



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di laurea in Scienze Farmaceutiche Applicate

TESI DI LAUREA

**La Fitoterapia nella gestione degli effetti collaterali e
dei disturbi psicosomatici collegati alle terapie
antitumorali**

Relatrice:

Prof.ssa Maria Teresa Conconi

Correlatrice:

Prof.ssa Mirella Zancato

Laureanda: Elisa Freoni

Matricola: 1141135

Anno Accademico 2023/2024

RIASSUNTO

All'inizio del 2023, l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) ha stimato che verranno diagnosticati in Italia circa 395.000 nuovi casi di tumore maligno, mentre i dati dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) indicano per il 2021 (ultimo anno disponibile) 174.511 decessi attribuibili a tumore.

Questi “numeri dell'oncologia” dimostrano che nonostante i profondi cambiamenti avvenuti nell'ultimo decennio e gli straordinari successi della ricerca, i tumori sono ancora oggi la seconda causa di morte (29%) dopo le malattie cardiovascolari (37%).

Oggi nel panorama delle terapie oncologiche troviamo la terapia chirurgica, la chemioterapia, la radioterapia, e altri farmaci nuovi, come gli immunoterapici. In questo contesto le piante medicinali svolgono un ruolo non di secondaria importanza: numerosi farmaci, ben studiati, efficaci ed oggi utilizzati nella terapia antitumorale, provengono proprio dal mondo vegetale.

Questo elaborato si sofferma sul ruolo chiave della fitoterapia, non tanto nella cura del tumore, ma di quello che sta attorno ad esso, cioè il paziente oncologico. Spesso quest'ultimo ha subito uno o più interventi chirurgici, è in chemioterapia o sta facendo cicli di radioterapia. Avere quindi erbe medicinali in grado di risolvere o ridurre alcuni disturbi correlati ai trattamenti citotossici, chemioterapici o radianti, può essere importante, non solo per ridurre il numero di farmaci da assumere, ma soprattutto per migliorare la qualità della vita in un momento di difficoltà così importante.

A tal proposito si presenta una descrizione delle principali piante medicinali usate nella gestione degli effetti collaterali e dei disturbi psicosomatici collegati alle terapie antitumorali, offrendo poi nell'ultimo capitolo importanti avvertenze circa l'uso concomitante di erbe, integratori e farmaci.

INDICE

INTRODUZIONE	1
1. IL CANCRO: GLI APPROCCI TERAPEUTICI	3
1.1. OVERVIEW SUL CANCRO	3
1.1.1. EZIOLOGIA DEL CANCRO: AVVENIMENTI, MOTIVI, VARIABILI CASUALI DELLA PATOLOGIA.....	4
1.1.1.1. Cinetica cellulare.....	4
1.1.1.2. Cancerogenesi.....	5
1.1.2. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA.....	7
1.1.2.1. La diversa incidenza tra i due sessi.....	7
1.2. PANORAMA SUL TRATTAMENTO ONCOLOGICO	8
1.2.1. CHIRURGIA.....	8
1.2.2. CHEMIOTERAPIA.....	9
1.2.3. RADIOTERAPIA.....	9
1.2.4. IMMUNOTERAPIA.....	10
2. LA NATURA: UNA FONTE IMPORTANTE DI PRINCIPI ATTIVI	13
2.1. FARMACI ANTITUMORALI DI ORIGINE VEGETALE	14
2.1.1. <i>CATHARANTHUS ROSEUS</i> G. DON, <i>TAXUS BACCATA</i> L., <i>PODOPHYLLUM PELTATUM</i> L., <i>CAMPTOTHECA ACUMINATA</i> (DECNE).....	15
2.1.1.1. Agenti antimicrotubuli: gli alcaloidi della Vinca e i taxani.....	15
2.1.1.2. Inibitori delle topoisomerasi: gli analoghi della camptotecina e i derivati della podofillotossina.....	20
3. GLI EFFETTI COLLATERALI DELLE TERAPIE ANTITUMORALI: IL RUOLO DELLA FITOTERAPIA	24
3.1. LE PIANTE MEDICINALI E GLI EFFETTI COLLATERALI DELLA CHEMIOTERAPIA	26
3.1.1. DANNI EPATICI.....	28
3.1.1.1. <i>Silybum marianum</i> L.: descrizione botanica, composizione chimica, 29farmacologia clinica in oncologia, meccanismo d'azione.....	29
3.1.2. NAUSEA E VOMITO.....	36

3.1.2.1. <i>Zingiber officinale</i> Roscoe: descrizione botanica, composizione chimica, farmacologia clinica in oncologia, meccanismo d'azione	38
3.1.3. CADUTA DEI CAPELLI	42
3.1.3.1. <i>Malus pumila</i> Miller (var. <i>annurca</i>): descrizione botanica, composizione chimica, farmacologia clinica in oncologia, meccanismo d'azione	45
3.2. LE PIANTE MEDICINALI E GLI EFFETTI COLLATERALI DELLA RADIOTERAPIA	51
3.2.1. SECCHENZA DELLA CUTE, INFIAMMAZIONE, PRURITO E ALTRI PROBLEMI CUTANEI.....	51
3.2.1.1. <i>Aloe vera</i> (L.) Burm F.: descrizione botanica, composizione chimica, farmacologia clinica in oncologia, meccanismo d'azione	53
3.2.2. DISTURBI CAVO ORALE E DEGLUTIZIONE (MUCOSITI).....	58
3.2.2.1. <i>Calendula officinalis</i> L.: descrizione botanica, composizione chimica, farmacologia clinica in oncologia, meccanismo d'azione	59
3.2.2.2. Il prodotto apistico <i>Propolis</i>	62
3.2.3. LINFEDEMA.....	65
3.2.3.1. <i>Aesculus hippocastanum</i> L.: descrizione botanica, composizione chimica, farmacologia clinica in oncologia, meccanismo d'azione	67
3.3. LE PIANTE MEDICINALI NELLA TERAPIA DI SUPPORTO	70
3.3.1. DISTURBI PSICOSOMATICI CORRELATI AL TUMORE: DISTRESS E FATIGUE	70
3.3.1.1. Piante adattogene: <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer, <i>Eleutherococcus senticosus</i> , <i>Rhodiola rosea</i> L., <i>Schisandra chinensis</i> Baillon.....	74
3.3.2. TERAPIA DEL DOLORE	76
3.3.2.1. <i>Cannabis sativa</i> L.....	79
4. RISCHI COMUNI DI INTERAZIONI: FITOTERAPICI, INTEGRATORI ALIMENTARI E FARMACI	83
4.2. LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO	84
4.2.1. TABELLE: LE INTERAZIONI PIÙ COMUNI DURANTE LA TERAPIA ONCOLOGICA	87
CONCLUSIONI.....	90
APPENDICE.....	93
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	95

INTRODUZIONE

L'idea di approfondire la tematica del cancro e in modo particolare il ruolo delle piante medicinali in ambito oncologico mi era nata da tempo, ma è stato dietro il banco della farmacia, durante il periodo di tirocinio, assistendo a conversazioni dei farmacisti con pazienti oncologici o colloquiando in prima persona con le ansie, le sofferenze, le aspettative di persone diverse che vivevano l'incubo del tumore per sé o per un familiare, che ho capito come anche solo una piccola speranza, un piccolo sollievo possano essere determinanti nel difficile cammino verso la guarigione.

In Italia sono in aumento i nuovi casi di tumore ma anche la sopravvivenza a questa patologia: è questo quanto emerge dal rapporto "I numeri del cancro 2023", frutto della collaborazione tra l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e la Fondazione Progressi nelle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia (PASSI) (airc.it).

Anche guardando la situazione a livello globale, secondo quanto dichiarato dall'OMS, si evince che i casi di tumore sono in aumento, ma che al tempo stesso il cancro è sempre più curabile.

I tumori, quindi, sono ancora oggi una realtà che interessa una fetta sempre più ampia della popolazione, nonché la seconda causa di morte (29%) dopo le malattie cardiovascolari (37%); tuttavia sembrano essere molte le speranze per il futuro, e il motivo può essere individuato in due elementi fondamentali. Da una parte si sta assistendo a un miglioramento nell'efficacia della prevenzione e delle cure contro i tumori; dall'altra sembrano essere sempre di più le persone che dopo la malattia, hanno un'ottima qualità della vita, sulla quale inevitabilmente il tumore e i trattamenti farmacologici a esso associati hanno avuto un notevole impatto.

In questo contesto le piante medicinali svolgono un ruolo non di secondaria importanza: numerosi farmaci, ben studiati, efficaci ed oggi utilizzati nella terapia antitumorale, provengono proprio dal mondo vegetale. Non solo, oggi si sta assistendo sempre di più a un vero e proprio ritorno alla natura, a una continua ricerca del "naturale".

Ma che ruolo ha la fitoterapia in oncologia?

Questa tesi nasce proprio da tali considerazioni e dalla volontà di interrogarsi e quindi far emergere il ruolo della fitoterapia in oncologia, concentrandosi nello specifico sull'uso di piante medicinali che, dal riscontro della letteratura, possono trovare impiego nel paziente oncologico.

Lo scopo è quello di identificare i benefici che si possono ottenere attraverso l'uso di medicinali fitoterapici, non tanto come sostituti delle normali terapie (anche se ci sono i presupposti per muoversi in questa direzione), ma come supporto dei gravi effetti collaterali della chemioterapia e/o della radioterapia.

Per raggiungere tale obiettivo, il presente elaborato è stato suddiviso in quattro principali capitoli, ognuno dei quali affronta una specifica tematica avvalendosi di studi ed analisi riportati in letteratura.

Con il primo capitolo si vuole offrire un quadro generale sul processo di cancerogenesi, sui meccanismi che ne stanno alla base, e quindi sulle terapie oncologiche oggi più utilizzate, dalla chirurgia alla chemioterapia, dalla radioterapia all'immunoterapia.

Il secondo capitolo invece si concentra sul presentare i primi farmaci citotossici usati nella cura del cancro, tutti derivanti da piante medicinali, ponendo l'attenzione su *Catharanthus roseus* G. Don, *Taxus baccata* L, *Podophyllum peltatum* L. e *Camptotheca acuminata* Decne.

Il terzo capitolo ha l'obiettivo invece di definire e revisionare la più recente letteratura sulla fitoterapia in oncologia, presentando però un ruolo diverso delle piante medicinali, per molti versi ancora più interessante: quest'ultime hanno dimostrato infatti di avere un ruolo chiave non tanto nella cura del tumore, ma di quello che sta attorno ad esso, cioè il paziente oncologico. Numerose sono le specie vegetali sotto la lente di ingrandimento.

Il seguente capitolo si focalizza nello specifico su *Silybum marianum* L., *Zingiber officinale* Roscoe e *Malus pumila* Miller (var. *annurca*), per quanto riguarda la gestione dei principali effetti collaterali della chemioterapia; *Aloe vera* L., *Calendula officinalis* L. e *Propolis* (prodotto apistico) per quanto concerne la radioterapia; *Aesculus hippocastanum* L., come potenziale rimedio per linfedema causato da un intervento chirurgico e/o radioterapia; e per finire piante adattogene come *Eleutherococcus senticosus* Maxim. e *Panax ginseng*, utilizzate nella gestione dei principali disturbi psicosomatici correlati al tumore, come *distress* e *fatigue*; *Cannabis sativa* L. nella terapia del dolore.

Il capitolo conclusivo nasce dalla volontà di sottolineare l'importanza di conoscere non solo le proprietà benefiche, ma anche i rischi dei prodotti naturali. Errata è la convinzione che "naturale = privo di rischi".

Oggi, essendo il mondo vegetale ormai parte della vita di tutti i giorni, si è sempre di più alla ricerca di qualcosa di naturale nella speranza che faccia meno male, ma ciò può diventare rischioso.

1. IL CANCRO: APPROCCI TERAPEUTICI

Secondo quanto emerge dal rapporto “I numeri del cancro 2023”, lo scenario oncologico nazionale subisce annualmente profonde variazioni.

Sono 1000 o più le persone che ricevono la diagnosi di tumore giornalmente; diagnosi che rappresenta un evento sconvolgente, in grado di interferire negativamente con la vita, i progetti e i piani della persona colpita, ma non solo, anche dei suoi familiari, provocando un grande disagio fisico e psicologico. È un numero importante che testimonia la rilevanza della patologia oncologica e gli sforzi che devono essere fatti, principalmente in termini di prevenzione primaria, per ridurre il rischio di malattia (Firenzuoli et al., 2018).

Questi aspetti sono correlati da un lato al processo stesso della malattia neoplastica, dall'altro al trattamento e alla durata della malattia (Lewandowska et al., 2020).

Molto spesso, seppur erroneamente, si tende ad utilizzare i termini *tumore*, *neoplasia* e *cancro* come se fossero sinonimi. Quindi, prima di addentrarci nella descrizione dei meccanismi che stanno alla base della cancerogenesi e prima di fare un quadro generale sulle terapie oggi più utilizzate in ambito oncologico, risulta utile mettere in luce le principali differenze esistenti tra questi tre concetti.

Tumore, *neoplasia* e *cancro* stanno a indicare tre condizioni diverse: il termine tumore, riguarda l'aspetto macroscopico, ed indica la presenza di una massa rilevante nel sito anatomico di origine; con neoplasia, si fa riferimento al contenuto della massa tumorale (cellule di “nuova formazione”); infine, il termine cancro (con connotazione di malignità) fa riferimento al fatto che le cellule neoplastiche, moltiplicandosi, formano propaggini in grado di circondare e distruggere le cellule normali adiacenti (Palozzo)

1.1. OVERVIEW SUL CANCRO

Nel linguaggio medico, il cancro è un carcinoma, cioè un tumore maligno che ha origine dalle cellule epiteliali (quelle che formano il tessuto che riveste la superficie esterna o tappezza le cavità interne del corpo dell'organismo umano e animale) (Treccani).

L'idea del cancro come malattia era nota già a Ippocrate, il padre della medicina. Intorno al 400 a.C, egli coniò il termine latino “*carcinus*” (granchio), a causa della somiglianza delle escrescenze dei tessuti tumorali con i granchi; termine che fu poi sostituito da Celso con “*cancer*” (cancro) (Anand et al., 2023).

1.1.1. EZIOLOGIA DEL CANCRO: AVVENIMENTI, MOTIVI, VARIABILI CASUALI DELLA PATOLOGIA

Il tumore è definito come una crescita anomala di cellule che hanno perso i loro normali meccanismi di controllo e che sono in grado di moltiplicarsi continuamente, invadere i tessuti adiacenti, migrare in parti distanti dell'organismo e stimolare la crescita di nuovi vasi sanguigni da cui derivare sostanze nutritive. I tumori possono essere benigni o maligni, in base alla diffusione (maligni - cancro) o meno (benigni) della massa tumorale (Gale, 2022).

1.1.1.1. Cinetica cellulare

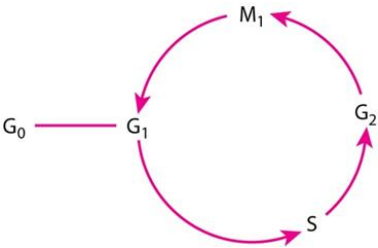
Alla base della patologia vi è una alterazione dei normali processi di divisione cellulare, controllati normalmente dal DNA della cellula. Quest'ultima per replicarsi deve riprodurre fedelmente il suo DNA e RNA di vario tipo, costruire organelli, membrane, proteine solubili e tutti gli elementi cellulari necessari per garantire la sopravvivenza delle cellule figlie.

Si tratta di un processo complesso, altamente regolato. Se questo controllo viene a meno, o risulta essere insufficiente, è alto il rischio di cancro.

Sono diversi i fattori implicati nella generazione della cellula cancerosa: virus, sostanze chimiche cancerogene, riarrangiamento cromosomico, disattivazione di geni soppressori del tumore, o semplice trasformazione spontanea (Firenzuoli et al., 2018).

La **Tabella 1** mostra la sequenza corretta, schematizzata, dei passaggi molecolari che caratterizzano il ciclo cellulare in condizioni fisiologiche.

Tabella 1: Il ciclo cellulare (Gale, MANUALE MSD, 2022)

 <p>Fig.1: Ciclo cellulare (Gale, 2022)</p>	<ul style="list-style-type: none">○ G_0 → fase di riposo (assenza di proliferazione cellulare);○ G_1 → fase di durata variabile che precede la sintesi del DNA (da 12 h ad alcuni giorni);○ S → Sintesi del DNA (da 2 a 4 h);○ G_2 → fase che segue la sintesi del DNA (da 2 a 4 h);○ M_1 → mitosi (da 1 a 2 h) <p>*solo una piccola parte di cellule tumorali sono in G_0: sono caratterizzate da un tempo di replicazione breve</p>
--	---

1.1.1.2. Cancerogenesi

Il termine cancerogenesi si riferisce a un processo multifasico caratterizzato dal progressivo accumulo di mutazioni genetiche nelle cellule somatiche che portano a:

- Attivazione di protooncogeni, quindi promozione della crescita del clone mutato;
- Alterazione di geni che regolano l'apoptosi, come il gene P53 (“guardiano del genoma”) e il gene Bcl2 (inibisce l'apoptosi), quindi aumentata sopravvivenza del clone mutato;
- Inattivazione di geni soppressori del tumore (oncosoppressori), quindi aumento della crescita e sopravvivenza del clone mutato.

Uno studio del 2023, condotto sulle sequenze genomiche di 20.331 tumori primari, rappresentativi di 41 distinti tipi di cancro umano, ha permesso di evidenziare il frequente coinvolgimento dei geni oncosoppressori (94%) e degli oncogeni (93%) (Sinkala et al., 2023).

Si è visto che in condizioni fisiologiche l'attività di protooncogeni (che promuovono la proliferazione cellulare) e oncosoppressori (che aumentano l'apoptosi cellulare) è bilanciata e questo comporta uno sviluppo cellulare controllato. Le alterazioni mutazionali a carico di tali geni portano, invece, a uno squilibrio, che vede da un lato una aumentata attività dei protooncogeni e dall'altro una ridotta attività degli oncosoppressori. Tali mutazioni si accumulano nel clone cellulare derivante dalla cellula con la prima mutazione (in seguito a divisione cellulare); questo, a lungo andare, porta allo sviluppo della neoplasia, caratterizzata da cellule presentanti da 3 a 7 mutazioni critiche (*hits*).

Le cellule tumorali, quindi, acquisiscono progressivamente, nel corso di successive generazioni, alterazioni funzionali e strutturali che conferiscono al tumore diverse caratteristiche:

- Velocità e autonomia di crescita;
- Resistenza ed invasività;
- Capacità di formare metastasi (cancro).

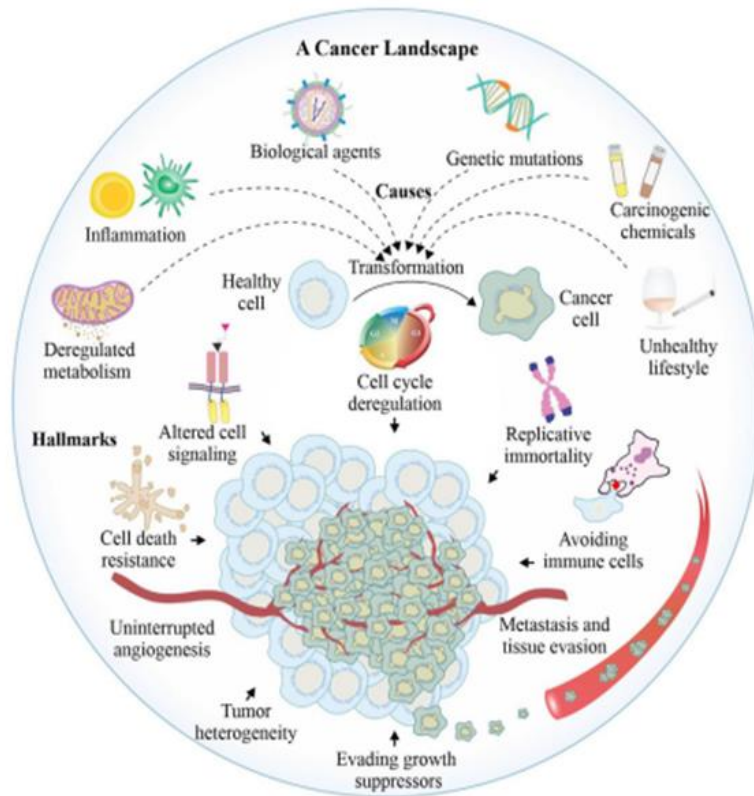


Fig.2: Schematic diagram showing different intrinsic and extrinsic biological/molecular events potentiating the transformation of a normal cell to the cancer cell, while the lower part of this diagram showing different hallmarks of a transformed cancer cell (Anand et al., 2023)

Le fasi della cancerogenesi sono tre:

1. INIZIAZIONE: prevede, in seguito all'esposizione a un fattore di rischio, una reazione tra il cancerogeno genotossico (**Tabella 2**) e il DNA cellulare. Le cellule che presentano mutazione vengono denominate *cellule iniziate*;
2. PROMOZIONE: la cellula mutata, iperproliferante, dà origine a più *cloni mutati*. Gli agenti che causano la promozione (promotori o agenti epigenetici, **Tabella 2**), non agiscono da soli, ma piuttosto permettono a una cellula sottoposta a iniziazione di diventare cancerosa. Si tratta di una fase che avviene molto lentamente (mesi o anni), nonché la fase su cui possiamo andare ad agire per avere un effetto benefico (cambiamento nella dieta, stile di vita) (Gale, 2022);
3. PROGRESSIONE: è la fase finale e prevede crescita tumorale e metastasi, quindi la diffusione a tessuti od organi, vicini o lontani (nel caso del carcinoma tipicamente attraverso il sistema linfatico).

Tabella 2: Agenti epigenetici e genotossici

Agenti genotossici	<ul style="list-style-type: none"> ○ Danneggiano il DNA; ○ Sono agenti MUTAGENI: determinano una mutazione e causano una alterazione permanente del patrimonio genetico dell'ospite (agenti fisici: radiazioni ionizzanti, radiazioni ultraviolette; agenti chimici: idrocarburi, aflatoxine, benzopirene; agenti endogeni: basi del DNA modificate); ○ Non presentano una dose soglia; ○ Si dividono in cancerogeni diretti (già attivi) e cancerogeni indiretti (necessitano dell'attivazione metabolica).
Agenti epigenetici (non genotossici)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Non risultano mutageni nei test di mutagenesi in <i>vitro/vivo</i>; ○ Alterano l'espressione (o repressione) dei geni che regolano eventi quali proliferazione, differenziazione e apoptosi cellulare; ○ Presentano una dose soglia; ○ Agiscono nella fase di promozione.

1.1.2. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA

1.1.2.1. La diversa incidenza tra i due sessi

All'inizio del 2023, l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) ha stimato che verranno diagnosticati in Italia circa 395.000 nuovi casi di tumore maligno, con un aumento di oltre 18.000 casi rispetto al 2020: 208.000 (52%) negli uomini e 187.000 (48%) nelle donne.

Nella XIII edizione de "I numeri del cancro" si pone particolare attenzione sulle principali tipologie di tumori che colpiscono gli uomini piuttosto che le donne, andando a evidenziare i livelli di incidenza dei tumori tra i due sessi.

Tipo/sede	Uomini	Donne	Totale
Tutti i tumori*	208	187	395
Mammella		55.9	55.9
Colon-Retto-Ano	26.8	23.7	50.5
Polmone	29.8	14.0	43.8
Prostata	41.1		41.1
Vescica	23.7	6.0	29.7
Stomaco	9.0	6.0	15.0
Pancreas	6.8	8.0	14.8
Linfomi non Hodgkin	8.1	6.3	14.4
Melanoma	7.0	5.7	12.7
Rene	7.9	4.8	12.7
Tiroide	3.5	8.7	12.2
Fegato	8.2	4.0	12.2
Endometrio		10.2	10.2
Leucemie, tutte	5.3	4.3	9.6

Fig.3: Numero stimato di nuovi casi di tumore maligno in Italia nel 2023 (per tipo di tumore e sesso)

**esclusi i tumori della cute e melanomi (Cancer tomorrow IARC – 2023)*

1.2. PANORAMA SUL TRATTAMENTO ONCOLOGICO

Molti trattati di letteratura antica descrivono ampiamente i diversi tipi di tumori maligni negli esseri umani e quindi i principali approcci terapeutici in uso all'epoca. Tuttavia, il progresso delle strategie per curare la malattia è stato più o meno statico fino all'inizio del XX secolo; secolo caratterizzato da una serie di sorprendenti e importanti scoperte in ambito oncologico (Anand et al., 2023).

Si è passati dall'uso di *Colchicum autumnale* da parte dei medici greci per sciogliere la massa tumorale, a quello della colchicina, ovvero il principio attivo estratto e isolato dalla pianta, in grado di interferire con l'assemblaggio dei microtubuli; altri importanti principi attivi, sempre estratti da piante, sono stati la vincristina e la vinblastina, il taxolo, e altri, a cui il secondo capitolo del seguente elaborato sarà dedicato.

Attualmente sono disponibili in ambito oncologico diverse tipologie di trattamento; la diagnosi e la stadiazione della malattia costituiscono due momenti fondamentali per una corretta pianificazione terapeutica.

In ogni caso l'obiettivo della terapia antitumorale adottata è quello di eradicare la neoplasia e guarire il paziente. Se questo traguardo non è raggiungibile, si cerca di alleviare i sintomi, prolungare la sopravvivenza e preservare la qualità della vita del soggetto oncologico (Palozzo, s.d).

1.2.1. CHIRURGIA

La chirurgia è il trattamento più antico contro il cancro e rappresenta la miglior garanzia di guarigione per la maggior parte dei pazienti con tumori solidi (contenuti in un'area dell'organismo e non comprendono linfoma e leucemia o tumori estesi e in fase avanzata) (Palozzo, s.d).

A seconda del tipo di cancro e del suo avanzamento, la chirurgia può avere svariate funzioni (**Allegato 1**) e può essere utilizzata per:

- Rimuovere l'intero tumore (sufficientemente localizzato e in una fase non troppo avanzata);
- *Debulking* di un tumore: rimozione non completa della massa tumorale, quando la rimozione del tumore completo potrebbe richiedere l'asportazione di un organo essenziale o la compromissione della funzionalità (NIH, 2019);
- Riduzione dei sintomi (dolore, compressione organi circostanti al tumore).

Quindi, solo in particolari tipologie di tumore (cancro al polmone), in caso di diagnosi precoce e quando la massa tumorale è sufficientemente piccola e circoscritta, la sola

operazione chirurgica potrebbe essere sufficiente a guarire il cancro; in altri casi risulta necessario affiancare un trattamento postoperatorio, con cicli di radioterapia e/o chemioterapia, per eliminare eventuali metastasi (AIRC, 2015).

Ancora oggi, nonostante l'avvento di nuove terapie, la chirurgia si conferma la soluzione più efficace: è questo quanto è emerso da una ricerca condotta in maniera retrospettiva su 34.000 pazienti, tutti presentanti un tumore del polmone non a piccole cellule (Registro Tumori, California); ricerca che ha indicato l'opzione chirurgica come la più efficace nella gestione dei pazienti colpiti dal tumore in questione (Di Todaro, 2016).

1.2.2. CHEMIOTERAPIA

Il termine *chemioterapia*, oggi utilizzato per indicare la terapia antitumorale con farmaci citotossici o antiblastici, fu coniato dal chimico tedesco Paul Erlich per indicare l'uso di sostanze chimiche allo scopo di combattere gli agenti eziologici delle malattie infettive. Nel tempo i farmaci oggi in uso nel trattamento chemioterapico sono cambiati, sono meno tossici; tuttavia, è bene ricordare che il farmaco ideale, in grado di distruggere le cellule cancerose senza intaccare quelle sane, non esiste (Aglietta, 2021; Gale, 2023).

Spesso cicli chemioterapici possono essere indicati per ridurre la massa tumorale, quindi prima dell'intervento di chirurgia oncologica o della radioterapia (chemioterapia neoadiuvante), oppure per ridurre il rischio di ricadute (chemioterapia adiuvante o precauzionale). In altri casi la chemioterapia è il metodo di scelta per debellare il tumore. Sono diversi gli studi che pongono l'attenzione sui numerosi effetti collaterali ad esso correlati (fisici e psicologici), ma sono altrettanti quelli che indicano il trattamento chemioterapico come un'opzione terapeutica ampiamente scelta, nonostante prove crescenti dimostranti che un approccio sistematico e mirato potrebbe essere il futuro della medicina oncologica (Uttpal et al., 2023).

1.2.3. RADIOTERAPIA

La radioterapia rappresenta una delle strategie di trattamento delle neoplasie solide ed ematologiche di tipo locoregionale, sia in ambito curativo (radioterapia adiuvante, neoadiuvante), sia in ambito palliativo, mediante l'utilizzo di radiazioni ionizzanti (Aglietta, 2021).

A dosi elevate, la radioterapia uccide le cellule tumorali (non immediatamente, ma in giorni o settimane) o ne rallenta la crescita danneggiando il loro DNA, comportando un blocco nella divisione cellulare e/o morte cellulare.

Il più delle volte, inoltre, la terapia di un paziente oncologico in cura prevede cicli radioterapici affiancati ad altri trattamenti, come la chirurgia, la chemioterapia e l'immunoterapia, e la radioterapia può essere somministrata prima, durante o dopo questi altri trattamenti per migliorare le possibilità di successo (NIH, 2019).

Nella **Tabella 3** e in **Allegato 2** sono state schematizzate le principali tipologie di cancro in cui vengono utilizzate le radiazioni ionizzanti come trattamento tumorale, indicando al tempo stesso le diverse tipologie di radioterapia esistenti: a fascio esterno e interna.

Tabella 3: Tipologie di radioterapia e tumori

<p>RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI: una sorgente esterna punta le radiazioni ionizzanti sulla zona interessata dal tumore (trattamento locale che utilizza fasci di radiazioni provenienti da fotoni, elettroni, protoni)</p>	<p><u>Radioterapia a fasci esterni</u> → cancro al polmone</p>
<p>RADIOTERAPIA INTERNA: la fonte di radiazioni viene inserita all'interno del corpo (sorgente solida – brachiterapia, o liquida – terapia sistemica)</p>	<p><u>Brachiterapia</u> → tumore testa e collo, mammella, cervice, prostata, occhio. <u>Radioterapia sistemica (I-131)</u> → cancro alla tiroide. <u>Radioterapia sistemica (terapia con radionuclidi o terapia molecolare)</u> → carcinoma prostatico avanzato o tumore neuroendocrino gastroenteropancreatico (GEP-NET).</p>

Nell'approccio alla radioterapia è bene considerare il fatto che esiste un *limite di dose a vita* (limite alla quantità di radiazioni che un'area può ricevere in sicurezza nel corso della vita) e che le radiazioni possono anche influenzare le cellule sane vicine a quelle tumorali. Il terzo capitolo si concentrerà sull'indicare gli effetti collaterali principalmente riscontrati in seguito a radioterapia, riportando diversi studi riguardanti il ruolo di alcune piante medicinali nella gestione di tali effetti secondari.

1.2.4. IMMUNOTERAPIA

Per molto tempo considerata una terapia di secondaria importanza usata solo su pazienti per i quali non ci sono alternative, oggi l'immunoterapia è diventata un pilastro consolidato del trattamento del cancro, in grado di migliorare la prognosi di molti pazienti con neoplasie ematologiche e solide (Kruger et al., 2019).

Nella storia dell'oncologia, l'idea di utilizzare le difese immunitarie dell'organismo per contrastare la crescita e la diffusione del tumore non è una novità assoluta: le prime ipotesi sul ruolo del sistema immunitario risalgono agli inizi della ricerca sul cancro), anche se

l'efficacia del trattamento immunoterapico è stata riconosciuta solo recentemente, nel 2018, in seguito all'assegnazione del Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina a James P. Allison e a Tasuku Honjo, per la scoperta dei cosiddetti inibitori del «checkpoint» immunitario: la proteina citotossica associata ai linfociti T (CTLA-4), il primo, e la proteina di morte cellulare programmata 1 / ligando 1 della proteina di morte cellulare programmata (PD-1 / PD-L1), il secondo (AIRC, 2020; Kruger et al., 2019).

La prima evidenza del fatto che il sistema immunitario poteva effettivamente essere utilizzato come arma nella *lotta contro il cancro* risale a più di un secolo fa, con il chirurgo americano William Conley. Egli, dopo aver esaminato alcuni casi di regressione tumorale spontanea in pazienti con infezione streptococcica cutanea, condusse il suo studio su una paziente affetta da osteosarcoma, alla quale inoculò un estratto di *Streptococcus pyogenes* (batteri vivi).

