

Oncology & Hematology

R E V I E W

Anno 4 • Numero 2 (109-120)
2002 Giugno

Short reports:

Considerazioni sulle terapie
non convenzionali dei tumori
e sulla possibile attività
antitumorale di alcune
sostanze naturali

Autori

E. Ceccherini, M. Rinaldini, B. Bignardi,
S. Senesi, V. Caloni

Considerazioni sulle terapie non convenzionali dei tumori e sulla possibile attività antitumorale di alcune sostanze naturali

Introduzione

Negli ultimi tempi, l'approccio alla terapia dei tumori ha avuto notevoli progressi derivanti dai nuovi orizzonti che le moderne tecnologie stanno aprendo alla ricerca. Parallelamente a ciò, esiste una varietà di indirizzi di ricerca ufficiale (escludiamo quindi dall'analisi gli approcci non scientifici) che mirano a studiare le sostanze di origine naturale che potrebbero svolgere un'attività sinergica e coadiuvante delle terapie "classiche" oggi in uso, facilitando la remissione della malattia o ampliando la finestra temporale "disease free".

Dal punto di vista metodologico può essere utile definire "terapie complementari" quelle non in contrasto con le terapie "classiche" (chirurgia, radioterapia, chemioterapia), e "terapie alternative" quelle che invece si prefiggono di sostituire in tutto o in parte le normali cure che devono essere instaurate in questi casi. In ogni caso, ciò che gli Autori chiamano terapie complementari è una serie molto eterogenea di approcci, che spaziano dalla musicoterapia, ai massaggi, alle sostanze di origine vegetale, sulle quali la scienza medica ufficiale ha iniziato degli studi per capire la possibilità che questi possano svolgere un ruolo efficace, almeno nel migliorare la qualità della vita, soprattutto senza manifestare tossicità.

Per tutta questa serie di motivi può essere utile una breve analisi della letteratura recente per valutare le potenzialità terapeutiche o palliative delle sostanze che rien-

trano in quest'ambito: verranno quindi esaminati alcuni vegetali o i principi attivi da questi derivabili per valutare la loro utilità reale o potenziale in ambito terapeutico (ove all'aggettivo s'intende dare la massima estensione possibile). Qui, la moderna farmacognosia e la sperimentazione *in vitro* ed *in vivo* si abbinano a conoscenze molto radicate nell'ambito di alcune popolazioni: in un certo senso, quindi, lo studio delle possibili terapie naturali contro il cancro presenta una connotazione multi-etnica e multiculturale che induce spunti di riflessione che vanno ben al di là della mera materia medica.

Prevalenza delle medicine complementari

Uno studio recente ha mostrato che negli Stati Uniti il ricorso alle medicine non convenzionali (in tutti i campi terapeutici) non è alternativo ai farmaci, bensì va a loro complemento o integrazione (1).

Negli anni '80 si stimava che l'uso di terapie non convenzionali interessasse già il 10% dei pazienti neoplastici; ne facevano uso prevalentemente persone di sesso femminile, giovani, e con scolarità elevata (2,6). In seguito, il numero di utenti è aumentato sensibilmente, infatti, dal 1994, negli USA, i prodotti catalogati come "herbal medicines" sono vendibili senza necessità di esame da parte della FDA, e si stima che le vendite siano raddoppiate dall'anno successivo all'entrata in vigore del

E. Ceccherini¹,
M. Rinaldini²,
B. Bignardi³, S. Senesi⁴,
V. Caloni⁵

¹UO. Chirurgia, Responsabile Gruppo Operativo Nutrizione Clinica ASL 8, Arezzo;

²Oncologia Medica ASL 8, Arezzo;

³Responsabile Sezione Dietetica ASL 8, Arezzo;

⁴Specializzanda Chirurgia;

⁵Direttore UO. Chirurgia Ospedale San Donato ASL 8, Arezzo

provvedimento, superando i 110 milioni di dollari di fatturato (7).

