

Il punto su... Il ruolo della cannabis in oncologia

**Sonia Fatigoni,
Fausto Roila**

Struttura Complessa
di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Recentemente la cannabis è tornata ad essere protagonista suscitando un acceso dibattito circa la possibilità di utilizzarla a scopi medici, dopo che alcuni studi degli anni '70-'80 avevano evidenziato un qualche ruolo nella terapia di supporto in oncologia, al punto che dal 2000 è stata legalizzata, per uso medico, prima in Canada, poi in numerosi altri Stati.

Dal punto di vista scientifico, però, le evidenze sono molto limitate, sia nella terapia di supporto-palliativa (controllo del dolore, nausea e vomito da chemioterapia, anoressia) sia ancora di più se si tratta del possibile ruolo come antitumorale.

Oltre al problema delle indicazioni, molti altri aspetti restano da chiarire, come ad esempio il tipo di cannabis, il dosaggio e la via di somministrazione da utilizzare, i possibili effetti collaterali e la loro gestione, le possibili interazioni farmacologiche.

L'uso della cannabis in oncologia non sembra offrire benefici aggiuntivi rispetto ai numerosi farmaci già disponibili nel controllo dei sintomi in pazienti affetti da cancro.

Parole chiave. Cannabis, marijuana, oncologia, utilizzo medico.

SUMMARY

The role of cannabis in oncology

Recently, the cannabis caused a heated debate about the possibility of a medical use, after several studies in the 70s and 80s, that evidenced a possible role in oncology supportive care. For this reason, since the year 2000 the cannabis has been legalized for medical use, first in Canada, then in many other countries.

However, the scientific evidence is very limited, both in the supportive-palliative care (pain control, chemotherapy-induced nausea and vomiting, anorexia) and even more in the anti-tumoral setting.

In addition to the problem of the indications, many other aspects remain to be clarified, such as the type of cannabis, the dosage and the route of administration to be used, the possible side effects and their management, the possible drug interactions.

The use of cannabis in oncology, does not seem to offer ad-

ditional benefits compared to many drugs already available in the control of symptoms in cancer patients.

Key words. Cannabis, marijuana, oncology, medical use.

Introduzione

Negli ultimi anni si è assistito ad un notevole fermento intorno alla possibilità di utilizzare la cannabis a scopo medico.

In Italia, dal 2006 è possibile prescrivere preparazioni magistrali di cannabis ad uso medico, cioè dronabinolo o sostanza attiva vegetale a base di cannabis, ossia la sostanza attiva che si ottiene dalle infiorescenze della cannabis, essiccate e macinate, da assumere sotto forma di decotto o per inalazione con apposito vaporizzatore.

Dal 2013 in Italia è prescrivibile dai neurologi un prodotto a base di estratti di cannabis per ridurre gli spasmi dolorosi nella sclerosi multipla.

Dopo il Decreto Ministeriale del 9/11/2015, la cannabis per uso medico è divenuta prescrivibile in Italia per le seguenti indicazioni: il dolore cronico (soprattutto neuropatico) in caso le terapie con antinfiammatori non steroidei, steroidi e oppiacei si siano rivelate inefficaci; il dolore associato a spasticità, ad esempio nella sclerosi multipla, e a lesioni del midollo spinale, resistente a terapie convenzionali; nausea e vomito indotti da chemioterapia, radioterapia e terapie per l'HIV; la stimolazione dell'appetito nell'anoressia, cachessia e perdita dell'appetito in pazienti oncologici, affetti da AIDS e anoressia nervosa; il glaucoma, per ottenere un effetto ipotensivo; la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette. La prescrizione è indicata nei casi sopra riportati al fallimento delle terapie convenzionali standard ed è monitorata con un'apposita scheda ministeriale.

I prodotti vegetali a base di cannabis venivano importati in Italia solo dall'Office of Medical Cannabis del Ministero della Salute olandese. Dal 2016 è stata avviata una produzione nazionale di cannabis per uso medico presso lo stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze (SCFM), in modo da garantire l'accesso a tale terapia a costi adeguati e in modo sicuro. Si tratta del prodotto Cannabis FM-2, contenente il 5-8% di tetraidrocannabinolo (THC) e il 7,5-12% di cannabidiolo (CBD).

La rimborsabilità dei medicinali a base di cannabis non è prevista da tutte le regioni; quelle che, alla fine del 2016, avevano emanato leggi regionali a regolamentare l'erogazione dei farmaci cannabinoidi erano Puglia, Toscana, Liguria, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Marche, Abruzzo, Umbria, Sicilia, Basilicata, Emilia Romagna, Piemonte, Campania.