L'obiettivo era quello di dimostrare l'azione antitumorale esercitata, secondo Conley, dai ceppi batterici vivi inoculati; oggi sappiamo che in realtà la regressione era dovuta all'attività del sistema immunitario dell'organismo, attivato dall'infezione cutanea, nel primo caso, e dall'inoculo di batteri vivi, nel secondo, portando a una risposta immune nei confronti delle cellule neoplastiche (regressione del tumore) (Aglietta, 2021).

Alla pubblicazione dei primi risultati ottenuti da Conley, nel 1891, seguirono tutta una serie di studi; studi che hanno portato all'immunoterapia, così come oggi la intendiamo.

Sistema immunitario e cancro

Le cellule tumorali differiscono dalle cellule sane per la loro composizione antigenica e per il loro comportamento biologico; in quanto caratterizzate da alterazioni morfologiche, funzionali ed antigeniche, vengono riconosciute come “estrane” dalle cellule del sistema immunitario, la cui azione può quindi essere sfruttata a scopo terapeutico, per prevenire o rallentare la crescita del cancro. Tali cellule, però, sembrano aver sviluppato strategie atte ad evadere i meccanismi effettori del sistema immunitario (*processo di immunoediting*) tramite svariati meccanismi:

- perdita o mascheramento degli antigeni tumorali;
- produzione di citochine ad effetto immunosoppressivo;
- attivazione di linfociti T ad azione regolatoria negativa;
- rifugio in “santuari” immunologici (encefalo).

L'equilibrio tra l'abilità del sistema immunitario di riconoscere ed eliminare le cellule andate incontro a trasformazione neoplastica e la loro capacità di sfuggire al tentativo di controllo è però precario: il risultato di questa interazione dinamica può portare a

eradicazione della neoplasia, ma anche alla generazione di uno stato di tolleranza immunologica (sviluppo e progressione del cancro) (Aglietta, 2021).

L'immunoterapia nasce proprio dalla necessità di potenziare il sistema immunitario del paziente oncologico, di “risvegliarlo”, per avere maggiori possibilità di successo nella dura e lunga *lotta contro il tumore*, e si basa su questo delicato equilibrio tra «freno» e «accelerazione» della risposta immunitaria.

La ricerca in questo ambito è in forte crescita. Sono molteplici gli studi che mostrano nuove strategie di trattamento immunologico, sempre più efficaci e tollerate dall'organismo, con importanti soluzioni provenienti anche dal mondo vegetale: recente è la dimostrazione dell'efficacia del composto antitumorale RCQ (resveratrolo, curcumina e quercetina) sull'immunosoppressione del microambiente tumorale per i topi portatori di tumore al seno (Li et al., 2023).

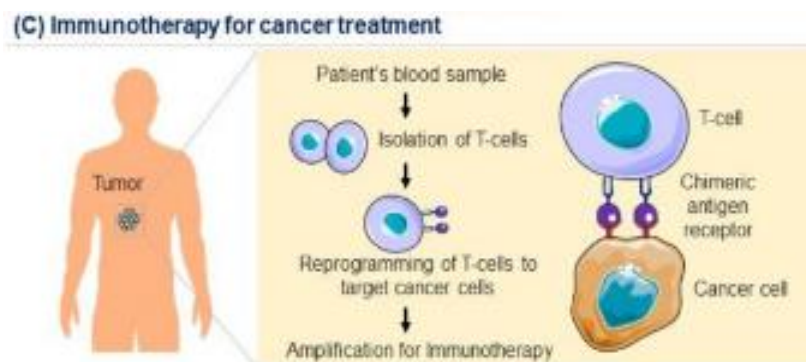


Fig.4: Schematic diagram showing i mmunotherapeutic regime involving reprogramming of T-cells to target cancer cells by a chimeric antigen receptor for their application in cancer immunotherapy (Genes and Deseases, 2023)

2. LA NATURA: UNA FONTE IMPORTANTE PRINCIPI ATTIVI

Quello delle piante, con le sue 400.000 specie botaniche, è un regno caratterizzato da una notevole eterogeneità, un mondo complesso di organismi viventi per certi versi ancora inesplorato. Ed è questa diversità a renderlo certamente una delle principali fonti di principi attivi utilizzati dai farmacologi per mettere a punto nuove terapie, più efficaci e più vantaggiose dal punto di vista del rapporto rischio-beneficio.

Le piante medicinali sono da sempre oggetto di grande interesse nel campo della ricerca, in quanto in grado di offrire, in termini di molecole, una varietà e complessità strutturale superiore a quelle ottenibili per sintesi, elaborata attraverso i numerosi *pathway* biosintetici. Sono un vero e proprio serbatoio, ricco di metaboliti bioattivi con potenziale azione terapeutica (Mazzanti et al., 2020).

Numerose sono le specie quindi sotto la lente di ingrandimento dei ricercatori, ma sono pochissime le molecole da esse isolate in grado di completare tutto l'iter previsto di sperimentazione preclinica e clinica (**Figura 5**), diventando farmaci da poter inserire nei vari protocolli di uso clinico.

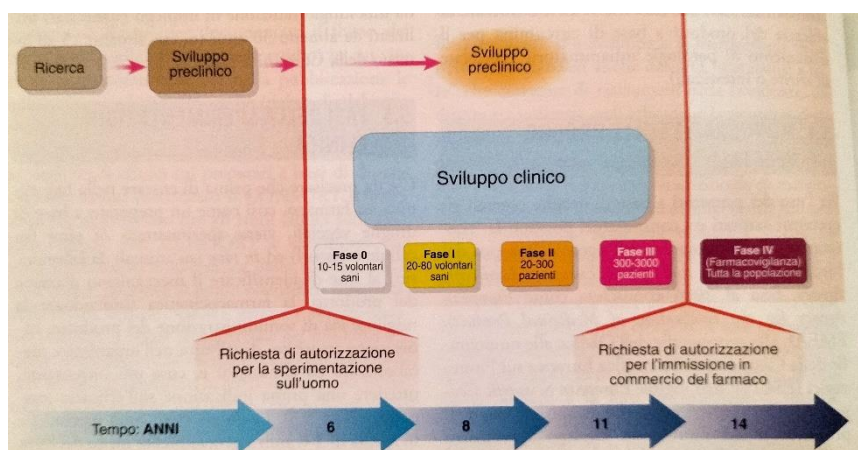


Fig. 5: Fasi dello sviluppo dei farmaci
(Mazzanti et al., 2020)

I metaboliti secondari estratti e isolati dalle piante spesso sono stati abbandonati nel corso della ricerca per scarsa attività biologica o per tossicità, o in altri casi hanno rappresentato un importante materiale di partenza per l'emisintesi farmacologica. Esempio significativo è la 10-deacetilbaccatina III.

In ogni caso si tratta di un processo di studio lungo e costoso, che ha portato negli ultimi decenni a risultati importanti.

Molti sono stati infatti gli sforzi compiuti per isolare un numero sempre maggiore di metaboliti secondari dalle piante, per caratterizzarli strutturalmente e studiarne le proprietà e il meccanismo d'azione.

Tali sforzi hanno permesso la scoperta di numerosi farmaci, tra i quali farmaci antitumorali. Si stima che tra il 1981 e il 2019 circa il 25% di tutti i farmaci antitumorali di nuova approvazione fosse correlato a derivato a/da prodotti naturali (Newman and Cragg 2020; Huang et al. 2018).

2.1. FARMACI ANTICANCRO DI ORIGINE VEGETALE

Fin dall'antichità, la natura ha rappresentato una fonte importante di molecole, alle quali poter attribuire proprietà salutistiche e/o terapeutiche, tant'è che i prodotti naturali hanno segnato la storia della scoperta di farmaci antitumorali e molte terapie oggi in uso in tale contesto provengono da fonti naturali, come irinotecan, vincristina, paclitaxel, etoposide (estratti da piante), actinomicina D e mitomicina C (estratti da batteri), bleomicina (origine marina) (AIRC).

L'impiego di rimedi medici contro i tumori di origine vegetale è conosciuto fin dall'antichità e, negli ultimi decenni, sono entrati a far parte di studi clinici o a fornire un punto di partenza per composti entrati in studi clinici come agenti antitumorali (Harvey et al., 2015).

Tutto questo ha portato all'utilizzo sempre maggiore della fitoterapia e prodotti fitoterapici come opzione terapeutica di iniziativa per la gestione del cancro.

Oggi nei centri ospedalieri oncologici la fitoterapia, intesa come quella branca della farmacoterapia che si occupa dell'impiego, a scopo curativo, delle piante medicinali e delle preparazioni che da esse si ricavano non è più un tabù (treccani.it).

Revisionando la più recente letteratura sulla fitoterapia in oncologia, si evince infatti che i medicinali di origine vegetale svolgono un ruolo fondamentale nella prevenzione e nel trattamento dei disturbi tumorali, tant'è vero che svariati medici e interi reparti hanno nei protocolli clinici il loro utilizzo.

Di grande esempio è l'Ospedale Careggi di Firenze, dove il Centro di ricerca e innovazione in Fitoterapia e Medicina integrata (CERFIT), diretto dal dottor Fabio Firenzuoli, collabora strettamente e quotidianamente con il reparto di oncologia.

2.1.1. *Catharanthus roseus* G. Don, *Taxus baccata* L., *Podophyllum peltatum* L., *Camptotheca acuminata* (DECNE)

I primi rimedi medici contro i tumori furono di natura semplice, derivanti dal mondo vegetale; ma sono stati gli enormi passi in avanti fatti nell'ambito della chimica, nel secolo XIX, a portare a una svolta definitiva. In tale contesto storico, un nome da menzionare è senza dubbio quello di Paul Erlich, universalmente considerato il padre della chemioterapia (Lopez, 2023).

2.1.1.1. Agenti antimicrotubuli: gli alcaloidi della Vinca e i taxani

Sono state la disponibilità di maggiori risorse per lo sviluppo di farmaci, l'impegno straordinario di un numero sempre più ampio di ricercatori, insieme a un più vivo interesse nella chemioterapia del cancro, che hanno portato alla scoperta di principi attivi importanti presenti nelle diverse specie botaniche. Tra questi gli alcaloidi della vinca e i taxani, che sono oggi farmaci antitumorali di origine vegetale, appartenenti al gruppo degli agenti antimicrotubuli (Lopez, 2023).

Si tratta di molecole che, per definizione vanno ad agire a livello dei microtubuli, stabilizzando una struttura disorganizzata in aree lontane dal centriolo o destabilizzando il fuso mitotico. Sono quindi molecole capaci di interferire con il ciclo cellulare e di portare la cellula alla morte.



Catharanthus roseus, G. Don – *Vinca rosea*

ORDINE	Gentianales
FAMIGLIA	Apocynaceae
GENERE	Catharanthus

Fig. 6: *Catharanthus roseus* L. (Step E, Bois D, Favourite flowers of gardenhouse)

Catharanthus roseus G. Don (*Vinca rosea* o pervinca del Madagascar) è una pianta erbacea o arbustiva, suffruticosa sempreverde, alta 40-80 cm. Originaria del Madagascar, è oggi molto nota e coltivata come pianta ornamentale nei giardini di tutto il mondo.

I fiori sono actinomorfi, con un lungo tubo iniziale e cinque lobi terminali; possono avere diverse colorazioni, a seconda della varietà considerata: da rosa, violetti o bianchi (var. *albus*), a bianchi con un'unghia rossa (var. *ocellatus*) (Nicoletti, 2007).

Le foglie, che ne rappresentano la droga, sono lucide, opposte, con margine intero; presentano una evidente nervatura pennata, sono mucronate e cortamente picciolate.

È una specie tossica, per animali e uomo, per questo le foglie vengono utilizzate esclusivamente come materia prima per l'estrazione e l'isolamento degli alcaloidi caratteristici.

Usi e proprietà

È molto conosciuta per essere stata a lungo utilizzata nella medicina popolare in diverse parti del mondo: dal Brasile, per curare emorragie e scorbuto, alle Indie Occidentali inglesi, Inghilterra e Sud Africa, come ipoglicemizzante orale e per la cura del diabete.

Fu proprio il suo impiego come ipoglicemizzante orale ad attrarre l'attenzione di due gruppi di ricerca.

Il primo, coordinato da Robert Noble (UWO, Canada), inseguito a studi condotti su ratti, portò a isolare, purificare e cristallizzare il principale principio attivo degli estratti di *Vinca* utilizzati: l'alcaloide vinblastina. Il secondo, costituito da Svoboda, Johnson, Neuss e Gorman (Eli Lilly, Indianapolis), arrivò, inseguito a studi su ratto con leucemia murina P1534, a isolare e caratterizzare un altro alcaloide, la vincristina (Lopez, 2023).

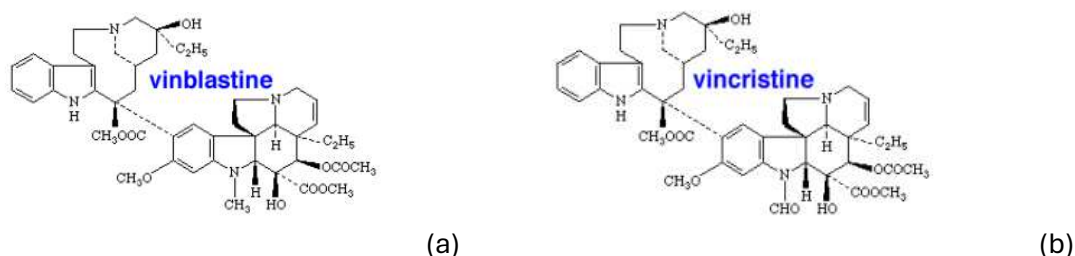


Fig. 7: Formula di struttura della vinblastina (a) e della vincristina (b).

Negli anni successivi furono estratti da *Catharantus roseus* G. Don complessivamente circa 30 alcaloidi, molti dei quali furono utilizzati come punto di partenza per l'emisintesi di analoghi semisintetici, più attivi e meno tossici: vinorelbina, per cancro a polmone e alla mammella (1996), vinflunina, per carcinoma uroteliale (1998).

Meccanismo d'azione

Gli alcaloidi purificati della vinca, sono farmaci ad azione ciclospecifica che bloccano la specie durante la fase mitotica; esplicano la loro azione antitumorale legandosi specificatamente alla β -tubulina e bloccando la sua capacità di polimerizzare con α -tubulina, spostando l'equilibrio tra assemblaggio e disassemblaggio dei microtubuli a favore del secondo. La mitosi si blocca e le cellule vanno incontro ad apoptosi.

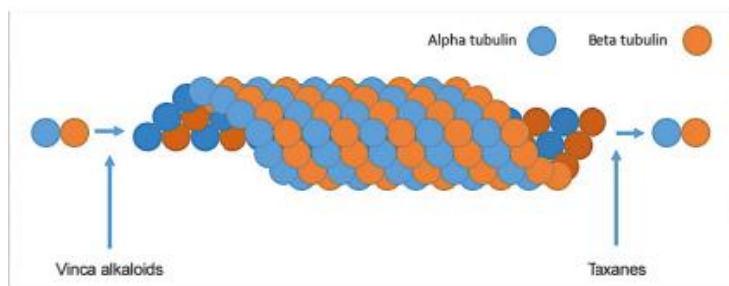


Fig. 8: Meccanismi citotossici d'azione degli alcaloidi di *C.roseus* G. Don e dei taxani di *T.baccata* L.

Per molti anni gli alcaloidi di *C. roseus* sono stati i soli agenti antimicrotubuli conosciuti e quindi usati nella chemioterapia del cancro; è solo alla fine del 1970, che sono iniziati gli studi su altre molecole di origine vegetale, che avevano come bersaglio la tubulina: i taxani, estratti da *Taxus brevifolia* (Nuttal) Pilger e *Taxus baccata* L.

La storia del primo alcaloide del tasso utilizzato in clinica, taxolo (paclitaxel), ha avuto non pochi ostacoli; si è trattato di un vero e proprio viaggio tra prodotti naturali, metaboliti secondari, precursori biosintetici e diverse specie botaniche, che ha portato alla fine al composto più importante (Gallego-Jara et al., 2020).

Nello specifico il taxolo, in quanto alcaloide diterpenico, è stato isolato per la prima volta nel 1971 dalla corteccia di *Taxus brevifolia* T (Nuttal) Pilger, specie appartenente al genere *Taxus* anche conosciuta come tasso americano.

Fu scoperto nell'ambito del programma di screening dell'NCI (National Cancer Institute, USA), inizialmente diretto dal Dr. Jonathan Hartwell (Lopez, 2023).

Iniziarono così diversi studi di fase preclinica e clinica, molti dei quali con risultati sorprendenti (contro carcinoma ovarico), e altri che facevano emergere invece i limiti legati all'uso clinico del paclitaxel.

Una delle principali problematiche riscontrate riguardava essenzialmente la carenza di materie prime e quindi il notevole impatto ambientale che comportava l'estrazione di taxolo dalla corteccia della specie (Mazzanti et al., 2020).

Basti solo pensare al fatto che solitamente il trattamento chemioterapico con paclitaxel prevede più cicli (sei/otto cicli di chemioterapia), ciascuno da 2 g di farmaco, e che per

ottenere 2 g di taxolo è necessaria la corteccia di almeno sei alberi da 100 anni di età (AIMAC).

È nel 1981 che Pierre Potier, (Istitut de chimie des substances naturelles, Francia) riuscì a isolare la 10-deacetilbaccatina III dagli aghi di *Taxus baccata*. Questo rappresentò un primo tentativo di salvaguardia dell'ecologia delle foreste delle zone nord-occidentali del pacifico (dove cresceva *T.brevifolia*) (Lopez, 2023).

La soluzione al problema è venuta, quindi, dall'isolamento del precursore 10-deacetilbaccatina III da *T.baccata* L., andando però in questo caso a utilizzare come materia prima una parte rinnovabile della pianta, le foglie., dove il metabolita secondario è contenuto in quantità dello 0,1% (contro 0,001% di taxolo nella corteccia).

Questo ha portato allo sviluppo di un analogo semisintetico del paclitaxel, il docetaxel (Sousa-Pimenta et al., 2023).



Taxus baccata L.

ORDINE	Taxales
FAMIGLIA	Taxaceae
GENERE	Taxus

Fig. 9: Ramulo di *T.baccata* L. con arilli maturi (Flora d'Abruzzo, 2018)

Taxus baccata L. è una pianta alta dai sei agli otto metri, a portamento arboreo o cespuglioso, con chioma espansa e ramificata. La scorza del tronco (tozzo e corto) è sfaldabile e di colore bruno rossiccio.

Le foglie sono aghiformi, lineari e acute, appiattite, non rigide e a simmetria dorsoventrale, con pagina superiore a pagina inferiore di diversa colorazione: verde scuro e lucide, sulla prima e verde più chiaro e con sfumature giallastre sulla seconda.

Si tratta di una specie longeva e dioica, con fiori unisessuati, organizzati in infiorescenze: quelle femminili poco appariscenti e di colore verdognolo, quelle maschili di colore giallo. (Nicoletti, 2007).

Nello specifico il fiore femminile è costituito da un solo ovulo; il tegumento dell'ovulo si sviluppa dopo impollinazione (6-9 mesi) dà origine a un frutto, definito arillocarpo e formato da una coppa carnosa (arillo), rossa a maturità, che avvolge per metà il seme (ActaPlantarum.org).

L'arillo rosso caratteristico costituisce la sola parte non velenosa del tasso europeo, comunemente noto anche come "L'albero della morte".

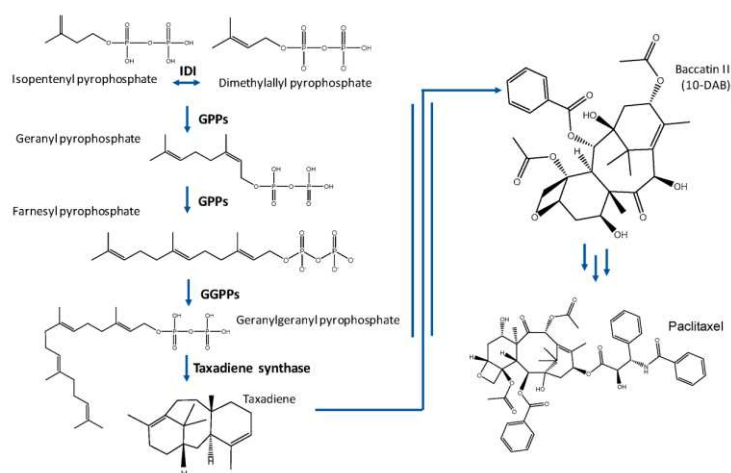


Fig. 10: Taxol biosintetic pathway (mdpi.com)

L'ostacolo successivo, legato alla molecola di taxolo e al suo uso in ambito clinico, riguardava la determinazione della sua complessa struttura chimica; aspetto risolto solo grazie a spettrometria di massa, cristallografia a raggi X e spettroscopia NMR.

Nonostante i numerosi ostacoli, il taxolo è attualmente uno dei principali farmaci chemioterapici usati, approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dall'European Medicines Agency (EMA) per il carcinoma dell'ovaio, della mammella, del polmone (Centorrino, 2022).

Meccanismo d'azione

I Tassani fanno parte come gli alcaloidi della *Vinca rosea* del gruppo degli agenti antimicrotubuli.

Essi agiscono come un agente antimitotico che promuove l'assemblaggio dei dimeri di tubulina, portando alla formazione e stabilizzazione dei microtubuli; tuttavia, successivamente inibiscono la loro depolimerizzazione, interrompendo la dinamica della formazione del fuso mitotico e, in ultima analisi, l'interfase del ciclo cellulare.

Le cellule esposte vengono bloccate nella fase G2/M del ciclo cellulare, andando infine incontro ad apoptosi (Bates and Eastman, 2017).

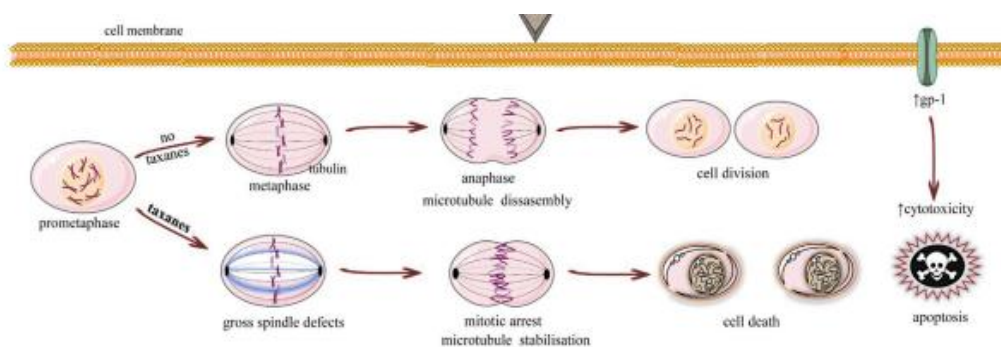


Fig. 11: Schema illustrativo del meccanismo d'azione dei taxani

2.1.1.2. Inibitori delle topoisomerasi: gli analoghi della camptotecina e i derivati della podofilottossina

L'attività antitumorale della camptotecina, quale alcaloide indolizinchinolinico pentaciclico, isolata dalla corteccia di *Camptotheca acuminata* (Decne), è nota sin dal 1966, grazie ai risultati ottenuti con suoi studi su modello animale condotti da Wall e Wani: quest'ultimi riuscirono infatti a isolare dall'estratto crudo di *C.acuminata* un alcaloide, rivelatosi attivo contro leucemia murina L1210. Si trattava appunto della camptotecina, isolata, cristallizzata e caratterizzata strutturalmente mediante cristallografia ai raggi X. Tuttavia, a causa dei notevoli effetti tossici (vomito, diarrea, mielodepressione) riscontrati durante gli studi clinici promossi dal NCI e degli scarsi risultati terapeutici, la sua applicazione come agente tumorale è stata latente per quasi 15 anni, fino a quando non è stata scoperta la sua modalità d'azione.

Si trattava di un meccanismo del tutto nuovo e particolare, consistente nell'inibizione della topoisomerasi I, con rotture del DNA e morte della cellula (Lopez, 2023).

Il riaccessso interesse per la camptotecina ha portato poi allo sviluppo di analoghi sintetici e semisintetici, con l'obiettivo di risolvere le principali problematiche inerenti all'uso clinico di questo principio attivo: migliorare la solubilità, ridurre la tossicità, mantenere l'attività antitumorale. Ricordiamo due derivati semisintetici idrosolubili, irinotecan e topotecan, entrambi approvati dalla Food and Drug Administration verso la metà del 1990 e oggi ampiamente utilizzati in oncologia.

Meccanismo d'azione

La camptotecina, così come i suoi derivati semisintetici, inibisce selettivamente l'enzima nucleare DNA TOPOISOMERASI I, enzima normalmente coinvolto nei processi di replicazione e trascrizione del DNA (Wright et al., 2015).



Camptotheca acuminata (Decne)

ORDINE	Cornales
FAMIGLIA	Cornaceae
GENERE	Camptotheca

Fig. 12: *C. acuminata* (Trees and Shrubs online)

***Camptotheca acuminata* (Decne)** è un albero alto dai 20 ai 25 m, originario del sud-est della Cina e del Tibet; il nome comune cinese della Camptoteca è Xi Shu (“Albero della felicità”), nome che sembra essere stato coniato nel 1770 dagli erboristi cinesi, in riferimento alla capacità della pianta di curare il cancro.

La corteccia è grigiasta e rappresenta la parte utilizzata della pianta per l'estrazione di camptotecina, alcaloide dotato di attività antileucemica ed antitumorale.

Le foglie sono decidue, coriacee, ovate, con nervatura penninervia; presentano pagina superiore e pagina inferiore diverse: la prima di colore verde scuro, la seconda di colore verde più chiaro. I fiori, molto piccoli e biancastri, presentano calice pentadentato e corolla a 5 petali. Il frutto è una samara di forma allungata (Senatore, 2012).

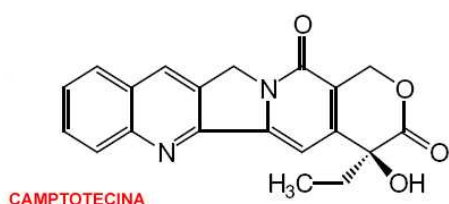


Fig. 13: Struttura chimica camptotecina (lookfordiagnosis.com)

Tra i principi attivi che hanno come bersaglio molecolare le topoisomerasi, trovano largo impiego in oncologia i derivati della podofillotossina, estratta dal *Podophyllum peltatum* L., pianta che ha da sempre trovato larga applicazione nella medicina popolare.

Già nel 1861 Bentley aveva riportato che il podofillo aveva attività citotossica, e il principale composto attivo degli estratti, la podofillotossina, fu caratterizzato strutturalmente nel 1951 (Lopez, 2023).

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, dagli studi emerse che la podofillotossina provocava un arresto della mitosi in metafase, andandosi a legare alla tubulina.

Tuttavia, a causa della tossicità clinica proibitiva, questo principio attivo venne inizialmente abbandonato e poi ripreso in considerazione solo nel 1954, anno in cui vennero identificati due derivati glicosidici (aglicone unito a molecole zuccherine): due metaboliti secondari indicati come epipodofillotossine, il teniposide (1955) e l'etoposide (1957), con un meccanismo diverso dalla podofillotossina.

Meccanismo d'azione

Le epipodofillotossine teniposide ed etoposide appartengono alla categoria di farmaci in grado di inibire l'enzima DNA TOPOISOMERASI II, portando a danni a livello DNA e successivamente inducendo apoptosi (Yakkala et al., 2023).



Podophyllum peltatum L.

ORDINE	Ranunculales
FAMIGLIA	Berberidaceae
GENERE	Podophyllum

Fig. 14: *Podophyllum peltatum* L. (erbeofficinali.org)

Podophyllum peltatum L., nota anche più semplicemente come Podofillo, è una pianta erbacea perenne, con rizoma orizzontale, dal quale si sviluppa un fusto alto fino a 30 cm circa.

Le foglie sono due basali, lungamente picciolate, e due apicali, brevemente picciolate. Sono opposte, a lamina grande palmatolobata, con 5-7 lobi profondi. Il fiore, di color bianco, è ermafrodita, pedunculato e situato tra le foglie apicali. Il frutto è una bacca giallo-rossiccia, acidula e contenente numerosi semi (Senatore, 2012).

Del Podofillo vengono utilizzate le parti ipogee, contenenti una resina caratteristica: la podofillina, che è in realtà una miscela di resine che si ottiene mediante precipitazione con soluzione diluita di acido cloridrico dall'estratto etanolic del rizoma e della radice. (Nicoletti, 2007).

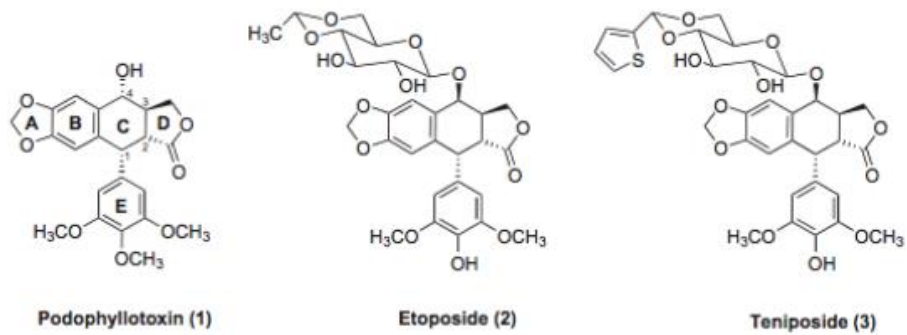


Fig. 15: Structure of podophyllotoxin (1) and its mimetic scaffolds; etoposide (2) teniposide (3) (Kandill et al., 2010)

3. GLI EFFETTI COLLATERALI DELLE TERAPIE ANTITUMORALI: IL RUOLO DELLA FITOTERAPIA

Oggi sono conosciute, studiate e utilizzate, diverse piante medicinali e i corrispondenti estratti di derivazione che, se ben formulati e adeguatamente preparati da medici esperti e da farmacisti preparatori, possono dare un contributo fondamentale per:

- coadiuvare le terapie;
- contrastare gli effetti collaterali dei farmaci e/o delle radioterapie;
- ritardare l'uso di farmaci il cui utilizzo a lungo termine può dare importanti criticità (Ferrigno, 2018).

È sul secondo punto che si basa questo terzo capitolo del seguente elaborato, quindi sull'azione di piante medicinali in grado di aumentare il benessere del malato.

Il Dottor Fabio Firenzuoli, nel suo libro *Le erbe anticancro*, le definisce “erbe amiche del paziente oncologico”; termine usato per indicare tutte quelle piante medicinali, utilizzate in ambito fitoterapico, in grado di risolvere o comunque attenuare i sintomi che più comunemente sono associati alle terapie antitumorali, che seppur necessarie possono portare a numerose conseguenze spiacevoli.

Le “erbe amiche”, quindi, possono essere d'aiuto al paziente oncologico, migliorando la qualità della vita dello stesso: la tonicità fisica, il ripristino dell'energia vitale, la riduzione dello stress e il sentirsi bene, sono solo alcuni degli obiettivi. Del resto, gli effetti tossici delle terapie convenzionali sono numerosi e molto diversi tra loro (Firenzuoli et al., 2018).

La **Figura 16** riporta i più comuni effetti collaterali collegati alle diverse terapie mediche: alle tre principali, presentate nel primo capitolo di questo elaborato (chemioterapia, radioterapia, immunoterapia), ne viene aggiunta una quarta (ormonoterapia), che è indicata per il trattamento di tumori la cui crescita è stimolata da ormoni (estrogeni o androgeni) e si basa sulla somministrazione di farmaci ormonali (antiestrogeni, inibitori, dell'aromatasi, antiandrogeni, ecc.) in grado di bloccare la produzione di questi ormoni. Queste quattro terapie mediche presentano un obiettivo comune raggiunto con modalità diverse: arrestare la malattia tumorale e bloccare la riproduzione cellulare. Per arrivare a tale risultato, ogni paziente ha il suo protocollo medico che determina, per il tipo di tumore, quale trattamento è opportuno applicare (Glowinski, 2016).

Diventa quindi necessario specificare il fatto che non tutti i pazienti sottoposti a chemioterapia, radioterapia o a un'altra terapia antitumorale, da sole o in associazione, presentano tutti gli effetti collaterali indicati, e soprattutto non lo fanno nella stessa maniera (diversa gravità delle conseguenze).

