



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Corso di LAUREA in SCIENZE FARMACEUTICHE APPLICATE

TESI DI LAUREA

**INTEGRAZIONE DELLA MEDICINA COMPLEMENTARE E ALTERNATIVA ALLA
TERAPIA ONCOLOGICA.**

Relatore: Professoressa Monica Montopoli

Correlatore: Professor Massimiliano Berretta

Laureanda: Giulia Zecchin

Matricola: 1150228

Anno Accademico 2021/2022

Indice

1. Introduzione.....	3
2. Medicine alternative e complementari.....	10
2.1 Medicina alternativa e complementare; panoramica generale.....	10
2.2 Fiori di Bach o floriterapia.....	15
2.3 Gemmoterapia.....	40
2.4 Aromaterapia.....	42
3. Malattia neoplastiche.....	44
3.1 Malattia neoplastica in generale.....	44
3.2 Diverse terapie oncologiche.....	50
4. La ricerca.....	55
4.1 National Cancer Institute.....	55
4.2 Ricerca sponsorizzata da NCI (Extramurale).....	56
4.3 Ricerca all'NCI (Intramurale).....	63
5. Conclusioni.....	74
6. Ringraziamenti.....	75
7. Bibliografia.....	76
8. Sitologia.....	79
9. Tabelle e figure.....	80

Capitolo 1

Introduzione

In Italia, i tassi di mortalità per tutti i tumori risultano diminuiti circa del 10% negli uomini e dell'8% nelle donne tra il 2015 e il 2021. Il numero di decessi è tuttavia aumentato dello 0,6% per gli uomini e del 2,0% per le donne, raggiungendo rispettivamente 100.200 e 81.100 morti, riflettendo l'invecchiamento della popolazione. Il dato appare, in numero assoluto, lievemente inferiore a quanto segnalato nel 2020. Nella popolazione maschile la mortalità è in riduzione per tutti i tumori, ad eccezione del tumore del pancreas che rimane stabile. Nella popolazione femminile i tassi di mortalità sono in incremento per il tumore del polmone (+ 5%) e per il tumore del pancreas (+ 3.9%); stabile la mortalità per il tumore dell'utero e della vescica. I dati di mortalità appaiono, in entrambi i sessi, inferiori rispetto alla media europea (Tumori, i dati Aiom-Airtum "I numeri del cancro in Italia 2021", 29 ottobre 2021).

Nell'analisi dei dati di mortalità può giocare un ruolo la pandemia da SARS-CoV-2, che ha avuto effetti negativi sull'organizzazione dei servizi sanitari, inclusi quelli oncologici quali screening organizzati e varie procedure diagnostiche e terapeutiche. Alcuni pazienti in fase terminale potrebbero essere deceduti per infezione da SARS-CoV-2 riducendo, di fatto, la mortalità per cancro. Per contro, il decesso di alcuni pazienti potrebbe essere invece stato accelerato da ritardi diagnostici e terapeutici.

Sebbene i dati analizzati rispecchino solo parzialmente il panorama nazionale della registrazione del cancro in Italia, in particolare sono poco rappresentati i registri tumori del Sud Italia, le percentuali di sopravvivenza a 5 anni per tutti i tumori sono risultate in incremento rispetto alla rilevazione precedente, attestandosi al 59,4% negli uomini (vs 54%) ed al 65% nelle donne (vs 63%). In sette sedi tumorali negli uomini ed in otto nelle donne le sopravvivenze si sono attestate su valori decisamente elevati, fino al 96,2% dei tumori tiroidei nelle donne e al 93,2% nei tumori del testicolo. In sei sedi tumorali le sopravvivenze sono, però, ancora inferiori al 30% con il tumore del pancreas fanalino di coda all'11% circa in entrambi i sessi.

L'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) nasce a Firenze nel 1996 con lo scopo di promuovere, coordinare e sostenere l'attività di registrazione dei tumori in Italia. L'Associazione, che non ha fini di lucro, si propone di agire nel campo dell'assistenza sociosanitaria con lo scopo di rendere disponibili alle autorità amministrative, agli organi del Servizio Sanitario Nazionale e alla comunità scientifica, i dati sulla frequenza dei tumori, nell'interesse della ricerca, della prevenzione, della pianificazione dell'assistenza, della facilitazione dell'accesso alle cure e della valutazione della loro efficacia. AIRTUM si prefigge di standardizzare le tecniche di registrazione ed incentivare l'analisi congiunta dei dati e di contribuire, sulla base delle competenze scientifiche, alla programmazione di nuove iniziative di registrazione e alla loro valutazione. Incentiva e promuove anche studi e ricerche, collabora con Organizzazioni, Enti, Istituzioni, Fondazioni nazionali ed internazionali che perseguono scopi analoghi; svolge attività editoriale e di distribuzione di pubblicazioni periodiche a carattere scientifico; stipula convenzioni con Enti pubblici per sostenere direttamente o indirettamente l'attività dei Ricercatori operanti presso i RT.

I Registri Tumori (RT) sono strutture deputate alla raccolta e registrazione di tutti i tumori incidenti in un determinato territorio. Il ruolo primario di un Registro Tumori è quello di costituire e gestire nel tempo un archivio di tutti i nuovi casi di tumore diagnosticati ed assicurare che la registrazione dei dati avvenga in modo rigoroso e con carattere continuativo e sistematico. La maggior parte dei registri italiani sono registri di popolazione ovvero, raccolgono i dati relativi alle malattie tumorali di tutti i residenti di un determinato territorio. Accanto ai Registri generali di popolazione, vi sono i Registri specializzati, che raccolgono informazioni su un singolo tipo di tumore o su specifiche fasce di età o su tumori professionali.

In Italia più di 41 milioni di cittadini, pari al 70% della popolazione vivono in aree coperte dall'attività dei Registri Tumori accreditati dall'AIRTUM (aree in rosso nella cartina) come ci mostra la Figura 1.1. In molte aree è stata avviata un'attività di registrazione ma i Registri non sono ancora stati accreditati (aree in azzurro nella cartina). In due aree non è ancora stata avviata un'attività di registrazione (aree in bianco nella cartina).

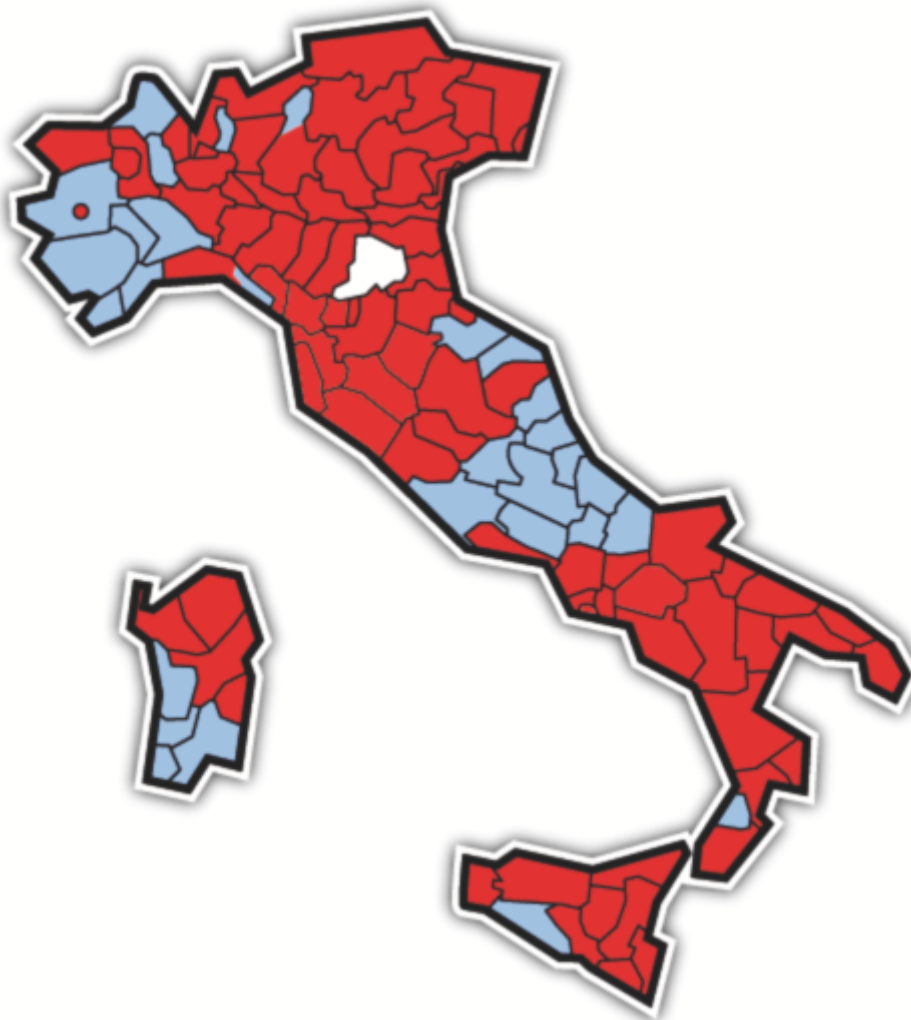


Figura 1.1. Questa figura identifica le aree dove in Italia sono presenti i registri tumorali dell'AIRTUM. Il rosso indica l'area coperta da questi registri, l'azzurro indica le aree dove i registri non sono ancora stati accreditati e il bianco indica le aree in cui non sono presenti i registri.

(Associazione Italiana Registri Tumori).

Inoltre, come mostra la Figura 1.2, sono attivi in Italia tre registri specialistici per i tumori infantili, uno in Piemonte, uno in Campania e uno nelle Marche, che nel complesso seguono quasi 700.000 residenti tra 0 e 14 anni; questi registri raccolgono anche dati sui tumori degli adolescenti riguardanti i circa 250.000 residenti tra i 15 e i 19 anni. Sono attivi, inoltre, tre registri specialistici di patologia: il Registro dei tumori colorettaali di Modena, il Registro dei tumori del pancreas di Reggio Emilia, i Registri mesoteliomi della Regione Liguria e della Regione Emilia-Romagna.



LEGENDA





-  Registri dei tumori infantili
-  Registro mesoteliomi
-  Registro tumori colorettaali
-  Registro tumori del pancreas

Figura 1.2. Questa figura mostra i registri specialistici che troviamo per quanto riguarda i tumori infantili nelle Marche, in Campania ed in Piemonte, mesoteliomi in Liguria ed Emilia-Romagna, tumori colorettaali a Modena e del pancreas a Reggio Emilia.

(Associazione Italiana Registri Tumori).

Nelle prossime righe troveremo i dati di incidenza, di sopravvivenza e di prevalenza per l'insieme delle patologie oncologiche e per le singole sedi e verranno presentati i dati ISTAT di mortalità tumori aggiornati al 2017 e una proiezione al 2020.

Per il 2020 si stima che saranno diagnosticati circa 377.000 nuovi casi di tumori maligni: 195.000 negli uomini e 182.000 nelle donne. Un numero assoluto in aumento, a causa dell'invecchiamento della popolazione italiana. Anche per il 2020 il tumore più frequentemente diagnosticato è il carcinoma mammario 54.976, pari al 14,6% di tutte le nuove diagnosi di tumore, seguito dal carcinoma del colon-retto, polmone, prostata e vescica. Negli uomini il carcinoma della prostata è ancora la neoplasia più frequentemente diagnosticata e nelle donne il carcinoma mammario. In termini di numeri assoluti si nota, rispetto al 2019, un aumento delle nuove diagnosi di melanoma e di carcinoma del pancreas in entrambi i sessi. Tra le donne, continua ad aumentare il carcinoma polmonare e il carcinoma mammario, il quale è una diretta conseguenza dell'estensione della fascia d'età sottoposta a screening in alcune regioni italiane e di una aumentata consapevolezza delle donne nel caso di formazioni sospette mammarie.

I tassi di incidenza standardizzati evidenziano tuttavia nel periodo 2008-2016 una riduzione di incidenza in entrambi i sessi del tumore dello stomaco, del fegato grazie anche alla vaccinazione antiepatite B e alle terapie antiepatite C, del colon-retto. Negli uomini sono in riduzione i tassi di incidenza del tumore del polmone, del carcinoma prostatico. Nelle donne sono in aumento invece i tassi di incidenza del cancro polmonare. In aumento in entrambi i generi i tassi di incidenza standardizzati per il melanoma.

Questi andamenti dei tassi di incidenza riflettono le abitudini dei cittadini italiani nei decenni passati e le loro variazioni. Ma l'analisi degli andamenti dei tassi di incidenza è estremamente importante per poter comprendere anche gli effetti degli interventi sanitari intrapresi nel passato e poter identificare quelli necessari per il futuro.

Un altro dato importante è quello relativo alla riduzione dei tassi di mortalità stimati per il 2020 rispetto al 2015: sono in diminuzione sia negli uomini (-6%) che nelle donne (-4,2%), legati ai progressi ottenuti in ambito diagnostico-terapeutico. Inoltre, si registra una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi del 63% nelle donne e del 54% negli uomini: ottimi risultati anche quando paragonati a quelli di altri Paesi europei. E continuano ad aumentare le persone che vivono dopo aver avuto una diagnosi di tumore: nel 2020 si stima siano oltre 3milioni e 600.000 (aumento del 3% annuo), un terzo dei quali può essere considerato guarito. Tutti questi miglioramenti sono legati ai progressi in campo diagnostico-terapeutico e di prevenzione (primaria e secondaria), ma anche al continuo aumento del grado di informazione che viene fornita ai cittadini e, quindi, al loro maggiore grado di consapevolezza.

Il continuo monitoraggio dei dati epidemiologici del cancro in Italia permette di valutare l'impatto delle strategie di prevenzione dei tumori e dei sistemi diagnostico terapeutici del nostro Paese e fornire un punto di riferimento per programmazioni sanitarie future. Per questo è necessario continuare questo lavoro di sorveglianza e di diffusione di tali dati. (Stefania Gori, Presidente Fondazione AIOM e Silvio Brusaferrò, Istituto Superiore di Sanità – ISS).

In una conferenza online tenutasi il 19 dicembre 2020 organizzata dall' AISFA il professor Massimiliano Berretta, esperto oncologo nonché professore dell'Università di Messina autore di articoli come 'Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An

Italian multicenter survey' e 'Physician Attitudes and Perceptions of Complementary and Alternative Medicine (CAM): uno studio italiano multicentrico' ci ha fornito alcuni dati riguardanti l'oncologia in Italia. L'Associazione Italiana Registri Tumoriali nel 2019 conta 1000 nuovi casi di comparsa di malattie neoplastiche al giorno quindi circa 370.000 casi all'anno, il 3% dei pazienti oncologici, ovvero circa 10.000, hanno meno di 40 anni. Per quanto riguarda il sesso maschile il carcinoma della prostata è la neoplasia più frequente seguito poi dal tumore al polmone, per quanto riguarda invece il sesso femminile la neoplasia più frequente è il tumore alla mammella e al secondo posto quello al colon-retto. Se invece andiamo ad osservare i dati riferiti a tutta la popolazione il tumore alla mammella è al primo posto.

Per quanto riguarda la mortalità, i dati riferiti a tutta la popolazione, il tumore al polmone è la patologia con il più alto tasso di mortalità. Inoltre, le patologie tumorali rappresentano la seconda causa di morte dopo le patologie cardiovascolari. In Italia abbiamo poco meno di 500 pazienti al giorno che muoiono di queste malattie neoplastiche; le patologie con il più alto tasso di sopravvivenza sono il tumore alla tiroide, alla prostata, al testicolo, alla mammella ed il melanoma. Ad oggi in Italia abbiamo 3,5 milioni di pazienti vivi dopo aver ricevuto una diagnosi di malattia neoplastica mentre nel 2006 avevamo 2,2 milioni di pazienti vivi. Questo positivo aumento avviene grazie anche approcci multidisciplinari e terapie sempre più efficaci. In Italia abbiamo il primato europeo per il numero di pazienti oncologici guariti.

La medicina integrata svolge un importante ruolo nel raggiungimento di questi risultati.

Le CAM sono pratiche che non fanno parte della medicina ufficiale e sono quindi tutti quei trattamenti che non sono utilizzati come trattamenti standard ma che possono essere utilizzati insieme ad essi.

La medicina alternativa comprende tutti quegli approcci pseudo-terapeutici che non rientrano nella medicina ufficiale che la vanno a sostituire. Il professor Berretta definisce poi le medicine integrate che comprende le medicine ufficiali a cui vengono abbinare le terapie complementari che hanno dimostrato di essere efficaci e di avere un buon profilo terapeutico-tossicologico.

Molto importante è anche la posologia di una sostanza. Un esempio è la vitamina C, utilizzata tantissimo in ambito oncologico come terapia di supporto a determinate dosi. A volte però, aumentando la dose, la vitamina C è utilizzata come trattamento alternativo alla chemioterapia. Questo mostra come una sostanza, assunta con una posologia diversa può avere un ruolo diverso nel trattamento complementare o alternativo.

Il National Cancer Institute stila una graduatoria riguardante i prodotti naturali/integratori maggiormente utilizzati in ambito oncologico. La maggior parte di questi integratori/terapie complementari ha un ruolo molto importante nel migliorare la qualità della vita del paziente oncologico. Pochi ad oggi sono gli studi che dimostrano che questi integratori hanno un ruolo diretto antitumorale ma hanno un ruolo, per esempio, nel ridurre la tossicità, diarrea, nausea, ecc. Questo permetterà al paziente di proseguire la terapia in modo corretto in quanto l'integratore ha un ruolo indiretto che quindi migliora la vita del paziente e l'aderenza ai trattamenti ufficiali prescritti.

Inoltre, l'NCI ci dà indicazioni ben precise sulle sostanze che andrebbero completamente vietate perché inutili in terapia oncologica oppure perché hanno un alto rischio di tossicità.

Le CAM ora sono prescritte da biologi, dietisti, naturopati e dal passaparola. Possiamo avere prescrizioni di più CAM contemporaneamente perché si cerca di agire su tutte le possibili azioni ipoteticamente utili nel contrasto della malattia. La principale CAM utilizzata in oncologia è l'aloè usata come terapia di supporto facendo molta attenzione a non assumerne troppa in quanto causa tossicità gastroenteriche.

Uno studio toscano dice che in Italia il 38% dei pazienti oncologici fa uso di CAM e questo dato ci dimostra che l'Italia segue l'andamento degli altri paesi occidentali come US (40%) e UE (36%). I paesi asiatici arrivano oltre il 60% mentre l'Australia che ha uno stile di vita occidentale utilizza molto le CAM.

I principali fruitori di CAM sono i pazienti affetti da patologie croniche che utilizzano la medicina complementare e alternativa perché spesso i risultati attesi non sono soddisfacenti, infatti, questa classe di pazienti hanno bisogno di migliorare la qualità della vita e la prognosi e ridurre la dipendenza da farmaci. Abbiamo poi i pazienti oncologici che le utilizzano per migliorare la propria prognosi, aumentare la possibilità di guarigione, per accompagnare la chemioterapia e perché ancora oggi il cancro è visto come un male incurabile anche se ci sono molte persone che guariscono. Troviamo poi i pazienti con patologie con prognosi infausta i quali utilizzano la medicina complementare e alternativa in quanto, avendo una breve prospettiva di vita, il paziente si aggrappa ad ogni possibilità pur di raggiungere il miglior risultato possibile. Le maggiori fruitrici di CAM sono donne di giovane età con un livello di istruzione medio-alto con un accesso facilitato ai canali d'informazione.

Nel 2016 è stato condotto uno studio pubblicato nel 2017 condotto in 5 centri diversi con circa 500 pazienti volontari che, con l'aiuto del medico, hanno compilato un questionario. L'obiettivo era fotografare le diverse realtà oncologiche, l'uso delle CAM ed evidenziare le differenze geografico-culturali. Inoltre, si volevano evidenziare i benefici emersi dopo l'uso di questa medicina non tradizionale e individuare chi prescrive e consiglia le CAM. Sono stati ottenuti questi dati:

- Il 54% dei pazienti era affetto da una malattia metastatica.
- Nel 94% dei casi i pazienti avevano una buona consapevolezza riguardo i trattamenti oncologiche gli erano stati proposti.
- Il 94% dei pazienti dichiara di aver fiducia nella medicina tradizionale/convenzionale.
- Nel 75% dei casi i pazienti non conoscevano la differenza tra medicina alternativa e medicina complementare.
- Poco meno del 50% dei casi la prima fonte d'informazione sulle CAM è il medico e questo ci fa riflettere sul fatto che c'è poca comunicazione medico-paziente.
- Oltre 90% dei pazienti aveva cominciato a fare uso di CAM al momento della diagnosi oncologica.
- Il 70% dei pazienti utilizzava le CAM sulla base di un'autoprescrizione, dato molto preoccupante.
- Poco meno del 90% dei pazienti conosceva gli eventuali effetti collaterali legati all'assunzione di determinate sostanze/integratori, molto preoccupante soprattutto per il rischio di interazioni.
- Circa il 90% dei pazienti avrebbe suggerito l'uso della medicina complementare e alternativa ad altri pazienti.

È molto importante il rapporto medico-paziente quindi si è voluto capire il livello di conoscenza degli operatori sanitari per quanto riguarda le CAM. Poco più del 50% dei casi gli operatori sanitari avevano suggerito l'utilizzo di CAM ai loro pazienti. Un dato molto importante è che nel 50% dei casi l'argomento medicina non tradizionale non veniva neanche discusso (M. Berretta, conferenza AISFA, 2020).

Capitolo 2

La Medicina alternativa e complementare

2.1 Medicina alternativa e complementare; panoramica generale.

I termini medicina integrativa e medicina complementare e alternativa comprendono approcci e terapie curativi che storicamente non sono stati inclusi nella tradizionale medicina occidentale convenzionale. La medicina complementare e alternativa viene spesso vista come una forma di medicina che non si basa sui principi della medicina occidentale tradizionale. Tuttavia, questa caratterizzazione non è strettamente accurata.

Le caratteristiche comuni a tutte le CAM sono un approccio globale alla persona, il miglioramento della qualità della vita, la stimolazione delle risorse naturali delle persone e l'educazione ad uno stile di vita salubre e rispettoso dell'ambiente. L'attenzione è stata spostata su questo tipo di medicina non convenzionale negli ultimi anni in quanto l'esagerata industrializzazione ha causato l'esigenza di tornare a contatto con la natura per, in un certo modo, equilibrare. Rinasce quindi l'interesse per il naturale e per i prodotti a base di prodotti vegetali in quanto questo tipo di medicina è associata ad un'errata convinzione che le piante curino tutte le malattie, che siano completamente innocue, che tutto ciò che è naturale è buono e sicuro ed infine per l'idea di trovare un rimedio in un qualcosa di semplice.

Una delle principali differenze tra la medicina complementare ed alternativa e la medicina tradizionale è la robustezza delle evidenze a sostegno delle migliori pratiche. La medicina tradizionale, quando possibile, basa le sue pratiche solo sulle evidenze scientifiche maggiormente conclusive. Al contrario, la medicina alternativa e complementare basa il suo uso su pratiche incentrate sull'evidenza, sulle migliori prove disponibili, anche quando tali prove non soddisfano i criteri più elevati e rigorosi in termini di efficacia e sicurezza. Tuttavia, alcune pratiche della medicina complementare e alternativa, incluso l'uso di alcuni supplementi dietetici, sono state convalidate con criteri scientifici tradizionali. I termini medicina complementare, alternativa e integrativa sono spesso usati in modo intercambiabile, ma i loro significati sono diversi. La medicina complementare si riferisce a pratiche non convenzionali utilizzate insieme a medicina convenzionale, la medicina alternativa si riferisce a pratiche non tradizionali utilizzate invece della medicina convenzionale. La medicina integrativa si riferisce all'uso di tutti gli approcci terapeutici appropriati (convenzionali e non convenzionali) in una struttura focalizzata sulla salute, la relazione terapeutica e con un approccio olistico alla persona.