Per maggiori informazioni si può consultare il sito del Ministero della Salute (www.salute.gov.it).

In realtà la cannabis, detta anche marijuana nel linguaggio comune, ha una storia antica di secoli e ci sono testimonianze del suo utilizzo a scopi medici già nel 1800; poi agli inizi del XX secolo cominciarono ad essere emanate leggi per vietarne l'uso, sia a scopo ricreazionale che medico, sottolineando la limitata utilità e il rischio di abuso. Intorno al 2000 la California per prima, poi il Canada, e via via altri Stati legalizzarono di nuovo l'uso della cannabis. Tra le varie motivazioni, non si può non valutare anche il notevole guadagno che deriva dal commercio legale di cannabis.

Al di là dei cenni storici e dei problemi politico-economici, cercheremo adesso di valutare dal punto di vista scientifico i dati che abbiamo a disposizione riguardanti l'uso della cannabis a scopo medico in oncologia.

Meccanismo d'azione e sicurezza

L'esatto meccanismo d'azione della cannabis non è ancora del tutto conosciuto, così come il funzionamento del nostro sistema endogeno di cannabinoidi.

Le piante di cannabis generano oltre quattrocento composti chimici, di cui circa 80 sono cannabinoidi e oltre duecento non-cannabinoidi¹.

Dal punto di vista medico, tra le molecole attive non-cannabinoidi le più studiate sono i flavonoidi e i terpenoidi; tra i cannabinoidi ci sono il THC e il CBD.

Il THC, che è il costituente più attivo della pianta, sviluppa la sua azione legandosi ai cosiddetti recettori dei cannabinoidi 1 e 2 (CB1 e CB2) e inibendo l'adenilato ciclasi e i canali del calcio, attivando invece i canali del potassio. I CB1 sono presenti in tutto il corpo e maggiormente nel sistema nervoso centrale; i CB2 invece si trovano soprattutto nelle cellule del sistema immunitario, specie i linfociti B. Verosimilmente ci sono anche altri recettori per i cannabinoidi endogeni, che non sono però ancora del tutto noti; tra questi è stato identificato di recente ad esempio il recettore GPR55. L'altro costituente della cannabis in alta concentrazione, in aggiunta al THC, è il CBD, che è un elemento non psicotropo, potente anti-infiammatorio e antagonista dei CB1 e CB2, ma con bassa affinità di legame; il CBD è un inibitore della cicloossigenasi e lipoossigenasi.

Nella cannabis utilizzata a fini medici c'è un diverso rapporto di concentrazione tra CBD e THC rispetto alla cannabis per uso "ricreativo".

La cannabis ha un profilo di sicurezza favorevole; il THC può dare sedazione ma non è associato a depressione respiratoria; tra gli eventi avversi non terapeutici sul sistema nervoso centrale ci sono euforia, disorientamento, sonnolenza, vertigini, incoordinazione motoria e scarsa concentrazione; tra gli effetti periferici ci sono tachicardia, ipotensione, rossore congiuntivale, broncodilatazione, rilassamento muscolare, riduzione della motilità gastrointestinale. Il rischio di dipendenza è riportato in circa il 9% dei casi di utilizzo prolungato. Da studi sugli animali si stima che la dose letale per l'uomo possa essere intorno a 680 Kg fumati in 15 minuti, cioè pressoché impossibile da raggiungere². La maggiore biodi-

sponibilità (circa 10-25%) si ha con il fumo o la vaporizzazione, rispetto all'assunzione per via orale (circa 2-20%). Sia il THC che il CBD vengono metabolizzati attraverso il citocromo P450, per cui ci possono essere interazioni farmacologiche significative con i potenti induttori o inibitori di tale citocromo.

Dolore neoplastico

L'effetto dei cannabinoidi sul dolore si pensa possa essere dovuto a diversi meccanismi: innanzitutto il legame con i CB1, con distribuzione prevalentemente nel sistema nervoso centrale, specie nelle aree deputate alla nocicezione, con una distribuzione simile a quella dei recettori per gli oppioidi; i cannabinoidi possono poi agire sui recettori sui mastociti, inibendo il rilascio di sostanze infiammatorie e favorendo il rilascio di oppioidi; possono anche avere un effetto sul dolore neuropatico inibendo la risposta al dolore acuto nelle fibre C. Sembra, infine, esserci un meccanismo di sinergismo con gli analgesici oppioidi, con un meccanismo non del tutto noto ed un'azione di inibizione della nocicezione a livello spinale e talamico².