Sono molte le variabili da tenere in considerazione (farmaci utilizzati, caratteristiche del paziente, ecc.) e sono altrettante le conseguenze negative delle terapie antitumorali, più o meno gravi, che possono essere distinte in base al periodo di insorgenza (**Tabella 4**).

Inoltre, di questi alcune sono permanenti, altri invece interessano il paziente solo durante la cura, o si risolvono dopo mesi o anni dalla somministrazione della terapia.

Tabella 4: Classificazione degli effetti tossici in funzione del periodo di insorgenza

IMMEDIATI	Allergie, Nausea, Vomito, Flebiti
PRECOCI	Leucopenia, Piastrinopenia, Perdita di capelli, Stomatite, Diarrea
RITARDATI	Anemia, Azoospermia, Epatotossicità, Danni polmonari, Alterazioni della pelle
TARDIVI	Sterilità, Neoplasie secondarie

CHEMIOTERAPIA	RADIOTERAPIA	ORMONOTERAPIA	IMMUNOTERAPIA
Perdita dei capelli		Assottigliamento e sfoltimento dei capelli	
Nausea, vomito, diarrea	Raramente nausea e vomito	Nausea, vomito, diarrea	Nausea, vomito
Cardiotossicità	Cardiotossicità	Vampate, perdite vaginali	Palpitazioni
Neuropatia periferica	Neuropatia periferica	Crampi alle gambe	Formicolio agli arti
Mialgie, dolori articolari	Dolori articolari nella zona irradiata spalla e plesso brachiale	Osteopenia, dolori muscolari e articolari	Tensione muscolare, dolore e tremori
Gonfiore mani e piedi	Linfedema, edema	Ritenzione dei liquidi	Edema, ritenzione dei liquidi
Pressione bassa	Sbalzi di pressione	Mal di testa	Pressione alta o bassa
Allergie, orticaria	Reazione cutanea, prurito	Problemi cutanei	Eruzione cutanea
Piaghe in bocca	Piaghe loco regionale	Problemi della concentrazione	
Rossore, calore, febbre	Rossore, calore, nella zona irradiata	Infiammazione vaginale	Brividi, febbre

Colorito delle unghie	Oscuramento della pelle	Problemi alla vista	
Problemi respiratori	Tossicità polmonare	Fiato corto	affanno
Anemia	Anemia	Aumento di peso	Aumento momentaneo del peso corporeo
Stress, sbalzi d'umore	Stress	Sbalzi d'umore	Ansia, stress
Necrosi dei tessuti (2)	Necrosi dei tessuti, trombosi della vena ascellare	Flebite e trombosi delle vene periferiche	
Insomnia	Insomnia	Disturbi del sonno	
Affaticamento, stanchezza	Affaticamento, stanchezza	Affaticamento, stanchezza	Stanchezza
Diminuzione del desiderio sessuale		Diminuzione del desiderio sessuale	

Fig. 16: Gli effetti collaterali più frequenti per tipo di terapia medicali (S. Glowinski, forumsalute, 2016)

3.1. LE PIANTE MEDICINALI E GLI EFFETTI COLLATERALI DELLA CHEMIOTERAPIA

I sintomi correlati alla chemioterapia sono molteplici, alcuni dei quali soggettivi. In ogni caso, che si tratti di stanchezza, nausea e vomito, piuttosto che problemi a livello cardiaco o neuropatie periferiche, possono avere ripercussioni sulla qualità di vita della persona, con grande impatto sul benessere fisico e psicologico del paziente sottoposto alla terapia.



Fig. 17: Effetti collaterali della chemioterapia
(privato.policlinicogemelli.it)

Essi, quindi, non devono essere sottovalutati né dal paziente né dal medico. Anche quella del medico, infatti, è una figura determinante; tuttavia, sebbene i medici abbiano storicamente considerato i sintomi della tossicità da chemioterapia come parte della valutazione clinica, gli studi fanno emergere che essi ne sottovalutano la gravità.

A tal proposito, nel Day Hospital dell'Unità Operativa Complessa di Oncologia medica (Ospedale Annunziata, Cosenza) è stato condotto uno studio, con l'obiettivo di confrontare la percezione dei pazienti e quella dei medici sugli effetti collaterali della chemioterapia.

Età media/mediana/(range)	56,1/57,5/(32-79)
Sesso (M/F)	11/40
Sede tumore	
• mammella	21
• colon-retto	17
• polmone	1
• stomaco	2
• vescica	1
• testicolo	2
• pancreas/vie biliari	2
• ovaio/utero	3
• sarcoma	1
Terapia	
• taxolo	15
• folfox/folfiri	8
• folfox/folfiri + biologico (bevacizumab o cetuximab)	5
• platino/carbo + altri	8
• EC	3
• altro	11

Fig.18: Caratteristiche dei pazienti.
DOI:10.19156/abtjn.2017.0020

Sono stati presi in considerazione 50 pazienti con diverse tipologie di cancro e sottoposti a un analogo trattamento (Figura 18). A quest'ultimi è stato quindi consegnato un questionario, opportunamente stilato (*Patient Reports on the Side Effects of Chemotherapy*), comprendente domande chiuse riguardanti la tossicità soggettiva e le ripercussioni degli effetti collaterali da chemioterapia sull'attività lavorativa, sulle attività di svago/hobby e sulle attività sociali del paziente.

Le informazioni relative agli effetti collaterali segnalati dal medico sono state rilevate analizzando il report della visita medica nella cartella clinica del paziente e sono state registrate nella *Scheda Rilevazione Effetti Collaterali da Report Medico*.

I risultati ottenuti (**Figura 19**), messi a confronto, hanno permesso di rilevare eventuali discordanze: sintomi come stanchezza, dolore, nausea, vomito, secchezza della pelle, problemi di sonno, di memoria e di concentrazione sono spesso sottostimati dal medico (V. Liguori, M. D. Iuvaro, 2017).

Sintomi	Intensità dei sintomi rilevati							
	Niente		Poco		Molto		Moltissimo	
	Pz	Med	Pz	Med	Pz	Med	Pz	Med
Stanchezza	2	26	16	10	28	10	4	3
Dolore	20	40	22	3	6	5	2	2
Febbre	45	46	5	4	0	0	0	0
Nausea	20	38	17	5	10	4	3	3
Vomito	36	42	13	7	0	0	1	1
Stitichezza	22	40	14	10	11	8	3	2
Diarrea	40	47	6	0	4	3	0	0
Problemi ad alimentarsi	28	43	13	0	7	5	2	2
Ulcere alla bocca	35	47	11	1	4	2	0	0
Difficoltà a digerire	31	48	17	2	2	0	0	0
Secchezza della pelle/prurito	28	41	9	0	11	8	2	1
Naso chiuso o senso di secchezza	33	48	7	0	10	2	0	0
Formicolio a mani e/o piedi	25	34	16	7	8	8	1	1
Senso di gonfiore	35	50	8	0	7	0	0	0
Problemi sessuali	43	48	3	0	2	0	2	2
Problemi di sonno	24	34	8	0	17	15	1	1
Problemi di memoria/concentrazione	24	50	19	0	7	0	0	0
A causa degli effetti collaterali della chemioterapia, ha avuto difficoltà a svolgere il suo lavoro?	18		10		16		6	
Gli effetti collaterali le hanno causato limitazioni nel praticare i suoi passatempi, hobby o altre attività di svago?	19		10		19		2	
Gli effetti collaterali hanno interferito con le sue attività sociali?	24		12		10		4	

Fig.19:
Confronto tra la rilevazione degli effetti collaterali tra paziente (Pz) e medico (Med), DOI:10.19156/abtpr.2017.002
[0](#)

1.1.1. DANNI EPATICI

Il fegato è un organo indispensabile per l'organismo e sede di numerosi processi fisiologici. Sono molteplici le sue funzioni (**Figura 29**): dal metabolismo e immagazzinamento dei nutrienti alla detossificazione del sangue, dalla sintesi delle proteine alla produzione della bile, e molte altre, tra le quali ricordiamo il metabolismo degli xenobiotici (farmaci e sostanze tossiche). È un organo vitale insostituibile e come tale va preservato al massimo (Firenzuoli et al., 2018).

Essendo la sede dei principali processi metabolici, rappresenta anche il bersaglio di molte sostanze potenzialmente tossiche, di origine alimentare o ambientale, naturali o di sintesi. Non è raro sentire parlare di epatotossicità da farmaci, soprattutto in associazione a un trattamento medico come la chemioterapia (Firenzuoli et al., 2018).

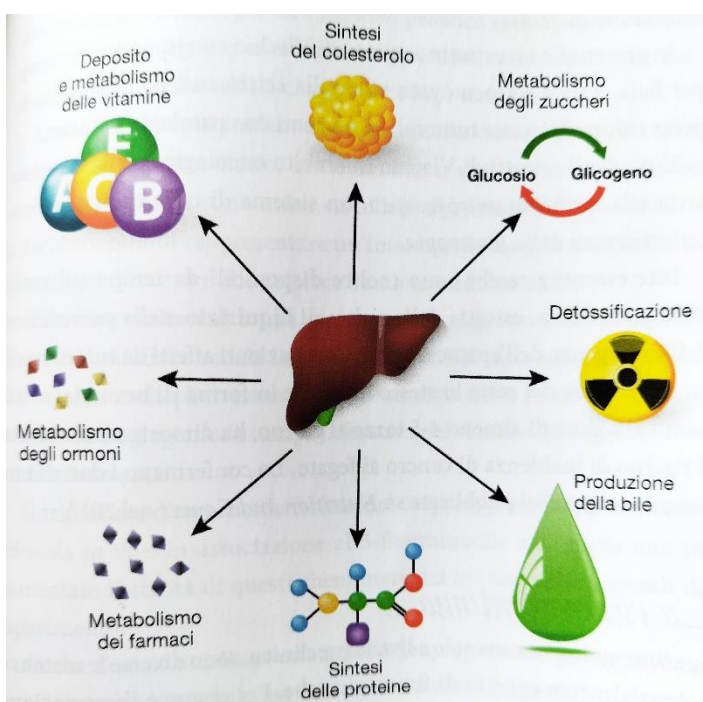


Fig. 30: Funzioni del fegato, Firenzuoli et al., *Le erbe anticancro*, EDIZIONI LSWE, Milano, 2018.

Riveste un ruolo così importante che, nel nostro organismo, è l'unico organo in grado di rigenerarsi (ogni metà del fegato può riprodursi in un fegato completo) (previdir.it).

Tuttavia, nonostante l'enorme pregio del fegato di funzionare fin da ultimo anche se infiammato o devastato da farmaci, da una grave steatosi alcolica o da qualsiasi altra malattia epatica, può essere utile talvolta ricorrere a piante epatoprotettrici tra cui spicca il ruolo del cardo mariano (*Silybum marianum* L.) e dei principi attivi in esso presenti.

1.1.1.1. *Silybum marianum* L.: descrizione botanica, composizione chimica, meccanismo d'azione, farmacologia clinica in oncologia



ORDINE	Asterales
FAMIGLIA	Asteraceae
GENERE	Silybum

Fig.31: *Silybum marianum* L., J.DiTomaso, Callpc.it

Silybum marianum L., noto anche con i nomi di cardo mariano, cardo santo o *milk thistle* è una specie botanica appartenente alla famiglia delle Asteraceae, originaria del continente euro-asiatico, ma diffusa anche in Nord Africa e Australia meridionale (Mazzanti et al., 2020).

Pianta erbacea annuale o biennale, il cardo mariano presenta foglie basali di colore verde lucido con le caratteristiche venature bianche, grandi, alterne e con margini dentati. I fiori, piccoli, tubolari e di colore rosso-porpora, sono riuniti in un'ampia infiorescenza a capolino, presentante un involucre spinoso con brattee esterne. Il frutto, un achenio lucente o opaco, glabro e compresso, racchiude l'embrione e due cotiledoni appiattiti, contenenti granuli di aleurone (Mazzanti et al., 2020).

La droga è il frutto, privato del pappo, caratterizzata da una eterogeneità di metaboliti secondari:

- una miscela di flavolignani (65%-80%) nota come silimarina, presenti in miscele di diastereoisomeri A e B: silibina A e B, isosilibina A e B, silicristina A e B, silidianina A e B;
- acidi grassi (20%-35%);
- acidi resinici amari;
- tannini;
- flavonoidi, tra cui quercetina, taxifolina, diidrocampferolo, apigenina, naringenina, crisoeriololo, eriodictiolo.

L'effetto epatoprotettore di *Silybum marianum* L. è da ricondurre al contenuto in silimarina, che secondo la monografia *Milk-thistle fruit* della Farmacopea Europea (VIII ed.) deve essere:

- non inferiore all'1,5% nei frutti maturi (espresso come silibina);
- compreso tra 30-65% nell'estratto secco (espresso come silibina).

Il cardo mariano è disponibile in commercio in diverse specialità medicinali e integratori alimentari, in diverse forme farmaceutiche standardizzate in silimarina ma con diversa biodisponibilità (Mazzanti et al., 2020).

Meccanismo d'azione

Diversi sono i meccanismi che concorrono all'attività farmacologica della silimarina nella epatoprotezione:

- azione *radical scavenger* (diretta) e antiossidante (modulazione delle difese antiossidanti enzimatiche, come superossidodismutasi, catalasi, glutatione reduttasi, e inibizione della perossidazione lipidica);
- effetti antiinfiammatori;

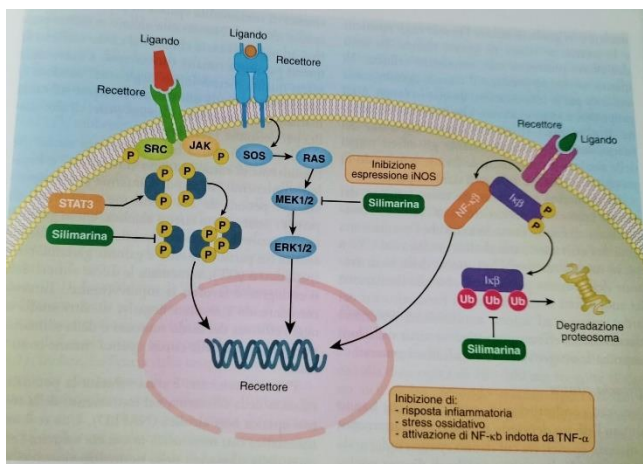


Fig. 32: Attività antiinfiammatoria della silimarina (Mazzanti et al. 2020)

- effetti immunomodulatori;
- effetti antifibrotici;
- effetti citoprotettivi;
- effetti rigenerativi (rigenerazione del tessuto epatico).

Le proprietà epatoprotettive e antiinfiammatorie della silimarina sono state oggetto principale di uno studio pubblicato il 4 settembre 2024.

Si tratta di uno studio clinico randomizzato, a gruppi paralleli, controllato con placebo; l'obiettivo è stato quello di indagare l'effetto preventivo della silimarina sul danno epatorenale causato dalla chemioterapia in pazienti oncologici (con carcinoma mammario) (Erfanian et al., 2024).

Tenendo in considerazione i criteri di ammissibilità (di inclusione e di esclusione), sono stati reclutati pazienti di sesso femminile con determinate caratteristiche:

- età compresa tra 30 e 60 anni,
- capacità di assumere farmaci per via orale,
- diagnosi definitiva di cancro al seno con indicazione alla chemioterapia (non ancora iniziata),
- test di funzionalità epatica prima dell'intervento,
- non gravide e non in allattamento,
- assenza di metastasi epatiche (tranne lo stadio 4) e malattia epatica (Erfanian et al., 2024).

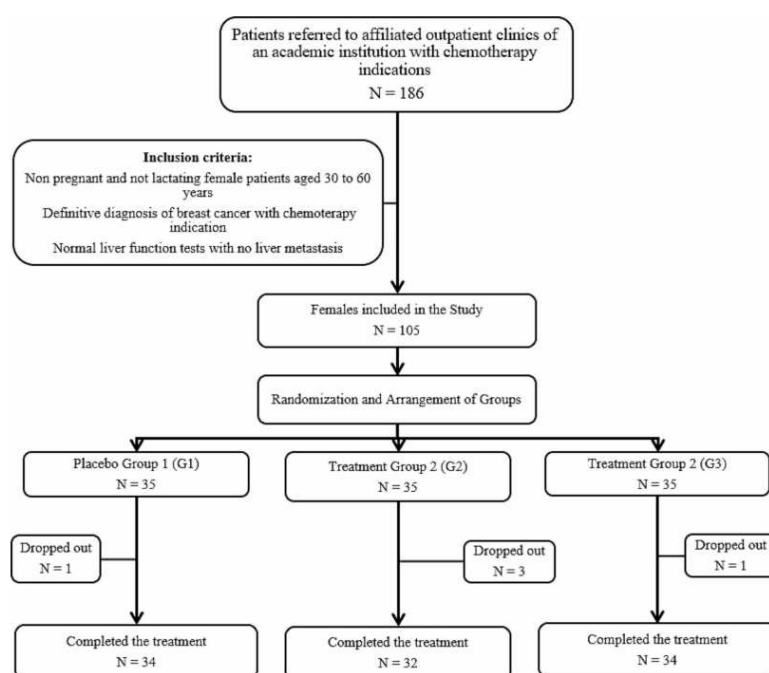


Fig. 33: Disegno dello studio e diagramma di flusso (Erfanian et al., 2024)

Dopo aver determinato la dimensione del campione in ciascun gruppo e dopo aver eseguito le opportune analisi di controllo delle pazienti con carcinoma mammario (criteri di ammissione), sono state raccolte in una lista di controllo le informazioni demografiche (età) e le informazioni cliniche di base (alanina aminotransferasi – ALT, aspartato aminotransferasi - AST, fosfatasi alcalina - ALP, bilirubina, azoto ureico nel sangue - BUN e creatinina - Cr) (Erfanian et al., 2024).

Gli individui aderenti allo studio (105 totali) sono stati quindi assegnati in modo casuale a un gruppo placebo e a due gruppi di intervento, e ad ogni gruppo sono state somministrate due compresse al giorno per 60 giorni (120 compresse totali).

GRUPPO CONTROLLO (G ₁) = 35 pazienti Età minima = 28 anni Età massima = 60 anni	Ha ricevuto due compresse di placebo al giorno, prima della chemioterapia e anche in contemporanea al primo ciclo di chemioterapia
GRUPPO TRATTAMENTO 1 (G ₂) = 35 pazienti Età minima = 33 anni Età massima = 60 anni	Ha ricevuto due compresse contenenti 140 mg di silimarina al giorno, in concomitanza con l'inizio del primo ciclo di chemioterapia
GRUPPO TRATTAMENTO 2 (G ₃) = 35 pazienti Età minima = 28 anni Età massima = 60 anni	Ha ricevuto due compresse contenenti 140 mg di silimarina al giorno, nella settimana precedente all'inizio della prima chemioterapia

Sono 100 i pazienti di sesso femminile con carcinoma mammario che hanno concluso lo studio:

- due individui sono morti a causa di un attacco cardiaco (Gruppo G₂) e di un'embolia polmonare (Gruppo G₃);
- tre individui hanno abbandonato a causa della raccomandazione dei loro parenti di non usare farmaci a base di erbe (Gruppo G₁), a causa di una grave nausea e vomito (Gruppo G₂) e dopo aver letto il foglietto illustrativo e aver appreso gli effetti collaterali del farmaco (Gruppo G₂).

Nella **Figura 34** sono riportati i risultati ottenuti in termini di variazione del livello degli enzimi epatici (indice di danno a livello del fegato), parametri che sono stati valutati in tre momenti temporali durante lo studio (prima di iniziare lo studio, a 3 settimane e a 6 settimane) (Erfanian et al., 2024).

Si può osservare che:

- la variazione media di AST nel periodo di studio è stata significativa nel gruppo G₃ ($P = 0,01$) e marginalmente significativa nel gruppo G₂ ($P = 0,059$);
- la variazione media di ALT nel periodo di studio è stata significativa nel gruppo G₂ ($P = 0,007$) e nel gruppo G₃ ($P = 0,039$);
- il periodo medio di ALP ha mostrato un cambiamento significativo rispetto al placebo nel gruppo G₂ e il gruppo G₃;
- il periodo medio di bilirubina ha indicato un cambiamento significativo rispetto allo studio nel gruppo G₃;

Enzimi epatici	Gruppi di intervento	Ore			P _{Ore}	P _{Gruppo}	P _{Gruppo T*}	Dimensione dell'effetto**	Potenza osservata**
		1 (0 ^a settimana)	2 (3 ^a settimana)	3 (6 ^a settimana)					
AST (U/l)	G1	19.32 ± 4.30	20.71 ± 5.97	19.5 ± 9.45	0.143	0.216	0.414	0.03	0.32
	G2	20.72 ± 5.39	24.63 ± 12.53	22,5 ± 9,85	0.059				
	G3	20.88 ± 5.74	24.53 ± 12.61	21.94 ± 9.57	0.01				
	p*	0.390	0.241	0.402					
ALT (U/l)	G1	18,89 ± 3,46	21.56 ± 9.63	20.68 ± 6.63	0.277	0.599	0.063	0.01	0.13
	G2	17.87 ± 3.37 ^A	27.16 ± 15.47 ^B	20,97 ± 7,88	0.007				
	G3	18.79 ± 3.41	21.03 ± 12.88	20.88 ± 7.91	0.039				
	p*	0.590	0.212	0.987					
ALP (U/l)	G1	172,5 ± 35,77	172,65 ± 30,84	166,53 ± 20,23	0.324	0.001	< 0,001	0.13	0.94
	G2	193.62 ± 42.80 ^A	189.06 ± 37.31 ^A	206,47 ± 35,65	0.001				
	G3	187.76 ± 37.20 ^A	185.47 ± 35.57 ^A	217,85 ± 38,69	< 0,001				
	p*	0.14	0.188	< 0,001					
Bilirubina (U/l)	G1	0,72 ± 0,17	0,72 ± 0,16	0,70 ± 0,17	0.57	0.314	0.046	0.02	0.25
	G2	0,75 ± 0,17	0,78 ± 0,13	0,77 ± 0,16	0.55				
	G3	0,71 ± 0,18 ^A	0,71 ± 0,18 ^A	0,77 ± 0,14	0.042				
	p*	0.752	0.186	0.116					

Fig. 34: Confronto degli enzimi epatici tra diversi gruppi di riceventi di silimarina e placebo in vari momenti (Erfanian et al. 2024)

Questi risultati dimostrano che gli effetti epatoprotettivi della silimarina sui pazienti con carcinoma mammario sono notevoli in alcuni parametri, come l'ALP e la bilirubina ($P < 0,05$); tuttavia il trattamento non ha avuto alcun impatto significativo sulla funzione renale nei livelli di azoto ureico nel sangue e creatinina ($P > 0,05$) (**Figura 35**).

Parametri nefrologici	Gruppi di intervento	Ore			P _{Ore}	P _{Gruppo}	P _{Gruppo T*}	Dimensione dell'effetto**	Potenza osservata**
		1 (0 ^a settimana)	2 (3 ^a settimana)	3 (6 ^a settimana)					
PANINO	G1	13.80 ± 2.78	13.32 ± 2.58	13.53 ± 2.03	0.131	0.484	0.677	0.015	0.17
	G2	14.28 ± 2.59	14.06 ± 2.12	14,12 ± 1,88	0.722				
	G3	14.09 ± 2.66	13.79 ± 2.09	14.09 ± 1.96	0.248				
	p*	0.579	0.412	0.381					
Cr	G1	0,86 ± 0,21	0,87 ± 0,18	0,86 ± 0,17	0.762	0.340	0.081	0.02	0.24
	G2	0,82 ± 0,22	0,87 ± 0,19	0,86 ± 0,17	0.217				
	G3	0,82 ± 0,20	0,80 ± 0,18	0,80 ± 0,17	0.396				
	p*	0.529	0.145	0.264					

Fig. 35: Confronto dei parametri nefrologici tra diversi gruppi di destinatari di silimarina e placebo in vari momenti (Erfanian et al., 2024)

I dati ottenuti suggeriscono quindi una effettiva azione protettiva della silimarina a livello epatico e renale in pazienti con carcinoma mammario, oltre alla capacità di migliorare la tolleranza dei pazienti alla chemioterapia. Secondo lo studio la silimarina si è rivelata non solo efficace, ma anche sicura per il paziente oncologico (il farmaco è stato ben tollerato, con effetti collaterali minimi riportati) (Erfanian et al., 2024).

Nei due studi proposti di seguito, uno pubblicato nel 2016 e uno nel 2024, i pazienti oggetto di studio sono bambini affetti da leucemia e sottoposti a cicli chemioterapici.

Le leucemie sono i tumori maligni infantili più comuni e i bambini con leucemia linfoblastica acuta (LLA) sono principalmente trattati con protocolli chemioterapici basati sul metotressato. Quest'ultimo è il farmaco antitumorale più utilizzato nel trattamento della LLA, anche se il suo utilizzo è limitato dalla sua tossicità (gravi effetti collaterali a livello epatico e renale) (Hagag et al., 2016).

Nello studio randomizzato di Hagag et al., sono stati inclusi 80 bambini con età compresa tra i 4 e i 12 anni, affetti da leucemia linfoblastica acuta in trattamento con metotressato e leucovorina sale di calcio. L'obiettivo è stato quello di indagare l'efficacia del cardo mariano nel ridurre l'epatotossicità indotta da chemioterapici (Hagag et al., 2016).

<p>GRUPPO 1 (TRATTAMENTO) = 40 bambini</p>	<p>Sono stati somministrati 420 mg/die di silimarina sottoforma del farmaco Legalon® (compresse da 140 mg di silimarina ognuna da somministrare 30 minuti prima di ogni pasto, 3 volte al giorno), o in sciroppo, per una settimana dopo ogni dose di metotressato.</p>
<p>GRUPPO 2 (CONTROLLO) = 40 bambini</p>	<p>È stato somministrato un placebo per una settimana dopo ogni dose di metotressato.</p>

I risultati dello studio hanno dimostrato la silimarina portava a un miglioramento della funzionalità epatica e renale nei bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta (Hagag et al., 2016).

Analogamente, lo studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto da Eghbali et al. tra il 2020 e il 2022 ha preso in considerazione un totale di 121 pazienti di età superiore a 5 anni con LLA in fase di mantenimento. Il metotressato e la 6-mercaptopurina sono i farmaci chemioterapici più utilizzati nel mantenimento della LLA; essi sono però entrambi associati a gravi danni a livello epatico, rendendo quindi necessario l'utilizzo

concomitante di un farmaco epatoprotettivo per attuare le dosi ottimali di chemioterapia senza la necessità di ridurre le dosi raccomandate.

GRUPPO 1 (TRATTAMENTO) = 61 pazienti	Sono stati somministrati 70 mg di silimarina (capsule orali da prendere due volte al giorno, o sciroppo da prendere tre volte al giorno) per un periodo di 6 mesi; ogni mese sono stati valutati i livelli di enzimi epatici indice di danno a livello del fegato.
GRUPPO 2 (CONTROLLO) = 60 pazienti	È stato somministrato un placebo per un periodo di sei mesi; ogni mese sono stati valutati i livelli di enzimi epatici indice di danno a livello del fegato.

Il confronto dei cambiamenti prima e dopo il trattamento nei due gruppi ha mostrato che la somministrazione di silimarina orale ha comportato una leggera diminuzione significativa dei livelli di ALT, AST, GTT e bilirubina ($p < 0,05$), ma non ha avuto alcun effetto su ALP, albumina e colesterolo ($p > 0,05$) (Eghbali et al., 2024).

In conclusione, dagli studi clinici riportati è emerso che la silimarina riduce la tossicità epatica indotta da diversi farmaci chemioterapici, dimostrando di avere forti proprietà antiossidanti, stabilizzanti di membrana e antinfiammatorie, nonché proprietà riparatrici e proliferative (Eghbali et al., 2024).

1.1.2 NAUSEA E VOMITO

Nausea e vomito sono sintomi comuni e debilitanti, spesso correlati tra loro, conseguenti all'attivazione di diverse strutture di controllo, tra cui il sistema vestibolare, il tratto gastrointestinale, la *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) ed il centro del vomito nel midollo allungato. Sono riflessi vitali propri dell'organismo, dei veri e propri meccanismi fisiologici di difesa (Mazzanti et al., 2020)

La nausea e l'intensa salivazione spesso precedono il vomito, inteso come l'emissione forzata e sgradevole della bocca del contenuto gastrico per contrazione violenta del diaframma e dei muscoli addominali, che se non controllato può portare a seri problemi di salute: squilibri elettrolitici, malnutrizione e disidratazione, con conseguenze negative sulla qualità della vita. Si tratta quindi di sintomi non gravi in quanto tali, ma per le possibili conseguenze sul paziente (Mazzanti et al., 2020).

I principali meccanismi coinvolti sono schematizzati nella **Figura 36**, e sembrano includere stimoli centrali e periferici.

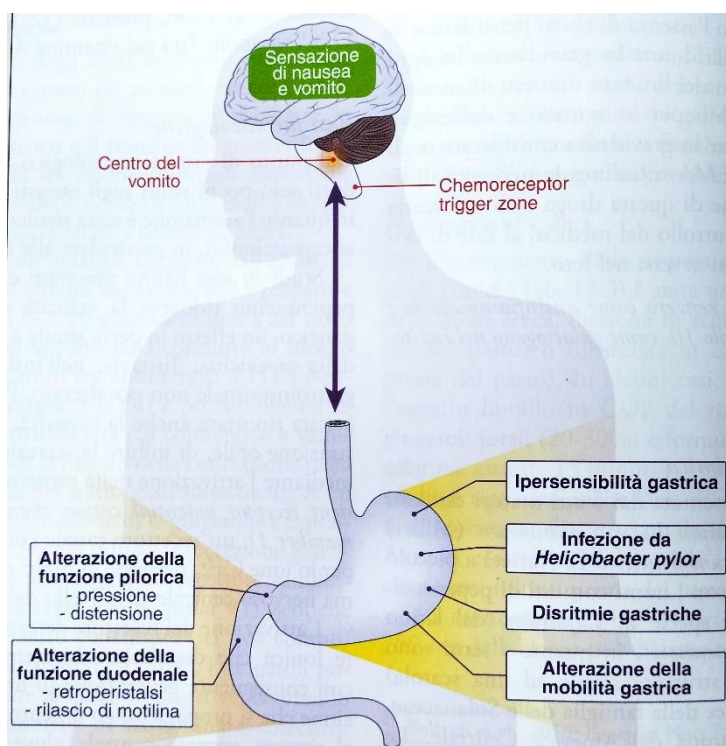


Fig.36: Possibili fattori eziologici della nausea e del vomito, Mazzanti et al., *Farmacognosia e Fitoterapia*, PICCIN, 2020.

Tra le diverse e molteplici cause di nausea e vomito troviamo stati fisiopatologici come gravidanza, cinetosi, trattamenti farmacologici e convalescenza post-operatoria. Anche la chemioterapia è inclusa in questa lista.

Nell'ambito del trattamento oncologico con chemioterapia, la nausea dovuta a ciclofosfamide e cisplatino (chemioterapici) può arrivare a un'incidenza del 90% e viene raccomandata una specifica azione di tipo preventivo. Farmaci come i taxani, la gemcitabina e la vinorelbina (incidenza 10%) sono invece dotati di più bassa incidenza di emesi (Firenzuoli et al., 2018).

Inoltre, la nausea può verificarsi in momenti diversi durante il trattamento, in base ai quali si distinguono:

- Nausea anticipatoria: prima della chemioterapia;
- Nausea acuta: si manifesta entro 24 ore dall'inizio del trattamento;
- Nausea ritardata (tardiva): si manifesta da uno a sette giorni dopo il trattamento.

La nausea ritardata può essere più difficile da individuare e è proprio nei bambini che può dare le conseguenze più gravi. Importante risulta quindi comunicare tempestivamente il problema al medico, in modo da identificare strategie per gestirli (cancer.gov).

Sono molti i rimedi antiemetici oggi conosciuti e utilizzati da un numero sempre più crescente di pazienti; tra questi troviamo le piante medicinali racchiuse sotto la denominazione di piante antinausea e/o antiemetiche, dal finocchio (*Foeniculum vulgare* Miller) ai chiodi di garofano (*Syzygium aromaticum* L.), dalla menta (*Mentha × piperita* L.) alla melissa (*Melissa officinalis* L.).