Nel 1992, l'Office of Alternative Medicine nei National Institutes of Health (NIH) è stato istituito per studiare l'efficacia e la sicurezza delle terapie alternative. Nel 1998, questo ufficio ha preso il nome di National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM), e nel 2015 è diventato National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). Altri uffici del National Institutes of Health (NIH) (es., il National Cancer Institute o NCI) hanno anche finanziato alcune ricerche di medicina complementare e alternativa. Il National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) gestisce una lista di risultati della ricerca in questo campo. Ci sono tre tipi di supporto per le terapie di medicina complementare e alternativa: Efficacia sugli esiti clinici, come dimostrato nei trial clinici controllati (considerata la prova più forte di evidenza clinica), prove degli specifici meccanismi fisiologici di azione (p. es., la modifica dell'attività dell'acido γ -

aminobutirrico nel cervello indotta dalla valeriana), sebbene le prove di un meccanismo d'azione fisiologico validato non indichino necessariamente l'efficacia dei risultati clinici ed infine un lungo impiego da decenni o secoli (considerati prove di qualità inferiore). Molte terapie della medicina complementare e alternativa sono state studiate e sono risultate efficaci e/o paragonabili al trattamento convenzionale, ma alcune sono risultate inefficaci o soggette a risultati contraddittori e incoerenti. Alcune terapie alternative non sono state testate in studi clinici definitivi. I fattori che limitano tale ricerca sono i seguenti: Le modalità olistiche, o di tutto il sistema, comprendono un gran numero di variabili, molte o tutte non controllate. Al contrario, la medicina basata sull'evidenza enfatizza uno o un piccolo numero di variabili.

L'FDA (Food and Drug Administration), sotto il Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA) del 1994, permette la commercializzazione di integratori alimentari e l'uso di dispositivi per la medicina complementare e alternativa ma restringe in modo significativo le rivendicazioni di efficacia. In generale, i produttori di integratori alimentari possono promettere, senza dover fornire prove della sicurezza o dell'efficacia all'FDA (Food and Drug Administration), effetti benefici per l'organismo o per le sue funzioni, ma non possono promettere benefici per la cura delle patologie. Gli integratori possono anche essere diluiti o contaminati. Per esempio, uno studio del 2013 ha rilevato che il 32% degli integratori botanici (non limitati ai supplementi di medicina complementare e alternativa) non conteneva il principale ingrediente attivo in etichetta, il 20% conteneva contaminanti ovvero composti fisiologicamente attivi diversi dagli ingredienti desiderati o sull'etichetta, e un altro 21% conteneva eccipienti non elencati in etichetta. Tuttavia, prodotti di alta qualità sono disponibili attraverso alcuni produttori che rispettano le Good Manufacturing Practices dell'FDA.

Le terapie non convenzionali non possono essere standardizzate. Questo perché per esempio esistono diversi sistemi di agopuntura e il contenuto e l'attività biologica di estratti ottenuti dalle specie vegetali variano ampiamente. Le diagnosi non possono essere standardizzate. L'uso di molte terapie della medicina complementare e alternativa è basato sulle caratteristiche o sulle esperienze del paziente piuttosto che su una malattia o disturbo diagnosticato clinicamente in modo convenzionale. Inoltre, il doppio o singolo cieco è spesso difficile o impossibile. Per esempio, i pazienti non possono essere in cieco se stanno praticando la meditazione. Praticanti di Reiki non possono essere in cieco per quanto riguarda l'utilizzo o meno dell'energia di guarigione.

I risultati sono difficili da standardizzare perché sono spesso specifici per l'individuo o focalizzati sulla salute generale piuttosto che sulla base di misurazioni oggettive e uniformi. I placebo o gli interventi controllati possono anche incontrare delle difficoltà se da concepire in terapie complementari. Per esempio, nel massaggio, il componente efficace potrebbe essere il tatto, la zona specifica del corpo massaggiato, la particolare tecnica di massaggio utilizzata o il tempo trascorso con il paziente. Da una prospettiva di ricerca convenzionale, è importante l'uso di un controllo placebo. L'effetto placebo è complesso, soprattutto se si considera l'autoguarigione nel concetto di cura. I sistemi della medicina complementare e alternativa, tuttavia, riconoscono e interpretano l'effetto placebo come neurobiologico con implicazioni mente-corpo, spesso con un impatto significativo sui sintomi e sull'esperienza della malattia.

In pratica, le terapie relative alla medicina integrativa mirano a migliorare la qualità dell'ambiente terapeutico e le relazioni terapeutiche e quindi a ottimizzare la capacità di guarigione del paziente.

Studiare i componenti efficaci di una terapia della medicina complementare e alternativa contro un placebo inerte o il controllo in un ambiente di ricerca rimane una sfida metodologica.

Nonostante queste sfide, molti studi di alta qualità di terapie della medicina complementare e alternativa, come per esempio l'agopuntura e omeopatia, sono stati progettati ed eseguiti. Una revisione sistematica ha valutato molti degli studi che valutano i processi e i dispositivi di controllo dell'agopuntura. Utilizzando placebo accuratamente progettati, i ricercatori possono isolare gli effetti di alcune terapie della medicina alternativa sulla risposta clinica globale. Le evidenze a sostegno dell'uso della medicina complementare e alternativa includono alcuni risultati che mostrano una maggiore efficacia rispetto al placebo o la non-inferiorità rispetto ai trattamenti convenzionali.

Sebbene la sicurezza della maggior parte delle terapie della CAM non sia stata studiata in trials clinici, molte di queste terapie hanno buoni registri di sicurezza. Molte terapie della medicina complementare e alternativa sono state usate per migliaia di anni senza danno, e molte sembrano avere scarso potenziale di danno. Tuttavia, ci sono alcune considerazioni di sicurezza da fare come: l'uso di un approccio alternativo per il trattamento di una malattia potenzialmente letale che può essere trattata in modo efficace in modo convenzionale (p. es., meningite, cancro), forse il più grande rischio di medicina alternativa, piuttosto che il rischio di danno diretto da una terapia specifica, tossicità per taluni preparati botanici o integratori, contaminazione.

Importante aspetto da considerare quando si parla di sicurezza è la possibile interazione tra le terapie di medicina complementare e alternativa e altri farmaci un esempio è l'induzione degli enzimi del citocromo P-450 [CYP3A4] da parte dell'erba di San Giovanni (iperico), con conseguente ridotta attività dei farmaci antiretrovirali, immunosoppressori e altri farmaci, in particolare quando il farmaco ha uno stretto indice terapeutico.

Gli attuali segnali d'allarme sugli integratori alimentari dannosi sono disponibili presso il sito web dell'FDA. Da sempre questa associazione non è molto severa riguardo alla sorveglianza sulla produzione di integratori alimentari. Tuttavia, le nuove normative prevedono il rispetto di buone prassi di fabbricazione che migliorano la qualità e sicurezza degli integratori.

Per evitare eventuali lesioni a causa di manipolazioni fisiche, i pazienti devono affidarsi a professionisti che sono formalmente addestrati e hanno una licenza professionale, infatti, i tassi di complicanze sono molto bassi quando per esempio la chiropratica o l'agopuntura sono fornite da operatori con credenziali complete.

La medicina integrativa mira a combinare la medicina complementare e alternativa con la medicina tradizionale, laddove appropriato. Alcune terapie di medicina complementare e alternativa sono ora disponibili negli ospedali e sono a volte rimborsate dalle compagnie di assicurazione. Alcune scuole mediche tradizionali, tra cui 74 istituti del Nord America nel Academic Consortium for Integrative Medicine and Health, offrono formazione su medicina complementare e alternativa e medicina e terapie integrative. Ben il 38% degli adulti e il 12% dei bambini hanno usato la medicina complementare e alternativa almeno una volta, indipendentemente da come essa possa essere definita. Un sondaggio della National Health Interview (2012) indica che le terapie di medicina complementare e alternativa comunemente usate comprendono:

1)Esercizi di respirazione profonda (11%)

2)Yoga, Tai Chi e Qi Gong (10%)

3)Terapia manipolativa (8%)

4)Meditazione (8%)

5)Yoga (6,1%)

L'uso di altre terapie di medicina complementare e alternativa e di altri suoi impieghi è minore: omeopatia (2,2%), naturopatia (0,4%), e la guarigione energetica (0,5%). Un sondaggio del 2012 ha riferito che negli Stati Uniti il 17,7% degli adulti ha utilizzato almeno un integratore alimentare. Inoltre, è da sottolineare l'importanza della comunicazione tra medico e paziente; quest'ultimi non sempre volontariamente informano i medici circa il loro uso di queste terapie. Pertanto, è molto importante per i medici chiedere ai loro pazienti in modo specifico del loro uso di queste terapie in modo aperto e non giudicante.

Sono generalmente riconosciute cinque categorie di medicina alternativa o complementare: sistemi medici completi, medicina mente-corpo, pratiche biologiche non utilizzate abitualmente nella medicina convenzionale, pratiche fisiche e basate sulla manipolazione e medicina energetica.

La prima categoria prende il nome di sistemi medici completi che sono interi sistemi medici con una filosofia e una spiegazione definita di malattia, diagnosi e terapia. Essi comprendono:

La medicina ayurveda

L' omeopatia

La naturopatia

La medicina tradizionale cinese

La seconda categoria è la medicina mente-corpo. Le tecniche mente-corpo sono basate sulla teoria che i fattori mentali ed emozionali regolano il benessere fisico attraverso un sistema di connessioni neuronali, ormonali e immunologiche interdipendenti in tutto il corpo. Le tecniche comportamentali, psicologiche, sociali e spirituali sono usate per migliorare la capacità della mente di influenzare il corpo, e quindi per preservare la salute e per prevenire o guarire la malattia. Poiché l'evidenza scientifica che sostiene i benefici delle medicine mente-corpo è ampia, molti di questi approcci sono attualmente considerati comuni. Per esempio, le seguenti tecniche vengono utilizzate nel trattamento del dolore cronico, malattie coronariche, cefalea, insonnia e come aiuti durante il parto:

Biofeedback

Immaginazione guidata

Ipnoterapia

Meditazione, compresa la consapevolezza

Rilassamento

Queste tecniche sono usate anche per aiutare i pazienti ad affrontare i sintomi correlati alla malattia e al trattamento del cancro e per preparare i pazienti all'intervento.

La terza categoria comprende le pratiche biologiche ovvero quelle pratiche basate sull' utilizzo di sostanze naturali per incidere sulla salute. Queste pratiche comprendono:

Medicina botanica e prodotti naturali

Terapia chelante

Terapie alimentari

La quarta categoria, invece, racchiude quelle che sono le tecniche manipolative e del corpo le quali si concentrano principalmente sulle strutture del corpo e dei sistemi. Queste pratiche sono basate sulla convinzione che il corpo può regolare e guarire sé stesso e che le sue parti sono interdipendenti. Esse comprendono:

Chiropratica

Massaggio

Riflessologia

Coppettazione

Raschiamento (p. es., coniatura, imbutitura)

Moxibustione

L'agopuntura è talvolta considerata una terapia manipolativa.

Alcune di queste terapie (coppettazione, raschiamento e moxibustione) provocano lesioni che possono essere confuse con segni di trauma o abuso su minori. Queste terapie sono pensate per stimolare l'energia del corpo e per consentire alle tossine di lasciare il corpo. Tuttavia, pochissime ricerche di alta qualità hanno valutato la loro efficacia.

L'ultima categoria è quella della medicina energetica. La medicina energetica si propone di manipolare i campi di energia sottile (chiamati anche biocampi) che si pensa esistano nel corpo e intorno ad esso e che pertanto influenzano la salute. Tutte le terapie energetiche si fondano sulla convinzione che una forza vitale universale (qi) o un'energia nascosta risiedano nel corpo e intorno ad esso. Storicamente, è stata postulata l'esistenza di una forza vitale per spiegare i processi biologici non ancora compresi. Mentre la scienza biologica progrediva, questa forza fu respinta. Alcuni investigatori continuano a esplorare l'esistenza del biocampo e delle energie sottili.

La medicina energetica è una componente di diverse terapie, incluse le seguenti:

Agopuntura

Magneti

Tocco terapeutico

Reiki

Tecniche Qi Gong e Tai Chi della medicina tradizionale cinese usando posizioni delicate, movimenti adeguati e respiro per portare l'energia del paziente in un migliore equilibrio.

Entriamo più nel dettaglio ora sulle principali CAM a base di prodotti naturali come, ad esempio, i Fiori di Bach, Aromaterapia, Gemmoterapia.

2.2 Fiori di Bach o floriterapia.

I Fiori di Bach sono dei rimedi scoperti e studiati fino alla sua morte da Edward Bach: nasce il 24 settembre 1886 a Moseley, villaggio a circa tre miglia da Birmingham, primogenito di tre figli. Nel 1913 si laurea in medicina e fino al 1930 non lascia Londra, passa poco tempo sui libri, in quanto preferisce girare per le corsie d'ospedale ad osservare i pazienti, riesce infatti presto a capire che: “nel trattamento di una qualsiasi patologia, la personalità dell'individuo gioca un ruolo più importante del corpo “. Tra il 1928 ed il 1930, Bach scopre i primi tre rimedi floreali. Le prime due piante, che poi diventeranno i due primi rimedi floreali, furono scoperte in Galles: Impatiens (IMP) e Mimulus (MIM). Porta a Londra queste piante e le prepara con lo stesso metodo utilizzato per i vaccini orali. Nello stesso anno inizia ad usare anche Clematis (CLE), e questi sono i primi tre dei 38 rimedi che avrebbero costituito il suo metodo terapeutico. Dal 1930 al 1935 continua a raccogliere e scoprire fino all'ultimo dei 38 rimedi. Edward Bach muore il 27 novembre 1936 nel sonno.

Le indicazioni terapeutiche dei Fiori di Bach sono inizialmente volte a limitare e correggere forme di disagio emotivo e non è un metodo curativo che si basa sul concetto della medicina tradizionale. La floriterapia è di solito pensata e consigliata in caso di stress, fobie, depressione di grado lieve e moderato, insonnia o disturbi psicosomatici. Questa terapia prende la sua idea di base dalla visione olistica (vocabolo greco antico ὅλος ‘tutto, intero, totale’), che già era stata suggerita da Ippocrate e Paracelso e più avanti da Hahnemann, della malattia infatti Bach considera l'organismo nella sua interezza e non nelle singole parti che lo compongono. Il principio su cui si basa la terapia del Dottor Bach può essere sintetizzato nella frase “cura il malato, non la malattia”. Secondo Bach le malattie derivano da una disarmonia tra anima e corpo e insorgono quando l'Io Superiore e la volontà dell'Io fisico sono in conflitto. Le essenze floreali scoperte da Bach mirano a ripristinare la corretta comunicazione tra queste due parti per poi poter perseguire i propri obiettivi e aspirazioni più profonde ed essere quindi felici.

Si stanno rivelando anche molto interessanti gli effetti di riequilibrio che i rimedi floreali di Bach manifestano sui disagi emotivi e sui sentimenti reattivi ad importanti problematiche fisiche. Ultimamente si stanno scoprendo molte applicazioni di natura strettamente fisica, come cura del dolore, delle infiammazioni, delle allergie e altro ancora. Si può dire che l'efficacia della floriterapia è data dal fatto che non interviene sulla malattia, ma sulla persona ammalata, sulle sue reazioni e sugli stati d'animo: questa terapia, quindi, non combatte la malattia, ma sviluppa le qualità permettono di superarla.

Il dottor Bach riunisce 37 fiori e l'acqua di roccia (trentottesimo rimedio, unico non vegetale) in 7 gruppi che corrispondono a 7 modi di porsi nei confronti degli altri e di sé stessi. Questi sono paura alla quale sono associati i rimedi Aspen, Cherry Plum, Mimulus, Red Chestnut e Rock Rose, incertezza associata a rimedi come Cerato, Gentian, Gorse, Hornbeam, Sclerathus e Wild Oat, mancanza di interesse per il presente combinata ai rimedi Chestnut Bud, Honeysuckle, Mustard, Olive, White Chestnut e Wild Rose, solitudine alla quale sono stati correlati i rimedi Heather, Impatiens e Water Violet, ipersensibilità collegata invece ai rimedi Agrimony, Centaury, Holly e

Walnut, disperazione connessa ai rimedi Crab Apple, Elm, Larch, Oak, Pine, Sweet Chestnut e Willow e ultima la cura eccessiva per il benessere altrui associata ai rimedi Beech, Chicory, Vervain e Vine. Per trarre beneficio dalla floriterapia è importante e doveroso essere consapevoli che ogni persona è fatta di psiche e corpo ed è per questo che il sistema di guarigione di Bach deve essere considerato come una guarigione attraverso la riarmonizzazione della coscienza in quanto la vibrazione energetica è poi riequilibrata.

Importante è la preparazione dei Fiori di Bach, infatti, si deve seguire un determinato procedimento sia per la raccolta sia per la preparazione di questi. Bach consigliava di cogliere i fiori nel periodo di massima fioritura e nelle prime ore del mattino di un giorno assolato; il fiore intero veniva posto in una ciotola d'acqua di sorgente nel campo dove era stato raccolto e veniva trattato secondo il metodo del sole, ovvero lasciato macerare per tre o quattro ore sotto la luce del sole. Un altro tipo di preparazione seguiva invece il metodo della bollitura. Il metodo della bollitura consisteva nel mettere i fiori in una ciotola con all'interno acqua pura di fonte e far bollire per trenta minuti.

Entriamo ora più nel dettaglio di questi 38 rimedi; essi sono divisi in 3 categorie: troviamo “i dodici guaritori” relativi alle dodici diverse personalità che si sviluppano alla nascita, “i sette aiuti” indicativi degli stati emozionali che talvolta nascondono la vera personalità ed infine i “diciannove assistenti” volti a curare i disturbi conseguenti ad un trauma.

Agrimony: rimedio guaritore contro ansia e paura del confronto. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Agrimonia eupatoria* L., comunemente conosciuta come erba di san Guglielmo, appartenente alla famiglia delle Rosaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Agrimony sono la tendenza a disturbi gastrici e respiratori, dipendenza da alcool e psicofarmaci, disturbi ossessivi compulsivi e una tendenza a soffrire di depressione. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la calma, la contentezza e la capacità di affrontare le avversità.

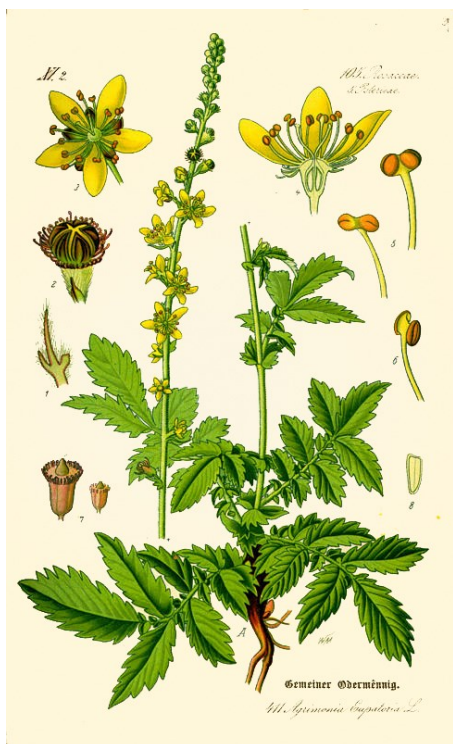


Figura 2.1 *Agrimonia eupatoria* L. (Fior di Rimedi).

Aspen: rimedio assistente contro paura dell'ignoto e angoscia. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Populus tremula L.*, comunemente conosciuta come pioppo, appartenente alla famiglia delle Salicaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Aspen sono angosce, sudorazione e tremori, tachicardia, mal di stomaco e nausea. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la serenità, il coraggio e la gioia di vivere.



Figura 2.2 *Populus tremula L.* (Fior di Rimedi).

Beech: rimedio assistente contro l'arroganza e il moralismo. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Fagus sylvatica L.*, comunemente conosciuta come faggio, appartenente alla famiglia delle Fagaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Beech sono disturbi gastrointestinali, spasi, coliche, dolori reumatici, rigidità muscolare e tic nervosi. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà una maggiore tolleranza, lucidità mentale ed elevazione spirituale.



Figura 2.3 *Fagus sylvatica* L. (Fior di Rimedi).

Centaury: rimedio guaritore contro disistima e mancanza di volontà. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Centaurium erythraea* Rafn., comunemente conosciuta come centaurea minore, appartenente alla famiglia delle Gentianaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Centaury sono stanchezza, apatia, esaurimento nervoso, depressione, febbre e mal di testa. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la risolutezza, autonomia e determinazione verso il raggiungimento degli obiettivi prefissati.



Figura 2.4 *Centaurium erythraea* Rafn. (Fior di Rimedi).

Cerato: rimedio guaritore contro indecisione sfiducia. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Ceratostigma willmottianum* Bunge, comunemente conosciuta come cerato, appartenente alla famiglia delle Plumbaginaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Cerato sono stati ansiosi, stress, tensione, tic nervosi, rigidità muscolare, artrite e confusione mentale. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la fiducia in sé stessi, la saggezza e l'autonomia nel prendere le proprie decisioni.



Figura 2.5 *Ceratostigma willmottianum* Bunge (Fior di Rimedi).

Cherry Plum: rimedio assistente contro la perdita dell'autocontrollo. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Prunus cerasifera* Ehrh., comunemente conosciuta come amolo, appartenente alla famiglia delle Rosaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Cherry Plum sono tensione muscolare, tremori, balbuzie, acne, problemi alla cute e capelli ed infine crisi isteriche. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la pace interiore, il ritrovato coraggio e forza spirituale.



Figura 2.6 *Prunus cerasifera* Ehrh. (Fior di Rimedi).

Chestnut Bud: rimedio assistente contro disattenzione e compulsività. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Aesculus hippocastanum* L. ed in particolare in questo rimedio utilizzo le gemme, comunemente conosciuta come ippocastano, appartenente alla famiglia delle Sapindaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Chestnut Bud sono mal di testa, raffreddore, problemi di digestione, dermatiti, nevralgie, fobie e fissazioni. Grazie a questo rimedio floreale si comincerà ad imparare dai propri errori e non ripeterli, avvertire facilità nell'apprendimento e ponderatezza.



Figura 2.7 *Aesculus hippocastanum* L. (Fior di Rimedi).

Chicory: rimedio guaritore contro l'autocommiserazione. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Cichorium intybus* L., comunemente conosciuta come cicoria, appartenente alla famiglia delle Asteraceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Chicory sono problemi intestinali e agli arti, bronchiti, sinusiti e bulimia. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà una generosità disinteressata, calore umano e schiettezza.



Figura 2.8 *Cichorium intybus* L. (Fior di Rimedi).

Clematis: rimedio guaritore contro la mancanza di concentrazione. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Clematis vitalba* L., comunemente conosciuta come vite bianca, appartenente alla

famiglia delle Ranunculaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Clematis sono miopia, problemi all'udito, abbassamenti di pressione, svenimenti, spossatezza e problemi agli arti. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la serenità, la concentrazione e la concretezza.



Figura 2.9 *Clematis vitalba* L. (Fior di Rimedi).

Crab Apple: rimedio assistente contro il perfezionismo. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Malus sylvestris* Mill., comunemente conosciuta come melo selvatico, appartenente alla famiglia delle Rosaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Crab Apple sono dermatiti, intossicazioni alimentari, allergia alla polvere e irritazione della gola. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà l'autocontrollo, maggior capacità di giudizio e un miglior rapporto con l'ambiente ed il proprio corpo.



Figura 2.10 *Malus sylvestris* Mill. (Fior di Rimedi).

Elm: rimedio assistente per far fronte a scoraggiamento e stanchezza. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Ulmus procera* L., comunemente conosciuta come olmo, appartenente alla famiglia delle Ulmaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Elm sono stanchezza fisica e mentale, dolori agli arti inferiori, influenze e eccessiva sensibilità e responsabilità. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà l'ottimismo e la consapevolezza dei propri limiti.



Figura 2.11 *Ulmus procera* L. (Fior di Rimedi).

