

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Dietistica

Tesi Di Laurea in

Scienze Tecniche Dietetiche Applicate

IL PAZIENTE ONCOLOGICO:  
DALLA VALUTAZIONE NUTRIZIONALE  
ALLA SUPPLEMENTAZIONE ORALE

Relatore

Prof.ssa Luciana Andrini

Presentata da

Elena Mannarella

Anno Accademico 2021/2022

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Dietistica

Tesi Di Laurea in

Scienze Tecniche Dietetiche Applicate

IL PAZIENTE ONCOLOGICO:  
DALLA VALUTAZIONE NUTRIZIONALE  
ALLA SUPPLEMENTAZIONE ORALE

Relatore

Prof.ssa Luciana Andrini

Presentata da

Elena Mannarella

Anno Accademico 2021/2022

# INDICE

INTRODUZIONE	p.5
CAPITOLO 1: CENNI DI EPIDEMIOLOGIA	p.7
CAPITOLO 2: MALATTIE NEOPLASTICHE E MALNUTRIZIONE	p.9
2.1 Malnutrizione: la “malattia nella malattia”	
2.2 Malattia neoplastica come fattore eziologico	
2.3 Complicanze della malnutrizione	
CAPITOLO 3: PROCESSO DI CURA NUTRIZIONALE	p.15
3.1 <i>Screening</i> nutrizionale e valutazione dello stato di nutrizione	
3.2 Diagnosi nutrizionale	
3.3 Le tappe dell’intervento nutrizionale e prove di efficacia	
3.4 Monitoraggio e casi clinici	
CAPITOLO 4: PROSPETTIVE FUTURE	p.50
4.1 Immunonutrizione: supplementi nutrizionali orali arricchiti in $\omega$ -3, arginina e nucleotidi	
4.2 Ruolo della supplementazione con leucina ed altri aminoacidi a catena ramificata	
4.3 Dieta chetogenica	
CAPITOLO 5: PREVENZIONE ONCOLOGICA: DALLE <i>FAKE NEWS</i> ALLE EVIDENZE SCIENTIFICHE	p.69
5.1 Sfatiamo i falsi miti sulle “diete anti-cancro”	
5.2 Alimentazione in prevenzione	
5.3 La “Dieta mediterranea”: l’ingrediente segreto nella cura e prevenzione della malattia neoplastica	
CONCLUSIONI	p.102
BIBLIOGRAFIA e SITOGRAFIA	p.104

*A Lilla e a mia madre,  
che ci hanno sempre creduto prima che ci credessi io*

## ABSTRACT

La malattia oncologica è caratterizzata da una complessa rete di processi di alterazioni replicative, infiammatorie e metaboliche che, se non adeguatamente corrette, possono compromettere lo stato nutrizionale del paziente, aumentando esponenzialmente il rischio di incorrere in una condizione di malnutrizione.

L'equilibrio tra energia, composizione corporea e funzioni dell'organismo può essere ripristinato soltanto con un corretto intervento nutrizionale: è il dietista che, adoperando il *Nutrition Care Process*, interverrà per garantire al paziente un corretto supporto nutrizionale, ricorrendo al *counseling* per fornirgli le strategie necessarie a superare le cause di scarso apporto nutrizionale o, qualora le misure dietetiche fossero insufficienti, tramite l'uso di Supplementi Nutrizionali Orali.

In questo contesto, la ricerca scientifica ha introdotto l'immunonutrizione, una modalità di nutrire il paziente e allo stesso tempo di modulare l'attività immunitaria a favore del processo di guarigione. Le evidenze si mostrano a favore anche della fornitura extra di amminoacidi a catena ramificata che, oltre a colmare il deficit proteico-energetico, forniscono precursori per ridurre il catabolismo muscolare, promuovendo l'anabolismo. Come terapia adiuvante nel trattamento del cancro sta emergendo in letteratura anche la Dieta Chetogenica, la cui efficacia risiederebbe nella capacità di instaurare un ambiente sfavorevole alla sopravvivenza delle cellule neoplastiche deprivandole del loro unico nutrimento, il glucosio.

Alla fine di educare la popolazione ad una corretta prevenzione, risulta necessario diffidare da qualsiasi dieta "miracolosa" e "antitumorale" che, per quanto accattivanti, non fanno altro che generare falsa informazione.

Quindi cosa dice la scienza? La nutrizione non ha il potere di guarire dalle malattie oncologiche, ma uno stile di vita sano e un'alimentazione di impronta Mediterranea rappresentano sicuramente la chiave per una corretta prevenzione.

## INTRODUZIONE

Prima di entrare nel merito dell'argomento, è opportuno spostare il *focus* dal concetto di "alimentazione", inteso come mera assunzione di alimenti, al significato del termine "nutrizione", ovvero un "*complesso di processi biologici che consentono o condizionano la crescita, lo sviluppo e l'integrità dell'organismo vivente in relazione alle disponibilità di energia, nutrienti e altre sostanze d'interesse nutrizionale.*"<sup>51</sup>

Con tale definizione si apre un nuovo scenario più vasto e più complesso, costituito da una salda interazione tra cibo ingerito, capacità dell'organismo di trarne energia per lo sviluppo e il sostentamento e, soprattutto, stato di salute.

L'obiettivo di questo elaborato è pertanto quello di capire come la nutrizione possa essere un valore aggiunto alla terapia oncologica e un valore essenziale nella prevenzione dei tumori: se l'"alimentarsi" può rappresentare per molti di noi un atto semplice e spontaneo, in un soggetto fragile quale il malato oncologico tutto questo può venire a mancare, causando lo sviluppo di deficit di energia e nutrienti che insieme portano ad un quadro generale di squilibrio detto "malnutrizione". Una condizione, questa, che, a sua volta, è considerata "una malattia nella malattia" che può incidere sulla progressione della patologia nelle varie fasi del decorso clinico, oltre che sulla qualità di vita del paziente.

In ambito oncologico risulta, quindi, di fondamentale importanza il mantenimento di uno stato nutrizionale adeguato che consenta di affrontare la malattia nelle migliori condizioni possibili, di tollerare meglio i trattamenti antineoplastici cui il paziente deve sottoporsi, assicurandone una miglior efficacia. A tal proposito un corretto e consapevole impiego in questi pazienti delle conoscenze e delle tecniche di nutrizione clinica, quali il *counseling*, l'utilizzo dei supplementi nutrizionali orali (ONS) e della nutrizione artificiale, ha una ricaduta positiva.

Negli ultimi tempi suscita notevole interesse l'utilizzo di particolari protocolli dietetici e di supplementi nutrizionali orali arricchiti con specifici nutrienti, in grado di affievolire la turbolenza metabolica causata dal tumore e producendo pertanto benefici sulla sintomatologia del paziente.

Nonostante da tempo ormai si stia divulgando in ambito scientifico l'importanza di un intervento nutrizionale in questa categoria di pazienti, ancora oggi la consapevolezza della prevalenza e delle conseguenze negative della malnutrizione nel malato oncologico tra gli operatori sanitari è limitata: spesso non viene riconosciuta per tempo e, dunque, non viene nemmeno affrontata con le dovute attenzioni.

Pertanto è auspicabile che il Servizio Sanitario si attivi per garantire a tutti i soggetti che lo necessitano, la programmazione e l'implementazione di un "percorso nutrizionale" del paziente dedicato, che preveda la valutazione, la diagnosi e l'intervento al fine di poter individuare per tempo lo stato nutrizionale deficitario e sostenere il paziente con le adeguate terapie.

Sia in ambito preventivo, sia come intervento di correzione di uno stato di malnutrizione, l'alimentazione è un tassello fondamentale per il buon funzionamento dell'organismo e per il mantenimento di uno stato di assoluto benessere, tanto da rappresentare esso stesso uno dei bisogni primari.

## CAPITOLO 1: CENNI DI EPIDEMIOLOGIA

Negli ultimi anni si è registrato un aumento del numero di nuovi casi di cancro. Questo dato è strettamente correlato all'aumento dell'aspettativa di vita media, nonché alla maggiore accuratezza delle tecniche diagnostiche. Ad oggi, infatti, le malattie neoplastiche rappresentano la seconda causa di morte nel mondo.

Secondo i dati rivelati dal “*World Cancer Research Fund*”<sup>74</sup> nel 2020 sono stati diagnosticati a livello globale circa 18 milioni di casi di cancro. Di questi, 9,3 milioni negli uomini e 8,8 milioni nelle donne. I tumori della mammella, del polmone e del colon retto sono i tumori più comuni, contribuendo rispettivamente per il 12,5%, il 12,2% e il 10,7% al numero totale di nuovi casi diagnosticati.

Estimated number of new cases in 2020, World, both sexes, all ages

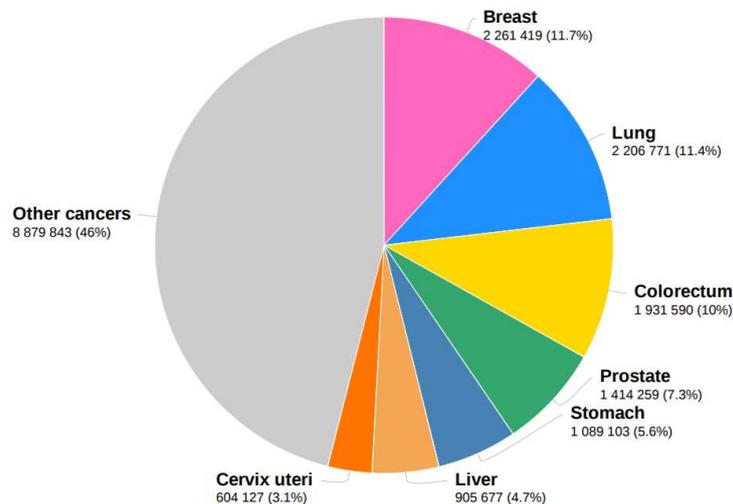


Grafico estratto da: *Global Cancer Observatory* (<http://gco.iarc.fr>)

Anche nel nostro Paese i dati sono allarmanti: si diagnosticano nel corso dell'anno circa 377.000 nuove diagnosi di tumore (più di 1.000 nuovi casi al giorno), di cui 195.000 fra gli uomini e 182.000 fra le donne. I dati relativi al 2021 derivanti dalla collaborazione tra AIOM (Associazione italiana di oncologia medica), AIRTUM (Associazione italiana registri tumori) e PASSI (Progressi nelle aziende sanitarie per la salute in Italia) affermano che in Italia l'incidenza dei tumori nel periodo 2008-2016 è aumentata tra le donne (+1,3 % per anno dal 2008), mentre è rimasto stabile tra gli uomini<sup>92</sup>.

I progressi scientifici in ambito diagnostico-terapeutico pare abbiano garantito una generale diminuzione del tasso di mortalità per diversi tumori. Tuttavia lo scenario determinato dalla

pandemia da SARS-CoV-2 può aver impattato sia sull'incidenza che sulla mortalità per tumori. L'interruzione di programmi di *screening*, ritardi nelle diagnosi e nell'accesso alle terapie antineoplastiche potrebbero aver portato ad una diminuzione nell'incidenza registrata. Nel breve periodo, questo può aver causato apparentemente una diminuzione dell'incidenza, ma negli anni futuri è possibile che si registrino invece aumenti di incidenza e di mortalità per tumori <sup>80</sup>.

Tutto ciò, assieme al progressivo invecchiamento globale della popolazione, pone nuove sfide alle procedure di *screening*, alla diagnosi e soprattutto alle tecniche di trattamento dei pazienti oncologici.

## CAPITOLO 2: MALATTIE NEOPLASTICHE E MALNUTRIZIONE

Da più di 70 anni, si definisce il cancro un insieme di circa 200 malattie diverse (“malattie neoplastiche”) che, pur manifestando un’ampia gamma di modalità di insorgenza, velocità di crescita ed evoluzione, hanno sempre origine da un’anormale crescita cellulare, svincolata dai normali meccanismi di regolazione cellulare <sup>80</sup>.

Nella terminologia corrente i termini tumore, neoplasia e cancro spesso vengono utilizzati come sinonimi; in realtà essi stanno ad indicare condizioni diverse:

- Il termine tumore, riguarda l’aspetto macroscopico, ed indica la presenza di una massa rilevante nel sito anatomico di origine;
- Con “neoplasia” invece si fa riferimento al contenuto della massa tumorale costituito appunto da cellule di “nuova formazione”;
- La parola “cancro” (dal greco *karkinos*, granchio) deriva dall’osservazione che le cellule neoplastiche, moltiplicandosi, formano propaggini in grado di circondare e distruggere le cellule normali adiacenti, e ha sempre connotazioni di malignità/patologia.

Dunque per "paziente oncologico" si intende un soggetto con una diagnosi di cancro che si trova in qualsiasi fase del decorso della malattia. In ognuna di queste, se non accuratamente prevenute, può svilupparsi la cosiddetta “malnutrizione calorico-proteica” che potrà essere contrastata soltanto da un intervento nutrizionale quanto più tempestivo possibile <sup>9</sup>.

### 2.1 MALNUTRIZIONE: LA “MALATTIA NELLA MALATTIA”

In condizioni fisiologiche nel corpo umano, il rapporto tra massa magra e massa grassa, così come la stabilità del peso corporeo, sono garantiti dalla presenza di un equilibrio tra assunzione di nutrienti (assunzione di calorie e proteine) e spesa energetica sostenuta dall’organismo per garantire i processi vitali. Lo stato di nutrizione di un individuo, pertanto, è funzione del bilancio tra assunzione calorica e spesa energetica. Tuttavia, in alcune condizioni, quali le patologie oncologiche, questo equilibrio può essere perso portando, nel tempo, all’instaurarsi di un quadro di malnutrizione. La malnutrizione è infatti una *“condizione di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell’organismo conseguente allo squilibrio tra fabbisogni, introiti ed utilizzazione dei nutrienti tale da comportare un eccesso di morbilità e mortalità o un’alterazione della qualità della vita. La malnutrizione, pertanto, include sia alterazioni derivanti da carente apporto di nutrienti, sia da eccessivo apporto, sia da alterato metabolismo*

degli stessi”. Rappresenta quindi la “risultante di un deficit, acuto o cronico, sia di calorie (substrati energetici) che di proteine (substrati plastici) che configurano il quadro della cosiddetta malnutrizione proteico-calorica (MPC)”<sup>98</sup>.

## 2.2 MALATTIA NEOPLASTICA COME FATTORE EZIOLOGICO

La MPC va considerata alla stregua di una “malattia nella malattia” poiché in grado di condizionare negativamente la prognosi della malattia di base che l’ha determinata<sup>98</sup>. Tuttavia, il circolo vizioso che si crea tra malattia che genera malnutrizione e questa che, a sua volta, peggiora la prima può essere spezzato da un adeguato supporto nutrizionale.

Tra i vari fattori eziologici della malnutrizione è sicuramente contemplata la malattia neoplastica.

Il corpo umano, infatti, possiede un sistema di divisione cellulare estremamente complesso, ma in costante equilibrio tra la crescita di nuove cellule (cellule proliferanti) e la morte programmata delle cellule senescenti (apoptosi), così da mantenere la densità cellulare sempre costante. Tuttavia, questo meccanismo talvolta fallisce portando ad una divisione cellulare incontrollata che sfocia nella trasformazione di una cellula normale in cellula neoplastica.

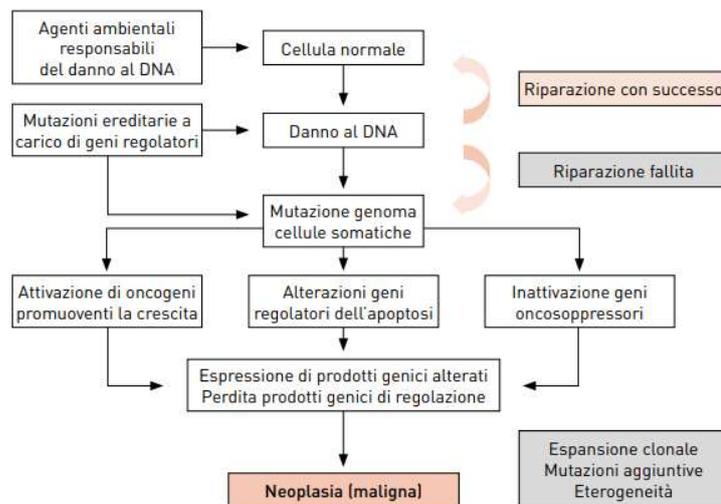


Immagine estratto da: “I numeri del cancro in Italia – 2021”

La cancerogenesi è quindi un processo biologico che si realizza per un progressivo accumulo di mutazioni a carico di specifiche classi di geni implicati nel controllo della divisione cellulare (oncogeni, oncosoppressori e geni di riparazione del DNA) e di anomalie funzionali e morfologiche, caratterizzato dall’attivazione di una serie di eventi a cascata in grado di evadere i meccanismi fisiologici di controllo replicativo.

Sono chiamati in causa diversi agenti, generalmente legati agli stili di vita (tra cui l’alimentazione), ad esposizioni ambientali o ad agenti infettivi, a mutazioni genetiche non ereditarie (“sporadiche”) o, meno frequentemente, ereditarie<sup>80,106</sup>.

In particolare, la mancanza di un adeguato introito di nutrienti rappresenta la principale causa di malnutrizione nei pazienti oncologici. Questo è dovuto sia alla patologia oncologica stessa (malassorbimento, localizzazione della neoplasia o metastasi), a fattori psicologici, ma anche ai trattamenti antineoplastici (chemioterapia, radioterapia, chirurgia) che possono impattare significativamente sullo stato nutrizionale dei pazienti a causa dei loro effetti collaterali. Tali effetti includono: dolore, affaticamento, secchezza delle fauci o ulcere della bocca, difficoltà a masticare, disfagia, disgeusia, mucosite, dolore addominale, nausea, vomito, problemi gastrointestinali, presenti in oltre il 50% dei pazienti sotto trattamento chemioterapico<sup>8,126</sup>.

