

# La ricerca difficile

Quanto è potente l'industria farmaceutica nell'indirizzare la ricerca medica e la pratica clinica?

*Domenico Mastrangelo*



“Pioniere”, secondo l’enciclopedia Treccani<sup>1</sup>, è colui che apre una via agli altri, esplorando regioni sconosciute e insediandosi in esse, in modo da consentire nuovi sbocchi all’attività umana; dunque, Francesco Lo Coco – già ordinario di ematologia all’Università di Roma Tor Vergata – è sicuramente stato un pioniere della Medicina. Insieme al professor Pelicci, direttore di ricerca all’Istituto Europeo di Oncologia, identificò i geni responsabili della Leucemia Acuta Promielocitica (LAP), e, pochi anni dopo, con una pubblicazione storica, apparsa sul «New England Journal of Medicine» – una delle riviste mediche più importanti e quotate al mondo – “spedì in soffitta” la chemioterapia utilizzata per trattare questa che, tra le leucemie mieloidi, era la più terribile, con una prognosi quasi inevitabilmente infausta. Nell’articolo in questione<sup>2</sup>, il professor Lo Coco, a capo

di uno stuolo di ricercatori e come primo Autore, dimostrava la superiorità della combinazione tra acido retinoico e arsenico triossido rispetto alla chemioterapia, nel trattamento di una delle più temibili forme di leucemia mieloide acuta (LMA). Questo era Francesco Lo Coco: un pioniere, ma anche un eroe. Si perché, spedire in soffitta la chemioterapia è impresa veramente ardua; un vero e proprio “sfregio” al business delle multinazionali del farmaco, che nel 2017 hanno realizzato, dalla vendita dei chemioterapici, un fatturato di 97 miliardi di dollari e che, secondo stime di agenzie specializzate, ne realizzeranno oltre 176 entro il 2025<sup>3</sup>. Morto “suicida”, domenica 3 marzo 2019 – in circostanze che lasciano a dir poco esterrefatto chiunque lo conoscesse più da vicino – Francesco lascia un vuoto incolmabile, non solo come clinico e scienziato, ma anche come Amico.

## RETINOLO E VITAMINA C: QUANDO LA RICERCA PESTA I PIEDI A BIG PHARMA

Da diversi anni studiavo gli straordinari effetti anti tumorali della vitamina C ad alte dosi nel mio laboratorio presso l'Università di Siena e, poco prima di conoscere Francesco, avevo intrapreso uno studio sui devastanti effetti di questa "magica" molecola sulle cellule di leucemia mieloide acuta (LMA). Così, su consiglio di un collega che lo conosceva, gli telefonai. Lo Coco disse che aveva letto alcuni dei miei articoli sull'argomento e mi sembrò subito entusiasta di poter aggiungere la vitamina C (una sostanza "naturale" che l'uomo, contrariamente a quasi tutti gli altri mammiferi, non è in grado di produrre) all'acido retinoico e all'arsenico triossido, nella terapia che lui stesso aveva ideato, per la LAP. Per lui che aveva "liquidato" la chemioterapia, ottenendo, per questo, riconoscimenti nazionali (nel 2016 aveva ricevuto, dalle mani del presidente Mattarella, il Premio AIRC-FIRC Guido Venosta) e internazionali (nel 2018 era stato insignito del José Carreras Award al congresso della Società Europea di Ematologia, EHA a Stoccolma), la vitamina C ad alte dosi, prometteva di diventare l'arma letale e il colpo di grazia finale contro la leucemia.

Con Francesco abbiamo pubblicato molto<sup>5-10</sup>; perfino troppo, se pensiamo che la vitamina C come anti-tumorale è "sul campo" da almeno 70 anni e che il suo ruolo nella prevenzione e nella cura del cancro, è stato ampiamente definito e caratterizzato, da scienziati del calibro di Irwin Stone, Albert Szent-Györgyi (premio Nobel per la chimica, nel 1937, per la scoperta della vitamina C), Frederik Klenner, Robert Cathcart, Linus Pauling (unico scienziato che la storia ricordi a essersi aggiudicato due premi Nobel, uno per la chimica, nel 1954, e uno per la pace, nel 1962), e molti altri ancora.

