbat în bine. Și s-a întors să lucreze ca asistent medical autorizat.

Din octombrie 2006 până în ianuarie 2009, carcinomul hepatocelular al pacientului a fost urmărit îndeaproape folosind imagistica PET/CT. Scanarea ei PET din ianuarie 2009 a demonstrat că nu a crescut absorbția reziduală de glucoză în ficat. Pacienta a avut dispariția semnelor și simptomelor de carcinom hepatocelular la 27 de luni de la diagnosticare cu un program integrativ, practic lipsit de efecte secundare.

Acesta a fost unul dintre cele șapte cazuri de recuperare grave de cancer prezentate de unul dintre autorii de la Institutul Național al Cancerului în 2012 [2].

Cuvinte cheie: carcinom hepatocelular; Ciroză; Hepatita C; Acidul alfa-lipoic; naltrexonă în doză mică; Cancer; Controlul metabolic al cancerului

## Introducere

Una dintre cele mai frecvente boli maligne din lume este carcinomul hepatocelular (HCC) adesea secundar cirozei hepatitei C. Există aproximativ 700.000 de cazuri noi care sunt raportate în fiecare an, cu aproximativ 350.000 în China, și este a treia cauză de deces cauzată de cancer la nivel mondial.

Doar aproximativ 25% dintre pacienții cu hepatită C au beneficiat de tratamente convenționale înainte de utilizarea noilor terapii antivirale [3,4].

HCC este, de obicei, agresiv și avansat în dezvoltarea sa atunci când majoritatea pacienților caută tratament.

Terapiile pentru HCC avansat includ transplantul de ficat, intervenția chirurgicală pentru îndepărtarea leziunilor, radiofrecvența, injecțiile cu etanol și embolizarea transarterială [5].

Deși selecțiile de tratament s-au îmbunătățit recent, ratele de supraviețuire ale HCC sunt încă slabe, din cauza

## ACCES DESCHIS

\*Corespondență:

Burton M Berkson, Centrul Medical Integrativ  
din New Mexico, 1155 Commerce, Drive Las  
Cruces, New Mexico, 88011, SUA, E-mail:  
bberkson@nmsu.edu

Data primirii: 16 februarie 2021

Data acceptare: 08 martie 2021

Data publicării: 16 martie 2021

Citare:

Berkson BM, Riera FC. O revizuire a abordării de  
tratament integrativ folosind protocolul de acid  
alfa-lipoic intravenos/naltrexonă cu doză mică  
(ALA/N) pentru cancer și o descriere a  
supraviețuirii pe termen lung a unei femei cu  
carcinom hepatocelular. Clin Oncol. 2021; 6:  
1785.

Copyright © 2021 Burton M Berkson.

Acesta este un acces deschis  
articol distribuit sub Creative  
Licența de atribuire Commons, care permite  
utilizarea, distribuirea și reproducerea fără  
restricții pe orice mediu, cu condiția ca  
lucrarea originală să fie corectă

citat.

stare hepatică proastă, comorbidități și sau prezența leziunilor infiltrative și metastatice. Pentru pacienții cu HCC, chimioterapia a fost în mare parte nesatisfăcătoare, cu o rată de răspuns mai mică de 20%, în principal din cauza efectelor secundare ale tratamentului, în special asupra unui ficat deja bolnav.

Prin urmare, este imperativ să se dezvolte noi terapii, în special, dacă este posibil, fără efecte secundare majore. În această lucrare, atragem atenția asupra modului în care utilizarea IV ALA plus LDN și un stil de viață sănătos pot ajuta la inversarea acestei boli care pune viața în pericol.

Doamna JA, Carcinom hepatocelular secundar hepatitei C

Doamna JA, o văduvă de 71 de ani și asistentă medicală înregistrată, sa prezentat la Centrul Medical Integrativ din New Mexico (IMCNM) în februarie 2006 cu un diagnostic de hepatită C și HCC. Ea a făcut o scanare CT cu medicul ei de medicină internă și a arătat trei leziuni cu densitate mică despre care se credea că sunt HCC primar.