Tuttavia, la malnutrizione nei malati di cancro differisce notevolmente dalla malnutrizione dovuta al semplice digiuno, sostenuta essenzialmente dalla riduzione degli apporti nutrizionali. In corso di malattia neoplastica, infatti, alla ridotta disponibilità di nutrienti spesso si associano una condizione concomitante di acuzie, prima tra tutte la presenza di una abnorme risposta infiammatoria sistemica, messa in atto dall'organismo come reazione allo stato di malattia, legata all'aumento della produzione e del rilascio di citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) da parte delle cellule del sistema immunitario o anche dal tumore stesso<sup>96</sup>.

Nel primo caso, infatti, esiste un'associazione coerente tra sintomi clinici spesso riferiti dai pazienti con cancro (perdita di peso e funzione fisica in declino, affaticamento, dolore e depressione) con la presenza di sovraregolazione dell'immunità dell'ospite e di marcatori della risposta infiammatoria sistemica, tra cui l'alterazione delle proteine della fase acuta (proteina C-reattiva elevata, ipoalbuminemia) e variazioni nella conta dei globuli bianchi. L'azione cronica ed incessante di tali citochine conduce ad effetti deleteri sul metabolismo energetico del paziente neoplastico, in particolare all'aumento della spesa energetica (aumento di circa il 25-30% del metabolismo basale) per iperattivazione del sistema immunitario, attività estremamente dispendiosa<sup>8</sup>.

A favorire l'infiammazione sistemica è chiamato in causa anche il tumore stesso, a causa della sua capacità di rilasciare in circolo ulteriori citochine. Tali fattori infiammatori, infatti, influenzano la funzione di diversi organi, quali cervello, muscoli, fegato e tessuto adiposo. Fisiologicamente, l'ipotalamo è la regione del sistema nervoso centrale che controlla l'introito di cibo, costituita da due sistemi neuroendocrini che interagiscono per mantenere l'omeostasi sia dell'assunzione che del dispendio energetico. Questi sistemi sono controllati dai neuropeptidi oreogenici (neuropeptide Y-NPY) e dai neuropeptidi anoressizzanti (pro-opiomelanocortina POMC), che sono coordinati in risposta all'assunzione di cibo. Tuttavia, le citochine pro-infiammatorie, in particolare TNF- $\alpha$ , IL1 e IL6 sono in grado di determinare

alterazioni qualitative e quantitative dei segnali ipotalamici deprimendo i centri dell'appetito e provocando anoressia, con conseguente riduzione dell'apporto calorico.

Altra conseguenza dello stato infiammatorio è l'alterazione della composizione corporea a causa di uno squilibrio anabolico/catabolico: la aumentata richiesta di energia si manifesta tramite iperattivazione della lipolisi e della proteolisi muscolare al fine di fornire substrati per la gluconeogenesi, causando dunque deplezione della massa magra e grassa. In aggiunta, il catabolismo muscolare può essere provocato anche indirettamente dalla presenza di uno stato di anoressia e dalla produzione di proteine di fase acuta (PCR) che determinano un aumento della domanda di amminoacidi da un pool già in condizioni di labilità. Questo porta dunque a deperimento muscolare, riduzione della forza e della massa muscolare, associate a maggiore affaticabilità.

Altro organo bersaglio delle citochine è il fegato, nel quale viene stimolata la produzione di proteine in fase acuta, reprimendo la clearance dei farmaci e aumentando il rischio di tossicità da trattamento del cancro.

Ultimo, ma non per importanza, è la presenza di forte stress ossidativo associato alla risposta infiammatoria sistemica, con conseguente danno a carico del DNA, delle lipoproteine di membrana e delle principali vie metaboliche cellulari, tra cui:

- Metabolismo proteico: si verificano alterato turnover proteico, perdita muscolare e alterazione delle proteine plasmatiche;
- Metabolismo dei carboidrati: l'infiammazione sistemica è spesso associata a insulino-resistenza e ridotta tolleranza al glucosio con conseguente difficile utilizzazione dello stesso;
- Metabolismo lipidico: la  $\beta$ -ossidazione dei lipidi risulta aumentata.

Negli stadi più avanzati di malattia oncologica, la malnutrizione può evolvere e indurre lo sviluppo della cachessia neoplastica, termine che deriva dal greco “*kakos*” e “*hexis*”, ovvero “cattive condizioni”. In accordo con la letteratura e le linee guida internazionali, possiamo definire la cachessia neoplastica come “*una sindrome multifattoriale, caratterizzata dalla perdita progressiva di massa muscolare (con o senza perdita di massa grassa), per nulla o poco responsiva ai trattamenti nutrizionali, e che porta ad un progressivo danno funzionale*”<sup>16</sup>.

Dal punto di vista fisiopatologico, il costante bilancio proteico ed energetico negativo indotto dalla cachessia conduce ad una perdita di peso irreversibile, limitando il successo dell'intervento nutrizionale.

In base al grado di severità, la cachessia neoplastica può essere classificata in tre stadi di rilevanza clinica<sup>96</sup>:

- Nella pre-cachessia, le alterazioni clinico-metaboliche precedono una perdita di peso involontaria (cioè  $\leq 5\%$ ). In base a fattori come l'istologia e lo stadio del tumore, l'infiammazione sistemica, e la ridotta risposta alla terapia, il rischio di progressione sarà variabile;
- In cachessia i pazienti presentano una perdita di peso involontaria  $>5\%$  negli ultimi 6 mesi, o un BMI inferiore a  $20 \text{ kg/m}^2$  con una concomitante perdita di peso di più del 2%, oppure calo ponderale superiore al 2% e presenza di sarcopenia (una sindrome caratterizzata da progressiva e generalizzata perdita di massa e forza muscolare, altamente rischiosa per disabilità fisica, scarsa qualità di vita e mortalità);
- L'ipercatabolismo irreversibile, un basso performance status e un'aspettativa di vita inferiore a 3 mesi sono caratteristiche cliniche comuni di un tumore molto avanzato o non più suscettibile alla terapia antineoplastica. Infatti nella cachessia refrattaria agli interventi terapeutici si limita ad alleviare le complicanze della cachessia.

Oltre il 70% dei pazienti affetti da neoplasia, soprattutto nelle fasi avanzate, sviluppa i segni ed i sintomi della cachessia e circa il 20% muore per le conseguenze di questa sindrome.

### 2.3 COMPLICANZE DELLA MALNUTRIZIONE

La rilevanza clinica della malnutrizione è legata alla sua capacità di comportarsi come fattore di co-morbilità, quindi in grado di condizionare negativamente la prognosi della malattia di base, aumentandone significativamente la morbilità e la mortalità<sup>116,102</sup>.

Quando l'infiammazione e l'anoressia continuano a progredire, la massa muscolare può esaurirsi, causando il fenotipo cachettico tipico degli ultimi stadi della malattia, caratterizzato da un'importante perdita di peso.

Questo quadro può portare a conseguenze cliniche e psicosociali di vasta portata, riducendo la qualità di vita dei pazienti, aumentando di 3 volte il tasso di complicanze, del 30% la durata della degenza e i costi sanitari oltre che incrementare di 2,6 volte il tasso di mortalità: si stima che 1 paziente oncologico su 5 deceda per le conseguenze della malnutrizione prima ancora che per la progressione della neoplasia stessa<sup>56,112</sup>.



Nell'immagine sono evidenziate le tappe attraverso le quali uno stato progressivo di malnutrizione, in rapporto al consumo di massa magra, compromette la funzionalità di organi e apparati sfociando nella "morte metabolica".

*Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002*

A dimostrazione di ciò, un recente studio<sup>47</sup> ha esplorato l'associazione tra lo stato nutrizionale e lo stato del muscolo scheletrico con la sopravvivenza (OS) di pazienti con cancro della testa e del collo (HNC) sottoposti a RT o CRT. I risultati denotano che la malnutrizione è un indicatore prognostico più potente rispetto all'esaurimento del muscolo scheletrico definito dalla TC ed è indipendentemente associato ad una ridotta OS, oltre che a scarsi risultati terapeutici e ad interruzione dei trattamenti.

Nonostante la sua evidente rilevanza clinica, ad oggi diversi studi clinici indicano che la prevalenza della MPC nei pazienti ospedalizzati è di circa il 40-50%, e che essa tende persino ad aumentare nel corso del ricovero: questi dati evidenziano come la sensibilità nei confronti della MPC nel paziente ospedalizzato si ancora estremamente limitata tra gli operatori sanitari e rappresenta, pertanto, una problematica clinica ancora irrisolta.

Infatti studi effettuati negli ospedali europei hanno rilevato che solo 1 paziente oncologico su 3 a rischio di malnutrizione riceveva infatti supporto nutrizionale. In 22 centri italiani di oncologia medica lo studio osservazionale PreMiO<sup>110</sup> ha evidenziato che, su quasi 2000 pazienti alla prima visita oncologica, il 51% presentava uno stato nutrizionale deficitario; di questi il 9% era già chiaramente malnutrito mentre il 42% era a rischio di malnutrizione. In questi soggetti, l'incidenza di deficit nutrizionale è più manifesta nei in presenza di tumori gastrointestinali (testa-collo, esofago, stomaco, intestino, pancreas) e polmonari, con percentuali di malnutrizione di oltre il 60%.

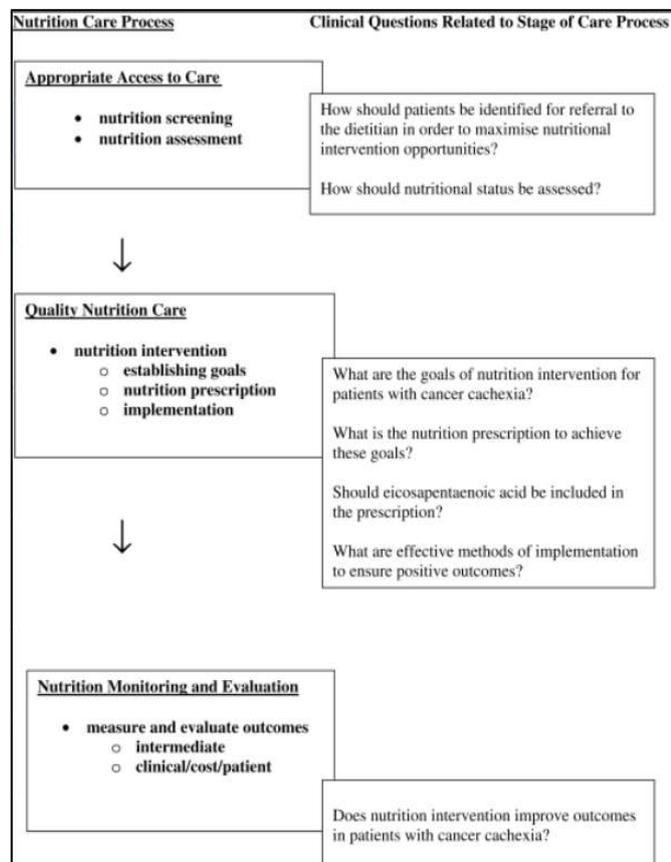
## CAPITOLO 3: PROCESSO DI CURA NUTRIZIONALE (NCP)

È posizione dell'ANDID<sup>132</sup> che il dietista partecipi nel processo assistenziale di prevenzione e trattamento della malnutrizione per difetto nel paziente affetto da malattia oncologica.

Anche le “United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines”<sup>147</sup> si esprimono a riguardo, raccomandando che:

- Un dietista specializzato debba far parte del team multidisciplinare per il trattamento di pazienti affetti da cancro della testa e del collo durante tutto il *continuum* di cura, poiché è stato dimostrato che il contatto dietetico frequente ha esiti migliorati;
- I pazienti ad alto rischio devono essere indirizzati al dietista per un intervento precoce

In questo contesto, al fine di promuovere un processo standardizzato di cura nutrizionale l'Academy of Nutrition and Dietetics ha adottato il *Nutrition Care Process and Model* (NCPM) definito come<sup>6</sup> “un metodo sistematico di soluzione dei problemi che i professionisti della nutrizione usano per stimolare il pensiero critico e prendere decisioni per affrontare problematiche relative all'alimentazione e fornire un'assistenza nutrizionale sicura, efficace e di alta qualità.”, il cui scopo<sup>90</sup> è quello di “promuovere il miglioramento delle prestazioni professionali del dietista con un approccio sistematico basato sull'evidenza, descrivendo accuratamente le fasi dell'assistenza



Quadro per la pratica basata sull'evidenza incentrato sul processo di cura nutrizionale (NCP) per la gestione nutrizionale della cachessia da cancro adattato da Hake-Smith & Lewis, e Splett

nutrizionale fornita dai dietisti, aiutandoli a gestire il processo di cura e raggiungere gli obiettivi di salute tramite una basata sull'evidenza e incentrata sul paziente”.

Tale modello segue la fase di *screening* nutrizionale e si compone di quattro fasi correlate: (1) valutazione nutrizionale, (2) diagnosi nutrizionale, (3) intervento nutrizionale e (4)

monitoraggio nutrizionale. I primi due passaggi riguardano l'identificazione del problema, mentre gli ultimi due passaggi riguardano la risoluzione del problema<sup>16,50</sup>.

### 3.1 SCREENING E VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE

Lo *screening* per il rischio nutrizionale è il primo passo per identificare il rischio o la presenza di malnutrizione nei pazienti affetti da malattia neoplastica. Questa procedura dovrebbe essere effettuato dall'infermiere, dal dietista o dal medico e ha la finalità di individuare precocemente lo stato di malnutrizione sin dalla diagnosi di patologia oncologica, in modo da intervenire tempestivamente<sup>97</sup>.

Diverse associazioni si esprimono riguardo l'importanza di questa fase:

- *“I pazienti con cancro della testa e del collo devono essere sottoposti a screening nutrizionale utilizzando uno strumento di screening convalidato al momento della diagnosi e quindi ripetuto ad intervalli durante ogni fase del trattamento”*<sup>147</sup>;
- *“Lo screening nutrizionale deve essere eseguito con strumenti validati a partire dalla diagnosi e ripetuto sistematicamente ad intervalli regolari nei pazienti affetti da neoplasie, che, per tipologia, stadio o trattamento, possono influenzare negativamente lo stato di nutrizione.”*<sup>121</sup>

Le più recenti Linee Guida internazionali<sup>125</sup> raccomandano inoltre di eseguire lo *screening* il prima possibile, in particolare dal momento della diagnosi della malattia o, al ricovero in ospedale, entro le 24–48 ore dall'entrata dei pazienti in reparto. Il riconoscimento precoce della malnutrizione è fondamentale per la corretta gestione del paziente oncologico, in quanto, se il rischio nutrizionale non viene valutato alla prima visita oncologica, le esigenze nutrizionali verranno ignorate nella metà dei pazienti e non verranno attuate misure adeguate a contrastarla. È importante, inoltre, che lo *screening* sia ripetuto regolarmente nel corso del trattamento per un eventuale rinvio ad una valutazione più approfondita, soprattutto nelle forme di cancro altamente impattanti sullo stato nutrizionale. È infatti necessario che ogni paziente venga valutato nei diversi momenti del percorso diagnostico e terapeutico per cercare di ottimizzare lo stato di nutrizione e la qualità di vita, già compromessa a causa della patologia oncologica<sup>105</sup>.

Al fine di garantire un corretto riconoscimento della condizione di malnutrizione, o del rischio di svilupparla, sono stati ideati numerosi strumenti standardizzati di indicatori di malnutrizione tramite la formulazione di un punteggio valutativo, sebbene nessun "gold standard" sia emerso

come superiore per sensibilità o specificità. Tra questi, le “*Linee guida ESPEN sulla nutrizione in oncologia*”<sup>9</sup> “raccomanda l’utilizzo di *MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)*, *NRS-2002 (Nutritional Risk Screening)* e *MNA (Mini Nutritional Assessment)*).

Il *NRS 2002* è un test di *screening* specifico per i pazienti ospedalizzati che valuta lo stato nutrizionale associato alla gravità della patologia e all’età del paziente. Prevede un *pre-screening* costituito da 4 domande (BMI inferiore a 20,5; calo ponderale negli ultimi 3 mesi; riduzione degli introiti alimentari nell’ultima settimana; presenza di patologia acuta grave). Se la risposta è positiva ad almeno una domanda, il paziente viene sottoposto allo *screening* finale; se la risposta è negativa a tutte le domande, il paziente sarà rivalutato periodicamente.

Il *MNA* è un test di *screening* specifico per i pazienti anziani ospedalizzati o inseriti in programmi di assistenza domiciliare. È costituito sia da un test di *screening* che da un test di valutazione dello stato nutrizionale. Il primo valuta i parametri nutrizionali (BMI, calo ponderale, assunzione di alimenti), gli aspetti fisici (attività motoria) e neuropsichici (demenza, depressione) che possono incidere sullo stato nutrizionale del paziente.

Altro strumento di *screening* è la “valutazione nutrizionale soggettiva” o *SGA*. Rileva dati anamnestici (variazioni del peso abituale, variazioni dell’introito dietetico, presenza di sintomi gastrointestinali, capacità di svolgere le normali attività quotidiane, tipo di malattia di base) e inerenti all’esame obiettivo del paziente (perdita di tessuto adiposo e masse muscolari, presenza di edemi).