Diversi studi clinici hanno valutato il possibile ruolo dei cannabinoidi nel dolore cronico, mentre i pochi studi effettuati sul dolore acuto, ad esempio post-operatorio, sono risultati negativi.

Una revisione degli studi pubblicati fino al 2001³ ha evidenziato un beneficio modesto dall'uso dei cannabinoidi, anche perché spesso il comparatore era la codeina, che in genere è usata nel dolore cronico di moderata intensità. Si trattava, inoltre, di studi piccoli, in cui in genere i pazienti potevano usare anche i loro analgesici abituali.

Uno studio più recente, randomizzato, doppio-cieco, verso placebo, ha valutato su 360 pazienti (263 dei quali hanno completato le 5 settimane di durata dello studio) con neoplasia avanzata e dolore refrattario agli oppiacei, il nabiximols, un nuovo cannabinoide spray oromucosale, che è una combinazione 1:1 di THC e CBD⁴. I pazienti ricevevano nabiximols a tre livelli di dose, bassa (1-4 spray/die), media (6-10 spray/die) e alta (11-16 spray/die). Una riduzione del dolore medio del 30% negli ultimi 3 giorni della quinta settimana rispetto ai primi 3 giorni della prima settimana era l'endpoint primario. Non vi erano differenze significative tra nabiximols e il placebo. Le dosi media e bassa di nabiximols erano superiori al placebo quando si valutavano le differenze tra i trattamenti a livelli predefiniti del 10% o del 20% nelle 5 settimane (endpoint secondario).

Un altro studio randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato ha valutato una preparazione di THC e CBD in 177 pazienti con neoplasia avanzata e dolore non controllato con oppiacei. Lo studio valutava un estratto di THC-CBD, verso un estratto di THC, verso placebo. I risultati hanno evidenziato un 30% di riduzione del dolore con THC-CBD rispetto al placebo, mentre i risultati con il solo THC erano simili al placebo⁵. Va aggiunto che THC-CBD determinava un peggioramento della nausea e del vomito rispetto al placebo.

Purtroppo si tratta di pochi studi, a volte con pochi pazienti e con differenti formulazioni di cannabinoidi, quindi tali

dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di cannabinoidi in prima linea, perché ci sono troppe variabili che rendono i dati non conclusivi; ulteriori studi sono necessari per valutarne il ruolo come farmaco da usare al bisogno in aggiunta agli altri analgesici.

Alcune metanalisi hanno evidenziato invece un possibile ruolo della cannabis nel dolore cronico neuropatico in pazienti non oncologici⁶⁻⁸.

Nausea e vomito da chemio e radioterapia

Il meccanismo preciso con cui i cannabinoidi sono in grado di contrastare la nausea ed il vomito indotti da chemioterapia (CINV) non è del tutto noto; è stato evidenziato che il THC agisce sui recettori localizzati nel nucleo del tratto solitario a livello dell'area postrema e che è in grado di contrastare gli effetti dei 5HT3 agonisti che inducono emesi.

Numerosi studi hanno valutato il possibile ruolo dei cannabinoidi in questo contesto; i più studiati sono il dronabinolo, un THC sintetico, e il nabilone, un analogo sintetico del THC, entrambi con formulazioni orali, mentre più limitati sono i dati con i cannabinoidi per via inalatoria.

È importante sottolineare alcuni aspetti: con i farmaci attualmente disponibili per la prevenzione della CINV (NK1 antagonisti, steroidi e 5HT3 antagonisti) si riesce a controllare il vomito in oltre il 90% dei pazienti; non ci sono studi che abbiano confrontato i cannabinoidi rispetto ai farmaci attualmente indicati per la CINV; l'uso della cannabis non è quindi raccomandato per la gestione della CINV e può eventualmente essere preso in considerazione solo in pazienti refrattari/intolleranti agli altri anti-emetici.