I medici americani hanno manifestato preoccupazione per il fenomeno, specie se proiettato sui pazienti neoplastici; infatti, la messa a punto di trial clinici randomizzati per questi prodotti è difficile, e sono poche le sostanze naturali testate clinicamente di cui si è sicuri almeno della mancanza di tossicità: in più, vi è il rischio fondato che le sostanze contenute nei prodotti erboristici possano interagire con le normali terapie antitumorali, perciò tali preoccupazioni sono totalmente condivisibili. Un problema aperto e direttamente collegato è la consuetudine (incoraggiata da certi atteggiamenti della stampa e della televisione) al pensare che ciò che è "naturale" è anche "sicuro": non è assolutamente vero, e il medico non deve stancarsi di ripeterlo ai suoi pazienti, specie ai neoplastici, che versano in uno stato di fragilità e insicurezza psicologica che li rende particolarmente vulnerabili. Per i pazienti neoplastici l'interferenza con le terapie è un rischio concreto; infatti, i prodotti biologicamente attivi contenuti in alcuni vegetali non sono altro che farmaci naturali a bassa concentrazione. Non sorprende, allora che siano stati segnalati gravi problemi a fegato e reni proprio in pazienti tumorali che si curavano anche con prodotti erboristici (8,9). L'interazione tra farmaci convenzionali e rimedi erboristici è quindi così rilevante dal punto di vista del rischio che - a meno di non essere sicuri della tollerabilità del prodotto in gioco - l'assunzione di questi ultimi dovrebbe essere evitata ai pazienti in chemioterapia e in radioterapia (7) (alcune sostanze vegetali possono fotosensibilizzare la pelle inducendo reazioni anche gravi).

Lo stesso dovrebbe valere anche per i pazienti destinati all'intervento chirurgico, dato che i rimedi erboristici possono causare variazioni della pressione e della viscosità

del sangue, o interagire con gli anestetici (7). Malgrado tutti questi problemi, l'impiego di terapie complementari negli Stati Uniti sta guadagnando dignità scientifica, al punto che dal 1992 il loro studio rientra negli scopi del National Institute of Health, e sono stati attivati una decina di centri di ricerca, come il Center for Alternative Medicine Research in Cancer della University of Texas, Health Science Center di Houston (10), così come oggi sono più di 70 le Università americane che erogano insegnamenti relativi alle medicine alternative e complementari (11,12).

Dalla letteratura si osserva che l'uso delle terapie non convenzionali nei pazienti oncologici è profondamente radicato: per esempio, da analisi effettuate in alcuni paesi, si stima che almeno il 40% dei pazienti oncologici pediatrici utilizzino queste terapie (6,13,14). Vista l'età dei pazienti, la scelta di utilizzare le terapie non convenzionali è dei genitori, e in ogni modo, la rinuncia alle terapie convenzionali si verifica solo nel 2% dei casi. La scelta delle terapie alternative o complementari risulta significativamente legata all'elevato tasso di scolarità del padre e della madre (rispettivamente con $p < 0.006$ e $p < 0.003$).

Oggi chi è malato di tumore fa largo uso di medicine complementari: è stato recentemente osservato che l'81% dei pazienti utilizza vitamine (il 53% usa preparati multivitaminici, il 32% vitamina C, il 25% vitamina E), ed il 54% usa prodotti erboristici (tra cui tè verde, echinacea, estratto di semi d'uva) (15). L'uso delle terapie naturali in caso di tumore è influenzato da fattori etnoculturali: analizzandone la prevalenza e la tipologia in donne abitanti a San Francisco (CA), appartenenti a 4 gruppi etnici (africano americano, cinese, latino americano e bianco) che avevano riportato diagnosi di tumore al seno, si è visto che il 50% dei soggetti utilizzava almeno un tipo di te-

rapia non convenzionale (solo la metà ne parlava con il proprio medico curante per un consiglio o solo per informazione), mentre circa il 30% ne usava almeno due tipi. La scelta risultava fortemente dipendente dal gruppo etnico: mentre le pazienti afro-americane preferivano esercizi spirituali e meditazione, quelle asiatiche usavano principalmente rimedi erboristici, e quelle latino-americane e bianche si affidavano a diete, terapia fisica e agopuntura. In ogni caso, è interessante che il 90% delle pazienti abbia trovato utili ed efficaci tali pratiche complementari (16).

Prodotti naturali con ipotizzabile attività antitumorale o antimetastatica

Tra le 250 mila specie e più di vegetali note, si stima che circa 1000 posseggano proprietà antitumorali significative e sfruttabili (17), ma probabilmente la stima è difettiva, dato l'enorme numero di molecole ancora da studiare o da scoprire. Molte sono conosciute solo per poche proprietà; di altre sono note alcune caratteristiche generali: è il caso dei polifenoli, famiglia molto vasta e diversificata di sostanze (le più note sono forse i flavonoidi) che si trovano in vari alimenti e che mostrano attività antiossidante, antimutagenica, antiestrogenica, anticarcinogenica ed antinfiammatoria, con effetti potenziali nella prevenzione dei tumori e nella stabilizzazione del genoma (18): tra i polifenoli vi sono, in realtà, importanti differenze, e le proprietà caratteristiche di una di queste molecole non possono essere traslate a tutte le altre. Un altro limite a certe facili interpretazioni è lo scarso numero degli studi sull'animale e sull'uomo: e dato che il metabolismo epatico dei polifenoli mostra parecchie differenze interspecifiche (18), trasferire all'uomo i risultati ottenuti nell'animale è un'operazione velleitaria. Ancora, osserviamo che al-

cuni studi epidemiologici dimostrerebbero un'effettiva attività protettiva dei polifenoli (come quelli del vino rosso - l'ormai famoso "french paradox" - e del tè verde), ma gli effetti a lungo termine sono ancora poco noti, e il dosaggio ottimale deve essere ancora definito chiaramente (18).