Infine il *MUST* è uno strumento raccomandato inizialmente per le comunità e successivamente validato anche nell’ambito ospedaliero, ma che può essere utilizzato anche su pazienti istituzionalizzati, a domicilio o in ambulatorio. Il rischio nutrizionale è valutato attraverso il BMI, il calo ponderale involontario negli ultimi 3-6 mesi e la presenza di malattia acuta in cui si è verificato o è prevedibile che si verifichi un apporto alimentare insufficiente per un periodo uguale o superiore a 5 giorni<sup>16</sup>.

Quando si seleziona uno strumento di *screening* nutrizionale, è imperativo che sia stato convalidato nella popolazione di clienti in cui deve essere applicato. Infatti, il più valido strumento di *screening* per identificare il rischio nutrizionale nei pazienti oncologici è il *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*. (livello di evidenza III-3).

Per eseguire al meglio lo *screening* con tale strumento, occorre seguire cinque fasi<sup>94</sup>:

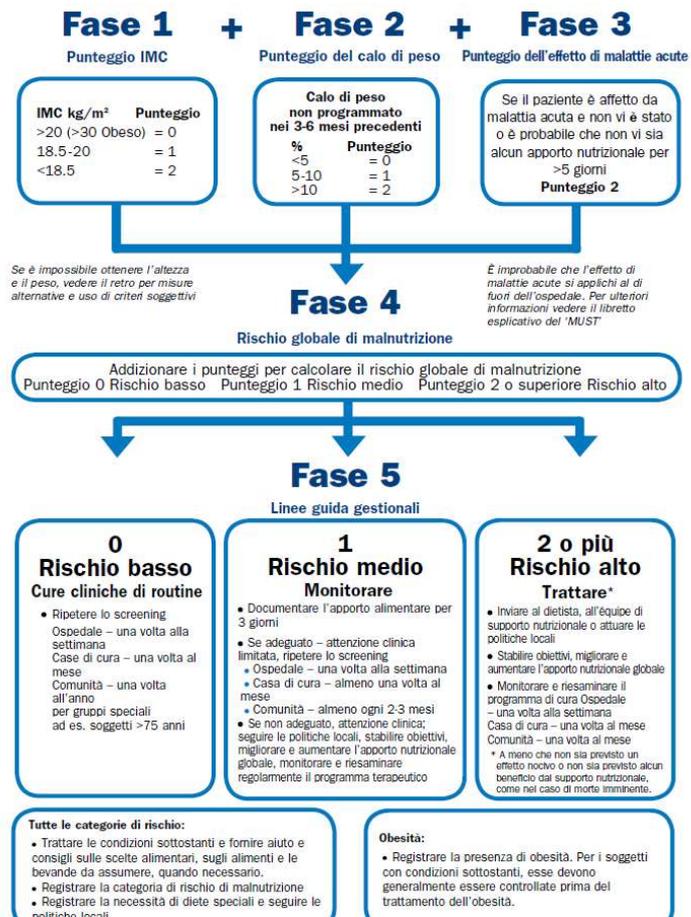
Fase 1: consiste nel raccogliere misure antropometriche (altezza, peso) per calcolare indice di massa corporea (*BMI*). Qualora non fosse possibile ottenere questi dati con metodiche dirette, è possibile effettuare le misure con metodi alternativi:

Per calcolare l'altezza è possibile utilizzare:

- Lunghezza dell'avambraccio (ulna)
- Altezza al ginocchio
- Semi-ampiezza delle braccia

Mentre per avere una stima della categoria probabile di indice di massa corporea è possibile sfruttare la circonferenza media del braccio (*MUAC*):

- Se la *MUAC* è inferiore a 23,5 cm, è probabile che il BMI sia inferiore a 20 kg/m<sup>2</sup> (sottopeso).
- Se la *MUAC* è superiore a 32,0 cm, è probabile che il BMI sia superiore a 30 kg/m<sup>2</sup> (obesità).



Libretto Informativo Del 'Must' Guida Al 'Malnutrition Universal Screening Tool' ('Must': 'Strumento Di Screening Universale Della Malnutrizione')

Punteggio	Calo di peso non programmato negli ultimi 3-6 mesi (% del peso corporeo)	Significatività
2	>10	Clinicamente significativo
1	5 – 10	Variazione intra-individuale superiore al normale – indicatore precoce di aumento del rischio di sottanutrizione
0	<5	All'interno della variazione intra-individuale normale

Fase 2: Valutare la presenza di un recente calo di peso involontario su un periodo di 3-6 mesi: per stabilirlo, bisogna sottrarre il peso attuale dal peso precedente per calcolare l'ammontare del

calo di peso. L'uso delle tabelle del calo di peso permettono di stabilire un punteggio. Una

perdita di peso non programmata è un fattore di rischio di malnutrizione superiore rispetto al BMI.

Nella fase 3 si sommano dei punti in base alla presenza di malattie acute e concomitanti scarsi apporti nutrizionali, in quanto possono influenzare gli apporti nutrizionali del paziente e quindi il rischio di malnutrizione.

Fase 4: Determinare il punteggio di rischio globale di malnutrizione aggiungendo i punteggi dei passaggi precedenti (0 = rischio basso, 1 = rischio medio, 2 o più = rischio alto).

Punteggio 'MUST' (IMC + calo di peso + effetto di malattie acute)	Rischio globale di malnutrizione	Azione
2 o più	Alto	<b>Trattare</b> - a meno che non sia previsto un effetto nocivo o non sia previsto alcun beneficio dal supporto nutrizionale, come nel caso di morte imminente
1	Medio	<b>Monitorare</b> - o trattare se il valore è prossimo al rischio alto o se è previsto un rapido peggioramento clinico
0	Basso	<b>Trattamento di routine</b> - a meno che non sia previsto un importante peggioramento clinico

Basandosi sulle linee guida

gestionali, nell'ultima fase si redige un programma terapeutico appropriato in base al punteggio di rischio globale del soggetto ottenuto.

Utilizzando il *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*, l'intervento del dietista si rivolgerà principalmente a pazienti<sup>5,6,121</sup>:

- Con BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>
- Con perdita involontaria di peso > 10% negli ultimi 6 mesi;
- Nei quali si è verificata o è prevista una mancata alimentazione per os da più o per più di 5 giorni;
- Ad "alto rischio nutrizionale o malnutriti" già in trattamento, già precedentemente valutati dal dietista ma che continuano a perdere peso.

Nei pazienti che, dallo *screening*, si ritengano a rischio di malnutrizione è dunque necessari un pronto invio per un'indagine più accurata e approfondita: la Valutazione Nutrizionale rappresenta infatti il primo step del NCP. Questa fase viene descritta come "un metodo sistematico di raccolta, verifica e interpretazione di dati per determinare la presenza di un problema nutrizionale e identificarne la natura, l'eziologia e la rilevanza sullo stato di salute del paziente. È un processo dinamico (in divenire) che utilizza i dati iniziali, ma anche quelli che emergono dalla continua rivalutazione e analisi della situazione del paziente."

Lo scopo della valutazione nutrizionale è quello di definire precocemente problemi e bisogni legati all'alimentazione, così da poter sviluppare in seguito la diagnosi di malnutrizione e impostare gli adeguati interventi terapeutici individualizzati (quindi basati sulle caratteristiche

e sulle esigenze del paziente). In questo modo si potrà agire su quei meccanismi che contribuiscono alla perdita di peso che sono ancora in fase di reversibilità, aumentando così le possibilità di successo dell'assistenza nutrizionale.

Uno scarso stato nutrizionale, infatti, se non riconosciuto per tempo, potrebbe ad esempio compromettere la tolleranza del paziente ai trattamenti antineoplastici, riducendone l'efficacia. Nell'NCP, i dati raccolti per la valutazione nutrizionale si strutturano in cinque domini<sup>20,85,95,96,133</sup>:

1. storia alimentare e dietetica
2. misure antropometriche
3. esami biochimici, test clinici e procedure
4. esame obiettivo finalizzato alla valutazione dello stato nutrizionale
5. storia del paziente

La valutazione nutrizionale si avvale di una vasta serie di metodologie necessarie a raccogliere le informazioni relative allo stato di nutrizione del paziente oncologico. Si esprimono a tal riguardo diverse società scientifiche:

In primis, l'ESPEN<sup>9</sup>:

*“Al fine di rilevare alterazioni nutrizionali in una fase precoce, si raccomanda di valutare regolarmente apporto nutrizionale, variazione di peso e indice di massa corporea (BMI), dal momento della diagnosi di cancro e poi con frequenza in base alla stabilità della situazione clinica”.* (Raccomandazione B1-1; forza della raccomandazione forte – livello di evidenza molto basso – consenso forte).

*“Nei pazienti con screening anormale, raccomandiamo una valutazione oggettiva e quantitativa dell'assunzione nutrizionale, dei sintomi di impatto nutrizionale, della massa muscolare, delle prestazioni fisiche e del grado di infiammazione sistemica”.* (Raccomandazione B1-2; forza della raccomandazione forte – livello di evidenza molto basso – consenso).

In aggiunta, l'AIOM<sup>96</sup>, al fine di consentire una migliore e più precoce identificazione della cachessia neoplastica, raccomanda l'esecuzione di una valutazione multidimensionale che includa i parametri di composizione corporea, qualità di vita, e indici di laboratorio (in particolare mediatori dell'infiammazione e del catabolismo). (qualità dell'evidenza SIGN: B; forza della raccomandazione: positiva debole).

*“L'inquadramento della cachessia neoplastica al fine di instaurare un corretto ed efficace approccio multitargeted richiede lo studio delle molteplici “dimensioni” che la costituiscono”* (Livello di evidenza 4).

Da una rassegna delle principali linee guida, dunque, si evince che i principali parametri da valutare in un paziente oncologico sono:

- Anamnesi generale ed esame obiettivo;
- Valutazione quali-quantitativa dell'assunzione di energia e nutrienti tramite l'uso di rilevazioni per ricordo (questionari di frequenza dei consumi alimentari, recall delle 24 ore e storia dietetica) o rilevazioni dirette (diario alimentare).

- Storia alimentare e dietetica

Un'accurata anamnesi alimentare, oltre a valutare gli apporti quantitativi dei nutrienti, permette anche di evidenziare eventuali condizioni fisio-psico-patologiche che possono compromettere un adeguato apporto nutrizionale.<sup>50</sup> Infatti, una valutazione della storia correlata alla nutrizione include anche una valutazione dei sintomi di impatto nutrizionale, almeno uno dei quali presenti nei tre quarti dei malati oncologici sotto cura chemioterapica, che impediscono un'adeguata assunzione orale (ad es. xerostomia, alterazioni dell'olfatto e del gusto, nausea, vomito, mucosite, costipazione, diarrea, malassorbimento, infezioni, dolore e disagio psicologico). Un apporto nutrizionale inadeguato viene confermato se i pazienti non possono mangiare per una settimana o se il loro apporto energetico è inferiore al 60% del fabbisogno stimato per 1-2 settimane<sup>8</sup>.

- Antropometria e composizione corporea

Nella pratica clinica le tecniche più utilizzate per la valutazione della composizione corporea sono assorbimetria a raggi X doppia (DEXA), antropometria, tomografia computerizzata (TC) a livello lombare 3 o analisi della bioimpedenza (BIA). Di competenza dietistica sicuramente è la valutazione antropometrica della composizione corporea, che consiste nella misurazione del peso e statura, calcolo dell'indice di massa corporea, misurazione delle circonferenze e delle pliche e calcolo dell'indice di adiposità e muscolarità<sup>109</sup>.

*“La perdita di peso involontaria è il primo criterio diagnostico della cachessia neoplastica”.* (Livello di evidenza 4). Le linee guida AIOM<sup>96</sup> raccomandano fortemente di eseguire nel paziente oncologico la misurazione del peso corporeo e l'entità della sua perdita nel tempo già a partire dalla diagnosi e durante tutto il decorso della malattia (qualità dell'evidenza SIGN: B; Forza della raccomandazione: Positiva debole).

La perdita di peso riflette un processo dinamico che richiede un bilancio energetico negativo protratto nel tempo; quindi, una ridotta assunzione di cibo e/o un aumento del dispendio energetico. Tuttavia, è noto che il peso corporeo rappresenta la somma del peso di tutti i

compartimenti corporei (acqua, massa proteica, massa ossea, massa grassa) e come tale non fornisce informazioni su eventuali modificazioni della loro composizione; è invece molto più utile considerare la variazione del peso nel periodo precedente la valutazione del paziente e le tempistiche nelle quali si è verificato tale calo: variazioni molto rapide riflettono perlopiù alterazioni del bilancio idrico, mentre variazioni di peso a lungo termine sono per lo più indicative di alterazioni del bilancio calorico-proteico. La perdita di peso involontaria è infatti il principale parametro utilizzato per valutare l'entità della malnutrizione in quanto forte predittore di esiti negativi. Pertanto, è stato raggiunto il consenso per proporre due opzioni per stabilire la presenza di perdita di peso non intenzionale; cioè >5% negli ultimi 3 mesi oppure >10% del peso abituale in un tempo indeterminato<sup>29</sup>.

Per il calcolo del calo ponderale involontario è possibile usare la seguente formula:  $\text{kg persi/peso abituale} \times 100$ . In assenza del peso abituale può essere considerato indicativo di malnutrizione un peso corporeo inferiore del 20% rispetto al peso ideale.

Per quanto concerne l'Indice di Massa Corporea, l'OMS riconosce come soglia generale per il sottopeso un BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>. Tuttavia, i pazienti colpiti da malattie altamente cataboliche quali le neoplasie, possono in 3-6 mesi perdere sostanzialmente più del 10% del loro peso e avere ancora valori di BMI nei *range* di normalità, il che rende difficile il solo utilizzo di questo valore soglia ai fini della definizione della malnutrizione.

Diverse misure permettono di analizzare la composizione corporea: le circonferenze permettono una valutazione della distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo. Vengono utilizzate per il calcolo della massa muscolare e delle aree muscolo-adipose degli arti assieme alle pliche.

Le pliche permettono una valutazione dello spessore del tessuto adiposo sottocutaneo in un determinato punto del corpo e quindi determinare la percentuale di massa grassa oltre che per la stima del peso e dell'altezza ne paziente allettato tramite specifiche formule.

La massa magra (FFM) e la massa grassa (FM) possono essere misurate tramite dispositivi come il bioimpedenziometro, l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA), la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (MRI). Tra questi, la bioimpedenziometria (o BIA: *bioelectrical impedance analysis*) è una metodica di competenza dietistica e consiste nello studio della composizione corporea sulla base della diversa conduzione elettrica dei tessuti in relazione al loro contenuto di acqua ed elettroliti. Tuttavia, la sua attendibilità dipende molto dalle condizioni fisico-cliniche del paziente (stato di idratazione, squilibri idroelettrolitici patologia correlati), dall'attenzione nell'utilizzo dello strumento e dalla disponibilità di

equazioni validate adatte al soggetto preso in esame (sesso, età, razza, condizioni fisiopatologiche, ecc). Infatti gli studi che esaminano la validazione della BIA nei pazienti oncologici sono limitati e nessuna equazione è stata sviluppata o validata nei pazienti con cachessia oncologica. Pertanto, le *Evidence based practice guidelines for the nutritional management of cancer cachexia*<sup>16</sup> sostengono che: “l'analisi dell'impedenza bioelettrica non è adatta per la misurazione della composizione corporea in singoli pazienti con cachessia da cancro” (livello di evidenza: III-3). Lo strumento di analisi della composizione corporea più indicato nei pazienti oncologico è invece la densitometria assiale a raggi X (DEXA) che identifica massa grassa e massa magra attraverso la capacità dell'apparecchiatura di generare fotoni a due diversi livelli di energia.

- Parametri biochimici

Alcuni parametri biochimici sono utilizzati come indicatori dello stato nutrizionale. È già stato definito che l'infiammazione nel paziente oncologico cachettico è probabilmente la causa più comune alla base dello sviluppo della malnutrizione, rappresentandone quindi un importante fattore eziologico. L'indice di infiammazione sistemica più ampiamente accettato e validato è la proteina C-reattiva sierica (PCR); l'indice creatinina/altezza stima la massa magra in quanto la creatinina urinaria costituisce il prodotto finale del metabolismo della creatina presente principalmente nel tessuto muscolare; alcune proteine plasmatiche che ben si correlano con lo stato nutrizionale e la gravità della patologia di base quali l'albumina, la transferrina che con la sua breve emivita (8 giorni) ed il suo pool corporeo relativamente piccolo riflette fedelmente la perdita del patrimonio proteico, e la prealbumina che con l'emivita di 2-3 giorni può aiutare a monitorare la risposta al trattamento nutrizionale. Anche la risposta immunitaria cellulomediata è negativamente influenzata dalla MPC: la riduzione dei linfociti totali è un accurato indicatore della presenza di processi infiammatori, di terapie immunosoppressive o di fattori iatrogeni (radio e chemioterapia ad esempio). La valutazione dell'infiammazione sistemica può essere eseguita anche attraverso l'utilizzo di score quali il *Glasgow Prognostic Score* e il *Prognostic Inflammatory Nutritional Index (PINI)*<sup>96</sup>, le cui alterazioni sono predittive di una ridotta sopravvivenza e, nei pazienti in trattamento chemioterapico, anche ad un aumentato rischio di tossicità ematologica.

- Altro parametro da valutare, correlato alla capacità funzionale e al tono muscolare di un soggetto è la forza di prensione della mano (*hand-grip strength*), poiché la funzionalità muscolare riflette le modificazioni del bilancio calorico-proteico. Oppure è possibile

valutare misure delle prestazioni fisiche utilizzando test come velocità dell'andatura, *short physical performance battery*, test a tempo (TUG) e camminata di 400 m.

• Le *Evidence based practice guidelines for the nutritional management of cancer cachexia*<sup>16</sup> raccomandano infine l'esecuzione di una valutazione soggettiva della qualità della vita e delle competenze funzionali attraverso specifici questionari:

*“La valutazione globale soggettiva (SGA) è un metodo valido per valutare lo stato nutrizionale nei pazienti con cachessia da cancro”* (Livello di evidenza IV).

