

20. La scelta delle terapie integrate nei pazienti oncologici: primi risultati di un'indagine esplorativa

a cura di A. Geraci, D. Cordella, F. Lozupone – Istituto Superiore di Sanità
D. Pero, A. Porcu, L. del Campo, F. De Lorenzo – Aimac
C. Villivà, F. Tomassi, M. Bonucci – ARTOI

L'introduzione di farmaci più efficaci e la sempre maggior adesione ai programmi di screening per la diagnosi precoce hanno migliorato la prognosi delle patologie tumorali, determinando il progressivo e costante aumento del numero delle persone guarite e della sopravvivenza globale. Tuttavia, non sempre questi risultati coincidono con un'adeguata qualità di vita dei malati di cancro, spesso fortemente compromessa dagli effetti tossici o indesiderati che perdurano anche molto tempo dopo la conclusione delle terapie, incidendo fortemente sul benessere dell'individuo nelle sue diverse componenti. Di conseguenza, un numero crescente di pazienti si rivolge a strategie terapeutiche complementari o alternative alle terapie convenzionali, per ridurre gli effetti collaterali, per aumentare il proprio benessere psicofisico e per aumentare l'efficacia delle terapie convenzionali. In questo ambito in Italia i prodotti più comunemente utilizzati sono i farmaci omeopatici, gli integratori come vitamine e sali minerali, seguiti dai composti a base di erbe medicinali. A questi approcci va aggiunta una serie di interventi non farmacologici come i massaggi, la meditazione, tecniche di rilassamento ecc.

In generale con la denominazione *Medicine Complementari e Alternative* (CAM: dall'inglese Complementary and Alternative Medicines), si fa riferimento a una serie di teorie o approcci molto eterogenei tra loro per storia e pratica terapeutica e che, nella maggior parte dei casi, non identificano specifici meccanismi biologici alla base della patologia per la quale vengono proposti. Alcune terapie hanno storia plurisecolare e appartengono, ad esempio, alle culture orientali come la medicina tradizionale cinese o la medicina ayurvedica, altre hanno una storia più recente come la medicina omeopatica o la medicina antroposofica, altre ancora sono basate sull'impiego di metodi e trattamenti di manipolazione (chiropratica e osteopatia) o sulla relazione mente/corpo come la meditazione o approcci olistici. Tutto ciò rende molto complessa la valutazione della loro efficacia clinica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità si riferisce genericamente alle CAM come a quell'insieme di pratiche sanitarie distinte da quelle in uso nella medicina tradizionale e che non sono integrate nel sistema sanitario dominante. Una definizione più dettagliata è stata fornita dall'*U.S. National Institutes of Health* l'ente statunitense che si occupa di salute, secondo la quale le medicine alternative sono raggruppate in cinque classi differenti:

1. *Terapie basate su approcci biologici*, come la fitoterapia, gli integratori e le diete.
2. *Terapie energetiche*, che associano al corpo umano campi energetici che possono essere manipolati attraverso l'interazione con altre fonti di energia. Bioenergetica, reiki, pranoterapia, fototerapia, magnetoterapia fanno parte di questa classe di terapie.
3. *Sistemi sanitari alternativi*, che comprendono sia medicine tradizionali come l'ayurveda e la medicina tradizionale cinese (MTC), sia medicine di recente introduzione come la naturopatia e l'omeopatia.
4. *Terapie manipolative*, per il trattamento di patologie riconducibili ad alterazioni della struttura e funzione del sistema muscolo-scheletrico (osteopatia, chiropratica, shiatsu, riflessologia plantare, tecniche posturali).
5. *Terapie mente-corpo*, che intervengono sulle capacità della mente di influenzare le funzioni del corpo (cromoterapia, biofeedback, Chi Qong, floriterapia, musicoterapia, meditazione).