L'analisi della letteratura recente permette di identificare alcuni prodotti di origine vegetale su cui gravano forti indizi di una possibile attività antineoplastica od antimetastatica; l'elenco è ovviamente incompleto e si limita a fornire alcuni esempi tra quelli meglio documentati.

Tra la famiglia delle liliacee si distinguono *Allium cepa* (cipolla) e soprattutto *Allium sativum* (aglio), che possono stimolare l'attività dei linfociti natural killer, dei LAK (19) e dei macrofagi (20). Studi sull'animale mostrano che aglio e cipolla possono prevenire lo sviluppo dei tumori e inibire la progressione di tumori preesistenti (21,22). L'aglio sembra particolarmente attivo nella riduzione del rischio di tumore indotto da nitrosamine (23): quest'attività è probabilmente mediata da una serie di composti solforati con possibile attività antiossidante (come il diallil solfuro), che possono inibire il metabolismo tumorale e migliorare la risposta immunitaria generale (21). Il diallil solfuro è instabile alle alte temperature, e le proprietà anticarcinogeniche dell'aglio scompaiono completamente dopo soli 60 secondi di riscaldamento in forno a microonde (24), quindi per poter funzionare, l'aglio deve essere mangiato crudo. Gli ingredienti attivi dell'aglio possono però essere molti altri, data la vastità dello spettro di risposta: infatti, oltre a proteggere contro l'immunosoppressione da chemioterapia (20), l'aglio è in grado di distruggere molti carcinogeni chimici e prevenire la carcinogenesi stimolando il sistema immunitario a produrre IL-2, TNF e interferone (20) (citochine associate alla risposta antitumorale

Th1). L'aglio agisce anche stimolando l'attività del citocromo P450 e *in vitro* svolge un'azione citotossica diretta sulle cellule dei sarcomi, dei tumori gastrici, del colon, della cistifellea e della prostata (25). L'inibizione significativa della crescita dei tumori trapiantati in modelli animali (26) è invece spiegabile con l'attività immunostimolante sui linfociti e sull'attività fagocitaria dei macrofagi, e con la facilitazione dell'infiltrazione di questi ultimi nei tumori (25,26). Si ipotizza, quindi, che l'aglio possa essere utilizzato anche in modo preventivo per ridurre la soppressione della risposta immunitaria associata al rischio di insorgenza dei tumori. L'estratto d'aglio può anche agire da inibitore dell'attività della COX-2 (27) con attività paragonabile a quella di un FANS.

Sempre nell'ambito delle liliacee va segnalato anche *Aloe vera* che in modelli animali ha dimostrato di possedere azione citotossica nei confronti di linee cellulari di tumori umani (28) grazie alla presenza di alchilftalati responsabili di una certa attività antileucemica e antimutagenica (29); le sue proprietà sono però probabilmente legate anche alla presenza di acemannano, polimero a lunga catena con proprietà immunomodulanti (30) (che sembrano dovute allo stimolo per i macrofagi a rilasciare TNF, interleuchine e interferone), e che mostra attività anche contro una leucemia felina (31). D'altra parte, l'acemannano contenuto nell'aloè pare in grado di bloccare la riproduzione di HIV-1 *in vitro* (32), per cui potrebbe, in un prossimo futuro, essere utilizzato come coadiuvante nella terapia dell'AIDS (si pensi ad esempio alla possibilità di poter ridurre il dosaggio di AZT).

Da qualche tempo la ricerca sta dedicando molta attenzione alle graminacee: infatti, un estratto fermentato del germe di grano (*Triticum vulgare*) ha mostrato di poter ridurre in modo significativo la carcino-