Ea a raportat că a trecut printr-o cantitate mare de stres din cauza morții unui copil adult și a sinuciderii soțului ei. Ea

a fost fumător și a băut alcool în timpul săptămânii și mai mult în weekend. Ea a fost sfătuită să renunțe imediat la fumat și să nu mai consume alcool.

Doamna JA avea antecedente de artrită reumatoidă, hipotiroidism, boală vasculară arteriosclerotică, stres situațional și anxietate.

Cu câțiva ani înainte de vizita la IMCNM, ea a suferit o înțepătură cu ac de la un pacient cu hepatită C și ulterior a dezvoltat HCC.

Funcția hepatică la sosirea la IMCNM a arătat o albumină nivel la 3,6 g/dl, numărul de trombocite la 120.000, numărul de protrombine la 12,4 secunde și ALT UI/l ei a fost de 325 UI/l.

Markerul ei tumoral pentru HCC, Alpha Fetoprotein (AFP), a fost de 44 ng/ml (normal fiind mai mic de 6 ng/ml).

Doamna JA a fost sfătuită să viziteze un medic oncolog și un radiolog intervenționist care ar putea să elimine leziunile hepatice. Ea a spus că oncologul ei a renunțat la ea și știa mai multe hepatite cu C/Pacienții cu HCC care au suferit tratamente convenționale și au suferit reacții adverse grave. Și că acei pacienți nu au beneficiat de terapie foarte mult timp.

Ea a spus că este interesată să facă o integrare abordarea acestei boli.

Doamna JA nu a fost aderentă la program la început și a continuat să bea și să fumeze. A fost comandată o scanare PET/CT a abdomenului ei 27 octombrie 2006 și a demonstrat numeroase leziuni cu densitate scăzută în lobii stângi și dreapta ai ficatului ei (Figura 1). Au fost observate și calcificări vasculare arteriale (ASVD). Scanarea a forțat-o să fie mai serioasă cu privire la tratament.

Scopul programului terapeutic INCNM a fost sprijinul nutrițional, confortul, stimularea imunității și alterarea metabolică a procesului malign. Speranța era că progresia bolii ei ar putea fi încetinită și că viața ei ar putea fi prelungită. S-a recomandat cu tărie ca doamna JA să continue cu medicul ei oncolog în timpul programului de integrare, însă ea a refuzat.

În octombrie 2006, doamna JA a început protocolul serios de IV ALA 600 mg de două sau trei ori pe săptămână, doză mică de naltrexonă 3 mg la culcare și terapia orală cu triplu antioxidant (acid alfa lipoic 600 mg/zi, seleniu 200 mcg/zi), și silimarina 1200 mg/zi [1]. Pe

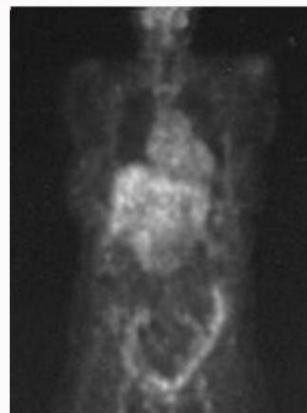


Figura 1: A demonstrat numeroase leziuni cu densitate scăzută în lobii stângi și dreapta ai ficatului ei.



Figura 2: Absența completă a unui neoplasm viabil definit.

10 februarie 2007, ea a raportat că începe să se simtă mult mai bine.

Doamna JA a continuat să se îmbunătățească și în scurt timp a spus că se simte din nou normală. Doamna JA a continuat protocolul până la 21 ianuarie 2009 când a fost făcută o altă scanare PET/CT.

La acea dată, radiologul a raportat că nu există nicio dovadă a unui neoplasm viabil în ficat. În general, a scris el, că în comparație cu studiul anterior FDG PET/CT din 27 octombrie 2006; a existat absența completă a unui neoplasm viabil definit (Figura 2).

Pe 25 octombrie 2009, numărul de trombocite al doamnei JA a fost de 159.000 (inițial 120.000), albumina ei a fost de 3,9 g/litru (inițial 3,6), ALT ei a fost de 111 UI/l (inițial 325), iar numărul ei de protrombină era de 111 secunde. (inițial 12,4).

Este interesant de observat că, în cazul unui pacient anterior, domnul JT, cu un diagnostic de carcinom renal metastatic la plămânil stâng, deși se simțea complet normal, a durat aproape patru ani până când metastaza pulmonară a dispărut complet. [6].