In Italia, il Comitato Nazionale per la Bioetica del Consiglio dei Ministri, in un documento approvato il 18 marzo 2005, definisce *alternative* "le pratiche la cui efficacia non è accertabile con i criteri adottati dalla medicina

scientifica (ad esempio la pranoterapia, la medicina ayurvedica o antroposofica, ometossicologia, omeopatia, cromoterapia, iridologia ecc.)”, mentre definisce non alternative, ma empiriche “le pratiche terapeutiche come l’agopuntura, la fitoterapia (terapia con piante medicinali), l’osteopatia o la medicina naturale che appaiono in alcuni casi benefiche per i pazienti e non sono lontane da altre forme di terapia fisica (fangoterapia, massoterapia, radarterapia ecc.)”. Nel nostro paese il numero di pazienti che si rivolge alle CAM è tutt’altro che esiguo: secondo quanto pubblicato nel rapporto EURISPES del 2017 le terapie non convenzionali sono utilizzate da un italiano su cinque (quasi 13 milioni di persone). L’omeopatia è la medicina non convenzionale più utilizzata (76,1%); ad essa seguono la fitoterapia (con il 58,7%), l’osteopatia (44,8%), l’agopuntura (29,6%) e la chiropratica (20,4%). Programmi di attività relativi alle medicine complementari sono presenti nei piani sanitari di alcune regioni come la Toscana e l’Emilia Romagna. A fronte di un significativo aumento di interesse da parte della popolazione e di un numero crescente di medici e di operatori del settore, vi è comunque un alto numero di pazienti che sceglie autonomamente i prodotti da assumere (nutraceutici ed integratori in modo particolare), attingendo informazioni da fonti non controllabili quali i *social media*, o informazioni fornite da altri pazienti. Spesso però i contenuti delle pagine web dedicate a integratori, nutraceutici e ai prodotti erboristici sono sostanzialmente privi di qualsiasi livello di controllo sulla veridicità o di rigore scientifico delle informazioni contenute e i pazienti non necessariamente posseggono gli strumenti per trovare informazioni corrette sulle proprietà biochimiche e farmacologiche dei prodotti che intendono prendere. In più, sempre secondo i dati EURISPES, il 41,6% degli intervistati afferma di usare la Rete come fonte di informazioni sui propri disturbi di salute e il 14,7 di essi si è limitato alla ricerca on line senza aver consultato un medico. Un sondaggio multicentrico condotto in Italia ha rivelato che solo il 14% degli utilizzatori di medicine alternative ha dichiarato di essere a conoscenza di potenziali effetti collaterali dei prodotti che hanno assunto (Berretta et al. 2017). Quasi la metà di coloro che cercano informazioni su internet lo fa per capire quali farmaci assumere¹. I numeri ufficiali peraltro sono una sottostima del fenomeno, in quanto molti pazienti non ne parlano con il proprio medico, sia perché sottovalutano gli effetti farmacologici dei prodotti che stanno assumendo, considerandoli “naturali” e quindi intrinsecamente non dannosi per la salute, sia perché a volte si presume che medici di famiglia e oncologi abbiano un atteggiamento scettico sulle CAM, quindi i pazienti preoccupati per la disapprovazione o la perdita di fiducia del rapporto medico/ paziente nascondono al medico questo tipo di scelte (Berretta et al., 2017).

Per tentare di avere un’idea più approfondita di questo fenomeno, ricercatori dell’Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con Aimac (Associazione Italiana Malati di Cancro parenti e amici) e ARTOI (Associazione Ricerca Terapie Oncologiche Integrate) hanno condotto un’indagine esplorativa sulle scelte dei pazienti relative alle CAM sul tema “Terapie integrate nei pazienti in trattamento oncologico”.