Gentian: rimedio guaritore contro pessimismo e scetticismo. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Gentiana amarella* L., comunemente conosciuta come genziana, appartenente alla famiglia delle Gentianaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Gentian sono allergie, problemi intestinali, sconforto, frustrazione, maleducazione e scetticismo. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà l'ottimismo, obiettività e coerenza.



Figura 2.12 *Gentiana amarella* L. (Fior di Rimedi).

Gorse: rimedio aiutante per far fronte a rassegnazione e disperazione. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Ulex europaeus* L., comunemente conosciuta come ginestrone, appartenente alla famiglia delle Fabaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Gorse sono rassegnazione ed indifferenza. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la capacità di accettare sé stessi e i propri limiti e la speranza nel futuro.



Figura 2.13 *Ulex europaeus* L. (Fior di Rimedi).

Heather: rimedio aiutante contro solitudine e logorrea. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Calluna vulgaris* L., comunemente conosciuta come brugo, appartenente alla famiglia delle Ericaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Heather sono stati influenzali, raffreddori frequenti, improvvisi colpi di tosse, acne, problemi alla cute, pianti isterici e capricci infantili. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la capacità di comunicare con gli altri e l'altruismo.



Figura 2.14 *Calluna vulgaris* L. (Fior di Rimedi).

Holly: rimedio assistente per far fronte alla gelosia e alla collera. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Ilex aquifolium* L., comunemente conosciuta come agrifoglio, appartenente alla famiglia delle Aquifoliaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Holly sono rabbia, senso di emarginazione, tendenza alle liti, suscettibilità e insonnia. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà equilibrio e pace interiore, un atteggiamento positivo verso gli altri e la capacità di comprensione.



Figura 2.15 *Ilex aquifolium* L. (Fior di Rimedi).

Honeysuckle: rimedio assistente contro la nostalgia e la malinconia. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Lonicera caprifolium* L., comunemente conosciuta come lonicera, appartenente alla famiglia delle Caprifoliaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Honeysuckle sono stati depressivi, crisi di pianto, apatia, sonnolenza, nostalgia, rimpianti e dolori alle spalle e denti. Grazie a questo rimedio floreale si avvertirà una presa di distanza dal passato e un'apertura al futuro oltre ad un senso di serenità.



Figura 2.16 *Lonicera caprifolium* L. (Fior di Rimedi).

Hornbeam: rimedio assistente per far fronte ad esaurimento e mancanza di volontà. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Carpinus betulus* L., comunemente conosciuta come carpino bianco, appartenente alla famiglia delle Betulaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Hornbeam sono affaticamento mentale ed emicrania, bruciore agli occhi e pigrizia. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la lucidità mentale e la capacità di approntare gli imprevisti.



Figura 2.17 *Carpinus betulus* L. (Fior di Rimedi).

Impatiens: rimedio guaritore contro frenesia e impazienza. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Impatiens glandulifera* Royle, comunemente conosciuta come balsamina, appartenente alla famiglia delle Balsaminaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Impatiens sono tensioni muscolari, iperattività, disturbi allo stomaco, problemi digestivi e nervosismo. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la pazienza e tolleranza, la diplomazia e comprensione nei confronti degli altri.



Figura 2.18 *Impatiens glandulifera* Royle (Fior di Rimedi).

Larch: rimedio assistente contro insicurezza e sfiducia. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Larix decidua* Mill., comunemente conosciuta come larice, appartenente alla famiglia delle Pinaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Larch sono pessimo umore, insoddisfazione ed isolamento, passività, senso di inferiorità e problemi dal punto di vista sessuale. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà il coraggio, l'intraprendenza e l'obiettività.



Figura 2.19 *Larix decidua* Mill. (Fior di Rimedi).

Mimulus: rimedio guaritore per far fronte a paura e timidezza. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Mimulus guttatus* DC., comunemente conosciuta come mimolo giallo, appartenente alla famiglia delle Phymaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Mimulus sono disturbi alla vescica, crampi vertigini, balbuzie, eccessiva sudorazione e tendenza ad arrossire. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la tolleranza, consapevolezza e sicurezza in sé stessi e la capacità di ammettere apertamente le proprie paure.



Figura 2.20 *Mimulus guttatus* DC. (Fior di Rimedi).

Mustard: rimedio assistente contro depressione e scoraggiamento. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Sinapis arvensis* L., comunemente conosciuta come senape, appartenente alla famiglia delle Brassicaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Mustard sono un rallentamento dei movimenti, facoltà percettive ridotte, debolezza fisica e mentale, profonda tristezza, apatia e depressione. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la serenità, l'entusiasmo e una nuova apertura verso gli altri.



Figura 2.21 *Sinapis arvensis* L. (Fior di Rimedi).

Oak: rimedio aiutante contro un senso del dovere eccessivo. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Quercus robur* L., comunemente conosciuta come farnia, appartenente alla famiglia delle Fagaceae.

I sintomi che accompagnano lo stato negativo Oak sono stress, dolori alla schiena, tensioni, collassi nervosi, aumento della sudorazione, improvvisi cali di pressione e stati ansiosi. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la capacità di concedersi delle pause, la consapevolezza dei propri limiti, affidabilità e tenacia.



Figura 2.22 *Quercus robur* L. (Fior di Rimedi).

Olive: rimedio aiutante per far fronte ad un esaurimento psico-fisico. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Olea europaea* L., comunemente conosciuta come olivo, appartenente alla famiglia delle Oleaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Olive sono esaurimento psico-fisico, mancanza di forze, apatia, sonnolenza, infelicità e grigiore della pelle. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà una grande energia, entusiasmo e vitalità.



Figura 2.23 *Olea europaea* L. (Fior di Rimedi).

Pine: rimedio assistente contro senso di colpa e inadeguatezza. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Pinus sylvestris* L., comunemente conosciuta come pino silvestre, appartenente alla famiglia delle Pinaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Pine sono sensi di colpa, masochismo, mal di testa, mal di stomaco, crisi d'ansia, angoscia e malinconia. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la pazienza e la capacità di accettare i propri errori e se stessi.



Figura 2.24 *Pinus sylvestris* L. (Fior di Rimedi).

Red Chestnut: rimedio assistente contro un'esagerata apprensione nei confronti degli altri. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Aesculus x carnea*, comunemente conosciuta come ippocastano rosso/rosa, appartenente alla famiglia delle Sapindaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Red Chestnut sono ansia, emicrania, crampi allo stomaco, vertigini, problemi di respirazione e abuso di nicotina. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà l'ottimismo e la capacità di superare l'eccessiva apprensione.



Figura 2.25 *Aesculus x carnea* (Fior di Rimedi).

Rock Rose: rimedio guaritore contro panico e terrore paralizzante. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Helianthemum nummularium* (L.) Mill., comunemente conosciuta come eliantemo maggiore, appartenente alla famiglia delle Cistaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Rock Rose sono rigidità muscolare, eccessiva sudorazione, collasso nervoso e annebbiamento della vista. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà coraggio, calma, autocontrollo e la voglia di dedicarsi agli altri.



Figura 2.26 *Helianthemum nummularium* (L.) Mill. (Fior di Rimedi).

Rock Water: rimedio aiutante per sopperire ad un'autodisciplina eccessiva. Utilizzo acqua pura e incontaminata che sgorga dalla roccia. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Rock Water sono irregolarità del ciclo mestruale, irrigidimento di collo e schiena, artrosi e stitichezza. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la capacità di accettare i propri errori, pace e armonia interiore e la disponibilità verso gli altri.



Figura 2.27 *Acqua pura di roccia (Fior di Rimedi).*

Scleranthus: rimedio guaritore contro l'indecisione e un umore altalenante. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Scleranthus annuus L.*, comunemente conosciuta come centograni annuo, appartenente alla famiglia delle Caryophyllaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Scleranthus sono stitichezza o diarrea, eccessiva fame o inappetenza e euforia o depressione. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà l'equilibrio interiore, la risolutezza e la capacità di concentrazione.



Figura 2.28 *Scleranthus annuus L. (Fior di Rimedi).*

Star of Bethlehem: rimedio assistente contro traumi e shock emotivi. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Ornithogalum umbellatum L.*, comunemente conosciuta come atella di Betlemme, appartenente alla famiglia delle Asparagaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Star of Bethlehem sono disturbi della deglutizione, irritazione della gola, dolori mestruali, artrosi e disorientamento. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà l'energia, la lucidità mentale e la capacità di affrontare le proprie reazioni emotive.



Figura 2.29 *Ornithogalum umbellatum* L. (Fior di Rimedi).

Sweet Chestnut: rimedio assistente contro la disperazione. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Castanea sativa* Mill., comunemente conosciuta come castagno, appartenente alla famiglia delle Fagaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Sweet Chestnut sono scoraggiamento, esaurimento nervoso, alopecia, stress, dolori alla schiena e mal di stomaco. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la serenità, speranza nel futuro e senso di libertà.



Figura 2.30 *Castanea sativa* Mill. (Fior di Rimedi).

Vervain: rimedio guaritore contro fanatismo ed esaltazione. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Verbena officinalis* L., comunemente conosciuta come verbena, appartenente alla famiglia delle Verbenaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Vervain sono apatia, esaurimento psico fisico, dermatiti, orticarie e attacchi influenzali. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà calma, energia e la pace interiore.



Figura 2.31 *Verbena officinalis* L. (Fior di Rimedi).

Vine: rimedio aiutante per far fronte a un'ambizione sfrenata. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Vitis vinifera* L., comunemente conosciuta come vite, appartenente alla famiglia delle Vitaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Vine sono ipertensione, insonnia, mancanza di appetito, irascibilità e intolleranza. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la lealtà, il rispetto per gli altri, coscienza dei propri limiti.



Figura 2.32 *Vitis vinifera* L. (Fior di Rimedi).

Walnut: rimedio assistente contro l'incapacità di adattamento. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Juglans regia* L., comunemente conosciuta come noce bianco, appartenente alla famiglia delle Juglandaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Walnut sono instabilità emotiva, estrema sensibilità, difficoltà di adattamento e paura di commettere errori. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la perseveranza, fiducia nel futuro e apertura mentale.



Figura 2.33 *Juglans regia* L. (Fior di Rimedi).

Water Violet: rimedio guaritore contro il distacco emotivo e la solitudine. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Hottonia palustris* L., comunemente conosciuta come violetta d'acqua, appartenente alla famiglia delle Primulaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Water

Violet sono misantropia, eczemi, sonno poco profondo, allergie, reumatismi e disturbi dello stomaco. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la tolleranza, l'equilibrio e l'autostima.



Figura 2.34 *Hottonia palustris* L. (Fior di Rimedi).

White Chestnut: rimedio assistente per far fronte allo stress. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Aesculus hippocastanum* L., comunemente conosciuta come ippocastano bianco, appartenente alla famiglia delle Sapindaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo White Chestnut sono insonnia, nervosismo, cefalea, emicrania, vampate di calore, tensione muscolare e mentale. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la pace interiore, lucidità mentale e concentrazione.



Figura 2.35 *Aesculus hippocastanum* L. (Fior di Rimedi).

Wild Oat: rimedio aiutante contro l'indecisione e la dispersività. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Bromus ramosus* Huds., comunemente conosciuta come forasacco maggiore, appartenente alla famiglia delle Graminaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Wild Oat sono irritabilità, sbalzi d'umore, problemi alimentari, disturbi tiroidei e della cute e aritmie cardiache. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la determinazione, perseveranza e l'elasticità mentale.



Figura 2.36 *Bromus ramosus* Huds. (Fior di Rimedi).

Wild Rose: rimedio assistente contro apatia e assenza di entusiasmo. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Rosa canina* L., arbusto appartenente alla famiglia delle Rosaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Wild Rose sono tristezza, apatia, problemi a gola, cute e cuore, anemia, bulimia e anoressia. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà la serenità, caparbità e la gioia di vivere.



Figura 2.37 *Rosa canina* L. (Fior di Rimedi).

Willow: rimedio assistente per sopperire risentimento e amarezza. La pianta utilizzata in questo rimedio è *Salix alba* L. var. *Vitellina*, comunemente conosciuta come salice bianco, appartenente alla famiglia delle Salicaceae. I sintomi che accompagnano lo stato negativo Willow sono egoismo, odio, rancore, cattiveria, disturbi a stomaco e fegato e ulcera. Grazie a questo rimedio floreale si ritroverà il senso di responsabilità, obiettività e serenità del giudizio e generosità disinteressata.



Figura 2.38 *Salix alba* L. var. *Vitellina* (Fior di Rimedi).

I Fiori di Bach possono essere preparati per infusione o decozione entrambe le modalità vengono preparati a partire da tinture madri preparate da materiale vegetale fresco e acqua sorgiva. Per quanto riguarda l'infusione i fiori sono disposti in acqua in un recipiente di vetro e lasciati al sole fino a completo appassimento dei fiori. Questi ultimi sono poi eliminati e viene raccolta l'acqua di infusione. Mentre con la decozione i fiori e l'acqua bollono per circa trenta minuti, poi si raffredda e si filtra. Alle soluzioni si aggiungono due o tre gocce di tintura madre e trenta millilitri di Brandy o sostanza alcolica analoga. La soluzione risultante dovrebbe essere diluita 1:100000. Questo rimedio floreale è assunto di solito per via orale unendo due o tre gocce di rimedio con acqua fredda ma in alcuni casi possono essere applicati direttamente sotto la lingua.

Bach formula la sua teoria sui rimedi floreali seguendo alcuni punti:

- 1) Per utilizzare i fiori di Bach non c'è bisogno di nessuna conoscenza medica.
- 2) La malattia stessa non è di nessuna importanza.
- 3) La mente è la parte più sensibile del nostro corpo ed è quindi la guida migliore per dirci qual è il rimedio necessario.
- 4) Viene preso in considerazione solo il modo in cui il paziente reagisce alla malattia e non la malattia stessa.
- 5) Le emozioni negative sono ciò che indica la vera modalità in cui il paziente è afflitto dalla malattia e il rimedio di cui necessita.
- 6) Tutti i rimedi derivano da bellissimi fiori, alberi e piante. I rimedi non sono velenosi ne possono fare alcun male.
- 7) I rimedi sono solo 38.
- 8) La scelta del rimedio è molto semplice da capire per la maggioranza delle persone.
- 9) Le guarigioni ottenute sono state sorprendenti ed hanno superato tutte le aspettative.

Infine, è importante sottolineare che i fiori di Bach possono essere utilizzati singolarmente oppure in combinazione tra loro. Un esempio di fiori di Bach combinati è il rimedio Rescue Remedy il quale è composto da Impatiens, Clematis, Cherry Plum, Rock Rose e Star of Bethlehem che, come raccomandava Bach, deve essere utilizzato in caso di shock, terrore e lutto.

2.3 Gemmoterapia.

La Gemmoterapia è un approccio appartenente alla fitoterapia rinnovata cioè che sta tra la fitoterapia e l'omeopatia ed ha diversi nomi come blastoterapia, fitoembrioterapia e meristemoterapia. La Gemmoterapia è stata scoperta dal dr. Pol Henry che nasce il 22 ottobre 1918 in Belgio, studia medicina all'università di Bruxelles laureandosi all'università di Louvain. Diventa rinomato omeopata e, nel frattempo, termina gli studi in botanica, fitosociologia, fitoterapia e alchimia. Grazie a questi studi intuisce le proprietà terapeutiche delle gemme assumendo che se una pianta è in grado di arricchire il suolo lo stesso può fare con il corpo umano. Il dr. Pol Henry studiava le proprietà delle gemme mettendo poi a punto rimedi detti gemmoterapici o gemmoderivati. Muore nel 1988.



Figura 2.39 Gemmoterapia (*Natura per te*).

Nella Gemmoterapia utilizzo estratti ottenuti da tessuti vegetali freschi allo stato embrionale detti tessuti meristemati. Questi ultimi hanno un intenso ritmo moltiplicativo cellulare racchiudendo così in sé tutta l'energia vitale e i principi attivi necessari allo sviluppo della pianta stessa e che sono pertanto in grado di attivare diversi processi biologici della pianta e di apportare ad essa un valido contributo se si trova in uno stato di sofferenza. I Gemmoderivati non presentano tossicità intrinseca, sono di facile somministrazione e sono soluzioni diluite in prima diluizione decimale (DH1) di macerati idroalcolici di materiale vegetale fresco e ricco di tessuti meristemati. I principi attivi vegetali sono estratti mediante macerazione a freddo per tre settimane in cui il materiale vegetale è a contatto con etanolo, acqua e glicerina. I tessuti più utilizzati nella Gemmoterapia sono boccioli, gemme, linfa, semi e radici. Esistono quattro postulati alla base del metodo terapeutico gemmoterapico che sostengono che:

- 1) “Poiché la vita è espressione della dinamica cellulare, per curare è necessario utilizzare cellule in fase di potenziale divisione che possano agire stimolare gli altri tessuti cellulari.”
- 2) “Poiché la vita animale dipende completamente da quella vegetale, ciò che alimenta l'essenza della vita animale può anche rigenerarla nelle sue alterazioni morfo-patologiche.”
- 3) “L'albero è l'entità vegetale più potente dove l'energia vitale si esprime ogni anno con grande rinnovamento cellulare. Tutti i suoi tessuti allo stato nascente o in via di divisione, sono i più indicati per rigenerare e curare le cellule dei tessuti umani ammalati.”
- 4) “Tra le piante utilizzate a fini terapeutici, le betulle (*pubescens* e *verrucosa*) e quercia *pedunculata*, sono quelle che possiedono le più spiccate capacità di adattamento, acclimatazione, resistenza, diffusione di rigenerazione. Tutti i tessuti embrionali di queste piante formano la prima base della terapeutica e del drenaggio meristemato.”

Pol Henry studiando i germogli a scopo terapeutico intuì il parallelismo tra l'evoluzione delle foreste e l'evoluzione del materiale proteico umano e capì che una pianta o gruppo di vegetali, allo stato arboreo o arbustivo, era in grado di interferire con altri sistemi biologici in particolare quelli dell'uomo. Per essere utilizzata in Gemmoterapia la pianta medicinale deve possedere una caratteristica azione sull'elettroforesi e lo studio sperimentale di un preparato vegetale a base di tessuti meristemati per essere terapeuticamente valido deve migliorare il rapporto

albumine/globuline o normalizzare le alterazioni di una o più frazioni globuliniche. Esistono tre diversi metodi di prescrizione; abbiamo la prescrizione analogica che è un modello biologico-analogico che tiene conto del parallelismo tra evoluzione della foresta, le modificazioni del suolo che esse determinano e le corrispondenze esistenti tra le alterazioni del “terreno” umano evidenziate dall’elettroforesi delle proteine, prescrizione clinica ovvero quella più semplice e comunemente utilizzata nella quale per la prescrizione dei gemmoderivati si tiene conto soprattutto del quadro clinico del paziente. Per ultima abbiamo la prescrizione drenante in cui si induce una lieve stimolazione degli organi emuntori permettendo, o comunque facilitando, il fenomeno di eliminazione delle scorie metaboliche. Quest’ultimo tipo di prescrizione è utile per detossificare l’organismo prima dell’inizio di una nuova cura omeopatica.

2.4 Aromaterapia.



Figura 2.40 Aromaterapia, olio essenziale di lavanda (Olio essenziale di lavanda nel trattamento dell'emicrania: uno studio clinico controllato con placebo, 2 marzo 2021 di Iada Aromatherapy).

L’Aromaterapia secondo Buchbauer è una procedura che prevede l’uso terapeutico di fragranze o sostanze volatili impiegate per curare, mitigare o prevenire malattie, infezioni e malesseri somministrate unicamente per via inalatoria. Attualmente il termine aromaterapia è diventato molto comune; per molti è semplicemente l’uso di sostanze con odore gradevole, utilizzata nei prodotti cosmetici oppure integrata alla medicina complementare come per esempio i massaggi. È difficile dare un’unica definizione di aromaterapia ma si può asserire che riguarda l’uso di sostanze

aromatiche estratte dalle piante. L'aromaterapia è stata fondata da René-Maurice Gattefossé, nato nelle vicinanze di Lione nel 1881, muore nel 1950 a Casablanca. Il padre Louis, fonda la società Gattefossé nel 1880 ed è rappresentante di società estere per la produzione di oli essenziali, paraffina liquida, prodotti chimici, materie prime per profumeria. René-Maurice si laurea in ingegneria chimica e dirige l'omonima società GATTEFOSSÉ durante la prima metà del ventesimo secolo. Nel 1906 René-Maurice pubblica la "Guida pratica della profumeria moderna", più volte ristampata e, in seguito a questo successo, sono realizzate altre pubblicazioni che permettono alla Società Gattefossé di avere una reale influenza nel mondo scientifico. Nel 1910 René-Maurice è vittima di un'esplosione nel laboratorio dell'azienda. Gravemente ustionato, si cura secondo i mezzi della medicina tradizionale del tempo ottenendo però dei peggioramenti. Rimuove allora le bende ed applica sulle ferite infette dell'olio essenziale di lavanda. I risultati sono impressionanti e confermano le sue intuizioni: l'essenza di lavanda ha elevate proprietà antisettiche che portano a reale guarigione. Con l'epidemia di influenza spagnola del 1918, René-Maurice fa nuove esperienze, utilizzando sostanze aromatiche e miscele di oli essenziali come disinfettanti, tra cui anche la salvia. Nel 1930 moltiplica gli articoli e i libri sugli oli essenziali terapeutici e nel 1937 pubblica "Aromathérapie" il libro che raccoglie le sue pubblicazioni precedenti, dedicato agli oli essenziali terapeutici, con le osservazioni cliniche del tempo trascorso in ospedale, tra i medici Porta e Jonquières. Nel 1950, René-Maurice pubblica un trattato di cosmetologia e profumeria. Questo è il suo ultimo libro.

L'aromaterapia è considerata una terapia olistica, infatti, essa ritiene che gli oli essenziali possano essere utilizzati non solo per il trattamento o prevenzione di una malattia ma anche per i loro effetti sull'umore, emozioni e benessere. Gli aromaterapeuti ritengono che i costituenti degli oli essenziali agiscano sinergicamente per migliorare l'efficacia o per ridurre effetti avversi associati a determinati costituenti. Inoltre, l'aromaterapia è molto utilizzata in caso di stress, infatti, gli oli essenziali sono considerati rilassanti. Gli oli essenziali sono miscele complesse, ricavati da un vegetale, appartenenti in prevalenza alla classe dei terpeni. Gli oli essenziali sono ottenuti tramite tre metodi di estrazione quali la distillazione, spremitura e enfleurage e hanno diverse proprietà fisiche comuni, infatti, tutti gli oli essenziali sono liquidi a temperatura ambiente, volatili, hanno densità inferiore a quella dell'acqua, sono liposolubili ed incolori. Essi possono presentare diverse proprietà farmacologiche, le quali sono però difficili da valutare; sono antisettici come citrale, linalolo, nerale e geraniolo, spasmolitici, stomachiche, irritanti e neurosedative. È importante non somministrare gli oli essenziali a soggetti con problemi epatici, renali oppure malattie del sistema nervoso, in gravidanza e durante l'allattamento. Quando devo somministrare un olio essenziale devo tener conto del grado di tossicità di quest'ultimo, del potere irritante e del dosaggio in funzione della biodisponibilità.

Capitolo 3

Malattie neoplastiche

3.1 Malattie neoplastiche in generale.

Il cancro è una malattia in cui alcune cellule del corpo crescono in modo incontrollabile e si diffondono in altre parti del corpo. Esso può iniziare quasi ovunque nel corpo umano, che è composto da trilioni di cellule. Normalmente, le cellule umane crescono e si moltiplicano per formare nuove cellule quando il corpo ne ha bisogno. Quando le cellule invecchiano o si danneggiano, muoiono e nuove cellule prendono il loro posto. A volte questo processo ordinato si interrompe e le cellule anormali o danneggiate crescono e si moltiplicano quando non dovrebbero. Queste cellule possono formare tumori. I tumori possono essere cancerogeni o non cancerosi (benigni).