Nella medicina tradizionale per secoli è stato utilizzato lo zenzero come rimedio antiemetico e per il trattamento di disturbi gastrointestinali, la cui l'efficacia clinica e sicurezza sono state e sono valutate in diverse condizioni fisiopatologiche (gravidanza, cinetosi, vomito post-operatorio o indotto da chemioterapia) (Mazzanti et al., 2020).

1.1.2.1. **Zingiber officinale Roscoe**: descrizione botanica, composizione chimica, farmacologia clinica in oncologia, meccanismo d'azione



ORDINE	Zingiberales
FAMIGLIA	Zingiberaceae
GENERE	Zingiber

Fig.37: *Zingiber officinale*, antropocene.it

Zingiber officinale Roscoe, comunemente noto come zenzero, è una specie botanica appartenente alla famiglia delle Zingiberaceae, originaria del sud-est asiatico, oggi coltivata in diversi paesi a partire dall'India e dalla Cina, dove rientra tra le specie maggiormente utilizzate nella medicina tradizionale (Mazzanti et al., 2020).

La parte utilizzata della pianta è il rizoma essiccato, intero o tagliato, privato dello strato di sughero e caratterizzato dalla presenza di una grande varietà di metaboliti secondari:

- un'oleoresina, contenente gingeroli, gingedioli e i loro diacetati;
- amido, lipidi, proteine e resine;
- un olio essenziale, contenente zingiberene, geraniolo, beta-sesquifellandrene e beta-bisabolene, oltre ad aldeidi ed alcoli monoterpici (Mazzanti et al., 2020).

L'eterogeneità di fitocostituenti che lo caratterizza, permette di dare una spiegazione alle numerose proprietà ad esso attribuite: carminativa, antiemetica, ipocolesterolemizzante, ipoglicemizzante, epatoprotettiva, antistaminica, antiossidante e antitumorale (in fase di studio) e in particolare antiinfiammatoria.

Nello specifico, le principali attività farmacologiche del rizoma sono da attribuire alle componenti fenoliche non volatili, costituite da shogaoli e gingeroli, e ai composti volatili monoterpici e sesquiterpici. Si tratta di sostanze attive principalmente a livello periferico, in particolare sui tessuti dell'apparato gastroduodenale, i cui effetti antiemetici sembrano associati alla stimolazione della motilità gastrointestinale con conseguenti effetti procinetici (Firenzuoli et al., 2018; antropocene.it).

Meccanismo d'azione

L'azione antiemetica è dovuta a due principi attivi, il 6-gingerolo e il 6-shogaolo, in grado di sopprimere le contrazioni gastriche e di stimolare la peristalsi intestinale, sia a digiuno che in stato post-prandiale. Si tratta di antagonisti recettoriali che esercitano la loro attività sui recettori colinergici M3 e sui recettori serotoninergici 5-HT3 e 5-HT4, correlati all'induzione del vomito. Inibiscono così l'ingresso di input emetici al sistema nervoso centrale stimolato da specifici neurotrasmettitori come la serotonina rilasciata dal tratto gastrointestinale (Lete e Allué, 2016).

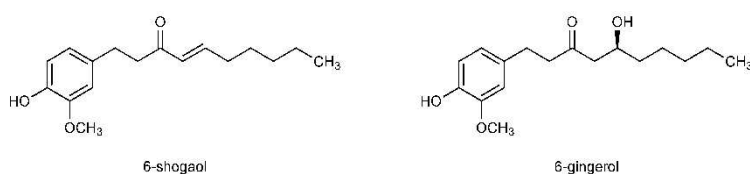


Fig. 38: Struttura chimica del 6-shogaolo e del 6-gingerolo,
<https://doi.org/10.3390/ph14060571>

Questo meccanismo farmacodinamico risulta significativo nel contesto della chemioterapia, dal momento che i principali farmaci chemioterapici emetogeni aumentano i livelli di 5-HT.

Secondo quanto riportato nel “Dizionario fitoterapia e piante medicinali” di Enrica Campanini, il rizoma di zenzero è efficace nel trattamento della nausea e vomito in corso di chemioterapia, sintomi segnalati quasi dal 70% dei pazienti, sia da solo che in associazione ad altri farmaci antiemetici (antagonisti recettore 5-HT3) (Campanini, 2022).

In alcuni studi clinici l'efficacia antiemetica e antinausea di *Zingiber officinale* Roscoe, in pazienti oncologici sottoposti a cicli chemioterapici, è stata valutata anche in funzione della fase di sviluppo del sintomo stesso (nausea anticipata, nausea acuta o nausea ritardata), evidenziando effetti benefici nel trattamento della nausea anticipata o entro 24 ore dalla chemioterapia (Mazzanti et al., 2020).

Inoltre, *Zingiber officinale* Roscoe è stato inserito nella lista delle sostanze considerate sicure dalla FDA in quanto gli studi clinici mostrano sia la sua efficacia farmacologica sia la sua sicurezza: sono stati riscontrati effetti collaterali sovrapponibili a quelli del placebo.

Inserendo nel motore di ricerca delle diverse banche dati disponibili termini come “Ginger” e “Chemotherapy” e “Nausea and Vomiting” emerge un notevole interesse per il ruolo dello zenzero come terapia adiuvante per la nausea e il vomito indotti da

chemioterapia (CINV) anche se le prove disponibili mancano di una metodologia solida (Crichton et al., 2024).

A dimostrazione di quanto detto (efficacia e sicurezza), viene di seguito proposto uno studio condotto da Pillai et al. che ha preso in considerazione una popolazione di bambini e giovani adulti/adolescenti. Si tratta di uno studio prospettico, in doppio cieco, randomizzato con l'obiettivo di valutare l'effetto antiemetico, e quindi la sicurezza della polvere di zenzero rispetto al placebo come terapia aggiuntiva nei bambini e nei giovani adulti sottoposti a chemioterapia ad alta emetogenesi (Pillai et al., 2011).

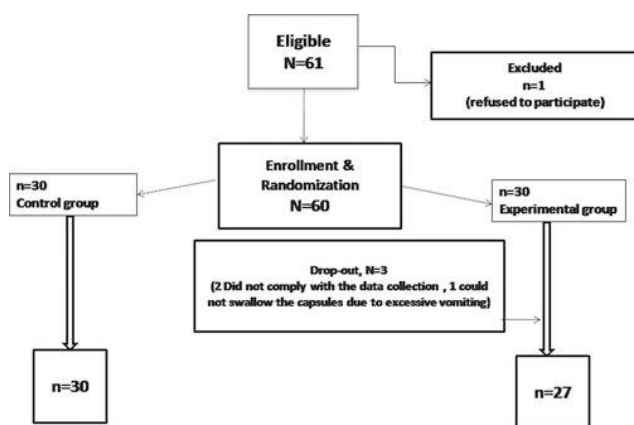


Fig. 40: disegno dello studio e diagramma di flusso (Pillai et al. 2011)

Sono 60 i bambini e adolescenti tra gli 8 e i 21 anni con sarcoma osseo, sottoposti a chemioterapia (cisplatino/doxorubicina) in trattamento con antiemetici standard (ondansetron/desametasone) che sono stati reclutati. Solo 57 hanno completato lo studio.

GRUPPO 1 (CONTROLLO) = 30 soggetti	Somministrazione placebo (polvere d'amido) 5/6 volte al giorno.
GRUPPO 2 (TRATTAMENTO) = 30 soggetti	Somministrazione di capsule di <i>Zingiber officinale</i> Roscoe (rizoma) 5/6 volte al giorno corrispondenti a una dose di 1-2 g al giorno, in base al peso corporeo del soggetto.

Dallo studio è emerso che la polvere di radice di zenzero, come terapia aggiuntiva per ondansetron e desametasone nei pazienti che ricevono chemioterapia con alto potere emetogeno, è efficace nel ridurre la gravità della nausea e del vomito (acuti o ritardati) indotti (Pillai et al., 2011).

Crichton et al. hanno effettuato uno studio randomizzato multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su una popolazione di 103 soggetti adulti mai sottoposti a trattamento chemioterapico ma destinati a riceverlo. L'obiettivo è stato quello di valutare l'effetto di un regime standardizzato di polvere di radice di *Zingiber officinale* Roscoe rispetto al placebo sulla qualità della vita (QoL) correlata alla nausea indotta dalla chemioterapia e sugli esiti correlati alla CINV.

GRUPPO 1 (ZENZERO) = 52 pazienti	Sono state somministrate 4 capsule standardizzate al giorno (per un totale di 84 mg/die di gingeroli/shogaoli attivi); il trattamento è iniziato dal giorno della chemioterapia, continuando per 5 giorni per il secondo e terzo ciclo di chemioterapia.
GRUPPO 2 (CONTROLLO) = 51 pazienti	Sono state somministrate 4 capsule al giorno di placebo, simile per dosaggio, colore e forma a quelle assunte dal gruppo 1.

La maggior parte dei 103 partecipanti allo studio erano donne con un'età media di 58 anni e con una diagnosi primaria di cancro al seno (43%), cancro ai polmoni (18%) o linfoma (17%), programmate per sottoporsi a chemioterapia da moderata a fortemente emetogena e con prescrizione di farmaci antiemetici. Solo 70 pazienti (68%) dei 103 totali hanno completato tutti e tre i cicli di chemioterapia.

Opportune analisi hanno permesso di determinare parametri come l'entità di nausea e vomito anticipatori, acuti e ritardati, stato nutrizionale, depressione e ansia, eventuali effetti avversi e impatto sulla QoL. I risultati ottenuti mostrano alcune differenze tra i due gruppi, a dimostrazione che, rispetto al placebo, l'uso dello zenzero come coadiuvante è associato a miglioramenti clinicamente rilevanti nella qualità della vita, nausea e vomito ritardati, affaticamento e stato nutrizionale (Crichton et al., 2024).

1.1.3 CADUTA DEI CAPELLI

I farmaci citotossici o antiblastici utilizzati possono andare ad agire anche sulle cellule sane dell'organismo, compresi i follicoli piliferi. È questa la causa della caduta dei capelli, condizione patologica conosciuta con il nome di alopecia.

L'alopecia indotta da chemioterapia (CIA) è un effetto collaterale molto comune del trattamento chemioterapico, che influisce sulla qualità di vita e sul benessere psicofisico dei pazienti oncologici, soprattutto donne. Colpisce due pazienti su tre, durante o dopo chemioterapia, e riguarda nello specifico casi di tumore al colon, seno, ovaio e polmone (Nurse Times, 2019).

Tuttavia, risulta opportuno specificare che non tutti i farmaci chemioterapici causano la caduta dei capelli, e non lo fanno nello stesso modo; il tempo di comparsa e l'impatto della caduta dei capelli dipendono dai farmaci, dal dosaggio e dal modo in cui il paziente risponde al trattamento (**Tabella 5**).

Inoltre, il fenomeno è lieve nella maggior parte dei casi, mentre in altri i capelli si indeboliscono e possono cadere parzialmente o completamente, con perdita anche di ciglia e sopracciglia; il più delle volte è reversibile, che si risolve una volta interrotto il trattamento, ma in casi molto rari (es. dosi elevate di ciclofosfamide o carboplatino) i capelli potrebbero non ricrescere più (alopecia permanente).

Tabella 5: Farmaci chemioterapici e alopecia (CIA)

Farmaco	Tipo di alopecia	Frequenza
Bleomicina	Parziale o totale	Poco frequente
Carboplatino	Parziale, solo se somministrato ad dosi elevate	Rara se utilizzato da solo; frequente in combinazione con ciclofosfamide 50%
Ciclofosfamide	Parziale o totale	Molto frequente
Cisplatino	Parziale o totale	Rara se utilizzato da solo; frequente in combinazione con ciclofosfamide 50%
Dactinomicina	Caduta totale di capelli e peli	Poco frequente
Daunorubicina	Caduta totale di capelli e peli	Poco frequente
Doxorubicina	Caduta totale di capelli e peli	54% dei casi
Epirubicina	Caduta totale di capelli e peli	Molto frequente
Etoposide	Parziale o totale	Molto frequente
Idrossiurea	Leggero diradamento	Poco frequente
Irinotecan	Parziale o totale	Molto frequente
Isofosfamide	Parziale o totale	Molto frequente
Melfalan	Parziale o totale, solo se somministrato per endovena ad alte dosi	Poco frequente
Methotrexate	Parziale o totale	Solo ad alte dosi
Taxani	Caduta totale di capelli e peli	Molto frequente
Vincristina	Parziale o totale	Poco frequente

Il processo di estensione del fusto del capello può durare anni nell'uomo e avviene in una fase specifica del ciclo del follicolo pilifero (HF) conosciuta come *anagen*. Ogni fase *anagen* può durare anni ed è intervallata da brevi fasi di degenerazione (*catagen*) e di riposo (*telogen*) (**Figura 41**).

L'estensione del fusto del capello è sostenuta da cellule altamente proliferanti della matrice pilifera, che in virtù del loro alto tasso di proliferazione possono essere facili bersagli degli agenti chemioterapici (Riccio et al., 2018).

L'alopecia indotta da chemioterapia (CIA) rappresenta un grave problema in oncologia clinica. Non è pericolosa per la vita del soggetto oncologico, ma rappresenta un evento psicologicamente difficile da gestire (soprattutto per le donne): disturba le interazioni sociali, causa perdita di fiducia e autostima, induce ansia e depressione (Bodò et al., 2007; Baati et al., 2010).

I regimi chemioterapici che sono principalmente associati a CIA sono quelli a base di doxorubicina, antraciclina, ciclofosfamide e taxani; secondo quanto riportato in letteratura, essi portano a una notevole apoptosi dei cheratinociti seguita da una perdita di capelli transitoria o irreversibile (Markman, 2003).

Attualmente non è disponibile alcun trattamento in grado di prevenire questo effetto collaterale, se non l'uso di minoxidil o il ricorso all'applicazione di ipotermia con una cuffia (cuffia di raffreddamento per rallentare la caduta dei capelli) in modo tale da ridurre l'afflusso del farmaco al bulbo pilifero (Firenzuoli et al., 2018).

Al contrario, diversi studi hanno messo in evidenza che l'uso di determinati agenti in grado di proteggere da CIA potrebbe involontariamente stimolare la proliferazione delle cellule tumorali, portando quindi a una situazione decisamente più pericolosa della caduta dei capelli in sé: ormoni dotati di attività stimolante dei capelli, fattori di crescita dei capelli, morfogeni HF (come gli agonisti della via Wnt/ β -catenina acido valproico, cloruro di litio e Wnt7a) sono tutti considerati incompatibili con molti regimi chemioterapici, e per questo prescritti con cautela dagli oncologi (Riccio et al., 2018).

Un potenziale aiuto nel rallentare la caduta dei capelli, piuttosto che nel velocizzarne la crescita dopo la terapia, agendo sulle diverse fasi di sviluppo del capello, sembra provenire dal mondo vegetale.

L'attenzione farmaceutica e medica si è recentemente concentrata sulla scoperta di nuovi rimedi, più efficaci e soprattutto più sicuri; le terapie nutrizionali e antiossidanti hanno un ruolo di rilievo in tale contesto.

Analizzando i risultati ottenuti inserendo parole come “Hair loss”, “Chemiotherapy”, “CIA”, “Herbs” nei diversi database disponibili (PubMed, Google Scholar) emerge che oggi la ricerca in quest’ambito è molto attiva e sta facendo numerosi passi avanti; ricerca che riguarda anche alcune piante medicinali, nello specifico i tradizionali preparati a base di *Serenoa repens* (fitocomplesso), *Malus pumila* Miller var. *annurca* (procianidine), *Panicum miliaceum* (lignani), *Equisetum arvense* (minerali) e molti altri preparati che necessitano ancora di specifica sperimentazione per essere dichiarati come efficaci e sicuri. Molti studi sono ancora in fase preclinica.

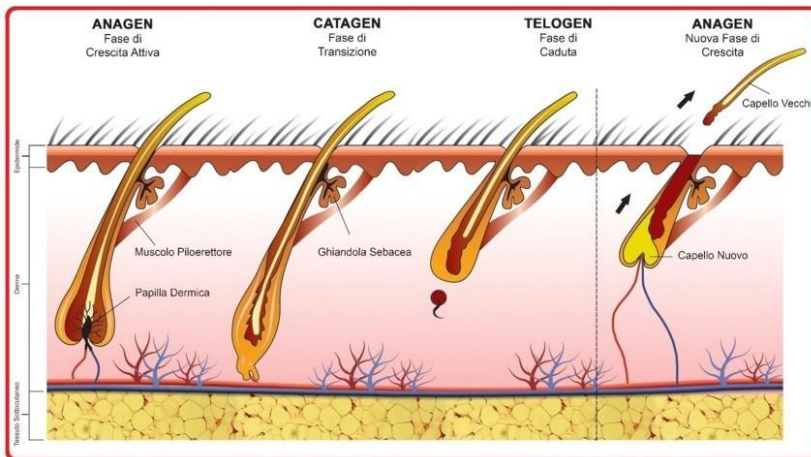


Fig. 41: Il ciclo vitale dei capelli, thricolos.com

1.1.3.1. *Malus pumila* Miller var. *annurca*: descrizione botanica, composizione chimica, farmacologia clinica in oncologia, meccanismo d'azione



ORDINE	Rosales
FAMIGLIA	Rosaceae
GENERE	Malus

Fig.42: *Malus pumila* var. *annurca*, farmaciaadriatica.com

Malus pumila Miller, anche conosciuta come mela domestica, è una specie botanica originaria di Europa e Asia e appartenente al genere *Malus*.

Malus è un piccolo genere di circa 30 specie distribuite nelle regioni temperate settentrionali, che comprende però una notevole quantità di cultivar e varietà diverse, dal momento che specie strettamente correlate si incrociano facilmente producendo ibridi complessi. Le diverse specie e cultivar presentano caratteristiche peculiari, che le caratterizzano, ma molti aspetti botanici sono propri del genere.

Si tratta di un albero inerme, di piccole o medie dimensioni con rametti tomentosi, che può arrivare fino ai 15 m di altezza. Le foglie sono alterne, da ovate a ellittiche, lunghe 4-13 cm e larghe 3-6 cm; sono picciolate, hanno margini dentati, pagina superiore verde e scarsamente tomentosa e pagina inferiore più chiara e decisamente tomentosa. I fiori, ermafroditi, hanno cinque petali di colore variabile tra bianco, rosa e rosso (cultivar). La fioritura avviene generalmente in primavera, nel mese di aprile, mentre la fruttificazione da luglio fino a dicembre, in base alla varietà considerata (Orwa et al., 2009).

Il frutto è definito pomo, con dimensioni, peso e colorazione variabili e caratteristici della cultivar. Tuttavia, quello che viene normalmente definito frutto è in realtà un falso frutto: il frutto vero è proprio il torsolo, mentre la parte commestibile è il ricettacolo (Mazzanti et al., 2020).

Malus pumila Miller var. *annurca*, comunemente nota come mela annurca o Melannurca campana, viene spesso denominata “la regina delle mele”, in riferimento alle molteplici proprietà ad essa attribuite (proprietà antiossidanti, antiinfiammatorie, antimicrobiche, ipocolesterolemizzanti).

Questa cultivar, tipica del Sud Italia, in particolare della regione Campania, ha alle spalle una lunga storia di coltivazioni, usi e tradizioni e sta riscontrando sempre più interesse in ambito nutraceutica. Una prima raffigurazione del frutto (falso frutto) risale ai dipinti rinvenuti negli scavi di Ercolano, rappresentanti cesti di frutta contenenti mele con i tipici caratteri dell'annurca. Solo nel 1876 viene ufficializzato il termine annurca per indicare questa varietà di *Malus pumila* Miller ne "Il Manuale di Arboricoltura" del botanico Giuseppe Antonio Pasquale (treccani.it; qualigeo.eu).

La mela annurca si presenta con particolari caratteristiche estetiche ed organolettiche che contribuiscono fortemente a delinearne la tipicità. Il pomo è piccolo (100 g circa), con forma appiattita o rotondeggiante ed epidermide rosso-striata. La polpa, di un colore bianco, è di consistenza compatta, dolce e succosa, piacevolmente acidula e fortemente aromatica (gustannurca.it)

Composizione chimica

La parte utilizzata di *Malus pumila* Miller var. *annurca* è il falso frutto, molto ricco in polifenoli (proantocianidine), che rendono l'estratto un valido alleato in caso di malattie cardiovascolari e del sistema immunitario; tra questi sembra essere la procianidina B2 il responsabile degli effetti ipocolesterolemizzanti associati all'estratto (Bator et al., 2024; Mazzanti et al., 2020).

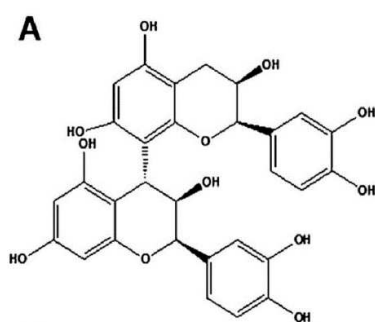


Fig. 43: Struttura chimica della procianidina B2 (Tenore et al., 2018)

In particolare, la procianidina B2, un derivato dimerico estratto dalle mele, ha dimostrato di essere uno dei composti naturali più efficaci e sicuri nel promuovere la crescita delle cellule epiteliali dei capelli e di indurre la fase *anagen*, sia *in vitro* che *in vivo*, su modello animale o nell'uomo mediante applicazioni topiche. *Malus pumila* Miller var. *annurca*, dopo una rigorosa valutazione del contenuto polifenolico di diverse varietà di mele, ha dimostrato di avere uno dei più alti contenuti di procianidine oligomeriche, e, nello specifico, di procianidina B2 (Tenore et al., 2018).

Uno studio *in vitro* pubblicato nel 2018 sul *Journal of Medicinal Food* e condotto da Tenore et al. con l'obiettivo indagare sull'effettiva attività dell'estratto polifenolico di melannurca come formulazione nutraceutica (AppleMets), ha permesso di dimostrare per la prima volta l'impatto della procianidina B2 sulla biosintesi della cheratina *in vitro*, evidenziandone in un secondo momento anche l'effetto positivo sulla crescita e sul trofismo dei capelli in soggetti sani (studio clinico randomizzato) (Tenore et al., 2018).

PRIMO OBIETTIVO	Dimostrare l'impatto della procianidina B2 sulla biosintesi della cheratina <i>in vitro</i> .
RISULTATI	<p>Nella figura sottostante sono riportati gli effetti dell'AMS (estratto polifenolico di mela annurca microincapsulato con maltodestrine, AppleMetS) sui monostrati cellulari.</p> <div data-bbox="651 837 1193 1393" data-label="Image"> <p>time (h)</p> <p>24 48</p> <p>AMS 0,09 mg/ml AMS 0,09 mg/ml</p> <p>AMS 0,23 mg/ml AMS 0,23 mg/ml</p> <p>100 µm Ctrl AMS 0,46 mg/ml AMS 0,46 mg/ml cDDP</p> <p>AMS 0,92 mg/ml AMS 0,92 mg/ml</p> <p>AMS 2,3 mg/ml AMS 2,3 mg/ml</p> </div> <p>Le diverse microfotografie, ottenute mediante microscopia ottica a contrasto di fase, rappresentano cheratinociti umani trattati per i tempi indicati (24 e 48 h) con un range di concentrazioni (da 0,09 a 2,3 mg/mL) di AMS. Il cisplatino (cDDP) è stato utilizzato come controllo positivo per la citotossicità (Tenore et al., 2018).</p>

SECONDO OBIETTIVO	Determinare l'effetto della procianidina B2 sulla crescita e sul trofismo dei capelli in soggetti sani (studio clinico randomizzato) (Figura 44).
RISULTATI	I risultati, in termini di aumento della crescita, della densità e del contenuto di cheratina dei capelli, sono stati significativi già dopo due mesi di trattamento.

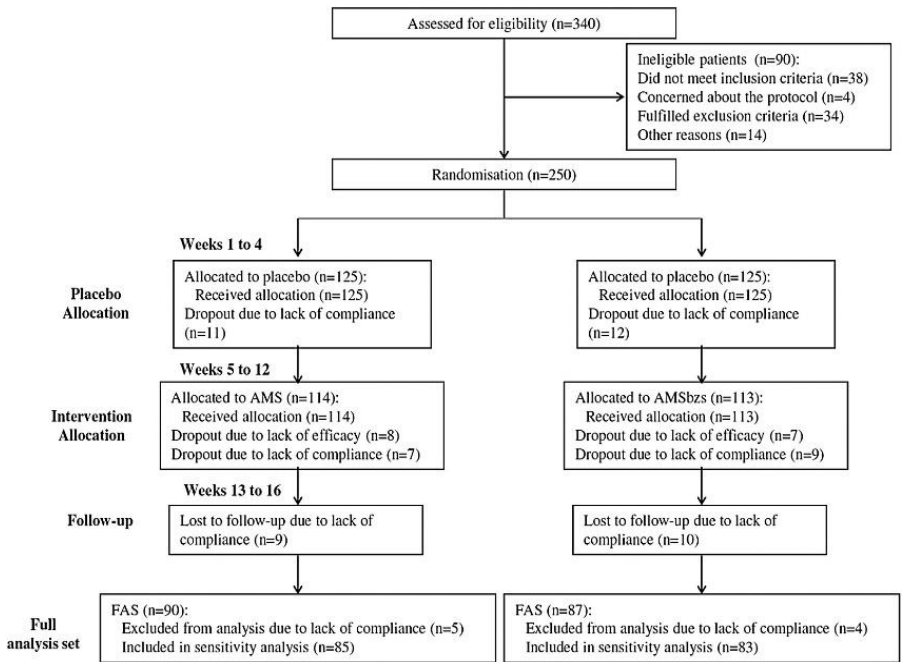
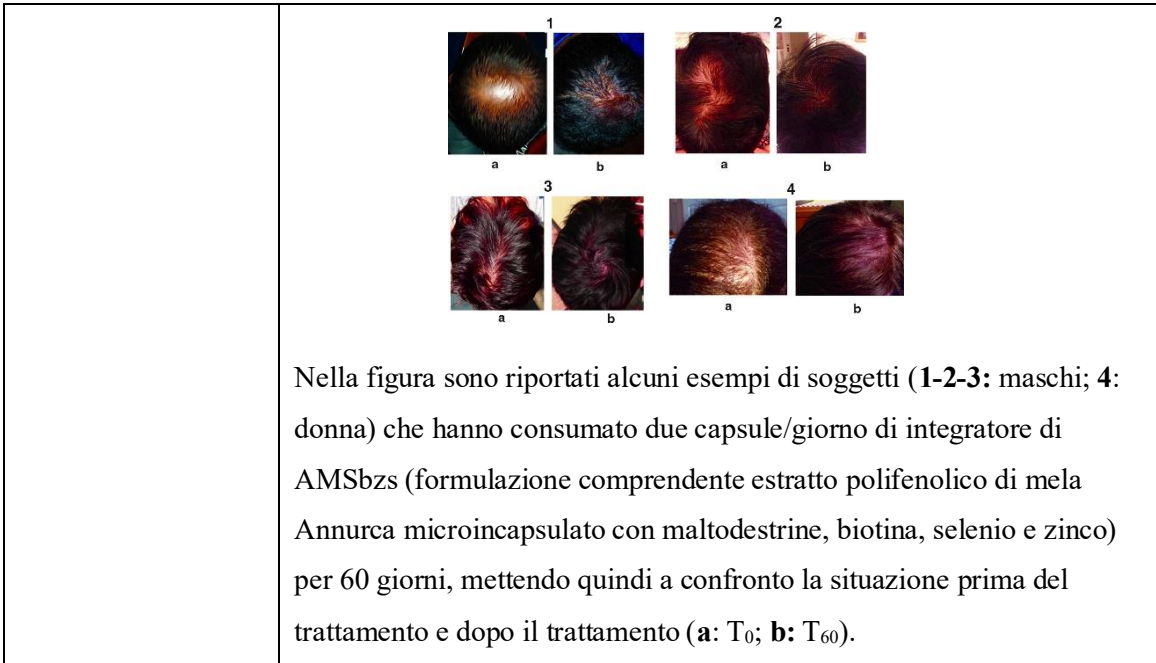


Fig. 44:
Diagramma
di flusso dello
studio clinico
randomizzato
(Tenore et al., 2018).

Un'ulteriore dimostrazione sugli effetti positivi sulla crescita dei capelli degli estratti di *Malus pumila* Miller cv *annurca* si può riscontrare in uno studio pubblicato nel 2022, che ha permesso anche di elaborare un possibile meccanismo d'azione della componente polifenolica dell'estratto (Lee et al., 2022).

Gli esperimenti sono stati realizzati *in vivo* su topi di sesso maschile di cinque settimane, ai quali è stato somministrato AAE per via orale una volta al giorno per 21 giorni.

Andando a monitorare i livelli di espressione dei geni responsabili dei fattori di crescita dei capelli (incluso VEGF-A, fattore di crescita dell'endotelio vascolare, e FGF-7, fattore

di crescita dei fibroblasti), è emerso un significativo aumento dell'espressione di quest'ultimi nel gruppo trattato con l'estratto. Inoltre, i risultati dello studio hanno anche presentato un aumento significativo del numero di follicoli piliferi nella fase *anagen* al gruppo di controllo (Bator et al., 2024).

Lo studio *in vivo* su modello animale condotto da Riccio et al., associato a un test *in vitro* su modello animale *ex vivo*, si interroga invece sulla potenziale azione protettiva dei polifenoli di *Malus pumila* Miller cv *annurca* dalla distrofia indotta dai taxani.

Gli studi *in vitro* sono stati eseguiti su follicoli piliferi murini (HF), di ratti di sesso maschile, e la microstruttura del fusto del capello, così come il contenuto di cheratina sono stati valutati mediante analisi morfologica e spettroscopia EDX (Energy Dispersive X-ray Analysis), tecnica analitica strumentale che prevede l'utilizzo di raggi x.

Nella **Figura 45** sono riportati i risultati della seguente analisi attraverso i quali è stato possibile osservare concretamente la capacità dell'AAE di preservare il contenuto di cheratina negli HF murini trattati con taxani, parametro rappresentato dalla percentuale di zolfo nel fusto del capello.

Infatti, gli amminoacidi più abbondantemente presenti nelle cheratine dei capelli contengono nella loro struttura zolfo (cistina, metionina, cisteina e acido cisteico).

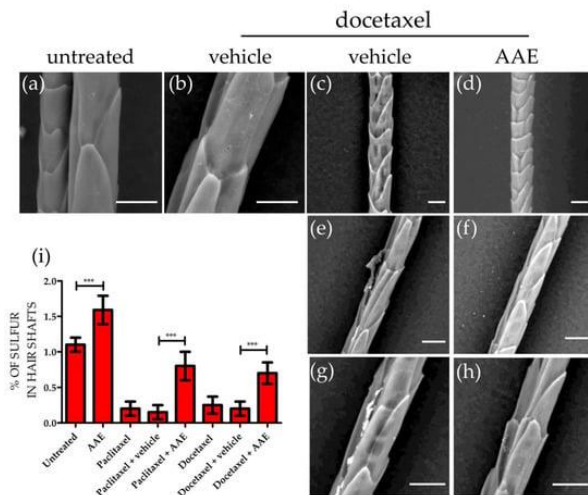


Fig. 45:
Danni indotti da taxani: morfologia dei fusti dei capelli estratti da biopsie cutanee non trattate (a) o trattate con docetaxel (b,c,e,g); **Protezione:** morfologia dei fusti dei capelli estratti da HF trattati con Docetaxel in presenza di AAE (d,f,h); **Analisi quantitativa SEM-EDX:** indica una diminuzione del contenuto di zolfo nei fusti dei peli estratti da HF trattati con taxani (Riccio et al. 2018)

Il medesimo studio ha fatto emergere, inoltre, nuovi aspetti riguardanti il meccanismo molecolare alla base dell'attività dell'estratto polifenolico di mela annurca (AAE), dimostrando come quest'ultimo vada a influenzare il metabolismo dei PUFA (acidi grassi poliinsaturi), tra i quali troviamo l'acido arachidonico (classe omega 6) che attraverso i suoi metaboliti va a stimolare l'allungamento del fusto del capello e la proliferazione dei cheratinociti (Riccio et al., 2018).

I dati raccolti e i risultati ottenuti hanno permesso di dimostrare che i polifenoli di *Malus pumila* Miller cv *annurca* sono dotati di attività promozionale della crescita dei capelli, e che potrebbero rappresentare un'interessante alternativa più sicura ai farmaci sintetici per il trattamento della CIA, dati aspetti come l'aumento della produzione di cheratina, la mancata stimolazione della proliferazione cellulare e della mitosi, la modulazione delle molecole lipidiche (Riccio et al., 2018).