I dati sono stati ottenuti attraverso un questionario proposto ai pazienti con lo scopo finale di censire prodotti erboristici, integratori, nutraceutici ecc. (EIN: Erboristici, Integratori, Nutraceutici) e/o quelle pratiche, trattamenti (agopuntura, yoga, reiki, massaggi, mindfulness ecc.) definibili come Approcci Terapeutici Non Farmacologici (ATNF), che vengono più o meno comunemente utilizzati dai pazienti a supporto delle terapie convenzionali (chemioterapia, radioterapia, terapia con anticorpi monoclonali, ecc.). La compilazione del questionario era del tutto anonima, in modo da non indurre alcun tipo di condizionamento nelle risposte. I questionari potevano essere compilati sia su supporto cartaceo sia su supporto elettronico nei siti web di Aimac e ARTOI.

¹ In una indagine svolta tra il 2011 e il 2012 dal consorzio europeo CAMbrella, (un network di gruppi di ricerca che tra i suoi obiettivi ha quello di comprendere e fornire informazioni relative alle esigenze e gli atteggiamenti dei cittadini della comunità europea rispetto alle CAM) è risultato che il 55% dei cittadini utilizza internet per trovare informazioni sulle CAM contro un 10% di cittadini che utilizza mezzi informativi di tipo medico-scientifico e solo il 5% si rivolge ad autorità sanitarie pubbliche.

Risultati

Il sondaggio è stato condotto tra l'aprile del 2018 e giugno 2019. Il questionario era composto da tre sezioni: la prima mirante a delineare un profilo bio-patologico del paziente e con un breve riassunto dei dati clinici (tipo di tumore, stadiazione, terapia, ecc.); la seconda sezione dedicata all'uso degli EIN, la terza vertente sugli ATNF. In tutto sono stati raccolti 412 questionari. I dati fin ora elaborati, coerenti con precedenti indagini (Beretta et al., 2017; Buckner et al., 2018), hanno confermato l'interesse da parte dei pazienti oncologici non solo per nutraceutici ed integratori, ma anche per approcci terapeutici come lo Yoga, l'agopuntura, le pratiche manipolative come la massoterapia, oltretutto approcci di tipo psichico e spirituale quali la meditazione, *mindfulness*, arteterapia e musicoterapia.

In generale, l'interesse dei pazienti oncologici per le CAM nasce soprattutto dopo la diagnosi. Focalizzando l'attenzione sui prodotti biologici, la categoria di prodotti che più facilmente può essere assunta autonomamente, 80% circa degli intervistati assume EIN e un terzo di essi basa le proprie scelte da informazioni provenienti da fonti non sempre sufficientemente attendibili come pubblicità, news su motori di ricerca di internet, suggerimenti di amici o parenti, o seguendo l'esperienza di altri pazienti.

Le motivazioni principali sono riassunte nella Tabella I, dalla quale si evince che i pazienti ricorrono a integratori e nutraceutici soprattutto per aiutare le difese immunitarie (76% dei pazienti), per alleviare gli effetti collaterali della chemioterapia (il 44%) o per potenziare gli effetti della terapia (32%).

TABELLA I

Motivazioni relative alla scelta di prodotti erboristici, integratori o nutraceutici (EIN)	% di pazienti
Per aiutare le difese immunitarie	76,0
Per alleviare gli effetti collaterali della terapia	44,0
Potenziare gli effetti della terapia convenzionale	32,0
Per alleviare il dolore	4,0
altro	2,0

La scelta di avvalersi di ATNF deriva da motivazioni leggermente differenti: l'80% circa dei pazienti che hanno risposto al questionario lo fa per ritrovare un proprio equilibrio psicofisico, il 17% lo fa per alleviare gli effetti collaterali delle terapie farmacologiche, mentre l'8,7% sceglie di avvalersi di pratiche ATNF per alleviare il dolore. (Tabella II).