Questa determina lo stato nutrizionale sulla base di un'anamnesi (cambiamento di peso, cambiamento dell'assunzione con la dieta, presenza di sintomi gastrointestinali persistenti per più di due settimane, capacità funzionale) e valutazione fisica (evidenza di perdita di grasso sottocutaneo, atrofia muscolare, edema o ascite). Le caratteristiche sono combinate soggettivamente in una valutazione complessiva e permettono la classificazione del paziente come ben nutrito (SGA A), moderatamente malnutrito o con sospetto di malnutrizione (SGA B) oppure gravemente malnutrito (SGA C).

*“La valutazione globale soggettiva generata dal paziente (PG-SGA) con punteggio è un metodo valido per valutare lo stato nutrizionale nei pazienti con cachessia da cancro”* (livello di evidenza: III-3).

Si tratta di un adattamento di SGA sviluppato specificamente per l'uso nella popolazione oncologica. Contiene ulteriori domande sulla perdita di peso a breve termine, una gamma più ampia di sintomi di impatto nutrizionale e per ciascun componente del PG-SGA, vengono assegnati punti (0–4) a seconda dell'impatto sullo stato nutrizionale.

Chi inizia bene è metà della battaglia: l'importanza del rilevare la malnutrizione fin dall'inizio della cura del cancro è ormai ben consolidata ed esplicitata dalle più importanti associazioni di dietetica e nutrizione clinica<sup>7</sup>.

Nonostante ciò, un'indagine nazionale condotta dalla Società AIOM e dalla Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo (SINPE), riporta una valutazione nutrizionale o un'implementazione dietetica solo per il 28% dei malati di cancro<sup>11,15,55,137</sup>.

### 3.2 DIAGNOSI DI MALNUTRIZIONE

Nel paziente oncologico è ormai ben scientificamente documentato che l'insorgenza nella MPC comporti un incremento della mortalità, della morbilità, delle complicanze della malattia di base nonché dei tempi e dei costi di degenza. Al pari di una qualsiasi altra malattia, quindi, la MCP

deve essere prevenuta, precocemente diagnosticata, adeguatamente quantificata ed efficacemente trattata.

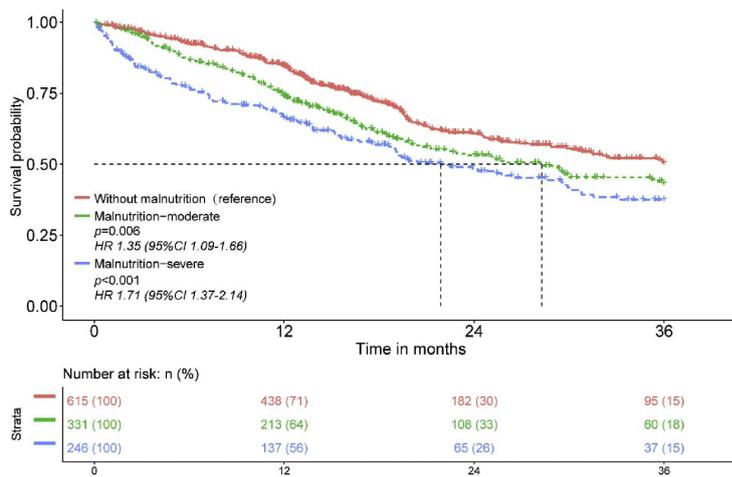
Dal punto di vista clinico, al fine di standardizzare la diagnosi di malnutrizione, la “*Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)*”<sup>30</sup> ha sviluppato i criteri universali per la

Phenotypic Criteria <sup>g</sup>		Etiologic Criteria <sup>g</sup>		
Weight loss (%)	Low body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	Reduced muscle mass <sup>a</sup>	Reduced food intake or assimilation <sup>b,c</sup>	Inflammation <sup>d, e, f</sup>
>5% within past 6 months, or >10% beyond 6 months	<20 if < 70 years, or <22 if >70 years  Asia:  <18.5 if < 70 years, or <20 if >70 years	Reduced by validated body composition measuring techniques <sup>e, f</sup>	≤50% of ER > 1 week, or any reduction for >2 weeks, or any chronic GI condition that adversely impacts food assimilation or absorption <sup>b,c</sup>	Acute disease/injury <sup>d, f</sup> or chronic disease-related <sup>e, f</sup>

diagnosi della malnutrizione negli adulti, basati su un modello a due fasi, ovvero un approccio all'uso combinato di criteri fenotipici (perdita di peso involontaria, basso indice di massa corporea e ridotta massa muscolare) ed eziologici (riduzione dell'assunzione/assimilazione di cibo e carico di malattia/infiemmazione) per la diagnosi di malnutrizione. Per la diagnosi di malnutrizione, GLIM richiede la combinazione di almeno un criterio fenotipico e un criterio eziologico.

Inoltre, sulla base delle metriche fenotipiche, sono state individuate le soglie per stabilire la gravità della malnutrizione: stadio 1 (moderata) e stadio 2 (grave).

Recentemente è stato attribuito ai criteri GLIM la capacità di fornire anche una previsione di prognosi accurata<sup>149</sup>. A dimostrazione che i criteri GLIM possono essere utilizzati nei pazienti oncologici anche per predire l'esito della sopravvivenza, un'analisi di coorte retrospettiva ha dimostrato che la presenza di malnutrizione (valutata utilizzando i criteri GLIM) è associata ad una ridotta sopravvivenza (OS) globale in una coorte di pazienti oncologici di età pari o superiore a 65 anni rispetto ai pazienti con un buon stato di nutrizione.



*Risultati dell'analisi della sopravvivenza globale dei pazienti, stratificati in “senza malnutrizione”, “malnutrizione moderata” e “malnutrizione grave” secondo i criteri GLIM.*

Oltre alla diagnosi strettamente medica, è possibile effettuare su un paziente oncologico affetto da malnutrizione una diagnosi nutrizionale di competenza esclusivamente dietistica<sup>5,6</sup>. Infatti, l'elaborazione della diagnosi nutrizionale rappresenta il secondo step del NCP ed è definito come il “...processo di identificazione e classificazione mirante a descrivere il problema nutrizionale attuale o potenziale che può essere risolto o migliorato attraverso l'intervento del dietista.”

L'obiettivo della diagnosi nutrizionale è quello di identificare nel paziente e descrivere, utilizzando una terminologia standardizzata, uno specifico problema nutrizionale che può essere risolto o migliorato attraverso l'intervento nutrizionale dietistico. Sono necessari, pertanto, i dati raccolti durante la valutazione nutrizionale per redigere le diagnosi nutrizionali. Ogni diagnosi nutrizionale deve essere formulata lo schema della PES, che include la definizione del Problema identificato (l'alterazione dello stato nutrizionale), la possibile Eziologia, ovvero i fattori che contribuiscono all'esistenza e al mantenimento del problema, e i comuni Segni e sintomi, i dati oggettivi e soggettivi identificati che evidenziano e provano l'esistenza del problema e che saranno successivamente monitorati nel follow-up al fine di valutare l'efficacia dell'intervento applicato.

Dunque, un esempio<sup>50</sup> di diagnosi nutrizionale che il dietista può documentare in un paziente oncologico malnutrito è il seguente: “grave malnutrizione cronica (problema) correlata a sintomi di impatto nutrizionale, quali costipazione, sazietà precoce e affaticamento (eziologia) come evidenziato dal soddisfare il 65% del fabbisogno proteico stimato (da diario alimentare), perdita di peso del 10% in ultimi 6 mesi e bassa forza di presa”. Altre comuni diagnosi includono: “assunzione orale inadeguata, inadeguato *intake* energetico proteico, utilizzo ridotto dei nutrienti, funzione gastrointestinale alterata, perdita di peso non intenzionale, sottopeso e deficit di conoscenze alimentari e nutrizionali”.

### 3.3 INTERVENTO NUTRIZIONALE

Le esigenze cliniche dei pazienti con cancro devono essere affrontate non solo dal medico oncologo, ma da un intero team multidisciplinare, composto ad esempio da infermieri, dietologi e dietisti<sup>3,5,6</sup>, psicologi, chirurgo, gastroenterologo, esperto delle cure palliative e fisioterapisti. Questo team dovrebbe progettare un piano di trattamento completo da revisionare regolarmente per eventuali modifiche. A tal proposito, *Fearon et al.*<sup>45</sup> ha presentato il concetto di terapia multimodale per ottimizzare la cura dei pazienti con cancro, secondo il quale i 3 principali effetti collaterali presenti nei pazienti con cancro rappresentano i 3 potenziali bersagli per interventi di (1) supporto nutrizionale, (2) riabilitazione fisica e (3) farmaci antinfiammatori.

Contrariamente a quanto accaduto finora, la malnutrizione non può essere più considerata un effetto collaterale ineluttabile della malattia. Grazie ai progressi terapeutici degli ultimi decenni e alla possibilità di una diagnosi precoce, è, infatti, prevenibile e reversibile.

È in questo contesto che si inserisce l'intervento nutrizionale, il terzo *step* del NCP definito come *"...l'insieme pianificato di attività progettate con l'intento di risolvere il problema identificato dalla diagnosi nutrizionale. Le attività pianificate si pongono l'obiettivo di favorire la modificazione del comportamento alimentare, dei fattori di rischio e di altri aspetti che incidono sullo stato di salute dell'individuo/gruppo."*<sup>100</sup>

Esso deve diventare parte integrante del piano globale di cura del paziente oncologico, personalizzato, dinamico e finalizzato a migliorare o correggere il problema nutrizionale identificato con la diagnosi nutrizionale<sup>50</sup> (ad esempio la perdita di peso, o la malnutrizione).

La corretta identificazione dei candidati al supporto nutrizionale si basa sulla valutazione dello stato nutrizionale e dell'apporto energetico attuali e previsti. Di conseguenza, il supporto nutrizionale dovrebbe essere fornito ai pazienti malnutriti e a quelli a rischio nutrizionale, in particolare quando l'apporto energetico orale è già insufficiente o si prevede che sia inadeguato (<60% del fabbisogno calorico stimato) per più di 7 giorni<sup>26</sup>.

La valutazione e la diagnosi nutrizionali vengono utilizzate per guidare un'assistenza individualizzata sulla base dei bisogni dei pazienti; infatti, il supporto nutrizionale è un intervento graduale, che dovrebbe essere personalizzato in base alle condizioni nutrizionali, allo stato clinico, al trattamento oncologico pianificato e al risultato atteso. Ad esempio, una diagnosi di "assunzione orale inadeguata correlata alla nausea" richiede un intervento sulla base del trattamento della sua eziologia di nausea per migliorare la diagnosi di assunzione orale inadeguata, tenendo conto degli obiettivi personali del paziente, delle preferenze alimentari e della sua capacità di preparare pasti.

L'intervento nutrizionale si articola in due componenti distinte ma correlate: pianificare l'intervento nutrizionale consiste nel consultare linee guida e standard di pratica professionale di riferimento, determinare i risultati attesi per il paziente, definire il piano e le strategie di intervento nonché le tempistiche necessarie. L'implementazione, invece, è la fase attiva e implica la somministrazione del piano di trattamento nutrizionale.

Le più recenti linee guida raccomandano che:

- Nei pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione *“il supporto nutrizionale deve essere gestito tempestivamente e in modo mirato per ogni paziente, in base alle condizioni nutrizionali, allo stato clinico, ai trattamenti previsti e ai risultati attesi”*<sup>121</sup>.

Infatti la terapia nutrizionale, se applicata in modo tempestivo, può contribuire al mantenimento o al recupero di un normale stato nutrizionale e funzionale del paziente oncologico.

- invece, indipendentemente dalla valutazione del rischio di malnutrizione, l'intervento nutrizionale deve essere messo in atto: in tutti i pazienti con neoplasia testa-collo (HNC), gastrointestinale e polmonare, così come nei pazienti in stadio avanzato o sottoposti a trattamenti più aggressivi (chemioterapia ad alte dosi, radioterapia radicale, chirurgia addominale maggiore o multimodale), poiché particolarmente a rischio di malnutrizione a causa della localizzazione del tumore e dell'area trattata<sup>25</sup>.

Nel lavorare con un paziente oncologico, è importante prestare attenzione ai tempi dell'intervento nutrizionale. Il giusto *timing* è la chiave per migliorare le opportunità terapeutiche, essendo l'approccio precoce il più efficace. Ciò è confermato dallo studio di *Lu et al.*<sup>99</sup> che ha dimostrato l'efficacia di un intervento nutrizionale precoce: pazienti con carcinoma gastroesofageo metastatico che hanno ricevuto una terapia interdisciplinare precoce sono stati associati a una migliore sopravvivenza globale, rispetto al gruppo di controllo (14,8 vs 11,9 mesi).

Il malato oncologico ha bisogno di una strategia di cura continua<sup>16</sup> che preveda le terapie oncologiche parallelamente agli interventi nutrizionali. Le due strategie dovrebbero essere perseguite in maniera speculare e simultanea.

*“Il supporto nutrizionale e le modifiche dietetiche devono mirare al mantenimento o al recupero dello stato nutrizionale, favorendo l'incremento degli introiti proteici e calorici o preservandoli”*<sup>121</sup>.

Identificato il problema nutrizionale del paziente, il primo passo è definire i principali obiettivi da raggiungere attraverso l'intervento nutrizionale. Infatti, secondo le organizzazioni internazionali, è fondamentale<sup>5,6,8,9,21,125</sup>:

1. Prevenire e trattare la malnutrizione è l'obiettivo principale della terapia medico-nutrizionale. Tradizionalmente, il trattamento è sempre stato concentrato sull'aumento del peso come obiettivo dell'intervento nutrizionale. Tuttavia, alcuni studi non sono riusciti a dimostrarne un beneficio, piuttosto, una migliore qualità della vita e un'augmentata sopravvivenza sono emersi in studi che hanno analizzato interventi volti alla stabilizzazione del peso. L'evidenza è tale che l'obiettivo è diventato una vera e propria raccomandazione<sup>16</sup>: *“La stabilizzazione del peso è un obiettivo appropriato dell'intervento nutrizionale per i pazienti con cachessia da cancro”*. (Livello di evidenza III-2)

2. Potenziare la risposta alla terapia antitumorale;

3. Ridurre gli effetti collaterali delle terapie antitumorali;

4. Prevenire o curare carenze nutrizionali;

5. Mitigare le alterazioni metaboliche che influenzano il recupero e la sopravvivenza dei pazienti

6. Preservare la massa magra;

7. Migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Gli obiettivi dell'intervento nutrizionale rappresentano la base per monitorare i progressi e i risultati.

L'intervento nutrizionale si articola in una serie di azioni progressivamente più incisive, basate sulla capacità dell'individuo di nutrirsi, sulle condizioni cliniche e nutrizionali, sul trattamento antineoplastico pianificato e sulla prognosi *quo ad vitam*. La terapia nutrizionale ha un'intensità sequenziale poiché è personalizzata in relazione a stadio e localizzazione della neoplasia, alle esigenze metaboliche-nutrizionali e del paziente, nonché al suo effettivo stato nutrizionale. L'assistenza nutrizionale, pertanto, consta di vari strumenti d'intervento che dovranno essere calibrati sulla singola realtà clinica secondo un appropriato algoritmo decisionale e dovrebbe compensare l'assunzione di energia inadeguata con l'obiettivo di migliorare i risultati clinici.

*“Raccomandiamo un intervento nutrizionale per aumentare l'assunzione orale nei pazienti oncologici che sono in grado di mangiare ma sono malnutriti o a rischio di malnutrizione. Ciò include i consigli dietetici, il trattamento dei sintomi e degli squilibri che compromettono l'assunzione di cibo (sintomi da impatto sulla nutrizione) e l'offerta di integratori alimentari*

orali (ONS)<sup>95</sup>. (Raccomandazione B3-1; forza della raccomandazione forte – Livello di evidenza moderato – consenso)

Nei confronti dei pazienti oncologici possono essere impiegati diversi tipi di supporto nutrizionale:

- il calcolo del suo fabbisogno nutrizionale e, sulla base delle stime ottenute, la prescrizione di uno schema alimentare.

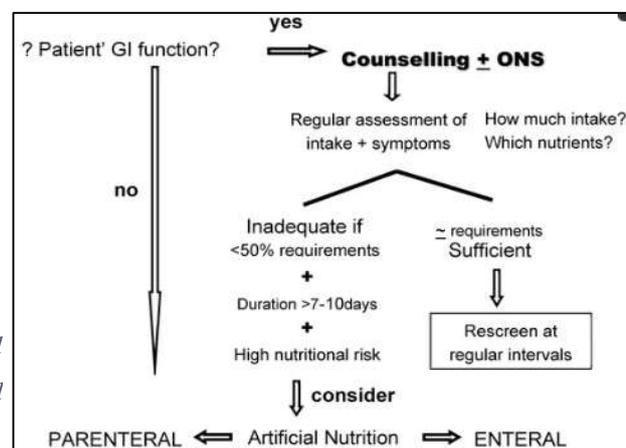
- il *counseling* nutrizionale, un processo di comunicazione professionale che mira a fornire ai pazienti gli accorgimenti nutrizionali da mettere in atto al fine di far fronte alle carenze nutrizionali e alle possibili difficoltà di alimentarsi<sup>16</sup>.

- per integrare l'assunzione volontaria di cibo e per colmare le lacune nutrizionali si può ricorrere all'uso dei Supplementi Nutrizionali Orali (ONS) ad alta densità energetica-proteica, un trattamento in «add on» al *counseling* nutrizionale, qualora questo risulti inefficace nel garantire la copertura dei fabbisogni nutrizionali proteico-calorico stimati tramite i soli alimenti naturali.