În urma scanării favorabile PET/CT din 2009, doamna JA a întrerupt tratamentul. Ea a oprit terapia IV ALA și LDN oral și alte suplimente pentru că a presupus că s-a vindecat de boala ei, deși i s-a spus că cancerul ar putea reveni.

Doamna JA a început din nou să fumeze, să bea alcool și a continuat să lucreze la o slujbă de asistentă stresantă. Pe 22 noiembrie 2010, a vizitat din nou IMCNM și a spus că a consultat un medic oncolog și un

hepatolog. Ea a spus că se simțea prost și că medicii i-au spus că cancerul i-a revenit.

Nu a inițiat din nou terapiile integrative, ci a continuat cu noii ei medici și a început tratamentul convențional pentru

carcinom hepatocelular. La scurt timp mai târziu, fiica ei a sunat la clinica noastră și a spus că mama ei a murit.

## Materiale și metode

Acidul alfa lipoic intravenos a fost obținut de la McGuff's Compounding Pharmacy din Santa Ana, California. Doza doamnei JA a fost de 600 mg în pungă de 100 cc de soluție salină normală, perfuzată în aproximativ 45 de minute, de două ori până la trei ori pe săptămână.

Doza ei mică de naltrexonă a fost prescrisă la Skip's Pharmacy, 160 SW 12th Ave #102, Deerfield Beach, FL 33442. Doza ei a fost de 3 mg la culcare.

Programul ei oral a constat în terapia triplă antioxidantă [1]. Acid alfa lipoic 300 mg de două ori pe zi, seleniu 200 mcg în fiecare zi și silimarina 300 mg de patru ori pe zi din vitamine și suplimente de întreținere metabolică. Două vitamine din complexul B anii 50 sunt adăugate la protocolul oral, deoarece acidul lipoic epuizează câteva dintre vitaminele complexului B [1].

Doamna JA a fost sfătuită să renunțe la fumat, să evite consumul de alcool, să mănânce alimente organice să nă toase și să facă o anumită formă de mișcare.

## Discuție și revizuire

În publicațiile anterioare, autorii au descris inversarea semnelor și simptomelor la 4 pacienți cu cancer pancreatic metastatic, un pacient cu un limfom cu celule B sever și un bărbat cu carcinom cu celule renale în stadiul patru tratat în mai multe modalități cu acid alfa lipoic și naltrexonă în doză mică [6-9].

În cazul doamnei JA s-au folosit doar acid alfa lipoic intravenos, naltrexonă în doză mică de prescripție și protocolul oral triplu antioxidant. Ea a început să se simtă mai bine după doar o săptămână de la primirea ALA intravenoasă și LDN.

După 27 de luni, neoplasmul ei hepatic a dispărut complet, așa cum a demonstrat scanele PET/CT din ianuarie 2009.

Ingredientul cheie terapeutic prescris intravenos a fost acidul alfa lipoic (ALA) racemic intravenos 2 până la 3 zile pe săptămână după o masă pentru a preveni hipoglicemia.

Inițial, ALA a fost un medicament pe bază de prescripție medicală în Europa pentru tratamentul diabetului zaharat și a complicațiilor acestuia și a bolilor hepatice, inclusiv intoxicația hepatocelulară cu ciuperci [10,11].

Protocolul oral al doamnei JA a inclus naltrexonă în doză mică (LDN) 3 mg la culcare și protocolul oral de terapie cu triplu antioxidant cu (1) ALA racemic 300 mg de două ori pe zi, (2) seleno-metionină 200 mcg o dată pe zi, (3) silimarina capsule de 300 mg de patru ori pe zi (1200 mg) împreună cu două capsule profesionale de complex B 50 pe zi, deoarece ALA epuizează mai multe vitamine din complexul B. Acest protocol a fost descris inițial într-o publicație a unuia dintre autori despre inversarea cirozei secundare hepatitei C [1].

Primul studiu clinic de succes la scară largă de la National Institutes of Health care folosește ALA (acid tioctic) intravenos pentru a inversa necroza hepatică acută a fost finalizat de Bartter, Berkson și colegii săi în 1980 [11].