Una revisione sistematica pubblicata nel 2001⁹ ha valutato 30 studi che comparavano i cannabinoidi verso placebo o altri antiemetici in 1366 pazienti nella prevenzione dell'emese acuta. I cannabinoidi valutati erano il nabilone orale, il dronabinolo orale e il levonandradolo intramuscolare. Tali cannabinoidi erano più efficaci rispetto a proclorperazina, metoclopramide, clorpromazina, aloperidolo, alizapride (tutti farmaci antiemetici che non trovano oggi indicazioni di rilievo nel controllo della nausea e del vomito da chemioterapia) in pazienti sottoposti a chemioterapia con moderato potere emetogeno, ma non in pazienti sottoposti a regimi altamente emetizzanti. Tra i principali effetti collaterali venivano riportati sedazione, euforia, vertigini, disforia, allucinazioni, depressione. In 18 studi era consentito il cross-over e dal 38% al 90% dei pazienti hanno preferito i cannabinoidi nei cicli successivi di terapia. Va sottolineato che tale revisione ha molti limiti legati a quelli degli studi riportati: i singoli studi erano piuttosto piccoli, i pazienti inclusi molto eterogenei, alcuni dei quali facevano già uso di cannabinoidi e con esperienza di emesi da chemioterapia pregressa, c'era molta variabilità nel tempo di somministrazione dei farmaci antiemetici, tutti elementi che influenzano in modo importante i risultati degli studi.

Una successiva revisione pubblicata nel 2006¹⁰ ha valutato 15 studi randomizzati per un totale di 600 pazienti con nabilone verso placebo o altri antiemetici come agenti di prima linea nella CINV. Il nabilone è risultato superiore rispetto a pro-

clorperazina, domperidone e alizapride. Nella stessa meta-analisi, in 14 studi con il dronabinolo su 681 pazienti, quest'ultimo è risultato superiore alla clorpromazina ed equivalente a metoclopramide, tietilperazina, e aloperidolo. Anche in questa revisione ci sono molte limitazioni, in quanto non viene specificato il tempo di somministrazione dei farmaci, il regime chemioterapico, il modo di valutare la nausea ed il vomito nei vari studi e le caratteristiche dei pazienti.

Sono stati pubblicati anche diversi studi che hanno valutato la combinazione di cannabinoidi con altri antiemetici, evidenziando una possibile sinergia tra THC e proclorperazina, tra dronabinolo e proclorperazina, mentre non sembra essere più efficace rispetto ai singoli agenti la combinazione di dronabinolo e ondansetron¹¹⁻¹³.

Va anche sottolineato che ci sono delle segnalazioni di iperemesi da cannabinoidi anche se in genere in persone che ne fanno uso da lungo tempo.

Riguardo all'uso dei cannabinoidi nell'emese indotta da radioterapia ci sono solo alcune segnalazioni e pochissimi piccoli studi, da cui non è possibile trarre delle conclusioni definitive circa la possibile efficacia¹⁴⁻¹⁶.

Anoressia nel paziente neoplastico

I dati circa il possibile beneficio dall'uso dei cannabinoidi come agenti anti-anoressia sono molto scarsi e sembrerebbero indicare una non efficacia in questo contesto, diversamente da alcune esperienze nei malati di AIDS e demenza, in cui l'uso dei cannabinoidi ha portato ad uno stimolo dell'appetito e ad un aumento del peso corporeo.

Nei pazienti oncologici ci sono solo pochi e piccoli studi: uno studio ha valutato il dronabinolo orale da solo verso il megestrolo acetato verso la combinazione dei due farmaci senza evidenziare alcun beneficio in termini di aumento di peso in nessuno dei tre bracci¹⁷; un secondo studio ha valutato un estratto della cannabis ed è stato chiuso precocemente per mancanza di beneficio¹⁸; un terzo studio ha valutato il dronabinolo orale riscontrando un aumento del senso del gusto nei pazienti ma senza che questo si sia tradotto in un aumento del peso corporeo¹⁹.

Attività antitumorale

L'ipotesi di un possibile ruolo dei cannabinoidi come agenti anticancro nasce dal fatto che i cannabinoidi endogeni e i loro recettori mediano una serie di attività cellulari che regolano la proliferazione, l'adesione e l'invasione cellulare e sembrerebbero in grado di indurre la morte cellulare attraverso la via che stimola l'apoptosi.

Ci sono varie evidenze in vitro e in vivo su animali che dimostrano l'attività antiproliferativa dei cannabinoidi, ad esempio su cellule umane di glioma, linfoma, neoplasie di polmone, tiroide, pancreas, endometrio, mammella, prostata, pelle.