genesi e il numero delle metastasi di alcuni tumori umani in modelli animali (33, 34,35). L'azione del prodotto pare determinata dal particolare processo di fermentazione (con *S. cerevisiae*), che metterebbe "a nudo" le sostanze attive (biochinoni, polifenoli) che nel germe di grano normale sono in forma glicosilata, non facilmente assimilabile (35). L'attività antiossidante appare interessante: infatti, l'estratto di germe di grano è attivo contro lo ione superossido, in misura tale che 1 g di sostanza (che contiene 50 mg di biochinoni e polifenoli) ha la stessa forza antiossidante di 5.4 mg di superossido dismutasi (35). I riscontri sull'animale da esperimento sembrano confermati dai risultati clinici preliminari ottenuti su un campione limitato di pazienti con cancro coloretale, trattati con le normali procedure chemio/radioterapiche e chirurgiche del caso; l'eventuale uso aggiuntivo per os dell'estratto di germe di grano ha ridotto rispetto ai controlli il numero delle metastasi senza apparentemente manifestare effetti collaterali (36). La stessa sostanza mostra anche potenziali attività immunomodulanti nell'animale (37,38), e forse proprio a queste ultime e alle proprietà degli antiossidanti dell'estratto va ascritta la possibile attività antimetastatica.

L'elenco delle sostanze di origine vegetale che possono essere interessanti in una prospettiva di futuri indirizzi della ricerca potrebbe continuare a lungo (si veda la tabella 1), ma quello che interessa di più è ricavare degli spunti di riflessione e non elencare puntigliosamente una serie di derivati vegetali con possibile attività coadiuvante delle normali terapie antitumorali. In letteratura sono reperibili varie rassegne con elenchi di nutrienti di origine vegetale dotati di una possibile attività antitumorale (39,40,41,42).

La cosa che preme di più è ricordare che queste terapie non convenzionali non devono uscire dalla loro definizione, e vanno

Nome specifico	Nome comune	Possibili sostanze attive
<i>Allium sativum</i>	Aglio	Diallil solfuro, altri composti solforati
<i>Aloe vera</i>	Aloe	Alchilftalati, acemannano
<i>Arachis hypogaea</i>	Arachide	β -fitosterolo, altri fitosteroli
<i>Citrus limonium</i>	Limone	Flavanoni, flavoni, glicosidi, soprattutto nella buccia
<i>Citrus sinensis</i>	Arancio	Flavanoni, flavoni, glicosidi, soprattutto nella buccia
<i>Glycine max</i>	Soia	Genisteina, altri flavonoidi
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Liquirizia	Polifenoli nella radice
<i>Solanum lycopersicum</i>	Pomodoro	Licopene nel frutto maturo
<i>Spinacia oleracea</i>	Spinacio	NAO idrosolubile
<i>Triticum vulgare</i>	Fruento	Polifenoli, chinoni nel germe

TABELLA 1

Alcuni vegetali di cui si ipotizza un'attività antitumorale o antimetastatica: l'elenco è ovviamente incompleto e serve solo da esempio. Per i riferimenti si veda il testo

consentite solo a patto che restino nell'alveo loro destinato, ovvero quello del supporto nutrizionale o "nutraceutico" (se volessimo usare un termine di moda). Si possono, infatti, verificare situazioni contraddittorie, che depongono per la non totale sicurezza d'uso dei sistemi di cura non convenzionali (a ribadire che ciò che è naturale non necessariamente è sicuro), oppure per un ridimensionamento della loro importanza.

Per il primo caso, citiamo l'iperico (*Hypericum perforatum*) o erba di San Giovanni, una pianta della famiglia delle ipericacee, nota in erboristeria per la sua attività antidepressiva (agisce come un MAO-inibitore) e vulneraria. L'iperico contiene alcune sostanze attive, tra cui i naftodiantroni ipericina e pseudoipericina, che *in vitro* possono interferire con l'attività di alcuni farmaci antitumorali; per la precisione l'ipericina pare antagonizzare l'azione di etoposide e amsacrine (43) a causa della capacità potenziale dell'ipericina di interporre nelle strutture del DNA precludendo il legame topo II; per tali motivi, oltre che cercare di approfondire le conoscenze sull'ipericina, la sua azione e la sua interazione con i farmaci chemioterapici, si suggerisce di evitare l'uso dell'iperico per il trattamento della depressione (ricordiamo che si manifesta in circa il 25% dei pazienti neoplastici), ricorren-

do a terapie antidepressive standard, almeno nei pazienti che sono sottoposti a chemioterapia con farmaci mirati verso la topoisomerasi II- α .

Per il secondo caso, vale la pena ricordare la cartilagine di squalo, un prodotto ancora oggi largamente venduto negli health store di tutti gli Stati Uniti, ed altrettanto intensamente pubblicizzato sulla stampa e nel web; inizialmente veniva propagandato con forza come prodotto antitumorale e antiangiogenico, sebbene le proteine che lo costituivano fossero troppo grandi per essere assorbite dall'intestino umano (7), e comunque, se fossero state assorbite avrebbero dovuto essere distrutte. Il battage pubblicitario e la diffusione del prodotto hanno indotto la messa a punto di protocolli clinici che (come intuibile) non hanno evidenziato alcun vantaggio clinico per i pazienti (44), al punto che oggi la promozione della cartilagine di squalo in America si sta rivolgendo alle patologie ossee da invecchiamento (7).