În urma acestor studii pozitive, Dr. Berkson a fost numit

Investigator principal al Administrației pentru Alimente și Medicamente pentru ALA ca medicament pe bază de rețetă pentru boli hepatice. Posibil, pentru că ALA nu putea fi brevetat cu ușurință, nicio companie farmaceutică nu a fost interesată să investească bani pentru a face studii clinice costisitoare FDA.

Acest program IV ALA/LDN a fost utilizat frecvent la IMCMM cu mulți pacienți și a fost raportat anterior în literatura științifică de către trei autori cu rezultate favorabile în 4 cazuri de cancer pancreatic metastatic, un caz de limfom cu celule B, inversarea unei metastaze renale, carcinom celular și inversarea semnelor și simptomelor la trei pacienți cu ciroză cu hepatită C [1,6-9].

ALA are numeroase activități celulare importante, de exemplu este un puternic antioxidant și chelator de metale grele, iar rezultatul pozitiv în acest caz poate fi explicat, cel puțin parțial, prin multiplele sale mecanisme de acțiune. Acțiunea ALA pentru neutralizarea toxinelor hepatice a fost

demonstrat anterior prin tratamentul cu succes al unei toxine hepatice deosebit de puternice, alfa-amanitina, care produce necroză hepatică [11].

Ni se pare că mai multe dintre acțiunile sale sunt cele mai importante în cazul cancerului: efectul său profund asupra metabolismului mitocondrial, activitatea sa antiinflamatoare și activitatea sa modificatoare epigenetică.

Probabil cea mai importantă este participarea ALA ca cofactor major în complexul enzimatic piruvat dehidrogenază (PDH) și acțiunea acestuia asupra enzimei piruvat dehidrogenază kinază (PDK).

La concentrații normale de oxigen, celulele catabolizează glucoza în mod anaerob la piruvat prin enzime glicolitice. Piruvatul este apoi preluat de mitocondrii. PDH este de fapt un complex format din trei enzime mitocondriale care se află într-o răscruce foarte importantă: citoplasmă și mitocondrie, glicoliza și ciclul Krebs și metabolismul energetic anaerob și aerob. PDH transformă piruvatul în acetil CoA, care este apoi catabolizat în continuare prin ciclul Krebs sau ciclul acidului tricarboxilic (TCA), care transferă electroni în lanțul respirator.

Transportul de electroni prin acest lanț are ca rezultat producerea de ATP și completează catabolismul aerob al glucozei prin donarea de electroni la oxigen.

ALA este cofactorul necesar pentru PDH. PDK fosforilează și inhibă PDH [12], inhibând metabolismul piruvatului prin ciclul Krebs. ALA, la rândul său, inhibă activitatea PDK [13,14], favorizând fluxul de piruvat în ciclul Krebs.

În condiții hipoxice, în mod paradoxal, există un stres oxidativ crescut derivat din generarea mitocondrială de Specii Reactive de Oxigen (ROS), cu supraviețuire celulară redusă [15]. În aceste condiții, HIF (Hypoxia-Inducibile Factor), nu numai că favorizează glicoliza anaerobă prin activarea transcripțională a genelor care codifică transportorii de glucoză și enzimele glicolitice, dar induce și expresia genei PDK și nivelul proteinei PDK [15]. Prin creșterea activității PDK, HIF reduce activitatea PDH, ciclul Krebs din aval și activitatea sa de transport de electroni cuplati, scăzând producția de ROS în condiții anaerobe și păstrând astfel viabilitatea celulei. De fapt, s-a constatat că, în condiții hipoxice, fibroblastele de embrioni de șoarece nul HIF-1 nu au activat PDK și au suferit apoptoză asociată cu o creștere substanțială a nivelului Speciilor Reactive de Oxigen (ROS) [15]. Emitem ipoteza că, având un efect opus decât HIF asupra PDK, adică prin inhibarea acestuia, ALA promovează fluxul de piruvat prin ciclul Krebs și lanțul de transport de electroni, iar în condiții hipoxice aceasta promovează ROS.

producție și viabilitate celulară afectată .