Il professor Francesco Lo Coco poteva vantare la pubblicazione di ben 234 articoli scientifici citati quasi quarantamila volte, con un «H-index» (parametro che valuta la prolificità e l'impatto del lavoro di un ricercatore) vicino a 100<sup>11</sup>. Tuttavia, a chi conosce la Medicina moderna, non può sfuggire il fatto che, con le sue ricerche di frontiera, e soprattutto con lo "sgarbo" fatto a Big Pharma – nello specifico, ai produttori di quei chemioterapici, così perentoriamente estromessi dai protocolli terapeutici standard, per lasciare posto

## VITAMINA C: NATURALE, ECONOMICA ED EFFICACE

La potente lobby dell'industria farmaceutica vede nella vitamina C un antagonista potenzialmente molto pericoloso. La vitamina C è infatti economica (un chilo non costa neanche 20 euro), naturale (e, come tale, non brevettabile e/o sfruttabile commercialmente), altamente tossica per le cellule tumorali, assolutamente innocua per le cellule normali, e dunque, altamente selettiva; in poche parole, il vero "proiettile magico" ipotizzato da Erlich più di cento anni fa<sup>4</sup>.

a farmaci "alternativi" come l'acido retinoico e l'arsenico triossido – Francesco si era anche reso invisibile alle multinazionali del farmaco.

Ma perché parlare di sgarbo a Big Pharma, se, alla fine, le ricerche di Francesco sono servite a migliorare la qualità e le prospettive di vita di pazienti che, senza i suoi studi, le sue ricerche e soprattutto il suo coraggio, avrebbero continuato a morire nell'oblio più totale di un sistema che vede l'alternativa come un peccato, e chi la promuove, come un peccatore da punire?

## MEDICINE LETALI E CRIMINE ORGANIZZATO

Per aiutare il Lettore a comprendere meglio il complesso intreccio tra ricerca medico/scientifica e potere economico consiglio la lettura del libro, di Peter Götzsche, *Medicine letali e crimine organizzato*<sup>12</sup>. Premesso che l'Autore è uno scienziato e un ricercatore medico di fama mondiale, già direttore della "Nordic Cochrane Collaboration"\* e che nel suo libro ogni singola frase è documentata con riferimenti presi dalla letteratura scientifica internazionale, lascio volentieri al Lettore il giudizio su questa monumentale opera di denuncia, invitando alla riflessione su quanto Richard Smith, già editore capo del «British Medical Journal», scrive a commento e introduzione al libro di Götzsche:

«Le aziende farmaceutiche hanno sistematicamente favorito la corruzione delle ricerche di valutazione, al fine di accentuare gli effetti benefici e di minimizzare gli effetti negativi dei propri farmaci. Molti lettori si chiederanno se Peter

non ci sia andato un po' troppo pesante nell'acostare le attività delle aziende farmaceutiche a quelle della criminalità organizzata. [...] Egli mostra fino a che punto si siano spinte le aziende nella campagna acquisti di medici, di professori universitari, di riviste mediche, di associazioni di professionisti e di utenti, di interi dipartimenti universitari, di giornalisti, di membri degli enti regolatori e di politici. Questo è il modo di procedere della criminalità organizzata».

