

Le terapie alternative e complementari in oncologia

Claudia Bozza¹, Elisa Agostinetto¹, Lorenzo Gerratana¹, Fabio Puglisi^{1,2}

Riassunto. Il ruolo delle terapie alternative e complementari (Complementary and Alternative Medicine - CAM) in oncologia è sempre stato al centro di un acceso dibattito. Si stima che almeno la metà dei pazienti oncologici faccia uso di CAM nell'arco del percorso terapeutico, una percentuale destinata verosimilmente ad aumentare a causa della crescente diffusione delle informazioni sulle CAM delle stesse attraverso i canali della rete internet. Non esiste una chiara distinzione tra trattamenti alternativi e complementari, poiché un determinato trattamento può avere l'uno o l'altro intento in base all'uso che il singolo paziente ne può fare. L'uso di tali trattamenti può spesso esporre il paziente a un ampio spettro di rischi che va dal ritardo nell'accedere ai trattamenti ufficiali, alle tossicità sia dirette sia risultanti dall'interazione con le terapie convenzionali. L'incerto rapporto rischio-beneficio derivante dall'uso di tali trattamenti, unito al fatto che spesso il paziente non ne dichiara l'utilizzo, rende l'argomento di forte interesse da parte del clinico. Scopo di questo articolo è fare il punto sulle principali CAM, analizzando benefici supposti, tossicità e interazioni con gli agenti terapeutici convenzionali.

Parole chiave. CAM, oncologia, terapie alternative, terapie complementari, terapie non ufficiali.

Introduzione

L'acronimo CAM fa riferimento alla Complementary and Alternative Medicine (terapie complementari e alternative) con la quale si intende la medicina non convenzionale che talora è proposta in alternativa alla medicina convenzionale, basata su prove scientifiche, e che, in altre circostanze, viene considerata complementare o in affiancamento alla stessa. Tuttavia, non esiste una vera e propria dicotomia classificativa fra terapia alternativa e complementare, poiché un determinato trattamento può avere l'uno o l'altro intento in base all'uso che il singolo paziente ne può fare. L'evidenza a sostegno della CAM, per lo più, non è fondata sul metodo scientifico e non è sostenuta dai risultati di studi clinici randomizzati.

Le CAM in campo oncologico sono da sempre oggetto di dibattito, sia per la valenza clinica non accertata, sia per i potenziali danni arrecabili al singolo paziente e alla società. Inoltre, la crescita

Complementary and alternative medicine in oncology.

Summary. The role of Complementary and Alternative Medicine (CAM) treatments in oncology has always been heavily debated. It is estimated that about half of cancer patients experience at least one form of CAM through their life and because of the growing spread of these on the internet, the proportion is destined to grow. There is no clear distinction between alternative and complementary treatment due to the possibility to use the same remedy both alongside and instead of traditional therapies. The use of CAM may expose the patients to a wide spectrum of risks that may range from under treatment due to the delay in using official medicine treatment, to toxicities derived both as a direct consequence of the alternative molecule or because of drug interaction with conventional treatments. Because of the uncertainty regarding the risk-benefit ratio and the fact that the patients often do not declare their use if not specifically requested, this topic is relevant for physicians. Aim of this review is to cover the preeminent CAM, their supposed benefits, toxicities and interactions with conventional therapeutic agents.

Key words. Alternative therapies, CAM, complementary therapies, oncology, quackery.

esponenziale delle fonti di informazione e delle proposte di cure alternative, favorita dalla crescente diffusione di internet, rende l'argomento più attuale che mai.

Definizione e dimensione del problema

Il ricorso alle CAM è un fenomeno crescente. Si stima che negli Stati Uniti circa il 30-40% della popolazione ne faccia uso e, tra i fruitori, circa l'80% sia rappresentato da pazienti con patologie croniche¹. I dati europei, ricavati da una survey condotta su 956 pazienti di 14 Paesi², confermano il trend in crescita nell'impiego di CAM³, riportando una prevalenza del 35,9% tra i pazienti oncologici. Questo dato, nettamente inferiore rispetto agli Stati Uniti, può essere spiegato da fattori culturali e dalla diversa composizione etnica presente nella popolazione statunitense, con effetti sulla concezione di benessere, medicina e

¹Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine; ²Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, Università di Udine.