HCC este a doua cea mai hipoxică tumoră (0,8% O<sub>2</sub> . Ca referință , 5% este nivelul fiziologic de oxigen din țesuturile periferice) [16]. Una dintre cele mai hipoxice tumori sunt cancerurile pancreatice (0,3% până la 0,4% O<sub>2</sub> ) [16], din care există mai multe cazuri de remisie indusă de ALA [7,9]. Ne întrebăm dacă tumorile cele mai hipoxice sunt cele mai susceptibile la acțiunea ALA, din motivul menționat mai sus.

Într-un aspect nruidit, celulele canceroase prezintă foarte des o particularitate metabolică , așa-numitul efect Warburg, numit și „glicoliză aerobă ”: Celulele canceroase metabolizează preferabil glucoza și piruvatul în acid lactic, chiar și în prezența oxigenului [17].

Această creștere a glicolizei ar putea favoriza formarea de precursori de aminoacizi și nucleotide, importanți pentru o celulă cu proliferare rapidă , a cărei importanță ar putea compensa dezavantajul unei producții reduse de ATP [18,19].

70% din HCC virale și legate de alcool prezintă supraexpresie oncogenei c-Myc, în mod obișnuit datorită amplificării sale genomice [20,21]. În mod similar, un nivel mai ridicat de expresie a HIF-1 este adesea găsit și indică un prognostic mai prost la pacienții cu HCC [22,23]. Myc și HIF împărtășesc mai multe gene țintă ale metabolismului glucozei: ambele cresc expresia Glucose Transporter1 (GLUT1), hexokinaza 2, lactat dehidrogenază A (LDHA), gliceraldehidă-3-fosfat dehidrogenază și, interesant, ambele activează în mod cooperant PDK24, inhibând respirația aerobă și contribuind la efectul Warburg [25].

McFate și colab. [26] au arătat că inhibarea activității PDH contribuie la fenotipul metabolic și malign Warburg în carcinomul cu celule scuamoase de cap și gât uman. Această inhibare a avut loc printr-o expresie îmbunătățită a piruvat dehidrogenază kinazei (PDK). Reducerea PDK a restabilit activitatea piruvat dehidrogenazei (PDH), a inversat fenotipul metabolic Warburg, a scăzut invazivitatea și a inhibat creșterea tumorii xenogrefei la șoarecii nuzi.

Recent, Lim et al. [27] a demonstrat că în carcinomul cu celule renale, cele mai multe dintre cele 10 probe de tumoră studiate au avut un nivel crescut al enzimei PDHK și o activitate scăzută a PDH, în comparație cu țesutul normal potrivit pacientului.

Schell și colab. [28] a promovat această idee, sugerând că inhibarea efectului Warburg în celulele canceroase de colon a fost asociată cu scăderea creșterii xenogrefei de celule canceroase la șoarecii nuzi.

Deoarece ALA inhibă PDK și activează PDH, particularitatea metabolică a celulelor canceroase descrise de Warburg poate fi slăbită și este probabil ca programul general de creștere a cancerului să fie modificat.

În plus, ALA poate descuraja creșterea celulelor canceroase prin reglarea în jos a factorului nuclear kappa-amplificator al lanțului ușor al celulelor B activate (NF-kB) [29].

Activarea NF-kB poate produce proliferare, angiogeneză , mutageneză , metastază și chimio-radiorezistență în celulele canceroase și le poate lăsa rezistente la apoptoză [30].

Pacienții cu cancer avansat prezintă markeri substanțial crescuți ai stresului oxidativ și un proces inflamator persistent, în parte din cauza activității NF-kB [30]. ALA reglează în jos NF-kB, reducând aceste efecte dacă ună toare și încetinind creșterea necontrolată a celulelor canceroase.

O altă acțiune antineoplazică potențială a ALA se referă la aceasta

activitate epigenetică . ALA poate inhiba activitatea Histone Deacetilază (HDAC) în celulele tumorale umane [31,32].

Acetilarea și deacetilarea histonelor sunt componente importante în reglarea genelor. O cale activă de cercetare a cancerului implică inhibitorii ai HDAC, cu medicamente precum vorinostat.