Al momento, però, è stato pubblicato un solo studio che ha valutato nell'uomo l'effetto dei cannabinoidi contro le cellule tumorali²⁰. Si tratta di uno studio in cui su 9 pazienti con recidiva di glioblastoma multiforme è stata valutata la somministrazione intratecale di THC, che ha evidenziato un rallentamento della crescita tumorale in 2 dei 9 pazienti.

Ci sono inoltre altri studi in corso: uno che valuta nabiximols verso placebo, ambedue associati a temozolomide nella recidiva di glioblastoma multiforme; altri due che valutano il CBD come agente antitumorale in vari tumori solidi; uno che valuta la cannabis per il dolore e l'infiammazione da carcinoma del polmone, un altro che valuta il cannabidiolo nei pazienti con neoplasia resistente a chemioterapia. Ci sono poi studi in vitro e su animali che valutano il ruolo dei cannabinoidi in aggiunta ai chemioterapici.

Al momento, quindi, non ci sono assolutamente dati sufficienti per poter raccomandare un impiego dei cannabinoidi come antitumorali, anche perché ci sono anche piccole evidenze sempre da studi preclinici che i cannabinoidi a basse dosi possono stimolare e non inibire la crescita tumorale e perché come sempre avviene nella ricerca, quello che viene osservato in vitro o negli animali, non necessariamente poi può essere traslato nella pratica clinica²¹.

Conclusioni

Dai dati che abbiamo passato in rassegna, emerge in modo chiaro che i dati riguardanti la cannabis per uso medico in oncologia sono piuttosto frammentati e di scarsa qualità, sia per quello che riguarda le terapie di supporto-palliative, sia ancora di più per quello che riguarda un possibile uso della cannabis come agente antitumorale.

In considerazione dei risultati dimostrati con i farmaci che abbiamo attualmente a disposizione, in particolare per il controllo dell'emesi da chemioterapia e del dolore cronico, la cannabis sembrerebbe non aggiungere molto. Oltre a ciò vanno considerate le molte incertezze riguardo alla migliore via di somministrazione (la più sicura sembrerebbe la vaporizzazione, in relazione anche alla maggiore velocità di azione), al dosaggio ottimale da utilizzare, alla frequenza della somministrazione, al migliore rapporto tra THC e CBD (in teoria dovrebbe essere tra 5%:6% e 9%:9%, ma poi dipende molto dal paziente, dall'età, patologie e farmaci concomitanti, se ha mai fatto uso di cannabis e così via).

Appare quindi necessario effettuare ulteriori studi clinici, ben disegnati e con un adeguato numero di pazienti, per verificare il reale ruolo dei cannabinoidi, prima di poterne raccomandare l'uso nella pratica clinica. •

Bibliografia

1. Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Current Oncol* 2016; 6: 398-406.
2. Willkie G, Sakr B, Rizack T. Medical marijuana use in oncology: a review. *JAMA Oncol* 2016; 5: 670-5.
3. Campbell FA, Tramèr MR, Carrol D, et al. Are cannabinoids a safe and effective treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 13-6.
4. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012; 13: 438-49.
5. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 167-79.
6. Lynch M, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain: a systematic review of randomized trials. *Brit J Clin Pharmacol* 2011; 72: 735-44.
7. Lynch M, Ware MA. Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015; 10: 293-301.
8. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, et al. Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. *J Pain* 2015; 16: 1221-32.
9. Tramèr MR, Carrol D, Campbell FA, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 16-21.
10. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: a review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol* 2006; 105: 1-25.
11. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, et al. Recent clinical experience with dronabinolo. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 695-700.
12. Lane M, Vogel CL, Ferguson J, et al. Dronabinolo and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Symptom Managr* 1991; 6: 352-59.
13. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 533-43.
14. Priestman TJ, Priestman SG. An initial evaluation of nabilone in the control of radiotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Radiol* 1984; 35: 265-6.
15. Côté M, Trudel M, Wang C, et al. Improving quality of life with nabilone during radiotherapy treatments for head and neck cancers: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016; 125: 317-24.
16. Elliot Da, Nabavizadeh N, Romer JL, et al. Medical marijuana use in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy. *Supp Care Cancer* 2016; 24: 3517-24.
17. Jatoi A, Windshitel HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 567-73.
18. Strasser F, Luftner D, Possinger K, et al. Comparison of orally administer of cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-in-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3394-400.
19. Brisbois TD, de Kock JH, Watanabe SM, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 2086-93.
20. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, et al. A pilot clinical study of Δ_9 -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer* 2006; 95: 197-203.
21. Abrams DI. Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol* 2016; 23: 8-14.