

Newsletter per l'aggiornamento e la formazione professionale continua dei Farmacisti

MARZO 2023 N° 257

## IL RUOLO DELLA MEDICINA INTEGRATA IN ONCOLOGIA

**Percorso Formativo 2023**


*Corso accreditato presso il Ministero  
della Salute con il codice N. 5-374513*

**Responsabile Scientifico**

**Prof.ssa Monica Montopoli**

 **MEDICAL  
EVIDENCE**

[www.professionefarmacia.it](http://www.professionefarmacia.it)

 **800 198 966**



# IL RUOLO DELLA MEDICINA INTEGRATA IN ONCOLOGIA

**Prof. Massimiliano Berretta** - Associato di Oncologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina. Integrative Medicine Research Group (IMRG), Noceto (PR)

**P**er medicina integrata in oncologia si intendono tutti quegli approcci terapeutici ritenuti efficaci e scevri da rischi, che sono complementari alla medicina ufficiale. Questa disciplina relativamente nuova rappresenta una nuova frontiera clinico-terapeutica e allo stesso tempo un'opportunità di crescita clinico-scientifica per tutti gli operatori sanitari, compresi coloro che lavorano in ambiti non strettamente oncologici. Tale approccio, che possiamo definire olistico, ci permette di valutare il paziente a 360° con tutte le sue specifiche peculiarità "fisiche, mentali, energetiche e spirituali". In base alle loro caratteristiche e in accordo con il National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) e il National Cancer Institute (NCI) tali approcci vengono suddivisi in 5 categorie come riportato nella **tabella 1**. Un'ulteriore considerazione, non meno importante delle precedenti, riguarda il diritto dei pazienti di essere adeguatamente informati e soprattutto guidati al corretto uso dei trattamenti integrati.

Sono ancora poche e soprattutto concentrate in Italia centro-settentrionale le strutture sanitarie con ambulatori o servizi dedicati all'oncologia integrata. Inoltre, l'interesse crescente per la medicina e l'oncologia integrata è ampiamente dimostrato dal numero crescente di articoli scientifici pubblicati a riguardo negli ultimi 5 anni.

## Quali le origini e cosa intendiamo per approcci integrati

Secondo il NCCIH e il NCI la medicina integrata contempla tutti quegli approcci terapeutici, fondati sulle evidenze clinico-scientifiche e attuati all'interno di un percorso multidisciplinare e personalizzato, che

affiancano ai trattamenti antitumorali convenzionali l'utilizzo di terapie complementari e l'adozione di stili di vita salutari. Oggi questi approcci vengono indicati con gli acronimi anglosassoni di CAM (*Complementary and alternative medicine*) o CM (*Complementary medicine*)<sup>(1-3)</sup>.

Sulla scorta delle indicazioni fornite dalle due prestigiose istituzioni americane dianzi citate e "dell'evidence based medicine" il ruolo dei più noti trattamenti non convenzionali va inteso come terapia di supporto utile a migliorare la qualità di vita in chi si attiene ad osservare correttamente queste direttive. Tutte queste evidenze hanno pertanto gettato le basi per il moderno concetto innovativo di "medicina integrata in oncologia".

In contrapposizione agli approcci integrati e soprattutto alla medicina ufficiale troviamo la medicina alternativa, che come dice lo stesso termine è un trattamento alternativo alla medicina ufficiale. In tal senso un classico esempio è costituito dal cosiddetto "metodo Di Bella" (MDB), basato su un "cocktail" di integratori, polivitaminici e alcuni farmaci, che ancor oggi viene talvolta proposto come "trattamento antitumorale", alternativo ai protocolli ufficiali, nonostante le poche, non significative e frammentarie evidenze scientifiche.

Anche altri trattamenti alternativi, come il "metodo di Hamer", i fiori di "Back" etc., non hanno alcun fondamento clinico e scientifico per poter essere proposti come "terapia" antitumorale.

A tal proposito vale la pena ricordare che le cronache dei nostri giorni sono spesso funestate da storie di pazienti oncologici che scelgono di curarsi con trattamenti alternativi, spacciati come "poco tossici", "sicuri", "naturali", "efficaci" e prescritti perlopiù da "santoni" con pochissime conoscenze mediche e soprattutto nessuna competenza clinica. Il Naturopata rappresenta il classico esempio di prescrittore di trattamenti non convenzionali e che purtroppo spesso diventano alternativi. Vale la pena ricordare che esistono dei corsi di brevissima durata che rilasciano l'attestato di "Naturopata" senza garantire un'adeguata conoscenza sui trattamenti complementari e di conseguenza sul loro impiego.

Al contrario, la medicina integrata (o complementare) è una realtà consolidata sia a livello internazionale che nazionale e alla quale si rivolge un numero crescente di malati sia oncologici che genericamente affetti da patologie croniche e che si propone come approccio innovativo, molto efficace, con buoni risultati, purché sia ben gestita. Ad esempio negli Stati Uniti, dov'è in espansione, è seguita all'incirca

**Tabella 1 - Suddivisione delle CAM secondo il NCCIH & NCI**

CAM categories	Mind-Body therapies	Biologically based practices	Manipulative & body-based practices	Biofield therapy	Whole medical systems
Meditation	✓	✗	✗	✗	✗
Biofeedback	✓	✗	✗	✗	✗
Hypnosis	✓	✗	✗	✗	✗
Yoga	✓	✗	✗	✗	✗
Tai Chi	✓	✗	✗	✗	✗
Vitamins	✗	✓	✗	✗	✗
Dietary Supplements	✗	✓	✗	✗	✗
Botanicals	✗	✓	✗	✗	✗
Herbs	✗	✓	✗	✗	✗
Special foods or diets	✗	✓	✗	✗	✗
Massage	✗	✗	✓	✗	✗
Chiropractic therapy	✗	✗	✓	✗	✗
Reflexology	✗	✗	✓	✗	✗
Reiki	✗	✗	✗	✓	✗
Therapeutic touch	✗	✗	✗	✓	✗
Ayurvedic medicine	✗	✗	✗	✗	✓
TCM*	✗	✗	✗	✗	✓
Homeopathy	✗	✗	✗	✗	✓
Neuropathic medicine	✗	✗	✗	✗	✓

nel 40% dei soggetti adulti e nel 12% di quelli in età pediatrica. Secondo un'indagine presentata al Congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) nel 2021 oltre il 70% delle donne affette da carcinoma mammario ha usato almeno un approccio di tipo complementare subito dopo la diagnosi oncologica, mentre oltre il 40% approccia i trattamenti complementari durante le terapie oncologiche<sup>(4)</sup>.

In Europa l'uso di trattamenti complementari non è molto lontano dalla realtà statunitense, tant'è circa il 40% dei pazienti oncologici ricorre a questi approcci durante le cure anti tumorali<sup>(5)</sup>.

