

Le terapie complementari/alternative nel trattamento dei sintomi: reale prevalenza, uso e misuso

Stefano Cavalieri,
Paolo Bossi

Oncologia Medica 3
Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale Tumori Milano

RIASSUNTO

In oncologia si stanno affermando sempre di più le terapie complementari e alternative (CAM). Esse comprendono un vasto insieme di approcci scientificamente più o meno validi, che possono da un lato costituire un'ulteriore arma terapeutica per la gestione dei sintomi, dall'altro un potenziale nocimento al paziente se non utilizzate con supervisione medica attenta. Una visione di insieme del paziente oncologico non può prescindere dalla conoscenza, quanto meno di base, di tale fenomeno. Una corretta informazione da parte del clinico potrebbe portare a un miglioramento del rapporto medico-paziente, alla riduzione del ricorso agli approcci inefficaci o deleteri e all'utilizzo delle strategie che invece possono portare un beneficio. È fondamentale un approccio rigoroso e scientifico alle CAM, che passi attraverso la conduzione di studi clinici onde determinarne i reali benefici e i campi di applicabilità futuri.

Parole chiave. Terapie complementari, terapie alternative, cancro, sintomi, medicina basata sull'evidenza.

SUMMARY

Complementary and alternative medicines in the treatment of symptoms: real prevalence, use and misuse

Complementary and alternative medicines (CAM) are approaches whose use has been increasing in the last years. CAM include many kinds of treatments, whose scientific bases can be more or less solid. On one side, they may constitute another therapeutic weapon for symptoms management; on the other, they constitute a potential risk for the patient if not supervised by the treating physician. A 360-degree approach to cancer patients should not overlook this widespread phenomenon. Patients' education could lead to an improvement of doctor-patient relationship, may help discouraging the seeking of ineffective, and sometimes detrimental, approaches and may prompt to use beneficial therapies. It is of paramount importance to continue the approach to CAM conducting well designed clinical trials to explore the activity and safety of such strategies.

Key words. Complementary medicine, alternative medicine, CAM, cancer, symptoms, evidence based medicine.

Introduzione e definizioni

L'organizzazione mondiale della sanità (OMS) definisce come medicina convenzionale *la somma di conoscenze, abilità e pratiche basate su teorie, credenze ed esperienze appartenenti a differenti culture, spiegabili o meno, usate per il mantenimento della salute, come pure per la prevenzione, la diagnosi e la cura di malattie fisiche o mentali*. Tale definizione può essere ritenuta universale poiché considera la medicina convenzionale come un insieme eterogeneo di discipline variabili in base alle differenti culture. Qualunque pratica medica utilizzata in contemporanea alla medicina convenzionale viene definita medicina *complementare*, invece la medicina *alternativa* comprende l'insieme dei trattamenti non convenzionali utilizzati in sostituzione della medicina convenzionale. Le definizioni di tali discipline, note alla comunità scientifica internazionale con l'acronimo CAM (*Complementary and Alternative Medicines*), sono fornite dal centro nazionale statunitense di terapie complementari e salute integrativa¹.

L'approccio alle CAM è spesso considerato non limitato alla cura delle patologie organiche, ma al supporto al corteo di implicazioni psichiche e sociali dirette e indirette che coinvolgono il malato in prima persona e, non ultimi, anche i familiari.

Diffusione delle medicine complementari e alternative in oncologia

Uno studio osservazionale condotto su 956 pazienti in 14 nazioni europee ha mostrato che oltre un terzo (35,9%) dei malati oncologici è ricorso a una qualsivoglia forma di CAM in seguito alla diagnosi di tumore². Fra queste le più frequenti comprendono fitoterapici, omeopatia, integratori vitaminici, infusi medicinali, terapie spirituali e tecniche di rilassamento. Analisi statistiche multivariate hanno rivelato che i malati che più frequentemente ricorrono a CAM sono donne giovani con un elevato livello di istruzione. Molti dei pazienti intervistati hanno riferito di essersi interessati alle CAM con il fine di aumentare le capacità dell'organismo di combattere il cancro e per migliorare il proprio benessere psichico ed emotivo. In questo studio solamente il 3,2% dei pazienti è riportato non aver riferito alcun beneficio soggettivo imputabile alle CAM.