PDH, considerată a fi o enzimă mitocondrială exclusivă , este de asemenea prezentă și funcțională în nucleu, probabil translocată din mitocondrie. Inhibarea PDH nucleară în nucleu izolat a scăzut acetilarea reziduurilor de histonă lizină . Acest PDH nuclear are, de asemenea, acid lipoic ca cofactor, astfel încât ALA oferă o sursă pentru sinteza nucleară de acetyl-CoA necesară pentru acetilarea histonelor și reglarea epigenetică [33].

Aceste modificări epigenetice conferă ALA capacitatea de a influența, la nivel genetic, comportamentul și creșterea tumorii. Cu alte cuvinte, cancerul nu este doar o boală genetică , ci este și o boală metabolică . ALA pare să abordeze ambele componente.

În plus, în 2020, Pibiri et al. [34] au raportat că ALA a indus apoptoză în celulele HCC prin stimularea stresului reticulului endoplasmatic (ER) și a unui răspuns de proteină desfășurată (UPR) prin analiza proteinei de expresie genetică . Potrivit autorilor, această descoperire oferă o mai bună înțelegere a mecanismelor moleculare din spatele acțiunii antitumorale a α-LA în celulele hepatomului.

Celălalt agent important în tratamentul doamnei JA a fost naltrexona cu doză mică (LDN). Este un antagonist al receptorilor Delta Kappa, Mu și Opioid Growth Factor (OGF, numit și Met-Enkefalin) și nu are niciun efect narcotic. Naltrexona are o structură moleculară similară cu endorfinele naturale și la doze mici (3 mg până la 4,5 mg) se leagă de receptorii OGF de pe diferite celule pentru o perioadă scurtă de timp, producând o blocare temporală care durează aproximativ patru până la șase ore, rezultând o efect de rebound al creșterii endorfinelor endogene [35]. Se crede că interacțiunea LDN cu sistemul endogen de endorfine reduce citokinele proinflamatorii și, prin urmare, o reducere a durerii și reglează imunitatea.

Numeroase publicații au raportat utilizarea LDN pentru inversarea diferitelor tipuri de cancer [2,6-9,36-39].

## Concluzie

În acest raport, descriem tratamentul unei femei în vârstă de 71 de ani care a fost diagnosticată cu carcinom hepatocelular în octombrie 2006. Ea a fost informată că , având în vedere diagnosticul și refuzul de a lua în considerare evaluarea transplantului hepatic, orice tratament suplimentar ar fi, în cel mai bun caz, paliativ.

Doamna JA a ajuns la IMCNM în februarie 2006 și era slabă și epuizată fizic și emoțional. Scanarea ei PET/CT din octombrie 2006 a demonstrat numeroase tumori la nivelul ficatului ei.

A fost inițiat un program integrativ dezvoltat de unul dintre autori (BB) folosind acid α-lipoic IV și naltrexonă în doză mică și un program de stil de viață sănătos.

Credem că acidul lipoic are un rol central în rezultatul acestui caz, deoarece abordează două aspecte principale ale cancerului: metabolic (prin acțiunea sa asupra PDH și PDK și efectul Warburg) și epigenetic (prin acțiunea sa asupra activității HDAC).

După câteva tratamente de IV ALA, simptomele doamnei JA au început să se amelioreze, iar ea a început să se îngrașeze . În plus, energia și perspectiva ei s-au îmbunătățit și s-a întors la muncă .

După 27 de luni, scanarea ei PET/CT din ianuarie 2009 a demonstrat absorbția normală a glucozei în ficat.

Pacientul nu a prezentat semne sau simptome de carcinom hepatocelular la 27 de luni de la diagnostic, cu un program integrator sensibil, care a fost în esență lipsit de efecte secundare. Considerăm că un tratament fără efecte secundare este important în HCC, deoarece ficatul este adesea compromis de boală și cumva intolerantă la formele agresive de tratamente.

Din experiența autorilor însă, atunci când protocolul de tratament este oprit, în multe cazuri, nu toate, creșterea cancerului se reia. Astfel, protocolul ALA/N (acid  $\alpha$ -lipoic/naltrexonă în doză mică) pare să inducă reducerea/dormința tumorii mai degrabă decât să vindece procesul de boală.

Sunt necesare studii multicentrice suplimentare pentru a evalua succesul acest regim de tratament și rezultatele pe termen lung la o populație mai largă.