La Germania, dopo l'Italia, rappresenta il paese europeo con il più alto uso di approcci integrati e rispetto alle altre nazioni europee si differenzia quanto a libertà di scelta nel campo della salute. Infatti, fin dagli anni trenta del secolo scorso esiste una figura professionale paramedica: il professionista in naturopatia, in tedesco chiamato "Heilpraktiker", ovvero "terapista non medico" riconosciuto per legge dal 1939 ed operante all'interno del sistema sanitario nazionale tedesco. Questo fa sì che queste figure professionali paramediche operino comunque in un contesto di medicina ufficiale.

In Italia, secondo uno studio multicentrico pubblicato nel 2017, poco meno del 50% dei pazienti oncologici

fa uso di trattamenti complementari durante il loro percorso terapeutico e circa il 7% ricorre a trattamenti alternativi alla medicina ufficiale<sup>(3)</sup>.

La caratteristica che accomuna le casistiche occidentali, ad oggi pubblicate, è la prevalenza di donne affette da cancro al seno che ricorre ai trattamenti complementari, durante le diverse fasi del loro percorso oncologico.

In generale chi ricorre alla medicina integrata lo fa per migliorare il proprio *outcome* terapeutico, per avere un ruolo più attivo nella cura della propria malattia e, non ultimo, per gestire meglio gli effetti collaterali causati dai trattamenti antitumorali.

Grazie agli studi pubblicati in letteratura, oggi è possibile tracciare un "identikit" del paziente oncologico che approccia il mondo delle CAM e/o CM. Nella maggior parte delle casistiche i fruitori di CAM/CM sono donne, con un grado di istruzione medio-alto, con età compresa tra i 40 e i 60 anni, affette da cancro mammario e quasi sempre con malattia localmente avanzata o metastatica. Inoltre, una maggiore disponibilità economica e lo status di lavoratore attivo, sono ulteriori aspetti tipici dei fruitori di CAM/CM. L'aspetto economico consente maggiori *chances* di accesso ai trattamenti integrati perché nella maggior parte delle regioni italiane non è

prevista alcuna forma di rimborso economico per tali approcci.

Quest'ultimo aspetto è comune anche in molti altri paesi occidentali.

Nel nostro Paese, a macchia di leopardo, sono stati attivati degli ambulatori di oncologia integrata in ambito ospedaliero, in grado di offrire alcuni di questi approcci a totale carico del Sistema sanitario Regionale (SSR), parecchio apprezzati dall'utenza e che ci permettono una gestione ottimale dell'approccio integrato.

La speranza è che tutte le nostre regioni possano dotarsi di ambulatori di oncologia integrata in grado di rispondere alle esigenze dei nostri pazienti.

Di fronte ad un paziente oncologico che richieda di iniziare un percorso di medicina integrata o decida di iniziarlo autonomamente, il che sarebbe peggio, ricorrendo all'autoprescrizione, ci si dovrebbe chiedere il perché di questo suo desiderio, presumibilmente dettato da necessità cliniche e terapeutiche.

### **La strategia vincente per un approccio integrato si basa sulla corretta comunicazione medico-paziente**

Allora la prima domanda che un medico dovrebbe porsi di fronte a questa richiesta, dovrebbe essere la seguente:

*Quali sono le motivazioni che spingono un paziente oncologico ad approcciare il mondo della medicina integrata se non addirittura quello dei trattamenti alternativi?*

Questo quesito non ha un'unica risposta, anche perché le variabili sono tante e molto eterogenee e che cercherò di spiegare e semplificare al meglio.

In *primis*, la motivazione più forte che spinge un paziente oncologico ad approcciare la medicina integrata è il desiderio di aumentare le proprie *chances* di guarigione a prescindere dall'istotipo tumorale, dallo stadio di malattia e dagli obiettivi terapeutici prospettati.

A proposito di questo ultimo punto va ricordato che oggi, grazie alle maggiori conoscenze sulle caratteristiche biologiche del tumore e ai progressi fatti in campo terapeutico le percentuali di guarigione dei pazienti oncologici sono significativamente aumentate e laddove questo importante traguardo terapeutico non è raggiungibile si può, in alcuni casi, riuscire a cronicizzare la malattia, controllandola anche per lunghi periodi <sup>(6)</sup>.

Vale la pena ricordare che l'Italia vanta l'ambito primato europeo per numero di pazienti oncologici guariti nonostante i tagli che sono stati fatti nella sanità negli ultimi vent'anni. Il tumore della mammella per esempio, più di ogni altra neoplasia testimonia questi risultati con tassi di sopravvivenza netta a 5 anni pari all'88%. Per altre neoplasie, a prognosi più infausta, spesso l'unico obiettivo terapeutico raggiungibile è la cura o la palliazione, concetti ben diversi dalla guarigione e che spingono spesso il paziente a cercare risposte nei trattamenti non convenzionali.

Un altro aspetto, non meno importante del primo, che spinge il paziente a cercare dei rimedi da affiancare al percorso oncologico è la comparsa e la conseguente gestione, non sempre ottimale, degli effetti collaterali legati ai trattamenti anti tumorali. Gli effetti collaterali, che dipendono dal tipo di terapia, dalla sua

durata, dalle condizioni cliniche del paziente e dall'eventuale presenza di comorbidità, in alcuni casi possono essere altamente invalidanti e quindi limitare le normali attività quotidiane anche nei pazienti oncologicamente guariti.

Tra i più frequenti e fastidiosi effetti collaterali ricordiamo la nausea, il vomito, le mucositi, le turbe dell'alvo, le dermatiti, l'alopecia e la stanchezza (*"fatigue"* nella terminologia anglosassone). In generale gli effetti collaterali possono comparire nel breve, medio e lungo termine e a prescindere dall'arco temporale di insorgenza sono tutti capaci di peggiorare significativamente la qualità di vita dei pazienti oncologici. A tutti è noto per esempio l'effetto positivo dello zenzero nel contrastare la nausea e il vomito nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico, evidenze che derivano dalla Medicina tradizionale Cinese (TCM). L'effetto collaterale che rappresenta una vera e propria piaga e che sembra essere anche quello più invalidante e meno attenzionato è la *fatigue* che persiste anche dopo molti anni dalla diagnosi o dalla fine dell'ultimo trattamento anti tumorale effettuato. La *fatigue* è l'insieme di sintomi fisici e psichici tra i più debilitanti e meno trattati nei malati di cancro. Se si pensa che ne soffre fino al 90% dei pazienti, si può parlare di una vera e propria 'malattia' nella malattia, che spesso può persistere anche dopo la fine del trattamento. Il numero di pazienti che lamentano *fatigue* cresce nel corso della chemioterapia e con gli altri trattamenti concomitanti o sequenziali messi in atto. Secondo quanto affermano gli stessi pazienti, la *fatigue* influisce pesantemente sulla vita di ogni giorno: l'89% la ritiene il sintomo che condiziona maggiormente le attività quotidiane; il 75% è stato costretto a modificare le abitudini lavorative; il 69% trova difficoltà a camminare a lungo e si stanca in fretta; il 55% ha perfino difficoltà ad accudire la famiglia. La *fatigue* interferisce, quindi, sulle attività fisiche, mentali, emotive e anche lavorative. Nonostante tutte queste evidenze, ancora oggi la *fatigue* viene spesso confusa con la classica stanchezza, non strettamente correlata al cancro e che annovera tutta una serie di altre cause come le cardiopatie, le tireopatie, la sindrome ansioso-depressiva, l'obesità, etc.