TABELLA II

Motivazioni relative agli approcci terapeutici non farmacologici (ATNF)	% di pazienti
Per un riequilibrio psicofisico	78,3
Per alleviare gli effetti collaterali della terapia	17,4
Per alleviare il dolore	8,7

Un'analisi più approfondita è stata condotta analizzando i dati dei pazienti con tumori del tratto gastroenterale. Si è scelto di partire con l'analisi di questi pazienti per la sua importanza sia in termini numerici che prognostici. Secondo i dati ISTAT, l'incidenza² di questo tipo di tumori è la prima per numero di casi ed è di poco inferiore, per numero di morti, a quelle dovute ai tumori del polmone e del tratto respiratorio, con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni che per i tumori in stadio avanzato non supera il 10% (il 4% per i tumori del colon retto).

Abbiamo fin ora analizzato le informazioni forniteci da 68 pazienti (36 ♀ e 32 ♂). Il 74% dei pazienti intervi-

² L'incidenza è la misura della frequenza di una patologia, ossia in numero di nuovi casi di una data malattia in un determinato periodo di tempo.

stati ha dichiarato di aver assunto EIN, la maggior parte dei quali ha deciso di assumere questi prodotti dopo la diagnosi (72%), mentre tra i pazienti sottoposti a terapie oncologiche, la percentuale di coloro che ha preso EIN è di quasi l'80%. Il dato che risulta particolarmente allarmante è quello relativo alla percentuale di pazienti che ha assunto EIN scegliendoli autonomamente senza aver consultato il proprio medico o professionisti del settore (circa il 30%). In più, di quel 56,8% di pazienti che ha assunto EIN durante le terapie oncologiche, più della metà lo ha fatto senza un parere medico. (Tabella III)

TABELLA III

Analisi dei pazienti che hanno assunto prodotti biologici, integratori o nutraceutici (EIN)	% di pazienti
% pazienti che ha assunto EIN	74,6
<i>Dopo la diagnosi</i>	72,0
% pazienti sottoposti a terapia oncologica (CT) e che ha assunto EIN	79,5
% pazienti che hanno assunto EIN senza aver consultato un medico	30,3
% pazienti CT che hanno assunto EIN durante la terapia	56,8
<i>% pazienti CT che hanno assunto EIN durante la terapia, senza aver consultato un medico</i>	36,0

I dati relativi alle scelte degli Approcci Terapeutici Non Farmacologici suggeriscono invece un uso meno frequente (34%) e quasi la metà ha compiuto questa scelta dopo la diagnosi (47,8%) (Tabella IV).

TABELLA IV

Analisi dei pazienti che si sono rivolti ad approcci terapeutici non farmacologici (ATNF)	% di pazienti
% pazienti ATNF	34,3
% pazienti CT che ha compiuto scelte di ATNF	20,5
<i>% pazienti ATNF dopo la diagnosi</i>	47,8
<i>% pazienti CT che ha compiuto scelte di ATNF durante la terapia</i>	15,9

La tipologia dei prodotti è estremamente varia, ma gli integratori assunti con maggiore frequenza sono i composti a base di sali minerali e vitamine, seguiti dai prodotti a base di curcuma, quelli a base di aloe e quelli a base di polidatina, un polifenolo estratto dal *Poligonum Cuspidatum*, originaria dell'Asia oggi diffusa anche nel mondo occidentale. Le ATFN più frequenti sono le pratiche meditative e gli esercizi mente corpo ed i massaggi.

Conclusioni

La nostra indagine conferma il grande interesse dei pazienti oncologici per gli approcci complementari (2/3 dei pazienti intervistati) e questa scelta risulta essere fortemente condizionata dalla diagnosi di un tumore. Le motivazioni risiedono soprattutto nella speranza di ridurre gli effetti collaterali delle terapie convenzionali e in quella di migliorare la risposta del proprio sistema immunitario. Una percentuale significativa di pazienti compie queste scelte autonomamente, senza consultare il proprio medico o l'equipe curante. L'aspetto più preoccupante è che le EIN vengono assunte anche durante i cicli di terapia, nella convinzione che tali prodotti possano essere di supporto alle terapie sia in termini di aumento dell'efficacia, sia in termini di riduzione degli effetti collaterali della terapia. Il problema è che, soprattutto per quei pazienti che scelgono autonomamente i prodotti da assumere, si trascurano i potenziali rischi derivanti dalla combinazione con la terapia oncologica in corso ed evidenziati da un crescente numero di studi.