Un ulteriore studio osservazionale ha mostrato analoghe tendenze in una popolazione giapponese. Nella casistica orientale più di metà dei pazienti (57,3%) è ricorso alle CAM senza prima informarsi circa i loro potenziali rischi e benefici. Nella maggior parte dei casi (84,5%) i medici curanti non hanno chiesto ai pazienti dell'eventuale utilizzo di CAM e circa 2/3 dei pazienti non hanno comunicato al medico il ri-

corso ad esse. Nei pochi casi in cui i malati hanno informato il curante, spesso (60%) il medico ha dato piena libertà di scelta al paziente, astenendosi sia dall'opporvi alle CAM sia dal consigliarne l'utilizzo³.

Evidenze scientifiche: uso corretto e misuso

Nella realtà clinica quotidiana vi sono molteplici sfumature semantiche riguardo alle CAM. Basti pensare che esse comprendono terapie fisiche, tecniche di rilassamento, agenti farmacologicamente attivi quali i fitoterapici, così come pratiche terapeutiche non studiate in ambiente scientifico adeguato e riferite "miracolose" dai loro ideatori.

Per questo è fondamentale che vi sia una conoscenza almeno basilare dei possibili benefici e danni che possano conseguire alle CAM da parte del medico che ha in cura pazienti oncologici. Nella maggior parte dei pazienti oncologici il ricorso alle CAM non è suggerito dal medico curante, bensì è indirizzato da familiari, conoscenti, media o internet. È pertanto cruciale che il medico sia in grado da un lato di indirizzare i malati verso approcci scientificamente validi, dall'altro di sconsigliare il ricorso a trattamenti, se non dannosi, quanto meno inefficaci.

Non esiste una forma di monitoraggio sugli effetti collaterali delle CAM, né tantomeno sulle loro interazioni con altre terapie, poiché tali sostanze non sono registrate come farmaci e sono acquistate senza necessità di ricetta medica. Vi sono dati differenti sulle possibili interazioni tra farmaci oncologici e CAM, che variano a seconda della tipologia di malattia, di paziente e di trattamento adottato. A mero titolo di esempio basti pensare alle innumerevoli interazioni farmacologiche possibili tra fitofarmaci (es. iperico, aloe e molte altre erbe disponibili sul mercato) e chemioterapici o terapie di supporto oppure alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche tra fitormoni e terapie ormonali. In tal caso, oltre a un'inefficacia della terapia complementare si potrebbe infatti ottenere una riduzione dell'efficacia delle molecole farmacologicamente attive, se non una maggiore tossicità data dalla loro combinazione.

Talora poi il ricorso a terapie alternative è stato amplificato da una eccessiva risonanza pubblica e mediatica. Si veda il noto caso del cosiddetto *metodo Di Bella*. Il medico e fisiologo italiano Luigi Di Bella dichiarò di aver scoperto una terapia oncologica alternativa alle chemioterapie convenzionali, ritenute eccessivamente tossiche e modestamente efficaci. Tale trattamento medico alternativo era costituito da un'associazione di melatonina, bromocriptina, soluzioni di retinoidi e somatostatina o suoi analoghi. In seguito alla crescente richiesta dei pazienti circa la rimborsabilità pubblica di tale trattamento, vennero condotti diversi studi clinici multicentrici di fase 2 per valutare la tollerabilità e l'attività di tale miscela farmacologica. Tutti gli studi dimostrarono con basi scientifiche e statistiche l'inefficacia oncologica del metodo Di Bella e i risultati furono pubblicati nel 1999 su *British Journal of Medicine*⁴. Riguardo al fenomeno mediatico Umberto Eco disse: *il caso Di Bella è stato un trionfo della fiducia magica nel risultato immediato*.

A parte i trattamenti sedicenti miracolosi, è altresì vero

che alcuni approcci complementari si sono rilevati potenzialmente efficaci nella gestione dei sintomi dovuti alla malattia oncologica o al suo trattamento.

Dolore

Oltre al trattamento convenzionale del dolore basato su terapie consolidate e note agli operatori sanitari, vi sono diversi approcci analgesici non farmacologici. Fra questi, insieme a trattamenti termali, massoterapia, procedure di rilassamento e molti altri, spicca l'agopuntura. Vi sono alcune evidenze scientifiche a favore della sua efficacia nel trattamento del dolore da cancro. Uno studio clinico di fase 3 randomizzato pubblicato nel 2003 sul *Journal of Clinical Oncology* ha mostrato una riduzione del dolore in oltre un terzo dei pazienti (36%) trattati con agopuntura auricolare, a differenza del beneficio pressoché nullo (2%) nei pazienti trattati con placebo⁵. Vale la pena sottolineare che tale trattamento si sia rivelato efficace solo nel braccio di trattamento in cui era utilizzata l'agopuntura eseguita correttamente secondo i criteri classici della medicina tradizionale cinese.