- di competenza medica è invece la prescrizione della nutrizione artificiale: se/quando l'approccio combinato fra *counseling* nutrizionale e ONS garantisce meno del 50-60% dei fabbisogni giornalieri stimati, può essere indicata la nutrizione artificiale supplementare o completa per via enterale o parenterale, a seconda del livello di funzionalità del tratto gastrointestinale<sup>108,126</sup>.

L'intervento nutrizionale da fornire al paziente dovrebbe sempre basarsi su piani decisionali (Figura).

*Piano decisionale basato sull'evidenza – “Nutritional approaches in cancer: Relevance of individualized counseling and supplementation” - P. Ravasco*



Le linee guida ESPEN<sup>9</sup> infatti sostengono che:

“Se è stata presa la decisione di nutrire un paziente, si raccomanda EN se la nutrizione orale rimane inadeguata nonostante gli interventi nutrizionali (consulenza, ONS) e PN se EN non è sufficiente o fattibile”. (Raccomandazione B3-3; forza della raccomandazione forte – Livello di evidenza moderato – forte consenso).

La nutrizione artificiale (NA) è “una procedura terapeutica mediante la quale è possibile soddisfare integralmente i fabbisogni nutrizionali di pazienti altrimenti non in grado di alimentarsi sufficientemente per la via naturale”.

Nella pratica clinica, dinanzi ad un paziente cachettico, il tipo di approccio e gli obiettivi dell'intervento nutrizionale varieranno a seconda del grado di severità della cachessia<sup>96</sup>.

- Pre-cachessia: in questa fase è fondamentale applicare un trattamento il prima possibile al fine di prevenire la progressione del quadro cachettico. Pertanto le strategie di intervento più appropriate sono il *counseling*, la fortificazione degli alimenti e l'uso di ONS.
- Cachessia: il trattamento deve essere mirato al recupero ponderale e muscolare e alla riduzione dell'ipermetabolismo associato alla neoplasia. A tal fine si suggerisce l'utilizzo degli ONS.
- Cachessia refrattaria: la terapia deve essere finalizzata ad alleviare le conseguenze dello stato cachettico e a controllare i sintomi concomitanti per miglioramento della qualità della vita del paziente. In questa fase sono indicate le cure palliative, e dal punto di vista nutrizionale, il costo ed i rischi della nutrizione artificiale superano i benefici.

### 3.3.1 FABBISOGNI NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Il trattamento nutrizionale inizia con la stima dei fabbisogni nutrizionali del paziente, al fine di valutare se è possibile una completa o parziale copertura tramite l'alimenti naturali. Sulla base di questa valutazione, infatti, verrà scelto il trattamento più appropriato.

*“Si raccomanda che il dispendio energetico totale (TEE) dei pazienti oncologici, se non misurato individualmente, sia considerato simile a quello dei soggetti sani e generalmente compreso tra 25 e 30 kcal/kg/die<sup>95</sup>”.* (Raccomandazione B2-1; forza della raccomandazione forte - livello di evidenza basso - consenso)

Per mantenere uno stato nutrizionale stabile, il piano dietetico deve soddisfare i bisogni energetici del paziente: è bene evidenziare che nei pazienti con cachessia neoplastica, l'REE (*Energy Expenditure at Rest*) misurato con calorimetria indiretta, tecnica *gold standard*, è spesso incrementato rispetto ai pazienti sani. In un ampio studio del gruppo di *Lundholm*<sup>19</sup>, circa il 50% dei malati di cancro con decremento ponderale presentavano un ipermetabolismo rispetto al gruppo di controllo, al pari di livelli di attività fisica, composizione corporea, età e perdita di peso. Sebbene l'REE sia più elevato in molti pazienti oncologici, paradossalmente il TEE, soprattutto nelle fasi avanzate di malattia, appare invece inferiore rispetto ai valori predetti per i soggetti sani, a causa di una riduzione dell'attività fisica quotidiana.

*” Si raccomanda che l'apporto proteico sia superiore a 1 g/kg/giorno e, se possibile, fino a 1,5 g/kg/giorno ”.* (Raccomandazione B2-2; forza della raccomandazione forte – Livello di evidenza moderato – forte consenso)

Diversi studi suggeriscono che la sintesi proteica muscolare nei pazienti con cancro rimane sensibile all'assunzione di proteine con la dieta, sebbene sia necessaria una quantità leggermente superiore rispetto a individui sani, a causa del maggiore catabolismo.

*“Si consiglia, in pazienti oncologici con perdita di peso e insulino-resistenza, di aumentare il rapporto tra energia derivante dai lipidi ed energia derivante dai carboidrati. Il razionale è aumentare la densità energetica della dieta e ridurre il carico glicemico”.* (Raccomandazione B2-3; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso - consenso)

In pazienti con insulino-resistenza, un'alterazione metabolica causata da cachessia neoplastica, la captazione e l'ossidazione di glucosio da parte delle cellule muscolari sono compromesse, mentre l'uso dei lipidi è normale o addirittura aumentato. Ciò suggerisce il vantaggio di un rapporto più elevato tra lipidi e carboidrati.

### 3.3.2 COUNSELING

Diverse linee guida fino ad oggi includono la consulenza nutrizionale come standard di cura per i pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione ancora in grado di alimentarsi, ma in quantità insufficienti a soddisfare i fabbisogni nutrizionali, a causa della anoressia o delle sequele gastro-intestinali delle terapie.

A tal proposito, le linee guida ESPEN 2017<sup>9</sup> raccomandano di ricorrere al *counseling* nutrizionale e ai supplementi nutrizionali orali (ONS) nel paziente oncologico malnutrito a o rischio malnutrizione:

*“Raccomandiamo un intervento nutrizionale per aumentare l'assunzione orale nei pazienti oncologici che sono in grado di mangiare ma sono malnutriti o a rischio di malnutrizione. Ciò include i consigli dietetici, il trattamento dei sintomi e degli squilibri che compromettono l'assunzione di cibo (sintomi da impatto sulla nutrizione) e l'offerta di integratori alimentari per via orale.”* (Forza della raccomandazione: forte; Livello di evidenza: moderato).

Nella pratica clinica, la nutrizione orale è sempre la priorità poiché rappresenta la via più fisiologica per alimentarsi e contribuisce in modo sostanziale all'autonomia del paziente. Pertanto, il primo tipo di supporto nutrizionale proposto dal dietista ai pazienti oncologici è il *“nutrition counseling”*, al fine di massimizzare l'assunzione di cibo per via naturale e facilitare il controllo ottimale dei sintomi.

Questa strategia è definita dall'NCPM<sup>100</sup> come “*un'attività di supporto caratterizzato da una relazione collaborativa tra Dietista e paziente per garantire il trattamento di una condizione esistente e promuovere lo stato di salute. A tal fine si stabiliscono gli obiettivi terapeutici e le strategie di azione per l'ottimizzazione dell'apporto orale quantitativo-qualitativo, attraverso la definizione di strategie dietetico-comportamentali mirate al miglioramento dello stato nutrizionale e alla risoluzione della sintomatologia presente*”.

Il *counseling* nutrizionale trova applicazione in caso di funzionalità gastroenterica conservata, apporto orale ridotto, ma maggiore del 50-60% dei fabbisogni stimati<sup>114</sup>. L'implementazione della consulenza nutrizionale individualizzata dovrebbe basarsi dunque sull'analisi approfondita di vari parametri nutrizionali e clinici individuati nella valutazione: stato nutrizionale, assunzione attuale dietetica, fattori psicologici e comportamentali e soprattutto deve affrontare le cause comuni di scarso apporto nutrizionale, spesso rappresentate dai sintomi ad impatto nutrizionale. Dovendo compensare l'*intake* energetico inadeguato, lo scopo del *counseling nutrizionale* nel paziente oncologico è quello di mantenere o migliorare l'assunzione di cibo attraverso una dieta arricchita di calorie, proteine e liquidi meglio tollerati e di favorire, tramite suggerimenti pratici, la gestione dei sintomi di impatto nutrizionale legati al trattamento oncologico o alla malattia stessa, responsabili di una ridotta assunzione di cibo o di malassorbimento (es. anoressia, nausea, vomito, diarrea e disfagia)<sup>25</sup>. Recenti revisioni narrative dimostrano con chiarezza che il fornire al paziente oncologico un adeguato e sistematico “supporto tecnico” sulla qualità e quantità di alimenti naturali da consumare, è in grado di influenzare positivamente la prognosi e di migliorare la loro qualità di vita, in tutte le fasi della malattia<sup>96</sup>. (Livello di evidenza 4). Inoltre è stato dimostrato che, soprattutto in combinazione con integratori energetici ad alto contenuto proteico, aumenta l'assunzione dietetica e attenua la perdita di peso<sup>16</sup>.

Quali sono, dunque, le strategie che si possono mettere in atto tramite il *counseling* per poter far fronte alle esigenze del paziente affetto da neoplasia?

1. Regolazione dei pasti (numero, timing e distribuzione)
2. *Food Fortification* (aumento della densità proteico-energetica degli alimenti)
3. Modulazione dell'apporto di specifici nutrienti
4. Modifica di consistenza / gusto / *texture*
5. Sostituzione dietetiche
6. Gestione dei liquidi
7. Gestione di sintomi limitanti l'alimentazione

Tra queste, le strategie di uso più comune permettono la gestione degli effetti collaterali, d'intensità variabile, spesso provocati dal cancro e dal suo trattamento. Molti di questi ostacolano l'assunzione orale di cibo (alterazione del gusto, nausea, disfagia etc.) e, se non gestiti, possono compromettere un adeguato apporto nutrizionale, con lenta e progressiva perdita di peso e peggioramento dello stato nutrizionale. Un importante obiettivo del *counseling* è quindi quello di fornire al paziente specifiche strategie comportamentali<sup>3,16,64,67,72,73,81,111,115</sup> da mettere in atto durante la preparazione e il consumo di cibi, al fine di alleviare l'impatto di questi sintomi sull'alimentazione e promuovendo quindi un'adeguata assunzione di tutti i nutrienti di cui il paziente ha bisogno.

1. Disfagia per cibi solidi o/e liquidi: la difficoltà di deglutizione è un sintomo frequente soprattutto nei tumori alla testa o al collo e richiede la cooperazione tra dietista e logopedista per fornire al paziente consistenze adeguate e tecniche di deglutizione efficaci contro il soffocamento:

- Mangiare pasti piccoli e frequenti;
- Preferire alimenti di consistenza morbida e cremosa (in base ad indicazione logopedistica);
- Preferire alimenti per l'infanzia (omogeneizzati, semolino, crema di riso, biscotto granulare, assunte in quantità sufficienti per una persona adulta);
- Evitare gli alimenti friabili, secchi, croccanti e a doppia consistenza (es: minestrina, minestrone a pezzi);
- Preferire cibi o bevande a temperatura diversa da quella corporea (più fredde o più calde);
- Bere spesso a piccoli sorsi e lontano dai pasti, utile l'uso della cannuccia. I liquidi, data la loro facilità ad essere aspirati, devono essere somministrati adeguatamente addensati o sotto forma di bevanda gelificata in modo da coprire il fabbisogno idrico giornaliero;
- Masticare lentamente tenendo una corretta postura;
- Assicurarsi che le proteine siano adeguate nelle diete modificate per la consistenza, ad esempio carne macinata, purea di carne o pesce, uova strapazzate o in camicia, purè di legumi.

2. La sensazione di sazietà precoce è particolarmente probabile se il paziente ha subito un intervento chirurgico all'addome. Suggerimenti per affrontare questo sintomo potrebbero essere:

- Fare piccoli pasti durante il giorno, tenendo a portata di mano spuntini da consumare tra i pasti;
- Rafforzare i pasti con cibi nutrienti;
- Evitare i cibi che fermentano facilmente (per la produzione di gas);
- Bere bevande tra un pasto e l'altro;
- Masticare a lungo ogni boccone prima di deglutire;
- Durante e dopo il pasto mantenere una corretta postura;
- L'attività fisica moderata può aumentare l'appetito.

3. La *fatigue* è una sensazione che si manifesta con mancanza o perdita della forza muscolare, facile affaticabilità e scarsa reazione agli stimoli che non deriva da sforzi fisici e spesso non migliora né col riposo né col sonno. Una corretta idratazione e nutrizione migliorano la sensazione di *fatigue*:

- Chiedere ad amici e parenti di aiutare a fare la spesa e a cucinare;
- Se si è in grado di prevedere con anticipo le volte in cui si potrà accusare stanchezza, per esempio dopo una sessione di radioterapia, allora organizzarsi per tempo;
- Si prestano ad un pronto consumo cibi in scatola, surgelati, prodotti precotti e da asporto;
- Preferire i carboidrati complessi che rilasciano energia lentamente (pane, pasta, riso e cereali);
- Panini e tramezzini si preparano in un attimo: farcirli con ingredienti proteici come uova, formaggio, pesce o carne;
- Semplificare al massimo i processi di cottura utilizzando forno a microonde e pentole per la cottura lenta in modo da preparare il pasto quando ci si sente in forze e lasciarlo cuocere per mangiarlo più tardi nel corso della giornata;
- Se si possiede un congelatore, si potrà cucinare nei giorni in cui ci si sente nel pieno delle forze e surgelare i piatti per i momenti in cui ci si sentirà più stanchi.
- La disidratazione, spesso causa di *fatigue*, può derivare da sintomi quali alterazione del gusto, nausea, diarrea profusa, o difficoltà alla deglutizione dei liquidi. Pertanto lo stato di idratazione del paziente oncologico è un aspetto che non deve essere sottovalutato.

4. Per contrastare la stipsi, spesso derivante da alcune terapie, si suggerisce di:

- Limitare alimenti che favoriscono lo sviluppo di gas, come brassicacee, legumi, cipolle;
- Incrementare l'introito di liquidi (preferibilmente lontano dai pasti);

- Incrementare l'apporto di fibre con una dieta ricca di cereali integrali, frutta e verdure fresche e legumi, frutta secca e semi oleosi;
- Utile l'assunzione di *yogurt* e pre/probiotici, eventualmente utilizzare (se non vi sono ostruzioni intestinali) prodotti dietetici specifici, a base di *psyllium*;
- Compatibilmente con le condizioni cliniche incrementare l'attività fisica (passeggiate).

5. Finché persiste diarrea, è opportuno:

- Mangiare cibi e bevande a temperatura ambiente;
- Frazionare l'alimentazione in 5-6 piccoli pasti: consumare pasti piccoli e frequenti a base di cibi come latticini stagionati, pesce, pollo, uova (ben cotte), pane bianco, pasta o riso;
- Evitare i cibi molto saporiti o grassi, ricchi di zuccheri e piccanti;
- Bere molto per reintegrare i liquidi persi;
- Le banane e la polpa grattugiata di mela hanno proprietà astringenti;
- Incrementare il consumo di alimenti ricchi di sodio e potassio (succo di mela, banane, patate bollite, prosciutto crudo, parmigiano ecc.);
- Sospendere l'assunzione di latte e derivati (a meno che non siano a basso contenuto di lattosio o privi di lattosio), caffè, alcol, bevande gassate e zuccherate, prodotti senza zucchero dolcificati con xilitolo o sorbitolo;
- Ridurre il consumo di frutta, verdura, legumi e alimenti integrali limitando così l'apporto di fibre;
- Assumere fermenti lattici.

6. La xerostomia o secchezza delle fauci è maggiormente frequente in seguito a trattamenti di chemio e radio terapia del distretto cervico-facciale. La presenza di iposalivazione può rendere difficile e faticosa la masticazione e la deglutizione e può alterare il sapore del cibo. Utili le seguenti indicazioni:

- Per aiutare a produrre più saliva assumere caramelle;
- Mantenere i cibi morbidi e umidi con quantità abbondanti di salse, sughi e brodi;
- Evitare cibi irritanti, ad esempio cibi piccanti, acidi, salati, duri, cibi asciutti che rendono la masticazione faticosa;
- Evitare cibi salati e alcol, dolci e cioccolato;
- Bere spesso e a piccoli sorsi bevande fresche o a temperatura ambiente;

- Preferire cibi di consistenza morbida che non richiedono una lunga masticazione (es: pesce, purè, yogurt, verdura e frutta cotta o matura);
- Non fumare.

7. Nausea e vomito sono effetti collaterali molto comuni del trattamento dei tumori antineoplastici e possono essere causati indirettamente da altri fattori, come gli odori di cibo o gas nello stomaco. Consigli possono essere:

- Consumare cibi facilmente digeribili specie in prossimità dei trattamenti;
- Fare pasti piccoli e frequenti (5-6 in sostituzione dei 3 pasti principali);
- Assumere cibi secchi e asciutti (pane tostato, grissini, fette biscottate, cracker salati);
- Evitare di introdurre in contemporanea liquidi e solidi per non peggiorare la sintomatologia;
- In caso di vomito, reidratarsi adeguatamente;
- Non coricarsi subito dopo i pasti;
- Mangiare cibi a temperatura ambiente o più freschi, poiché i cibi caldi possono aggravare la nausea a causa dei forti odori;
- Per la nausea da chemio-radioterapia, mangiare cibi insipidi e morbidi nei giorni di trattamento ed evitare di mangiare per un'ora o due prima del trattamento;
- Mangiare cibi che facilmente tollerati dallo stomaco: pane tostato bianco, yogurt bianco e brodo;
- Non digiunare: per molte persone, avere lo stomaco vuoto peggiora la nausea;
- Indossare abiti larghi e comodi;
- Se cucinare dà la nausea, mangiare cibi freddi o surgelati che devono solo essere scaldati o, in alternativa, chiedere a qualcuno di preparare i pasti;
- Non mangiare o bere fino a quando il vomito non cessa;
- Bere piccole quantità di liquidi dopo che il vomito si è fermato, provando poi cibi e bevande liquidi o morbidi tornando gradualmente alla dieta regolare.