## PERCHÉ ABBIAMO COSÌ TANTA PAURA DEI TUMORI?

STEFANO FAIS

La mia battaglia, iniziata nei primi anni del 2000, per poter includere nelle terapie dei tumori degli anti-acidi ormai di poco costo come gli inibitori di pompa protonica<sup>34-37</sup>, mi sta progressivamente portando a un isolamento dalla ricerca medica mainstream: per questo mi sento in empatia con la vicenda di Francesco Lo Coco descritta da Domenico Mastrangelo. Certo è che quello che personalmente sostengo da tempo – ovvero che la prima battaglia da vincere nei confronti dei tumori è sociale – si sta dimostrando drammaticamente vero. I pazienti con tumore sono visibilmente impauriti da quello che i tumori sono diventati, cioè una sentenza di morte. Credo che la paura che si è diffusa sui tumori rende quasi impossibile poter progressivamente sostituire con terapie alternative la chemio o anche le cosiddette nuove terapie. Bisognerebbe partire dal concetto che i tumori non sono delle condanne a morte o dei mostri che crescono dentro di noi da aggredire con ogni tipo di forza brutale, facendo passare l'idea che il paziente debba disporsi alla sofferenza e al sacrificio incondizionato. La paura di fare qualcosa di diverso da quello che l'intero mondo fa, investe anche i medici che fanno sempre quello che è nelle linee guida. Ma i tumori sono malattie e come tali sono curabili ma non guaribili o forse non guaribili nell'immediato. Su questo tema, che mi sta così a cuore, ho già scritto qualcosa in un mio precedente libro<sup>38</sup>, ma ho scritto un nuovo testo che si intitola *Ripariamo di Tumori* e che sarà pubblicato da Macro Edizioni nei primi mesi del 2020, in cui ho messo nero su bianco tutto quello che ho dimostrato nella mia vita e che penso su questo argomento.

La Medicina “convenzionale” (la definiamo così perché tutte le medicine che non rispettano il paradigma riduzionista e materialista della Medicina “occidentale”, vengono da essa etichettate come “non convenzionali”) non è più libera, né è più in grado di decidere per il benessere, la salvaguardia e la tutela della salute del paziente, in quanto ormai completamente dipendente dal potere e dagli interessi economici delle multinazionali del farmaco. Il libro di Götszche e la corposa introduzione di Richard Smith, rappresentano la prova inconfutabile di quello che è ormai da considerare un “fatto” non più opinabile o discutibile. Tuttavia, agli scettici cronici consigliamo la consultazione del portale Univadis<sup>15</sup>, che si autodefinisce “il portale di riferimento per il professionista della salute” e che altro non è che una “joint venture” tra una notissima multinazionale di farmaci e vaccini, e una serie di altrettanto famose testate scientifiche, tra le quali spiccano «The Lancet», «British Medical Journal» (con il quale la multinazionale in questione ha originariamente siglato l'accordo), il «Journal of the American Medical Association» (JAMA), l'editore «Springer», «PubMed»\*\*, la «International Medical Press», l'ADN Kronos Salute, e molte altre ancora. Con Univadis, questa multinazionale fa formazione e informazione per i professionisti della salute: in cosa potrà mai “formare” e “informare” i medici, una multinazionale del farmaco, se non sulla promozione e vendita dei suoi prodotti?

## LE STRATEGIE CONVEZIONALI NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI: QUANTO SONO EFFICACI?

Usciremo mai da questo conflitto di interesse? Difficile crederlo se consideriamo, ad esempio, quanto è già ampiamente accertato e dimostrato proprio sulla chemioterapia anti-tumorale. Notano alcuni autori<sup>16</sup> che, mentre le nostre conoscenze dei meccanismi cellulari e molecolari che sono alla base della trasformazione tumorale sono largamente migliorate, non altrettanto si può dire per la pratica clinic<sup>17</sup>.

I medici trattano ancora la stragrande maggioranza dei tumori, con protocolli non aggiornati che includono la terapia ormonale, la chirurgia, la radio e la chemioterapia, e anche le nuove terapie “mirate”, spesso falliscono nel trattamen-

to del carcinoma<sup>18-19</sup>. La causa di tali fallimenti sarebbe da ricercare nel fatto che anche le terapie mirate agiscono esclusivamente sulle cellule, ma non hanno alcun effetto sul microambiente che le circonda, che generalmente va incontro a drastici cambiamenti durante lo sviluppo della malattia tumorale<sup>20-22</sup>.