Oltre al suo effetto antalgico, l'agopuntura si è rivelata efficace anche nel trattamento della xerostomia post-attinica in pazienti trattati con radioterapia per neoplasie del distretto cervico-facciale^{6,7}, anche se una successiva metanalisi ha limitato l'evidenza di tale utilizzo⁸. Un beneficio dell'agopuntura è stato osservato anche sull'ileo post-operatorio in pazienti operati di gastrectomia per neoplasia gastrica⁹. Occorre tuttavia notare che una Cochrane review ha riportato l'inefficacia dell'agopuntura in un'ampia gamma di condizioni¹⁰. Anche approcci di rilassamento, in particolare la musicoterapia, si sono rivelati efficaci nell'alleviare il dolore sia post-chirurgico sia da cancro^{11,12}.

Nausea

Come per il dolore, anche nel caso della nausea esistono specifiche linee guida internazionali in grado di indirizzare il clinico verso una corretta gestione del sintomo. Non vi sono però evidenze chiare sui possibili benefici da terapie complementari, se non da valutazioni aneddotiche o casistiche retrospettive.

Per tale motivo il disegno di studi scientificamente ben condotti è uno dei passi più importanti da compiere. In questo settore si iscrive lo studio di fase 3 randomizzato che non ha dimostrato un'efficacia antiemetica soddisfacente dello zenzero (ginger) in pazienti affetti da cancro sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante con cisplatino. Non si sono infatti dimostrati benefici nella nausea tardiva per i pazienti randomizzati al trattamento aggiuntivo con ginger, sebbene un beneficio modesto sia stato osservato nelle donne e nei pazienti affetti da tumori del distretto testa-collo¹³.

Un beneficio sulla nausea indotta da chemioterapia è stato osservato con la massoterapia in pazienti donne affette da carcinoma mammario¹⁴. Si tratta di uno studio clinico prospettico randomizzato controllato monocentrico, in cui l'unica differenza di trattamento fra i due gruppi in studio era costituita dalla somministrazione di massaggi della durata di 20 minuti per 5 sedute totali nel corso del trattamento

di chemioterapia. Un limite di tale studio è tuttavia la scarsa numerosità di pazienti in studio (39).

Un'efficacia antiemetica, seppure di durata temporale limitata, è stata osservata anche con elettro-agopuntura in pazienti affette da carcinoma mammario trattate con chemioterapia mieloablativa¹⁵. Nonostante la buona qualità di conduzione dello studio (studio randomizzato controllato) e la discreta numerosità campionaria (100 pazienti), un suo limite è costituito dalla difficile riproducibilità su larga scala delle procedure di elettro-agopuntura.

Fatigue

La fatigue (o astenia) nel malato oncologico può essere determinata dalla patologia di base (fenomeno noto con l'acronimo anglosassone di CRF, *cancer related fatigue*), dai trattamenti oncologici somministrati o, caso più frequente nella pratica clinica quotidiana, da una combinazione dei due. Le linee guida internazionali, ad esempio quelle statunitensi del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), riportano raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica, quali il trattamento di cause organiche sottostanti (es. anemia, squilibri ormonali, deficit nutrizionali) e di distress emotivi, così come una corretta igiene del sonno. Come adiuvanti esistono tuttavia anche approcci complementari quali fitoterapici in grado di migliorare la CRF. Fra questi spicca il ginseng americano (*Panax quinquefolius*), che si è rivelato efficace in uno studio randomizzato in doppio cieco¹⁶.

Rilassamento, ipnosi e meditazione

Come riportato in precedenza, in oncologia è spesso considerato dai pazienti un approccio olistico che consideri, oltre alla patologia organica e ai sintomi da essa derivati, il benessere psichico del malato. Una metanalisi comprendente 116 studi clinici ha dimostrato che un approccio psico-educazionale sia in grado di dare un beneficio su ansia, depressione, nausea e dolore¹⁷. Un limite rilevante di tale studio condotto oltre vent'anni fa è tuttavia costituito dalla definizione di *psico-educazionale*, considerata l'eterogeneità dei possibili approcci ipotizzabili. Essi possono infatti comprendere la psicoterapia, individuale o di gruppo, l'ipnosi, le tecniche di auto-rilassamento così come l'educazione del paziente in merito alla conoscenza, alla prevenzione e alla gestione dei sintomi attesi. Quest'ultimo approccio è universalmente riconosciuto come valido ed è pertanto fortemente raccomandato da tutte le linee guida internazionali inerenti la gestione delle tossicità da trattamenti oncologici.