8. Per l'infiammazione del cavo orale (mucosite) si suggerisce di:

- Preferire i cibi a consistenza morbida o cremosa (budini, purè, mousse);
- Evitare cibi salati e speziati perché potrebbero provocare bruciore, e i cibi duri e perché potrebbero irritare maggiormente;
- Ammorbidire i cibi e rendere più scivoloso il boccone con salse e sughi non piccanti e non salati;
- Consumare cibi a temperatura ambiente o tiepidi evitando quelli molto caldi o freddi.

9. Uno dei disturbi maggiormente riferiti è l'alterazione del gusto o disgeusia: il piacere del cibo viene meno, diminuisce l'interesse al cibo e in alcuni casi si sviluppa una vera e propria avversione nei confronti degli alimenti. È indotta in parte dalle sostanze rilasciate dallo stesso tumore e in parte è collegata all'effetto della terapia sulle cellule dell'apparato digerente e su quelle coinvolte nella percezione dei sapori. È presente nell' 80% dei casi e si può esprimere con queste modalità:

- avversione per alcuni cibi (per esempio la sarcofobia, ovvero l'avversione alla carne) o sensazione di cattivo sapore in bocca (per esempio, percezione di gusti metallici);
- cambiamenti nella percezione sensoriale (caldo e freddo percepiti in modo differente, perdita del gusto, come se tutto assumesse il sapore del cartone);
- modificazione delle preferenze dei cibi e dei sapori percepiti (es. acido, amaro, salato) che alterano ulteriormente il senso del gusto.

Alcuni semplici accorgimenti per rendere i cibi più gradevoli possono essere:

- Preferire i cibi che piacciono ed eliminare momentaneamente dalla dieta quelli che non sono graditi;
- Di tanto in tanto, assaggiare i cibi che prima non piacevano, perché i gusti potrebbero cambiare;
- Se il gusto della carne rossa è meno invitante, trovare alternative, come pesce, legumi (soia), uova o latticini;
- Aggiungere piccole quantità di zucchero ad alcuni alimenti, che possono diminuire il sapore sgradevole salato o amaro;
- Servire i cibi freddi o a temperatura ambiente, che possono migliorarne il sapore;
- Se il sapore è debole ma non sgradevole, masticare il cibo più a lungo per consentire un maggiore contatto con i recettori del gusto;
- Se gli odori sono un problema, tenere gli alimenti coperti, bere con una cannuccia, usare una ventola da cucina quando si cucina, aerare i locali;
- Usare gocce di limone (se tollerato), gomme o mentine senza zucchero quando si sente un sapore metallico o amaro in bocca;
- Contro il sapore metallico usare posate di plastica o legno e non bere direttamente da contenitori di metallo, evitare i cibi in scatola e gli utensili di metallo;
- Se tollerati, insaporire le pietanze con erbe, spezie, sedano, cipolla, zenzero o aglio, senape, aceto, succo di limone e salse;
- Bere molto perché la secchezza delle fauci può alterare il gusto degli alimenti.

10. Infine, i consigli pratici che il dietista può dare al paziente per affrontare l'inappetenza e incoraggiare l'assunzione di cibo sono:

- Suddividere i pasti in 5-6 spuntini nell'arco della giornata, a distanza di 2 o 3 ore l'uno dall'altro. Il pensiero comune è che mangiare fuori pasto possa ridurre l'appetito per i pasti principali. In realtà la quantità di energia e nutrienti risulta maggiore da pasti piccoli e frequenti piuttosto che da soli due o tre pasti più abbondanti;
- È utile iniziare i pasti principali dai secondi piatti, fonti di proteine (legumi, pesce, uova, formaggi, carne, affettati);
- Se possibile, aumentare l'apporto di cibo nei momenti di maggior benessere;
- Disporre di spuntini proteici e ad alto contenuto calorico quali yogurt greco, cubetti di formaggio, latte e derivati, budini o gelati, frutta secca;
- Preparare e conservare piccole porzioni dei cibi preferiti;
- Bere poco durante i pasti;
- Seguire i suggerimenti per una corretta fortificazione del pasto.

Il supporto nutrizionale può, talvolta, richiedere suggerimenti per fortificare i cibi consumati durante la giornata. La fortificazione proteica ed energetica può essere ottenuta utilizzando alimenti o aggiungendo ingredienti naturali ad alto contenuto proteico ed energetico (in forma solida o liquida, sottoforma di cristalli, farine, polveri, sciroppi, melassa etc.), oppure fornendo almeno due o tre snack iperproteici e ipercalorici (dolci o salati) al giorno. Nella stesura dei programmi alimentari ad alta densità energetica e proteica, dovranno essere pertanto tenuti in considerazione sia gli aspetti qualitativi che quelli quantitativi: appetibilità, facilità di assunzione (in modo da aumentarne l'accettabilità e incoraggiarne il consumo), riduzione volumetrica delle porzioni, completezza in macro e micronutrienti.

Una strategia utile per fortificazione energetica e proteica delle preparazioni alimentari è l'aggiunta di:

- latte in polvere all'acqua, al brodo e allo stesso latte oppure utilizzato nella preparazione di zuppe, salse, puree di patate o di verdure, ma anche di dolci al cucchiaino, creme, frullati con frutta e/o con biscotti;
- formaggio grattugiato ai primi piatti, al purè di patate, alle uova strapazzate, alle frittate, alle polpette o al polpettone di carne;
- uova, tuorlo o albume (freschi o in polvere) nelle preparazioni in cui ciò sia possibile;
- panna (liquida o spray);
- formaggi spalmabili/cremosi (es.: mascarpone);

- burro o margarina alle verdure, alle preparazioni a base di patate o di uova, carne, tonno, legumi;
- maionese o altre salse (es.: al formaggio, tonnata...) per accompagnare secondi piatti e verdure;
- confetture o marmellate, miele o sciroppo di zucchero.

### 3.3.3 I SUPPLEMENTI NUTRIZIONALI ORALI: QUANDO LA NUTRIZIONE DIVENTA TERAPIA

Quando le misure dietetiche sono insufficienti a soddisfare i fabbisogni nutrizionali del paziente, l'alimentazione naturale dovrebbe essere integrata con prodotti ad alta densità energetica denominati "Supplementi Nutrizionali Orali" (*Oral Nutritional Supplements*, ONS) per la loro comprovata efficacia nell'aumentare l'assunzione di proteine e calorie e nel colmare le lacune nutrizionali. Infatti gli ONS consentono di ridurre il gap tra i fabbisogni nutrizionali e l'assunzione alimentare insufficiente<sup>78</sup>. Gli ONS sono infatti indicati anche nelle condizioni di malnutrizione legata a malattia oncologica quando, nonostante il *counseling* nutrizionale sia mirato all'incremento dell'*intake*, gli apporti rimangono insufficienti, ma comunque  $\geq 60\%$  del fabbisogno calorico.

*"I prodotti denominati supplementi nutrizionali orali (ONS) sono AFMS destinati alla prevenzione o al trattamento della malnutrizione calorico-proteica, presentati in forma liquida, cremosa o in polvere per soggetti ancora in grado di alimentarsi per la via naturale. Gli ONS sono attualmente disponibili in un'ampia gamma di varianti nutrizionali a formulazione standard o specifica per patologia"*<sup>106</sup>.

È disponibile un'ampia varietà di ONS,

- ONS nutrizionalmente completi: contengono macro e micronutrienti;
- Modulari o nutrizionalmente incompleti, ovvero costituiti da singoli nutrienti (es: maltodestrine);
- Specifici per patologia con formulazione di nutrienti adattati a pazienti con dei fabbisogni nutrizionali specifici legati a una patologia

In commercio gli ONS sono disponibili in un'ampia varietà di sapori e consistenze: dalla forma totalmente liquida a quella in polvere da ricostruire come bevanda o da aggiungere ai cibi o in crema per aiutare i pazienti con disturbi della deglutizione. Dietisti e nutrizionisti determinano la posologia e la durata della supplementazione in base alle esigenze nutrizionali del paziente e alla specifica condizione clinica.

Idealmente, gli integratori alimentari orali completano la dieta, non la sostituiscono: è bene che i pazienti siano informati che l'integratore è inteso come fonte aggiuntiva di nutrienti e non un sostituto del pasto.

L'interruzione dell'assunzione di ONS deve essere eseguita non appena vengono raggiunti gli obiettivi del trattamento e/o quando viene ripristinata un adeguato *intake* tramite cibo naturale.

Esempi di ONS usati nei pazienti con malattia oncologica:

INFORMAZIONI NUTRIZIONALI	Gusto vaniglia		
		100 ml	125 ml
<b>Energia</b>	Kcal	204	255
	KJ	856	1070
<b>Proteine</b>	g	9,2	11,5
Sieroproteine	g	0,9	1,1
Caseine	g	8,3	10,4
<b>Lipidi</b>	g	8,7	11
Acidi grassi saturi	g	1,4	1,7
Acidi grassi monoinsaturi	g	3,7	4,6
Acidi grassi polinsaturi	g	2,4	3,0
Omega-3	mg	1400	1750
DHA	mg	330	412
EPA	mg	540	675
Rapporto w6/w3		3,8	
MCT	mg	0	0
<b>Carboidrati</b>	g	21	26
Maltodestrine	g	14,7	18,4
Zuccheri	g	5,6	7,0
Lattosio	g	<0,70	<0,87
<b>Fibre</b>	g	2,6	3,2
FOS	g	0,98	1,23
GOS	g	1,62	2,03
Acqua	ml	70	87,5
Sale	g	0,19	0,24
Osmolarità	mOsm/l	630	

1) alimento a fini medici speciali, nutrizionalmente completo, da utilizzare sotto controllo medico per la gestione dietetica dei pazienti con malnutrizione o a rischio di malnutrizione, con deplezione muscolare, neoplasie e aumento del fabbisogno energetico e proteico.

Caratteristiche principali: Ipercalorico: 2.04 kcal/ml (255 kcal/125 ml), Iperproteico: 9,2 g di proteine/100 ml (11,5 g di proteine/125ml), 100% fibre solubili (FOS e GOS) e Fonte di EPA (0,63g/125ml).

2) Crema iperproteica e ipercalorica (2 Kcal/ml) concentrata pronta all'uso raccomandata per il trattamento dietetico orale di pazienti denutriti o con patologie che potrebbero compromettere lo stato nutrizionale.

VALORI NUTRIZIONALI PRINCIPALI: Un vasetto da 125g apporta 250Kcal e 14g di proteine.

	Tutti gli Aromi	
	Per 100g	Per 125g
<b>Energia KJ/ Kcal</b>	<b>849/203</b>	<b>1062/253</b>
<b>Grassi (g)</b>	<b>9,7</b>	<b>12,1</b>
<b>% AET</b>	<b>43%</b>	<b>43%</b>
Di cui acidi grassi saturi (g)	0,7	0,9
<b>Carboidrati (g)</b>	<b>18,0</b>	<b>22,5</b>
<b>% AET</b>	<b>36%</b>	<b>36%</b>
Di cui zuccheri	10,8	13,5
<b>Fibre alimentari (g)</b>	<b>&lt;0,5</b>	<b>&lt;0,5</b>
<b>Proteine (g)</b>	<b>10,8</b>	<b>13,5</b>
<b>% AET</b>	<b>21%</b>	<b>21%</b>
<b>Sale (g)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Calcio (mg)	229	286
Fosforo (mg)	177	221

Gli ONS si sono dimostrati clinicamente efficaci nella gestione della malnutrizione, ma per massimizzare l'efficacia clinica è importante ottenere una buona *compliance* (cioè che i pazienti consumino un'alta percentuale di quanto prescritto), spesso ridotta per fattori legati al paziente o per caratteristiche proprie del supplemento, quali sapore, tipologia e presentazione.

In particolare, una revisione<sup>49</sup> dettagliata ha rilevato che la *compliance* complessiva ai supplementi nutrizionali orali è risultata buona (78%) in un'ampia varietà di pazienti in ambito ospedaliero e comunitario, specialmente con gli ONS a maggiore densità di energia (energia  $\geq 2$  kcal/ml), con conseguente miglioramento dell'assunzione totale di energia dei pazienti, e con possibilità di variare gusti e consistenze, negativamente associata all'età e non correlata alla quantità o alla durata della prescrizione di ONS.

### 3.3.4 SUPPORTO NUTRIZIONALE PER SPECIFICHE CATEGORIE DI TRATTAMENTO ANTINEOPLASTICO

Nel paziente oncologico la malnutrizione ha un impatto estremamente negativo sulla risposta e tolleranza ai trattamenti antineoplastici<sup>115</sup> e sulla qualità di vita, rappresentando un vero e proprio fattore di rischio indipendente per svariate complicanze, limitando l'efficacia ed il completamento delle terapie. Pertanto l'intervento nutrizionale deve essere di tipo preventivo, attivato sin dall'inizio della terapia oncologica, specificamente nelle chemio- e/o radioterapie ad elevata tossicità, nelle neoplasie delle vie digestive (neoplasie capo-collo, esofago, stomaco, pancreas) e in presenza di effetti collaterali dei trattamenti antitumorali (chemioterapia, radioterapia, immunoterapia)<sup>108,125</sup>.

In questa situazione, il supporto nutrizionale mira a prevenire o minimizzare la compromissione dello stato di nutrizione e a mantenere il miglior stato di nutrizione possibile durante il ciclo di trattamento, favorendone il corretto e completo espletamento. Questo obiettivo può essere raggiunto prevenendo il dimagrimento e ripristinando un normale stato nutrizionale qualora si sia comparsa la malnutrizione<sup>25</sup>.

A tal proposito si esprime l'ESPEN<sup>95</sup>:

*“Raccomandiamo che durante la radioterapia, con particolare attenzione alla radioterapia della testa e del collo, del torace e del tratto gastrointestinale, sia assicurato un adeguato apporto nutrizionale principalmente mediante la consulenza nutrizionale individualizzata e/o con l'uso di ONS, al fine di evitare il deterioramento nutrizionale, mantenere l'assunzione ed evitare interruzioni della radioterapia”* (Raccomandazione C2-1; forza della raccomandazione forte – Livello di evidenza moderato – forte consenso).

Nei casi più gravi:

*“Si raccomanda nutrizione enterale utilizzando sondini nasogastrici o percutanei (ad es. gastrostomie percutanee endoscopiche (PEG)) in mucosite grave indotta da radiazioni o tumori ostruttivi della testa-collo o del torace”.* (Raccomandazione C2-2; forza della raccomandazione

forte – Livello di evidenza basso – forte consenso) e “...raccomandiamo la PN... ma solo se non è possibile un'adeguata nutrizione orale/enterale, ad esempio in caso di grave enterite da radiazioni o grave malassorbimento” (Raccomandazione C2-6; forza della raccomandazione forte – Livello di evidenza moderato – consenso),

In aggiunta, l'assistenza nutrizionale è una chiave di volta per i risultati clinici nella chirurgia oncologica poiché la presenza di malnutrizione può facilitare la comparsa di complicanze post intervento e allungare la durata del ricovero del paziente oncologico.

“Per tutti i pazienti oncologici sottoposti a chirurgia curativa o palliativa, raccomandiamo la gestione all'interno di un programma ERAS (Enhanced Recovery After Surgery); all'interno di questo programma, ogni paziente dovrebbe essere sottoposto a screening per la malnutrizione e, se ritenuto a rischio, dovrebbe ricevere un supporto nutrizionale aggiuntivo”<sup>95</sup> (Raccomandazione C1-1; forza della raccomandazione forte – Livello di evidenza alto – consenso).

Il risultato dell'intervento chirurgico, infatti, è legato non solo alla tecnica della procedura chirurgica, ma anche alla gestione nutrizionale peri-operatoria: la mancanza di screening nutrizionale pre-operatorio e il digiuno post-operatorio non necessario aumentano il rischio di malnutrizione, di complicanze per forte stress metabolico e del catabolismo che ne deriva, riducendo al minimo il recupero postoperatorio. Per contrastare queste conseguenze, è stato elaborato il “percorso perioperatorio di recupero dopo l'intervento chirurgico” ERAS, raccomandato per tutti i pazienti oncologici sottoposti a chirurgia curativa o palliativa: si tratta di un programma perioperatorio personalizzato, che prevede fasi pianificate, compresa l'assistenza nutrizionale<sup>25,125</sup>:

- Lo *screening* nutrizionale preoperatorio deve essere sempre eseguito prima della procedura chirurgica,
- Il supporto nutrizionale perioperatorio (*counseling* nutrizionale, ONS e nutrizione artificiale) deve essere avviato, se il paziente è malnutrito o a rischio, prima dell'intervento chirurgico e deve accompagnare il paziente durante tutta la degenza e, se necessario, dopo la dimissione. Se si prevede che il paziente non sarà in grado di mangiare per più di sette giorni dopo l'intervento chirurgico, si raccomanda di iniziare la terapia nutrizionale anche in pazienti ben nutriti. Dopo l'intervento chirurgico, l'alimentazione orale dovrebbe essere preferita all'alimentazione artificiale perché è più fisiologica.

- Il digiuno preoperatorio dovrebbe essere sempre evitato. È preferibile che i pazienti senza rischio specifico possano bere liquidi chiari fino a 2 ore prima e mangiare cibi solidi fino a 6 ore prima dell'intervento.
- Il carico di carboidrati pre-operatorio consente ai pazienti di prepararsi allo stress chirurgico avendo le massime riserve di glicogeno e uno stato metabolico anabolico (mentre il digiuno esaurirebbe le riserve di glicogeno prima che si verifichi lo stress chirurgico); riduce inoltre la resistenza all'insulina e quindi ne preserva l'effetto anabolico.
- Ripresa della dieta orale già dalla prima giornata postoperatoria, adeguandola al tipo di intervento chirurgico e alla tolleranza individuale.