In una recente analisi, pubblicata dal «British Medical Journal» Peter H. Wise<sup>23</sup>, dopo aver ammesso che in 40 anni, la sopravvivenza a 5 anni (parametro molto discutibile per definire l'efficacia di un farmaco antitumorale) è aumentata dal 49 al 68%, si chiede quanto di questo progresso sia dovuto ai farmaci (nella fattispecie, ai chemioterapici). Le sue conclusioni sono, a dir poco, sconcertanti e si possono sintetizzare nei seguenti punti:

1. una metanalisi (per meta-analisi si intende l'analisi di dati di più sperimentazioni cliniche pubblicate su riviste scientifiche), pubblicata nel 2004, sulla rivista «Clinical Oncology»<sup>24</sup> è stata effettuata per esplorare il contributo della chemioterapia antitumorale, alla sopravvivenza di 250.000 adulti affetti da tumore («solido» o non ematologico). Da tale studio è emerso che un contributo significativo alla sopravvivenza, può essere dato dalla chemioterapia, nei tumori testicolari (40%), Malattia di Hodgkin (37%), cancro della cervice uterina (12%), linfoma (10,5%) e cancro ovarico (8,8%). Tuttavia, l'insieme di questi tumori, rappresenta non più del 10% della totalità, con il restante 90% dei pazienti (che include i tumori più largamente diffusi, come quelli al polmone, alla prostata, al colon-retto e alla mammella) per i quali l'aumento di sopravvivenza non supera, con la chemioterapia, il 2,5% (un beneficio che, a fronte della nota e spesso tragica tossicità di questi farmaci, appare assolutamente risibile);
2. allo stesso modo regimi di chemioterapia con 14 farmaci consecutivi per il trattamento di tumori solidi dell'adulto, approvati dalla European Medicine Agency (EMA), hanno portato a un aumento mediano della sopravvivenza, di 1,2 mesi<sup>25</sup>; né meglio hanno fatto i «nuovi» farmaci, se si considera che i 48 nuovi protocolli di trattamento, approvati dalla Food & Drug Administration (FDA), tra il 2002 e il 2014, hanno condotto a un

NEL 2017 LE MULTINAZIONALI DEL FARMACO HANNO REALIZZATO DALLA VENDITA DEI CHEMIOTERAPICI UN FATTURATO DI 97 MILIARDI DI DOLLARI E, SECONDO STIME DI AGENZIE SPECIALIZZATE, NE REALIZZERANNO OLTRE 176 ENTRO IL 2025

- aumento mediano della sopravvivenza, non superiore a 2,1 mesi<sup>26</sup>;
3. molti farmaci chemioterapici, approvati per l'impiego clinico sulla base di una loro più presunta che reale capacità di migliorare la sopravvivenza libera da progressione di malattia, si sono successivamente dimostrati non superiori ai farmaci di confronto<sup>27</sup> e, mentre alcuni di essi sono stati ritirati dal commercio, altri sono inspiegabilmente rimasti sul mercato<sup>28</sup>;
4. un lavoro di revisione della FDA ha rivelato che il 45% dei farmaci ai quali è stata concessa un'approvazione «accelerata» per l'impiego sull'uomo, non avuto la piena approvazione o perché sperimentazioni successive non ne hanno confermato l'efficacia o perché i risultati di alcune sperimentazioni non sono stati forniti<sup>29</sup>. Una spiegazione per la riluttanza dell'industria farmaceutica nel comunicare i risultati negativi delle sperimentazioni cliniche<sup>30</sup>, si può trovare nella recente introduzione di pesanti penalità in caso di ritardata o mancata presentazione di dati di conferma sull'efficacia dei farmaci approvati;
5. molte irregolarità e molti conflitti di interesse (a livello di industria farmaceutica, di approvazioni governative, di uso clinico dei farmaci antitumorali), hanno un forte impatto etico sulla cura e sui costi della cura dei pazienti affetti da cancro. Sperimentazioni cliniche poco accurate o rappresentative, con finalità non ben definite e pazienti male informati

o con aspettative non realistiche, hanno urgente bisogno di un intervento, soprattutto nell'interesse degli stessi pazienti. Spendere somme a sei cifre per prolungare la vita di poche settimane, è inammissibile e inappropriato per la maggior parte di quel 20% di pazienti dei Paesi dell'Occidente che inevitabilmente andranno incontro a metastatizzazione da tumore<sup>31</sup>;