Pervenuto su invito il 13 ottobre 2015.

cura. Nello stesso studio l'Italia, discostandosi dalla media europea, mostra una prevalenza del 73,1% nell'uso di CAM, campione composto tuttavia da soli 52 pazienti sottoposti a cure palliative. D'altra parte, i dati relativi alla situazione italiana sono ancora sparsi e limitati. Uno studio su 803 pazienti oncologici, circoscritto alla regione Toscana e focalizzato sulle sole terapie complementari⁴, riporta una percentuale di impiego di CAM pari al 37,9%. Tra i fruitori, l'89,6% afferma di averne ricevuto beneficio e il 66,3% ne dichiara l'uso al proprio medico.

Le ragioni del fenomeno

La diagnosi di malattia oncologica nel corso della vita di un individuo si accompagna a un sentimento di angoscia e panico che spesso non è presente al momento della diagnosi di altre patologie. La parola "cancro" nell'immaginario è spesso associata al termine "male incurabile" e a significati di morte. Gli stessi effetti collaterali della chemioterapia, quali la perdita di capelli, la nausea, il vomito e la possibile perdita di autonomia personale, sono angoscianti e molto temuti dai pazienti.

Il ricorso alle CAM da parte di un soggetto con diagnosi di tumore può essere considerato un tentativo di migliorare la prognosi della malattia. Nelle intenzioni, vi è spesso la ricerca di metodi ritenuti naturali e "olistici", con l'obiettivo di limitare o evitare gli effetti collaterali dei trattamenti⁵. Dalle casistiche di pazienti intervistati in merito all'uso di CAM, le ragioni per le quali i pazienti ne fanno uso sono infatti il miglioramento del proprio stato psico-fisico nel 76% dei casi e, in ambito oncologico, rafforzare l'abilità del proprio corpo per combattere la patologia tumorale (11-41% casi) o per ridurre gli effetti collaterali indotti dalla chemioterapia (3-74%). Molti dichiarano di ricevere benefici dall'uso delle CAM (42-90%) anche se spesso questi non coincidono con la ragione iniziale che ha spinto al loro utilizzo. Solo una piccola quota degli intervistati (inferiore al 5%) riporta di aver sviluppato effetti collaterali, più frequentemente riferiti come transitori. Si tratta perlopiù di manifestazioni gastrointestinali (epigastralgie, nausea, dispepsia, diarrea) e dermatologiche (eruzioni cutanee), ma sono riportati anche casi di cefalea e insufficienza renale. In uno studio condotto su 184 pazienti in trattamento per carcinoma mammario in stadio precoce, è singolare che il 74,3% delle donne intervistate dichiarò che le CAM non possano essere associate a effetti collaterali⁶. Un altro dato meritevole di riflessione emerge da un recente studio condotto su personale sanitario⁷ in cui, su 547 intervistati, solo il 52% dei medici si dichiara d'accordo con l'affermazione secondo cui le CAM possano dare effetti collaterali; inoltre, circa un terzo del personale ricorrerebbe alle CAM per i propri pazienti oncologici.

D'altro canto, le ragioni per cui i pazienti non farebbero uso di CAM sono riferite essere la soddisfazione per i trattamenti convenzionali ricevuti, la mancanza di informazione a proposito, lo scetticismo circa la loro efficacia e l'inaccessibilità economica. Le CAM, in effetti, costituiscono un capitolo di spesa notevole in diversi Paesi. Negli Stati Uniti si stima che la spesa annuale imputata alle terapie alternative si aggiri intorno ai 27 milioni di dollari⁸. Un dato italiano, ricavato dallo studio già citato di Bonacchi et al.⁴, riferisce che il 39,3% dei pazienti facenti uso di terapie complementari affronta una spesa annua superiore ai 250 euro. Pertanto, accanto all'obiettivo primario della dimostrazione dell'efficacia, va considerata la necessità di valutare il rapporto costo/beneficio di tali terapie.

Le CAM nell'era di internet: chi se ne avvale?