I tumori cancerosi si diffondono o invadono i tessuti vicini e possono viaggiare fino ad arrivare in luoghi distanti del corpo per formare nuovi tumori. Questo processo prende il nome di metastasi. I tumori cancerosi possono anche essere chiamati tumori maligni. Molti tumori sono solidi ma ce ne sono anche, come quelli del sangue (leucemie), fluidi/liquidi.

I tumori benigni non si diffondono o invadono i tessuti vicini. Quando vengono rimossi di solito non ricrescono, mentre i tumori cancerosi possono farlo. Tuttavia, i tumori benigni a volte possono essere piuttosto grandi. Alcuni possono causare sintomi gravi o essere pericolosi per la vita, come i tumori benigni al cervello. Ora vorrei fare chiarezza sulla differenza tra cellule cancerose e cellule normali, le quali differiscono sotto numerosi aspetti. Ad esempio, le cellule tumorali:

- Crescono in assenza di segnali che dicano loro di crescere. Le cellule normali crescono solo quando ricevono tali segnali.
- Ignorano i segnali che normalmente dicono alle cellule di smettere di dividersi o di morire (un processo noto come morte cellulare programmata o apoptosi), invadono le aree vicine e si diffondono in altre aree del corpo. Le cellule normali smettono di crescere quando incontrano altre cellule e la maggior parte delle cellule normali non si muove nel corpo.
- Fanno in modo che i vasi sanguigni crescano verso i tumori. Questi vasi sanguigni forniscono ad essi ossigeno e sostanze nutritive e rimuovono i prodotti di scarto dai tumori.
- Si nascondono dal sistema immunitario. Il sistema immunitario normalmente elimina le cellule danneggiate o anormali.
- Ingannano il sistema immunitario per rimanere in vita e per crescere. Ad esempio, alcune cellule cancerose convincono le cellule immunitarie a proteggere il tumore invece di attaccarlo.
- Accumulano molteplici cambiamenti nei loro cromosomi, come duplicazioni e delezioni di parti cromosomiche. Alcune cellule tumorali hanno il doppio del normale numero di cromosomi.
- Dipendono da diversi tipi di nutrienti rispetto alle cellule normali. Inoltre, alcune cellule cancerose producono energia dai nutrienti in modo diverso rispetto alla

maggior parte delle cellule normali. Ciò consente alle cellule tumorali di crescere più rapidamente.

Molte volte, le cellule tumorali dipendono così tanto da questi comportamenti anormali che non possono sopravvivere senza di loro. I ricercatori hanno approfittato di questo fatto, sviluppando terapie che prendono di mira le caratteristiche anormali delle cellule tumorali. Ad esempio, alcune terapie antitumorali impediscono ai vasi sanguigni di crescere verso i tumori, essenzialmente affamando il tumore dei nutrienti necessari. Il cancro è una malattia genetica, ovvero è causato da modifiche ai geni che controllano il funzionamento delle nostre cellule, in particolare il modo in cui crescono e si dividono.

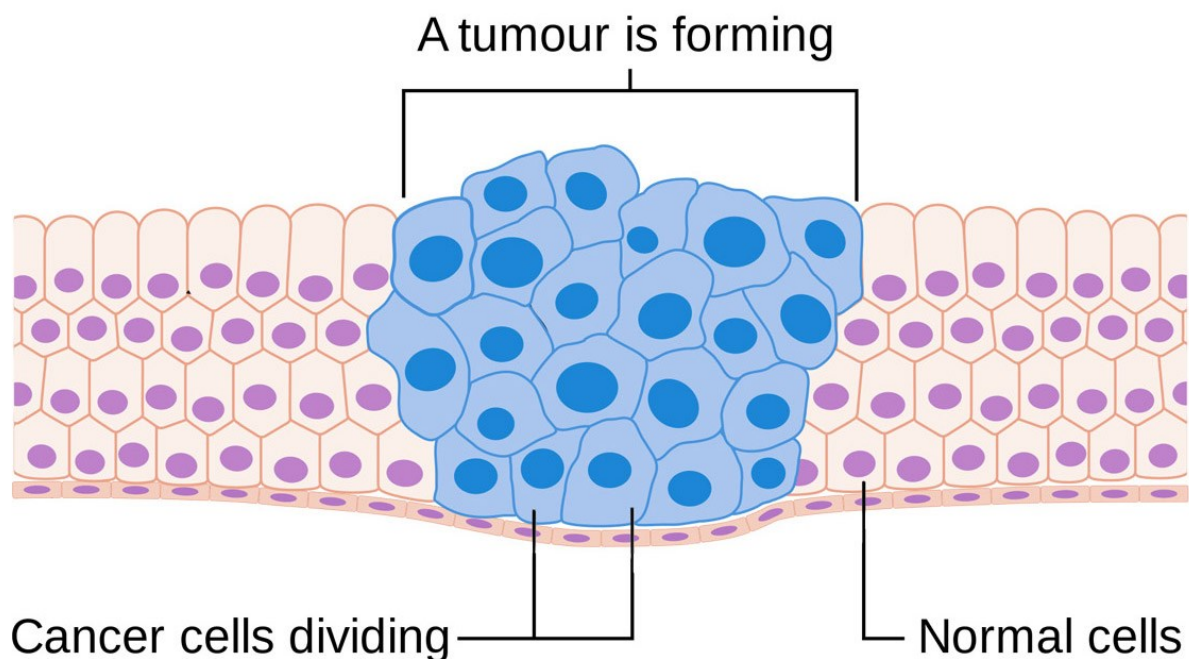


Figura 3.1 Immagine che rappresenta le cellule tumorali che si moltiplicano per formare un tumore circondato da cellule normali (Off the Scale, Jan-Feb 2018, Bill Brazier).

I cambiamenti genetici che possono causare una neoplasia possono verificarsi a causa:

- Di errori che si verificano quando le cellule si dividono.
- Di danni al DNA causati da sostanze nocive nell'ambiente, come le sostanze chimiche nel fumo di tabacco e i raggi ultravioletti del sole. (La nostra sezione Cause e prevenzione del cancro contiene maggiori informazioni.)
- Sono stati ereditati dai nostri genitori.

Il corpo normalmente elimina le cellule con DNA danneggiato prima che diventino cancerose. Ma la capacità del corpo di farlo diminuisce con l'avanzare dell'età. Questo è uno dei motivi per cui c'è un rischio maggiore di malattia neoplastica man mano che si procede con l'età.

Il cancro di ogni persona ha una combinazione unica di cambiamenti genetici. Man mano che esso continua a crescere, si verificheranno ulteriori cambiamenti. Anche all'interno dello stesso tumore, cellule diverse possono avere diversi cambiamenti genetici.

I cambiamenti genetici che contribuiscono alla comparsa di un tumore tendono a influenzare tre tipi principali di geni: protooncogeni, geni oncosoppressori e geni di riparazione del DNA. Questi cambiamenti sono talvolta chiamati "driver" del cancro.

I protooncogeni sono geni cellulari che normalmente controllano la proliferazione cellulare. Essi possono essere convertiti in oncogeni da alterazioni nella loro struttura o espressione. La maggior parte dei geni protooncogeni codifica proteine che partecipano alle cosiddette vie di trasduzione del segnale, attraverso le quali i segnali di crescita o di non crescita sono trasferiti dall'esterno della cellula al macchinario regolativo presente all'interno di essa. Queste proteine sono raggruppate in 4 classi. Alla classe I appartengono i fattori di crescita ovvero molecole che sono di per sé segnali di crescita. Per es., il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) permette la proliferazione dei fibroblasti.

Le proteine di classe II sono i recettori dei fattori di crescita; il legame dei fattori di crescita ai loro recettori innesca una serie di segnali che promuovono la crescita cellulare mediante la fosforilazione di residui di tirosina presenti in varie proteine bersaglio. I protooncogeni che codificano per tali recettori diventano oncogeni nel momento in cui subiscono una mutazione, per la quale codificano un recettore attivo che trasmette i segnali di fosforilazione anche in assenza del relativo fattore di crescita. Per es., l'oncogene *erbB* codifica una forma di recettore per il fattore di crescita epidermico (EGF) privo di alcune parti essenziali, quali quella extracellulare (ossia del tratto di recettore che normalmente si lega a EGF); questo recettore 'decapitato' agisce come se fosse perennemente legato a EGF e invia continuamente segnali di crescita, determinando una proliferazione abnorme e sregolata della cellula. La classe III è rappresentata dai trasduttori del segnale intracellulare. Tali proteine sono localizzate all'interno della membrana plasmatica, dove si associano ai recettori dei fattori di crescita e trasmettono i segnali ai bersagli più a valle. Alcune sono tirosina chinasi, per es. le proteine codificate da *src* (il primo gene protooncogeno a essere identificato) e da *abl* (protooncogeno interessato nella traslocazione che determina il cromosoma Filadelfia); altre sono rappresentate dalle proteine Ras codificate dai geni *ras*, i quali sono rimasti invariati nel corso dell'evoluzione. Essi fanno parte di una famiglia molto ampia di geni che codificano proteine che legano il nucleotide guanina, come le proteine G. Le proteine Ras sono nella loro conformazione attiva solo quando sono legate a una molecola di GTP; se sono legate invece a una molecola di GDP sono inattive. In risposta a uno stimolo esterno, Ras sostituisce il GDP con il GTP e questo cambiamento la fa passare a uno stadio attivato, durante il quale dirige la crescita cellulare. Esse rimangono in questo stadio per breve tempo, in quanto subito idrolizzano il GTP in GDP e ritornano al loro stadio inattivo. Le mutazioni che convertono *ras* in un oncogene non consentono al suo prodotto, la proteina Ras, di idrolizzare il GTP, per cui essa rimane bloccata nella sua forma attiva e trasmette segnali di crescita continui che determinano la proliferazione sregolata della cellula. È da notare che circa il 20% dei tumori umani contiene il gene *ras* attivato.

L'ultima classe di proteine codificata è quella dei fattori di trascrizione nucleari cioè proteine che si legano al DNA e hanno una funzione nella trascrizione del messaggio genetico in RNA.

L'espressione dei protooncogeni nucleari (ossia quelli i cui prodotti si trovano nel nucleo della cellula) è strettamente regolata.

I geni oncosoppressori sono anche loro coinvolti nel controllo della crescita e della divisione cellulare. Le cellule con determinate alterazioni nei geni oncosoppressori possono dividersi in modo incontrollato. Perché una cellula si trasformi da normale in neoplastica è indispensabile che, oltre

all'attivazione di uno o più oncogeni, vengano inattivati geni oncosoppressori. Al contrario dei precedenti, questi geni codificano proteine che mediano segnali negativi per la proliferazione cellulare. Questi segnali comprendono sia molecole solubili, cioè fattori inibenti la crescita, sia molecole presenti sulla superficie delle cellule contigue, sia componenti strutturali fissi dell'ambiente che circonda le cellule, cioè della matrice extracellulare. Il contatto con la superficie delle cellule circostanti, o con proteine da esse prodotte, tiene a freno la tendenza della cellula a espandersi con la proliferazione. La cellula capta questi messaggi inibitori con recettori a elevata affinità, analogamente a quanto avviene per i recettori dei fattori di crescita. Anche in questo caso, il segnale è trasdotto al nucleo della cellula attraverso attivazioni molecolari a catena. La natura e le relazioni delle proteine che partecipano a queste vie di segnalazione sono poco note, rispetto a quanto si sa degli oncogeni: è infatti tecnicamente più difficile studiare un segnale cellulare negativo piuttosto che uno positivo. Tuttavia, viene riconosciuta un'importanza sempre maggiore alle alterazioni dei geni oncosoppressori: essi sembrano avere un ruolo fondamentale soprattutto nelle prime fasi della trasformazione neoplastica e conferiscono una predisposizione ereditaria al cancro. Le lesioni responsabili della cancerogenesi sono infatti di tipo inattivante, al contrario di quelle degli oncogeni, che sono di tipo attivatore. All'interno di ciascuna cellula ogni gene è rappresentato in due copie, gli alleli, ognuna delle quali è ereditata da ciascuno dei due genitori; perché vi sia un effetto patologico è necessario che siano inattivati entrambi gli alleli di un gene oncosoppressore. La doppia inattivazione è un evento che richiede molto tempo per realizzarsi, ma le probabilità che accada aumentano notevolmente se uno dei due alleli è ricevuto in forma già mutata da uno dei due genitori. Al contrario, un oncogene attivato non è di regola trasmesso dal genitore al figlio, poiché può essere così pericoloso da danneggiare irreparabilmente lo sviluppo intrauterino, cioè può dar luogo a una mutazione letale. I geni oncosoppressori si possono distinguere in: fattori extracellulari e loro recettori, proteine citoplasmatiche e proteine nucleari.

Il TGF- β , o Transforming growth factor, è una proteina solubile extracellulare che, a dispetto del suo nome, ha la capacità di bloccare la proliferazione delle cellule. In alcune forme di cancro del colon risulta inattivato il recettore per questo fattore. In alcuni tumori del pancreas è invece inattivo il gene DPC4, il cui prodotto proteico opera a valle del recettore del TGF- β . È stata identificata una famiglia di geni, chiamati Growth arrest specific (GAS), che codificano proteine, alcune delle quali situate sulla membrana della cellula, responsabili di segnali inibitori della proliferazione.

Fra le proteine citoplasmatiche codificate da geni oncosoppressori, sono rappresentativi i prodotti di APC e NF1. APC è responsabile della poliposi adenomatosa ereditaria del colon, una malattia relativamente rara caratterizzata dalla precoce comparsa di centinaia di tumori benigni nel colon, che col tempo diventano maligni. Inoltre, APC si ritrova mutato nelle fasi iniziali di insorgenza di altri tumori, non ereditari, dell'apparato digerente. La proteina codificata da questo gene svolge un ruolo di modulatore dei segnali di contatto fra le cellule, agendo a valle di recettori situati nelle zone di giunzione intercellulare. L'alterazione di NF1 è implicata nella neurofibromatosi ereditaria di Von Recklinghausen, caratterizzata dall'insorgenza di tumori del sistema nervoso. Il prodotto di questo oncosoppressore è una proteina capace di inibire l'attività dell'oncogene Ras che è un potente stimolatore della proliferazione cellulare.

Fra gli oncosoppressori che codificano proteine a localizzazione nucleare, quelli meglio studiati sono p53, Rb, p16, VHL. L'oncosoppressore p53 è inattivato in una rara malattia ereditaria, la sindrome di Li-Fraumeni, che predispone all'insorgenza di tumori multipli, ma soprattutto si ritrova mutato in parecchi tumori non ereditari. È, dunque, un gene di straordinario interesse per la comprensione dei meccanismi di cancerogenesi. La proteina p53 è stata soprannominata 'il guardiano del genoma' perché ha la funzione di monitorare l'integrità del DNA: quando si imbatte in un danno genetico si attiva come fattore trascrizionale e promuove l'espressione di geni che arrestano la divisione della cellula e, in casi estremi, ne provocano la morte: in questo modo si scongiura il pericolo di trasmettere la mutazione alle cellule figlie. Il gene Rb è l'oncosoppressore la cui inattivazione è responsabile del retinoblastoma, un cancro dell'occhio a incidenza familiare che insorge nei bambini. La proteina Rb corrispondente è un inibitore della progressione nel ciclo cellulare. L'oncosoppressore p16 si ritrova inattivato in numerosi tipi di cancro non ereditario: anche il prodotto di questo gene è un inibitore dei fattori che regolano il passaggio attraverso le varie fasi del ciclo cellulare. VHL, uno degli oncosoppressori identificati più recentemente, è responsabile della rara sindrome di Von Hippel-Lindau, caratterizzata dall'insorgenza di numerosi tumori maligni localizzati nel rene, nella ghiandola surrenale e nei vasi sanguiferi. Il suo prodotto è una proteina che regola le funzioni dell'RNA-polimerasi. In mancanza di VHL, viene prodotto un eccesso di RNA messaggero per la sintesi di proteine che stimolano la proliferazione cellulare.

I geni, capaci di regolare negativamente la duplicazione della cellula, sono stati definiti collettivamente geni gatekeepers, letteralmente, 'geni uscieri'. Alcuni geni, fino a poco tempo fa definiti genericamente oncosoppressori per la loro trasmissione familiare e il tipo di lesione, cioè l'inattivazione di entrambi gli alleli, si stanno configurando come un gruppo a parte, i geni caretakers ovvero 'geni manutentori'. Questi geni non hanno il compito di mediare segnali stimolatori o inibitori della proliferazione, ma sono coinvolti nel controllo dell'integrità o nei processi di riparazione del DNA, che la cellula deve tenere sempre attivi per difendersi dagli insulti ambientali. Appartengono a questo gruppo i geni BRCA1 e BRCA2, inattivati nel cancro della mammella a trasmissione familiare; sebbene abbiano struttura diversa, le proteine che codificano sono entrambe coinvolte nella sorveglianza della corretta replicazione dei cromosomi.

Il gene ATM codifica una proteina che controlla l'integrità del DNA; risulta mutato nella sindrome atassia-teleangectasia, caratterizzata da disturbi nervosi, malformazioni dei vasi sanguiferi e ipersensibilità alla cancerogenesi da radiazioni. Fra i geni oncosoppressori, p53 esplica sia la funzione di caretaker, perché rileva le mutazioni del DNA, sia quella di gatekeeper, perché inibisce la proliferazione cellulare. La presenza di una lesione ereditaria dei geni caretakers predispone fortemente allo sviluppo del cancro. D'altra parte, anche quando il processo della trasformazione neoplastica è iniziato a causa delle mutazioni di oncogeni e oncosoppressori, la compromissione di un gene caretaker innesca il fenomeno dell'instabilità genetica che causa una rapida evoluzione del tumore verso la massima aggressività. La scoperta dei geni caretakers ha fatto luce sui meccanismi che generano e su quelli che riparano i danni dei geni regolatori della proliferazione cellulare.

I geni di riparazione del DNA sono coinvolti nella riparazione del DNA danneggiato. Le cellule con mutazioni in questi geni tendono a sviluppare ulteriori mutazioni in altri geni e cambiamenti nei loro cromosomi, come duplicazioni e delezioni di parti cromosomiche. Insieme, queste mutazioni possono indurre le cellule a diventare cancerose.

Man mano che gli scienziati hanno appreso di più sui cambiamenti molecolari che portano alla comparsa di una neoplasia, hanno scoperto che alcune mutazioni si verificano comunemente in molti tipi di cancro. Ora sono disponibili molti trattamenti contro il tumore che prendono di mira le mutazioni genetiche trovate in esso.

Non tutti i cambiamenti nei tessuti del corpo sono tumori. Tuttavia, alcuni cambiamenti tissutali possono trasformarsi in cancro se non vengono trattati. Le iperplasie si suddividono in fisiologiche o patologiche e possono avere causa compensatoria oppure ormonale. Le iperplasie compensatorie sono provocate dall'aumento di lavoro di gruppi di cellule o di organi per compensare malfunzionamenti o carenze di lavoro in altri siti. Un esempio classico di iperplasia è quella che si verifica in seguito a nefrectomia cioè dopo l'asportazione chirurgica di un rene che induce un aumento di attività del rene residuo. Tra le iperplasie più studiate c'è l'iperplasia epatica: il fegato, infatti, è caratterizzato da un elevato potere rigenerativo e riesce, anche in presenza di danni di una certa entità, a garantire la sua funzionalità. Le iperplasie ormonali sono causate da un'eccessiva stimolazione ormonale delle cellule del tessuto. Tra queste, può essere annoverata l'iperplasia endometriale che determina una diffusa proliferazione dell'endometrio uterino. Questo aumento della fase proliferativa è causato da un'eccessiva esposizione a stimoli estrogenici ed è frequente in menopausa o in donne che abbiano assunto estrogeni non bilanciati da progestinici. L'iperplasia si verifica quando le cellule all'interno di un tessuto si moltiplicano più velocemente del normale e si accumulano cellule extra. Tuttavia, le cellule e il modo in cui il tessuto è organizzato sembrano ancora normali al microscopio.

La displasia invece è una condizione più avanzata dell'iperplasia; abbiamo un accumulo di cellule extra ma esse, al contrario della iperplasia, sembrano anormali e ci sono cambiamenti nel modo in cui il tessuto è organizzato. In generale, più anormali sono le cellule e i tessuti, maggiore è la possibilità che si formi il cancro. Alcuni tipi di displasia possono essere monitorati o trattati, ma altri no. Esempi di displasia sono: la cheratosi actinica dell'epitelio squamoso dell'epidermide, in risposta alla prolungata esposizione ai raggi solari, la displasia bronchiale, causata dal fumo di sigarette, la displasia fibrocistica della mammella, attribuita ad alterazioni ormonali e quelle della cervice uterina, dello stomaco e dell'intestino, associate a situazioni infiammatorie croniche. È pertanto ipotizzabile che la displasia rappresenti un processo di adattamento al danno dove la cellula e il tessuto displastico divengono più resistenti a esso. Le displasie condividono con le neoplasie caratteristiche tali che la loro distinzione può essere estremamente difficile. Sebbene zone di displasia si trovino spesso vicino a foci di neoplasie e in alcune condizioni sia stato dimostrato che la displasia preceda sempre il cancro tanto da essere denominata lesione preneoplastica, il solo termine displasia non indica cancro e non progredisce necessariamente in cancro. Modificazioni displastiche lievi moderate che non coinvolgono l'intero spessore di un epitelio possono essere reversibili e tornare alla normalità con la rimozione del fattore promuovente. Quando la displasia è marcata e coinvolge l'intero spessore epiteliale, si parla tuttavia di carcinoma in situ.

Il carcinoma in situ chiamato erroneamente a volte cancro allo stadio 0 non è un cancro perché le cellule anormali non invadono i tessuti vicini come fanno le cellule tumorali. Ma poiché alcuni carcinomi in situ possono diventare neoplasie, di solito vengono trattati.

Esistono più di cento tipi di tumore e sono solitamente chiamati per gli organi o i tessuti in cui si formano i tumori. Ad esempio, il cancro ai polmoni inizia nel polmone e il cancro al cervello inizia

nel cervello. I tumori possono anche essere descritti dal tipo di cellula che li ha formati, come una cellula epiteliale o una cellula squamosa.

3.2 Diverse terapie oncologiche.

La cura del cancro richiede l'eliminazione di tutte le cellule in grado di provocare la recidiva del cancro nella vita di una persona. Le principali modalità di trattamento sono:

- La chirurgia (per la malattia locale e loco-regionale).
- La terapia radiante (per la malattia locale e loco-regionale).
- La terapia tumorale sistemica (per la malattia sistemica).

La terapia oncologica sistemica comprende la chemioterapia che racchiude diverse terapie. Tra esse troviamo la chemioterapia convenzionale o citotossica, la terapia ormonale, la terapia mirata, e l'immunoterapia. Il numero di terapie oncologiche approvate è in rapido aumento. Spesso, le modalità sono combinate per creare un programma di trattamento che sia appropriato per il paziente, basato sulle caratteristiche del paziente e del tumore così come sulle preferenze del paziente. Queste modalità possono essere usate in parallelo con il trattamento primario o utilizzate prima o dopo. Lo scopo principale della terapia adiuvante, che viene somministrata successivamente, e la terapia neoadiuvante, che viene somministrata in precedenza, è di prevenire la recidiva del cancro e aumentare la sopravvivenza.

Dove opportuno, l'intero trattamento deve essere coordinato tra il radioterapista oncologo, il chirurgo e l'oncologo medico. La scelta degli approcci terapeutici è in continua evoluzione, e numerosi studi di ricerca controllati sono in corso. Quando possibile e appropriato, la partecipazione a uno studio clinico deve essere considerata e trattata con i pazienti. Le decisioni terapeutiche devono valutare la probabilità che si verifichino effetti avversi rispetto alla possibilità di ottenere un beneficio; ciò richiede una comunicazione diretta e possibilmente il coinvolgimento di un'équipe oncologica multidisciplinare. Le preferenze di un paziente su come vivere la fine della propria vita devono essere discusse precocemente nel corso del trattamento antineoplastico nonostante le difficoltà nell'affrontare il tema della morte in un momento così delicato.