6. riguardo agli agenti cosiddetti "citotossici" (ovvero capaci di uccidere le cellule), studi anche piuttosto datati, pubblicati su riviste specialistiche rivelano in maniera inequivocabile come i farmaci cosiddetti "antitumorali" di più largo impiego (alchilanti, reagenti elettrofilici, antimetaboliti, agenti intercalanti, aminoacidi antagonisti, veleni del fuso mitotico e agenti che si legano

con legame covalente al DNA), siano tutti, indistintamente mutageni, interagendo con il DNA per produrre modificazioni della sequenza di nucleotidi all'interno della molecola e, come tali, in grado di produrre difetti ereditari (e altri tumori), sia nelle cellule somatiche che in quelle germinali<sup>32</sup>;

7. il tasso di mortalità a 30 giorni dall'inizio della chemioterapia, è stato di recente analizzato da alcuni Autori e pubblicato su «Lancet Oncology»<sup>33</sup>. Nell'introduzione a questo importante articolo, gli Autori osservano che «la mortalità a 30 giorni, può essere un utile indicatore del danno evitabile, arrecato ai pazienti, dall'impiego della chemioterapia antitumorale sistemica», dando dunque per scontato e accettato il fatto che la chemioterapia antitumorale sistemica è tanto tossica da accelerare il danno biologico, conducendo a morte una buona percentuale dei pazienti nei quali tale terapia viene intrapresa.

Francesco Lo Coco era riuscito nell'impresa – quasi impossibile – di mettere in discussione il potere della chemioterapia anti-tumorale: grazie alle sue lungimiranti ricerche sull'acido retinoico e l'arsenico triossido, due non chemioterapici, aveva trasformato una leucemia letale e fulminante in una malattia con una seria prospettiva di guarigione.

Dunque, sebbene nessuno possa esprimere giudizi certi sull'insondabile profondità della psiche umana e sulle ragioni che hanno

## Libri Consigliati

**Sara Strippoli,  
Guido Giustetto**  
**Pillole**

*Storie di farmaci, medici,  
industrie*  
Add Editore, 2017



**Peter C. Gotzsche**  
**Medicine Letali e  
Crimine Organizzato**

*Come le grandi aziende  
farmaceutiche hanno corrotto  
il sistema sanitario*  
Fioriti Editore, 2016



**Domenico Mastrangelo**  
**Il Tradimento  
di Ippocrate**

*La medicina degli affari*  
Salus Infirmorum, 2010



Richiedili nella tua libreria di fiducia  
o cercali su [scienzaeconoscenza.it](http://scienzaeconoscenza.it)

*Scritto da*  
**DOMENICO MASTRANGELO**

È medico specializzato in Ematologia, Oncologia e Oftalmologia. Ha lavorato come responsabile della Farmacologia Clinica presso il dipartimento di ricerca di una nota azienda senese, produttrice di farmaci e vaccini, e si è anche diplomato Omeopata, presso la scuola "M: Garlasco" di Omeopatia, di Firenze. Ha lavorato presso il Wills Eye Hospital e il Kimmel Cancer Center della Thomas Jefferson University di Philadelphia ed è attualmente, "Senior Scientist" presso il Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze dell'Università di Siena. Ha scritto più di cento articoli e capitoli di libri in lingua inglese.

**Per contatti:** [mastrangelod10@gmail.com](mailto:mastrangelod10@gmail.com)



spinto Francesco a compiere un gesto così terribile e inaspettato quale quello di porre fine alla propria vita un fatto è certo: l'umanità intera perde con Lo Coco un grande uomo, un eroe, uno scienziato di grande valore, e un pioniere della Medicina. *Ciao Francesco; la terra ti sia lieve!*

\* La "Cochrane Collaboration" è una iniziativa internazionale no-profit nata con lo scopo di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni relative alla efficacia e alla sicurezza degli interventi sanitari<sup>13</sup>; la "Nordic Cochrane Collaboration" è una branca regionale di questa organizzazione<sup>14</sup>).