Le analisi multivariate eseguite sui dati raccolti da questionari sottoposti a pazienti statunitensi ed europei suggeriscono che il "fruitore tipo" delle CAM sia di genere femminile (con prevalenza oscillante tra il 60% e l'80%), di giovane età (l'età media degli utilizzatori delle CAM è sempre inferiore all'età media della popolazione studiata, in tutte le casistiche analizzate), con livello di istruzione medio-alto. Probabilmente, pazienti con livello di istruzione elevato sono più consapevoli dell'esistenza di CAM disponibili, e hanno maggiore accesso alle fonti di informazione per la ricerca di eventuali trattamenti. L'età, il sesso e il livello di istruzione, dunque, costituiscono i fattori predittivi di maggiore rilevanza nell'uso delle CAM⁹. Un'altra variabile che sembra predire il ricorso alle CAM, sebbene l'associazione non sia significativa, è la professione: pazienti pensionati o disoccupati si avvalgono di CAM in misura minore di quanto facciano i lavoratori in servizio attivo. Preesistenti malattie psichiatriche¹⁰, una diagnosi infausta con breve aspettativa di vita¹¹ e la partecipazione a gruppi di supporto¹² sono altri fattori associati all'uso di CAM.

Secondo una survey europea², le fonti principali di informazione sono amici o parenti nell'87,1% dei casi, internet e mass media nel 37,7%, medici e professionisti sanitari nel 21,6%. Un dato importante che emerge da più survey è che spesso i pazienti non dichiarano al proprio medico l'uso di CAM⁴, a meno che non sia espressamente chiesto durante la raccolta anamnestica¹³. Questo dato indubbiamente riflette una mancanza nella comunicazione medico-paziente: le ragioni di questa difficoltà potrebbero essere l'assenza di interessamento da parte del medico, il timore della disapprovazione e del disinteresse di quest'ultimo, fino alla convinzione che il medico non possa fornire alcun aiuto¹⁴. Nonostante la popolarità delle CAM, la maggior parte degli oncologi hanno infatti scarsa conoscenza della materia¹⁵ e meno di un quarto intraprende una discussione con i propri pazienti riguardo al loro uso¹⁶.

CAM: chi le propone e quali sono i risultati?

Le terapie alternative e complementari in oncologia sono nate e si sono sviluppate di pari passo con i trattamenti “ufficiali”, seguendo un’evoluzione propria nel tempo. Se fino a due secoli fa venivano proposte da personaggi definibili “santoni” o “guaritori”, nell’era moderna, i propugnatori di CAM in ambito oncologico sono spesso laureati, a volte medici, che si fregiano di titoli e affiliazioni a società di dubbio valore scientifico: figure percepite come interessanti, abili nel curare il linguaggio e i mezzi di comunicazione. Tipico è l’utilizzo dei mass media per diffondere la conoscenza della loro attività. Difendono l’intenzione di non sottoporre le proprie idee al vaglio della comunità scientifica, poiché vittime di una congiura volta a celare il valore miracoloso dei loro interventi terapeutici. Non ritengono di fornire prove, bensì presentano dichiarazioni entusiastiche di persone da loro curate, esibendo una documentazione frammentaria da cui è difficile trarre conclusioni. Tipicamente, qualsiasi sia la terapia, questa assume i caratteri di una panacea, un trattamento cioè non solo in grado di curare tutte le forme di tumore, ma di riequilibrare lo stato psico-fisico dell’organismo con la risoluzione di molte patologie croniche. Il propugnatore di cure alternative, usualmente, non presenta parcelle a chi si rivolge in cerca di aiuto. Viceversa, richiede offerte e aiuto economico per proseguire le proprie ricerche e per divulgare la cura miracolosa a quanti più pazienti possibili: vengono infatti poste in antitesi la “filantropia” del promotore della terapia alternativa e il cinismo e l’interesse economico delle aziende farmaceutiche.

La maggior parte delle cure alternative, nel corso degli anni, da *unproven* è diventata *disproven*, essendo stata testata in trial che ne hanno dimostrato l’inefficacia. I meccanismi attraverso i quali può essere simulata l’efficacia delle CAM, soprattutto per un pubblico di non esperti, sono molteplici: una diagnosi di tumore non documentata istologicamente, una guarigione attribuita alla CAM in presenza di un trattamento convenziona-

le concomitante, una malattia oncologica a lenta crescita la cui stabilità viene associata all’impiego di CAM, una presentazione di successo terapeutico in caso di pazienti persi al follow-up e che in realtà sono deceduti.