Spesso, complice anche l'anamnesi oncologica, la *fatigue* viene confusa con la sindrome ansioso-depressiva, spesso trattata con farmaci neurolettici che possono contribuire a peggiorare ulteriormente il quadro clinico.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio clinico sull'effetto dell'ossigeno-ozonoterapia (O<sub>3</sub>) nel trattamento della *fatigue* correlata al cancro (cosiddetta *Cancer related fatigue* – CRF) <sup>(7)</sup>, che ha dimostrato che circa il 70% dei pazienti trattati aveva ottenuto un significativo miglioramento della CRF con evidenti benefici sulla qualità di vita, in termini soprattutto di recupero dell'energia e della vitalità. Questo studio rappresenta un classico esempio di approccio integrato in oncologia.

Anche altri rimedi si sono dimostrati utili nel contrastare la CRF, come ad esempio l'attività fisica e l'uso di alcuni integratori come il coenzima Q10, la levocarnitina, la lattoferrina, tutti approcci che si "sposano" bene con il concetto di medicina integrata in oncologia.

Altro aspetto che spinge il paziente a cercare rimedi nella medicina integrata in oncologia, ma purtroppo anche nelle “terapie” alternative è la delusione delle sue aspettative terapeutiche.

Spesso i media, attraverso la diffusione di risultati preliminari eccessivamente trionfalistici, e che si basano solo su studi preclinici, contribuiscono ad aumentare le aspettative di guarigione anche per quei pazienti per i quali gli unici obiettivi terapeutici raggiungibili sono la cura o la cronicizzazione della malattia.

Ogni paziente si aspetta il miglior risultato possibile dalle cure oncologiche, a prescindere dal tipo di tumore, dallo stadio di malattia e da tutta una serie di altri aspetti che caratterizzano la malattia e ne influenzano il comportamento e il suo andamento clinico. Tutti questi aspetti, fondamentali per la cura di un paziente oncologico, rientrano nei cosiddetti fattori prognostici e predittivi di risposta, che se ben utilizzati ci permettono di utilizzare terapie sempre più mirate ed efficaci e che potremmo definire come approcci “*tailored*”, cioè adattati al singolo paziente. Detto ciò il miglior risultato possibile che il paziente si auspica è la guarigione e che purtroppo non sempre è raggiungibile. Spesso, il non raggiungimento della guarigione viene vissuto come un fallimento terapeutico che genera sconforto nell'immediato e paura per il futuro ed è a questo punto che molti pazienti cercano risposte in approcci diversi o alternativi.

Sempre secondo la letteratura scientifica, una percentuale di pazienti oncologici che oscilla tra il 7 e il 20%, si affida ai trattamenti alternativi e questa oscillazione dipende in parte anche dall'area geografica di appartenenza. Per esempio, nei paesi del sud-est asiatico queste percentuali possono ulteriormente salire con picchi che arrivano fino al 60%. A tal proposito vale la pena ricordare che sono veramente pochi gli studi randomizzati che hanno dimostrato un ruolo terapeutico anti-tumorale diretto dei più noti integratori/nutraceutici conosciuti o utilizzati.

Per esempio, uno studio Inglese di fase IIA ha dimostrato che l'associazione di curcumina al trattamento polichemioterapico FOLFOX, in pazienti affetti da cancro del colon metastatico, impatta significativamente sulla *progression free survival* (PFS) e sull'*overall survival* (OS) <sup>(8)</sup>.

E che dire della vitamina C, vera star in ambito oncologico, che rappresenta, sin dagli albori della moderna oncologia uno dei capisaldi degli approcci complementari (terapia di supporto) e alternativi (trattamento anti-tumorale). Il doppio ruolo della vitamina C in ambito oncologico dipende sostanzialmente dai dosaggi prescritti e dalla posologia; infatti, alti dosaggi di vitamina C per via endovenosa sono tipici degli approcci alternativi piuttosto che complementari <sup>(9)</sup>.

Altre evidenze scientifiche sulle terapie complementari arrivano dalla micoterapia, un approccio integrato, che ha suscitato particolare interesse per il ruolo svolto nell'immunomodulazione, tema oggi di grande attualità ed importanza in oncologia e alla luce dei trattamenti immunoterapici che stanno rivoluzionando il trattamento oncologico di molte neoplasie.

La micoterapia affonda le sue radici nella TCM e dalla quale derivano molte delle segnalazioni che

abbiamo oggi a disposizione. Recentemente anche i ricercatori occidentali hanno studiato le proprietà di alcuni funghi medicinali come il *Trametes versicolor* o il *Ganoderma lucidum* confermando la loro attività immunomodulatrice ma soprattutto dimostrando un impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti oncologici <sup>(10-13)</sup>.

In uno studio di fase I, il *Trametes versicolor* ha dimostrato di migliorare significativamente sia il timing che la “qualità” del recupero midollare, nelle pazienti affette da carcinoma mammario e sottoposte, sequenzialmente a chirurgia, chemioterapia e radioterapia. <sup>(13)</sup>.

Sappiamo bene che un adeguato recupero midollare rappresenta un aspetto molto importante durante un trattamento antitumorale poiché riduce significativamente il rischio di complicanze infettive ma soprattutto perché rende più performante l'attività dello stesso sistema immunitario con evidenti benefici anche in termini di sopravvivenza. Altro dato importante da evidenziare in questo studio è l'ottima tolleranza al trattamento micoterapico, aspetto confermato anche in altri studi clinici <sup>(14)</sup>.

Un altro fungo, supportato da una corposa letteratura scientifica, è il *Ganoderma lucidum* alias *Reishi* che come riportato anche dal NCI è indicato nell'immunomodulazione e in generale utile come terapia di supporto. Anche per questo fungo la tolleranza è buona e non sono stati segnalati eventi avversi gravi negli studi clinici pubblicati. <sup>(2, 11)</sup>

In linea di massima il ruolo della micoterapia è ancora oggi quello della terapia di supporto, mentre il ruolo diretto anticancro all'interno di trials clinici randomizzati è da dimostrare, anche se alcuni studi preclinici si sbilanciano anche a favore di un ruolo anti-tumorale <sup>(12)</sup>.