Possibili meccanismi d'azione

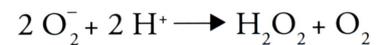
È ormai accertato che i radicali liberi giocano un ruolo decisivo nell'eziopatologia dei tumori: anzi, questa attività, tra le tante svolte dai radicali liberi, è stata la prima a

essere dimostrata (45). È abbastanza ovvio pensare che la presenza di sostanze antiossidanti (composti solforati, polifenoli, flavonoidi e altro) negli alimenti sospettati di attività antineoplastica sia in qualche modo collegabile a questo tipo di molecole, che potrebbero ridurre l'entità dei danni cellulari (in particolare del materiale genetico) e prevenire la carcinogenesi.

In molti casi, il danno da radicali potrebbe essere proprio generato da un'esaurimento delle capacità antiossidanti intracellulari ed extracellulari (riassumibili in alcuni dei componenti più importanti nella tabella 2): il normale metabolismo dei vari organelli, in particolare dei mitocondri in presenza di NADH, è infatti in grado di produrre grandi quantità di radicali liberi (46,47), principalmente il superossido (O_2^-) e l'idrogeno perossido (48) (H_2O_2), la cui formazione viene antagonizzata da vari sistemi enzimatici, tra i quali risulta particolarmente interessante e riveste un ruolo centrale la superossido dismutasi (SOD).

La SOD, a differenza di tutti gli altri enzimi antiossidanti (come ad esempio la catalasi o la glutatione perossidasi), usa i radicali liberi come proprio substrato (45), dismutando il superossido in idrogeno

perossido e ossigeno (49) secondo lo schema di reazione



Dato il particolare tipo di substrato utilizzato le fasi iniziali dello studio della SOD sono state abbastanza complicate, in quanto occorre utilizzare un secondo enzima che continuasse a produrre radicali liberi per alimentarla (45); proprio per questo motivo, la stessa funzione enzimatica della SOD è stata a lungo dubbia e controversa, tanto che un tempo si pensava fosse una proteina legante il rame, da cui il vecchio nome di eritrocupreina.

Oggi si conoscono fondamentalmente tre tipi di SOD, classificati in base al cofattore metallico: sono gli isozimi Cu/Zn-SOD (con cofattori rame e zinco), Mn-SOD (con manganese) e Fe-SOD (che utilizza il ferro) (50); la Mn-SOD (51) è caratteristica dei mitocondri di tutte le cellule eucariote, mentre l'isozima Cu/Zn-SOD, con lo ione rameico (Cu^{++}) e lo ione zinco (Zn^{++}) legati con legame di coordinazione alla catena laterale di un residuo di His, è localizzato in altri distretti cellulari (52). Incidentalmente, va notato che questi due tipi di SOD

TABELLA 2

Alcuni sistemi antiossidanti comunemente utilizzati dall'organismo e loro meccanismi d'azione più importanti

Sostanza	Principali meccanismi d'azione
Acido ascorbico	Blocca il superossido, il peridrossido e gli alcossidi
Acido urico	Limita la lipoperossidazione
Aptoglobina	Limita la lipoperossidazione
Bilirubina	Protegge dalla perossidazione i NEFA legati all'albumina
Carotenoidi	Limitano la lipoperossidazione
Catalasi	Dismuta l'idrogeno perossido ad acqua e ossigeno
Ceruloplasmina	Limita la formazione dell'idrossido e dei lipoperossidi
Glucosio	Blocca l'idrossido
GSH	Blocca l' O_2 singoletto, il superossido, l'idrossido e gli acilperossidi
SOD	Dismuta il superossido a idrogeno perossido e ossigeno
Tocoferoli	Bloccano i perossidi e gli alcossidi e limitano la lipoperossidazione
Transferrina	Limita la formazione di radicali indotta da ioni Fe^{++}

hanno un'attività molto bassa nelle cellule tumorali, tanto che si ipotizza che parte del fenotipo della cellula neoplastica sia dovuto alla perdita di questa capacità enzimatica (53).

Data la tossicità e l'azione eziopatogenetica dei radicali liberi (54), se le molecole contenute all'interno delle sostanze vegetali utilizzate nelle terapie complementari del tumore fossero in grado di aiutare le difese cellulari dai radicali o di integrarle, la possibilità di spiegare eventuali azioni anti-neoplastiche o antimetastatiche su queste basi potrebbe trovare una giustificazione teorica abbastanza fondata. Questo vale anche per le vitamine, il cui uso (molto diffuso negli Stati Uniti), nell'ambito delle terapie non convenzionali, troverebbe un certo supporto nelle attività antiossidanti esercitate dal β -carotene (capace di bloccare il radicale ossigeno singoletto), dalla vitamina C (in grado di bloccare l'ossigeno singoletto ed il radicale idrossile) e dalla vitamina E (capace delle stesse azioni, ma in grado anche di proteggere la membrana cellulare dai danni della perossidazione).