Rischi connessi alle CAM

Fra le tossicità potenziali delle CAM vi sono sia effetti collaterali legati al loro meccanismo d’azione sia effetti indiretti dovuti all’interazione con altri farmaci con conseguente riduzione dell’efficacia di questi ultimi o insorgenza di eventi inattesi. Inoltre, non è raro che tra i pazienti che si avvalgono di CAM si verifichi un ritardo nell’accesso a trattamenti ufficiali potenzialmente efficaci per la cura e per il controllo dei sintomi derivanti dalla patologia tumorale.

TOSSICITÀ DIRETTE

Preparazioni con erbe curative possono produrre effetti collaterali gravi (tabella 1). Esempi emblematici di tossicità diretta sono: il laetrile (LAE-vomandeloniTRILE-glucoside), che, causando un danno alla catena respiratoria mitocondriale, può esitare in insufficienza respiratoria e morte nei soggetti più fragili; i clisteri di caffè, che possono portare a infezioni gastrointestinali, squilibri idrolettrolitici e morte nei casi più gravi¹⁷.

Inoltre, il controllo di qualità nella preparazione di questi rimedi è un tema importante. Infatti, non essendovi adeguati controlli, vi può essere il rischio di contaminazione batterica o fungina e di contaminazione con principi non desiderati¹⁸.

TOSSICITÀ INDIRETTE

Molti agenti chemioterapici sono metabolizzati attraverso il sistema dei citocromi, in particolare il p450: l’erba di San Giovanni, per esempio, inducendo il citocromo CYP3A4, può portare i livelli di

Tabella 1. Tossicità di alcune fra le più note CAM^{21,25-33}.

Erba di San Giovanni	Nausea, reazioni di ipersensibilità
Ginseng	Diarrea, cefalea, ipertensione, nausea
Echinacea	Reazioni di ipersensibilità
Gingko	Emesi, cefalea
Tè verde	Emesi, insonnia, diarrea
Cartilagine di squalo	Emesi, stipsi, epatite
Laetrile	Emesi, convulsioni, insufficienza respiratoria
Bicarbonato di sodio	Squilibri idroelettrolitici
Aloe	Diarrea, epatite

farmaci antitumorali quali i taxani, l'irinotecan e l'imatinib sotto il range terapeutico¹⁹. I polifenoli contenuti nel tè verde, d'altra parte, possono inibire molti citocromi epatici e indurre altri enzimi deputati al metabolismo dei farmaci²⁰ (tabella 2).

RIFIUTO O RITARDO NELL'ACCEDERE A TRATTAMENTI CONVENZIONALI

I pazienti che si rivolgono a trattamenti alternativi nell'arco del loro percorso di cura spesso, in favore dell'assunzione di rimedi cosiddetti naturali, ritardano nell'accedere a trattamenti potenzialmente utili²¹ e non assumono altri farmaci convenzionali poiché viene raccomandato loro di non farlo, in quanto le sostanze chimiche derivanti dai trattamenti ufficiali potrebbero inficiare la presunta efficacia del trattamento alternativo²². Ciò può esitare in situazioni particolarmente gravi come il caso in cui il paziente sia portato a rifiutare un trattamento analgico, peggiorando in modo sensibile la propria qualità di vita²³. Comunemente il ritardo nell'accedere a trattamenti ufficiali, oltre a causare un peggioramento della qualità di vita, ha pesanti ripercussioni in termini prognostici²⁴.

Terapie alternative: non è (tutto) oro ciò che luccica

Le terapie alternative proposte in campo oncologico sono numerose e hanno conosciuto una diffusione massiva a partire dal secolo scorso. Nonostante la grande varietà e le diverse tipologie di trattamento, comune è lo schema di nascita e sviluppo: a partire da un passaparola fra pazienti e simpatizzanti della cura, fino al coinvolgimento dei mass media. La pressione che ne deriva sul mondo scientifico porta, perlopiù inevitabilmente, alla conduzione di trial scientifici volti a testarne l'efficacia. Il risultato negativo dei trial è interpretato come espressione della congiura e della cattiva fede di coloro che l'hanno condotto e, nonostante l'accertata inefficacia, la cura alternativa continua a essere proposta e ad attrarre pazienti. Casi rappresenta-

tivi e famosi di terapie alternative sono il laetrile, l'essiac, il metodo Gerson, la nuova medicina germanica e l'escozul, il siero di Bonifacio, la terapia Simoncini e la multiterapia Di Bella (tabella 3).