Recentemente una “case series”, pubblicata su 4 pazienti oncologici, ha dimostrato che l'utilizzo di un approccio integrato, basato su diversi obiettivi terapeutici (**Figura 1**), dopo il fallimento dei trattamenti oncologici convenzionali o la comparsa di eventi avversi gravi, era in grado di migliorare significativamente la qualità di vita nei pazienti trattati e in 2 di essi anche la sopravvivenza. Tale approccio integrato, condiviso multidisciplinariamente, veniva stabilito sulla base delle necessità cliniche e dell'anamnesi oncologica dei pazienti e oltre gli effetti positivi ottenuti non ha provocato nessun evento avverso grave <sup>(11)</sup>.

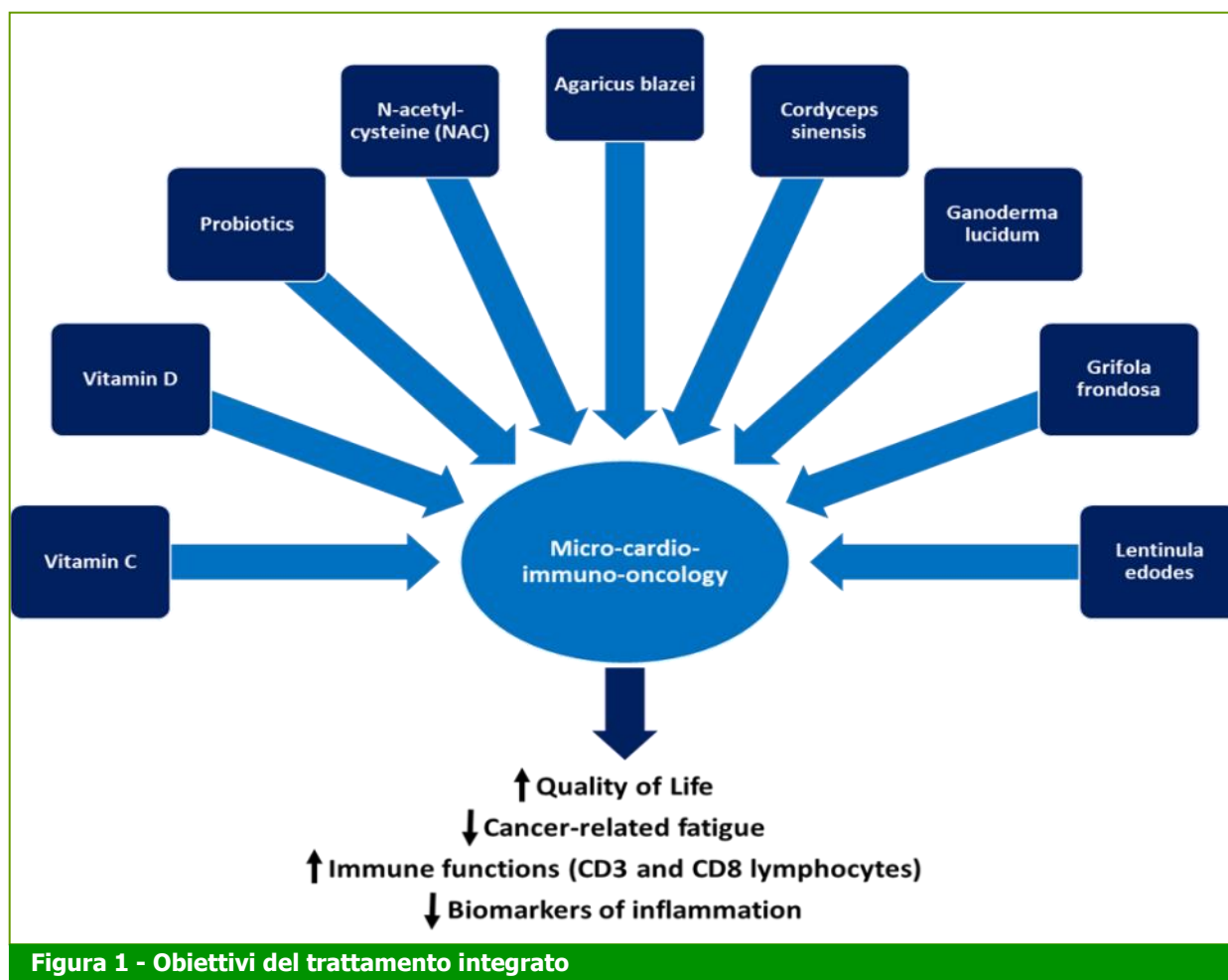
Gli obiettivi dell'approccio integrato, proposto nei 4 pazienti, sono descritti nella figura 1 e come si può ben osservare l'impatto sulla sopravvivenza non era un evento atteso, in considerazione dello stadio di malattia e soprattutto dell'istotipo tumorale in 3 dei 4 pazienti descritti. In effetti si sa che migliorando la qualità di vita e il performance status dei pazienti oncologici si riesce ad impattare positivamente anche sulla sopravvivenza.

Altro quesito che dovremmo porci è il seguente:

Quali sono i trattamenti complementari/integrati maggiormente utilizzati dai nostri pazienti?

Gli approcci integrati sono sempre in continuo divenire, grazie anche al crescente interesse scientifico sull'argomento, sicché oggi disponiamo di diversi modelli di approccio integrato, sintetizzati nella **tabella 2**. In effetti molti di questi approcci o sostanze vengono utilizzati solo sulla base di certe





“mode terapeutiche” del momento e quindi con tutti i limiti legati alla mancanza di adeguate conoscenze clinico-terapeutiche, scientificamente validate.

Non è raro trovare pazienti che approcciano più trattamenti complementari contemporaneamente con l'obiettivo di agire su più aspetti del proprio percorso oncologico. La diffusione e l'utilizzo di alcune sostanze o approcci rispetto ad altri è fortemente influenzato anche dall'area geografica di appartenenza dei pazienti.

### Un corretto approccio integrato deve essere sempre condiviso con il proprio medico

Un'ultima questione è la seguente:

*Esiste un rischio di tossicità e interazioni tra i trattamenti integrati e le terapie oncologiche?*

Assolutamente sì, esiste un rischio di tossicità e interazione tra i trattamenti integrati e quelli oncologici. A tal proposito l'NCCIH, l'NCI e la letteratura scientifica ci mettono in guardia dal rischio di tossicità causata da alcuni nutraceutici, anche se assunti singolarmente, come ad esempio il *Laetrile*. In altri casi l'associazione ai trattamenti antitumorali, come ad esempio la contemporanea assunzione di Aloe vera durante i trattamenti antitumorali a base di fluoropirimidine e/o antracicline potrebbe aumentare il rischio di tossicità gastrointestinale.