Il ruolo del supporto nutrizionale nelle cure palliative per i malati di cancro rimane un argomento controverso. Nei pazienti che non sono più in fase terapeutica, l'obiettivo principale dell'intervento nutrizionale è quello di influenzare la qualità della vita e di ridurre al minimo l'impatto della malnutrizione sulla sopravvivenza del soggetto; l'intervento nutrizionale è quindi appropriato ad un livello di cure palliative. Tuttavia, nei pazienti oncologici in stadio avanzato, preservare lo stato nutrizionale può essere un obiettivo importante anche durante le cure palliative, perché anche quando la malattia non può più essere curata, la malnutrizione può compromettere il *performance status*, la QoL, la tolleranza alle cure palliative e la sopravvivenza.

Anche in questa fase, per la gestione nutrizionale, si esprimono le Linee Guida ESPEN<sup>9</sup>:

*“Raccomandiamo di offrire e attuare interventi nutrizionali nei pazienti con cancro avanzato solo dopo aver considerato insieme al paziente la prognosi della malattia maligna e sia il beneficio atteso sulla qualità della vita e la potenziale sopravvivenza, sia l'onere associato all'assistenza nutrizionale”* (Raccomandazione C6-2; forza della raccomandazione forte – Livello di evidenza basso – consenso).

### 3.3.5 PROVE DI EFFICACIA IN LETTERATURA

Il supporto nutrizionale gioca un ruolo importante nei malati di cancro malnutriti e a rischio, e l'evidenza in letteratura lo dimostra. *Ravasco et al.*<sup>127</sup> ha riportato che il supporto nutrizionale è un importante metodo in grado di mantenere un effetto significativo sugli esiti dei pazienti oncologici malnutriti rispetto alla dieta *ad libitum*.

La maggior parte degli studi analizzati mostra che un'alimentazione appropriata applicata a pazienti malnutriti o a rischio di cancro:

- può aiutare a migliorare il peso corporeo e l'apporto energetico: gli studi dimostrano che il *Counseling* nutrizionale favorisca un aumento dell'assunzione nutrizionale<sup>28</sup>;

- può ridurre la durata della degenza ospedaliera;
- può migliorare il livello di attività fisica;
- può diminuire la tossicità e gli effetti collaterali ad impatto nutrizionale dei trattamenti antineoplastici: *Ravasco et al.*<sup>127</sup> ha dimostrato che la terapia nutrizionale riduce l'incidenza e la gravità dei sintomi associati alle terapie antineoplastiche;
- può prolungare la sopravvivenza: uno studio<sup>120</sup> su pazienti con cancro gastrico ha mostrato che i pazienti con uno *screening* del rischio nutrizionale positivo (NRS > 3) che sono passati a un buono stato nutrizionale (NRS < 3) dopo il supporto nutrizionale, vivevano più a lungo. La sopravvivenza mediana è stata rispettivamente di 14,3 e 9,6 mesi per i pazienti con e senza miglioramento del punteggio.
- può migliorare la QoL: *Nourissat et al.*<sup>113</sup> ha riscontrato una correlazione significativa tra malnutrizione, perdita di peso e ridotta qualità di vita, osservando che “*per migliorare la qualità della vita [...] l'intervento nutrizionale dovrebbe essere attuato non appena viene diagnosticato il cancro*»

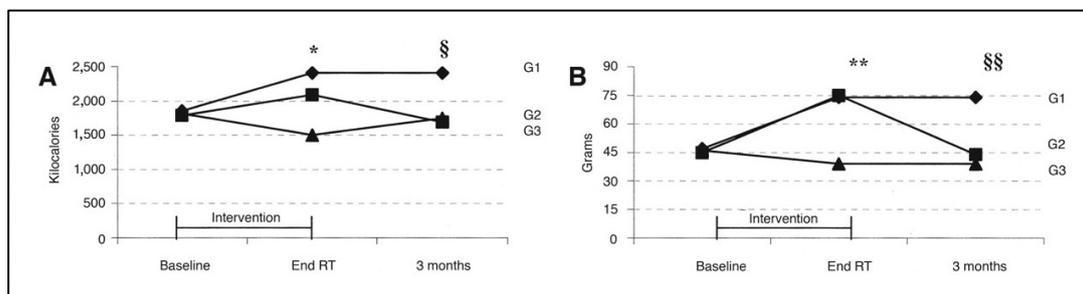
Degno di nota è un recente studio multicentrico<sup>14</sup> condotto su 506 pazienti oncologici ospedalizzati a rischio nutrizionale, che ha dimostrato che il supporto nutrizionale individualizzato combinato (*counseling* nutrizionale e supplementazione nutrizionale orale) durante la degenza è altamente benefica per i pazienti affetti da cancro poiché riduce la mortalità (>5%), migliora gli esiti clinici, la capacità funzionale e la qualità della vita rispetto ai pazienti che ricevevano vitto ospedaliero standard.

È noto che il rischio di deterioramento nutrizionale aumenta durante la radioterapia, in particolare nei tumori del tratto gastrointestinale, Pertanto, al fine di verificare l'ipotesi di un nesso causale tra intervento nutrizionale e risultati funzionali e clinici, è stato condotto uno studio<sup>124</sup> prospettico, randomizzato e controllato per definire quale intervento tra *counseling* e uso di ONS in pazienti con cancro del colon-retto sottoposti la RT influisse maggiormente sull'assunzione orale e sugli esiti predefiniti (stato nutrizionale, morbilità indotta da RT e QoL) durante il trattamento e 3 mesi dopo.

Il campione dopo la randomizzazione è stato distribuito in 3 gruppi: il gruppo 1 ha ricevuto una consulenza dietetica individualizzata (prescrizione di una dieta adeguata alle esigenze individuali); al gruppo 2 è stato chiesto di consumare 2 brick/die di ONS ad alto densità energetica e proteica in aggiunta alla loro dieta abituale; nel gruppo 3, il gruppo di controllo, i pazienti sono stati istruiti a mantenere l'assunzione *ad libitum*.

- Durante le fasi di intervento e di follow-up, il deterioramento nutrizionale è stato osservato solo nel 18% dei pazienti in G1, nel 50% dei pazienti in G2 e in più del 90% dei pazienti di G3.
- Alla fine di RT, G1 ha mostrato il più alto apporto energetico medio sostenuto anche nel il follow-up; un aumento minore si è verificato in G2 alla fine di RT ma è stato poi perso al follow-up; in G3 l'assunzione di energia è rimasta sempre al di sotto del valore basale.
- Durante la fase di intervento nutrizionale, sia il *counseling* dietetico che gli integratori si sono dimostrati efficaci nel ripristinare l'apporto proteico; questo aumento è stato mantenuto solo in G1 a 3 mesi.
- Secondo PG-SGA e l'indice di BMI, il deterioramento nutrizionale è stato significativamente più grave e incidente in G3 rispetto a G1 e G2
- Morbilità: Mentre all'inizio della RT la prevalenza di anoressia, nausea o vomito e diarrea non differiva tra i gruppi, sia alla fine della terapia che a 3 mesi, la tossicità indotta dalla RT era presente in oltre il 90% dei pazienti nei tre gruppi, ma con gravità dei sintomi maggiori in G3 e più basse in G1.
- Al completamento della radioterapia e a 3 mesi, in G1 tutti i punteggi QoL (stato funzionale, benessere psicosociale e percezioni relative alla salute e al trattamento da parte del paziente) sono migliorati proporzionalmente agli *intake* e allo stato nutrizionale, in G2 solo alcuni punteggi sono migliorati, mentre nei pazienti G3, tutte le scale dei sintomi sono peggiorate.

In conclusione, entrambi gli interventi (*counseling* e uso di ONS) durante la radioterapia hanno influenzato positivamente gli esiti, ma 3 mesi dopo la RT il *counseling* rappresentava l'unico metodo per superare il prevedibile deterioramento successivo a RT, rappresentando quindi l'intervento nutrizionale più efficace e sostenuto nel tempo.



Modelli di assunzione di energia e proteine durante l'intervento e follow-up per i tre gruppi di studio: energia: \*G1 > G2 > G3 e §G1 > G2 ≈ G3; proteine: \*\*G1 ≈ G2 > G3 e §§G1 > G2 ≈ G3

### 3.4 MONITORAGGIO NUTRIZIONALE E CASO CLINICO

Poiché il *continuum* di cura del paziente oncologico è un processo dinamico, anche le indicazioni per il supporto nutrizionale possono seguire la stessa traiettoria, variando a seconda che il paziente sia in terapia antitumorale attiva, in remissione o in fase palliativa e in base agli esiti nutrizionali ottenuti (cambiamenti nell'assunzione con la dieta, sintomi, biochimica, misure antropometriche o stato nutrizionale)<sup>26</sup>.

Ciò significa che un monitoraggio nutrizionale regolare è obbligatorio: il quarto e ultimo step del NCP<sup>100</sup> consiste infatti nella *“valutazione nutrizionale dell'individuo secondo il piano di follow up prestabilito in relazione alla diagnosi, al piano d'intervento e ai risultati attesi. Tale valutazione richiede il confronto sistematico dei dati attuali con lo stato precedente, gli obiettivi dell'intervento e gli standard di riferimento.”*

In questa fase possono essere necessarie delle rivalutazioni affinché la prescrizione nutrizionale possa essere modificata se non soddisfa adeguatamente le esigenze del paziente o se non si raggiungono i risultati attesi. Generalmente, il follow-up nutrizionale (in genere settimanale, bisettimanale o trisettimanale) è previsto per l'intero periodo di trattamento chemio e/o radioterapico e per il mese successivo alla fine dei cicli di trattamento, ma il numero e la frequenza degli incontri dipendono sempre dalle condizioni cliniche del paziente.

Monitorare e rivalutare gli indicatori nutrizionali rilevati nella valutazione iniziale confrontandoli con il precedente stato del paziente, con gli obiettivi dell'intervento nutrizionale o con gli standard di riferimento. è l'obiettivo principale di questa ultima fase del processo di cura nutrizionale al fine di stabilire se la prescrizione nutrizionale sia appropriata e per determinare se sono stati compiuti progressi verso la risoluzione delle diagnosi nutrizionali. Questo passaggio offre anche l'opportunità di identificare gli ostacoli e i facilitatori per supportare i progressi in modo da sviluppare nuovi obiettivi nutrizionali.

A questo proposito, il ruolo del dietista è di identificare gli indicatori di trattamento nutrizionale che riflettono un cambiamento, considerando la diagnosi nutrizionale con la sua eziologia, i segni e sintomi, il tipo di intervento messo in atto, lo stato di malattia e malnutrizione e la loro gravità.

A titolo di esempio pratico, indicatori da monitorare sulla base della diagnosi nutrizionale può essere: una diagnosi di "assunzione orale inadeguata correlata alla nausea, come evidenziato dal soddisfare solo il 50% del fabbisogno energetico stimato e il 5% di perdita di peso in 1 mese" può essere monitorata con diario alimentare e tramite misurazioni antropometriche

regolari, al fine di verificare se l'inadeguato *intake* orale sia peggiorata, migliorata o sia rimasta invariata.

Alcuni indicatori relativi all'assunzione alimentare possono essere<sup>50</sup>:

- L'adeguatezza dei nutrienti (p. es., copertura del fabbisogno percentuale energetico-proteico);
- I cambiamenti nei modelli dietetici;
- Il rispetto delle integrazioni prescritte;
- I biomarcatori dello stato nutrizionale;
- Gli indicatori antropometrici (variazioni di peso, circonferenza vita, composizione corporea e funzione fisica);
- I fattori correlati al paziente (cambiamenti nella qualità della vita, le conoscenze/atteggiamenti relativi al cibo e alla nutrizione).

Sebbene ci siano prove sufficienti in letteratura per supportare l'uso di percorsi nutrizionali nei pazienti oncologici, ci sono purtroppo ancora molte evidenze che nella pratica clinica molti pazienti malnutriti non ricevono supporto nutrizionale.

In uno studio<sup>117</sup> condotto in Spagna, solo un terzo dei pazienti a rischio di malnutrizione alla dimissione aveva ricevuto un qualsiasi tipo di supporto nutrizionale, con percentuali minori nei pazienti oncologici più anziani (> 70 anni) rispetto ai più giovani.

Attualmente, l'assistenza nutrizionale per i malati di cancro in Italia<sup>105</sup> varia considerevolmente da regione a regione, la presa in carico e il trattamento e il supporto nutrizionale risultano spesso inappropriati. È auspicabile, pertanto, aumentare la consapevolezza del problema in tutto il territorio nazionale, favorendo la messa in atto di tutte le procedure del percorso nutrizionale, dalla valutazione al monitoraggio, durante tutto il percorso terapeutico.

## CASO CLINICO

<b>VALUTAZIONE NUTRIZIONALE</b>	<p>Uomo di 68 anni affetto da carcinoma del cavo orale a rischio di malnutrizione (punteggio MUST: 4). Il paziente ha subito in passato un'operazione di labiectomia + lembo per recidiva di carcinoma gengivale.</p> <p>Riferisce una perdita di peso non intenzionale del 19,2% in 2 mesi. BMI prima del calo ponderale: 23,6 kg/m<sup>2</sup>. Peso attuale 52,3 kg, MUAC 24,5, peso abituale 65 kg.</p> <p>In corso dieta cremosa; idratazione scarsa (500cc/die).</p> <p>Il paziente ha descritto un'assunzione orale inadeguata nel mese precedente a causa di diversi sintomi, tra cui perdita di appetito, alvo diarroico, astenia e sazietà precoce.</p> <p>Da indagine alimentare emerge un intake pari a 1580 kcal con proteine g 50 da alimenti naturali (consistenza modificata cremosa) che integra con supporto nutrizionale orale cremoso (kcal 400/prot g 25).</p> <p>Il paziente deve soddisfare un minimo di 25 kcal/kg e 1,2 g di proteine/kg attraverso l'assunzione di cibo e integratori alimentari orali [linee guida ESPEN].</p> <p>Fabbisogno stimato: 2150 kcal/prot g 90</p>
<b>DIAGNOSI NUTRIZIONALE</b>	<p>Inadeguato apporto energetico-proteico come evidenziato da indagine alimentare correlato a rapido calo ponderale involontario e sintomi ad impatto nutrizionale.</p>
<b>INTERVENTO NUTRIZIONALE</b>	<p>Tramite counseling nutrizionale, si forniscono suggerimenti per gestire i sintomi ad impatto nutrizionale e si raccomanda un aumento dell'apporto idrico giornaliero.</p> <p>Il paziente è stato incoraggiato a consumare ONS 3 volte al giorno, in modo da colmare il deficit calorico-proteico stimato. Si concorda pertanto l'integrazione con supplementi nutrizionali orali: 2 drink/die + 1 vasetto/die (totale integrazione 780 kcal/prot g 53)</p> <p>Obiettivi concordati dal paziente: stabilizzare/aumentare di peso, migliorare l'idratazione e la sintomatologia ad impatto nutrizionale.</p>
<b>MONITORAGGIO</b>	<p>Il paziente deve registrare l'assunzione di cibo per 3 giorni (1 giorno del fine settimana e 2 giorni feriali) per poi rivalutare l'assunzione totale di calorie, proteine e ONS.</p> <p>Si indica inoltre al paziente di auto-monitorare il peso settimanalmente.</p> <p>Viene fornito infine un questionario sulla auto-valutazione dei sintomi.</p> <p>Si programma visita di follow-up a 3 settimane (alla quale il paziente dovrà portare con sé esami ematici nutrizionali) per rivalutare gli indici nutrizionali.</p>

## CAPITOLO 4: PROSPETTIVE FUTURE

### 4.1 IMMUNONUTRIZIONE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI: SUPPLEMENTI NUTRIZIONALI ORALI ARRICCHITI IN ACIDI GRASSI $\omega$ -3, ARGININA E NUCLEOTIDI

È noto da tempo che il sistema immunitario è fondamentale nella lotta contro il cancro, tanto che negli ultimi anni la ricerca in ambito nutrizionale degli ultimi anni ha dato vita ad un nuovo campo di ricerca in oncologia per ampliare le possibili strategie di intervento<sup>1</sup>.

La comprensione dell'immuno-biologia mira a definire meglio le strategie per sfruttare la risposta immunitaria umana contro il cancro e generare in modo sicuro risposte efficaci e durature.

Il cancro è caratterizzato da un processo di alterazione della funzione immunitaria:

- Nella fase iniziale di formazione e sviluppo tumorale, l'efficienza immunitaria è ancora assicurata. Infatti nella *fase di “sorveglianza immunitaria”* si verifica l'attacco del tumore da parte delle cellule dell'immunità naturale che, tramite il rilascio di citochine e chemochine, promuovono l'attivazione e conversione dei linfociti T immaturi in cellule T CD4+ e T CD8+ citotossici ai quali si attribuiscono le capacità antitumorali. Riconosciuto l'antigene, i CD8+ si legano in modo specifico alle cellule anomale, uccidendole. Questa morte innesca il rilascio di ulteriori antigeni associati al tumore e, in circostanze normali, il ciclo ricomincia.
- Durante l'equilibrio *immunitario*, simile ad una dormienza clinica, le cellule tumorali cercano la sopravvivenza, ma l'attività immunitaria è ancora in parte preservata.
- L'evoluzione del tumore si accompagna alla sua crescente capacità di eludere le reazioni immunitarie dell'ospite. In questa terza fase, chiamata “fuga immunitaria” o “*immune escape*”, il tumore è in grado di contrastare e “addormentare” il sistema immunitario non risentendo più della sua attività. Pertanto il tumore inizia a crescere, invadere e, infine, metastatizzare.