## Referințe

- Berkson BM. O abordare conservatoare cu triplu antioxidant pentru tratamentul hepatitei C. Combinație de acid alfa lipoic (acid tioctic), silimarina și seleniu: trei cazuri. *Med Klin (München)*. 1999;94(suppl 3):84-9.
- Berkson BM. Acid alfa-lipoic plus naltrexonă în doză mică, revizuite pentru tratamentul cancerului. 2012. (Google Berkson, Institutul Național al Cancerului)
- Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterologie*. 2004;127:5-16.
- Whittaker S, Marais R, Zhu AX. Rolul căilor de semnalizare în dezvoltarea și tratamentul carcinomului hepatocelular. *Oncogene*. 2010;29:4989-5005.
- Blum HE. Carcinom hepatocelular: terapie și prevenire. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7391-400.
- Berkson BM, Riera FC. Supraviețuirea pe termen lung a unui pacient cu carcinom cu celule renale în stadiul IV în urma unei abordări integrative de tratament, inclusiv protocolul intravenos de acid  $\alpha$ -lipoic/naltrexonă în doză mică. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(3):986-93.
- Berkson BM, Rubin DM, Berkson AJ. Supraviețuirea pe termen lung a unui pacient cu cancer pancreatic cu metastaze la ficat după tratamentul cu protocolul intravenos de acid  $\alpha$ -lipoic/naltrexonă în doză mică. *Integr Cancer Ther*. 2006;5:83-9.
- Berkson BM, Rubin D, Berkson AJ. Inversarea semnelor și simptomelor unui limfom cu celule B la un pacient care utilizează numai doze mici de naltrexonă. *Integr Cancer Ther*. 2007;6(3):293-6.
- Berkson BM, Rubin D, Berkson A. Revizuirea protocolului ALA/N (acid alfa-lipoic/naltrexonă în doză mică) pentru persoanele cu cancer pancreatic metastatic și nemetastatic 15: Un raport de trei cazuri noi. *Integr Cancer Ther*. 2009;8(4):416-22.
- Ziegler D. Managementul neuropatiei diabetice dureroase: Ce este nou sau în pregătire pentru 2007? *Curr Diab Rep*. 2007;7(6):409-15.
- Bartter, Berkson B, Gallelli J, Hiranaka P. Acid tioctic (acid alfa lipoic) în tratamentul otrăvirii cu alfa-amanitin. Otrăvirea cu toxinele amanitei, Verlag Gerhard. 1980;197-202.
- Holness MJ, Sugden MC. Reglarea activității complexului de piruvat dehidrogenază prin fosforilare reversibilă. *Biochem Soc Trans*. 2003;31:1143-51.
- Korotchkina LG, Patel MS. Reglarea complexului de piruvat dehidrogenază și acid lipoic. În: Patel MS, Packer L, editori. *Acid lipoic. Producția de energie, activitatea antioxidantă și efectele asupra sănătății*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:149-165.
- Korotchkina LG, Sidhu S, Patel MS. Acidul R-lipoic inhibă piruvat dehidrogenază kinaza mamiferelor. *Radic liber Res*. 2004;38:1083-92.
- Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. Expresia mediată de HIF-1 a piruvat dehidrogenază kinazei: un comutator metabolic necesar pentru adaptarea celulară la hipoxie. *Cell Metab*. 2006;3:177-85.
- McKeown SR. Definirea normoxiei, fizoxiei și hipoxiei în tumori - implicații pentru răspunsul la tratament. *Br J Radiol*. 2014;87:20130676.
- Warburg O. Despre originea celulelor canceroase. *tiință*. 1956;123:309-14.
- DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. Biologia cancerului: reprogramarea metabolică alimentează creșterea și proliferarea celulelor. *Cell Metab*. 2008;7(1):11-20.
- Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Înțelegerea efectului Warburg: cerințele metabolice ale proliferării celulare. *tiință*. 2009;324:1029-33.
- Lin CP, Liu CR, Lee CN, Chan TS, Liu HE. Direcția c-Myc ca o abordare nouă pentru carcinomul hepatocelular. *Lumea J Hepatol*. 2010;2(1):16-20.