Altro aspetto molto importante riguarda il rischio di interazioni tra i nutraceutici ed alcuni farmaci antitumorali.

Il tè verde per esempio, largamente consumato per le sue note proprietà antiossidanti, ipolipemizzanti, antitumorali e utile nel mitigare le turbe dispeptiche, può inibire l'azione di alcuni chemioterapici attraverso l'interazione con il Cyp450.

Nella **figura 2** è rappresentato il meccanismo di interazione farmaco-nutraceutico e nella tabella 3 sono riportate le più note interazioni tra le CAM e alcuni farmaci anti-tumorali<sup>(15)</sup>.

Di fondamentale importanza è la raccolta di un'anamnesi clinico-oncologica molto attenta e dettagliata sull'utilizzo delle CAM, valutando sempre il rischio di possibili tossicità causate da trattamenti complementari o dalla loro interazione con i trattamenti antitumorali (vedi **figura 3**), in grado di fornirci gli alert giusti nei pazienti a rischio.

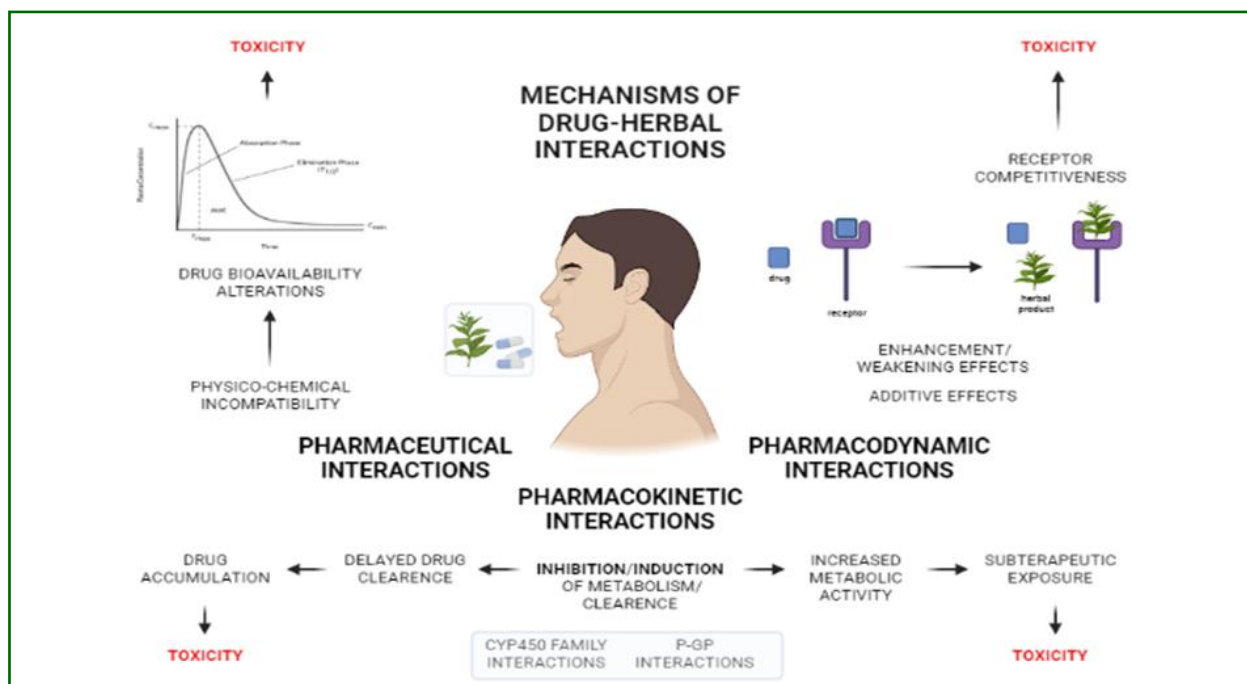
### Cosa sanno i nostri pazienti sui trattamenti complementari e soprattutto alternativi?

Dalla maggior parte dei lavori pubblicati si evince che i pazienti conoscono ben poco sulle reali proprietà delle CAM e in molti casi non conoscono neanche la differenza tra un trattamento alternativo e quello complementare. Tutto ciò crea parecchia confusione e allo stesso tempo espone i pazienti, che decidono di approcciare autonomamente una “cura” alternativa, a gravi rischi. I pazienti sconoscono il rischio di interazione tra determinati nutraceutici e i farmaci antitumorali, perché i primi considerati naturali e per definizione sicuri. Le informazioni “clinico-terapeutiche” che i pazienti acquisiscono derivano dai media, dai parenti, dagli amici e in generale dal

**Tabella 2 - Effetti clinici e tossicità più note sulle CAM**

Attività CAM	Anti cancro	Immuno-modulazione	Controllo AEs	↑ HR-QoL	Azione sinergica	Gravi AEs	Peggior
Agopuntura	x	✓*	✓✓✓*	✓✓✓*	x	x	x
Aloe vera (gel)	x	x	✓✓✓*	✓✓✓*	x	x	x
Aloe vera	✓✓°	✓✓°	x	x	x	✓✓✓	✓✓✓
Aromaterapia	x	✓°	✓✓✓*	✓✓✓*	x	x	x
Cannabis & Cannabinoidi	x	x	✓✓✓*	✓*	x	x	x
Coenzima Q10	✓°	✓✓✓°	✓✓✓*	✓✓✓*	x	x	x
Curcumina	✓✓✓°	x	✓	✓✓✓	✓✓✓	x	x
Essiac	✓	x	x	x	✓	x	x
Cibo/dieta supplementi	x	x	✓✓*	✓✓*	✓*	✓✓*	✓*
Tè verde	✓✓✓°	x	✓✓✓*	✓✓✓*	x	x	x
Vitamina C ev	x	x	✓✓*	✓✓*	✓✓°	x	x
Laetrile	x	x	x	x	x	✓*	✓*
Funghi Medicinali	x	✓✓✓*	✓*	✓*	x	x	x
Cardo Mariano	x	x	✓*	✓*	x	x	x
Estratto di Vischio	✓✓✓*°	✓✓✓*	✓✓✓*	✓✓✓*	✓*	x	x

**Legenda:** HR-QoL: Qualità della vita; AEs: eventi avversi; ° Studi di laboratorio/preclinici; \* Studi clinici sull'uomo; **Eventi avversi gravi (AEs):** sono spesso dose dipendenti. ✓✓✓ Probabilmente efficaci/rischiosi (dati da RCTs); ✓✓ Potrebbero essere efficaci/rischiosi (dati da RCTs con piccoli campioni); ✓ Potrebbero essere efficaci/rischiosi (studi singolo braccio); \* Dati non sufficienti