In generale, però, i meccanismi con cui vengono esercitate le ipotizzate attività antitumorali non sono chiaramente definibili, anche perché è molto difficile attribuire l'azione farmacologica a una singola molecola, quando in generale si ha a che fare con un fitocomplesso, in cui andrebbero analizzate le attività simultanee e le sinergie forse di centinaia di molecole.

Riflessioni

L'uso delle terapie non convenzionali appare molto diffuso, e viene utilizzato sia dai soggetti sani, sia (in misura notevolmente maggiore) dai malati di tumore. L'elevato tasso di scolarità e culturale osservato nei pazienti che ne fanno uso dovrebbe essere un segnale che lega le terapie non convenzionali

a una certa apertura mentale, ma anche un possibile filtro capace di discriminare i prodotti con efficacia non documentata. Il problema è però aperto, data la situazione emotiva del paziente neoplastico (la depressione in questi casi colpisce un soggetto su quattro): il soggetto è quindi facilmente suggestionabile e può essere convinto a utilizzare sostanze prive di ogni fondamento clinico, quand'anche non pericolose.

Se si focalizza l'attenzione sull'uso di sostanze naturali, un lavoro cita espressamente il fatto che il loro uso non viene sempre discusso con il medico curante: sarebbe invece stata auspicabile una comunicazione puntuale. Chi scrive, ritiene che la situazione del paziente oncologico sia tale che il medico non possa opporsi all'uso di terapie naturali complementari, che possono almeno migliorare la qualità della vita (anche infondendo un po' di speranza, e questo è tanto più vero quanto peggiore è lo stato di prostrazione psicofisica e più avanzato lo staging), ma chi scrive ritiene anche indispensabile che il medico sia informato circa l'uso delle terapie complementari da parte dei suoi pazienti, e che sia preparato al punto tale da poter consigliare circa il loro uso, se interpellato.

In primo luogo, le terapie non convenzionali vanno bene e sono utili se "fanno bene" al paziente, o se almeno "non gli fanno male"; in pratica, qualsiasi rimedio erboristico può essere utile se non sostituisce terapie standard efficaci e se lo aiuta a rendere migliore lo stato generale (non solo fisico o nutrizionale in senso stretto). Vanno quindi evitati i prodotti che interferiscono con i farmaci utilizzati (o, peggio, li antagonizzano), o quelli poco tollerati. Vanno invece considerati positivamente i prodotti con documentazione attestante l'utilità (anche in senso soggettivo) per il paziente.

Molte scelte della terapia complementare sono poi da considerarsi abbastanza motivate quando riguardano, ad esempio, l'uso di

vitamine sole o in associazione, oppure l'uso di alimenti ricchi in altri antiossidanti come polifenoli, flavonoidi e molecole solforate, ovvero, frutta, verdura, legumi e cereali: questa scelta potrebbe avere un significato preventivo e appare ragionevole anche da un punto di vista squisitamente nutrizionale, a patto di mantenere l'equilibrio negli apporti di tutti i nutrienti. In linea di massima, la scelta di certi substrati alimentari come apportatori di sostanze con potenziale effetto preventivo anticancerogenico e antimetastatico coincide con il semplice buon senso, ed andrebbe incoraggiata.

L'uso di integratori, ovvero di sostanze naturali non wild, bensì concentrate o elaborate (sempre con metodiche quanto più possibile "naturali") merita un discorso a parte. La regola elementare dice che l'integrazione con una certa sostanza ha senso quando l'apporto del nutriente è inferiore al fabbisogno, oppure quando l'apporto sarebbe sufficiente ma sono carenti le strutture assorbitive o di immagazzinamento, oppure (ancora) quanto il fabbisogno normale aumenta a causa della malattia. Gli integratori si devono quindi usare quando necessario, ovvero tutte le volte che il loro uso rappresenta un vantaggio per il paziente: diventa quindi prioritario che il medico sia informato sulle caratteristiche nutrizionali e sugli effetti dei prodotti in esame, seguendo gli sviluppi della letteratura, in particolare per i prodotti più promettenti e attualmente più studiati (aglio, germe di grano, aloe, altri), sempre ferma restando la loro natura di "non farmaci" e la loro possibile presa in considerazione solo come prodotti per il supporto nutrizionale e per il miglioramento della qualità della vita del paziente neoplastico. La società che commercializzano questi prodotti dovrebbero cercare, dal canto loro, di farli conoscere anche alla classe medica e non rivolgersi esclusivamente ai pazienti.