\*\* L'archivio online della US National Library of Medicine, che rappresenta uno strumento di informazione essenziale per chiunque lavori nel campo delle professioni medico/sanitarie.

**NOTE**

1. <http://www.treccani.it/vocabolario/pioniere/>
2. Lo Coco F et al.: Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11;369(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1300874
3. <https://www.alliedmarketresearch.com/oncology-cancer-drugs-market>
4. Strebhardt K, Ulrich A: Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress *Nature Reviews Cancer* 2008. 8: 473-480
5. Mastrangelo D, Massai L, Fioritoni G, Lo Coco F, Nuti R: The Cure from Nature: The Extraordinary Anticancer Properties of Ascorbate (Vitamin C). *J Integr Oncol* 2016, 5:1
6. Mastrangelo D, Massai L, Lo Coco F, Noguera NI, Borgia L, Fioritoni G, Berardi A, Iacone A, Muscettola M, Pelosi E, Castelli G, Testa U, Di Pisa F, Grasso G: Cytotoxic effects of high concentrations of sodium ascorbate on human myeloid cell lines. *Ann Hematol.* 2015 Nov;94(11):1807-16. doi: 10.1007/s00277-015-2464-2. Epub 2015 Aug 12.
7. Noguera NI, Pelosi E, Angelini DF, Piredda ML, Guerrero G, Piras E, Battistini L, Massai L, Berardi A, Catalano G, Cicconi L, Castelli G, D'Angiò A, Pasquini L, Graziani G, Fioritoni G, Voso MT, Mastrangelo D, Testa U, Lo-Coco F: High-dose ascorbate and arsenic trioxide selectively kill acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia blasts in vitro. *Oncotarget.* 2017 May 16;8(20):32550-32565. doi: 10.18632/oncotarget.15925.
8. Mastrangelo D, Pelosi E, Castelli G, Lo-Coco F, Testa U: Mechanisms of anticancer effects of ascorbate: Cytotoxic activity and epigenetic modulation. *Blood Cells Mol Dis.* 2018 Mar;69: 57-64. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.09.005. Epub 2017 Sep 21. Review.
9. Mastrangelo D, Massai L, Fioritoni G, Lo Coco F, Noguera N and Testa U: High Doses of Vitamin C and Leukemia: In Vitro Update. In: Lasfar A: Myeloid leukemia. Published: May 16th 2018. DOI: 10.5772/intechopen.68969. ISBN: 978-1-78923-103-8. Print ISBN: 978-1-78923-102-1.
10. Mastrangelo D, Massai L, Fioritoni G and Lo Coco F: Vitamin C Against Cancer. In: Hamza A: Vitamin C. Published: August 2nd 2017 DOI: 10.5772/66058 ISBN: 978-953-51-3422-0. Print ISBN: 978-953-51-3421-3
11. <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/oncologia/addio-a-francesco-lo-coco-ha-rivoluzionato-la-cura-delle-leucemie-fulminanti>
12. <https://www.ibs.it/medicines-letali-crimine-organizzato-come-libro-peter-cgotzsche/e/9788899318017>
13. [https://it.wikipedia.org/wiki/Cochrane\\_Collaboration](https://it.wikipedia.org/wiki/Cochrane_Collaboration)
14. <https://nordic.cochrane.org/nordic-cochrane-centre-copenhagen>
15. <https://www.univadis.it/>
16. Palumbo A, de Oliveira Meireles Da Costa N, Bonamino MH, Ribeiro Pinto LF, Nasciutti LE: Genetic instability in the tumor microenvironment: a new look at an old neighbor. *Molecular Cancer* (2015) 14:145
17. Crozier JA, Swaika A, Moreno-Aspitia A. Adjuvant chemotherapy in breast cancer: To use or not to use, the anthracyclines. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):529-38
18. Mukohara T. Mechanisms of resistance to anti-human epidermal growth factor receptor 2 agents in breast cancer. *Cancer Sci.* 2011;102(1):1-8
19. Suda K, Mizuuchi H, Maehara Y, Mitsudomi T. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation-diversity, ductility, and destiny. *Cancer Metast Rev.* 2012;31(3-4):807-14)