Meccanismo d'azione

L'AAE sposta il metabolismo degli acidi grassi in direzione della β ossidazione mitocondriale, inibendo la via del pentoso fosfato (PPP). La PPP è una via metabolica parallela alla glicolisi, con un ruolo significativo nella produzione di NADPH (cofattore reazioni anaboliche) e ribosio-5-fosfato (un componente di nucleotidi). Ne consegue una mancata stimolazione della replicazione del DNA e della mitosi, mentre un pool di amminoacidi liberi solitamente coinvolti nelle reazioni cataboliche viene risparmiato per la produzione di cheratina. Inoltre, l'AAE promuove la crescita dei capelli aumentando i livelli intracellulari di prostaglandine F2 α (principali metaboliti dell'acido arachidonico).

3.2. LE PIANTE MEDICINALI E GLI EFFETTI COLLATERALI DELLA RADIOTERAPIA

Così come la chemioterapia, anche la radioterapia può determinare effetti indesiderati o avversi, più o meno gravi, in genere transitori (scompaiono gradualmente una volta che si interrompe la terapia) e più acuti se è in corso una contemporanea terapia chemioterapica.



Fig. 46: Principali effetti collaterali della radioterapia (privato.policlinicogemelli.it)

Gli effetti collaterali che spesso accompagnano il trattamento sono legati alla possibilità che le radiazioni colpiscano anche i tessuti sani vicini. Il modo in cui questi si manifestano è molto variabile da un paziente all'altro: in alcuni saranno lievi e transitori, mentre in altri più severi e prolungati, e potranno comparire durante, verso la fine del trattamento (effetti a breve termine) o dopo un certo periodo di tempo (effetti a lungo termine).

Questa alta eterogeneità che caratterizza l'incidenza e l'intensità degli effetti collaterali della radioterapia è facile da comprendere tenendo in considerazione il fatto che il trattamento è personalizzato per ciascun paziente a seconda del tipo di tumore, delle sue dimensioni, della localizzazione nell'organismo e delle condizioni del paziente stesso (AIRC, 2020).

3.2.1. SECCHEZZA DELLA CUTE, INFIAMMAZIONE, PRURITO E ALTRI PROBLEMI CUTANEI (RADIODERMITE)

I problemi cutanei, in modo particolare le dermatiti (radiodermatiti o radiodermi), rappresentano la tossicità principale legata alla radioterapia. Secondo recenti dati di letteratura, infatti, è molto elevata la percentuale (fino al 95% dei casi) dei pazienti con diagnosi di tumore che dopo o durante un trattamento radioterapico sviluppa reazioni cutanee, caratterizzate principalmente da gonfiore, arrossamento, iperpigmentazione, fibrosi e ulcerazioni, dolore, bruciore e prurito (jalosome.it).

La lesione cutanea indotta da radioterapia adiuvante viene definita “lesione complessa” ed è l'effetto collaterale più significativo osservato nell'80-90% dei pazienti sottoposti a *irradiazione della testa e del collo*; può comparire già da poche ore o fino a 90 giorni dopo l'esposizione. Questo fenomeno sembra essere causato dall'interferenza dei raggi con la normale maturazione e produzione di cellule epiteliali e della matrice pilifera; interferenza che provoca cambiamenti nelle strutture dermiche. L'incremento di radicali liberi che ne deriva, porta a lesioni del DNA e alterazioni di proteine, lipidi e carboidrati del tessuto cutaneo. Seguono morte cellulare e lesioni infiammatorie e del microambiente vascolare, con conseguente reazione infiammatoria, edema e rilascio di citochine proinfiammatorie (Widjaja et al.,2023; Firenzuoli et al., 2018).

In **Figura 47** sono riportate le principali manifestazioni cliniche del danno a livello cutaneo indotto da radioterapia, rapportandole alla dose radiante e al tempo di insorgenza; si parte dal lieve eritema per sfociare poi in necrosi con ulcerazioni profonde.

REAZIONE CUTANEA	DOSE RADIANTE (Gy)	TEMPO D'INSORGENZA
ERITEMA TRANSITORIO	2	ORE
ERITEMA LEGGERO E CADUTA DEI PELI	6 - 10	7 - 10 GIORNI
ERITEMA GRAVE E IPERPIGMENTAZIONE	12 - 20	2 - 3 SETTIMANE
DESQUAMAZIONE SECCA	20 - 25	3 - 4 SETTIMANE
DESQUAMAZIONE UMIDA	30 - 40	4 SETTIMANE O PIÙ
ULCERAZIONE	> 40	6 SETTIMANE O PIÙ

Fig. 47: Manifestazioni cliniche delle lesioni da radioterapia
(jalosome.it)

Molti autori utilizzano il termine radiodermite (o radiodermatite, cioè dermatite causata da radiazioni ionizzanti) per indicare la grave irritazione della pelle che può seguire il trattamento con radioterapia; termine riportato anche in molti studi clinici che hanno come obiettivo quello di dimostrare l'efficacia e la sicurezza di principi attivi presenti in piante medicinali conosciute per le loro proprietà emollienti, antiinfiammatorie e antiossidanti, come *Aloe vera* L. (gel).

Un trattamento idoneo a prevenire o trattare le lesioni cutanee da radioterapia:

- Deve stimolare l'attività dei fibroblasti (cellule coinvolte nel processo di riparazione cellulare);
- Non deve presentare elementi oleosi (creano una barriera ai raggi o determinano un fenomeno di ustione se utilizzati durante il trattamento);
- Presentare il minor rischio d'interazione con le terapie in corso;
- Presentare principi attivi in grado di alleviare il maggior numero di effetti collaterali derivati dalla lesione (arrossamento, bruciore, prurito, dolore) (jalosome.it).

1.2.1.1. *Aloe vera* (L.) Burm F.: descrizione botanica, composizione chimica, farmacologia clinica in oncologia, meccanismo d'azione



ORDINE	Asparagales
FAMIGLIA	Asphodelaceae
GENERE	Aloe

Fig. 48: *Aloe vera* (L.) Burm F. (imfromim.it)

Aloe è un genere di piante succulente e xerofite, comprendente circa 360 specie botaniche (le più importanti: *Aloe ferox* Miller, *Aloe vera* (L.) Burm F., *Aloe arborescens* Miller), presenti sulle isole Barbados, Curacao, in Africa e in molte aree subtropicali del mondo. Sono simili per quanto riguarda le caratteristiche morfologiche. Si tratta di piante succulente erbacee (*Aloe vera* (L.) Burm F.) o arbustive (*Aloe ferox* Miller) con grandi foglie carnose, lanceolate-acute, con margine e apice provvisti di spine (Nicoletti, 2007; Mazzanti et al., 2020).

Aloe vera (L.) Burm F. è una pianta erbacea perenne, anche nota come aloe delle Barbados o indicata da alcuni autori con il binomio latino *Aloe barbadensis* Miller, anche se il codice internazionale di Nomenclatura indica la prima come denominazione corretta della specie. I fiori sono gialli, riuniti in un grappolo terminale sostenuto da un lungo scapo; il frutto è una capsula.

Dal punto di vista etimologico *Aloe* viene associato al greco *als-alos*, perché la pianta vegeta presso il mare, o all'ebraico *halat* (amaro) e all'arabo *alua* (amaro), con allusione al sapore amaro del succo che, così come il gel, ne rappresenta la droga (Campanini, 2022).

La parte utilizzata della pianta sono infatti le foglie, contenenti un lattice giallo amaro (succo) e un gel mucillaginoso incolore. Il succo, ottenuto dalle cellule pericicliche periferiche fogliari, prima dell'uso viene essiccato dopo semplice percolazione o estrazione dalle foglie ed è ricco di antrachinoni ad azione purgante; ne viene indicato l'uso interno nel trattamento della stipsi; il gel mucillaginoso, invece, si ottiene dalle cellule parenchimatose delle foglie (polpa delle foglie), è ricco di polisaccaridi e ne viene indicato un uso esterno (topico) (Capasso et al., 2011).

Composizione chimica (gel)

I principali costituenti di gel di *Aloe vera* (L.) Burm F. sono acqua e polisaccaridi (pectine, emicellulose, glucomannani, acemannani e mannosio derivati). Il mannosio 6-fosfato è il monosaccaride più abbondante (**Figura 49**). il gel contiene anche aminoacidi liberi, triterpeni (lupeolo), fitosteroli (campesterolo) saponine, tannini ed enzimi (Mazzanti et al., 2020).

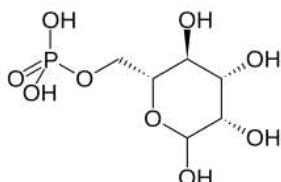


Fig. 49: Mannosio 6-fosfato (en.wikipedia.org)

In ambito oncologico la pianta viene attualmente utilizzata per la prevenzione degli effetti iatrogeni radio-chemioterapici (ustioni, radiodermiti). In particolare, la droga utilizzata (uso esterno) è il gel di *Aloe vera* (L.) Burm F., la trasparente mucillagine che si trova all'interno della foglia precedentemente descritto; esso presenta proprietà fortemente emollienti e antiinfiammatorie che ne giustificano l'uso in ambito dermatologico/oncologico e cosmetologico (Campanini, 2022).

Tuttavia, gli studi clinici presenti in letteratura sono contraddittori (soprattutto per mancanza di metodologia), per cui, ad esempio, le conclusioni dello studio riportato in seguito non avvallano tali indicazioni (prevenzione di ustioni, radiodermiti), mentre segnalano una certa efficacia per la riduzione della gravità e severità delle conseguenze. Per il gel è ammessa anche l'assunzione per via orale, in forma di capsule o di bevanda, per il trattamento di condizioni patologiche come intestino irritabile, e colite ulcerosa (azione lenitiva e demulcente), e la medicina ayurvedica gli attribuisce proprietà ipoglicemizzanti. Studi condotti su cavia e studi clinici hanno confermato tale indicazione, anche sono necessarie ulteriori ricerche (Campanini, 2022).

Meccanismo d'azione

Aloe vera (L.) Burm F. è una pianta medicinale con proprietà antiinfiammatorie che ha dimostrato di avere effetto protettivo nei confronti delle dermatiti indotte da radioterapia (Haddad et al., 2013).

Diversi studi clinici presenti in letteratura hanno dimostrato che il gel di aloe è associato a un numero inferiore di effetti collaterali rispetto alle creme a base di steroidi, avendo al tempo stesso una efficacia paragonabile a quella dell'idrocortisone all'1% nel ridurre la gravità delle radio-dermatiti. Quest'ultimo è noto per la sua importante azione

antiinfiammatoria, ma a differenza del gel di aloe, quando viene applicato sulle ferite aperte, rallenta il processo di cicatrizzazione (Maddocks-Jennings et al., 2005).

L'attività antiinfiammatoria di aloe gel è presumibilmente dovuta all'azione di alcuni enzimi in esso contenuti (bradichinasi e carbossipeptidasi) in grado di inibire la sintesi delle prostaglandine e del trombossano (Capasso et al., 2006).

Esso inoltre favorisce la guarigione e la riparazione delle ferite stimolando direttamente l'attività dei macrofagi e dei fibroblasti (aumento sintesi collagene e proteoglicani). Nello specifico, il mannosio-6-fosfato è in grado di legarsi ai fattori di crescita dei fibroblasti (FGF) aumentando l'attività di quest'ultimi e consentendo così la rimarginazione e guarigione delle ferite. Anche altri zuccheri, come l'acemannano (attività antimicrobica) svolgono un ruolo importante nel processo di accelerazione della guarigione delle ferite e si sono dimostrate efficaci nel ridurre le reazioni cutanee indotte da radiazioni (OMS, 2002).

La ricerca in ambito oncologico, per quanto riguarda la dermatite come effetto collaterale della radioterapia, si è concentrata sull'irradiazione della testa e del collo.

Il cancro della testa e del collo (HNC) è comunemente diagnosticato in Thailandia; nel 2018, la National Tumor Registration ha segnalato 5123 nuovi casi di HNC nel paese e, come visto in precedenza, il principale trattamento è la radioterapia. In uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo condotto da Tungkasamit et al. sono stati coinvolti 120 pazienti oncologici in terapia in tre diversi ospedali della Thailandia (Udon Thani Cancer Hospital, Lampang Cancer Hospital e Chiang Mai University Hospital), con più di 18 anni e con la diagnosi di un carcinoma istologico a cellule squamose della testa e del collo. I piani di trattamento prevedevano dosi di radiazioni di almeno 50 Gy nella regione del collo, in combinazione con la chemioterapia a base di platino (Tungkasamit et al., 2022).

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia preventiva del gel topico di *Aloe vera* L. sull'insorgenza di dermatite da radioterapia (RID) nei pazienti con HNC trattati con chemioradioterapia concomitante (CCRT).

GRUPPO 1 (TRATTAMENTO) = 60 pazienti	Applicazione di un gel idrofilo di <i>Aloe vera</i> L. 87,4% (Radiara Gel™) sulle zone irradiate sul viso e sul collo, due volte al giorno (ogni mattina e sera) dal primo ciclo radioterapico fino a due settimane dopo il completamento del trattamento.
--	--

GRUPPO 2 (CONTROLLO) = 60 pazienti	Applicazione del placebo (gel idrofilo semplice, inodore e incolore) sulle zone irradiate sul viso e sul collo, due volte al giorno (ogni mattina e sera) dal primo ciclo radioterapico fino a due settimane dopo il completamento del trattamento.
---------------------------------------	---

I pazienti sono stati quindi istruiti ad attendere almeno 30 minuti per l'assorbimento prima di ogni sessione di radiazioni, e ogni settimana nel corso del trattamento con CCRT e quattro settimane dopo la conclusione dei cicli radioterapici sono stati chiamati a fare una autovalutazione dei propri sintomi in termini di prurito, sensazioni di bruciore, dolore. I risultati della scala dei sintomi soggettivi mostrano che l'applicazione del gel topico di aloe vera ha portato a una significativa riduzione dei sintomi in termini di bruciore e dolore nelle ultime settimane di trattamento rispetto al placebo; mentre per quanto riguarda il prurito, questi risultati non hanno dimostrato chiaramente i benefici del gel di aloe (Tungkasamit et al., 2022).

La gravità della dermatite da radiazioni e i livelli di tossicità cutanea avversa sono stati registrati, da un oncologo radioterapista qualificato, utilizzando la scala RISRAS.

0	Nessuna area di coinvolgimento
1 (lieve)	Area irradiata caratterizzata da RID: 0-25%
2 (lieve)	Area irradiata caratterizzata da RID: 5-50%
3 (moderato)	Area irradiata caratterizzata da RID: 50-75%
4 (grave)	Area irradiata caratterizzata da RID: oltre il 75%

Dai risultati RISRAS e dai valori mediani di RISRAS rappresentati graficamente in **Figura 50** emerge che: dalla prima all'ottava settimana del ciclo CCRT non ci sono state differenze statisticamente significative in termini di *dry desquamation* tra i membri di tutti i gruppi; il numero di pazienti che hanno manifestato un grado 3 e 4 di *skin erythema* (braccio) nel GRUPPO 2 è stato superiore a quello nel GRUPPO 1, con differenze statisticamente significative registrate nella quarta, quinta e sesta settimana (valori del 13,6% e del 24,1%, nel GRUPPO 1 rispetto a valori del 27,8 e del 42,6% nel GRUPPO 2); alla sesta settimana di CCRT, è stato osservato un grado da moderato a grave di *moist desquamation* (valori 5,2% nel GRUPPO 1 e 13,0% nel GRUPPO 2); non si è verificata necrosi cutanea (Tungkasamit et al., 2022).

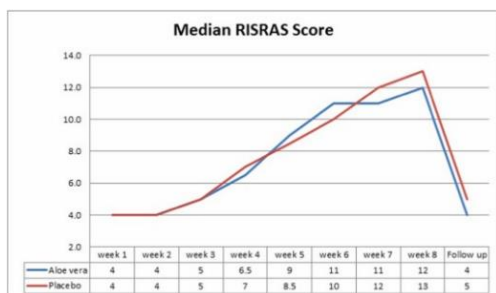


Fig. 50: Valori mediari RIAS- scala di valutazione delle reazioni cutanee indotte dalle radiazioni.

In conclusione, Tungkasamit et al. con questo studio hanno dimostrato che la RID è una conseguenza inevitabile della radioterapia nella regione della testa e del collo (85-95% dei pazienti trattati ha sofferto di gradi da moderati a gravi di RID acuta) e che quindi l'applicazione topica di *Aloe vera* L. (gel) non è risultata efficace per la prevenzione della RID nei pazienti con HNC trattati con CCRT (Tungkasamit et al., 2022).

Tuttavia, è stato possibile dimostrare che le applicazioni topiche del gel hanno ridotto significativamente i gradi da moderati a gravi di *skin erythema* e i casi di *moist desquamation* nei pazienti coinvolti nello studio; non solo, l'uso profilattico di *Aloe vera* L. topica ha anche rivelato un'insorgenza ritardata di RID.

Un'altra forma tumorale trattata con radioterapia e per questo collegata a RID come effetto collaterale è il cancro al seno; a tal proposito viene indicato uno studio italiano del 2013, condotto da Di Franco et al., che ha preso in considerazione 100 pazienti donne con tumore al seno, di età compresa tra 29 e 75 anni, divise in cinque gruppi. A ciascun gruppo è stato associato un diverso trattamento topico (contenente o meno gel di *Aloe vera* L., come ingrediente principale o secondario), con creme idratanti da applicare due volte al giorno a partire da 15 giorni prima fino a un mese dopo il trattamento radioterapico (Di Franco et al., 2013).

Lo studio ha avuto la durata complessiva di un anno, periodo durante il quale ogni paziente si è sottoposta a una valutazione settimanale della pelle per valutare i sintomi relativi alla tossicità cutanea. Inoltre, ai componenti di tutti e cinque i gruppi è stata effettuata una analisi con corneometria, ovvero un esame diagnostico che misura l'indice di idratazione dello strato corneo (Di Franco et al., 2013).

In questo modo è stato possibile aggiungere alla valutazione oggettiva, una valutazione strumentale del danno cutaneo causato dalla radioterapia. Nello specifico la corneometria ha confermato il ruolo protettivo delle creme utilizzate nel corso della radioterapia del cancro al seno e ha mostrato la sua utilità per identificare la RID in una fase molto precoce (Di Franco et al., 2013).

3.2.2. DISTURBI CAVO ORALE E DEGLUTIZIONE (MUCOSITI)

Come già affermato nel primo capitolo di questo elaborato, è difficile prevedere come i pazienti sottoposti a radioterapia possano reagire al trattamento, in quanto gli effetti avversi variano da persona a persona ed in funzione della zona corporea irradiata.

Per l'*irradiazione della testa e del collo* i problemi più frequenti sono a carico della dentatura e del cavo orale (cellule molto sensibili alle radiazioni); si possono avere effetti collaterali molto importanti sia acuti (mucosite orale) che cronici (iposalivazione e osteoradionecrosi in seguito a traumi ossei) (aimac.it).

Le mucositi orali sono un comune effetto collaterale della terapia antitumorale, riscontrate in circa il 40% dei pazienti oncologici sottoposti a trattamento.

Con il termine *mucosite*, in medicina, si fa riferimento ad ogni affezione di tipo prevalentemente infiammatorio che interessa le mucose; le mucositi orali, che interessano la mucosa orofaringea, spesso iniziano con afte del cavo orale indotte da chemioterapia e/o radioterapia, piccole ulcere che si formano in bocca o sulle labbra, possono interessare l'esofago ed estendersi a tutto il tubo digerente. Sono spesso associate a febbre, nausea, vomito e diarrea (Firenzuoli et al., 2018).

I danni alla mucosa orale aumentano con l'aumentare del numero dei cicli di trattamento e comportano anche dolore, incapacità e difficoltà nell'alimentarsi, nella masticazione e deglutizione. Inoltre, a causa delle ferite aperte a livello della mucosa orale, aumenta il rischio di infezioni. Si tratta quindi di un problema da non sottovalutare, capace di compromettere significativamente la qualità della vita dei pazienti sottoposti a terapie antitumorali (AkhavanKarbassi et al., 2016; Lee et al., 2024).

Come riporta una metanalisi, pubblicata nel mese di luglio del 2024 sono molti e ampiamente studiati i prodotti naturali che possono essere utilizzati nella prevenzione della mucosite orale derivante da terapie antitumorali. Fino ad agosto 2023 sono stati raccolti dati dalla Cochrane Library, da PubMed, da Embase, dalla Airiti Library e dalla Wan Fang Data Knowledge Service Platform, con l'obiettivo di individuare e selezionare studi clinici randomizzati controllati con placebo che fossero in grado di dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei prodotti naturali nel prevenire o alleviare la mucosite orale derivante da trattamenti antitumorali, con particolare attenzione per il trattamento radioterapico (Lee et al., 2024).

Il miele, la propoli, *Matricaria chamomilla* L. e *Plantago major* L. hanno avuto i risultati più significativi; a questi si aggiunge poi *Calendula officinalis* L. per le sue proprietà emollienti, antiinfiammatorie, antiossidanti e cicatrizzanti

1.2.2.1. *Calendula officinalis* L.: descrizione botanica, composizione chimica, farmacologia clinica in oncologia, meccanismo d'azione



ORDINE	Asterales
FAMIGLIA	Asteraceae
GENERE	Calendula

Fig. 51: *Calendula officinalis* L. (actaplantarum.com)

Calendula officinalis L. è una pianta erbacea annuale originaria della regione settentrionale del Marocco e oggi coltivata in diverse parti del mondo tra cui Asia, Africa, ed America settentrionale. Presenta fusti carnosi, angolosi, vellutati, più o meno ramificati, alti fino a 50 cm; le foglie sono sessili e oblunghe e il frutto è un achenio spinoso, arcuato, sprovvisto di pappo (Mazzanti et al., 2020).

Il nome calendula deriva dal latino *calendae*, “il primo giorno del mese”, riferendosi alla periodicità della fioritura con cadenza mensile.

La droga è costituita dai capolini di colore giallo-arancio (infiorescenze caratteristiche della famiglia di appartenenza), completamente aperti e staccati dal ricettacolo, raccolti tra giugno e luglio. L'infiorescenza a capolino è caratterizzata da due tipologie florali, diversi per forma e posizione; *Calendula officinalis* L. presenta fiori tubulosi ed ermafroditi disposti nella parte centrale e fiori ligulati disposti all'esterno (Mazzanti et al., 2020).

Composizione chimica

I principali costituenti della droga sono saponine dell'acido oleanolico (calendasaponine A, B, C, D) e alcoli triterpenici pentaciclici (faradiolo, arnidiolo, eritrodiolo, calenduladiolo, taraxasterolo, lupeolo) esterificati con acidi grassi come l'acido miristico o palmitico. Contiene inoltre flavonoidi (iperoside e rutina), sesquiterpeni, un olio volatile, polisaccaridi (in particolare mucillagini che ne giustificano l'azione emolliente e protettiva), acido clorogenico e resine (Mazzanti et al., 2020).

La droga essiccata, secondo quanto riportato dalla Farmacopea Europea, deve contenere non meno dello 0,4% di flavonoidi, espressi come iperoside.

Calendula officinalis L. è presente come ingrediente, principale o secondario, in molte preparazioni ad applicazione topica, dal momento che le vengono riconosciute le proprietà antiinfiammatoria, antiossidante, cicatrizzante, antibatterica e antivirale. È una delle piante medicinali più conosciute in Europa, dove ha alle spalle una lunga tradizione d'uso come antiinfiammatorio; uso da attribuire principalmente alla frazione triterpenoidica e in particolare al faradiolo e ai suoi derivati esterificati con acido palmitico e miristico. Negli estratti idroalcolici dei fiori, l'effetto è probabilmente da attribuire alla componente flavonoidica (estratti con solvente polare) (Mazzanti et al., 2020).

Calendula officinalis L. viene raccomandata anche per gli stati infiammatori del cavo orale, come mucositi, stomatiti, gengiviti, piorrea e parodontiti.

Molteplici sono gli studi clinici che mostrano l'efficacia e la sicurezza di estratti di *Calendula officinalis* L., piuttosto che dell'olio essenziale estratto dai capolini, nel trattamento di effetti collaterali legati a trattamento radioterapico, in particolare dermatite da radioterapia e mucositi orali.

I target di questi studi, principalmente studi randomizzati in doppio cieco controllati con placebo, sono pazienti oncologici di diversa età e con diagnosi di carcinoma della testa e del collo (trattamento principale: radioterapia).

A tal proposito viene di seguito presentato uno studio clinico randomizzato controllato con placebo, condotto da Babae et al. e progettato per valutare l'azione antiossidante dell'estratto di fiori di *Calendula officinalis* L. (gel orale) e la sua efficacia preventiva sulla mucosite orofaringea (OM) indotta da radiazioni in pazienti con carcinoma della testa e del collo. Sono stati reclutati 40 pazienti (20 uomini e 20 donne) con diagnosi di tumore e selezionati presso il centro di radioterapia Shahid-Rajaie (città di Babolsar, Iran settentrionale) (Babae et al., 2013).

Gruppo 1 (controllo) = 20 pazienti	Somministrazione di 5 mL di placebo (stessa forma farmaceutica, odore, sapore, consistenza del trattamento) due volte al giorno con l'indicazione di trattenere il farmaco per almeno un minuto nella cavità orale.
Gruppo 2 (trattamento) = 20 pazienti	Somministrazione di 5 mL di collutorio con estratto di <i>Calendula officinalis</i> L. al 2% due volte al giorno con l'indicazione di trattenere il farmaco per almeno un minuto nella cavità orale.

I pazienti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti a radioterapia o chemioradioterapia con intento curativo e la somministrazione (consenso informato) di *Calendula officinalis* L o placebo è iniziata in concomitanza con il primo ciclo di radioterapia (o chemioradioterapia concomitante) (Babae et al., 2013).

Gli eventuali effetti collaterali riscontrati a livello orale, e quindi la gravità della mucosite orofaringea, sono stati valutati da due ricercatori clinici (un oncologo radioterapista e un dentista), utilizzando la classificazione OMAS (scala di valutazione della mucosite orale). Trentotto pazienti hanno completato lo studio e viene indicato che, nel gruppo di controllo, quattro pazienti hanno lasciato lo studio e due pazienti a causa di una grave mucosite sono stati trattati con altri farmaci mentre, nel gruppo di intervento, solo tre pazienti hanno abbandonato lo studio e nessuno è stato sottoposto a farmaci per la gravità dell'OM (Babae et al., 2013).

Nella **Figura 52** e nella **Figura 53** sono riportati i risultati ottenuti, dove si può osservare che il collutorio alla calendula ha ridotto significativamente l'intensità dell'OM rispetto al placebo nella seconda, terza e sesta settimana (Babae et al., 2013).

In conclusione, sulla base dei risultati ottenuti, l'estratto di calendula può essere efficace nel diminuire l'intensità dell'OM indotta dalla radioterapia durante il trattamento. Tuttavia, lo studio mostra risultati negativi per quanto riguarda l'efficacia preventiva dell'estratto.

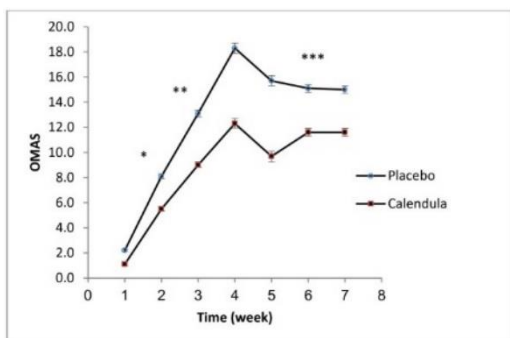


Fig. 52: La media (\pm SEM) dei punteggi OMAS varia in base al tempo (settimana) nel gruppo di trattamento con placebo e calendula.

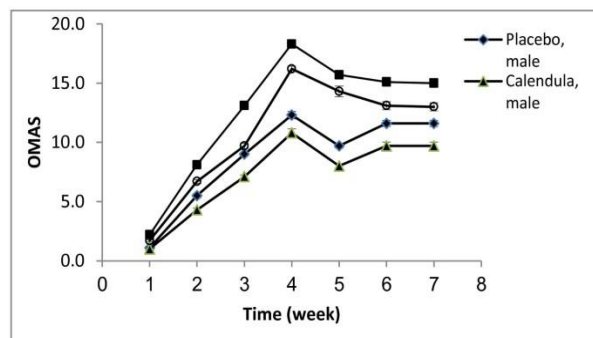


Fig. 53: La media (\pm SEM) delle variazioni dei punteggi OMAS per sesso e tempo (settimana) nel gruppo di trattamento con placebo e calendula.

1.2.2.2. Il prodotto apistico *Propolis*: *composizione chimica, basi farmacologiche, efficacia clinica, meccanismo d'azione*



Populus spp, Salix spp, Betula spp, Alnus spp, Pinus spp, Abies spp e Prunus spp

Fig. 54: La propoli (therascience.com)

La propoli è una sostanza resinosa che le api (soprattutto *Apis mellifera* L. e sottospecie) raccolgono dalle gemme e dalla corteccia di alberi di diverse specie botaniche, che una volta estratta viene portata all'alveare ed elaborata (grazie a enzimi contenuti nelle salivari delle api). Non può essere definita un prodotto di origine vegetale, in quanto non rientra nella Direttiva 2001/83/CE, ma viene considerata come una sorta di connubio tra i tre regni (animale, vegetale, minerale): prodotto apistico che le api (regno animale) producono a partire da materiale vegetale (resine, regno vegetale) e che viene poi addizionato a residui minerali (regno minerale) ottenendo così un prodotto malleabile e compatto.

Presenta un colore che varia dal giallo al rosso, dal marrone al nero, in funzione del luogo e della specie botanica di origine; l'odore è fortemente aromatico e il sapore è indicato come acre-amaro, quasi dolciastro (De Groot, 2013).

Il termine *Propolis* deriva dal greco *προ* (*pros* = davanti) e *πόλις* (*polis* = città), ovvero "davanti alla città", "davanti all'alveare". Le api, infatti, la utilizzano come materiale per rivestire le pareti interne delle celle scelte per la deposizione delle uova e l'allevamento delle larve, per tappare le fessure nell'alveare stesso (collante) o come sostanza "imbalsamante" per rivestire, mummificandoli, eventuali aggressori entrati nell'arnia rendendoli inoffensivi (Toreti et al., 2013).

Si possono ottenere 150-300 g di propoli per alveare e si è visto che la quantità prodotta varia in base a diversi fattori: disponibilità della materia prima (gemme pioppo e ipocastano), stato dell'alveare (fessure) e stato di salute delle api stesse. Alcuni studi hanno dimostrato che se quest'ultime sono malate sono stimolate a produrre una grande quantità di propoli come forma di automedicamento (azione antivirale, antibatterica).

La propoli rientra nell'ampio gruppo dei prodotti apistici assieme ad altri prodotti dell'apicoltura come il miele, il polline, la pappa reale, la cera d'api e il veleno d'api; in Italia, i prodotti che contengono derivati dalle api (polline, pappa reale o propoli) sono in commercio come integratori alimentari (Mazzanti et al., 2020).

Composizione chimica

Tabella 6: Composizione generale della propoli

Resine e balsami	50-60%
Cera	30- 40%
Oli essenziali	5-10%
Polline	5%
Altre sostanze	5%

La composizione fitochimici nella propoli varia qualitativamente e quantitativamente in funzione dell'origine geografica e del materiale vegetale di partenza. La propoli europea (specie del genere *Populus*) è caratterizzata da acidi cinnamici (acido clorogenico, acido caffeico, acido ferulico e derivati), flavonoidi (crisina, kaempferolo e pinocembrina) e isoprenoidi nella frazione volatile; la propoli italiana, in particolare, contiene apigenina, crisina, galangina, Kaempferolo, quercetina, naringenina, pinocembrina, acido p-cumarico, acido ferulico, acido caffeico, estere feniletilico dell'acido caffeico e estere cinnamico dell'acido caffeico (Mazzanti et al., 2020).