Il National Cancer Institute mantiene un elenco aggiornato dei farmaci usati per curare il cancro. L'elenco fornisce un breve riepilogo degli usi di ciascun farmaco e i collegamenti alle informazioni aggiuntive. Il farmaco ideale colpirebbe solo le cellule tumorali e non avrebbe effetti avversi sulle cellule normali. Sebbene i farmaci chemioterapici più vecchi siano spesso tossici per le cellule normali, i progressi della genetica e della biologia cellulare e molecolare hanno portato allo sviluppo di farmaci più selettivi. La maggior parte dei farmaci antitumorali è somministrata per via sistemica, di solito per via endovenosa o sottocutanea, ma alcuni sono somministrati per via orale. Dosaggi frequenti per lunghi periodi possono richiedere dispositivi di accesso impiantati per via endovenosa.

La resistenza ai farmaci antitumorali è frequente. I meccanismi d'azione includono

- Sovraespressione di geni bersaglio.
- Mutazione di geni bersaglio.
- Sviluppo di percorsi farmacologici metabolici alternativi.

- Inattivazione dei farmaci da parte delle cellule tumorali.
- Apoptosi difettosa nelle cellule tumorali.
- Perdita di recettori per gli ormoni.

Per i farmaci chemioterapici, uno dei meccanismi meglio conosciuti è l'iperespressione di MDR1, un trasportatore di membrana che determina l'efflusso all'esterno della cellula di determinati farmaci (per esempio alcaloidi della vinca, taxani, antracicline). Tentativi di interferire con la funzione di MDR-1 in modo da impedire l'insorgenza di resistenza ai farmaci non hanno avuto successo.

La chemioterapia utilizza farmaci citotossici che danneggiano il DNA e uccidono molte cellule normali oltre a quelle tumorali. Gli antimetaboliti, come il fluorouracile e il metotrexato, agiscono in fasi specifiche del ciclo cellulare e non hanno una relazione lineare dose-risposta. In contrasto, altri farmaci, come ad esempio agenti che provocano la reticolazione [cross-linking] del DNA [cross-linker], noti anche come agenti alchilanti, hanno una relazione lineare dose-risposta, distruggendo un numero maggiore di cellule tumorali a dosi più elevate. Molto importante è comunque tener conto che, ad alte dosi, i reticolatori del DNA danneggiano il midollo osseo.

Singoli farmaci possono guarire alcuni tipi di tumori come il coriocarcinoma e la leucemia a cellule capellute. Più comunemente, i regimi di associazione comprendenti farmaci con differenti meccanismi di azione e diversi profili di tossicità sono impiegati per aumentare l'efficacia, ridurre la tossicità dose-correlata e la probabilità di farmacoresistenza. Questi regimi comportano tassi di guarigione sostanziali. I regimi di associazione sono normalmente somministrati come cicli sequenziali di combinazioni di farmaci prestabilite. L'intervallo tra i cicli deve essere il più breve possibile che consenta il recupero dei tessuti normali. L'infusione continua può incrementare la distruzione cellulare con alcuni farmaci ciclo cellulare-specifici (per esempio il fluorouracile).

Per ciascun paziente, la probabilità di effetti avversi deve essere valutata rispetto alla probabilità di ottenere dei benefici. La funzionalità d'organo deve essere valutata prima di somministrare farmaci con tossicità organo-specifica. La modificazione della dose o l'esclusione di alcuni farmaci possono essere necessarie nei pazienti con malattie polmonari (bleomicina), insufficienza renale (metotrexato), disfunzione epatica (taxani) o malattie cardiache (daunorubicina, ciclofosfamide).

Nonostante queste precauzioni, è frequente riscontrare effetti avversi indotti da chemioterapia citotossica. I tessuti normali più comunemente colpiti sono quelli con il più alto tasso intrinseco di ricambio: il midollo osseo, i follicoli piliferi e l'epitelio del tratto gastrointestinale. La diagnostica per immagini (TC, RM, PET) è spesso eseguita dopo 2 o 3 cicli di terapia per valutare la risposta. La terapia continua nei pazienti che rispondono al trattamento o nei pazienti con malattia stabile. Nei pazienti il cui tumore progredisce, il regime farmacologico viene spesso cambiato o arrestato.

Quando invece parliamo di terapia ormonale utilizzo agonisti o antagonisti per influenzare il decorso del tumore. Può essere usata da sola o combinata con altre terapie. La terapia ormonale è particolarmente utile nel cancro alla prostata, che cresce in risposta agli androgeni. Altri tumori con recettori ormonali, come i tumori della mammella e dell'endometrio, possono essere controllati con la terapia ormonale come il legame al recettore degli estrogeni (tamoxifene). Altre terapie ormonali sopprimono la conversione degli androgeni in estrogeni dall'aromatasi (letrozolo) o inibiscono la sintesi di androgeni surrenalici (abiraterone). L'uso più frequente della terapia ormonale è per il cancro al seno. Il tamoxifene e il raloxifene sono in genere somministrati per diversi anni dopo

l'intervento chirurgico del cancro al seno (terapia adiuvante) e riducono sensibilmente il rischio di recidiva del cancro.

Tutti i bloccanti ormonali provocano sintomi legati alla carenza di ormoni, comprese le vampate di calore, e gli antagonisti androgeni possono anche indurre una sindrome metabolica che aumenta i rischi di diabete e malattie cardiache.

Il prednisone, un glucocorticoide, è utilizzato in alcuni tumori come le leucemie linfatiche, i linfomi e il mieloma multiplo. In questi casi, l'effetto del prednisone è più simile a un farmaco che a un ormone.

L'immunoterapia è la più recente terapia oncologica sistemica. La terapia immunitaria si divide in due forme: la forma attiva e la forma adottiva.

L'immunoterapia attiva (mediata dall'immunità attiva) mira a provocare o amplificare una risposta immunitaria antitumorale in un paziente con malattia neoplastica. Questo può essere fatto, per esempio, utilizzando un vaccino contro le cellule tumorali da solo o in combinazione con un adiuvante, che aumenta la risposta immunitaria desiderata. Un esempio è il sipuleucel-T, che è un vaccino a cellule dendritiche usato per trattare il cancro alla prostata. Un'altra strategia è quella di rimuovere le cellule T da un paziente con cancro, modificarle geneticamente per riconoscere un antigene correlato al cancro e restituirle al paziente. L'esempio più comune di questa strategia sono le cellule T (cellule T CAR) del recettore chimerico dell'antigene. Le cellule CAR-T sono una terapia efficace in pazienti con leucemia linfoblastica acuta, linfomi a cellule B e mieloma multiplo. Non si sono ancora dimostrati efficaci nei tumori solidi. Un'altra strategia attiva è quella di somministrare anticorpi monoclonali contro il recettore della morte programmata-1 (PD-1) o il suo ligando (PD-1L) per rilasciare la risposta del sistema immunitario di un paziente, che è presumibilmente soppressa dal cancro in un meccanismo mediato da PD-1 o PD-1L. Gli anticorpi PD-1 e PD-1L sono oggi ampiamente utilizzati per il trattamento di tumori solidi, ma non per i tumori del sangue e del midollo osseo. Un altro esempio di immunoterapia attiva è l'instillazione del bacillo di Calmette-Guérin (BCG) nella vescica dei pazienti con cancro della vescica.

La terapia immunitaria adottiva (mediata dall'immunità passiva) comporta la somministrazione di anticorpi o cellule anticancro a un paziente con il cancro. Spesso si tratta di anticorpi monoclonali prodotti in laboratorio. In genere, il bersaglio di questi anticorpi non è specifico del cancro, ma diretto contro antigeni linea-specifici. Questi anticorpi possono essere legati a una tossina o a un radionuclide per aumentarne l'efficacia. L'esempio più ampiamente utilizzato è il rituximab, che viene utilizzato nei pazienti con linfomi. Alcuni anticorpi sono bi-specifici, con un recettore diretto verso un antigene correlato al cancro e un altro verso un antigene sulle cellule T. L'obiettivo è quello di portare le cellule T al cancro per sradicarlo. Un altro approccio di terapia immunitaria adottiva è quello di somministrare cellule T o cellule natural killer da una persona sana a qualcuno con un cancro. A volte queste cellule sono geneticamente modificate inserendo una CAR antitumorale. Altre forme di immunoterapia adottiva comprendono linfocine e citochine come interferoni e interleuchine. Queste forme sono usate meno ampiamente nella terapia oncologica.

Parliamo ora della terapia mirata. La maggior parte delle terapie mirate sono dirette contro le vie di segnalazione delle cellule mediate dalla tirosina chinasi. Il miglior esempio sono gli inibitori della tirosin-chinasi (TKI), tra cui l'imatinib, il dasatinib e il nilotinib, che sono estremamente efficaci nella leucemia mieloide cronica. Molti tumori epiteliali presentano mutazioni che attivano vie di

stimolazione senza il bisogno di un'interazione tra ligando e recettore, determinando una proliferazione continua di cellule tumorali. Questi geni mutati comprendono recettori dei fattori di crescita e le proteine a valle che trasmettono messaggi ai nuclei. Esempi di terapie mirate di questo tipo comprendono l'erlotinib, il gefitinib, e l'osimertinib, che inibiscono la via di segnalazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Questi farmaci sono efficaci soprattutto nel tumore ai polmoni. Gli inibitori della poli-adenosina difosfato-ribosio polimerasi (PARP) sono usati per trattare i tumori ovarici e mammari ereditari e comprendono l'olaparib, il rucaparib, il niraparib e il talaparib. Altri esempi comprendono il ruxolitinib e il fedratinib, usati per trattare le neoplasie mieloproliferative, e il selinexor, che inibisce il trasporto di proteine dal nucleo al citoplasma e diminuisce la proliferazione cellulare ed è efficace nel mieloma multiplo.

Una nuova direzione nella terapia mirata del cancro è quella di utilizzare farmaci che inibiscono il prodotto genico di una mutazione indipendente dal tipo di tumore. Esempi sono farmaci come vemurafenib, dabrafenib e encorafenib, che inibiscono la proteina prodotta da una mutazione nel BRAF. Questa mutazione è frequente nel melanoma ma si verifica anche in alcune leucemie. Un altro esempio sono i farmaci che inibiscono le proteine anomale derivanti da mutazioni del MEK, tra cui il trametinib, il cobimetinib e il binimetinib.

Ora facciamo una veloce panoramica di altre terapie utilizzate nel trattamento delle malattie neoplastiche.

Abbiamo la terapia che utilizza gli anticorpi monoclonali ampiamente utilizzati per trattare alcuni tipi di neoplasie. Gli anticorpi monoclonali possono essere diretti contro gli antigeni che sono specifici del cancro o sovraespressi sulle cellule tumorali. Possono anche essere diretti verso antigeni di linee cellulari presenti anche su cellule normali. Alcuni anticorpi monoclonali sono somministrati direttamente; altri sono legati a un radionuclide o a una tossina. Questi anticorpi legati sono indicati come farmaci anticorpo-coniugati.

Il trastuzumab, un anticorpo diretto contro una proteina chiamata ERBB2, è attivo nei tumori al seno che esprimono questo antigene. Gli anticorpi anti-CD19 e CD20 su cellule B normali sono usati per trattare linfomi (rituximab), gli anticorpi anti-CD30 sono usati per trattare il linfoma di Hodgkin (brentuximab vedotin) e gli anticorpi anti-CD33 sono usati per il trattamento della leucemia mieloide acuta (gemtuzumab ozogamicina).

Diversi anticorpi monoclonali attivano l'immunità antitumorale (immunoterapia attiva) legando inibitori del checkpoint immunitario come PD1 (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, avelumab) o PD-1L (ipilimumab, tremelimumab). Questi farmaci sono ampiamente utilizzati per trattare diversi tumori solidi, da soli o in combinazione con la chemioterapia.

Più recentemente, sono stati sviluppati anticorpi monoclonali anticancro che hanno come obiettivo 2 o 3 antigeni. Questi anticorpi generalmente prendono di mira gli antigeni correlati al cancro e gli antigeni delle cellule T per potenziare l'uccisione delle cellule tumorali da parte delle cellule T. Il blinatumomab, che si lega al CD19 sulle cellule leucemiche linfoblastiche acute e al CD3 sulle cellule T, è un esempio.

Sono stati progettati anche vaccini per innescare o aumentare la risposta del sistema immunitario alle cellule tumorali, invece, sono stati ampiamente studiati e hanno in genere fornito pochi benefici. Tuttavia, recentemente, il sipuleucel-T, un vaccino autologo con cellule di derivazione

dendritica, è disponibile per il cancro alla prostata. Più importanti sono i vaccini progettati per prevenire il cancro correlato al virus. Gli esempi comprendono i vaccini contro il papillomavirus umano, che possono prevenire i tumori cervicali e anali (e verosimilmente i tumori alla testa, al collo e alle tonsille) e i vaccini contro il virus dell'epatite B, che possono prevenire il cancro al fegato.

Un altro trattamento è la terapia genica del cancro che però non ha avuto successo finora, tranne che per lo sviluppo di cellule CAR-T. Vi è la speranza che la modifica del gene CRISPR (ripetizione palindromica breve intervallata regolarmente) /Cas9 (proteina CRISPR-associata 9) possa essere utile in alcuni tumori da sola o in combinazione con altre terapie antitumorali. Un esempio in biologia sintetica è l'alterazione dell'espressione dell'antigene sulle cellule normali in modo tale che non vengano uccise dagli anticorpi monoclonali CAR-T o bi-specifici.

I virus oncolitici sembrano uccidere selettivamente o relativamente selettivamente le cellule tumorali, stimolare il sistema immunitario a colpirle, o entrambi. L'unico virus oncolitico disponibile è il talimogene laherparepvec, che viene iniettato nel cancro nei pazienti con melanoma. Questo virus, un herpes virus modificato, è progettato per produrre una proteina che stimola una risposta antitumorale immuno-mediata e per esprimere una proteina che ha effetti simili. Poiché il virus è geneticamente modificato, potrebbe essere considerato come una forma indiretta di terapia genica.

Infine, abbiamo le terapie adiuvanti e neoadiuvanti. In alcuni tumori con un'alta probabilità di recidiva dopo l'intervento chirurgico e/o la radioterapia, i farmaci chemioterapici, gli ormoni, e/o i farmaci per la terapia mirata sono somministrati per ridurre il rischio di recidiva anche quando non vi sono evidenze di tumore residuo. Questa strategia è efficace in molti tumori e viene definita terapia adiuvante. La radioterapia può anche essere somministrata dopo la chirurgia o la chemioterapia ed è indicata come radioterapia adiuvante. A volte la terapia con chemioterapia, ormoni e/o farmaci per terapia mirata viene somministrata prima di un intervento chirurgico definitivo o di radioterapia, nel qual caso viene definita terapia neoadiuvante. Ci sono diversi obiettivi per la terapia neoadiuvante. Uno è quello di ridurre le dimensioni del cancro, consentendo un intervento chirurgico meno esteso e/o un campo d'azione di radioterapia più piccolo. Un altro obiettivo può essere quello di misurare la risposta alla terapia neoadiuvante e/o valutare il cancro quando viene rimosso chirurgicamente, consentendo una previsione più accurata del valore potenziale della terapia adiuvante. La terapia neoadiuvante è sempre più utilizzata nei tumori della mammella, dell'ovaio, del colon-retto, del polmone, dello stomaco e di altri tipi. A volte un cancro che non potrebbe altrimenti essere rimosso con l'intervento chirurgico è operabile dopo una terapia neoadiuvante.

Capitolo 4

La ricerca

4.1 National Cancer Institute.

Comincerei a parlare dell'NCI ovvero Istituto Nazionale dei Tumori o National Cancer Institute che è la principale agenzia del governo federale per la ricerca e la formazione sul cancro. Istituito ai sensi del National Cancer Institute Act del 1937, l'NCI fa parte del National Institutes of Health (NIH), una delle 11 agenzie che compongono il Department of Health and Human Services (HHS). La missione dell'NCI è guidare, condurre e supportare la ricerca sul cancro in tutta la nazione per far progredire le conoscenze scientifiche e aiutare tutte le persone a vivere una vita più lunga e più sana.

In qualità di leader dell'impresa di ricerca sul cancro, nota collettivamente come National Cancer Program, e il più grande finanziatore della ricerca sul cancro al mondo, NCI gestisce un'ampia gamma di attività di ricerca, formazione e divulgazione di informazioni che raggiungono l'intero paese, incontrando i bisogni di tutti i gruppi demografici: ricchi e poveri, urbani e rurali e tutte le popolazioni razziali/etniche. Nello specifico, NCI si concentra su due ampi ruoli; la ricerca sul cancro, infatti, guida gli sforzi di ricerca della nazione per migliorare la prevenzione, l'individuazione, la diagnosi e la sopravvivenza del cancro, supporta 71 centri oncologici designati dall'NCI e più di 5.000 beneficiari, coordina e supporta tutte le fasi delle sperimentazioni cliniche in 2.500 siti di sperimentazioni cliniche a livello nazionale, alla ricerca dello sviluppo di nuovi e migliori trattamenti contro il cancro, supporta gli scienziati della ricerca intramurale nei nostri laboratori e cliniche, collabora con l'industria, organizzazioni filantropiche private, altre agenzie federali e altre istituzioni nazionali e straniere per impegnarsi nella ricerca sul cancro e opportunità di formazione che altrimenti potrebbero non essere possibili a causa della loro complessità e dei loro costi, collabora con aziende di scienze della vita del settore privato per promuovere tecnologie innovative promettenti che alimentano miglioramenti nella rilevazione, diagnosi e trattamento del cancro, supporta il Frederick National Laboratory for Cancer Research, l'unico centro di ricerca e sviluppo finanziato a livello federale dedicato esclusivamente alla ricerca biomedica, mantiene l'archiviazione a lungo termine dei dati genomici e clinici sul cancro disponibili al pubblico, supporta la costruzione di laboratori, cliniche e strutture correlate per la ricerca sul cancro.

Il secondo ruolo conferitogli è quello che riguarda la formazione e supporto per i ricercatori sul cancro. Si sforza di attrarre, formare e trattenere le menti migliori per diventare la prossima generazione di ricercatori sul cancro, fornisce supporto agli scienziati e alle loro istituzioni per creare ambienti eccezionali in cui i ricercatori possano formare, condurre ricerche di base e cliniche e prendersi cura dei malati di cancro, finanzia opportunità di formazione e sviluppo di carriera in un ampio spettro di discipline di ricerca sul cancro attraverso borse di formazione, borse di studio, premi per lo sviluppo della carriera di ricerca e borse di formazione alla ricerca, supporta la formazione mirata alla ricerca sul cancro per individui provenienti da ambienti sottorappresentati nelle scienze biomediche e comportamentali per raggiungere e sostenere una forza lavoro diversificata, fornisce programmi di formazione completi che supportano le esigenze di individui qualificati in tutte le fasi del loro sviluppo professionale, dagli studenti delle scuole medie ai ricercatori indipendenti, offre opportunità di formazione incentrate su ospedali e istituti di ricerca in

tutta la nazione, oltre a programmi di formazione intramurali offerti presso i laboratori e gli uffici NCI nel Maryland.

L'NCI, in quanto agenzia federale, riceve i suoi fondi dal Congresso. La maggior parte del budget sostiene sovvenzioni extramurali e accordi di cooperazione per facilitare la ricerca condotta presso università, scuole di medicina, ospedali, centri oncologici, laboratori di ricerca e aziende private negli Stati Uniti e all'estero.

L'NCI ha una lunga storia che dimostra il suo interesse per la valutazione scientifica di approcci complementari e/o alternativi al cancro già negli anni '40 e fino agli anni '70. Nel 1991, l'NCI ha istituito il suo programma di revisione Best Case Series per valutare le segnalazioni di casi di potenziali nuovi trattamenti contro il cancro dai domini CAM.

4.2 Ricerca sponsorizzata da NCI (Extramurale).

- Recettori accoppiati a proteine G come bersaglio per gli acidi grassi Omega-3 nel cancro alla prostata → **Ruolo dell'ospite GPR120 nella mediazione dell'inibizione degli acidi grassi Omega-3 nella dieta del cancro alla prostata.**

Astratto

Contesto: GPR120, un recettore accoppiato a proteine G per gli acidi grassi polinsaturi (FA) a catena lunga, media gli effetti antinfiammatori degli acidi grassi omega-3 (ω -3). Abbiamo studiato se l'ospite o il tumore GPR120 svolge un ruolo negli effetti anticancro alla prostata degli AF -3.

Metodi: Allotrapianti di cancro alla prostata MycCap sono stati coltivati in topi immunocompetenti wild-type (WT) e GPR120 knockout (KO) alimentati con diete ω -3 (olio di pesce) o ω -6 (olio di mais). L'infiltrazione delle cellule immunitarie è stata quantificata mediante citometria a flusso e l'espressione genica dei marcatori delle cellule immunitarie in macrofagi associati al tumore (TAM) isolati è stata quantificata mediante reazione a catena della polimerasi quantitativa in tempo reale. Il tessuto archiviato da uno studio di intervento sull'olio di pesce è stato utilizzato per correlare l'espressione genica di GPR120 con i geni di progressione del ciclo cellulare (CCP) e l'indice Ki67 (n = 11-15 per gruppo). Tutti i test statistici erano a due code.

Risultati: Nei topi WT (n = 7 per gruppo), gli FA ω -3 dietetici hanno ridotto la crescita del tumore allotrapianto di MycCap (volume tumorale finale medio [SD] ω -6 = 491 [437] mm³ vs ω -3 = 127 [77] mm³, P = .04), mentre nei topi GPR120KO globali (n = 7 per gruppo) gli FA ω -3 non hanno avuto effetti antitumorali. Gli FA dietetici ω -3 hanno inibito gli allotrapianti GPR120KO-MycCaP cresciuti in topi WT (n = 8 per gruppo; volume finale medio del tumore [SD] ω -6 = 776 [767] mm³ vs ω -3 = 36 [34] mm³, P = .02). Il trattamento con Omega-3 FA ha ridotto il numero di TAM simili a M2 nel tessuto tumorale e l'espressione genica dei marcatori M2 nei TAM isolati rispetto ai controlli ω -6 nel WT (n = 7 per gruppo) ma non nei topi GPR120KO (n = 7 per gruppo). Nel tessuto umano, una maggiore espressione di GPR120 stromale era correlata a una maggiore riduzione dell'espressione dei geni CCP negli uomini con cancro alla prostata che seguivano una dieta ad alto contenuto di -3 (r = -.57, P = .04).

Conclusioni: Host GPR120 svolge un ruolo centrale negli effetti anti-cancro alla prostata degli AF -3 nella dieta. Sono necessari studi futuri per determinare se gli effetti antitumorali degli AF -3 sono mediati dall'inibizione dei macrofagi simili a M2 e se lo stato dell'ospite GPR120 predice gli effetti antitumorali degli AF -3 nella dieta negli uomini con cancro alla prostata (1).

- La vitamina E può ridurre il rischio di cancro ai polmoni → Sono stati pubblicati i risultati di uno studio clinico sponsorizzato dal NCI che studia le concentrazioni sieriche di alfa-tocoferolo (la forma più abbondante e biologicamente attiva di vitamina E), dimostrando una relazione inversa tra i livelli sierici di alfa-tocoferolo e il rischio di sviluppo di cancro ai polmoni in un'ampia coorte dei fumatori di sesso maschile. Lo studio è stato pubblicato nel Journal of the National Cancer Institute nel 2020. Questo studio prospettico, un'analisi estesa dell'Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study, ha seguito una coorte di 22.781 fumatori maschi accertando l'incidenza di casi di cancro ai polmoni correlati ai livelli sierici di alfa-tocoferolo sia al basale che 3 anni dopo. Un totale di 3.184 casi di cancro ai polmoni è stato diagnosticato durante un massimo di 28 anni di osservazione. Dopo aggiustamento per età, indice di massa corporea, intensità e durata del fumo, nonché livelli sierici di colesterolo totale, concentrazioni sieriche più elevate di alfa-tocoferolo al basale e a 3 anni erano significativamente associate a un rischio di cancro polmonare inferiore del 21-24%, rispetto agli individui con concentrazioni sieriche inferiori di questa forma di vitamina E. È interessante notare che l'associazione del rischio inverso è apparsa più forte per gli uomini più giovani che avevano fumato per meno anni. Il rischio ridotto è stato anche associato in modo significativo con gli uomini che avevano concentrazioni più elevate di alfa-tocoferolo sierico a 3 anni rispetto all'origine al basale. Dopo un massimo di 28 anni di osservazione, il presente studio fornisce la prova che un più alto stato di vitamina E, misurato dalla concentrazione sierica di alfa-tocoferolo, così come il ripristino di bassi livelli nel sangue, è associato a un minor rischio di sviluppo del cancro del polmone in fumatori maschi. Questi risultati suggeriscono l'importanza di adeguati livelli fisiologici di vitamina E nel ridurre il rischio di cancro ai polmoni.
Uno studio prospettico sulla vitamina E sierica e il rischio di cancro ai polmoni a 28 anni.

