



# Timochinone da *Nigella sativa* in combinazione con agenti immunoterapici nel carcinoma neuroendocrino extrapolmonare

Dicembre 2024

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) sono un gruppo eterogeneo di tumori che originano dalle cellule endocrine presenti in tutto l'organismo, con una percentuale significativa di origine gastroenteropancreatica (GEP). Un recente studio ha mostrato un aumento significativo dell'incidenza annuale di GEP-NEN.

Sulla base della differenziazione istologica e del grado, le NEN possono essere suddivise in tumori neuroendocrini ben differenziati (NET) e carcinomi scarsamente differenziati (NEC).

A differenza dei NET ben differenziati di basso grado che sono generalmente silenziosi, i NEC scarsamente differenziati sono neoplasie altamente aggressive.

Attualmente vengono trattati in modo simile al carcinoma polmonare a piccole cellule, con etoposide più platino, e la maggior parte dei pazienti che progrediscono ha opzioni terapeutiche limitate.

Nell'articolo ["Thymoquinone Plus Immunotherapy in Extra-Pulmonary Neuroendocrine Carcinoma: Case Series for a Novel Combination"](#), pubblicato nel 2022, sono stati riassunti gli effetti del timochinone (TQ) in associazione a farmaci immunoterapici in una serie di pazienti con NEC extrapolmonare metastatica refrattaria (EP-NEC) e su un caso di neoplasia mista neuroendocrina-non neuroendocrina (MiNEN).

## Casi clinici esaminati

Sono stati presi in esame tre pazienti con EP-NEC scarsamente differenziato metastatico e un paziente con MiNEN, che abbinavano al trattamento con due inibitori del check-point immunitario (ICPI), il nivolumab e l'ipilimumab, l'assunzione orale di tre capsule/die contenenti 500 mg/cps di olio di *Nigella sativa* (BSO) titolato all'1,6 % in timochinone (TQ) come trattamento di seconda linea. Tutti i pazienti, infatti, erano refrattari alla classica chemioterapia citotossica.

### Primo caso trattato

Il primo caso era un uomo di 77 anni che aveva ricevuto una diagnosi di NEC scarsamente differenziata originatasi in un sito primario sconosciuto, non risolta dalla sola immunoterapia. Successivamente, il paziente ha eseguito quattro cicli di nivolumab + ipilimumab in associazione ai 1500 mg/die di BSO ottenendo un significativo miglioramento clinico, tra cui un aumento di peso oltre 4,5 kg in un periodo di quattro mesi e livelli di energia migliorati. Il trattamento è stato ben tollerato senza effetti collaterali significativi.

### Secondo caso trattato

Il secondo caso era un uomo di 75 anni con una storia clinica pregressa di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), polimialgia reumatica (PMR) e iperlipidemia a cui era stato diagnosticato una NEC scarsamente differenziata metastatica della cistifellea. Questo paziente aveva terminato tre cicli di cura con Cisplatino ed Etoposide ma non aveva potuto tollerare oltre il trattamento a causa del peggioramento del dolore addominale, nausea, vomito e perdita di peso. Inoltre, le scansioni di ristadiamento mostravano una progressione della malattia.

La terapia di seconda linea, quindi, era stata commutata in una combinazione degli ICPI nivolumab e ipilimumab, che il paziente ha associato all'assunzione di 3 cps da 500 mg/die di BSO. Dopo due cicli di tale terapia associata, le scansioni di ristadiamento mostravano una risposta significativa sia nel tumore primario che nel linfonodo peripancreatico. Il trattamento era stato ben tollerato per un totale di quattro cicli ogni 3 settimane senza effetti collaterali significativi, ma anzi con un miglioramento significativo nei suoi livelli di energia e un guadagno di oltre 4,5 kg di peso durante i primi 3 mesi di trattamento. Le scansioni PET-CT di ristadiamento mostravano una risposta completa senza evidenza di nuove lesioni.