Terapie complementari: speranze concrete

Se le cure alternative hanno dimostrato di essere inefficaci nella quasi totalità dei casi, dal panorama altrettanto vasto e variegato della terapie complementari sono emersi segnali di beneficio in trial randomizzati, sebbene a oggi le evidenze siano ancora limitate e in alcuni casi prive di validazione scientifica. La tabella 4 riassume alcune terapie complementari con dimostrata efficacia in ambito oncologico.

Conclusioni

La diffusione dell'uso di CAM fra i pazienti oncologici è un fenomeno crescente le cui dimensioni richiedono un'importante riflessione da parte del mondo scientifico e dei medici. Comprendere le cause che spingono all'impiego inappropriato di CAM, specie nell'accezione di cure alternative, è fondamentale. Sanare la distorsione delle fonti d'informazione e migliorare le forme di comunicazione sono passaggi cruciali per salvaguardare la salute dei pazienti, attraverso il potenziamento dell'alleanza terapeutica e dell'aderenza ai trattamenti di provata efficacia. D'altro canto, è molto importante favorire le conoscenze sulle CAM sia tra i pazienti sia tra gli operatori sanitari con l'obiettivo di allertare sulle tossicità potenziali, dirette e indirette, che ne potrebbero derivare. Infine, è indispensabile risolvere l'ambiguità della definizione di CAM, distinguendo e riconoscendo il valore di cure complementari che abbiano soddisfatto i criteri di validazione scientifica.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Tabella 2. CAM e interazioni con agenti antitumorali^{19,20,34,35}

Meccanismo dell'interazione agenti antitumorali		
Tè verde	Inibizione citocromo P450	Antracicline e taxani, bortezomib
Ginkgo Biloba	Inibizione CYP3A4 e CYP2C19	Molti chemioterapici e EGFR-TKI
Echinacea	Induzione CYP3A4	Molti chemioterapici e EGFR-TKI
Soia	Fitoestrogeni	Tamoxifene
Ginseng	Inibizione CYP3A4	Molti chemioterapici e EGFR-TKI
Erba di san Giovanni	Induzione molti citocromi	Tutti gli agenti chemioterapici
Essiac	Inibizione CYP3A4	Molti chemioterapici
Vischio	Inibizione CYP3A4	Molti chemioterapici
Liquirizia	Inibizione CYP3A4	Molti chemioterapici