Bibliografia

1. Druss BG, Rosenheck RA: Association between use of unconventional therapies and conventional medical services. *JAMA* 282: 651-656, 1999.
2. Cassileth BR, Lusk EJ, Strouse TB, Bodenheimer BJ: Contemporary unorthodox treatments in cancer medicine: a study of patients, treatments and practitioners. *Ann Intern Med* 101: 105-112, 1984.
3. Ernst E, Cassileth BR: The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: A systematic review. *Cancer* 83: 777-782, 1998.
4. Miller M, Boyer MJ, Butow PN, et al: The use of unproven methods of treatment by cancer patients: frequency, expectations and cost. *Support Care Cancer* 6: 337-347, 1998.
5. Crocetti E, Crotti N, Feltrin A, et al: The use of complementary therapies by breast cancer patients attending conventional treatment. *Eur J Cancer* 34: 324-328, 1998.
6. Fernandez CV, Stutzer CA, MacWilliam L, et al: Alternative and complementary therapy use in pediatric oncology patients in British Columbia: prevalence and reasons for use and nonuse. *J Clin Oncol* 16: 1279-1286, 1998.
7. Cassileth BR: Evaluating complementary and alternative therapies for cancer patients. *CA Cancer J Clin* 49: 353-361, 1999.
8. Drew AK, Myers SP: Safety issues in herbal medicine: implications for the health professions. *Med J Aust* 166: 538-541, 1997.
9. Gordon DW, Rosenthal G, Hart J, et al: Chaparral ingestion: the broadening spectrum of liver injury caused by herbal medications. *JAMA* 277: 489-490, 1995.
10. Unconventional Medical Practices. US Senate Appropriations Committee Report: 141, 1992.
11. Wetzel MS, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ: Courses involving complementary and alternative medicine at US medical schools. *JAMA* 280: 774-777, 1998.
12. Angell M, Kassirer JP: Alternative medicine: the risks of untested and unregulated remedies. *N Engl J Med* 339: 839-841, 1998.
13. Grootenhuis MA, Last BF, de Graff-Nijkerk JH, et al: Use of alternative treatment in pediatric oncology. *Cancer Nurs* 21: 282-288, 1998.
14. Friedman T, Slayton WB, Allen LS, et al: Use of alternative therapies in children with cancer. *Pediatrics* 100: 1-6 e1, 1998 articolo in forma elettronica.
15. Bernstein BJ, Grasso T: Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 15: 1267-72, 2001; discussione a pag 1272-1278.
16. Lee MM, Lin SS, Wrench MR, et al: Alternative therapies used by women with breast cancer in four ethnic populations. *J Natl Cancer Inst* 92: 42-47, 2000.
17. Mukherjee AK, Basu S, Sarkar N, et al: Advances in cancer therapy with plant based natural products. *Curr Med Chem* 8: 1467-1486, 2001.
18. Ferguson LR: Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutat Res* 475: 89-111, 2001.
19. Abdullah TH, Kandil O, Elkadi A et al: Garlic revisited: therapeutic for the major diseases of our times? *J Natl Med Assoc* 80: 439,445, 1988.
20. Lamm DL, Riggs DR: The potential application of *Allium sativum* (garlic) for the treatment of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 27: 157-162, 2000.
21. Lau BH, Yamasaki T, Gridley DS: Garlic compounds modulate macrophage and T-lymphocyte functions. *Mol Biother* 3: 103-107, 1991.
22. Nagabhushan M, Line D, Polverini PJ et al: Anticarcinogenic action of diallyl sulfide in hamster buccal pouch and forestomach. *Cancer Lett* 6: 207-216, 1992.
23. Lin XY, Liu JZ, Milner JA: Dietary garlic suppresses DNA adducts caused by N-nitroso compounds. *Carcinogenesis* 15: 349-352, 1994.
24. Song K, Milner JA: The influence of heating on the anticancer properties of garlic. *J Nutr* 131S: 1054S-1057S, 2001.