A tal proposito riportiamo qualche esempio. L'epigallocatechina gallato (EGCG) è un polifenolo molto abbondante nel té verde, i cui effetti benefici sono noti alla medicina tradizionale cinese da più di 3000 anni. Grazie alla sua azione antiossidante ha effetti neuroprotettivi, è in grado di ridurre i livelli di colesterolo e diversi lavori dimostrano che questo composto è in grado di inibire la crescita delle cellule tumorali di varie linee cellulari, in

particolare quelle del polmone, delle vie aeree superiori, quelle mammarie. Non a caso in Cina e in Giappone il té verde (e tutte le sue varianti) è usato in grandi quantità anche come prevenzione dei tumori sopraindicati. Meno noti invece sono gli effetti di interazione con farmaci usati in chemioterapia. In particolare sono stati pubblicati lavori scientifici in cui viene dimostrata una azione negativa nei confronti del bortezomib, un anti-tumorale indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo o con linfoma mantellare. L'EGCG sembrerebbe ridurre l'azione di questo farmaco. Effetti simili possono essere indotti dai composti a base di succo d'aloè, i cui effetti immunomodulanti e antiinfiammatori sono noti ai più, ma preso in combinazione con il tamoxifen, un antitumorale utilizzato per il tumore della mammella, può ridurre l'efficacia del farmaco. L'iperico, meglio noto come erba di San Giovanni, è una pianta utilizzata da secoli nella medicina tradizionale europea. Per uso esterno viene utilizzato come antibatterico ed antiinfiammatorio. Preso per bocca viene indicato come antidepressivo, ma i suoi principali costituenti attivi riducono l'effetto di molti farmaci tra cui il docetaxel, un chemioterapico utilizzato per la terapia dei tumori dello stomaco.

Da questi esempi risulta evidente quanto sia importante fornire informazioni corrette e scientificamente validate. In tal senso, con questo studio abbiamo tentato di avere delle indicazioni preliminari sugli approcci integrativi e complementari scelti dai pazienti oncologici, attraverso un sondaggio i cui dati hanno l'ambizione di costituire la base di partenza per schede monografiche sui singoli prodotti contenenti informazioni sulle proprietà biologiche, sugli effetti tossici, e soprattutto suggerimenti e avvertenze relative al loro utilizzo in combinazione con le terapie oncologiche convenzionali.

Riferimenti per un approfondimento

- Berretta M, Poli PP, Pieriboni S, et al. Peri-Implant Soft Tissue Conditioning by Means of Customized Healing Abutment: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Materials (Basel)*. 2019;12(18):3041.
- Bonucci M, Geraci A. "I trattamenti non convenzionali nel malato oncologico" pp 1-40 La collana del Girasole (2011).
- Buckner CA, Lafrenie RM, Dénomée JA, Caswell JM, Want DA. Complementary and alternative medicine use in patients before and after a cancer diagnosis. *Curr Oncol*. 2018;25(4):e275-e281. doi:10.3747/co.25.3884.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study [published online ahead of print, 2019 Sep 27]. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1749-1768. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2996.
- General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine WHO/EDM/TRM/2000.1
- (www.demo.istat.it)
- <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>
- <http://www.governo.it/bioetica/testi/Medicine%20Alternative.pdf>
- <http://www.vandaomeopatici.it/it/omeopatia-rapporto-eurispes-2017/>
- <http://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/about/en/>
- Rees, L. and Weil A. Integrated Medicine *BMJ* 2001 322(7279), 119-20.
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. 2nd edition. London: Churchill Livingstone, 2000.
- Yang CS, Wang X, Lu G, Picinich SC. Cancer prevention by tea: Animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9:429-39.