Tabella 3. Esempi di cure alternative in oncologia.	
Laetrile ^{27,36}	Composto a base di amigdalina. Nel 1920, Krebs somministrò il laetrile a pazienti neoplastici, ma tale agente fu presto abbandonato per l'eccessiva tossicità. Nel 1956, il figlio di Krebs dichiarò di aver sperimentato la forma levogira (laevo-mandelonitrile) e fu ideata la teoria trofoblastica dei tumori, terapia di grande successo negli Stati Uniti. Nel 1978 il National Cancer Institute dichiara il laetrile non efficace ed estremamente tossico. Tuttavia, tale composto è tuttora acquistabile online con la mediazione di siti internet dedicati.
Essiac ³⁷	Mistura di erbe, brevettata dall'infermiera canadese René Caisse che, a partire dagli anni '20, iniziò a somministrarla a pazienti con malattie croniche. Sebbene ampiamente indagata e sperimentata, non sono mai state prodotte prove di efficacia. Tuttavia, l'essiac è tuttora acquistabile online con la mediazione di siti internet dedicati.
Metodo Gerson ^{17,22,38}	Nel 1920, Gerson ideò una "dieta anticancro", ipotizzando che le malattie croniche fossero l'espressione di uno squilibrio dell'organismo. La dieta Gerson comprende: vitamine ad alte dosi, sali minerali, clisteri di caffè e aloe vera. Nessuna evidenza scientifica accompagna questo tipo di trattamento.
Nuova medicina germanica ^{39,40}	Hamer, medico tedesco nato nel 1935, fonda la nuova medicina germanica negli anni '80: pseudoteoria medica che interpreta le malattie organiche come espressione di conflitti psicologici e traumi non risolti. Le metastasi sono ritenute un'invenzione della medicina, batteri e virus sono considerati un aiuto alla guarigione e i traumi psichici visualizzabili attraverso esami TC. Hamer è stato sospeso dalla pratica medica nel 1986, quindi condannato e incarcerato per frode e omissione di soccorso.
Escozul	L'escozul è un estratto di veleno di scorpione azzurro (<i>Escorpion azul</i>). Chiunque fosse in grado di dimostrare una diagnosi di malattia oncologica poteva ricevere gratuitamente il farmaco recandosi a Cuba. In seguito a studi in vitro "incoraggianti", a Cuba è stato condotto uno studio di fase III. Non vi sono al momento evidenze scientifiche di efficacia. L'escozul è acquistabile online come prodotto omeopatico.
Siero di Bonifacio ^{41,42}	Nel 1956, Bonifacio, veterinario italiano, produce un ipotetico siero anti-cancro basandosi sul presupposto che le capre sarebbero esenti da patologia tumorale. Tale immunità sarebbe stata trasferita all'uomo attraverso un siero ricavato dalle feci e dall'urina di un animale macellato, aggiungendo un terzo di acqua bidistillata: trascorse 48 ore, la sostanza ottenuta veniva filtrata e sterilizzata per essere iniettata al malato a intervalli di 48 ore. Nel 1969, un decreto ministeriale emanato a seguito di una forte pressione pubblica e mediatica autorizza la sperimentazione del siero, interrotta rapidamente con verdetto sfavorevole.
Multiterapia Di Bella ^{43,44}	La multiterapia Di Bella è il caso più paradigmatico di terapia alternativa in Italia. Luigi Di Bella, professore di fisiologia, da anni prescriveva un trattamento a pazienti oncologici contenente, in diverse dosi e posologie, melatonina, bromocriptina, somatostatina/octreotide, retinoidi, ciclofosfamide/idrossiurea. Chiamata a esprimere un parere sull'efficacia della cura nel 1996, la società oncologica italiana dichiarò che non esisteva alcuna validazione scientifica. Nel 1998, sotto una fortissima pressione mediatica, fu avviata una sperimentazione clinica di fase II. Nel 1999, a seguito della revisione retrospettiva della casistica fornita dal prof. Di Bella e dei risultati della sperimentazione, fu dichiarato: «Non esistono prove sufficienti di efficacia che giustifichino ulteriori verifiche». «Hanno barato», fu il commento del prof. Di Bella. La multiterapia Di Bella a tutt'oggi in Italia è diffusa e prescritta.
Terapia di Simoncini	Tullio Simoncini era un medico, secondo il quale il fungo <i>Candida albicans</i> sarebbe responsabile di tutti i tumori e le metastasi non sarebbero che colonie di funghi. Il bicarbonato di sodio sarebbe quindi la cura per tutte le forme tumorali. È stato radiato dall'albo e condannato a 4 anni di reclusione per omicidio colposo e truffa. La pseudocura Simoncini è ancora diffusa, soprattutto fuori dall'Italia.

Tabella 4. Cure complementari in oncologia.	
Agopuntura ^{45,46}	Insufficienti evidenze per il trattamento del dolore oncologico. Singolo trial positivo per il trattamento di nausea e vomito indotto da chemioterapia. Recente trial a supporto di un beneficio nel trattamento della sintomatologia vasomotoria (<i>hot-flashes</i>) ⁴⁷ .
Ipnoterapia ^{48,49}	Utile per ridurre l'emesi anticipatoria associata a chemioterapia. Nei bambini, efficace nel ridurre ansia e dolore procedurale.
Terapia comportamentale ⁵⁰	Effetto benefico su fatigue e depressione nel paziente oncologico a 8 settimane dall'intervento, nessun effetto a 12 settimane.
Yoga ^{51,52}	Beneficio dimostrato nel ridurre la fatigue e nel migliorare la qualità del sonno.
Reiki ⁵³⁻⁵⁵	Alcuni trial hanno dimostrato che il tocco terapeutico (Reiki) può essere efficace, riducendo ansia e dolore, nonché migliorando la qualità di vita nel paziente oncologico. A causa della debolezza statistica degli studi, non si può escludere che i benefici dimostrati fossero dovuti a un effetto placebo.
Ginseng e guaranà ^{56,57}	Ginseng al dosaggio di 2000 mg/die e guaranà 100 mg/die riducono la fatigue in pazienti oncologici, come dimostrato da due distinti trial in doppio cieco placebo-controlled.