**Figura 2 - Meccanismo di interazione farmaco-nutraceutico**

**Tabella 3 - Più note interazioni tra CAM e farmaci antitumorali**

Meccanismo delle interazioni tra CAM e farmaci antitumorali		
<b>Tè verde</b>	Inibizione citocromo P450	Antracicline, Taxani, Bortezomib, Palbociclib, Sunitinib, Lapatinib, Erlotinib
<b>Ginko Biloba</b>	Inibizione CYP3A4 E CYP2C19	Molti chemioterapici e EGFR-TKI
<b>Echinacea</b>	Inibizione CYP3A4	Molti chemioterapici e EGFR-TKI
<b>Soia</b>	Fitoestrogeni	Tamoxifene
<b>Ginseng</b>	Inibizione CYP3A4	Molti chemioterapici e EGFR-TKI
<b>Erba di San Giovanni</b>	Inibizione di molti citocromi	Tutti i farmaci chemioterapici
<b>Essiac</b>	Inibizione CYP3A4	Molti chemioterapici
<b>Vischio</b>	Inibizione CYP3A4	Molti chemioterapici
<b>Liquirizia</b>	Inibizione CYP3A4	Molti chemioterapici
<b>Succo di Pompelmo</b>	Inibizione CYP3A4	Molti chemioterapici e terapie target

cosiddetto passaparola. Sappiamo inoltre, sempre dai pazienti, che la medicina ufficiale non può essere considerata l'unica arma terapeutica utile contro il cancro.

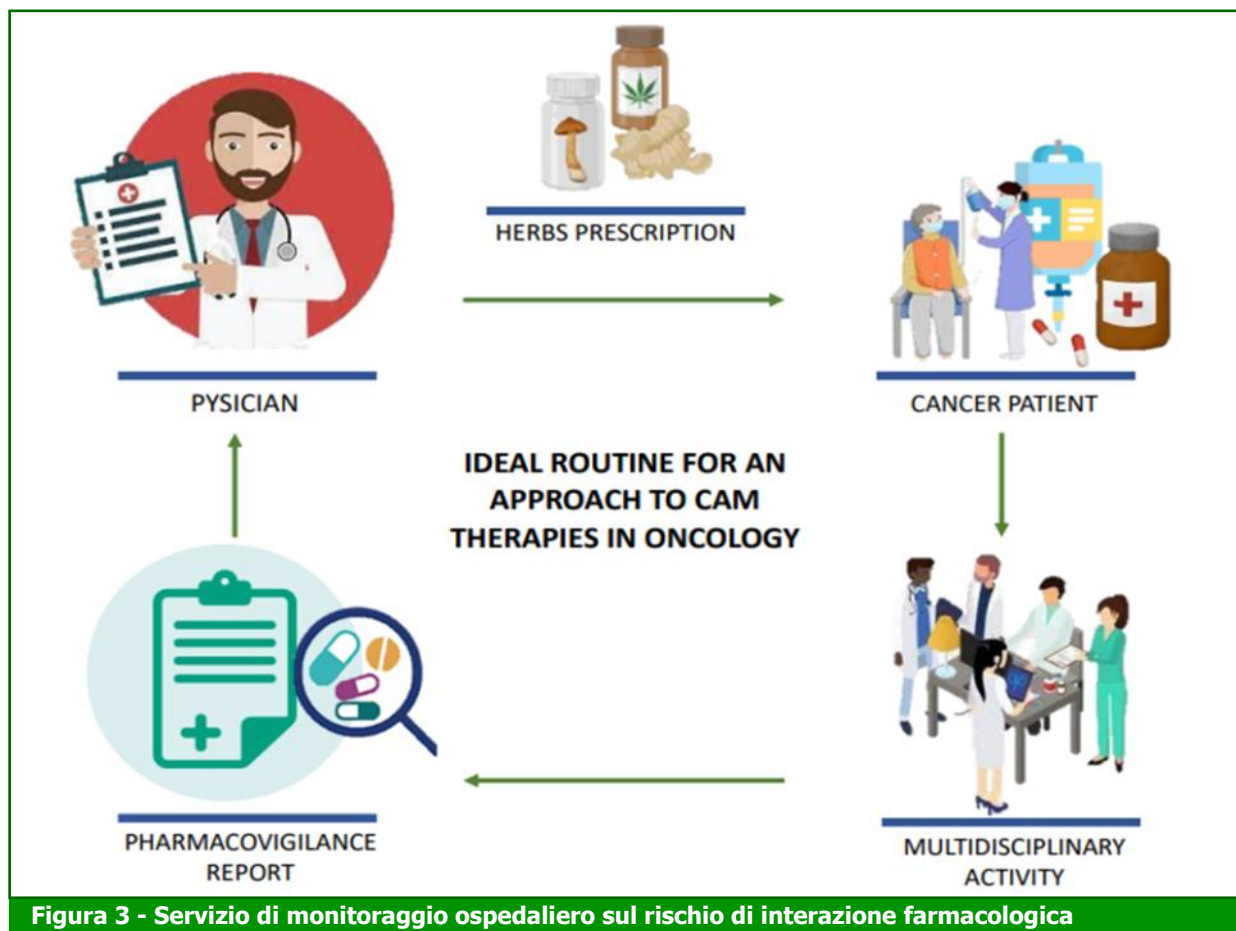
#### Quali sono le fonti di informazione principali sulla medicina integrata in oncologia per i nostri pazienti?

La letteratura scientifica, compreso anche lo studio multicentrico Italiano <sup>(3)</sup>, ci dice che la prima fonte d'informazione per i nostri pazienti (>50%) è rappresentata dai media, alias dal "Dr Google",