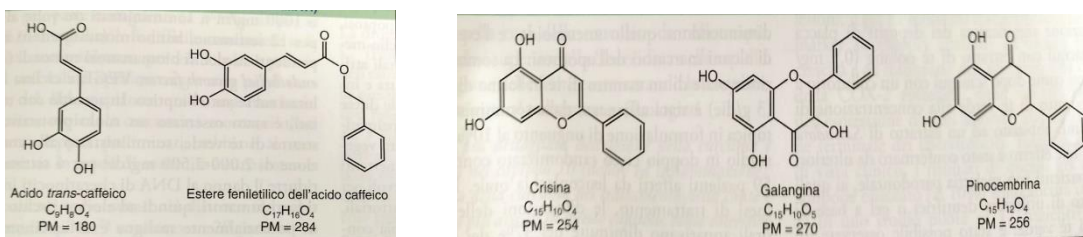


Fig. 55: Struttura chimica, formula bruta, peso molecolare dei principali costituenti della propoli italiana; Acidi fenolici (sx) e Flavonoidi (dx) (Mazzanti et al., 2020)

Meccanismo d'azione

Per quanto riguarda le proprietà diversi studi *in vitro* e *in vivo* ne hanno dimostrato l'azione antimicrobica e antivirale, attribuite alla componente flavonoidica. In particolare, galegina, pinocembrina e esteri dell'acido caffeico determinano la morte per del batterio sul quale vanno ad agire, andando ad aumentare la permeabilità della membrana batterica e a inibire la sintesi dell'RNA polimerasi batterica (Mazzanti et al., 2020).

Diversi studi ne hanno poi riportato le proprietà antiinfiammatorie, dovute alla presenza di acidi fenolici; in particolare i derivati feniesteri dell'acido caffeico si sono dimostrati efficaci come antiinfiammatorio agendo sulla via di segnale NF-Kb (Mazzanti et al., 2020).

Importante è considerare però il fatto che la propoli è anche nota per avere una potente azione sensibilizzante; non dovrebbe quindi essere utilizzata in pazienti con predisposizione allergica. In molti studi clinici, come in quello qui proposto, sono stati per questo esclusi pazienti oncologici risultanti allergici a propoli e pollini.

Lo studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo condotto da Hamzah et al. ha preso in considerazione 17 pazienti con diagnosi di carcinoma nasofaringeo e sottoposti a trattamento radioterapico. L'obiettivo è stato quello di determinare l'efficacia preventiva e la sicurezza del prodotto apistico *Propolis* (collutorio) nei confronti della mucosite orofaringea indotta da radioterapia (Hamzah et al., 2022).

GRUPPO 1 (CONTROLLO) = 7 pazienti	Trattamento con una soluzione salina da assumere oralmente (risciacqui) tre volte al giorno per un totale di 21 mL/die, per sei settimane.
GRUPPO 2 (TRATTAMENTO) = 10 pazienti	Trattamento con collutorio contenente <i>Propolis</i> al 2,5 % da assumere oralmente (risciacqui) tre volte al giorno per un totale di 21 mL/die, per sei settimane.

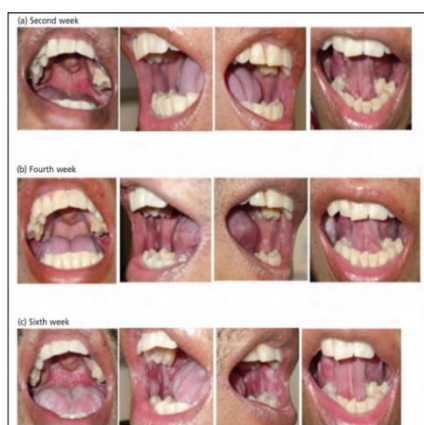


Fig.56: Normal saline mouthwash; intraoral examination showed normal oral mucosa at the second week (Grade 2 WHO Oral Toxicity Scale at the fourth week and Grade 3 WHO Oral Toxicity Scale at the sixth week)

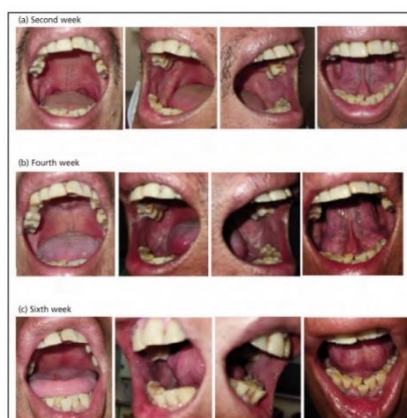


Fig.57: Propolis mouthwash; intraoral examination showed normal oral mucosa at the second and fourth weeks; only a small tongue ulcer was seen at the sixth week (Grade 1: WHO Oral Toxicity Scale)

Come si può vedere (**Figura 56; Figura 57**) tutti i pazienti (gruppo di intervento e di controllo) hanno riscontrato danni a carico della mucosa orofaringea indotti da radioterapia, indicando quindi che, attualmente non esiste un trattamento specifico in grado di prevenire le mucositi nel paziente oncologico. Tuttavia, ci sono stati dei risultati positivi relativi alla sicurezza del collutorio *Propolis* 2,5 % e relativi alla sua efficacia: nel gruppo 2 gli effetti collaterali del trattamento orofaringeo sono stati meno severi rispetto al gruppo di controllo, e il collutorio a base di propoli ha dimostrato di avere una tollerabilità paragonabile al placebo (Hamzah et al., 2022).

3.2.3. LINFEDEMA

Il linfedema può essere definito come un grave problema clinico prodotto da lesioni oncologiche o iatrogene al sistema linfatico, una condizione incurabile, debilitante e progressiva che, se non trattata porta a conseguenze fisiche e psicosociali per i pazienti. È caratterizzato tipicamente dal rigonfiamento edematoso di un arto, con sensazione di pesantezza, bruciore, prurito, restringimento, impotenza funzionale e dolore durante la mobilizzazione dell'articolazione. Nel paziente oncologico il linfedema è spesso dovuto alla rimozione dei linfonodi o lesioni cicatriziali conseguenti a terapia radiante sulla pelle e sui linfonodi sottostanti; può essere una conseguenza dell'ingrossamento e coinvolgimento metastatico dei linfonodi stessi, soprattutto nelle fasi terminali della malattia oncologica (Firenzuoli et al., 2018).

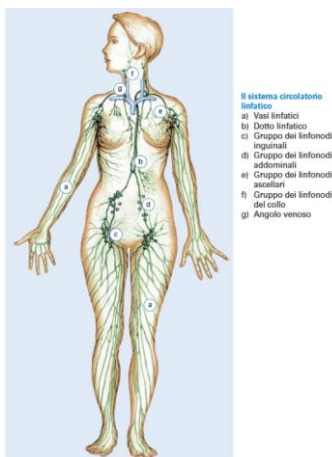


Fig. 58: il sistema linfatico (*legacancro.ch*)

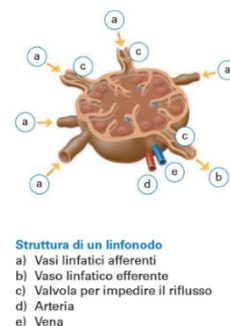


Fig. 59: Struttura dei linfonodi (*legacancro.ch*)

Il sistema linfatico (**Figura 58**) è costituito da una complessa rete di vasi diffusa in tutto il corpo, dagli organi linfatici (comprendenti i linfonodi) e dalla linfa, che scorre a velocità molto lenta all'interno dei vasi (liquido lattescente contenente i linfociti e il plasma). I

linfonodi (**Figura 59**) sono delle piccole strutture con il compito di filtrare la linfa, contengono linfociti e fermano batteri, residui proteici cellulari e cellule tumorali; sono localizzati, in gruppi, in vari distretti corporei, in particolare collo, ascelle, inguine e addome (Firenzuoli et al., 2018).

Dal momento che lo scopo di questa complessa rete di canali che percorre tutto il corpo è quello di drenare i tessuti, in modo simile alle vene, se per qualche motivo uno di questi vasi è ostruito (lesione metastatica linfonodale) ci possono essere conseguenze anche gravi: la linfa si accumula perifericamente nei tessuti a valle, con conseguenze spesso croniche (Firenzuoli et al., 2018).

In un tumore maligno, le cellule tumorali possono migrare dal loro organo di origine e raggiungere attraverso i vasi linfatici e sanguigni i linfonodi vicini; si possono insidiare nei linfonodi, moltiplicarsi e formare metastasi linfonodiali, rendendo necessari l'asportazione chirurgica del linfonodo (maggiore volume) o cicli di radioterapia.

Il deflusso della linfa può bloccarsi, parzialmente o completamente, dopo chirurgia o radioterapia; il liquido interstiziale e il suo contenuto non riescono più ad essere drenati e ristagnano nei tessuti: si forma così un linfedema (legacancro.ch, 2020).

Grazie ai miglioramenti delle tecniche chirurgiche e di trattamento dei tumori oggi il linfedema dopo una terapia anticancro è diventato più raro; tuttavia, malgrado tutte le misure precauzionali c'è sempre il rischio che si sviluppi, talvolta anche dopo anni dal termine della terapia (legacancro.ch, 2020).

Il caso più studiato è quello del linfedema dopo un cancro al seno (tipico quello dell'arto superiore dopo svuotamento del cavo ascellare per tumore alla mammella).

Secondo diversi studi, infatti, circa il 20% delle donne operate per cancro al seno sviluppa anche dopo tre o cinque anni questo problema clinico, che può interessare braccia, parete toracica, mammella. La causa va ricercata nel fatto che vi è un ricorso ormai preferenziale alla chirurgia conservativa, che prevede, nel limite del possibile, l'asportazione di un solo linfonodo, quello più vicino nel percorso di deflusso dal tumore; solo se necessario si procede con la rimozione di linfonodi adiacenti. Inoltre, solitamente a una operazione conservativa della mammella seguono cicli di radioterapia locale, per ridurre eventuali

metastasi; anche questa forma di terapia può danneggiare linfonodi e vasi linfatici (legacancro.ch, 2020).

I linfonodi asportati non ricrescono dopo ogni asportazione chirurgica e/o dopo radioterapia e sussiste sempre il rischio che prima o poi si sviluppi un linfedema. (Schweiz, s.d).

Di grande importanza risulta specificare che si tratta di una malattia cronica, che non guarisce spontaneamente, la cui estensione può essere ridotta e la progressione arrestata con un trattamento. La terapia del linfedema è basata su tecniche di fisioterapia o agopuntura, ma anche la fitoterapia sembra avere un ruolo importante, soprattutto nei linfedemi degli arti inferiori associati a insufficienza venosa (Firenzuoli et al., 2018).

Melilotus officinalis (L.) Lam. è la pianta più studiata per l'elevata presenza di cumarine. Tuttavia, spesso gli studi clinici non presentano risultati significativi o prevedono l'utilizzo di *Melilotus officinalis* (L.) Lam. insieme ad altre sostanze attive di origine vegetale, come diosmina, esperidina, escina, presenti nei semi di *Aesculus hippocastanum* L.

3.2.3.1. *Aesculus hippocastanum* L.: descrizione botanica, composizione chimica, farmacologia clinica in oncologia, meccanismo d'azione



ORDINE	Sapindales
FAMIGLIA	Sapindaceae
GENERE	Aesculus

Fig.60: *Aesculus hippocastanum* L. (actaplantarum.com)

Aesculus hippocastanum L., anche noto come ippocastano d'India, è un albero originario dell'Europa orientale, oggi presente in Italia in tutte le regioni, soprattutto quelle centro-settentrionali. Può raggiungere una altezza di 20-25 m, presenta foglie palmato-composte e picciolate, fiori di colore bianco riuniti in infiorescenze a racemo con petali macchiati di rosso. Il frutto è una capsula carnosa, a pericarpo spinoso, che racchiude da uno a tre semi, che ne rappresentano la droga (Mazzanti et al., 2020).

Da un punto di vista etimologico deriva dal greco *ippos* (cavallo) e *kastanon* (castagna), con riferimento ai frutti di questa specie che venivano comunemente utilizzati come nutrimento per i cavalli (Mazzanti et al., 2020).

Composizione chimica

I semi di ippocastano contengono una miscela complessa di saponine chiamata escina (3-10%), costituita da agliconi poliossigenati protoescigenina e barringtogenolo C; presentano poi flavonoidi (0,3%), steroli, un olio essenziale e un'alta percentuale di amido (30-60%). Derivati cumarinici (esculina e fraxetina) non sono presenti nei semi, ma caratterizzano altri organi della pianta (Mazzanti et al., 2020).

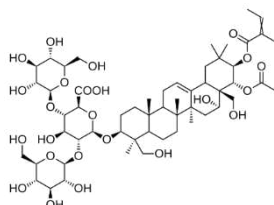


Fig. 61: Struttura chimica dell'escina
(it.wikipedia.org)

Meccanismo d'azione

L'efficacia terapeutica dell'escina è stata dimostrata da numerosi studi sperimentali. La proprietà antiinfiammatoria, antiedemigena e venotonica ad essa attribuite (e quindi all'estratto dei semi della pianta) sono legate al miglioramento del metabolismo dei canali ionici che riducono la tensione venosa; la molecola inoltre inibisce il rilascio di prostaglandine, per antagonismo molecolare sulla 5-idrossitriptamina e istamina, e riduce il catabolismo dei mucopolisaccaridi (Firenzuoli et al., 2018).

L'estratto di ippocastano titolato in escina aiuta infatti a ridurre l'edema e agisce da vasotonico, contribuendo in maniera significativa a migliorare anche il drenaggio della linfa per via venosa (Firenzuoli et al., 2018).

Uno studio clinico in doppio cieco randomizzato e controllato con placebo ha confrontato l'efficacia di un placebo con quella di un estratto di semi di *Aesculus hippocastanum* L. in soggetti idonei con linfedema stabile al braccio sopravvissuti a cancro al seno. I trattamenti sono stati applicati per un minimo di due volte al giorno per tre mesi seguiti da una pausa di un mese (Hutson et al., 2004).

In base ai risultati ottenuti dai due gruppi (di controllo e di intervento) è stato possibile constatare che alle dosi usate per il trattamento del linfedema o delle vene varicose, l'estratto di semi di ippocastano è ben tollerato nelle pazienti sopravvissute al cancro al seno. Questa analisi non dimostra però un beneficio oggettivo o soggettivo significativo nella riduzione del linfedema del braccio (solo piccole variazioni del volume del braccio, statisticamente non significative).

Gli studi clinici in ambito oncologico con l'obiettivo di dimostrare l'efficacia terapeutica di estratti di semi di *Aesculus hippocastanum* L. sono infatti pochi, e spesso con risultati non particolarmente sorprendenti.

Al contrario, diversi studi condotti su modello animale hanno avuto risultati più significativi. Ne è un esempio lo studio di Jeong et al. in cui è stata dimostrata l'efficacia dell'escina come agente topico per il trattamento del linfedema in un modello di ratto.

Lo studio è stato condotto su ratti di sesso maschile di otto settimane, divisi in cinque gruppi, comprendenti quattro gruppi di trattamento (trattati con 20%, 10%, 2% e 0,5% di escina) e un gruppo di controllo (placebo con soluzione fisiologica). Per ogni gruppo di trattamento, l'escina è stata applicata topicamente nella forma farmaceutica di gel in modo uniforme sulle code, due volte al giorno a partire dal ventottesimo giorno postoperatorio (Jeong et al., 2023).

I risultati raccolti relativi ai gruppi di intervento confrontati con il gruppo di controllo, mostrano che l'escina ha provocato una significativa riduzione del volume della coda, una riduzione dello spessore dermico e un aumento delle strutture linfatiche. In particolare, il GRUPPO 3 ha mostrato i risultati migliori in termini di tollerabilità ed efficacia, indicando la concentrazione di escina del 2% come la dose ottimale per migliorare il linfedema in questo modello.

3.3 LE PIANTE MEDICINALI NELLA TERAPIA DI SUPPORTO

L'atteggiamento personale di chi scopre di avere un tumore deve essere di grande fiducia nei medici che lo seguiranno e di accettazione e serenità nell'affrontare il piano di cura che può essere lungo e accompagnato da effetti collaterali.

Tuttavia, avere un cancro o comunque ricevere la diagnosi di tumore è uno di quei momenti in cui vale il detto "non lo sai finché non lo provi". Solitamente, infatti, in queste situazioni la razionalità non ha la meglio su quel complesso intreccio di sentimenti che costituisce il nostro inconscio. Non solo, spesso amici, parenti o terze persone che affiancano il paziente in questo cammino, seppur inconsapevolmente e con le migliori intenzioni, possono aggravare ulteriormente lo stato psicologico del soggetto oncologico con le loro domande, i loro consigli e le eccessive premure (Grandi et al., 2005).

La malattia, il dolore cronico, ma anche le loro conseguenze che vanno dalla perdita di autonomia agli effetti collaterali dei farmaci da assumere, dalla sensazione di impotenza che si viene inevitabilmente a provare alla perdita di speranza in un miglioramento e guarigione, sono riconosciuti come fonte di stress. Il risultato è un organismo cronicamente in tensione e la tensione emotiva innesca ansia, irritabilità, depressione, perdita delle energie e altre alterazioni dell'umore (Grandi et al., 2005).

3.3.1. DISTURBI PSICOSOMATICI CORRELATI AL TUMORE: *DISTRESS* E *FATIGUE*

Perdita del buonumore, perdita di energie e di interesse in ciò che sta attorno, problemi a dormire, ansia, irritabilità, sono solo alcune delle più comuni reazioni che può avere un paziente davanti a una diagnosi di cancro.

Scoprire di avere un tumore comporta infatti una serie di eventi stressanti, che si ripetono o continuano nel tempo. Lo stress post-traumatico correlato al cancro (PTS) può verificarsi in qualsiasi momento, dalla diagnosi al trattamento, dopo il completamento del trattamento o durante la recidiva. Inoltre, non sempre la causa specifica della PTS correlata al cancro è nota, dal momento che sono molteplici gli eventi sconvolgenti (PDQ, 2024).

STRESS E DISTRESS

Da un punto di vista medico lo *stress* può essere definito come la risposta funzionale con cui l'organismo risponde a uno stimolo più o meno violento (stressor) di qualsiasi natura.

È un termine inglese che in italiano viene tradotto come “sforzo” e può essere inteso come uno stato di tensione fisica e mentale (treccani.it).

Il biologo ed endocrinologo Hans Selye è stato il primo ad avere adottato questo termine in un articolo pubblicato su *Nature* nel 1936. Secondo la sua tesi, elaborata prima osservando i suoi pazienti e successivamente con studi *in vivo* su modello animale, malattie molto diverse tra loro (incluso il cancro) possono portare a disturbi molto simili (ulcere gastriche, malattie cardiache, regressione del timo, iperplasia surrenalica e depressione), tutti associati a un'attivazione dell'asse ormonale ipotalamo-ipofisi-corticosurrenalico (asse HPA) (Breitenbach et al., 2023).

Nella **Figura 62** sono rappresentate graficamente le tre fasi che caratterizzano lo stress (secondo quanto definito da H. Selye): reazione di allarme (risposta adrenergica), fase di resistenza (equilibrio), fase di esaurimento (consumo energia di adattamento).

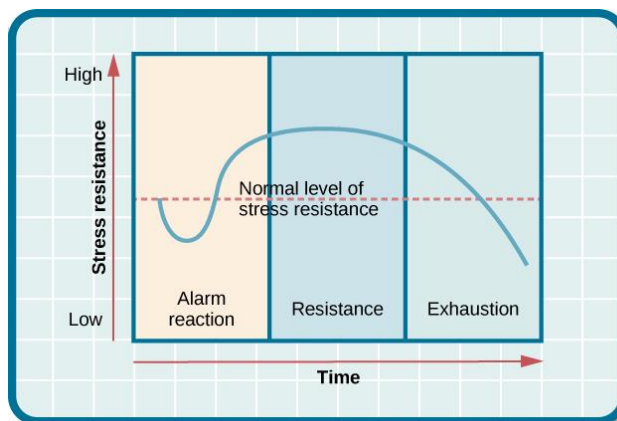


Fig. 62: Le tre fasi caratteristiche dello stress (OSCRiceUniversity)

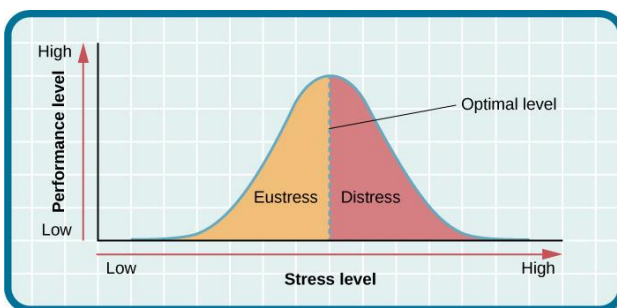


Fig. 63: Stress e distress (OSCRiceUniversity)

Lo stress nella fase iniziale è quasi sempre positivo (si parla di *eustress*, **Figura 63**), se invece lo stimolo nocivo che ha scatenato la risposta permane, si sfocia nel patologico (si parla di *distress*, **Figura 63**).

In ambito oncologico questa situazione può avere conseguenze anche molto gravi; il *distress* porta a una caduta delle difese immunitarie rendendo l'organismo più vulnerabile all'aggressione della malattia e delle sue complicanze. Favorisce l'insorgenza di disturbi

a carico dell'apparato circolatorio e digerente, altera il ritmo sonno-veglia, può essere causa di forti emicranie oltre a portare a uno stato di ansia e depressione (Grandi et al., 2005).

Le piante medicinali possono essere di grande aiuto per trattare o comunque alleviare tutti quei disturbi che accompagnano la sindrome da stress. A tal proposito vengono presentate di seguito alcune specie botaniche appartenenti alla categoria delle “piante adattogene”. Anche l'aromaterapia, così come l'utilizzo di erbe che a livello popolare vengono utilizzate a scopo “rilassante” (*Lavandula angustifolia*, *Matricaria chamomilla* L., *Melissa officinalis* L.), possono essere un valido aiuto per il trattamento dell'ansia spesso associata a questa sintomatologia.

Lavandula angustifolia Miller è una pianta medicinale che ha alle spalle una antica storia di usi tradizionali, ma è relativamente nuova come applicazione sperimentale in ambito strettamente oncologico. L'olio essenziale che si estrae dalle infiorescenze della specie ha mostrato una interessante attività ansiolitica, e può essere prescritto dal medico in preparazioni galeniche complesse e personalizzate, ovviamente tenendo in considerazione le necessità cliniche del paziente, il tipo di trattamento e/o intervento chirurgico effettuato o da effettuare. In commercio è disponibile anche un medicinale vegetale tradizionale, in capsule, indicato contro i disturbi dell'ansia lieve e avente come componente attiva olio essenziale di lavanda (Firenzuoli et al., 2018).

FATIGUE

La stanchezza è una sindrome a carattere morboso che affligge oltre i due terzi dei pazienti oncologici, con insorgenza in qualsiasi fase del loro percorso di malattia; prende il nome di astenia o viene indicata con il termine francese *fatigue*, ed è stata definita dal *National Comprehensive Cancer Network* come una soggettiva sensazione di stanchezza, persistente, legata al cancro oppure al trattamento della malattia.

Tuttavia, la *fatigue* è un problema clinico che va studiato sotto diversi punti di vista, da non considerare solamente come un semplice e vago disagio del paziente. Accompagna la maggior parte delle terapie oncologiche, dalla chemioterapia (70-80% dei casi) alla radioterapia (80% dei casi), ma può essere associata anche a depressione e anemia, spesso connesse alla malattia tumorale e alle cure (Firenzuoli et al., 2018).

La stanchezza del paziente oncologico, a differenza della classica definizione di “fatica” nell'individuo sano (risolvibile con il sonno e il riposo), si sviluppa nel tempo comportando una riduzione drastica dei livelli di energia, delle capacità cognitive e dello

stato psicologico, viene solo parzialmente alleviata dal riposo e dura più a lungo; inoltre, è sproporzionata rispetto alle attività fisiche e/o mentali svolte (Grandi et al., 2009; Firenzuoli et al., 2018).

Per quanto concerne il trattamento, la letteratura riporta alcuni studi clinici in cui è stata dimostrata l'efficacia di un adattogeno, il *Panax ginseng*, sulla *fatigue* nei malati oncologici.

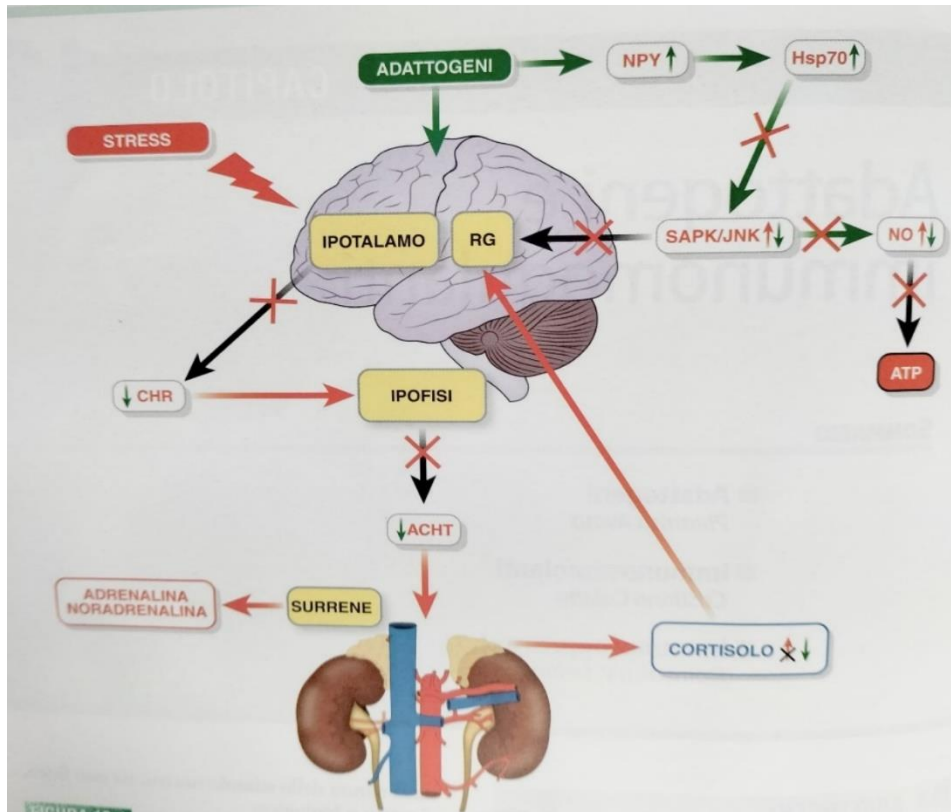


Fig. 64: Meccanismo d'azione proposto per le sostanze "adattogene" (Mazzanti et al., 2020)

3.3.1.1. Piante adattogene: *Panax ginseng* C.A. Meyer, *Eleutherococcus senticosus* Maxim., *Rhodiola rosea* L., *Schisandra chinensis* Baillon.

Il termine *adattogeno* fu coniato dal farmacologo russo Nicolai Lazaret nel 1947 per indicare una classe di sostanze capaci di aumentare lo stato di resistenza non-specifica dell'organismo allo stress, caratterizzate da una azione aspecifica. Dal punto di vista etimologico il termine deriva dal latino *adaptare* (adattare) e *generare* (generare), quindi letteralmente significa “generare adattamento”, ed è stato correntemente accettato da FDA (Food and Drug Administration) e EMA (European Medicines Agency) (Mazzanti et al. 2020).

In ambito fitoterapico *gli adattogeni* sono i metaboliti secondari presenti in determinate specie botaniche (piante adattogene) con la funzione di regolatori metabolici, che aumentano la capacità di un organismo di adattarsi ai fattori ambientali e di contrastare gli effetti negativi dovuti allo stress qualsiasi sia stata la causa scatenante (affaticamento mentale, emotività, stile di vita inadeguato, malattie, neoplasie, infezioni) (Mazzanti et al., 2020).

Diversi studi preclinici e clinici, hanno permesso di definire che il meccanismo d'azione delle sostanze adattogene coinvolge l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene; questo meccanismo è stato rappresentato in maniera chiara e schematica nella **Figura 64**.

I fattori di stress stimolano l'ipotalamo (importante per il mantenimento omeostasi interna) e la sua attivazione porta alla stimolazione delle ghiandole surrenaliche per via nervosa ortosimpatica, con conseguente liberazione di adrenalina e noradrenalina (midollare surrene) e una stimolazione ormonale mediata dal rilascio di CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) cui segue il rilascio di corticotropina (ACTH) da parte dell'ipofisi, precursore del cortisolo che conseguentemente aumenterà a livello surrenale. Il cortisolo induce rapidamente una risposta fisiologica che consente all'organismo di adattarsi momentaneamente ai fattori di stress (Mazzanti et al., 2020).

Inoltre, l'aumento della sintesi e del rilascio del cosiddetto “ormone dello stress” determina un aumento della sintesi di glicogeno, delle proteine a livello muscolare e stimola la funzionalità del sistema immunitario.

Sulla base dei loro componenti chimici più caratteristici gli adattogeni possono essere divisi in due categorie. Il primo gruppo comprende composti fenolici ed in particolare lignani strutturalmente simili alle catecolammine (*Eleutherococcus senticosus* Maxim., *Rhodiola rosea* L., *Schisandra chinensis* Baillon); il secondo gruppo è caratterizzato da

terpeni tetraciclici strutturalmente simili ai corticosteroidi (*Panax ginseng* C.A Meyer, *Panax quinquefolium* L., *Withania somnifera* Dunal) (Mazzanti et al., 2020).

Vengono riportate di seguito le principali piante ammesse negli integratori alimentari con l'indicazione di tonico-adattogeno (Ministero della salute, Allegato I al DM 10 agosto 2018, agg. con DM 9 Gennaio 2019).



ORDINE	Apiales
FAMIGLIA	Araliaceae
GENERE	Panax

Fig. 65: *Panax ginseng* C.A Meyer (it.wikipedia.org)

Nome sistematico	<i>Panax ginseng</i> C.A Meyer
Nome comune	Ginseng coreano; Ginseng cinese; Ginseng asiatico.
Parte utilizzata (droga)	Radice
Principali costituenti chimici	Saponine triterpeniche



ORDINE	Apiales
FAMIGLIA	Araliaceae
GENERE	Eleutherococcus

Fig. 66: *Eleutherococcus senticosus* Maxim. (it.wikipedia.org)

Nome sistematico	<i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim.
Nome comune	Eleuterococco; Ginseng siberiano.
Parte utilizzata (droga)	Radice
Principali costituenti chimici	Saponine; fenilpropani; glicosidi cumarinici; monosaccaridi; lignani; derivati caffeici.



ORDINE	Austrobaileyales
FAMIGLIA	Schisandraceae
GENERE	Schisandra

Fig. 67: *Schisandra chinensis* Baillon (myhomebook.de)

Nome sistematico	<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baillon
Nome comune	Schisandra
Parte utilizzata (droga)	Frutto
Principali costituenti chimici	Lignani



ORDINE	Saxifragales
FAMIGLIA	Crassulaceae
GENERE	Rhodiola

Fig. 68: *Rhodiola rosea* L. (wikipedia.it)

Nome sistematico	<i>Rhodiola rosea</i> L.
Nome comune	Rodiola rosea
Parte utilizzata (droga)	Radice
Principali costituenti chimici	Fenilpropani; derivati feniletanolici; flavolignani.

3.3.2. TERAPIA DEL DOLORE

Al paziente oncologico nel 2024 viene garantita una lunga sopravvivenza purtroppo però il dolore occupa tutte le fasi del trattamento oncologico: dalla diagnosi al trattamento attivo e permea la vita del paziente anche alla conclusione dei trattamenti. Quindi l'obiettivo del medico e di chi si occupa del malato oncologico è un controllo del dolore in tutte le fasi della malattia.

È un obbligo etico, morale e professionale quello di combatterlo o anche solo di alleviarne l'intensità dei sintomi. Esso, in quanto sintomo direttamente correlabile al concetto di sofferenza, può essere una delle principali motivazioni che spinge il paziente oncologico a interrompere la terapia (Firenzuoli et al., 2018).

La IASP (*International Association for the study of Pain*, 1986), nonché la più prestigiosa associazione internazionale di terapia del dolore, definisce il dolore come un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno; si tratta quindi di una esperienza individuale e soggettiva, risultato di una complessa interazione tra lo stimolo puramente sensoriale (stimolo doloroso) e fattori legati alla persona che ne vanno a definire intensità e caratteristiche (Azienda USL di Bologna, 2020).

Dal punto di vista neurologico il dolore del paziente oncologico può essere classificato in tre tipologie:

- Somatico (da metastasi ossee, mucosite, ...)
- Viscerale (da metastasi epatiche o peritoneali, con compressione visceri)
- Neuropatico (per un danno al tessuto nervoso centrale o periferico da compressione o infiltrazione, o da danno secondario a chemioterapia, immunoterapia, intervento chirurgico).