Bibliografia

- Harris PE, Cooper KL, Relton C, Thomas KJ. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by the general population: a systematic review and update. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 924-39.
- Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2005; 16: 655-63.
- Kessler RC, Davis RB, Foster DF, et al. Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med* 2001; 135: 262-8.
- Bonacchi A, Fazzi L, Toccafondi A, et al. Use and perceived benefits of complementary therapies by cancer patients receiving conventional treatment in Italy. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 26-34.
- Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA* 1998; 279: 1548-53.
- Saghatchian M, Bihan C, Chenailier C, Mazouni C, Dauchy S, Delalogue S. Exploring frontiers: use of complementary and alternative medicine among patients with early-stage breast cancer. *Breast Edinb Scotl* 2014; 23: 279-85.
- Trimborn A, Senf B, Muenstedt K, et al. Attitude of employees of a university clinic to complementary and alternative medicine in oncology. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2013; 24: 2641-5.
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; 280: 1569-75.
- Gansler T, Kaw C, Crammer C, Smith T. A population-based study of prevalence of complementary methods use by cancer survivors: a report from the American Cancer Society's studies of cancer survivors. *Cancer* 2008; 113: 1048-57.
- Burstein HJ, Gelber S, Guadagnoli E, Weeks JC. Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1733-9.
- Risberg T, Kaasa S, Wist E, Melsom H. Why are cancer patients using non-proven complementary therapies? A cross-sectional multicentre study in Norway. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1997; 33: 575-80.
- Boon H, Stewart M, Kennard MA, et al. Use of complementary/alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario: prevalence and perceptions. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2000; 18: 2515-21.
- Metz JM, Jones H, Devine P, Hahn S, Glatstein E. Cancer patients use unconventional medical therapies far more frequently than standard history and physical examination suggest. *Cancer J Sudbury Mass* 2001; 7: 149-54.
- Davis EL, Oh B, Butow PN, Mullan BA, Clarke S. Cancer patient disclosure and patient-doctor communication of complementary and alternative medicine use: a systematic review. *Oncologist* 2012; 17: 1475-81.
- Newell S, Sanson-Fisher RW. Australian oncologists' self-reported knowledge and attitudes about non-traditional therapies used by cancer patients. *Med J Aust* 2000; 172: 110-3.
- Schofield PE, Juraskova I, Butow PN. How oncologists discuss complementary therapy use with their patients: an audio-tape audit. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2003; 11: 348-55.
- Eisele JW, Reay DT. Deaths related to coffee enemas. *JAMA* 1980; 244: 1608-9.
- Murch S, Krishnaraj S, Saxena PK. Phytopharmaceuticals: problems, limitations, and solutions. *Sci Rev Altern Med* 2000; 4: 33.
- Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm* 2000; 7: 273-82.
- Golden EB, Lam PY, Kardosh A, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood* 2009; 113: 5927-37.
- Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42-53.
- Questionable methods of cancer management: "nutritional" therapies. *CA Cancer J Clin* 1993; 43: 309-19.
- Markman M. Safety issues in using complementary and alternative medicine. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2002; 20 (18 suppl): 39S-41S.