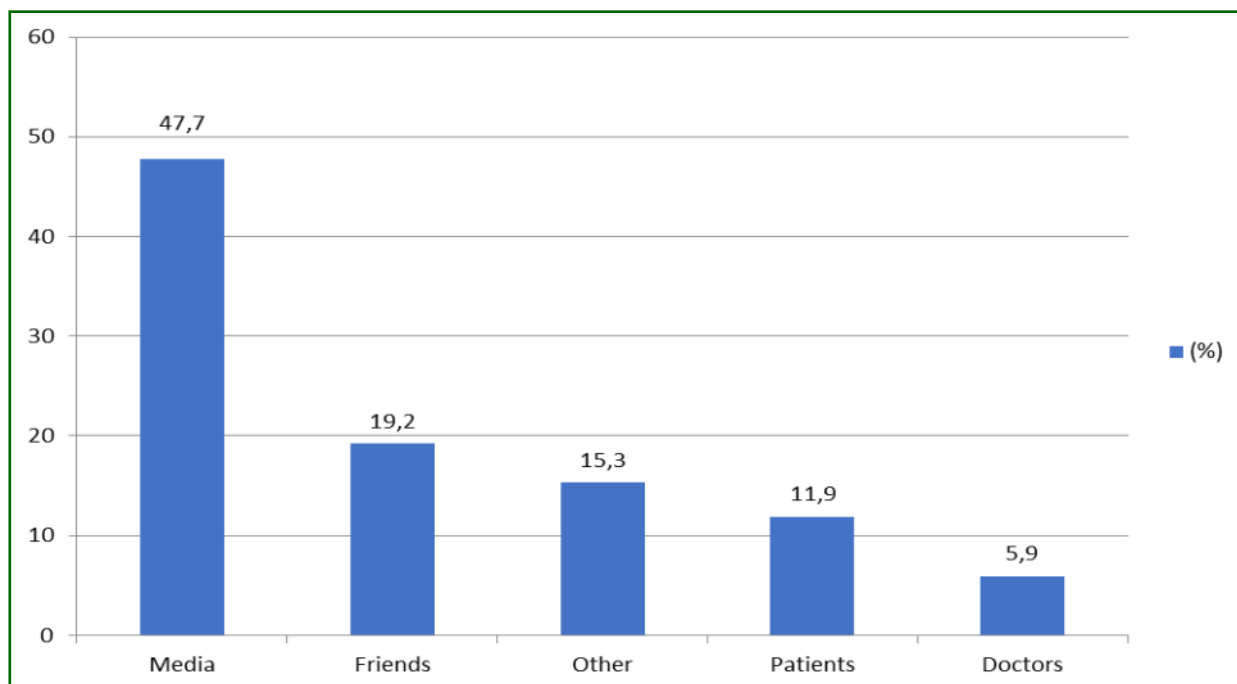
informazioni spesso acquisite senza filtri e conoscenze adeguate. Purtroppo, solo nel 4% dei casi la prima fonte di informazione sulle CAM è rappresentata dai medici (figura 4).

Quest'ultimo aspetto, molto importante e inquietante allo stesso tempo, ci dovrebbe far riflettere sul perché un paziente si rivolge, solo nel 4% dei casi al proprio medico per avere informazioni utili sulle CAM/CM.

Sappiamo per esempio che i pazienti non chiedono informazioni sugli approcci integrati al proprio medico per paura di essere derisi o dissuasi dall'iniziare un percorso integrato senza ricevere però


**Figura 3 - Servizio di monitoraggio ospedaliero sul rischio di interazione farmacologica**





**Figura 4 - Fonti di informazione sulle CAM/CM(3)**

adeguate ed esaustive risposte ai loro dubbi e soprattutto quesiti.

Uno dei problemi che sta alla base dello scarso dialogo tra pazienti e medici sulle CAM è la scarsa conoscenza da parte di questi ultimi su questa tematica e in generale sui trattamenti integrati <sup>(16)</sup>.

A tutto ciò si aggiunga anche il poco tempo che i medici dedicano al dialogo con il proprio assistito, complice anche un'eccessiva burocrazia che spesso complica la stessa attività clinica dei sanitari.

Sempre secondo la letteratura sappiamo che i medici più preparati sulle CAM/CM sono quelli specializzati in oncologia, ematologia, radioterapia e terapia antalgica e che lavorano presso Istituti di ricerca o Università, mentre quelli meno informati sono i medici che appartengono alle specialità diagnostiche e chirurgiche.

In ogni caso meno del 40% degli oncologi affronta l'argomento CAM/CM con i propri pazienti.

Queste sono le cause principali che spesso spingono il paziente a rivolgersi ai cosiddetti "Santoni/Guru" dei trattamenti alternativi, con spiacevoli conseguenze che sono a tutti note.

Secondo un altro studio multicentrico Italiano e rivolto alle conoscenze sulle CAM dei medici è stato dimostrato che i trattamenti integrati andrebbero ben strutturati all'interno di percorsi di medicina integrata. Le categorie di pazienti che potrebbero meglio beneficiare di tali approcci sono nell'ordine: gli oncologici, quelli affetti da patologie croniche e a seguire i pazienti terminali e quelli anziani. Interessante notare come nel 70% dei medici intervistati e che avevano utilizzato dei trattamenti integrati per i loro pazienti era stato osservato un miglioramento delle condizioni psico-fisiche e in generale una riduzione degli effetti collaterali riconducibili ai trattamenti oncologici <sup>(16)</sup>.

## Conclusioni

La medicina integrata, se ben strutturata e soprattutto adeguatamente gestita, potrebbe rappresentare un supporto in più nell'armamentario terapeutico oggi disponibile in campo oncologico, in grado di rispondere alle esigenze delle richieste dei nostri pazienti. La sfida più grande dell'oncologia integrata sta nel gioco di squadra, dunque nella condivisione di risorse umane, esperienze e competenze anche in sinergia con altre realtà nazionali. Elemento di innovazione in sanità, la medicina integrata ha bisogno dello sforzo congiunto delle diverse realtà che la compongono per convergere verso una visione condivisa di razionale, obiettivi e modalità applicative. Una sorta di manifesto a sintesi del percorso compiuto ad oggi a più livelli – esperienze, clinica, ricerca, modelli applicativi e organizzativi e comunicazione – con l'obiettivo di offrire alla persona con tumore le cure migliori e un'accoglienza globale nell'ottica irrinunciabile di un'autentica *comprehensive cancer care*.

A tal proposito sarebbe auspicabile l'utilizzo di piattaforme informatiche utili a valutare l'efficacia dei trattamenti integrati più noti e soprattutto il rischio di potenziali interazioni con i trattamenti standard. Tali mezzi dovrebbero essere messi a disposizione non solo dei medici ma soprattutto dei farmacisti che spesso in primis si trovano a gestire il primo approccio alla medicina integrata.

L'auspicio è che si possa beneficiare sempre di più di dati clinici di efficacia e soprattutto di sicurezza sulle CAM più note ed utilizzate e con l'obiettivo di ottimizzare anche in questo ambito le terapie integrate, così da offrire ai nostri pazienti trattamenti sempre più "tailored". La sconfitta del cancro non nascerà esclusivamente nei laboratori, ma sarà anche una conquista sociale ottenuta con battaglie di cultura e progresso civile.