Astratto

Sfondo: i dati epidemiologici sono incoerenti per quanto riguarda l'associazione vitamina E-carcinoma polmonare e nessuno studio a nostra conoscenza ha esaminato i cambiamenti sierologici nello stato della vitamina E in relazione al rischio successivo.

Metodi: In una coorte di 22.781 fumatori maschi nell'Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study, abbiamo accertato 3184 casi di cancro ai polmoni durante un massimo di 28 anni di osservazione. I modelli a rischi proporzionali di Cox hanno esaminato se concentrazioni sieriche più elevate di alfa-tocoferolo al basale, a 3 anni o la variazione dell'intervallo fossero associate a un minor rischio di cancro ai polmoni. Tutti i test statistici erano a due code.

Risultati: Dopo aggiustamento per età, indice di massa corporea, intensità e durata del fumo, colesterolo totale sierico e gruppo di intervento sperimentale, abbiamo riscontrato

un rischio di cancro del polmone inferiore negli uomini con un alto alfa-tocoferolo basale (quinto quintile [Q5] vs Q1, rapporto di rischio [HR]] = 0,76, intervallo di confidenza al 95% [CI] = da 0,66 a 0,87, P_{trend} < .001). Una riduzione simile del rischio è stata osservata per l'alfa-tocoferolo sierico a 3 anni (Q5 vs Q1, HR = 0,78, IC 95% = da 0,67 a 0,91, P_{trend} = 0,004). L'associazione del rischio inverso è apparsa più forte per gli uomini più giovani e per coloro che avevano fumato da meno anni, ma era simile nei gruppi di intervento dello studio. Abbiamo anche riscontrato un rischio ridotto tra gli uomini non integrati con vitamina E che avevano un alfa-tocoferolo sierico inferiore al basale e maggiori aumenti delle concentrazioni a 3 anni (terzo terzile vs primo terzile di variazione di alfa-tocoferolo sierico).

Conclusioni: uno stato di vitamina E più elevato, misurato dalla concentrazione sierica di alfa-tocoferolo, così come il ripristino di uno stato di vitamina E basso, era correlato alla diminuzione del rischio di cancro ai polmoni durante un periodo di 28 anni. I nostri risultati forniscono prove a sostegno dell'importanza di un adeguato stato fisiologico della vitamina E per la riduzione del rischio di cancro ai polmoni.

Publicato da Oxford University Press 2019. Quest'opera è stata scritta da dipendenti del governo degli Stati Uniti ed è di pubblico dominio negli Stati Uniti (2).

- Una minore assunzione di grassi alimentari può portare ad una maggiore sopravvivenza al cancro al seno → **Una minore assunzione di grassi nella dieta può portare ad un aumento della sopravvivenza al cancro al seno.**

Il cancro al seno è il tumore non cutaneo più comunemente diagnosticato nelle donne e rimane uno dei principali fattori di mortalità nonostante i progressi nella diagnosi e nel trattamento. Pertanto, identificare i fattori che possono aumentare la sopravvivenza dopo una diagnosi di cancro al seno rappresenta una delle principali priorità per la salute pubblica. Precedenti prove hanno suggerito che una dieta povera di grassi può ridurre il rischio di sviluppare il cancro al seno. In un recente numero del Journal of Clinical Oncology , il Dr. Ross Prentice e i colleghi della Public Health Sciences Division hanno scoperto che una dieta povera di grassi riduceva significativamente anche la morte dopo il cancro al seno.

Per valutare queste relazioni, gli autori hanno utilizzato i dati dello studio sulla modificazione della dieta della Women's Health Initiative (WHI). L'autore principale, la dott.ssa Rowan Chlebowski, del Los Angeles Biomedical Research Institute, ha affermato che "questo studio randomizzato rappresenta il più grande studio sulla prevenzione del cancro al seno mai condotto". Dal 1993 al 1998, quasi 49.000 donne in postmenopausa sono state assegnate a un gruppo di intervento su un modello dietetico a basso contenuto di grassi o a un gruppo di confronto con la dieta abituale. Il programma dietetico a basso contenuto di grassi è stato progettato per ridurre l'assunzione di grassi al 20% dell'energia totale, nonché per aumentare il consumo di verdura, frutta e cereali. Sebbene le restrizioni caloriche o la perdita di peso non fossero obiettivi dell'intervento, le donne nel gruppo di modificazione della dieta hanno ottenuto e mantenuto una significativa perdita di peso.

In precedenti analisi di questi dati sia durante l'intervento che dopo 8,5 anni di follow-up, gli autori hanno riferito che nelle donne nel gruppo di intervento è stato diagnosticato un minor numero di tumori al seno e che anche la mortalità per cancro al

seno è stata ridotta, sebbene nessuna riduzione fosse statisticamente significativa. In questo articolo, gli autori hanno esteso queste analisi a 16,1 anni di follow-up e hanno riscontrato un beneficio significativo con il modello dietetico a basso contenuto di grassi. Mentre la riduzione dell'8% dell'incidenza del cancro al seno durante il periodo di intervento non era abbastanza statisticamente significativa, la distribuzione del sottotipo di cancro differiva in modo significativo, con una frazione maggiore di tumori nel gruppo dietetico essendo positiva per il recettore degli estrogeni (ER+) e negativa per il recettore del progesterone (PR-).

È importante sottolineare che nelle nuove analisi, i decessi dopo il cancro al seno sono stati significativamente ridotti nel gruppo di intervento dietetico, con un rapporto di rischio di 0,82 (intervallo di confidenza 95% da 0,07 a 0,96). Ha detto Chlebowski, "questo risultato riflette probabilmente una riduzione dei decessi per cancro al seno e un'influenza favorevole anche sui decessi per altre cause". Anche il numero di decessi attribuiti al cancro al seno era inferiore nel gruppo con dieta a basso contenuto di grassi, sebbene questa associazione non fosse statisticamente significativa.

Nel complesso, questa ricerca rafforza i benefici per la salute dei modelli di stile di vita come una dieta povera di grassi, in particolare per le donne in postmenopausa che sperano di ridurre il rischio di cancro al seno e mortalità. Ha detto Chlebowski, "l'analisi dei sottogruppi suggerisce che una modesta riduzione dell'assunzione di grassi con associata la perdita di peso rappresenta un obiettivo facilmente raggiungibile da molti, che potrebbe influenzare favorevolmente l'esito clinico".

Andando avanti, gli autori intendono continuare a identificare come una dieta a basso contenuto di grassi sia correlata al rischio e alla mortalità del cancro al seno. Ha detto Chlebowski, "studi futuri affronteranno potenziali fattori di mediazione, tra cui cambiamenti nell'insulina, nell'adiponectina e nei marcatori infiammatori nei partecipanti alla modificazione dietetica WHI, insieme alle analisi dei sottogruppi per identificare le donne che hanno maggiori probabilità di beneficiare dell'intervento dietetico"(3).

Studi in corso:

- **Progetto di pooling della vitamina D → Progetto di pooling della vitamina D.**
La diffusa prevalenza di basse concentrazioni di vitamina D ha innescato una grande ricerca clinica e l'interesse della salute pubblica nel determinare la quantità di vitamina D necessaria per una salute ottimale. In particolare, l'interesse per la vitamina D come agente preventivo del cancro è legato al suo ruolo biologico nella segnalazione cellulare e perché è presente nella maggior parte dei tessuti del corpo. Il progetto Vitamin D Pooling of Rarer Cancers (VDPP) ha riunito ricercatori di 10 coorti per condurre un ampio studio epidemiologico prospettico sull'associazione tra lo stato della vitamina D (misurato come concentrazioni sieriche di 25-idrossivitamina D) e sette tumori più rari: endometriale, esofageo, tumori dello stomaco, dell'ovaio, del pancreas e dei reni e linfoma non Hodgkin. I livelli di vitamina D nei partecipanti allo studio sono stati misurati nel siero raccolto prima dello sviluppo del cancro, un vantaggio nel valutare se i livelli di vitamina D hanno influenzato la suscettibilità al cancro.
Il VDPP è un'iniziativa del NCI Cohort Consortium, una collaborazione internazionale di ricercatori responsabili di oltre 40 coorti di popolazione finanziate in modo indipendente che

collaborano per condurre un'ampia gamma di studi sul cancro. Otto delle coorti VDPP sono finanziate dall'Epidemiology and Genetics Research Program (EGRP), Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS), e due delle coorti sono finanziate dalla Division of Cancer Epidemiology and Genetics (DCEG), che è la componente di ricerca epidemiologica intramurale del National Cancer Institute (NCI).

Risultati dello studio: sono state condotte analisi aggregate per valutare potenziali associazioni tra la 25(OH)D e i sette tumori più rari. Queste analisi hanno incorporato i dati caso-controllo pertinenti esistenti dalle coorti partecipanti. I risultati del VDPP non supportano l'ipotesi che le concentrazioni circolanti di 25 (OH) D siano associate a un rischio ridotto di sviluppare uno di questi sette tumori più rari. In ogni sito del cancro, non c'era evidenza di un'associazione protettiva tra concentrazioni più elevate di 25(OH)D (>75nmol/L) e l'esito del cancro, per livelli inferiori di 25(OH)D (≤ 25 nmol/L), i ricercatori non hanno osservato un aumento del rischio per nessuna delle sedi del cancro ed è stato osservato un aumento del rischio a livelli molto elevati (>100 nmol/L) per il cancro del pancreas, simile ad alcuni rapporti precedenti.

Direzioni future: risultati del VDPP dovrebbero essere esaminati in altre popolazioni. Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire i meccanismi biologici del possibile ruolo della vitamina D nell'eziologia o nella prevenzione del cancro. NCI sta sponsorizzando una sperimentazione clinica, VITamin D e OmegA-3 TriaLPolitica del sito Web esterno (VITAL), che potrebbe fornire alcune risposte su come la supplementazione di vitamina D influenzi il rischio totale di cancro e la mortalità totale. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi osservazionali per identificare se eventuali livelli di vitamina D possono causare danni, specialmente per i tumori più rari. Inoltre, ricercatori indipendenti stanno continuando a studiare le associazioni dei livelli di vitamina D per i tumori più comuni (4).

- **Le nanoparticelle caricate con curcumina compromettono l'attività protumorale delle MSC stressate da acido in un modello in vitro di osteosarcoma.**

Astratto

Nel microambiente tumorale, le cellule stromali mesenchimali (MSC) sono modulatori chiave del comportamento delle cellule tumorali in risposta a diversi stimoli. L'acidosi intratumorale è un tratto metabolico dei tumori a crescita rapida che può indurre un fenotipo pro-tumorigenico nelle MSC attraverso l'attivazione della via infiammatoria mediata da NF- κ B, guidando la clonogenicità, l'invasione e la chemioresistenza del tumore. Recenti studi hanno indicato che la curcumina, un ingrediente naturale estratto dalla *Curcuma longa*, agisce come un inibitore NF- κ B con proprietà antinfiammatorie. In questo lavoro, le cellule di osteosarcoma altamente proliferanti sono state utilizzate per studiare la capacità della curcumina di ridurre l'effetto di supporto delle MSC quando stimulate dall'acidosi. A causa della scarsa solubilità della curcumina nei fluidi biologici, abbiamo utilizzato nanoparticelle polimeriche sferiche come vettori (SPN-curc) per ottimizzarne l'assorbimento da parte degli MSC. Abbiamo dimostrato che SPN-curc inibisce il rilascio di citochine infiammatorie (IL6 e IL8) da parte di MSC stimulate dall'acidità in misura maggiore rispetto alla curcumina libera. Il trattamento SPN-curc ha anche avuto successo nel bloccare la staminalità, la migrazione e l'invasione tumorale che erano guidate dal secretoma delle MSC stressate da acido. Nel complesso, questi dati incoraggiano l'uso di nanoparticelle lipido-polimeriche che

incapsulano inibitori NF-κB come la curcumina per trattare i tumori la cui progressione è stimolata da uno stroma mesenchimale attivato (5).

- Studio sugli animali dell'effetto di alte dosi di vitamina C sulla tossicità e sull'efficacia della radioterapia → **L'ascorbato farmacologico riduce la tossicità dei tessuti normali indotta dalle radiazioni e migliora la radio sensibilizzazione del tumore nel cancro del pancreas.**

Astratto

La chemioterapia è il cardine per il trattamento del carcinoma pancreatico resecabile localmente avanzato e borderline. L'ascorbato farmacologico (P-AschH -, cioè infusioni endovenose di acido ascorbico, vitamina C), ma non l'ascorbato orale, produce alte concentrazioni plasmatiche capaci di citotossicità selettiva per le cellule tumorali. A dosi ottenibili nell'uomo, P-AschH - diminuisce la vitalità e la capacità proliferativa del cancro del pancreas tramite un meccanismo mediato dal perossido di idrogeno (H_2O_2). In questo studio, dimostriamo che P-AschH - radiosensibilizza le cellule tumorali del pancreas ma inibisce il danno indotto dalle radiazioni alle cellule normali. Specificamente, diminuisce indotte da radiazioni nella sopravvivenza clonogenica e rotture del doppio filamento di DNA in cellule tumorali, ma non nelle cellule normali, sono stati arricchiti da P-Asch -, mentre le radiazioni indotta danni intestinali, deposizione di collagene, e lo stress ossidativo sono stati ridotti con P-AschH - nel tessuto normale. Segnaliamo anche sul nostro primo studio di fase I sull'uomo che ha infuso P-AschH - durante la radioterapia "beam on". In particolare, il trattamento con P-AschH - aumento della sopravvivenza globale mediana rispetto alla nostra media istituzionale (21,7 vs 12,7 mesi, $P=0,08$) e lo studio E4201 (21,7 contro 11,1 mesi). La sopravvivenza libera da progressione in P-Asch - soggetti -treated era anche più grande del nostro media istituzionali (13,7 vs 4,6 mesi, $p<0.05$) e il processo E4201 (6.0 mesi). I risultati hanno indicato che P-AschH - in combinazione con gemcitabina e radioterapia per l'adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato è sicuro e ben tollerato con suggerimenti di efficacia. A causa della potenziale dimensione dell'effetto e della minima tossicità, i nostri risultati suggeriscono che l'indagine su P-AschH -l'efficacia è garantita in uno studio clinico di fase II. SIGNIFICATO: Questi risultati dimostrano che l'ascorbato farmacologico migliora la citotossicità da radiazioni delle cellule tumorali pancreatiche oltre a offrire una potenziale protezione dai danni da radiazioni nel normale tessuto circostante, rendendolo un agente ottimale per migliorare il trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato (6).

Terapia di supporto:

- Lo zenzero aiuta a ridurre la nausea dalla chemioterapia → **Lo zenzero aiuta a ridurre la nausea dalla chemioterapia.**

Lo zenzero ha aiutato a prevenire o ridurre la nausea indotta dalla chemioterapia se assunto con i tradizionali farmaci antinausea da pazienti con cancro, hanno scoperto i ricercatori. I risultati provengono da uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, il più grande studio per esaminare i potenziali effetti dello zenzero sulla nausea correlata alla chemioterapia. Lo studio sarà presentato il 30 maggio alla riunione annuale dell'ASCO a Orlando, FL.

"Abbiamo scoperto che l'integrazione di zenzero è uno strumento efficace contro la nausea correlata alla chemioterapia", ha affermato la ricercatrice capo Dr. Julie Ryan dell'Università di Rochester Medical Center, che ha discusso i risultati in una conferenza stampa la scorsa settimana. Tutte le dosi di zenzero valutate nello studio hanno ridotto significativamente la nausea rispetto al placebo, ha osservato.

Lo studio, finanziato dal Programma di oncologia clinica comunitaria dell'NCI, ha incluso 644 pazienti, la maggior parte delle quali donne, che stavano ricevendo la chemioterapia per il cancro al seno, all'apparato digerente, ai polmoni o di altro tipo. Questi pazienti hanno ricevuto un placebo o una delle tre dosi di zenzero (0,5 g, 1,0 g o 1,5 g) per 6 giorni, inclusi 3 giorni precedenti il primo giorno di chemioterapia e 2 giorni dopo l'inizio della chemioterapia. Durante lo studio hanno anche ricevuto farmaci antinausea tradizionali. I pazienti hanno valutato la loro nausea quattro volte al giorno su una scala da 1 a 7.

Ogni dose di zenzero era più efficace del placebo nel mitigare la nausea. Le dosi più efficaci erano 0,5 g o 1,0 g, assunte durante il primo giorno di chemioterapia. L'efficacia è diminuita linearmente in un periodo di 24 ore. La dose più alta potrebbe non essere altrettanto efficace, hanno ipotizzato i ricercatori, perché è più della dose massima di assorbimento per l'attività biologica (7).

- Una nuova ricerca suggerisce che lo yoga può aiutare con i sintomi legati alla fatica nei sopravvissuti al cancro al seno → **Una nuova ricerca suggerisce che lo yoga può aiutare con i sintomi legati alla fatica nei sopravvissuti al cancro al seno.**

Astratto

Contesto: l'affaticamento correlato al cancro affligge fino al 33% dei sopravvissuti al cancro al seno, ma non esistono trattamenti validati empiricamente per questo sintomo. metodi: Gli autori hanno condotto uno studio controllato randomizzato a 2 gruppi per determinare la fattibilità e l'efficacia di un intervento di yoga Iyengar per i sopravvissuti al cancro al seno con affaticamento persistente post-trattamento. I partecipanti erano sopravvissuti al cancro al seno che avevano completato i trattamenti contro il cancro (diversi dalla terapia endocrina) almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, hanno riportato un affaticamento significativo correlato al cancro e non avevano altre condizioni mediche che potessero spiegare i sintomi di affaticamento o interferire con la pratica dello yoga. La randomizzazione a blocchi è stata utilizzata per assegnare i partecipanti a un intervento di yoga di 12 settimane basato su Iyengar o a 12 settimane di educazione sanitaria (controllo). L'esito primario era la variazione della fatica misurata al basale, immediatamente dopo il trattamento e 3 mesi dopo il completamento del trattamento. Ulteriori esiti includevano cambiamenti di vigore, sintomi depressivi, sonno, stress percepito e prestazioni fisiche. Le analisi intent-to-treat sono state condotte con tutti i partecipanti randomizzati utilizzando modelli misti lineari.

Risultati: Trentuno donne sono state assegnate in modo casuale allo yoga (n = 16) o all'educazione sanitaria (n = 15). La gravità della fatica è diminuita significativamente dal basale al post-trattamento e nel corso di un follow-up di 3 mesi nel gruppo yoga rispetto ai controlli (P = 0,032). Inoltre, il gruppo yoga ha avuto un aumento significativo del vigore rispetto ai controlli (P = .011). Entrambi i gruppi hanno avuto cambiamenti positivi nei sintomi depressivi e nello stress percepito (P < .05). Non sono stati osservati cambiamenti significativi nel sonno o nelle prestazioni fisiche.

Conclusioni: un intervento mirato di yoga ha portato a miglioramenti significativi della fatica e del vigore tra i sopravvissuti al cancro al seno con sintomi di affaticamento persistenti (8).

Copyright © 2011 American Cancer Society.

4.3 Ricerca all'NCI (Intramurale).

- Scienziati della Sezione di Farmacologia Molecolare della Sezione di Terapia del Cancro del Centro per la Ricerca sul Cancro trovano: Attività antitumorale di integratori a base di erbe nel cancro alla prostata umano Xenotrapianti impiantati in topi immunodeficienti → **Attività antitumorale di integratori a base di erbe in xenotrapianti di cancro alla prostata umano impiantati in topi immunodeficienti.**

Astratto

Contesto: il cancro alla prostata è la seconda causa di morte per cancro negli uomini americani. Le opzioni terapeutiche per il carcinoma prostatico metastatico sono limitate.

L'uso di terapie a base di erbe nel trattamento di questa neoplasia rimane controverso.

Materiali e metodi: abbiamo testato cinque integratori a base di erbe, denominati FB, FM, PP, HF e FBL101, che contengono diverse combinazioni di varie erbe naturali come liquirizia, cohosh nero, Dong Quai, falso unicorno e estratti di radice di bacche di vitex, estratto di semi di finocchio, estratto di fiori di trifoglio rosso, genisteina e gamma orizanolo, per l'attività antitumorale in topi immunodeficienti gravemente combinati portatori di xenotrapianti di cancro alla prostata CWR22R e PC3. Sono stati anche esplorati i loro meccanismi d'azione.

Risultati: FB, FM, PP, HF e FBL101 hanno inibito la crescita del tumore PC3 rispettivamente del 53%, 75%, 80%, 81% e 87%. Nei tumori CWR22R, è stata osservata una soppressione della crescita simile con tutti gli integratori. I livelli plasmatici totali di testosterone non sono stati significativamente alterati dagli integratori rispetto al controllo non trattato. PP e FBL101 hanno ridotto significativamente i livelli di VEGF nei tumori PC3 e CWR22R, rispettivamente. La densità dei microvasi intratumorali è stata ridotta nei tumori PC3 trattati con tutti e cinque i supplementi, ma solo nei tumori CWR22R trattati con HF.

Conclusione: i nostri risultati hanno dimostrato che gli integratori a base di erbe contenenti i suddetti estratti inibiscono la crescita degli xenotrapianti di tumore alla prostata, probabilmente in parte mediante meccanismi antiangiogenici. Il potenziale uso di questi integratori a base di erbe come agenti preventivi e terapeutici nel cancro alla prostata merita ulteriori indagini (10).