24. Han E, Johnson N, DelaMelena T, Glissmeyer M, Steinbock K. Alternative therapy used as primary treatment for breast cancer negatively impacts outcomes. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 912-6.
25. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343: 1833-8.
26. MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S, Cobden I, Hayes PC. Hepatotoxicity of herbal remedies. *BMJ* 1989; 299: 1156-7.
27. Moertel CG, Fleming TR, Rubin J, et al. A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. *N Engl J Med* 1982; 306: 201-6.
28. Miller DR, Anderson GT, Stark JJ, Granick JL, Richardson D. Phase I/II trial of the safety and efficacy of shark cartilage in the treatment of advanced cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1998; 16: 3649-55.
29. Ashar B, Vargo E. Shark cartilage-induced hepatitis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 780-1.
30. Jatoi A, Ellison N, Burch PA, et al. A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1442-6.
31. Yang HN, Kim DJ, Kim YM, et al. Aloe-induced toxic hepatitis. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 492-5.
32. Teschke R, Schwarzenboeck A, Eickhoff A, Frenzel C, Wolff A, Schulze J. Clinical and causality assessment in herbal hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 339-66.
33. Boudreau MD, Beland FA. An evaluation of the biological and toxicological properties of Aloe barbadensis (miller), Aloe vera. *J Environ Sci Health Part C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2006; 24: 103-54.
34. Lee AH, Ingraham SE, Kopp M, Foraida MI, Jazieh A-R. The incidence of potential interactions between dietary supplements and prescription medications in cancer patients at a Veterans Administration Hospital. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 178-82.
35. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 2489-503.
36. Unproven methods of cancer management. *Laetrile. CA Cancer J Clin* 1991; 41: 187-92.
37. Ulbricht C, Weissner W, Hashmi S, et al. Essiac: systematic review by the natural standard research collaboration. *J Soc Integr Oncol* 2009; 7: 73-80.
38. Cassileth B. Gerson regimen. *Oncol Williston Park N* 2010; 24: 201.
39. <http://newmedicine.ca/german-new-medicine.php>
40. www.dossierhamer.it
41. Liborio B. *La mia cura contro il cancro*. Roma: Savelli Editore, 1970.
42. Bonifacio anticancer goat serum. *CA Cancer J Clin* 1971; 21: 43-5.
43. Traversa G, Maggini M, Menniti-Ippolito F, et al. The unconventional Di Bella cancer treatment. A reflection on the Italian experience. *The Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. Cancer* 1999; 86: 1903-11.
44. Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella multitherapy): results of phase II trials in Italy. *Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. BMJ* 1999; 318: 224-8.
45. Garcia MK, McQuade J, Haddad R, et al. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013; 31: 952-60.
46. Paley CA, Tashani OA, Bagnall A-M, Johnson MI. A Cochrane systematic review of acupuncture for cancer pain in adults. *BMJ Support Palliat Care* 2011; 1: 51-5.
47. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX, Bruner D, DeMichele A, Farrar JT. Electroacupuncture versus gabapentin for hot flashes among breast cancer survivors: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015 Aug 24. pii: JCO.2015.60.9412. [Epub ahead of print].
48. Redd WH, Montgomery GH, DuHamel KN. Behavioral intervention for cancer treatment side effects. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 810-23.
49. Richardson J, Smith JE, McCall G, Pilkington K. Hypnosis for procedure-related pain and distress in pediatric cancer patients: a systematic review of effectiveness and methodology related to hypnosis interventions. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 70-84.
50. Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, Schofield P, Charleson C, Aranda S. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: a systematic review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 5618-29.
51. Moadel AB, Shah C, Wylie-Rosett J, et al. Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: effects on quality of life. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 4387-95.
52. Mustian KM, Sprod LK, Janelins M, et al. Multi-center, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013; 31: 3233-41.
53. Tsang KL, Carlson LE, Olson K. Pilot crossover trial of Reiki versus rest for treating cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther* 2007; 6: 25-35.
54. Catlin A, Taylor-Ford RL. Investigation of standard care versus sham Reiki placebo versus actual Reiki therapy to enhance comfort and well-being in a chemotherapy infusion center. *Oncol Nurs Forum* 2011; 38: E212-20.
55. Agdal R, von B Hjelmberg J, Johannessen H. Energy healing for cancer: a critical review. *Forsch Komplementärmedizin* 2011; 18: 146-54.
56. Barton DL, Soori GS, Bauer BA, et al. Pilot study of Panax quinquefolius (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2010; 18: 179-87.
57. de Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, Hassan BJ, Casa FBA, Del Giglio A. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J Altern Complement Med N Y N* 2011; 17: 505-12.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Fabio Puglisi

Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche

Università di Udine

Piazzale Santa Maria della Misericordia 15

33100 Udine

E-mail: fabio.puglisi@uniud.it