Riguardo invece alle tecniche di rilassamento, alcuni studi clinici di fase 3 hanno dimostrato un beneficio dello yoga sul funzionamento sociale in pazienti lungo sopravvivenenti a carcinoma mammario. Lo yoga si è rivelato inoltre efficace nel migliorare il benessere emotivo e la qualità di vita in generale in tali pazienti¹⁸.

Conclusioni

L'universo delle CAM è costituito da un insieme estremamente variegato di tecniche che vanno da terapie alter-

native con basi scientifiche ad approcci inefficaci o addirittura potenzialmente dannosi.

I precedenti paragrafi sono lunghi dal costituire una revisione esauriente della letteratura scientifica in merito alle terapie alternative e complementari in oncologia, ma servono come spunto di discussione per un approfondimento di queste tematiche.

È sicuramente auspicabile la conoscenza dei principali approcci alternativi e complementari per la gestione dei sintomi in oncologia. In tal modo i malati potrebbero ricevere dal medico referente suggerimenti sul loro utilizzo o sulla necessità d'altra parte di evitare alcune terapie potenzialmente dannose. Oltre a evitare una dispersione di risorse, materiali e non, tale approccio comunicativo può ottenere un miglioramento del rapporto tra medico e paziente in un contesto come quello odierno, in cui la fiducia verso mass media, web e social network può talora superare quella rivolta verso la medicina basata su solide evidenze scientifiche.

La discussione franca e aperta dell'utilizzo delle CAM e dei possibili benefici e danni è propria di una visita centrata sul paziente, aiuta una relazione positiva ed è associata con una più alta soddisfazione del paziente¹⁹.

Strategie di ricerca con basi scientifiche rigorose sono indispensabili e devono essere caldamente suggerite di fronte a un nuovo possibile trattamento complementare/alternativo: il metodo scientifico dovrebbe essere sempre rispettato in questo ambito al fine di garantire raccomandazioni basate sull'evidenza. Solo in questo modo medici e i pazienti potranno essere indirizzati verso un utilizzo delle CAM più sicuro, con la consapevolezza dei reali benefici ottenibili da tali agenti, delle loro potenziali interazioni con altri farmaci e degli eventi avversi associati. •

Bibliografia

1. *Complementary, alternative, or integrative health: what's in a name? Available from: <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>*
2. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol* 2005; 16: 655-63.
3. Hyodo I, Amano N, Eguchi K, et al. Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2645-54.
4. *Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella multitherapy): results of phase II trials in Italy. Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trails. BMJ* 1999; 318: 224-8.
5. Alimi D, Rubino C, Pichard-Léandri E, Ferman-Bruel S, Dubreuil-Lemaire ML, Hill C. Analgesic effect of auricular acupuncture for cancer pain: a randomized, blinded, controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4120-6.
6. Blom M, Dawidson I, Fernberg JO, Johnson G, Angmar-Månsson B. Acupuncture treatment of patients with radiation-induced xerostomia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B: 182-90.
7. Cho JH, Chung WK, Kang W, Choi SM, Cho CK, Son CG. Manual acupuncture improved quality of life in cancer patients with radiation-induced xerostomia. *J Altern Complement Med* 2008; 14: 523-6.

8. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2017; 66: 64-74.
9. Jung SY, Chae HD, Kang UR, Kwak MA, Kim IH. Effect of acupuncture on postoperative ileus after distal gastrectomy for gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2017; 17: 11-20.
10. Good M, Stanton-Hicks M, Grass JA, et al. Relaxation and music to reduce postsurgical pain. *J Adv Nurs* 2001; 33: 208-15.
11. Ernst E. Acupuncture: what does the most reliable evidence tell us? *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 709-14.
12. Beck SL. The therapeutic use of music for cancer-related pain. *Oncol Nurs Forum* 1991; 18: 1327-37.
13. Bossi P, Cortinovis D, Fatigoni S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of a ginger extract in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving high-dose cisplatin. *Ann Oncol* 2017; 28: 2547-51.
14. Billhult A, Bergbom I, Stener-Victorin E. Massage relieves nausea in women with breast cancer who are undergoing chemotherapy. *J Altern Complement Med* 2007; 13: 53-7.
15. Shen J, Wenger N, Glaspy J, et al. Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 2755-61.
16. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1230-8.
17. Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22: 1369-81.
18. Moadel AB, Shah C, Wylie-Rosett J, et al. Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: effects on quality of life. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4387-95.
19. Roter DL, Yost KJ, O'Byrne T, et al. Communication predictors and consequences of Complementary and Alternative Medicine (CAM) discussions in oncology visits. *Patient Educ Couns* 2016; 99: 1519-25.