- Gli scienziati del Center for Cancer Research Laboratory of Molecular Immunoregulation dell'NCI hanno scoperto: Triptolide, un costituente della medicina erboristica cinese immunosoppressiva, è un potente soppressore della maturazione e del traffico delle cellule dendritiche → **Il triptolide, un costituente della fitoterapia cinese immunosoppressiva, è un potente soppressore della maturazione e del traffico delle cellule dendritiche.**

Astratto

Il triptolide (TPT) è un potente composto immunosoppressivo chimicamente definito isolato da un medicinale erboristico cinese antinfiammatorio. È stato riportato che il TPT inibisce l'autoimmunità, il rigetto dell'allograft e la malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD)

e la sua efficacia è stata precedentemente attribuita alla soppressione delle cellule T. Poiché le cellule dendritiche (DC) svolgono un ruolo importante nell'inizio dell'immunità mediata dalle cellule T, abbiamo studiato gli effetti del TPT sul fenotipo, sulla funzione e sulla migrazione delle DC derivate da monociti umani. Il trattamento con TPT, in un intervallo di concentrazioni farmacologiche, ha inibito i cambiamenti fenotipici indotti dai lipopolisaccaridi (LPS), caratteristici delle DC mature e la produzione di interleuchina-12p70 (IL-12p70). Di conseguenza, le funzioni allostimolatorie delle DC sono state compromesse dal trattamento con TPT. Per di più, la mobilitazione del calcio e le risposte chemiotattiche delle DC stimulate da LPS al ligando 21 delle chemochine del tessuto linfoide secondario (SLC)/CC chemochine 21 (CCL21) erano significativamente inferiori nelle DC trattate con TPT rispetto a quelle non trattate, in associazione con il recettore 7 delle chemochine (CCR7) inferiore e superiore espressione CCR5. L'uscita di cellule di Langerhans (LC) dalla pelle di topo espantata in risposta alla proteina infiammatoria dei macrofagi-3beta (MIP-3beta) /CCL19 è stata arrestata da TPT. La somministrazione in vivo di TPT ha notevolmente inibito la migrazione di aptene (isotiocianato di fluoresceina [FITC]) stimolata dalle LC della pelle di topo ai linfonodi drenanti. Questi dati forniscono nuove informazioni sul meccanismo d'azione del TPT e indicano che l'inibizione della maturazione e del traffico di DC da parte del TPT contribuisce ai suoi effetti immunosoppressivi. L'uscita di cellule di Langerhans (LC) dalla pelle di topo espantata in risposta alla proteina infiammatoria dei macrofagi-3beta (MIP-3beta) /CCL19 è stata arrestata da TPT. La somministrazione in vivo di TPT ha notevolmente inibito la migrazione di aptene (isotiocianato di fluoresceina [FITC]) stimolata dalle LC della pelle di topo ai linfonodi drenanti. Questi dati forniscono nuove informazioni sul meccanismo d'azione del TPT e indicano che l'inibizione della maturazione e del traffico di DC da parte del TPT contribuisce ai suoi effetti immunosoppressivi. L'uscita di cellule di Langerhans (LC) dalla pelle di topo espantata in risposta alla proteina infiammatoria dei macrofagi-3beta (MIP-3beta) /CCL19 è stata arrestata da TPT. La somministrazione in vivo di TPT ha notevolmente inibito la migrazione di aptene (isotiocianato di fluoresceina [FITC]) stimolata dalle LC della pelle di topo ai linfonodi drenanti. Questi dati forniscono nuove informazioni sul meccanismo d'azione del TPT e indicano che l'inibizione della maturazione e del traffico di DC da parte del TPT contribuisce ai suoi effetti immunosoppressivi (11).

Inoltre:

- Le noci riducono l'incidenza, il numero e le dimensioni del tumore nel modello murino di cancro al seno → Mangiare noci può prevenire il cancro al seno. Scienziati della Marshall University School of Medicine in West Virginia hanno riferito che i topi transgenici nutriti con l'equivalente umano di 2 onces di noci al giorno avevano significativamente meno probabilità di sviluppare tumori mammari rispetto ai topi alimentati con una dieta standard. Inoltre, i topi con la dieta a base di noci che hanno sviluppato tumori hanno sviluppato tumori più piccoli in un minor numero di ghiandole. L'analisi degli effetti molecolari della dieta ha mostrato che le noci hanno aumentato la quantità di acidi grassi omega-3 e diminuito la quantità di acidi grassi omega-6 nelle ghiandole mammarie. La dieta delle noci ha anche alterato l'espressione dei geni coinvolti nella proliferazione cellulare, nell'apoptosi (morte cellulare programmata) e nel differenziamento (maturazione cellulare). "Con gli

interventi dietetici si vedono molteplici meccanismi quando si lavora con il cibo intero", ha affermato la dott.ssa Elaine Hardman, autrice principale dello studio, "È notevole che, poiché il legame tra dieta e cancro sta diventando più chiaro; più ricerca si sta concentrando su quest'area del cambiamento dello stile di vita e negli ultimi anni, AACR ha presentato più di questa ricerca nei suoi incontri ", ha affermato Isis Mikhail, MD, MPH, Dr.PH, direttore del programma di sviluppo e supporto della ricerca di OCCAM. "Gli abstract presentati all'AACR mostrano sia il rigore della scienza di base nell'area della ricerca sui prodotti naturali, sia il potenziale clinico e traslazionale dei cambiamenti nello stile di vita dietetico e nutrizionale e la loro efficacia negli esiti del cancro".

- I composti vegetali mostrano effetti anticancro
Molti studi presentati all'AACR hanno esaminato composti estratti da erbe e semi per potenziali proprietà antitumorali. Timochinone, un composto fitochimico estratto dalla pianta *Nigella sativa*, è stato testato contro diversi tipi di cancro. In esperimenti di laboratorio utilizzando linee cellulari di cancro al pancreas, i ricercatori del MD Anderson Cancer Center hanno osservato che il timochinone è stato in grado di aumentare gli effetti di uccisione delle cellule della gemcitabina, un farmaco chemioterapico più comunemente usato nel cancro del pancreas, probabilmente regolando i geni che renderebbero le cellule cancerose più sensibile al trattamento con gemcitabina. Un'altra serie di esperimenti dell'Università di Miami ha suggerito che la combinazione di timochinone e un altro composto, la curcumina (che si trova nella spezia curcuma), ha avuto effetti antinfiammatori nell'iperplasia prostatica benigna (IPB). Si pensa che l'infiammazione svolga un ruolo nello sviluppo di alcuni tipi di tumore, come il cancro alla prostata.
- La vitamina K1 aiuta il sorafenib a uccidere le cellule tumorali del rene
In esperimenti condotti su cellule in coltura, i ricercatori della Thomas Jefferson University in Pennsylvania hanno dimostrato che le dosi di vitamina K1 somministrate alle cellule del cancro del fegato, insieme al farmaco mirato Sorafenib, potrebbero sia inibire la crescita cellulare sia causare la morte cellulare. In questi esperimenti, le dosi sia di vitamina K1 che di Sorafenib somministrate alle cellule non erano abbastanza grandi da fermare la crescita delle cellule cancerose da sole, ma la combinazione dei due composti a basse dosi ha avuto effetti di uccisione delle cellule. L'uso della vitamina K1 con Sorafenib a basso dosaggio può essere un approccio promettente alla prevenzione del cancro al fegato nelle persone ad alto rischio di malattia come quelle con cirrosi, hanno spiegato i ricercatori.
- Coenzima Q10 studiato per alleviare la fatica nel cancro al seno
Il coenzima Q10 (chiamato anche CoQ10) - un composto naturale che aiuta a produrre energia nelle cellule del corpo - è in fase di test per l'uso nell'alleviare i sintomi della fatica nei pazienti con cancro al seno sottoposti a chemioterapia aggressiva dopo l'intervento chirurgico.
"Siamo interessati al problema dell'affaticamento correlato al cancro da quasi un decennio", ha osservato il ricercatore principale dello studio Glenn Lesser, MD, Wake Forest University Comprehensive Cancer Center. Il Wake Forest Cancer Center è designato come base di ricerca per il Community Clinical Oncology Program (CCOP) dell'NCI, incentrato

sulla ricerca sulla gestione dei sintomi (affaticamento, anoressia e disfunzione cognitiva) e sulla prevenzione e il controllo del cancro. Il CoQ10 è stato precedentemente testato nell'insufficienza cardiaca congestizia e ha dimostrato di migliorare la funzione cardiaca e migliorare alcuni dei sintomi sperimentati con stadi avanzati di insufficienza cardiaca, tra cui "affaticamento cardiaco", ha spiegato il dott. Lesser. Inoltre, piccoli studi hanno prodotto dati che mostrano che il CoQ10 riduce il danno cardiaco causato dal farmaco antitumorale doxorubicina. Tuttavia, fino ad ora non sono stati condotti studi clinici ben progettati che coinvolgano un gran numero di malati di cancro. "CoQ10 è anche un noto agente nel mondo CAM", ha continuato il dott. Lesser. "I malati di cancro possono acquistarlo nei negozi di alimenti naturali e nei supermercati e stanno assumendo questo agente per i suoi presunti benefici per la fatica e per altri motivi".

Lo studio, iniziato nel 2004, ha arruolato 202 donne assegnate in modo casuale a ricevere pillole di CoQ10 (100 mg) o placebo 3 volte al giorno per 24 settimane. Entrambi i gruppi hanno anche ricevuto vitamina E che aumenta l'assorbimento di CoQ10. I partecipanti sono stati sottoposti a valutazioni dettagliate della qualità della vita durante il periodo di studio per determinare i livelli di affaticamento, depressione e altri sintomi.

La dottoressa Lesser sta chiedendo il permesso all'NCI di riaprire lo studio per arruolare altri 36 pazienti in parte per compensare i tassi più alti del previsto di donne che abbandonano lo studio. I dati preliminari indicano che gli abbandoni non sono stati causati dalla tossicità o dagli effetti avversi del CoQ10, ha osservato. Invece, i pazienti sottoposti a un trattamento aggressivo del cancro al seno spesso sono sopraffatti e frustrati e possono decidere di rinunciare all'onere aggiuntivo di un trattamento sperimentale che potrebbe non avvantaggiarli, ha affermato. Inoltre, la nausea associata alla chemioterapia a volte induce i pazienti a ridurre l'assunzione di altri farmaci orali, inclusi farmaci come il CoQ10. La maggior parte dei partecipanti "era piuttosto attratta da uno studio come questo che utilizzava un composto naturale con qualche beneficio potenziale o teorico in combinazione con la loro chemioterapia più standard", ha affermato il dott. Lesser. Se dimostrato efficace, il CoQ10 "potrebbe essere una strategia aggiuntiva per combattere il problema dell'affaticamento nei pazienti con cancro al seno", ha aggiunto.

- Cannabis e Cancro Speaker Series

La cannabis è un genere di piante della famiglia delle Cannabaceae . Il termine ("cannabis") si riferisce spesso ai vari prodotti o composti derivati dalle foglie essiccate, dai fiori, dagli steli e dai semi della pianta di *Cannabis sativa L.* e può essere utilizzato per scopi ricreativi o medicinali. Altre specie di questo genere includono *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. La cannabis è composta da più di 400 sostanze chimiche, di cui, ad oggi, più di 100 sono state identificate come aventi proprietà psicoattive, e sono chiamate "cannabinoidi". Altri componenti non psicoattivi includono terpeni e flavonoidi. Sebbene la ricerca medica non abbia ancora chiarito gli effetti specifici di ciascun componente della cannabis, la maggior parte della ricerca si concentra su due di essi, il cannabidiolo (CBD) (tradizionalmente non psicoattivo) e il delta-9 Tetraidrocannabinolo [THC] (psicoattivo ed euforico).

La canapa, nota anche come canapa industriale, è una varietà delle specie di piante di *Cannabis sativa* che viene coltivata specificamente per uso industriale, come la produzione di fibre di canapa, semi di canapa e i loro oli. Negli Stati Uniti la "canapa industriale" è

classificata dal governo federale come cannabis contenente non più dello 0,3% di THC in peso secco.

Il termine "marijuana" è usato in modo più appropriato per descrivere i prodotti della *C. sativa L.* che contengono notevoli quantità di tetraidrocannabinolo (THC), il componente principalmente responsabile della produzione del senso di "sballo".

La cannabis è più spesso consumata a scopo ricreativo per i suoi effetti rilassanti e calmanti. Sebbene la Food and Drug Administration (FDA) statunitense non abbia approvato la pianta di cannabis per uso medicinale, ha approvato diversi farmaci che contengono cannabinoidi individuali. Questi farmaci possono essere utili nel trattamento di determinate condizioni, tra cui, ad esempio: dolore cronico, glaucoma, scarso appetito, ansia, disturbi del movimento dovuti alla sindrome di Tourette, epilessia e spasticità neuromuscolare dovuta alla sclerosi multipla (SM). Epidiolex è un esempio di farmaco che contiene una forma purificata di CBD, approvato per il trattamento delle convulsioni associate a due rare forme di epilessia. La cannabis e i suoi prodotti correlati vengono sempre più utilizzati da alcuni malati di cancro per la gestione dei sintomi associati, come dolore, nausea e vomito indotti dalla chemioterapia e perdita di appetito. Marinol e Syndros sono esempi di due farmaci approvati dalla FDA che contengono dronabinol, un THC sintetico, spesso prescritto a malati di cancro con nausea e vomito indotti da chemioterapia resistente. Il dronabinol è anche efficace come stimolante dell'appetito in quei pazienti con malattie croniche. Un altro esempio di farmaco approvato dalla FDA è Cesamet, che contiene nabilone, una sostanza sintetica simile al THC, ed è anche usato per nausea e vomito legati alla chemioterapia. Oltre a questa indicazione approvata dalla FDA, i medici spesso prescrivono Cesamet per usi off-label, come alleviare il dolore della fibromialgia e anoressia.

La ricerca preclinica sullo sviluppo di farmaci a base di cannabis e le sperimentazioni cliniche in fase iniziale sono emerse lentamente negli ultimi decenni; tuttavia, l'interesse e l'uso della cannabis sono cresciuti a un ritmo molto più rapido della ricerca; pertanto, esiste un'urgente necessità di una valutazione obiettiva del meccanismo d'azione di tutti i componenti della *C. sativa L.* e di una valutazione rigorosa per la sicurezza e l'efficacia clinica in varie condizioni mediche, nonché in diversi sottogruppi di pazienti.

La Cannabis & Cancer Speaker Series è stata concettualizzata nel 2017 dal Trans-NIH Integrative Medicine Course Committee, sulla base di un nuovo rapporto delle National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine che descriveva gli effetti sulla salute della cannabis e dei cannabinoidi e riportava lo stato attuale delle prove e delle raccomandazioni per la ricerca. Il rapporto ha riconosciuto un panorama mutevole per la cannabis. Al momento della pubblicazione del rapporto (gennaio 2017), 28 stati e il Distretto di Columbia avevano legalizzato la cannabis per il trattamento di determinate condizioni mediche. Inoltre, otto di questi stati e il Distretto di Columbia ne avevano legalizzato l'uso per scopi ricreativi. Oltre alla crescente disponibilità di prodotti di cannabis legalizzati, c'è stata anche una maggiore accettazione del suo uso, sollevando preoccupazioni per la salute pubblica. Alla pubblicazione del 2017 di questo rapporto, il Comitato del corso di medicina integrativa Trans-NIH ha lavorato per identificare una piattaforma per la formazione tempestiva dei borsisti NIH, del personale NIH e del pubblico, insieme alla valutazione delle esigenze di ricerca, in questa area di interesse in rapida espansione. Il nostro lavoro è andato a buon fine e questa serie completa, un argomento in assoluto per l'NIH e l'NCI, è stata presentata da marzo a maggio 2020, in un

formato virtuale, aperto al personale NIH e al pubblico. È stato organizzato dal comitato del corso di medicina integrativa Trans-NIH e co-sponsorizzato dal gruppo di lavoro sull'oncologia integrativa. Dato l'argomento sensibile al fattore tempo e in rapida evoluzione, questa serie di altoparlanti continuerà nel 2021. Attraverso la nostra analisi iniziale di valutazione delle esigenze, siamo stati in grado di identificare i seguenti obiettivi: Obiettivi della serie di relatori sulla cannabis e il cancro:

Istruzione: fornire informazioni scientifiche sensibili al fattore tempo e basate sull'evidenza, utilizzando relatori esperti del mondo accademico, del governo e della comunità.

Ricerca: descrivere lo stato attuale della scienza, identificare le lacune nella ricerca e stimolare le collaborazioni all'interno delle comunità intramurali ed extramurali NIH, nonché attraverso partenariati pubblico-privato.

Prodotto: produrre un riassunto del white paper della serie di conferenze, informando infine le strategie di ricerca NIH.

Relatori e argomenti:

"Integrare la cannabis nella cura clinica del cancro" Donald Abrams, MD; "Meccanismi di azione antitumorale dei cannabinoidi" Manuel Guzman, Ph.D. ; "Cannabidiolo contro il cancro" Sean McAllister, Ph.D. ; "Mirare alla segnalazione dei cannabinoidi nel sistema immunitario: una via "alta" per guarire?" Attila Oláh, MD, Ph.D. ; "Panoramica: NIH Cannabis Research", Susan Weiss, Ph.D. ; "Cannabis e dolore", David Shurtleff, Ph.D. ; "I cannabinoidi promuovono la progressione del carcinoma squamocellulare della testa e del collo positivo all'HPV tramite l'attivazione di p38 MAPK" Joseph Califano, MD ; "Esperienza praticante" Sunil K. Aggarwal, MD, Ph.D, FAAPMR ; "Esperienza praticante" Jeffrey Y. Hergenrather, MD.

Brevi punti salienti:

Punti salienti della ricerca e lacune identificate:

Il sistema endocannabinoide (ECS) è un sistema biologico composto da endocannabinoidi, neurotrasmettitori endogeni a base lipidica che si legano ai recettori dei cannabinoidi (CB1R, CB2R), CB1R localizzati principalmente nel sistema nervoso centrale, e CB2R, nel sistema nervoso periferico e sulle cellule immunitarie. È un complesso sistema di segnalazione cellulare, identificato all'inizio degli anni '90 da ricercatori che esplorano gli effetti fisiologici del THC, e svolge un ruolo importante nella fisiologia umana. La nostra attuale comprensione è che l'ECS svolge un ruolo nella regolazione di una serie di funzioni, tra cui sonno, umore, appetito, memoria, sensazione di dolore, riproduzione e fertilità. Sono necessarie indagini continue per definire ulteriormente le complessità, l'interazione e l'importanza clinica di questo sistema nella regolazione delle funzioni fisiologiche umane tramite i cannabinoidi endogeni, così come quelli somministrati per via esogena. Ad esempio, il suo ruolo nella funzione immunitaria è un'area di indagine attuale. Ciò rappresenta una lacuna nella ricerca che migliorerebbe la comprensione del ruolo e dell'effetto dei cannabinoidi nel corpo umano.

Alcune ricerche epidemiologiche, precliniche e cliniche pubblicate hanno mostrato potenziali benefici terapeutici della cannabis o dei cannabinoidi su alcune aree della gestione della malattia. Ad esempio, l'uso medicinale della cannabis ha un ruolo nella prevenzione e nella gestione della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia negli adulti. Per quanto riguarda il dolore cronico, gli adulti trattati con cannabis o cannabinoidi avevano maggiori probabilità di sperimentare una riduzione clinicamente significativa dei sintomi. Inoltre, per

quei pazienti adulti con spasticità neuromuscolare correlata alla sclerosi multipla (disturbo neurodegenerativo cronico e progressivo), l'uso a breve termine di cannabinoidi orali ha migliorato le sindromi di spasticità segnalate dai pazienti. Per queste condizioni, gli effetti dei cannabinoidi si sono dimostrati modesti; per tutte le altre condizioni valutate dalle Accademie Nazionali, c'erano informazioni inadeguate per valutarne gli effetti. In quanto tale, ciò rappresenta una lacuna nella ricerca e sono necessari studi più rigorosi, sia nel cancro che in altri stati patologici, per comprendere meglio i potenziali benefici della cannabis o dei cannabinoidi per la gestione delle malattie.

È interessante notare che uno studio retrospettivo del 2019 ha mostrato che l'uso simultaneo di cannabis durante l'immunoterapia antitumorale PDL-1 ha ridotto i tassi di risposta, senza in definitiva avere un effetto sulla sopravvivenza globale; pertanto, i cannabinoidi possono essere immunosoppressivi. Il Dr. Attila Oláh, relatore in questa serie di conferenze, ha discusso la sua ricerca sul potenziale effetto immunosoppressivo dei cannabinoidi. In questo panorama mutevole di maggiore uso dell'immunoterapia per la gestione del cancro e di altre malattie, insieme a una maggiore accettazione e uso della cannabis, l'interazione della cannabis con il sistema immunitario rappresenta un divario di ricerca che è intrigante e necessita di indagine.

È stato dimostrato che l'uso di marijuana è associato all'accelerazione della crescita del carcinoma orofaringeo (OPC) mediato dal virus del papilloma umano (HPV). I ricercatori della School of Medicine della University of California San Diego (UCSD), guidati da Joseph Califano, MD, hanno identificato il meccanismo molecolare attivato dal tetraidrocannabinolo (THC). La presenza di THC nel flusso sanguigno attiva la via p38 MAPK, che controlla la morte cellulare programmata. Quando attivato, p38 MAPK previene l'apoptosi, consentendo alle cellule tumorali di crescere in modo incontrollabile. Il team di ricerca della UCSD ha utilizzato linee cellulari umane e modelli animali per dimostrare che il THC attiva la via p38 MAPK, con conseguente aumento della crescita HPVOPC, che potrebbe essere inibita bloccando l'attivazione della via. Un modello preclinico ha mostrato che gli agonisti CB1 e CB2 inducono proliferazione, migrazione, e ridotta apoptosi delle cellule HPVOPC, coerente con l'osservazione clinica della crescita accelerata del cancro orofaringeo associato all'HPV con l'uso di cannabis (marijuana). Il gruppo di ricerca ha anche analizzato campioni di sangue e tumore di pazienti con cancro alla gola correlato all'HPV i cui genomi sono stati mappati in modo completo per delineare percorsi genici attivati. I risultati hanno indicato che, in modo simile alle linee cellulari, i campioni di tumore ottenuti da pazienti i cui campioni di sangue indicavano THC rilevabile, mostravano l'attivazione di p38 MAPK e la perdita di apoptosi. Califano e la squadra stanno ora esplorando se il cannabidiolo (CBD) ha un effetto simile al THC. Stanno anche studiando se p38 MAPK può essere preso di mira con farmaci per inibire la crescita dei tumori della testa e del collo correlati all'HPV. I cannabinoidi possono anche essere immunosoppressivi nel contesto dell'HPVOPC e quindi possono ridurre l'efficacia della citotossica e dell'immunoterapia. Dato che il cancro della testa e del collo correlato all'HPV è uno dei tumori in più rapida crescita negli Stati Uniti e il fatto che l'uso e l'accettazione della cannabis (marijuana) e dei prodotti correlati sono in rapida espansione, l'ulteriore definizione di questi percorsi rappresenta un divario di ricerca che dovrebbe continuare a essere esplorato e compreso. Sondare le possibili caratteristiche immunosoppressive dei cannabinoidi rappresenta un'altra lacuna critica della ricerca in questa era

dell'immunoterapia. definire ulteriormente questi percorsi rappresenta un divario di ricerca che dovrebbe continuare ad essere esplorato e compreso. Sondare le possibili caratteristiche immunosoppressive dei cannabinoidi rappresenta un'altra lacuna critica della ricerca in questa era dell'immunoterapia. definire ulteriormente questi percorsi rappresenta un gap di ricerca che dovrebbe continuare ad essere esplorato e compreso. Sondare le possibili caratteristiche immunosoppressive dei cannabinoidi rappresenta un'altra lacuna critica della ricerca in questa era dell'immunoterapia.

Sfide e ostacoli nella conduzione della ricerca sulla cannabis:

Il governo federale non ha ancora legalizzato la cannabis ((marijuana) Schedule I) e continua ad applicare politiche e regolamenti restrittivi;

La cannabis "legale" per scopi di ricerca è disponibile solo attraverso il NIDA Drug Supply Program;

I prodotti disponibili attraverso il sistema federale non riflettono sufficientemente la varietà dei prodotti utilizzati dai consumatori;

Gli investigatori devono collaborare con FDA (IND), NIDA (LOA), DEA (autorizzazione del sito), State Boards (certificato di sostanze controllate);

Qualsiasi prodotto a base di cannabis commercializzato con un'indicazione terapeutica, derivata dalla canapa o altro, deve ricevere l'approvazione della FDA (ad es. CBD);

L'integrità del prodotto (coerenza) è una sfida che deve essere ulteriormente affrontata per la sicurezza, la salute e i benefici pubblici.

Esigenze di ricerca basate sulle lacune identificate:

Ricerca biologica di base del sistema endocannabinoide: è necessario comprendere meglio l'importanza fisiologica del sistema endocannabinoide e la sua interazione con i cannabinoidi esogeni. Al centro di questa ricerca sono le indagini per chiarire i meccanismi molecolari relativi agli effetti agonistici e antagonisti sui recettori del CBD, oltre a identificare quelle molecole (cannabinoidi specifici) con tali effetti (endogeni ed esogeni).

Studio preclinico terapeutico traslazionale (modelli in vitro e animali): è necessaria l'identificazione in vitro di quei cannabinoidi specifici che interagiscono con il recettore CBD, con conseguente trasduzione del segnale ed effetti molecolari e traslazionali.