Dal punto di vista clinico, invece, si possono delineare tre forme di dolore, utilizzando come parametro di classificazione la causa scatenante:

- Dolore correlato alla malattia oncologica (osso, visceri, sistema nervoso)
- Dolore da terapia chirurgica o post chemioterapia/ radioterapia
- Dolore tardivo e prolungato negli anni, da inibitori dell'aromatasi (inibizione produzione estrogeni)

Nella **Tabella 7** sono riassunti e divisi per categoria i principali protocolli ormai noti e standardizzati che permettono di ottenere una buona gestione del sintomo “dolore”, con una scala “a gradini” (**Tabella 8**); è sempre opportuno però sottolineare che aspetti come rapidità di efficacia, durata dell'effetto, risposta, interazioni con altri farmaci e altri effetti collaterali variano da paziente a paziente (Firenzuoli et al., 2018).

Tabella 7: Farmaci utilizzabili per il controllo del dolore

CLASSE	TIPOLOGIA DI FARMACO
Analgesici non oppioidi	FANS, paracetamolo
Oppioidi deboli	Codeina, tramadolo, buprenorfina
Oppioidi forti	Morfina, ossicodone, idromorfone, metadone, fentanil
Adiuvanti	Antidepressivi, anticonvulsivanti, cortisonici, benzodiazepine, fitoterapici
<i>Cannabis sativa</i> L.	Medicinale galenico

Tabella 8: Strategia terapeutica a gradini

DOLORE LIEVE	DOLORE MODERATO	DOLORE INTENSO
		Oppioidi forti
	Oppioidi deboli	+/- <i>Cannabis sativa</i> L.
FANS, paracetamolo	+/- FANS, paracetamolo	+/- FANS, paracetamolo
+/- adiuvanti +/- agopuntura	+/- adiuvanti +/- agopuntura	+/- adiuvanti +/- agopuntura

Il dolore cronico è molto diffuso nelle popolazioni con cancro avanzato (circa il 70%) e l'approccio principale nel trattamento del dolore oncologico, da moderato a grave, è la terapia con oppioidi; terapia che richiede l'individualizzazione della dose più adeguata ad avere un equilibrio favorevole tra analgesia ed effetti collaterali. Inoltre, una minoranza sostanziale di pazienti oncologici con tumore avanzato sperimenta dolore che non può essere adeguatamente controllato a una dose tollerata (dolore scarsamente responsivo alla terapia con oppioidi) (Portenoy et al., 2012).

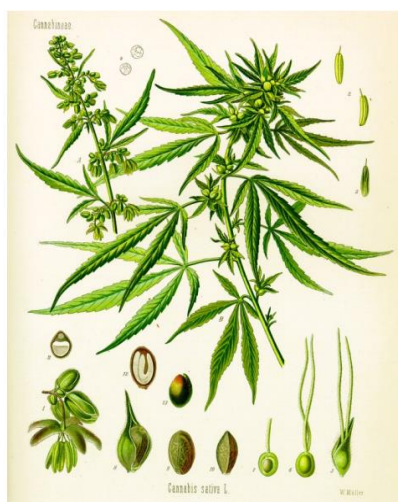
Una strategia alternativa prevede la co-somministrazione di un altro analgesico, sia un analgesico convenzionale non oppioide che uno dei cosiddetti analgesici adiuvanti, tale consentire di avere lo stesso effetto pur riducendo la dose di oppioidi utilizzata, con risultati favorevoli sugli effetti collaterali. I cannabinoidi sono in fase di studio come potenziali analgesici adiuvanti. (Portenoy et al., 2012).

A tal proposito vengono di seguito proposti due studi che hanno tutti mostrato un beneficio nell'utilizzo dei cannabinoidi nella gestione del dolore correlato al tumore e alle terapie antitumorali nei pazienti oncologici la cui terapia oppioide non è sufficiente a coprire il fabbisogno analgesico (Portenoy et al., 2012; Johnson et al., 2013).

Tabella 9: Principali farmaci registrati a base di cannabinoide

Nome commerciale	PA	Origine del PA	Indicazione terapeutica
Sativex®	Nabiximolo (miscela 1:1 THC e CBD)	Isolati da <i>Cannabis</i> <i>Sativa</i> L.	Spray oromucosale per il dolore oncologico
Marinol®	Dronabinolo	THC sintetico	Capsule per nausea e vomito da chemioterapia
Cesamet®	Nabilone	Sintetico (simile a THC)	Per nausea e vomito da Chemioterapia

3.3.2.1. *Cannabis sativa* L.



ORDINE	Urticales
FAMIGLIA	Cannabaceae
GENERE	Cannabis



Fig. 69: *Infiorescenza maschile (sx) e Infiorescenza femminile (dx)* (Firenzuoli et al. 2023)

Cannabis sativa L., comunemente nota come canapa, è una pianta erbacea a ciclo annuale di altezza variabile tra 1,5 e 2 metri (alcune sottospecie arrivano fino a 5 m). Ha una lunga radice a fittone e fusti eretti, più o meno ramificati, con escrescenze resinose angolate o cave specialmente oltre il primo livello di foglie. Le foglie, picciolate e provviste di stipole, sono palmate e composte da 5-13 foglioline a margine dentato-seghettato, lanceolate e con punte acuminate che possono raggiungere i 10 cm di lunghezza; nella parte bassa del fusto le foglie sono opposte, mentre nella parte alta tendono a crescere alternate (Firenzuoli et al., 2023).

La canapa è una pianta dioica. Non è possibile distinguere il sesso della pianta prima della fioritura, anche se le piante maschili tendono ad essere più alte, meno ramificate e più gracili di quelle femminili, che appaiono meno alte e più ramificate. I fiori maschili sono organizzati in infiorescenze a pannocchia (**Figura 69**) con racemi ascellari; le infiorescenze femminili (**Figura 69**) molto più compatte e fogliose, si presentano come una falsa spiga glomerulare, dritta e a ciuffo (Firenzuoli et al., 2023).

Il frutto, anche indicato come *seme di canapa* è un achenio, ovoidale o di forma sferica, liscio, macchiettato e con colorazione che varia dal bruno, al rossastro, al verdognolo e al bianco. Contiene un unico seme (Maugini et al., 2006).

La droga è rappresentata dalle infiorescenze femminili, raccolte in cime compatte e ricche di peli secretori, che secernono una resina di colore rosso-bruno ricca di cannabinoidi (resina secreta anche dalle piante maschili ma in misura minore).

La sua attività deriva principalmente dai cannabinoidi, ma anche da costituenti non cannabinoidi (flavonoidi e terpenoidi). Da sempre, infatti, l'attenzione si è concentrata sui cannabinoidi presenti nelle infiorescenze della pianta, in particolare THC, tra gli

psicotropi, e sul CBD, tra i non psicotropi, ma l'attività della Cannabis è certamente dovuta alla sinergia tra i vari cannabinoidi, unita all'interazione con il gruppo dei terpeni e dei polifenoli (Firenzuoli et al., 2018).

Sono almeno 85 i composti terpenofenolici indicati con il nome collettivo di cannabinoidi o fitocannabinoidi, presenti nel gambo, nei fiori, nei semi e nella resina della pianta (Firenzuoli et al., 2023).

Nella **Figura 70** sono rappresentate le strutture chimiche dei due fitocannabinoidi più abbondanti: il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD).

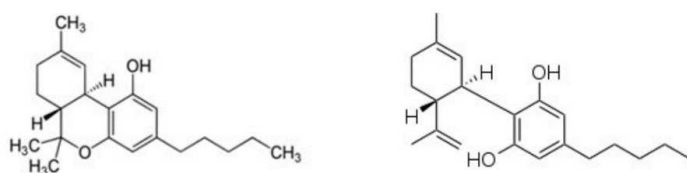


Fig. 70: Struttura del THC (sx) e struttura del CBD (dx)

Alcuni autori (Wilmot- Dear, 1999) propongono una distinzione della specie in tre gruppi varietali: *sativa*, *indica*, *spontanea*. In base a questa classificazione sono tre le tipologie di canapa, distinte sulla base del contenuto percentuale dei differenti componenti: la canapa da “fibra” con basso tenore di THC, ma elevato tenore in CBD; la canapa “droga” con elevato tenore di THC (> 1%) e povera di CBD; la canapa “intermedia” con un elevato tenore in CBD e THC. In particolare, la cannabis ad uso medicinale presenta THC in elevate quantità, maggiori rispetto a quelle ritrovate nella canapa da “fibra” (Firenzuoli et al., 2023; Samuelsson et al., 1994).

Altri composti di tipo cannabinoide interessanti sono il cannabigerolo (CBG), il cannabicromene (CBC) e il cannabinolo (CBN); sono questi principi attivi che hanno mostrato di avere attività antibiotica e antiinfiammatoria.

Molta attenzione è stata posta sull'uso della Cannabis nel trattamento del dolore neoplastico dopo la scoperta, nel 1993, di residui di canapa in una mummia di 2500 anni fa; la giovane donna, secondo quanto emerso da una risonanza magnetica, era affetta da un tumore mammario e si è quindi ritenuto che facesse uso di cannabis per il trattamento del dolore (Firenzuoli et al., 2018).

La cannabis a fini medicinali è raccomandata ormai da alcuni anni dallo stesso Ministero della Salute quando il dolore cronico di tipo neuropatico od oncologico, non è più controllabile con la terapia convenzionale; non può quindi essere considerata la terapia di prima scelta per il controllo del dolore, né tantomeno una terapia anticancro. Deve essere prescritta dal medico e preparata dal farmacista secondo precise regole (medicinali

stupefacenti) e, solitamente assunta per via orale, può servire allo stesso paziente anche a ridurre l'eventuale componente ansiosa, facilitare il sonno, ridurre il consumo di oppioidi e i loro effetti collaterali quando presenti, migliorare l'appetito e diminuire la nausea se presente (Firenzuoli et al., 2018).

Dalla letteratura emergono molti studi riguardanti il THC o suoi derivati semisintetici (nabilone, drobinolo) come adiuvanti della chemioterapia, soprattutto come supporto per nausea e vomito, ma le evidenze cliniche della cannabis nel dolore oncologico non sono così numerose.

I due studi riportati hanno preso come target pazienti oncologici con tumore avanzato e poco o non rispondenti alla terapia oppioide (Portenoy et al., 2012; Johnson et al., 2013). Lo studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, di Portenoy et al. è stato condotto su un totale di 360 pazienti, presentanti un tumore allo stadio avanzato e dolore refrattario agli oppioidi. L'obiettivo dello studio è stato quello di indagare l'efficacia del nabiximolo (Sativex®) nel ridurre il dolore oncologico (Portenoy et al., 2012).

GRUPPO 1 (CONTROLLO) = 91 pazienti	Somministrazione di diverse dosi di placebo (studio a dose graduata): dose bassa, dose media, dose alta.
GRUPPO 2 (TRATTAMENTO) = 91 pazienti (dose minima), 87 pazienti (dose media), 90 pazienti (dose massima).	Somministrazione di diverse dosi di nabixibolo spray orale: i pazienti del gruppo di intervento sono stati trattati con uno dei seguenti dosaggi: 1-4 spruzzi/giorno (dose minima), 6-10 spruzzi/giorno (dose media), 11-16 spruzzi/giorno (dose massima).

Quotidianamente, durante le 5 settimane di trattamento, sono stati registrati parametri come il dolore medio percepito dai pazienti, il dolore massimo e l'interruzione del sonno; altri questionari hanno misurato la qualità della vita e l'umore (Portenoy et al., 2012).

Dallo studio è emerso che il nabiximolo può essere un utile analgesico aggiuntivo per i pazienti con dolore da cancro refrattario agli oppioidi: il gruppo 2 ha infatti riportato analgesia superiore per dosi minime e medie rispetto al gruppo di controllo (placebo) (Portenoy et al., 2012).

Lo studio non ha riscontrato un effetto analgesico nel gruppo ad alto dosaggio, dimostrando invece che questa dose non era ben tollerata (scarsa tollerabilità al farmaco ad alto dosaggio). Dei 90 pazienti randomizzati al gruppo ad alto dosaggio, solo 59 (66%) sono stati in grado di continuare con questa dose fino alla fine dello studio; al contrario,

il tasso di eventi avversi che hanno portato all'astinenza nei gruppi a basso e medio dosaggio era paragonabile al placebo (Portenoy et al., 2012).

Anche Johnson et al. hanno effettuato uno studio randomizzato controllato con placebo su pazienti oncologici non rispondenti a terapia del dolore a base di oppioidi. L'obiettivo è stato quello di indagare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di THC/CBD spray rispetto ad una formulazione contenente solo THC (Johnson et al., 2013).

GRUPPO 1 (TRATTAMENTO 1) = 13 pazienti	Somministrazione THC/CBD (Sativex®)
GRUPPO 2 (TRATTAMENTO 2) = 11 pazienti	Somministrazione THC spray
GRUPPO 3 (CONTROLLO) = 19 pazienti	Somministrazione placebo

È stata osservata una maggiore riduzione del dolore nei pazienti trattati con THC/CBD rispetto a quelli trattati con solo THC o con il placebo.

Questo studio ha dimostrato che l'uso a lungo termine dello spray THC/CBD è stato generalmente ben tollerato, senza prove di una perdita di effetto per il sollievo del dolore correlato al cancro con l'uso a lungo termine. Inoltre, i pazienti che hanno continuato a utilizzare il farmaco in studio non hanno cercato di aumentare la dose di questo o di altri farmaci antidolorifici nel tempo (Johnson et al., 2013).

In sintesi, gli studi clinici proposti hanno permesso di dimostrare che l'uso adiuvante di cannabinoidi nel dolore correlato al cancro potrebbe fornire un beneficio utile e sicuro, determinando una diminuzione della percezione del dolore fino al 30%. Inoltre, da entrambi è emerso che i cannabinoidi interagiscono sinergicamente con gli oppioidi nell'effetto antinocicettivo (inibiscono la sensazione del dolore) portando benefici nei dolori neuropatici, viscerali, somatici, alle ossa. Secondo lo studio di Johnson et al., l'utilizzo di THC combinato con CBD risulta essere più efficace del solo THC in quanto il CBD riesce a modulare gli effetti indesiderati del THC come l'ansia (Portenoy et al., 2012; Johnson et al., 2013; Lichtman et al., 2018).

In conclusione, tutti e due gli studi evidenziano che l'assunzione di THC e THC/CBD comporta degli effetti collaterali, ma che, nonostante ciò, il bilancio tra gli effetti collaterali e analgesia è buono e spesso la terapia viene portata avanti dai pazienti anche dopo lo studio (Portenoy et al., 2012).

4. RISCHI COMUNI DI INTERAZIONI: FITOTERAPICI, INTEGRATORI ALIMENTARI E FARMACI

Sono sempre di più le persone che fanno ricorso a medicinali di origine vegetale, considerandoli una alternativa valida ai farmaci di sintesi; se estendiamo la considerazione anche agli integratori alimentari, i numeri relativi all'uso giornaliero aumentano vertiginosamente. Oggi, essendo il mondo vegetale ormai parte della vita di tutti i giorni, si è sempre di più alla ricerca di qualcosa di naturale nella speranza che faccia meno male, ma ciò può diventare rischioso.

Qualsiasi rimedio erboristico contenente sostanze farmacologicamente attive è di fatto un farmaco, con tutto ciò che tale definizione implica, inclusi gli effetti avversi. Spesso questo concetto sembra sfuggire ai consumatori, che ricorrono sempre più frequentemente alla fitoterapia e a rimedi erboristici, associati ai farmaci per potenziarne l'attività, ridurre gli effetti collaterali o migliorare la qualità della vita. Tuttavia, in tali circostanze, è alto il rischio di interazioni tra i due composti; interazioni che nel più delle volte non hanno dirette implicazioni cliniche, ma che in alcuni casi possono portare a conseguenze anche gravi.

Vi è infatti la convinzione errata che in quanto naturale un prodotto sia privo di rischi; per questo spesso la sua assunzione non viene comunicata al medico che deve prescrivere la cura farmacologica, piuttosto che al farmacista che venendo a conoscenza della storia farmacologica del paziente potrebbe orientare la scelta verso un determinato integratore o fitoterapico piuttosto che un altro, o sconsigliare l'assunzione contemporanea di specifiche piante medicinali e farmaci.

I rischi, infatti, riguardano non solo la possibilità di sviluppare reazioni avverse da erbe medicinali, ma anche i possibili effetti indesiderati dovuti alla concomitante assunzione di un farmaco di sintesi ed un rimedio erboristico (Caputi, s.d.).

4.2. LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Il paziente oncologico è tra quelli maggiormente a rischio di interazioni indesiderate tra piante medicinali, integratori e farmaci, e lo è durante tutte le fasi della patologia: dalla diagnosi alla terapia oncologica, al periodo successivo al trattamento.

I dati della letteratura scientifica indicano un uso in costante aumento di medicine non convenzionali da parte di questa fetta della popolazione (circa l'80% dei pazienti in chemioterapia), con valori che variano molto da paese a paese e anche per tipologia di tumore; è stato per esempio riportato che il 50% delle pazienti con neoplasie della mammella o ginecologiche assume rimedi a base di erbe, vitamine o altri supplementi durante il trattamento, per aumentare le difese immunitarie, a scopo antidepressivo o antiastenico, o semplicemente per ridurre gli effetti della chemioterapia.

Tuttavia, sebbene la fitoterapia sia una modalità di trattamento caratterizzata da un numero minore di effetti avversi rispetto alla farmacoterapia convenzionale, sono ben noti sia i rischi di tossicità diretta dei preparati vegetali, sia quelli di interazione con le terapie farmacologiche e le rispettive reazioni avverse che possono indurre in errore l'oncologo (non informato dal paziente). Quest'ultimo infatti potrebbe attribuire erroneamente l'evento osservato alla tossicità del trattamento convenzionale o alla progressione della malattia.

Per evitare tutto questo, l'oncologo dovrebbe sempre interrogare attivamente il paziente in modo da conoscere l'eventuale assunzione di prodotti di origine vegetale prima o durante la terapia, e quindi ricorrere agli opportuni sistemi di fitovigilanza e farmacovigilanza per una valutazione dei rischi di interazione.

Sono diversi gli studi riguardanti i possibili meccanismi che stanno alla base di queste interazioni, molti dei quali concordano nell'indicare come fasi principalmente coinvolte quella dell'assorbimento e del metabolismo del farmaco. La maggior parte dei farmaci antitumorali è substrato della glicoproteina P o di altri trasportatori e va incontro a metabolismo di fase I e/o II; molte sostanze di origine naturale sono in grado di indurre o inibire questi enzimi e trasportatori.

Analizzando poi le informazioni riportate nelle diverse banche dati, emergono entrambi i lati della medaglia: da un lato alcuni studi preclinici dimostrano la capacità di diversi fitoterapici di aumentare la sensibilità delle cellule tumorali ai farmaci chemioterapici, migliorando pertanto la risposta del tumore alla terapia (*Astragalus membranaceus* nelle neoplasie polmonari, *Ganoderma lucidum* in vari tipi di neoplasie); dall'altro lato, però,

sono molte le specie botaniche come *Hypericum perforatum* L., *Gingko biloba* L., *Crocus sativus* L., *Echinacea spp.*, *Panax ginseng* C.A. Meyer e *Citrus × paradisi* Macfad, che sono state segnalate come causa di potenziali interazioni farmacocinetiche negative con farmaci antitumorali (Gallo et al., 2012).

Sensibilizzare il paziente ad un uso consapevole di tali prodotti e soprattutto sottolineare la necessità e l'importanza di informare il medico, sono aspetti importanti anche quando il paziente oncologico deve essere sottoposto a intervento di chirurgia (**Tabella 10**). Infatti, dal momento della diagnosi al momento dell'intervento chirurgico possono passare anche molti mesi, durante i quali il paziente può essere sottoposto a cicli chemioterapici preoperatori per ridurre le dimensioni della massa tumorale da asportare. È proprio in questa fase che inizia spesso il ricorso a forme di automedicazione, anche incontrollate, che possono esporre il paziente a rischi.

Tutto ciò può avere un riscontro negativo quando si arriva al momento dell'intervento chirurgico; momento in cui si possono verificare tre tipi di rischi:

- interazioni con anticoagulanti utilizzati prima o dopo l'intervento chirurgico;
- interazioni con i farmaci sedativi e anestetici utilizzati per l'intervento;
- interazione con gli analgesici utilizzati nel post-intervento.

Ad esempio, durante l'intervento chirurgico si potrebbe riscontrare un eccessivo sanguinamento, che potrebbe essere stato favorito dall'utilizzo di prodotti a base di *Zingiber officinale* Roscoe, pianta medicinale molto usata dal paziente oncologico come anti-nausea e antiemetico durante la chemioterapia preoperatoria (Firenzuoli et al., 2018). La fitoterapia e le erbe medicinali possono essere un valido alleato nella lotta contro il cancro; il tutto sta nel fare le cose in modo ragionato, consapevoli dell'efficacia ma anche della potenziale tossicità legata a tali prodotti, e soprattutto nell'evitare il "Fai da te" e l'automedicazione, e affidarsi sempre a persone competenti, quali l'oncologo o un esperto di fitoterapia.

Tabella 10: Raccomandazioni utili prima di un intervento chirurgico (F. Firenzuoli, Fitoterapia; IV ed., Milano, EDRA, 2009)

	EFFETTI	RACCOMANDAZIONI
<i>Allium sativum</i> L.	Rischio di emorragie durante e dopo l'intervento chirurgico	Sospendere 7 giorni prima dell'intervento
<i>Aloe spp.</i>	Possibile ipoglicemia e diarrea	Sospendere 3 giorni prima dell'intervento
<i>Echinacea spp.</i>	Rischio di reazioni allergiche	Sospendere prima dell'intervento
<i>Ephedra distachya</i> L.	Rischio di aritmie e ipertensione arteriosa. Pianta proibita spesso sostituita con <i>Citrus aurantium</i>	Sospendere 7 giorni prima dell'intervento
<i>Eschscholtzia californica</i> Chamisson	Potenzia l'effetto di sedativi e barbiturici	Sospendere gradualmente 3 giorni prima dell'intervento
<i>Ginkgo biloba</i> L.	Aumenta il rischio di emorragie durante e dopo l'intervento chirurgico	Sospendere 7 giorni prima dell'intervento
<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	Possibile ipoglicemia, interferisce con i dicumarolici	Sospendere almeno 7 giorni prima dell'intervento
<i>Paullinia cupana</i> Kunth.e piante a caffeina	La caffeina può modificare la biodisponibilità di sedativi e anticoagulanti	Sospendere 7 giorni prima dell'intervento
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Riduce l'efficacia di numerosi farmaci, compresi digitale, dicumarolo, teofillina, barbiturici	Sospendere gradualmente 15 giorni prima dell'intervento
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L	Interagisce con cortisonici, diuretici, digitalici; provoca ipokaliemia	Sospendere almeno 15 giorni prima dell'intervento
<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Rischio di emorragie durante e dopo l'intervento chirurgico	Sospendere 7 giorni prima dell'intervento
<i>Salix spp.</i> e piante a salicilati	Riduce l'aggregazione piastrinica e aumenta il rischio di emorragie gastroduodenali	Sospendere gradualmente 7 giorni prima dell'intervento
<i>Valeriana officinalis</i> L.	Potenzia l'effetto di sedativi e barbiturici	Sospendere 3 giorni prima dell'intervento

4.2.1. TABELLE: LE INTERAZIONI PIÙ COMUNI DURANTE LA TERAPIA ONCOLOGICA

Per il paziente oncologico il rischio maggiore di interazioni, anche pericolose, si ha in particolare durante la chemioterapia.

In ogni caso, bisogna sempre tenere in considerazione molteplici variabili: i rischi di interazioni clinicamente importanti tra fitoterapici, integratori e farmaci varia da paziente a paziente, in relazione al metabolismo individuale dei farmaci, alla massa grassa del paziente, all'alimentazione, a pregressi interventi chirurgici, alla presenza di altre malattie oltre quella oncologica (insufficienza renale o epatica), nonché alla natura delle erbe medicinali assunte con tali prodotti.

Nelle tre tabelle sottostanti vengono riportate le informazioni disponibili in letteratura relative alle specie botaniche presentate in questo elaborato, nel capitolo precedente, e le possibili interazioni con i farmaci utilizzati nella terapia oncologica.

Si fa in particolare una distinzione tra quelle con **RISCHI CERTI O PROBABILI**, quelle con **RISCHI PROBABILI SOLO IN ALCUNI CASI** e quelle **PRATICAMENTE PRIVE DI RISCHIO** (Firenzuoli et al., 2018).

Tabella 11: Interazioni piante medicinali e terapie oncologiche – RISCHI CERTI O PROBABILI

Specie botanica	Farmaci con cui avviene l'interazione	Effetti dell'interazioni	Cosa fare
<p><i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer</p> <p>Integratori, galenici</p> <p><u>Proprietà e usi</u> Usato comunemente in automedicazione contro la stanchezza fisica e mentale</p>	<p>Irinotecan, taxolo, imatinib. Anticoagulanti orali. Tamixofene. Farmaci ipotensivi.</p> <p><u>Meccanismo</u> Il meccanismo potrebbe risiedere nell'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>Possibile aumento della tossicità dei chemioterapici se uso concomitante (imatinib).</p> <p>Possibile effetto estrogeno-stimolante.</p> <p>Possibile riduzione dell'efficacia del tamoxifene.</p>	<p>Non associare imatinib e cautela nell'uso prolungato nei pazienti con tumori estrogeno-sensibili.</p> <p>Evitare nei soggetti ipertesi, in terapia con anticoagulanti orali o psicofarmaci.</p> <p>Sconsigliata l'automedicazione nei pazienti oncologici.</p>

Tabella 12: Interazioni piante medicinali e terapie oncologiche – **RISCHI PROBABILI SOLO IN ALCUNI CASI**

Specie botanica	Farmaci con cui avviene l'interazione	Effetti dell'interazione	Cosa fare
<p><i>Aloe spp.</i></p> <p>Integratori, alimenti, bevande, galenici.</p> <p>Proprietà e usi Usato comunemente in automedicazione come lassativo, talvolta abusato.</p>	<p>Lassativi. Antidiabetici orali. Irritazione mucosa del colon.</p> <p>Meccanismo Inibisce <i>in vitro</i> il citocromo CYP3A4 e CYP2D6</p>	<p>Diarrea/squilibri elettrolitici.</p> <p>Sommazione di effetti in caso di abuso o uso improprio.</p>	<p>Possibile riduzione di efficacia dei chemioterapici orali, quindi evitare il più possibile l'uso per via interna.</p> <p>Possibile utilizzo in forma di gel, a scopo antiinfiammatorio e protettivo della mucosa del tubo digerente.</p>
<p><i>Zingiber officinale</i> Roscoe</p> <p>Proprietà e usi Usato comunemente in automedicazione contro nausea e vomito</p>	<p>Chemioterapici. FANS. Antiaggreganti. Anticoagulanti. Ciclosporina.</p>	<p>Positivo effetto antinausea da chemioterapia e altri farmaci.</p> <p>Cautela quando associato ad antiaggreganti e anticoagulanti.</p> <p>Possibile riduzione della concentrazione di ciclosporina.</p>	<p>Nessuna segnalazione di interferenza con chemioterapici.</p>
<p><i>Rhodiola rosea</i> L.</p> <p>Proprietà e usi Usato comunemente in automedicazione come antidepressivo, tonico-adattogeno</p>	<p>Antidepressivi. Sartani.</p>	<p>Potrebbe potenziare l'attività di alcuni farmaci ipotensivi (sartani) e altri per inibizione del CYP3A4 e della Pgp (glicoproteina P).</p>	<p>Nessuna segnalazione di interferenza con chemioterapici.</p>

Tabella 13: Interazioni piante medicinali e terapie oncologiche – PRATICAMENTE PRIVE DI RISCHIO

Specie botanica	Farmaci con cui avviene l'interazione	Effetti dell'interazione	Cosa fare
<p><i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (silimarina)</p> <p>Medicinali, integratori.</p> <p><u>Proprietà e usi</u> Utilizzato comunemente in automedicazione come epatoprotettore.</p>	<p>Farmaci epatotossici. Alcool. Tossici esogeni. Virus epatotossici.</p>	<p>Attività modesta come epatoprotettore</p>	<p>Non ci sono segnalazioni di interferenza con chemioterapici</p>
<p><i>Lavandula officinalis</i> Chaix</p> <p><u>Proprietà e usi</u> Usata comunemente in automedicazione come rilassante</p>	<p>Sedativi.</p> <p><u>Meccanismo</u> Attivazione del sistema GABAergico</p>	<p>Possibile teorica sommazione di effetti.</p> <p>Come conseguenza dell'uso cronico sono stati descritti alcuni casi di ginecomastia per sospetti effetti estrogenici.</p>	<p>Nessuna segnalazione di interferenza con chemioterapici</p>

CONCLUSIONI

I tumori sono ancora oggi la principale causa di morte al mondo, dopo le malattie cardiovascolari. Ma a che punto è la ricerca sul cancro? Prima di tutto possiamo sicuramente affermare che l'accelerazione impressa dalla ricerca negli ultimi vent'anni ha portato a risultati clinici concreti ed importanti.

I numeri parlano chiaro: i progressi della ricerca e l'introduzione di nuove strategie farmacologiche hanno portato a un netto miglioramento della sopravvivenza e qualità di vita del soggetto. Oggi la sopravvivenza media dei pazienti oncologici dopo 5 anni dalla diagnosi è complessivamente del 70%, mentre alla fine degli anni Novanta era di poco superiore al 49%. Questi risultati dipendono da diversi fattori che vanno dalla prevenzione all'adesione a stili di vita più sani, da una visione più precisa e dettagliata delle cause del cancro allo sviluppo di farmaci mirati. Tra quest'ultimi ricordiamo gli anticorpi monoclonali e l'immunoterapia, che sta ottenendo risultati clinici importanti in malattie difficili da trattare come il melanoma e il tumore polmonare.

In questo contesto le piante medicinali hanno dato fin da subito il loro fondamentale contributo. Da oltre cinquant'anni sono considerate importanti armi di difesa nella dura lotta contro il cancro; è vero, infatti, che i principali farmaci citotossici oggi in uso presentano principi attivi estratti da diverse specie botaniche, come gli alcaloidi della vinca (*Catharanthus roseus* G. Don), i tassani (*Taxus baccata* L), teniposide ed etoposide (*Podophyllum pelatum* L.) e gli analoghi della camptotecina (*Camptotheca acuminata* Decne).

Attualmente nello scenario oncologico sono disponibili diverse tipologie di trattamento, dalla chemioterapia alla radioterapia, dalla chirurgia all'immunoterapia, tutte accumulate da un obiettivo finale, ovvero quello di eradicare la neoplasia e guarire il paziente.

Le cure anticancro, tuttavia, seppur efficaci e necessarie possono essere la causa di effetti collaterali anche gravi, con forte impatto negativo sulla qualità di vita del soggetto. Non solo, numerosi studi concordano sul fatto che spesso sono proprio questi effetti secondari della terapia ad accrescere la sfiducia nel paziente oncologico, arrivando a rappresentare anche la motivazione principale di interruzione ed abbandono del trattamento.

Nasce quindi la necessità di trovare una sorta di àncora, un qualcosa capace di riaccendere quella speranza persa e soprattutto la fiducia nelle cure, nei medici e nel personale competente. Ecco, quindi, il ruolo delle piante medicinali che possono realmente essere definite "amiche del paziente oncologico".

In base alle ricerche svolte e agli studi clinici riportati in questo elaborato emerge il ruolo rilevante delle piante medicinali e della fitoterapia nella gestione degli effetti collaterali e dei disturbi psicosomatici collegati alle terapie antitumorali.

La chemioterapia è associata a dolore, *fatigue*, epatotossicità, nausea, vomito e alopecia. Tra le piante medicinali che hanno mostrato un significativo grado di evidenza di efficacia nel paziente oncologico e un ottimo profilo di tollerabilità e sicurezza meritano di essere considerate *Silybum marianum* L. per la prevenzione così come il trattamento dei danni indotti dai principali farmaci chemioterapici a livello al fegato; *Zingiber officinale* Roscoe per la prevenzione della nausea e dell'emesi indotte da chemioterapia; *Malus pumila* Miller (var. *annurca*), che grazie al suo elevato contenuto di procianidina B2 e alla sua sicurezza d'impiego sta riscontrando sempre più interesse per il trattamento dell'alopecia indotta da chemioterapia.

Gli effetti collaterali della radioterapia così come la gravità degli stessi non sono prevedibili, ma variano da persona a persona ed in funzione della zona corporea irradiata. Il carcinoma della testa e del collo risulta essere una delle forme tumorali più comunemente soggette a trattamento radioterapico e quindi correlato a effetti collaterali come mucositi orali e dermatiti.