20. Hemmings C. Is carcinoma a mesenchymal disease? The role of stromal microenvironment in carcinogenesis. *Pathology.* 2013;45(4):371-81
21. Bobrie A, Krumeich S, Reyat F, Recchi C, Moita LF, Seabra MC, et al. Rab27a supports exosome dependent and independent mechanisms that modify the tumor microenvironment and can promote tumor progression. *Cancer Res.* 2012;72(19):4920-30
22. Semenza GL. The hypoxic tumor microenvironment: A driving force for breast cancer progression. *Biochimica et Biophysica Acta* 1863 (2016) 382-391
23. Wise PH: Cancer drugs, survival, and ethics. *BMJ* 2016;355:i5792 doi: 10.1136/bmj.i5792 - Published 9 November 2016
24. Morgan G, Ward R, Barton M. The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16:549-60. doi: 10.1016/j.clon.2004.06.007 pmid:15630849
25. Apolone G, Joppi R, Bertele V, et al. Ten years of marketing approvals of cancer drugs in Europe. *Br J Cancer* 2005; 93:504-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6602750 pmid:16136026
26. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140:1225-36. doi:10.1001/jamaoto.2014.1570 pmid:25068501
27. Kim C, Prasad V. Strength of validation for surrogate end points used in the US Food and Drug Administration's approval of oncology drugs. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:713-25. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.02.012
28. Nabors LB. The role of bevacizumab in glioblastoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12:1201-2. pmid: 25190689
29. Johnson JR, Ning Y-M, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R. Accelerated approval of oncology products: the food and drug administration experience. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:636-44. doi:10.1093/jnci/djr062 pmid:21422403
30. Wise P, Drury M. Pharmaceutical trials in general practice: the first 100 protocols. An audit by the clinical research ethics committee of the Royal College of General Practitioners. *BMJ* 1996; 313:1245-8. doi:10.1136/bmj.313.7067.1245 pmid:8939118
31. Harbison RD: Chemical-Biological Reactions Common to Teratogenesis and Mutagenesis. *Environmental Health Perspectives* Vol. 24, pp. 87-100, 1978
32. Wallington M, Saxon EB, Bomb M, Smitteenaar R, Wickenden M, McPhail S, Rashbass J, Chao D, Dewar J, Talbot D, Peake M, Perren T, Wilson C, Dodwell D: 30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England: a population-based, observational study. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1203-16. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30383-7. Epub 2016 Aug 30
33. <https://www.auraetitalia.org/2019/03/08/in-memoriam-del-prof-francesco-lo-coco-del-dott-domenico-mastrangelo/>
34. Fais S. Evidence-based support for the use of proton pump inhibitors in cancer therapy. *J Transl Med.* 2015 Nov 24;13:368.
35. Spugnini E, Fais S Proton pump inhibition and cancer therapeutics: A specific tumor targeting or it is a phenomenon secondary to a systemic buffering? *Semin Cancer Biol.* 2017 Apr;43:111-118.
36. Gillies RJ, Pilot C, Marunaka Y, Fais S. Targeting acidity in cancer and diabetes. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2019 Apr;1871(2):273-280.
37. Pillai SR, Damaghi M, Marunaka Y, Spugnini EP, Fais S, Gillies RJ. Causes, consequences, and therapy of tumors acidosis. *Cancer Metastasis Rev.* 2019 Mar 26. doi: 10.1007/s10555-019-09792-7.
38. Fais S, Palmisano R. "L'approccio Antiacido per la Prevenzione e la Cura delle Malattie". Ed Sapio 2016.