- Schlaeger C, Longerich T, Schiller C, Bewerunge P, Mehrabi A, Toedt G, et al. Mecanisme moleculare dependente de etiologie în hepatocarcinogeneza umană. *hepatologie*. 2008;47:511-20.
- Luo D, Wang Z, Wu J, Jiang C, Wu J. Rolul factorului-1 inductibil al hipoxiei în carcinomul hepatocelular. *Biomed Res Int*. 2014:409272.
- Chen C, Lou T. Factori inductibili de hipoxie în carcinomul hepatocelular. *Oncotarget*. 2017;8:46691-703.
- Dang CV, Kim J, Gao P, Yuste J. Interacțiunea dintre MYC și HIF în cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(1):51-6.
- Semenza GL. HIF-1 mediază efectul Warburg în celulele renale clare carcinom. *J Bioenerg Biomembr*. 2007;39(3):231-4.
- McFate T, Mohyeldin A, Lu H, Thakar J, Henriques J, Halim ND și colab. Activitatea complexului de piruvat dehidrogenază controlează fenotipul metabolic și malign în celulele canceroase. *J Biol Chem*. 2008;283:22700-8.
- Lim HY, Yip YM, Chiong E, Tiong HY, Halliwell B, Esvaranathan K și colab. Semnăturile metabolice ale carcinomului cu celule renale. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;460:938-43.
- Schell JC, Olson KA, Jiang L, Hawkins AJ, Van Vranken JG, Xie J și colab. Un rol al purtătorului mitocondrial de piruvat ca represor al efectului Warburg și al creșterii celulelor canceroase de colon. *Celula Mol*. 2014;56:400-13.
- Ying Z, Kampfrath T, Sun Q, Parthasarathy S, Rajagopalan S. Dovezi că acidul  $\alpha$ -lipoic inhibă activarea NF- $\kappa$ B independent de funcția sa antioxidantă. *Inflamm Res*. 2011;60:219-25.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Celula*. 2010;140:883-99.
- Van de Mark K, Chen JS, Steliou K, Perrine SP, Faller DV. Acidul alfa-lipoic induce oprirea ciclului celular dependent de p27Kip1 în liniile celulare netransformate și apoptoza în liniile celulare tumorale. *J Cell Physiol*. 2003;194:325-40.
- Dashwood RH, Ho E. Inhibitori dietetici de histone deacetilază: de la celule la șoareci la om. *Semin Cancer Biol*. 2007;17:363-9.
- Sutendra G, Kinnaird A, Dromparis P, Paulin R, Stenson TH, Haromy A, et al. Un complex de piruvat dehidrogenază nuclear este important pentru generarea de acetyl-CoA și acetilarea histonelor. *Celula*. 2014;158:84-97.
- Pibiri M, Sulas P, Camboni T, Leoni VP, Simbula G. Acidul  $\alpha$ -lipoic induce apoptoza mediată de stresul reticulului endoplasmatic în celulele hepatomului. *Sci Rep*. 2020;10:7139.
- <https://www.lidnscience.org/>
- Lissoni P, Malugani F, Bordin V, Conti A, Maestroni G, Tancini G. O nouă strategie neuroimunoterapeutică a interleukinei-2 subcutanată în doză mică plus antagonistul opioid cu acțiune lungă naltrexonă în cancerul metastatic

- pacienții care progresează numai pe interleukina-2. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002;23:255-8.
37. Lissoni P, Malugani F, Malysheva O, Kozlov V, Laudon M, Conti A, et al. Neuroimunoterapie a tumorilor solide metastatice netratabile cu interleukină -2 subcutanată în doză mică, melatonină și naltrexonă, modularea imunității antitumorale induse de interleukina-2 prin blocarea sistemului opioid. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002;23:341-4.
38. Zagon IS, Roesener CD, Verderame MF, Ohlsson-Wilhelm BM, Levin RJ, McLaughlin PJ. Factorul de creștere opioid reglează ciclul celular al neoplaziilor umane. *Int J Oncol.* 2000;17:1053-61.
39. Hytek SD, McLaughlin PJ, Lang CM, Zagon IS. Inhibarea cancerului de colon uman prin blocarea intermitentă a receptorilor opioizi cu naltrexonă. *Rac Lett.* 1996;101:159-64.