Dovrebbe essere studiata anche la successiva identificazione di combinazioni sinergiche di cannabinoidi. I singoli agenti e le combinazioni identificate come sinergiche dovrebbero essere ulteriormente studiati nei modelli animali. Per impostare la fase preclinica per successive indagini cliniche, sarebbe importante studiare le combinazioni di cannabinoidi più efficaci insieme a varie chemio e immunoterapie, sia in vitro, sia in modelli animali.

Infine, nell'era delle terapie personalizzate e mirate, è necessaria l'identificazione di biomarcatori molecolari volti a predire la risposta. La ricerca preclinica che affronti queste domande strategiche, insieme a studi meccanicistici accuratamente progettati, porrebbe le basi per successive ricerche e sperimentazioni cliniche.

Ricerca e studi clinici: in seguito a una rigorosa ricerca preclinica e all'identificazione di singoli cannabinoidi e/o combinazioni di cannabinoidi efficaci, studi clinici di fase 1-3 che stabiliscono dosaggio, sicurezza ed efficacia nei pazienti affetti da cancro, nonché in altri stati patologici, tra cui quelli su varie chemio e immunoterapie standard è giustificata. Una migliore comprensione degli effetti avversi e delle interazioni farmacologiche è vitale, in questo nuovo panorama di uso diffuso di cannabis. Gli studi correlati possono identificare

variabili importanti come gli effetti della genetica dell'ospite, l'ambiente, l'età, il sesso, la dieta e altri fattori legati allo stile di vita.

Studi epidemiologici e di salute pubblica che valutano l'impatto della cannabis sulla popolazione:

ciò includerebbe la ricerca per comprendere meglio i benefici o i danni fisici, mentali, emotivi e di salute a lungo termine per la popolazione complessiva, nonché per specifici sottogruppi della popolazione. Ad esempio, la delucidazione dei benefici o dei danni a lungo termine per i pazienti che ricevono l'immunoterapia anti-PD-L1 per il cancro o altre malattie, sembrerebbe importante, sulla base dei primi segnali riportati in questa serie di relatori. Gli studi epidemiologici potrebbero aiutare a far luce sugli effetti correlativi di età, sesso, dieta e altri fattori legati allo stile di vita.

Formazione scolastica: data la crescente accessibilità e l'uso della cannabis e dei suoi prodotti correlati, è importante fornire informazioni appropriate e tempestive alla comunità sanitaria e al pubblico, con la consapevolezza che la salute e la sicurezza pubblica sono poste in primo piano e al centro di tutti i processi decisionali. Le risorse educative dovrebbero essere scritte al livello di comprensione del pubblico di destinazione e basate su prove attuali, sia positive che negative; inoltre, il materiale informativo deve avvisare i lettori di potenziali sconosciuti rischi per la salute, dato che l'uso della cannabis (marijuana medicinale) è molto più avanti della ricerca attuale e delle prove cliniche. Le risorse dovrebbero anche affrontare altre questioni importanti, comprese le implicazioni delle leggi sulla marijuana medica. Infine, data la natura polarizzata di questo argomento, il discorso pubblico, come la piattaforma scientifica organizzata dal Comitato del Corso di Medicina Integrativa Trans-NIH, si è dimostrato una risorsa efficace per porre le basi per la comprensione della situazione attuale, lacune che devono essere riempiti e posti di blocco che devono essere superati, al fine di creare un percorso in avanti. La scienza e la ricerca sono la chiave per la conoscenza e lo sviluppo delle migliori pratiche per la cura del paziente e gli esiti della salute pubblica (12).

Uno studio fornito da NIH parla dell'uso dei cannabinoidi nel trattamento della nausea e vomito indotti dalla chemioterapia:

- **Cannabinoidi nel trattamento della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia: oltre la prevenzione dell'emesi acuta**

Astratto

La nausea e il vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) rimangono un problema significativo nella cura dei malati di cancro. Sebbene l'uso di antagonisti del recettore della serotonina (5-HT₃), così come gli inibitori della neurochinina-1, abbia ridotto i tassi di emesi acuta, molti pazienti sperimentano ancora vomito acuto; inoltre, questi agenti hanno ridotto l'efficacia nel prevenire nausea, CINV ritardato e CINV rivoluzionario. La nausea, in particolare, continua ad avere un impatto importante - e spesso trascurato - sulla qualità della vita dei pazienti. L'ottimizzazione del trattamento per CINV probabilmente comporterà combinazioni di agenti che inibiscono i numerosi sistemi di neurotrasmettitori coinvolti nei riflessi di nausea e vomito. I cannabinoidi sono attivi in molti di questi sistemi e due formulazioni orali, dronabinol (Marinol) e nabilone (Cesamet), sono approvate dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti per l'uso in CINV refrattario alla terapia antiemetica convenzionale. Gli agenti di questa classe hanno mostrato superiorità rispetto agli antagonisti del recettore della dopamina nella prevenzione del CINV, e ci sono alcune

prove che la combinazione di un antagonista della dopamina e cannabinoide è superiore a entrambi da soli ed è particolarmente efficace nel prevenire la nausea. La presenza di effetti collaterali dei cannabinoidi può aver rallentato la loro adozione nella pratica clinica, ma in una serie di studi clinici comparativi, i pazienti hanno espresso una chiara preferenza per il cannabinoide, scegliendo la sua efficacia rispetto a qualsiasi effetto indesiderato. Il miglioramento della terapia antiemetica in tutto lo spettro del CINV comporterà l'uso di agenti con diversi meccanismi d'azione in combinazioni concomitanti o sequenziali e le migliori combinazioni di questo tipo dovrebbero essere identificate. In questo sforzo, l'utilità dei cannabinoidi non dovrebbe essere trascurata (13).

OCCAM → L'Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine (OCCAM) è un ufficio del National Cancer Institute (NCI) nella Divisione di trattamento e diagnosi del cancro. OCCAM è responsabile dell'agenda di ricerca dell'NCI nella medicina complementare e alternativa (CAM) in relazione alla prevenzione, diagnosi, trattamento e gestione dei sintomi del cancro. L'OCCAM all'interno del NCI ha come ruolo quello di incoraggiare le collaborazioni tra ricercatori sul cancro e professionisti CAM attraverso lezioni, conferenze e workshop, identificare le lacune nella ricerca esistente sulle CAM sul cancro e crea opportunità di finanziamento per aumentare il numero di studi di alta qualità su questo argomento, fornire una revisione esperta dei contenuti CAM per conto dell'NCI per progetti e programmi sostenuti dall'Istituto Priorità di ricerca, identificare nuove terapie nella farmacopea dei sistemi medici tradizionali come definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, utilizzare di approcci complementari per migliorare il rapporto terapeutico tra terapie anticancro standard e sperimentali e svolgere ricerca sulle modifiche dello stile di vita (ad es. dieta, esercizio fisico, approcci mente-corpo) per il loro impatto sugli esiti del cancro. La missione è quella di migliorare la qualità dell'assistenza ai malati di cancro, nonché a quelli a rischio di cancro e a coloro che si stanno riprendendo dal trattamento del cancro, contribuendo al progresso della pratica delle CAM basata sull'evidenza e delle scienze che la supportano, nonché la disponibilità di informazioni di qualità per la comunità sanitaria, i ricercatori e il pubblico in generale.

Pubblicazioni OCCAM:

- Jia L, Lu W, Niemtow RC, Crawford P, Greenlee H, Ma Q, Mao JJ, Lin Y, Olaku O. Una tavola rotonda virtuale che mette in evidenza le ultime ricerche e pratiche sull'agopuntura. *Med agopuntura*. 1° dicembre 2020;32(6):336-344. doi: 10.1089/acu.2020.29158.rtl. Epub 2020 dic 16.
- Salicrup LA, Ossandon M, Prickril B, Rasooly A. Bugs as Drugs, potenziale approccio terapeutico innovativo auto-rigenerato per la salute globale. *J Glob Salute*. 2020 giu;10(1):010311. doi: 10.7189/jogh.10.010311.
- Daschner PJ, Rasooly A, White JD. Bug come farmaci contro il cancro: sfide e opportunità. *Mol Cell Biol*. 2019 lug 16;39(15): e00206-19. doi: 10.1128/MCB.00206-19.
- Curran CS, Rasooly A, He M, Prickril B, Thurin M, Sharon E. Report sulla conferenza sulla terapia del cancro basata sui microbi dell'NCI. *Cancer Immunol Res*. 2018 febbraio;6(2):122-126. doi: 10.1158/2326-6066.

- Riscuta G, Xi D, Pierre-Victor D, Starke-Reed P, Khalsa J, Duffy L. Diet, microbioma ed epigenetica nell'era della medicina di precisione. *Metodi Mol Biol.* 2018; 1856:141-156. doi: 10.1007/978-1-4939-8751-1_8.
- Zia FZ, Olaku O, Bao T, Berger A, Deng G, Fan AY, Garcia MK, Herman PM, Kaptchuk TJ, Ladas EJ, Langevin HM, Lao L, Lu W, Napadow V, Niemtzw RC, Vickers AJ, Shelley Wang X, Witt CM, Mao JJ. Conferenza del National Cancer Institute sull'agopuntura per la gestione dei sintomi in oncologia: stato della scienza, prove e lacune nella ricerca. *J Natl Cancer Inst Monogr* . 2017 novembre 1;2017(52): lgx005. doi: 10.1093/jncimonographs/lgx005.
- Xi D, Bao T, Chen Q, Chen S, Cheng YC, Cullen J, Frank DA, Friedberg JW, Kronish I, Lee JE, Levine M, Li P, Li S, Lu W, Mao JJ, O'Keefe S, Rubinstein L, Shah MA, Standish L, Paller CJ, Chu E. State of the Science: Cancer Complementary and Alternative Medicine Therapeutics Research-NCI Strategic Workshop Highlights of Discussion Report. *J Natl Cancer Inst Monogr* . 1 novembre 2017;2017(52): lgx003. doi: 10.1093/jncimonographs/lgx003.
- Olaku, O., Zia, F., Santana, JM e White, JD. (2013). Il programma Best Case Series del National Cancer Institute: una sintesi dei casi di pazienti affetti da cancro trattati con terapie non convenzionali in India. *Terapie integrative contro il cancro*, prima della stampa.
- Olaku, O. (2013). L'aggiunta di alcuni medicinali a base di erbe alla chemioterapia può aumentare la sopravvivenza e la qualità della vita nei pazienti con cancro del colon-retto avanzato. *Infermieristica basata sull'evidenza* ,16(1), 14-15.
- Jia, L. (2012). Ricerca sulla medicina complementare e alternativa sul cancro presso il National Cancer Institute degli Stati Uniti. *Giornale cinese di medicina integrativa*, 18 (5),325-32.
- Nakayama, A., Alladin, KP, Igbokwe, O. & White, JD (2011). Revisione sistematica: generazione di linee guida basate sull'evidenza sull'uso concomitante di antiossidanti nella dieta e chemioterapia o radioterapia. *Indagine sul cancro*, 29 (10), 655-667
- Olaku, O. & White, JD (2011). Uso della terapia a base di erbe da parte dei malati di cancro: una revisione della letteratura sui casi clinici. *Giornale europeo del cancro*, 47 (4), 508-514.
- Bianco J. (2010). La sfida dello sviluppo razionale di prodotti naturali complessi come terapie contro il cancro. *Giornale del National Cancer Institute*, 102 (12), 834-835.
- Zia, F. Su & Bianco, J. D. (2009). Lettera all'editore. *Terapie integrative del cancro*, 2009, 8 (2),113-114.
- Lee C., Zia F., Olaku O., Michie J., Bianco J. (2009). Indagine sui professionisti CAM per quanto riguarda la gestione e la ricerca sul cancro. *Journal of the Society of Integrative Oncology*, 7 (1), 26-34.
- Smith WB, Olaku O., Michie J., White J. (2008). Indagine sui ricercatori oncologici sulla medicina complementare e alternativa. *Journal of the Society for Integrative Oncology*, 16 (1), 2-12.
- Buchanan DR, White JD, O'Mara AM, Kelaghan JW, Smith WB, Minasian LM. (2005). Problemi di progettazione della ricerca negli studi sulla gestione dei sintomi del cancro utilizzando la medicina complementare e alternativa: lezioni dall'esperienza del National Cancer Institute Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology*, 23 (27), 6682-9.

Capitolo 5

Conclusione

Nel campo della medicina complementare e alternativa c'è ancora molto da studiare e in special modo il ruolo che esse potrebbero avere quando si parla di una malattia spesso letale come il cancro. È molto importante che la persona che deve affrontare questo percorso di terapia possa farlo senza per forza soffrire pesantemente di tutti i sintomi e reazioni avverse che le terapie oncologiche provocano. Se questo aiuto può essere dato anche da prodotti a base di vegetali il paziente, assieme al medico, potrà decidere il percorso che affiancherà le sue cure oncologiche che non dovranno essere inevitabilmente favorite da farmaci contenenti composti sintetici ma potranno anche essere integrate con prodotti vegetali.

Alcuni studi hanno sottolineato come si stia espandendo l'uso delle CAM durante la terapia oncologica.

Un esempio è lo studio 'L'uso della medicina complementare e alternativa tra i malati di cancro sottoposti a trattamento convenzionale: un'esperienza a centro singolo'. Lo scopo di questo studio è stato quello di raccogliere dati sull'uso di agenti complementari e medicina alternativa in pazienti oncologici trattati presso la Clinica Oncologica dell'Ospedale Clinico Universitario di Mostar. Lo studio ha incluso 100 pazienti. I dati sono stati raccolti da un questionario compilato per questa ricerca, che comprendeva due gruppi di domande. Il primo gruppo ha esaminato le caratteristiche sociodemografiche degli intervistati e il secondo le modalità di utilizzo della medicina complementare e alternativa (CAM) e le ragioni sanitarie e concettuali per l'uso.

Risultati: Un totale di 72 pazienti (72,0%) avevano usato una CAM durante il trattamento antitumorale. Solo il 23% dei pazienti aveva usato la CAM prima della diagnosi di cancro. Tra questi, 26 (36,1%) hanno precedentemente discusso l'argomento con il loro oncologo. Le CAM variavano dalla fitoterapia (58,3%), all'olio di cannabinoidi (19,4%) e a diverse vitamine e minerali (22,2%). Le CAM sono state utilizzate principalmente per migliorare la salute (40,3%). Tra i pazienti che hanno usato la CAM solo il 25% la trova finanziariamente impegnativa, il 90,3% dei pazienti era soddisfatto degli effetti delle CAM e il 78,1% lo consiglierebbe ad altri malati di cancro.

Conclusione: I nostri dati hanno mostrato che nella nostra regione, molti pazienti hanno utilizzato metodi di trattamento complementari e alternativi. Questi risultati sono molto importanti perché forniscono informazioni e danno un quadro più chiaro dell'uso della CAM tra i malati di cancro e, di conseguenza, il giusto approccio degli operatori sanitari al paziente, portando a una terapia del cancro ottimizzata e ad una maggiore sicurezza (14).

Capitolo 6

Ringraziamenti

A conclusione di questo elaborato, desidero menzionare tutte le persone, senza le quali questo lavoro di tesi non esisterebbe nemmeno. Vorrei dedicare quindi questo spazio a chi, con dedizione e pazienza, ha contribuito alla realizzazione di questo elaborato. Un ringraziamento particolare va al mio relatore Montopoli Monica che mi ha seguito, con la sua infinita disponibilità, in ogni step della realizzazione dell'elaborato, fin dalla scelta dell'argomento. Grazie anche al mio correlatore Massimiliano Berretta per i suoi preziosi consigli e per avermi suggerito puntualmente le giuste modifiche da apportare alla mia tesi. Ringrazio infinitamente mia madre e mia sorella, senza il loro supporto questo lavoro di tesi non esisterebbe, loro sono state le mie rocce. Un ringraziamento anche a mio padre per tutto l'aiuto che mi ha dato. Grazie a tutti i miei colleghi di corso, per avermi sempre incoraggiato fin dall'inizio del percorso universitario.

Riferimenti bibliografici

Conferenza AISFA del 19 dicembre 2020 con il professor Massimiliano Berretta come primo ospite, Associazione Italiana Registri Tumori, Tumori, i dati Aiom-Airtum “I numeri del cancro in Italia 2021” Ministero della Salute.

1. Newmaster SG, Grguric M, Shanmughanandhan D, et al: DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC Med* 11;11–222, 2013.

2. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, et al: Placebo effects: biological, clinical and ethical advances. *Lancet* 375(9715): 686–695, 2010. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61706-2.

3. Zhang CS, Tan HY, Zhang GS, et al: Placebo devices as effective control methods in acupuncture clinical trials: A systematic review. *PLoS One* 10(11): e0140825, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0140825.;

Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine (OCCAM).

National Cancer Institute, National Institutes of Health (NIH).

Di Robert Peter Gale, MD, PhD, DSC(hc), Imperial College London.

National Library of Medicine:

(1): Liang, P., Henning, S. M., Guan, J., Grogan, T., Elashoff, D., Olefsky, J. M., Cohen, P., & Aronson, W. J. (2019). Role of Host GPR120 in Mediating Dietary Omega-3 Fatty Acid Inhibition of Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 111(1), 52–59. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30202902/>).

(2): Huang, J., Weinstein, S. J., Yu, K., Männistö, S., & Albanes, D. (2020). A Prospective Study of Serum Vitamin E and 28-Year Risk of Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(2), 191–199. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077299/>).

(3): Dal Prentice Lab, Divisione di Scienze della Salute Pubblica. 21 AGOSTO 2017 di JM KOCARNIK. Citazione: Chlebowski, R. T., Aragaki, A. K., Anderson, G. L., Thomson, C. A., Manson, J. E., Simon, M. S., Howard, B. V., Rohan, T. E., Snetselar, L., Lane, D., Barrington, W., Vitolins, M. Z., Womack, C., Qi, L., Hou, L., Thomas, F., & Prentice, R. L. (2017). Low-Fat Dietary Pattern and Breast Cancer Mortality in the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(25), 2919.

(https://www.fredhutch.org/en/news/spotlight/2017/08/phs_chlebowski_jclinoncol.html)

(4): Progetto Di Pooling della Vitamina D, National Cancer Institute (<https://epi.grants.cancer.gov/vitamind/>).

(5): Di Pompo, G., Cortini, M., Palomba, R., Di Francesco, V., Bellotti, E., Decuzzi, P., Baldini, N., & Avnet, S. (2021). Le nanoparticelle caricate con curcumina compromettono l'attività pro-tumorale della MSC stressata da acido in un modello in vitro di osteosarcoma. *Rivista internazionale di scienze molecolari*, 22(11), 5760.

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34071200/>)

(6): Alexander, M. S., Wilkes, J. G., Schroeder, S. R., Buettner, G. R., Wagner, B. A., Du, J., Gibson-Corley, K., O'Leary, B. R., Spitz, D. R., Buatti, J. M., Berg, D. J., Bodeker, K. L., Vollstedt, S., Brown, H. A., Allen, B. G., & Cullen, J. J. (2018). Pharmacologic Ascorbate Reduces Radiation-Induced Normal Tissue Toxicity and Enhances Tumor Radiosensitization in Pancreatic Cancer. *Cancer research*, 78(24), 6838–6851. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254147/>).

(7): Ristampato dal *Cancer Bulletin*, 19 maggio 2009.

(www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051909/page3)

(8): Bower, J. E., Garet, D., Sternlieb, B., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Olmstead, R., & Greendale, G. (2012). Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer*, 118(15), 3766–3775. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22180393/>).

(10): Ng, S. S., & Figg, W. D. (2003). Antitumor activity of herbal supplements in human prostate cancer xenografts implanted in immunodeficient mice. *Anticancer research*, 23(5A), 3585–3590. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14666653/>).

(11): Chen, X., Murakami, T., Oppenheim, J. J., & Howard, O. M. (2005). Triptolide, a constituent of immunosuppressive Chinese herbal medicine, is a potent suppressor of dendritic-cell maturation and trafficking. *Blood*, 106(7), 2409–2416. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15956285/>).

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34071200/>)

(12): Riferimenti:

https://dctd.cancer.gov/NewsEvents/Newsletter_August_2020.pdf

<https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>

FDA e cannabis: processo di approvazione della ricerca e dei farmaci (10/01/2020):

<https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-processi>

Abrams DI, Guzmán M., "La cannabis può curare il cancro?" *JAMA Oncol.* 1 marzo 2020; 6 (3): 323-324.

Tarek Taha, David Meiri, Samira Talhamy, Mira Wollner, Avivit Peer, Gil Bar-Sela. "La cannabis influisce sul tasso di risposta del tumore al nivolumab nei pazienti con neoplasie avanzate", *oncologo.* 24 aprile 2019 (4): 549-554.

Gil Bar-Sela, Idan Cohen e Salvatore Campisi-Pinto et al., "Il consumo di cannabis utilizzato dai malati di cancro durante l'immunoterapia è correlato a scarsi risultati clinici", *Tumori (Basilea).* 2020 agosto 28;12(9):2447 .

(13): Slatkin N. E. (2007). Cannabinoidi nel trattamento della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia: oltre la prevenzione dell'emesi acuta. *The journal of supportive oncology*, 5(5 Suppl 3), 1–9.

(14): Marijanović, I., Bevanda Glibo, D., Lasić, T., Kraljević, M., Buhovac, T., Cerić, T., & Sokolović, E. (2021). The Use of Complementary and Alternative Medicine among Cancer Patients

Undergoing Conventional Treatment: A Single-Centre Experience. *Psychiatria Danubina*, 33(Suppl 13), 304–307.

Sitologia

https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5681

<https://www.registri-tumori.it/cms/>

<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/argomenti-speciali/medicina-integrativa-complementare-e-alternativa/panoramica-sulle-medicine-integrative-complementari-e-alternative>

<https://ifloridibach.com/biografia-di-edward-bach/>

<https://www.fiordirimedi.it/fiori/rimedio-di-emergenza> (immagini)

<https://www.naturaperte.com/macerato-glicerico-gemmoterapia/> (immagini)

<https://www.iada-aromaterapia.com/aceite-esencial-de-lavanda-en-el-tratamiento-de-la-migrana/> (immagini)

<https://www.cure-naturali.it/enciclopedia-naturale/terapie-naturali/medicina-naturale/floriterapia.html>

<https://www.camminamente.it/discipline-dbn/aromaterapia/397-rene-maurice-gattefosse-padre-dell-aromaterapia.html#:~:text=Aromaterapia%20scientifica&text=Ren%C3%A9%2DMaurice%20Gattefosse%20%C3%A8%20considerato,circondato%20dal%20mondo%20delle%20fragranze>

<https://www.offthescaleangling.ie/the-science-bit/lymphosarcoma-pike/> (immagine)

<https://www.treccani.it/enciclopedia/>

<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

<https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-cancer-institute-nci>

<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/ematologia-e-oncologia/principi-della-terapia-dei-tumori/terapia-tumorale-sistemica#:~:text=La%20terapia%20oncologica%20sistemica%20comprende,maggiori%20informazioni%20>

<https://www.nlm.nih.gov/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Tabelle e Immagini

Figura 1.1 e Figura 1.2 tratte da 'AIRTUM, Associazione Italiana Registri Tumori'.

Figura 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21, 2.22, 2.23, 2.24, 2.25, 2.26, 2.27, 2.28, 2.29, 2.30, 2.31, 2.32, 2.33, 2.34, 2.35, 2.36, 2.37, 2.38 tratte da 'Fior di Rimedi'.

Figura 2.39 tratta da 'Natura per te'.

Figura 2.40 tratta da 'IADA- Istituto Argentino di Aromaterapia' articolo 'Olio essenziale di lavanda nel trattamento dell'emicrania: uno studio clinico controllato con placebo' 2 marzo 2021 di Iada Aromatherapy (articolo tratto da PubMed).

Figura 3.1 tratta da 'Off the Scale, Jan-Feb 2018, Bill Brazier'.