### Terzo caso trattato

Uomo di 67 anni a cui era stato diagnosticato un MiNEN (carcinoma neuroendocrino misto non neuroendocrino con componente adenocarcinoma) del colon. Il paziente aveva iniziato la cura con carboplatino ed etoposide, per un totale di sei cicli, ma le scansioni successive avevano mostrato una progressione della malattia sia nel fegato che nelle metastasi peritoneali.

La terapia era stata quindi commutata con l'assunzione degli ICPI nivolumab e ipilimumab e il paziente aveva iniziato ad assumere anche BSO titolato in TQ in una forma liquida equivalente a 1500 mg di BSO in capsule orali. Dopo aver completato quattro cicli di immunoterapia più BSO, le scansioni di ristadiamento avevano dimostrato un significativo miglioramento della malattia metastatica con una ridotta visibilità dei linfonodi

addominali superiori precedentemente osservati e dei noduli peritoneali, e nessuna delle lesioni epatiche era più dimostrabile.

#### **Quarto caso trattato**

Si trattava di un uomo di 85 anni con una storia clinica passata di ipertensione e malattia coronarica, CAD, BPH e ipertensione, che aveva ricevuto una diagnosi di MiNEN del colon (70% NEC -carcinoma neuroendocrino-scarsamente differenziato- e 30% componente adenocarcinoma). Dopo l'applicazione di due schemi terapeutici diversi ma entrambe non sufficientemente efficaci, il passaggio alla terapia duale con gli ICSI nivolumab e ipilimumab ogni 3 settimane abbinata con l'assunzione di 3 capsule/die da 500 mg di BSO all'1,6% in TQ, eseguita per due cicli, ha condotto ad un miglioramento significativo delle metastasi retroperitoneali, aortocavali ed epatiche. Le scansioni di ristadiatione ripetute dopo aver completato un ulteriore ciclo continuavano a mostrare una risposta al trattamento con una significativa diminuzione delle dimensioni dei linfonodi retroperitoneali e aortocavali e nessuna evidenza di lesioni epatiche. Il paziente aveva mantenuto la terapia senza alcuna evidenza di progressione per 12 mesi.

#### **Conclusioni e prospettive future**

Questi dati, insieme ad altre osservazioni precedenti, suggeriscono che il TQ esibisce un'attività antitumorale tramite numerosi meccanismi d'azione. Alcuni dei meccanismi d'azione proposti sono l'anti-angiogenesi e l'immunomodulazione. Dato che le NEN sono malattie altamente vascolari, la combinazione di anti-angiogenesi con inibitori dei checkpoint immunitari (ICPI) può migliorare l'efficacia dell'immunoterapia in questi tumori.

Questo lavoro è il primo a dimostrare l'efficacia clinica del timochinone da olio di semi di *Nigella sativa* abbinato ad una terapia duale con ICPI (blocco CTLA-4/PD-1) in pazienti con EP-NEC metastatici refrattari alla chemioterapia di prima linea. Il ruolo della combinazione di TQ con immunoterapia dovrebbe essere ulteriormente studiato nei pazienti con EP-NEC e MiNEN indipendentemente dal sito del tumore primario. Studi futuri dovrebbero anche concentrarsi sull'indagine di biomarcatori correlati per questo nuovo regime e magari stabilire dei dosaggi più specifici di TQ per le varie patologie trattate.



*Nigella sativa* L. (olio da semi)  
titolato al 10% in timochinone  
Vitamina E

1 softgel a pranzo  
1 softgel a cena

30 soft gel da 610 mg

**Nisatol®**

Nigella Sativa olio 400 mg/soft gel  
Vitamina E 3,3 mg/soft gel

PharmExtracta

SENZA GLUTINE

The advertisement features a white and green product box for Nisatol soft gel capsules. The box is shown from a three-quarter perspective, highlighting the front and side panels. The front panel displays the product name 'Nisatol' in a large, bold font, along with the ingredients and dosage information. The side panel also shows the product name. To the right of the box, a woman with blonde hair, wearing a striped t-shirt and jeans, is smiling and standing with her hands on her hips. The background is a plain, light-colored wall.