## BIBLIOGRAFIA

- National Center for Complementary and Integrative Health (nih.gov).
- Medicinal Mushrooms (PDQ®)–Health Professional Version - NCI (cancer.gov)
- Berretta M, Della Pepa C, Tralongo P, Fulvi A, Martellotta F, Lleshi A, Nasti G, Fisichella R, Romano C, De Divitiis C, Taibi R, Fiorica F, Di Francia R, Di Mari A, Del Pup L, Crispo A, De Paoli P, Santorelli A, Quagliariello V, Iaffaioli RV, Tirelli U, Facchini G. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey. *Oncotarget*. 2017 Apr 11;8(15):24401-24414.
- Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE, Fouladbakhsh JM, Gil B, Hershman DL, Mansfield S, Mussallem DM, Mustian KM, Price E, Rafta S, Cohen L. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 13. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2721
- Molassiotis A, Fernández-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, Margulies A, Browall M, Magri M, Selvekerova S, Madsen E, Milovics L, Bruyns I, Gudmundsdottir G, Hummerston S, Ahmad AM, Platin N, Kearney N, Patiraki E. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol*. 2005 Apr;16(4):655-63. doi: 10.1093/annonc/mdi110.
- Benvenuti nel sito dell'AIRTUM | Associazione Italiana Registri Tumori (registri-tumori.it)
- Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Del Pup L, Lleshi A, Berretta M. Oxygen-ozone therapy as support and palliative therapy in 50 cancer patients with fatigue - A short report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Nov;22(22):8030-8033.
- Irving GR, Iwuji CO, Morgan B, et al.: Combining curcumin (C3-complex, Sabinsa) with standard care FOLFOX chemotherapy in patients with inoperable colorectal cancer (CUFOX): study protocol for a randomised control trial. *Trials* 16: 110, 2015.
- Berretta M, Quagliariello V, Maurea N, Di Francia R, Sharifi S, Facchini G, Rinaldi L, Piezzo M, Manuela C, Nunnari G, Montopoli M. Multiple Effects of Ascorbic Acid against Chronic Diseases: Updated Evidence from Preclinical and Clinical Studies. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Nov 26;9(12):1182. doi: 10.3390/antiox9121182.
- Quagliariello V, Basilicata MG, Pepe G, De Anseris R, Di Mauro A, Scognamiglio G, Palma G, Vestuto V, Buccolo S, Luciano A, Barbieri M, Bruzzese F, Maurea C, Pumpo R, Ostacolo C, Campiglia P, Berretta M, Maurea N. Combination of *Spirulina platensis*, *Ganoderma lucidum* and *Moringa oleifera* Improves Cardiac Functions and Reduces Pro-inflammatory Biomarkers in Preclinical Models of Short-Term Doxorubicin-Mediated Cardiotoxicity: New Frontiers in Cardioncology? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Nov 28;9(12):423.
- Berretta M, Morra A, Taibi R, Monari F, Maurea N, Ippolito M, Tirelli U, Fiorica F, Montella L, Facchini G, Quagliariello V, Montopoli M. Improved Survival and Quality of Life Through an Integrative, Multidisciplinary Oncological Approach: Pathophysiological Analysis of Four Clinical Cancer Cases and Review of the Literature. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 16; 13:867907.
- Roda E, Luca F, Iorio CD, Ratto D, Siciliani S, Ferrari B, Cobelli F, Borsci G, Priori EC, Chinosi S, Ronchi A, Franco R, Di Francia R, Berretta M, Locatelli CA, Gregori A, Savino E, Bottone MG, Rossi P. Novel Medicinal Mushroom Blend as a Promising Supplement in Integrative Oncology: A Multi-Tiered Study using 4T1 Triple-Negative Mouse Breast Cancer Model. *Int J Mol Sci*. 2020 May 14;21(10):3479.
- Torkelson CJ, Sweet E, Martzen MR, Sasagawa M, Wenner CA, Gay J, Putiri A, Standish LJ. Phase I Clinical Trial of *Trametes versicolor* in Women with Breast Cancer. *ISRN Oncol*. 2012; 2012:251632. doi: 10.5402/2012/251632.
- Wells JC, Sidhu A, Ding K, Smoragiewicz M, Heng DY, Shepherd FA, Ellis PM, Bradbury PA, Jonker DJ, Siu LL, Gelmon KA, Karapetis C, Shapiro J, Nott L, O'Callaghan CJ, Parulekar WR, Seymour L, Monzon JG. Complementary Medicine Use Amongst Patients with Metastatic Cancer Enrolled in Phase III Clinical Trials. *Oncologist*. 2022 Mar 11;27(3): e286-e293. doi: 10.1093/oncolo/oyac020.
- Berretta M, Dal Lago L, Tinazzi M, Ronchi A, La Rocca G, Montella L, Di Francia R, Facchini BA, Bignucolo A, Montopoli M. Evaluation of Concomitant Use of Anticancer Drugs and Herbal Products: From Interactions to Synergic Activity. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 23;14(21):5203.
- Berretta M, Rinaldi L, Taibi R, Tralongo P, Fulvi A, Montesarchio V, Madeddu G, Magistri P, Bimonte S, Trovò M, Gnagnarella P, Cuomo A, Cascella M, Lleshi A, Nasti G, Facchini S, Fiorica F, Di Francia R, Nunnari G, Pellicano GF, Guglielmino A, Danova M, Rossetti S, Amore A, Crispo A, Facchini G. Physician Attitudes and Perceptions of Complementary and Alternative Medicine (CAM): A Multicentre Italian Study. *Front Oncol*. 2020 Apr 28; 10:594.

### Siti web utili

- NCCIH: National Center for Complementary and Integrative Health <https://www.nccih.nih.gov/>
- NCI-PDQ: National Cancer Institute PDQ® Integrative Therapies Summaries - NCI (cancer.gov)

- MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine>
- ISS: Istituto Superiore di Sanità <https://www.epicentro.iss.it/farmaci/pdf/FEP2015/Gargiulo.pdf>
- IMRG: Integrative medicine Research Group <https://imrg.it/>
- AIMAC: Associazione Italiana Malati di cancro <https://www.aimac.it/libretti-tumore>
- AIRTUM: Associazione Italiana registri tumori <https://www.airtum.it>

Edizione



Anno 18, Numero 257,  
Marzo 2023. Periodico mensile.  
Editore Medical Evidence Div.  
MeTmi. Strada della Moia, 1  
Arese (MI) Tel. 02380731 Fax  
0238073208  
e-mail: [professionefarmacia@mei.it](mailto:professionefarmacia@mei.it)

Direttore responsabile:  
Stefano Macario  
Redazione: Mary De Meo  
Grafica:  
Maria Giannandrea  
Registrazione del Tribunale di  
Milano n°91 del 25/02/95.



La riproduzione totale o parziale, anche a scopo promozionale o pubblicitario, di articoli, note, tabelle, dati o altro di Professione Farmacia deve essere preventivamente autorizzata dall'Editore.

All rights reserved. None of the contents may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means without prior written permission of the publisher.