25. Lamm DL, Riggs DR. Enhanced immunocompetence by garlic: role in bladder cancer and other malignancies. *J Nutr* 131S: 1067S-1070S, 2001.
26. Kyo E, Uda N, Kasuga S, Itakura Y. Immunomodulatory effects of aged garlic extract. *J Nutr* 131S: 1075S-1079S, 2001.
27. Dirsch VM, Vollmar AM. Ajoene, a natural product with non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-like properties? *Biochem Pharmacol* 61: 587-593, 2001.
28. Corsi MM, Bertelli AA, Gaja G et al. The therapeutic potential of Aloe vera in tumor-bearing rats. *Int J Tissue React* 20: 115-118, 1998.
29. Lee KH, Kim JH, Lim DS et al. Anti-leukaemic and anti-mutagenic effects of di(2-ethylhexyl) phthalate isolated from Aloe vera Linne. *J Pharm Pharmacol* 52: 593-598, 2000.
30. Peng SY, Norman J, Curtin G et al. Decreased mortality of Norman murine sarcoma in mice treated with the immunomodulator acemannan. *Mol Biother* 3: 79-87, 1991.
31. Sheets MA, Unger BA, Giggelman GF Jr et al. Studies of the effect of acemannan on retrovirus infections: clinical stabilization of feline leukaemia virus-infected cats. *Mol Biother* 3: 41-45, 1991.
32. Kahlon JB, Kemp MC, Carpenter RH et al. Inhibition of AIDS virus replication by acemannan in vitro. *Mol Biother* 3: 127-135, 1991.
33. Zalatnai A, Lapis K, Szende B, et al. Wheat germ extract inhibits experimental carcinogenesis in F-344 rats. *Carcinogenesis* 22: 1649-1652, 2001.
34. Hidvegi M, Raso E, Tomokozi-Farkas R, et al. Effect of Avemar and Avemar + Vitamin C on tumor growth and metastasis in experimental animals. *Anticancer Res* 18: 2353-2358, 1998.
35. Hidvegi M, Raso E, Tomokozi-Farkas R, et al. MSC, a new benzoquinone-containing natural product with antimetastatic effect. *Cancer Biother* 14: 277-289, 1999.
36. Jakab K, Mayer K, Hoffman A et al. First clinical data of a natural immunomodulator in colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology* 47: 393-395, 2000.
37. Hidvegi M, Raso E, Tomokozi-Farkas R, et al. Effect of MSC on the immune response of mice. *Immunopharmacol* 41: 183-186, 1999.
38. Ehrenfeld M, Blank M, Shoenfeld Y, et al. Avemar (a new benzoquinone-containing natural product) administration interferes with the Th2 response in experimental SLE and promotes amelioration of the disease. *Lupus* 10: 622-627, 2001.
39. Craig W, Beck L. Phytochemicals: health protective effects. *Can J Diet Pract Res* 60: 78-84, 1999.
40. Manthey JA, Grohmann K, Guthrie N. Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation. *Curr Med Chem* 8: 135-153, 2001.
41. Awad AB, Chan KC, Downie AC et al. Peanuts as a source of beta-sitosterol, a sterol with anticancer properties. *Nutr Cancer* 36: 238-241, 2000.
42. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 17: 317-331, 1999.
43. Peebles KA, Baker RK, Kurz EA, et al. Catalytic inhibition of human DNA topoisomerase II α by hypericin, a naphthodianthrone from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Biochem Pharmacol* 62: 1059-1070, 2001.
44. Miller DR, Anderson GT, Stark JJ, et al. Phase I/II trial of the safety and efficacy of shark cartilage in the treatment of advanced cancer. *J Clin Oncol* 16: 3649-3655, 1998.
45. Dormandy DL. An approach to free radicals. *Lancet* 2: 1010-1014, 1983.
46. Loschen G, Azzi A, Flohe L. Mitochondrial H₂O₂ formation: relationship with energy conservation. *FEBS Lett* 33: 84-88, 1973.
47. Loschen G, Azzi A, Richter C et al. Superoxide radicals as precursors of mitochondrial hydrogen peroxide. *FEBS Lett* 42: 68-72, 1974.
48. Loschen G, Azzi A. On the formation of hydrogen peroxide and oxygen radicals in heart mitochondria. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 7: 3-12, 1975.
49. Fridovich I. Superoxide dismutases. *Adv Enzymol* 58: 61-97, 1986.
50. Bannister JV, Bannister WH, Rotils G. Aspects of the structure, function and applications of superoxide dismutase. *CRC Crit Rev Biochem* 22: 110-180, 1987.
51. Macmillan-Crow LA, Cruthirds DL. Manganese superoxide dismutase in disease. *Free Radic Res* 34: 325-336, 2001.
52. Tainer JA, Getzoff ED, Richardson JS et al. Structure and mechanism of Cu, Zn superoxide dismutase. *Nature* 306: 284-287, 1983.
53. Oberley LW. Anticancer therapy by overexpression of superoxide dismutase. *Antiox Redox Signal* 3: 461-472, 2001.
54. Dreosti IE. Nutrition, cancer, and aging. *Ann N Y Acad Sci* 20: 371-377, 1998.