Secondo un'attenta analisi degli studi clinici presenti è evidente che piante medicinali come *Calendula officinalis* L. e *Aloe vera* L. (gel) non presentano particolare efficacia nella prevenzione di tali sintomi. Tuttavia, è altrettanto evidente la loro sicurezza e la loro efficacia nel ridurre la severità di danni a livello della mucosa orofaringea e a livello cutaneo se utilizzati in concomitanza ai cicli radioterapici.

Inoltre, per quanto riguarda la mucosite orale da radioterapia ha ottenuto risultati significativi il trattamento con estratti idroalcolici del prodotto apistico *Propolis* che in accordo con quanto detto per *Calendula officinalis* L. ha dimostrato sicurezza (in soggetti non allergici) ed efficacia.

Un'altra forma tumorale in cui la radioterapia rappresenta la cura preferenziale (spesso in combinazione con un intervento chirurgico) è il cancro al seno; una delle conseguenze più gravi del carcinoma mammario è il linfedema, condizione incurabile, debilitante e progressiva che per questo deve essere monitorata e trattata. In tale contesto spicca il trattamento con l'escina, una miscela complessa di saponine estratta dai semi di *Aesculus hippocastanum* L.

Un sintomo che accomuna tutte le forme tumorali così come le terapie oncologiche è il dolore, che accompagna il paziente nel suo percorso verso la guarigione, dalla diagnosi

al trattamento attivo. Gli studi clinici proposti hanno permesso di dimostrare che l'uso adiuvante di estratti a titolo noto di Δ^9 tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD) estratti da *Cannabis sativa* L. offre un beneficio efficace e sicuro nel trattamento del dolore in pazienti oncologici non rispondenti agli oppioidi.

“Il momento più difficile è quando arriva la diagnosi: tutto diventa buio, crollano le maschere. Ma poi in realtà il momento della diagnosi è il momento in cui inizia la guarigione”. È questo quanto detto dal musicista e filosofo Giovanni Allevi in una intervista rilasciata in occasione di Sanremo 2024 e quanto riportato nel suo libro “I nove doni”, che non è il diario della sua malattia (mieloma multiplo) ma una riflessione sul dolore.

La malattia, il dolore cronico, la perdita di autonomia, la perdita di speranza in un miglioramento e nella guarigione, sono riconosciuti come fonte di stress, ansia, irritabilità, depressione, perdita delle energie e stanchezza (*fatigue*). L'estratto secco standardizzato di radice di *Panax ginseng* e quindi le piante medicinali racchiuse sotto la definizione di “piante adattogene” (*Eleutherococcus senticosus Maxim.*, *Rhodiola rosea L.*, *Schisandra chinensis Baillon*) rappresentano un razionale complemento terapeutico, di grande aiuto per trattare o comunque alleviare tutti questi disturbi.

In conclusione, quale è il ruolo della fitoterapia in oncologia?

Da un'attenta analisi degli studi clinici disponibili nei diversi database e dai dati statistici emerge che il futuro dei trattamenti oncologici è rappresentato dal potenziamento delle cure esistenti, attraverso anche la combinazione intelligente di diverse terapie.

L'approccio integrato al paziente oncologico significa infatti prenderne in considerazione tutte le necessità, fisiche ma anche psicologiche, in una dimensione interconnessa e sicuramente rispettosa del suo equilibrio naturale. È proprio per questo che sono in aumento in tutto il mondo lo studio e l'utilizzazione delle piante medicinali per la cura di un numero sempre maggiore di patologie, anche severe come appunto il cancro, per il momento come coadiuvanti delle cure più consolidate, ma destinate in futuro a ricoprire un ruolo sempre più importante.

Alla luce di quanto visto, si può affermare che oggi le piante medicinali e i prodotti di derivazione se utilizzati in modo consapevole e razionale sono un valido aiuto e una fonte speranza nella complessa lotta contro il cancro.

“Ho perso molto: il mio lavoro, le mie certezze, i miei capelli, ma non la speranza e la voglia di immaginare” (Giovanni Allevi).

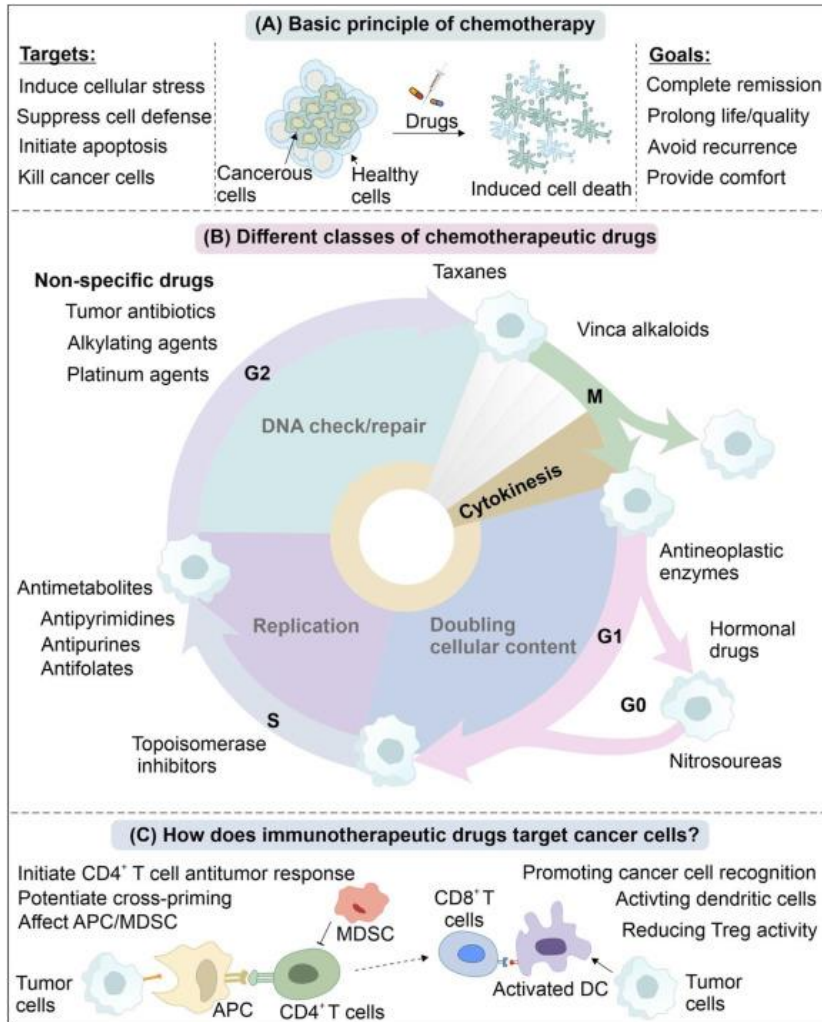
APPENDICE

Allegato 1: Funzioni chirurgia, <file:///D:/Vademecum-oncologico-1.pdf>

Tipo di chirurgia	Metodica	Finalità
Diagnostica	Biopsia escissionale	rimozione dell'intera massa tumorale più un piccolo margine di tessuto normale circostante
	Biopsia incisionale	rimozione di un cuneo di tessuto, resta molto tumore in sede
	Agobiopsia	prelievo di porzioni di tessuto dalla massa con ago grosso ("carotaggio")
	Agoaspirazione	prelievo di cellule tumorali sparse e liquido sieroso-ematico
Prevenzione	Asportazione chirurgica	<ul style="list-style-type: none"> • asportazione di lesioni premaligne (es.: nevi, polipi intestinali); • patologie predisponenti (colectomia in soggetti con colite ulcerosa); • mutazioni genetiche ereditarie (es: colectomia per poliposi familiare, mastectomia bilaterale o ovariectomia per sindromi familiari di carcinoma mammario o ovarico)
Terapeutica	Intervento chirurgico	<ul style="list-style-type: none"> • trattamento del tumore primitivo (se possibile sempre radicale) • asportazione metastasi isolate con intento curativo (es: metastasi polmonari da sarcoma, metastasi epatiche da carcinoma colorettoleale, metastasi cerebrali da melanoma maligno) • riduzione delle masse residue in pazienti con malattia metastatica (es: tumori del testicolo, dell'ovaio, sarcomi); • trattamenti palliativi (es: decompressione da tumori del SNC, asportazione di masse ostruenti l'intestino); • Inserzione di cateteri o pompe infusionali per terapie loco-regionali • Sottrazione di stimolo alla crescita tumorale (orchietomia in carcinoma prostata, ovariectomia in carcinoma mammario)
Ricostruttiva	Intervento chirurgico	<ul style="list-style-type: none"> • ricostruttive di funzione (es: colostomie, urostomie, protesi ossee); • Ricostruttive di immagine (es: ricostruzione mammaria o per tumori del volto)

Allegato 2: Radioterapia e tumori, <file:///D:/Vademecum-oncologico-1.pdf>

Tipo di radiazione	Fonte di produzione	Caratteristiche e carica	Uso in*	Impiego Terapeutico (esempi)
Raggi X	Acceleratori lineari	Fotoni ad alta energia (onde elettromagn.)	Teleterapia	Tumori profondi
			Brachiterapia	Iodio 125 Xray emittenti per tumore tiroide
Raggi gamma	Decadimento sostanze radioattive (radionuclide)	Fotoni ad alta energia (onde elettromagn.)	TBI	Trapianto di midollo osseo
			Teleterapia	Tumori tiroidei (Iodio 131)
			Brachiterapia	tumori prostatici, cervice uterina, mammella, capo-collo
Radiazioni particellari	Decadimento sostanze radioattive (radionuclide)	Particelle beta (elettroni -)	Terapia metabolica	Tecnezio 99m tumori cerebrali
			Brachiterapia	Tumori superficiali (cutanei)
	Sincrotroni	Particelle alfa (protoni +)	Terapia metabolica	Ibritumomab tiostatato marcato con Itrio 90: linfoma non-Hodgkin follicolare CD20+ Iodio 131-MIBG: tumori neuroendocrini (apudomi), Samario-153 o Stronzio-89: trattamento palliativo del dolore osseo metastatico con
			Teleterapia	Tumori piccoli e profondi (melanomi uveali, cordomi, condrosarcomi)
			Terapia metabolica	Astatina-211 tumori tiroidei
Sincrotroni	Nuclei di elio (++)	Teleterapia	Neoplasie oculari e tumori che originano o arrivano a infiltrare la base del cranio	
Fissione di atomi radioattivi pesanti o collisione di particelle	Neutroni	Teleterapia	BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) melanomi, tumori cerebrali	



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

AA. VV. OMS: Monografie di Piante Medicinali. 2002. S.I.Fit., Siena

About cancer: Cancer Treatment. Side Effects of Cancer Treatment. Tratto da Sito Web NIH – National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects>

About cancer: Types of Cancer Treatment. Immunotherapy to Treat Cancer. Tratto da Sito Web NIH – National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>

About cancer: Types of Cancer Treatment. Radiation Therapy to Treat Cancer. Tratto da Sito Web NIH – National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>

About cancer: Types of Cancer Treatment. Surgery to Treat Cancer. Tratto da Sito Web NIH – National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery>

Aglietta M. (2021). Manuale di oncologia medica. II ed. Edizioni Minerva Medica.

AkhavanKarbassi, M. H., Yazdi, M. F., Ahadian, H., and SadrAbad, M. J. (2016), Randomized DoubleBlind PlaceboControlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(7):3611-4 https://journal.waocp.org/article_32563_aafabdafcb05c938f033cb49a967896d.pdf

Allevi G. (2024). I nove doni Sulla via della felicità. Milano: Solferino – RCS MediaGroup S.p. A

Alopecia permanente da chemioterapici: si studiano cause e possibili cure. Tratto da Sito Web Redazione Nurse Times: <https://nursetimes.org/alopecia-permanente-da-chemioterapici-si-studiano-cause-e-possibili-cure>

Anand, U., Dey, A., Chandel, A. K. S., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D. K., De Falco, V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., Dhanjal, J. K., Dewanjee, S., Vallamkondu, V., and de la Lastra, J. M. P. (2023). Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases*, 10(4), 1367-1401. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>

Anand, U., Dey, A., Chandel, A. K. S., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D. K., De Falco, V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., Dhanjal, J. K., Dewanjee, S., Vallamkondu, J., & Pérez de la Lastra, J. M. (2022). Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases*, 10(4), 1367–1401. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>

Baati, I., Mnif, L., Masmoudi, J., Allouche, C., Damak, R., Halwani, N., Feki, A., Ayadi N., and Jaoua, A. (2010). P03-10 - Psychological impact of chemotherapy induced alopecia. *European Psychiatry*, 25(S1):25-E860. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(10\)70860-9](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(10)70860-9). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933810708609>)

Babae, N., Moslemi, D., Khalilpour, M., Vejdani, F., Moghadamnia, Y., Bijani, A., Baradaran, M., Kazemi, M. T., Khalilpour, A., Pouramir, M., & Moghadamnia, A. A. (2013). Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *Daru journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medicrdinaal Sciences*, 21(1), 18. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-21-18>

Bates, D., & Eastman, A. (2017). Microtubule destabilising agents: far more than just antimetabolic anticancer drugs. *British journal of clinical pharmacology*, 83(2), 255–268. <https://doi.org/10.1111/bcp.13126>

Bator, P., Razik, M., Rachwał, K., Razik, W., Rozwadowska, P., Ramian, J., Magiera, B., Rybak, J., Magiera, K., and Antos, M. (2024). *Archiv EuroMedica*, 13; 1: e1. DOI 10.35630/2024/14/1.110

Bodó, E., Tobin, D. J., Kamenisch, Y., Bíró, T., Berneburg, M., Funk, W., & Paus, R. (2007). Dissecting the impact of chemotherapy on the human hair follicle: a pragmatic in vitro assay for studying the pathogenesis and potential management of hair follicle dystrophy. *The American journal of pathology*, 171(4), 1153–1167. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061164>

Breitenbach, M., Kapferer, E., & Sedmak, C. (2023). Hans Selye und die Ursprünge der Stressforschung. In: *Stress und Armut*. Springer Spektrum, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-23697-6_2

Campanini E. (2022). *Dizionario di fitoterapia e piante medicinali*. IV ed. Tecniche Nuove

Capasso, F., De Pasquale, R., e Grandolini, G. (2011). *Farmacognosia: Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali*. Milano: Springer Verlag

Capasso, F., Grandolini, G., e Izzo, A. A. (2006). *Fitoterapia: Impiego razionale delle droghe vegetali*. Milano: Springer Verlag

Chemioterapia di combinazione: Trattamento con Paclitaxel e Carboplatino. Tratto da Sito Web aimac – associazione italiana malati di cancro, parenti e amici: <https://www.aimac.it/farmacitumore/chemioterapia-combinazione/trattamento-con-paclitaxel-e-carboplatino>

Consorzio tutela melannurca campana IGP: Nobile come le sue origini. Tratto da Sito Web melannurca: <https://www.melannurca.it/prodotto/descrizione-del-prodotto>

Cos'è il cancro? Le statistiche del cancro. Tratto da Sito Web AIRC - Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/numeri-del-cancro>

Crichton, M., Marshall, S., Isenring, E., Lohning, A., McCarthy, A. L., Molassiotis, A., Bird, R., Shannon, C., Koh, A., McPherson, I., and Marx, W. (2024). Effect of a Standardized Ginger Root Powder Regimen on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 124(3), 313-330. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2023.09.003>.

Curare la pelle durante la cura: La soluzione per il trattamento della pelle nei pazienti sottoposti a chemio e radioterapia (Dott. Nicola Alessandro Iacovelli). Tratto da Sito Web Linea Jalosome: <https://www.jalosome.it/dermatite-da-radioterapia/>

de Groot, A. C. (2013). Propolis: a review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. *Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug*, 24(6), 263–282. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000011>

Di Franco, R., Sammarco, E., Calvanese, M. G., De Natale, F., Falivene, S., Di Lecce, A., Giugliano, F. M., Murino, P., Manzo, R., Cappabianca, S., Muto, P., & Ravo, V. (2013). Preventing the acute skin side effects in patients treated with radiotherapy for breast cancer: the use of corneometry in order to evaluate the protective effect of moisturizing creams. *Radiation oncology* (London, England), 8, 57. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-57>

Di todaro, F. (2016). *Oncologia: Tumore del polmone, la chirurgia si conferma la prima scelta*. Tratto da

Sito	Web	Fondazione	Veronesi:
------	-----	------------	-----------

<https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/oncologia/tumore-del-polmone-la-chirurgia-si-conferma-la-prima-scelta>

Dizionario dei prodotti DOP e IGP: Melannurca Campana IGP (2018). Tratto da Sito Web Treccani: https://www.treccani.it/enciclopedia/melannurca-campana-igp_%28Dizionario-dei-prodotti-DOP-e-IGP%29/

Eghbali, A., Sadeghian, M., Ghasemi, A., Afzal, R. R., Eghbali, A., and Ghaffari, K. (2024). Effect of oral silymarin on liver function in pediatric acute lymphoblastic leukemia in the maintenance phase: a double-blind randomized clinical trial. *Front. Pharmacol.* 15:1295816. doi: 10.3389/fphar.2024.1295816

Ematologia e oncologia: Panoramica sui tumori (Robert Peter Gale, 2022). Tratto da Sito Web Manuale MSD: <https://www.msmanuals.com/it/professionale/ematologia-e-oncologia/panoramica-sui-tumori/panoramica-sui-tumori>

Ematologia e oncologia: Panoramica sui tumori (Robert Peter Gale, 2022). Tratto da Sito Web Manuale MSD: <https://www.msmanuals.com/it/professionale/ematologia-e-oncologia/panoramica-sui-tumori/basi-cellulari-e-molecolari-dei-tumori>

Enciclopedia on line: Fitoterapia. Tratto da Sito Web Treccani -Istituto della Enciclopedia Italiana: <https://www.treccani.it/enciclopedia/fitoterapia/>

Erfanian, S. S., Ansari, H., Javanmard, S. H., Javanmard, S. H., Amini, Z., and Hajigholami A. (2024). The hepatorenal protective effects of silymarin in cancer patients receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Complement Med Ther* 24, 329. <https://doi.org/10.1186/s12906-024-04627-7>

Fegato: il nostro centro antiveleno. Tratto da Sito Web PREVIDIR – Fondo di Assistenza Integrativa: <https://www.previdir.it/fegato-il-nostro-centro-antiveleno/>

Firenzuoli, F., Epifani, F., e Gori, L. (2018). Le erbe anticancro. Per prevenirlo, alleviare i sintomi e gli effetti collaterali dei farmaci. Milano: Edizioni LSWR

Firenzuoli, F., Epifani, F., e Loiacono, I. (2023) Cannabis “Erba” medica. Norme, preparazioni galeniche, attualità e prospettive di cura. Milano: Edra S.p.A

Fitosorveglianza: Interazione erbe – farmaci (Achille P. Caputi, Università degli Studi di Messina). Tratto da Sito Web Istituto Superiore di Sanità - EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica: <https://www.epicentro.iss.it/fitosorveglianza/caputi>

Focus: Fitovigilanza e integratori. I preparati di erbe nell'oncologia (2012). Tratto da Sito Web Farmacovigilanza: <https://www.farmacovigilanza.eu/node/915>

Gallego-Jara, J., Lozano-Terol, G., Sola-Martínez, R. A., Cánovas-Díaz, M., & de Diego Puente, T. (2020). A Compressive Review about Taxol®: History and Future Challenges. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(24), 5986. <https://doi.org/10.3390/molecules25245986>

Grandi, M., & Martinengo, G. (2009). Cancro: L'alleanza terapeutica Percorsi di cura, tra natura e scienza. Milano: Tecniche Nuove

Grandi, M., Vigoni Marciari, A., e Denzio, G. (2005). Vivere meglio le terapie anticancro con le piante medicinali. II ed. Milano: Tecniche Nuove

Guida alle terapie. Chirurgia: asportazione del tumore. Tratto da Sito Web AIRC - Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro: <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/chirurgia-asportazione-del-tumore>

Guida alle terapie: Radioterapia (2020). Tratto da Sito Web AIRC - Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro: <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/radioterapia>

Haddad, P., Amouzgar-Hashemi, F., Samsami, S., Chinichian, S., & Oghabian, M. A. (2013). Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial. *Current oncology* (Toronto, Ont.), 20(4), e345–e348. <https://doi.org/10.3747/co.20.1356>

Hagag, A. A., Elgamsy, M. A., El-Asy, H. M., & Mabrouk, M. M. (2016). Protective Role of Silymarin on Hepatic and Renal Toxicity Induced by MTX Based Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 8(1), e2016043. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2016.043>

Hamzah, M. H., Mohamad, I., Musa, M. Y., Abd Mutalib, N. S., Siti-Azrin, A. H., & Wan Omar, W. A. (2022). Propolis mouthwash for preventing radiotherapy-induced mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *The Medical journal of Malaysia*, 77(4), 462–467.

Harvey, A. L., Edrada-Ebel, R. A., & Quinn, R. J. (2015). The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nat Rev Drug Discov.* 14, 111–129. <https://doi.org/10.1038/nrd4510>

Huang, M. Y., Zhang, L. L., Ding, J., & Lu, J. J. (2018). Anticancer drug discovery from Chinese medicinal herbs. *Chinese medicine*, 13, 35. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0192-y>

Hutson, P. R., Love, R. R., Cleary, J. F., Anderson, S. A., Vanummersen, L., Morgan-Meadows, S. L., and Doran, A. E. (2004). Horse chestnut seed extract for the treatment of arm lymphedema. *Journal of Clinical Oncology*, 22(14), 8095-8095. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.22.90140.8095>

Il cancro: Disturbi concomitanti. Linfedema. Tratto da Sito Web Lega contro il cancro: <https://www.legacancro.ch/il-cancro/disturbi-concomitanti/linfedema/>

Jeong, H. H., Kim, D., Kim, T., Suh, H. P., Pak, C. J., Jeon J. Y., & Hong, J. P. (2023). The Role of Escin as a Topical Agent for Lymphedema Treatment in a Rat Model. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 0(0). <https://doi.org/10.1177/15347346231195944>

Jeong, H. H., Kim, D., Kim, T., Suh, H. P., Pak, C. J., Jeon, J. Y., & Hong, J. P. (2023). The Role of Escin as a Topical Agent for Lymphedema Treatment in a Rat Model. *The international journal of lower extremity wounds*, 15347346231195944. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/15347346231195944>

Johnson, J. R., Lossignol, D., Burnell-Nugent, M., & Fallon, M. T. (2013). An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *Journal of pain and symptom management*, 46(2), 207–218. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014>

Kruger, S., Ilmer, M., Kobold, S., Cadilha, B. L., Endres, S., Ormanns, S., Schuebbe, G., Renz, B. W., D'Haese, J. G., Schloesser, H., Heinemann, V., Subklewe, M., Boeck, S., Werner, J., & von Bergwelt-Baildon, M. (2019). Advances in cancer immunotherapy 2019 - latest trends. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 38(1), 268. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1266-0>

La chemioterapia: Potenziali effetti collaterali della chemioterapia. Tratto da Sito Web aimac – associazione italiana malati di cancro, parenti e amici: <https://www.aimac.it/libretti-tumore/chemioterapia/potenziali-effetti-collaterali#fatigue>

- Lee, C. C., Chen, Y. W., Kang, Y. N., Chen, J. H., Chen, C., Lu, C. Y., Huang, T. W., & Gautama, M. S. N. (2024). Efficacy of natural products in preventing oral mucositis resulting from cancer therapies: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical reviews in oncology/hematology*, 199, 104373. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104373>
- Lee, Y. I., Ham, S., Lee, S. G., Jung, I., Suk, J., Yoo, J., Choi, S. -Y., & Lee, J. H. (2022). An Exploratory In Vivo Study on the Effect of Annurca Apple Extract on Hair Growth in Mice. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(12), 6280-6289. <https://doi.org/10.3390/cimb44120428>
- Lete, I., & Allué, J. (2016). The Effectiveness of Ginger in the Prevention of Nausea and Vomiting during Pregnancy and Chemotherapy. *Integrative Medicine Insights*, 11. <https://doi.org/10.4137/IMI.S36273>
- Lewandowska, A., Rudzki, G., Lewandowski, T., Próchnicki, M., Rudzki, S., Laskowska, B., & Brudniak, J. (2020). Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *International journal of environmental research and public health*, 17(19), 6938. <https://doi.org/10.3390/ijerph17196938>
- Li, Chenchen & Xu, Yajun & Zhang, Junfeng & Zhang, Yuxi & He, Wen & Ju, Jiale & Wu, Yinghua & Wang, Yanli. (2023). The effect of resveratrol, curcumin and quercetin combination on immunosuppression of tumor microenvironment for breast tumor-bearing mice. *Scientific Reports*, 13. 10.1038/s41598-023-39279-z.
- Lichtman, A. H., Lux, E. A., McQuade, R., Rossetti, S., Sanchez, R., Sun, W., Wright, S., Kornyeveva, E., & Fallon, M. T. (2018). Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *Journal of pain and symptom management*, 55(2), 179–188.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001>
- Liguori, V., e Iuvaro, M. D. (2017). Effetti collaterali della chemioterapia: percezione dei medici, realtà dei pazienti. *UO Oncologia, Azienda Ospedaliera di Cosenza*, 3(1), 64-72. DOI: 10.19156/abtpn.2017.0020
file:///C:/Users/elisa/Downloads/Effetti_collaterali_della_chemioterapia_percezione.pdf
- Lopez M. (2023). *Medicina e oncologia (storia illustrata) Evoluzione e successi della chemioterapia del cancro*. Roma: Gangemi Editore
- Maddocks-Jennings, W., Wilkinson, J. M., & Shillington, D. (2005). Novel approaches to radiotherapy-induced skin reactions: a literature review. *Complementary therapies in clinical practice*, 11(4), 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2005.02.001>
- Markman M. (2003). Management of toxicities associated with the administration of taxanes. *Expert opinion on drug safety*, 2(2), 141–146. <https://doi.org/10.1517/14740338.2.2.141>
- Maugini, E., Bini, L. M., e Lippi, M. M. (2006). *Manuale di botanica farmaceutica*. Padova: PICCIN Nuova Libreria S.p.A
- Mazzanti, G., Dell'Agli, M., e Izzo, A. A. (2020). *Farmacognosia e fitoterapia. Basi Farmacologiche e aspetti applicativi*. Padova: PICCIN Nuova Libreria S.p.A
- Mela annurca: storia, origine e caratteristiche (Nicola Vitolo, 2015). Tratto da Sito Web gustannurca: <https://www.gustannurca.it/?p=121>
- Melannurca campana IGP. Tratto da Sito Web QualiGeo – fondazione Qualivita: <https://www.qualigeo.eu/prodotto-qualigeo/melannurca-campana-igp/>

Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of natural products*, 83(3), 770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>

News: Dalla natura un grande aiuto contro i tumori. Tratto da Sito Web AIRC - Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro: <https://www.airc.it/news/dalla-natura-un-grande-aiuto-contro-i-tumori-0319>

News: La crescita dell'immunoterapia. Tratto da Sito Web AIRC - Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro <https://www.airc.it/news/crescita-immunoterapia>

Nicoletti M. (2007). Botanica farmaceutica. Storia, attività ed impieghi delle piante medicinali. Napoli: EdiSES S.r.l

Orwa C, Mutua A, Kindt R, Jamnadass R, Simons A. (2009). Agroforestry Database: a tree reference and selection guide version 4.0 (<http://www.worldagroforestry.org/af/treedb/>) https://apps.worldagroforestry.org/treedb2/AFTPDFS/Malus_pumila.PDF

Palozzo A. C. (a cura di). Vademecum di terapia oncologica con il patrocinio di Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie. Infosan file:///D:/Vademecum-oncologico-1.pdf

PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Cancer-Related Post-Traumatic Stress (PDQ®): Patient Version. (2024). In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65936/>

Pillai, A. K., Sharma, K. K., Gupta, Y. K., & Bakhshi, S. (2011). Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. *Pediatric blood & cancer*, 56(2), 234–238. <https://doi.org/10.1002/pbc.22778>

Portenoy, R. K., Ganae-Motan, E. D., Allende, S., Yanagihara, R., Shaiova, L., Weinstein, S., McQuade, R., Wright, S., & Fallon, M. T. (2012). Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *The journal of pain*, 13(5), 438–449. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003>

Prevenzione e trattamento del cancro: Chemioterapia e altri trattamenti sistemici del tumore (Robert Peter Gale, 2024). Tratto da Sito Web Manuale MSD: <https://www.msmanuals.com/it/casa/tumore/prevenzione-e-trattamento-del-cancro/chemioterapia-e-altri-trattamenti-sistemici-del-tumore?ruleredirectid=761>

Riccio, G., Sommella, E., Badolati, N., Salviati, E., Bottone, S., Campiglia, P., Dentice, M., Tenore, G. C., Stornaiuolo, M., & Novellino, E. (2018). Annurca Apple Polyphenols Protect Murine Hair Follicles from Taxane Induced Dystrophy and Hijacks Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism toward β -Oxidation. *Nutrients*, 10(11), 1808. <https://doi.org/10.3390/nu10111808>

Samuelsson, G., Capasso, F., e De Pasquale, R. (1994). Farmacognosia Farmaci di origine naturale. Roma: EMSI

Scheda IPFI. Nomenclatura e caratteristiche: *Taxus baccata* L. Tratto da Sito Web Acta plantarum: https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=207

Senatore F. (2012). Biologia e botanica farmaceutica. II ed. Padova: PICCIN Nuova Libreria S.p.A

Sinkala, M. (2023). Mutational landscape of cancer-driver genes across human cancers. *Scientific reports*, 13(1), 12742. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39608-2>

Sousa-Pimenta, M., Estevinho, L. M., Szopa A., Basit, M., Khan, K., Armaghan, M., Ibrayeva, M., Sönmez Güreç, E., Calina, D., Hano, C., and Sharifi-Rad J. (2023). Chemotherapeutic properties and

side-effects associated with the clinical practice of terpene alkaloids: paclitaxel, docetaxel, and cabazitaxel. *Frontiers in Pharmacology*, 14. DOI=10.3389/fphar.2023.1157306 <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1157306>

Taxolo: Alla scoperta delle sfide future (Francesco Centorrino, 2022). Tratto da Sito Web Microbiologia Italia: <https://www.microbiologiaitalia.it/metaboliti/taxolo-dalla-scoperta-alle-sfide-future/>

Tenore, G. C., Caruso, D., Buonomo, G., D'Avino, M., Santamaria, R., Irace, C., Piccolo, M., Maisto, M., & Novellino, E. (2018). Annurca Apple Nutraceutical Formulation Enhances Keratin Expression in a Human Model of Skin and Promotes Hair Growth and Tropism in a Randomized Clinical Trial. *Journal of medicinal food*, 21(1), 90–103. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0016>

Terapia del dolore: Cos'è il dolore? (Azienda USL di Bologna, 2020). Tratto da Sito Web Servizio sanitario regionale Emilia-Romagna - Istituto di Scienze Neurologiche: <https://www.ausl.bologna.it/cit/dolore/dolore>

Toreti, V. C., Sato, H. H., Pastore, G. M., & Park, Y. K. (2013). Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2013, 697390. <https://doi.org/10.1155/2013/697390>

Tungkasamit, T., Chakrabandhu, S., Samakgarn, V., Kunawongkrit, N., Jirawatwarakul, N., Chumachote, A., & Chitapanarux, I. (2022). Reduction in severity of radiation-induced dermatitis in head and neck cancer patients treated with topical aloe vera gel: A randomized multicenter double-blind placebo-controlled trial. *European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society*, 59, 102164. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2022.102164>

Widjaja, S. S., Sumantri, I. B., Rusdiana, R., Yo, H., Jamnasi, J., Yo, R., Kho, H., Jayalie, V. F., Silalahi, M., & Siregar, F. (2023). Potential Benefits of Aloe vera and Raphanus sativus var. longipinnatus Gel for Prevention of Radiation-Induced Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 21(1), e132213. <https://doi.org/10.5812/ijpr-132213>

Wright, C., Van Der Merwe, M., DeBrot, A., & Bjornsti, M. (2015). DNA topoisomerase I domain interactions impact enzyme activity and sensitivity to camptothecin. *Journal of Biological Chemistry*, 290 (19), 12068-12078. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.635078>

Yakkala, P. A., Penumallu, N. R., Shafi, S., & Kamal, A. (2023). Prospects of Topoisomerase Inhibitors as Promising Anti-Cancer Agents. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 16(10), 1456. <https://doi.org/10.3390/ph16101456>