Negli ultimi anni sono apparse nuove formule di supporto nutrizionale (ONS e formule per infusione enterale) arricchite con nutrienti quali aminoacidi essenziali, acidi grassi  $\omega$ -3, arginina e nucleotidi<sup>118</sup>. Questi prodotti fanno parte dell'immunonutrizione (IN), “nutrizione immunomodulante” o “farmaconutrizione”, in riconoscimento dell'effetto simil-farmacologico dato dagli specifici nutrienti in grado di modulare il processo infiammatorio, principale

responsabile della perdita di peso e del quadro di malnutrizione nel paziente cachettico. Questa nuova sfida ha spinto i ricercatori ad analizzare la potenziale efficacia dell'immunonutrizione nei malati di cancro attraverso la sua capacità di influenzare il sistema immunitario. Nello specifico, il complesso quadro di stress infiammatorio, immunitario e ossidativo osservato in questi pazienti ha portato a indagare se alcuni nutrienti in dosi sovra-fisiologiche possono dirigere l'attività delle cellule immunitarie a favore della lotta contro il tumore.

Sebbene ci siano prove degli effetti di questi nutrienti, gli studi clinici sugli interventi nutrizionali in oncologia sono ancora limitati. La motivazione ad approfondire questo argomento è giustificata perché le evidenze del grande potenziale, ancora parzialmente sconosciuto, di queste molecole si stanno rafforzando.

Grazie ai loro effetti metabolici potenzialmente rilevanti per i malati di cancro, il gruppo degli acidi grassi  $\omega$ 3 polinsaturi hanno ricevuto molta attenzione da parte di clinici e ricercatori. Questi nutrienti sono definiti "essenziali", poiché l'organismo non è in grado di produrli e, pertanto, devono necessariamente essere assunti attraverso la dieta. Gli acidi grassi  $\omega$ 3 sono derivati principalmente dall'olio di pesce e sono caratterizzati dalla presenza di un doppio legame sul terzo atomo di carbonio dall'estremità metilica della catena carboniosa (estremità  $\omega$ ). Tra quelli con effetti clinicamente rilevanti in oncologia sono l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA). Più nello specifico, L'EPA viene assunto da alcuni pesci come merluzzi, aringhe, sgombri, salmoni e sardine. Si trova, inoltre, nel latte materno umano.

*"La prescrizione di EPA migliora i risultati nei pazienti con cachessia da cancro."*<sup>16</sup> (Livello C).

La forza di tale raccomandazione indica che l'evidenza supporta la considerazione dell'uso dell'EPA nei pazienti con cachessia da cancro, ma occorre valutarne prima la tolleranza da parte del paziente al fine di evitare potenziali sintomi dati da un'assunzione inadeguata. Se integrati nelle dosi abituali, l'olio di pesce e gli acidi grassi  $\omega$ 3 a catena lunga sono per lo più ben tollerati: la *Food and Drug Administration* ha concluso che il quantitativo non sia superiore a 3 grammi/die: un eventuale sovradosaggio potrebbe infatti causare effetti gastrointestinali. L'assunzione giornaliera raccomandata di EPA per i pazienti affetti da cachessia da cancro è stato individuato in un dosaggio di circa 2 g/die<sup>134</sup>.

Uno studio<sup>46</sup> clinico randomizzato in doppio cieco di fase III condotto su circa 200 pazienti cachettici affetti da carcinoma del pancreas ha dimostrato che la supplementazione con EPA

alla dose media assunta nello studio (480 ml, 620 kcal, 32 g di proteine  $\pm$  2,2 g EPA), per otto settimane ha favorito un incremento significativo del peso corporeo, della massa magra, dell'attività funzionale e della qualità di vita rispetto al campione di pazienti trattati con un integratore isocalorico di controllo. (Livello di evidenza 1+).

*“Nei pazienti con cancro avanzato sottoposti a chemioterapia e a rischio di perdita di peso o malnutriti, si suggerisce di utilizzare un'integrazione con acidi grassi  $\omega$ 3 a catena lunga o olio di pesce per stabilizzare o migliorare l'appetito, l'assunzione di cibo, la massa magra e il peso corporeo”<sup>95</sup>. (Raccomandazione B5-7; forza della raccomandazione debole – Livello di evidenza basso – forte consenso).*

Anche l'ESPEN esprime la sua posizione a riguardo e sottolinea che i dati disponibili non sono sufficienti per formulare raccomandazioni solide per l'uso di acidi grassi  $\omega$ 3 nella prevenzione e nel trattamento della cachessia da cancro, poiché le sperimentazioni cliniche disponibili sono molto eterogenee. In effetti, le attuali incongruenze negli effetti riportati spiegano la debolezza della raccomandazione per l'uso di olio di pesce e di supplementi di questi nutrienti.

Per indagare se la supplementazione orale con EPA possa essere indicata nel trattamento della cachessia neoplastica, anche le linee guida AIOM<sup>96</sup> hanno fornito una raccomandazione clinica: *“La supplementazione orale con EPA potrebbe essere somministrata ad una dose di almeno 1,5 g/die per migliorare il peso corporeo e la massa magra. Però al momento le evidenze sono insufficienti per esprimere una raccomandazione positiva su un loro beneficio per il trattamento della cachessia”* (Forza della raccomandazione: Negativa debole)

I meccanismi anti-tumorali attribuiti agli acidi grassi  $\omega$ 3 sono stati sufficientemente esplorati in diversi studi i quali evidenziano la capacità di questi immuno-nutrienti di agire sulle singole cellule tumorali, sul microambiente tumorale e sulle vie immunologiche:

1. Gli acidi grassi  $\omega$ 3 possono influenzare la biologia tumorale su più livelli: membrana plasmatica, compartimenti intracellulari e nucleari. Di conseguenza, influenzano la regolazione di:

- Apoptosi<sup>123</sup>: sembra esserci un meccanismo che coinvolge gli acidi grassi  $\omega$ 3 nella morte cellulare a causa dell'attivazione dalla famiglia di proteine Bcl-2;
- Angiogenesi<sup>131</sup> e metastasi<sup>138</sup>: ci sono alcune prove che suggeriscono la capacità degli acidi grassi  $\omega$ 3 di inibire, favorendo il rilascio di NO, l'angiogenesi e la metastatizzazione tumorale in modelli di cancro del colon e della mammella, prevenendo la formazione di vasi sanguigni che possano alimentare il tumore e la sua espansione in siti secondari.

## 2. Down-regolano l'attività del fattore che induce la proteolisi (PIF):

Il PIF è una glicoproteina espressa in modo anomalo da alcune cellule tumorali che agisce sul muscolo scheletrico e sul fegato. Nel primo caso è in grado di innescare la proteolisi muscolare e quindi la perdita di peso: sottrae proteine alle fibre muscolari per alimentare le cellule tumorali favorendone così la proliferazione; a livello epatico, invece, svolge un'azione pro-infiammatoria, inducendo la trascrizione di citochine pro-infiammatorie (IL-8, IL-6 e proteina C-reattiva). Numerosi studi<sup>22,114</sup> hanno inoltre dimostrato la capacità del PIF di favorire una maggiore espressione delle componenti della via proteolitica ubiquitina-proteasoma. In questo contesto, gli acidi grassi  $\omega$ 3 sarebbero in grado di attenuare la direttamente la degradazione proteica diretta da parte dei proteasomi nel tumore oppure, indirettamente, modulando le citochine proinfiammatorie e l'attività del PIF.

A dimostrazione di ciò lo studio di *Wigmore et al.*<sup>154</sup> ha valutato, gli effetti di dosi crescenti di EPA sull'aumento di peso nei pazienti con cancro cachettico (+ 0,5 kg dopo quattro settimane di integrazione).

## 3. Acido eicosapentaenoico (EPA): una nutrizione antinfiammatoria.

Nei pazienti oncologici, l'infiammazione sistemica è una delle principali cause dello sviluppo e del mantenimento della malnutrizione e delle relative complicanze cliniche. Tuttavia, il potenziamento calorico e proteico degli alimenti normali, anche con ONS standard, non riduce l'infiammazione sistemica. Pertanto strategie nutrizionali aggiornate ora raccomandano una dieta ricca ingredienti anti-catabolici e antinfiammatori. Infatti, l'olio di pesce è attualmente suggerito<sup>8,9</sup> per tale scopo, poiché si associa a miglioramento dell'appetito, dell'assunzione orale e della massa magra nei pazienti con cancro in stadio avanzato e malnutriti.

Il meccanismo con cui gli  $\omega$ 3 attenuano l'infiammazione sistemica correlata alla cachessia da cancro è ancora in corso di studio; tuttavia, ad oggi le prove finora indicano che l'EPA riduce la produzione di citochine pro-infiammatorie e smorza la risposta infiammatoria. Questa ipotesi è stata supportata dalla scoperta<sup>13</sup> di mediatori derivati dai PUFA  $\omega$ 3 di risoluzione dell'infiammazione: resolvine, protectine/neuroprotectine e maresine possono diminuire l'infiltrazione delle cellule pro- infiammatorie, di promuovere la fagocitosi dei macrofagi e di diminuire le citochine pro-infiammatorie. In aggiunta, l'immunonutrizione regolerebbe la risposta infiammatoria e immunitaria anche agendo sui linfociti T e sulla densità e citotossicità delle cellule *natural killer*.

In particolare, la supplementazione con EPA ha mostrato<sup>142</sup> effetti inibitori sui marker infiammatori associati all'atrofia muscolare e alla lipolisi, come il fattore di necrosi tumorale

(TNF), l'interleuchina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), l'interleuchina-6 (IL-6) e l'interferone- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). L'effetto positivo che ne risulta sul peso corporeo e sulla massa magra dei pazienti oncologici trattati conferisce a questo nutriente la capacità di riportare il metabolismo da uno stato ipercatabolico a uno stato normale.

4. Attenuano la tossicità dei trattamenti antineoplastici e ne potenziano l'azione antitumorale: La chemioterapia e la radioterapia sono conosciute come terapie altamente pro-infiammatoria, che a volte possono influenzare negativamente i cambiamenti immunologici già presenti nel paziente oncologico, aumentando il rischio di tossicità e complicanze. A questo proposito, gli acidi grassi  $\omega$ 3 sono segnalati come agenti adiuvanti in grado di potenziare gli effetti delle terapie sulle cellule tumorali e fornire protezione ai tessuti sani

- Alcuni PUFA aumentano significativamente la citotossicità di molti agenti antineoplastici utilizzati in chemioterapia (cisplatino, antracicline, *Irinotecan*, agenti alchilanti) aumentandone i tassi di risposta. Uno studio<sup>24</sup> osservazionale ha osservato cambiamenti dei parametri infiammatori, angiogenici e dell'incidenza di mucosite acuta in 31 pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) in stadio III o IV sottoposti a radio-chemioterapia (RCT) con supplementazione orale costituita da acidi grassi  $\omega$ -3.
- Da tempo ormai la letteratura<sup>53</sup> ha confermato che tale integrazione riduce l'espressione di enzimi antiossidanti tumorali, creando in tal modo, in presenza di farmaci antineoplastici, il potenziale per lo sviluppo di un ambiente più ossidativo tossico per le cellule tumorali.
- È interessante notare che *Bonatto et al.*<sup>18</sup> ha recentemente mostrato che l'integrazione giornaliera di 0,3 g di EPA e 0,4 g di DHA è in grado di migliorare il numero e la funzione dei neutrofili nei pazienti sottoposti a chemioterapia, riducendone gli effetti tossici, come la neuropatia periferica o la neutropenia.
- Diversi lavori menzionano che i PUFA aumentano la sensibilità ai farmaci citotossici, aiutando a superare la resistenza multipla ai farmaci da parte del tumore (MDR) che rende i trattamenti chemioterapici inefficaci. Una cellula che esprime MDR è associata a diversi cambiamenti nelle proprietà cellulari, nella struttura e nella funzione della membrana cellulare. Una supplementazione di  $\omega$ 3 acidi grassi sembra essere in grado di rendere la membrana delle cellule maligne più fluida, in modo da consentire un maggiore afflusso e un maggiore assorbimento dei farmaci con conseguente aumento delle loro concentrazioni intracellulari<sup>23</sup>.

- Infine, considerando il ruolo degli acidi grassi  $\omega 3$  nel preservare/ripristinare la massa muscolare, si potrebbe ipotizzare che l'integrazione di olio di pesce possa ridurre la tossicità associata alla chemioterapia migliorando la massa corporea magra. Infatti, una scoperta degna di nota è quella di *Murphy et al.*<sup>107</sup> che ha dimostrato come la supplementazione con 2,5 g di EPA + DHA/die in 40 pazienti con cancro al polmone in trattamento attivo abbia portato sia ad un aumento del tasso di risposta alla terapia antineoplastica, sia, nel 69% dei pazienti, ad un guadagno o al mantenimento della massa muscolare rispetto al gruppo di controllo che, invece, ha sperimentato una perdita di peso media di 2,3 kg.

*“Nei pazienti con carcinoma del tratto gastrointestinale superiore sottoposti a resezione chirurgica nell'ambito della tradizionale terapia perioperatoria, si consiglia l'immunonutrizione orale/enterale (arginina, acidi grassi  $\omega 3$ , nucleotidi)<sup>95</sup>”.* (Raccomandazione C1-4; forza della raccomandazione forte – Livello di evidenza alto – forte consenso).

L'uso della nutrizione immunomodulante, grazie all'evidente proprietà antinfiammatoria dei nutrienti che la compongono, dovrebbe essere incoraggiato nei pazienti chirurgici con cancro del tratto gastrointestinale superiore, al fine di favorire una riduzione delle complicanze infettive postoperatorie e quindi di migliorare l'esito dell'intervento.

Una meta-analisi<sup>39</sup> condotta su 5 trials clinici controllati ha dimostrato che non esistono dati sufficienti a confermare che l'integrazione orale di EPA come singolo agente sia più vantaggiosa rispetto al placebo. (Livello di evidenza 1+).

Pertanto, non c'è consenso in letteratura sui reali benefici dei soli  $\omega 3$ , laddove sono necessari ulteriori studi per valutarne l'efficacia nel trattamento combinato (livello di evidenza 1+)

La maggior parte degli studi ha testato, infatti, una combinazione di arginina e acidi grassi  $\omega 3$  e nucleotidi. Questi ultimi sembrano partecipare alla maturazione, all'attivazione e alla proliferazione dei linfociti, stimolando la funzione fagocitica dei macrofagi e modulando la risposta immunitaria. L'arginina invece, un amminoacido condizionatamente essenziale, (ovvero che in condizioni fisiologiche la sintesi endogena è sufficiente a soddisfare i requisiti biologici, mentre durante stati catabolici e infiammatori la sua concentrazione potrebbe diminuire anche senza compromissione della sua sintesi, diventando dunque essenziale) è coinvolto nella biosintesi proteica e nella regolazione di processi, come la guarigione e la rigenerazione epiteliale, oltre ad essere un substrato essenziale per la funzione dei linfociti e un precursore dell'ossido nitrico, tutte azioni che gli conferiscono notevoli proprietà immunomodulanti.

Uno studio<sup>146</sup> randomizzato prospettico multicentrico ha dimostrato che l'immunosoppressione indotta dall'esposizione alle radiazioni e dai farmaci antitumorali somministrati con RCT in pazienti con carcinoma esofageo e carcinoma avanzato della testa e del collo (HN) richiedeva un supplemento di EPA, DHA, arginina e cisteina: nel gruppo d'intervento, infatti, si è verificato un aumento della conta dei Linfociti T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> e un loro corretto processo di attivazione.

Alla luce di queste osservazioni, i ricercatori suggeriscono che l'immunonutrizione nei pazienti oncologici può produrre risultati statisticamente significativi e clinicamente rilevanti, in termini di maggiore efficacia dei farmaci antitumorali, ridotta tossicità e miglioramento della qualità di vita. L'evidenza suggerisce che, al fine di massimizzarne l'efficacia, sarebbe utile offrire ai pazienti oncologici sottoposti a chirurgia, chemioterapia e radioterapia una supplementazione nutrizionale orale arricchita con una miscela di più immuno-nutrienti coinvolti in questi meccanismi.

#### 4.2 RUOLO DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON LEUCINA ED ALTRI AMINOACIDI A CATENA RAMIFICATA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO CACHETTICO

La cachessia da cancro è caratterizzata da atrofia muscolare, spesso dovuta all'anoressia o ai cambiamenti metabolici che possono aumentare la perdita muscolare riducendo l'anabolismo. La stimolazione postprandiale della sintesi proteica supera sufficientemente la scomposizione proteica per bilanciare la perdita netta di proteine nella fase di post-assorbimento o di digiuno. Pertanto, quando la risposta della sintesi proteica agli stimoli anabolici (gli aminoacidi) viene soppressa per un certo periodo di tempo, si verifica una significativa perdita di massa magra.

Questo non vale per i malati di cancro, poiché una dieta normale può talvolta avere un piccolo effetto sulla sintesi proteica muscolare: è stato riportato che la velocità di sintesi proteica muscolare nei pazienti cachettici rallenta a causa della resistenza anabolica indotta causata dallo stato infiammatorio che, nel tempo, porta all'esaurimento delle proteine muscolari e ad un impatto negativo sugli esiti clinici. Pertanto, nei pazienti oncologici il normale effetto anabolico di aminoacidi e proteine sulla sintesi proteica muscolare è spesso inibito.

Sulla base di queste considerazioni, un aumento della massa muscolare è di estrema importanza perché la recidiva del cancro nei pazienti trattati è direttamente correlata all'entità della perdita muscolare: anche una piccola diminuzione della biodisponibilità di aminoacidi, alterando il

tasso di sintesi e di degradazione proteica può quindi essere determinante nella perdita muscolare.

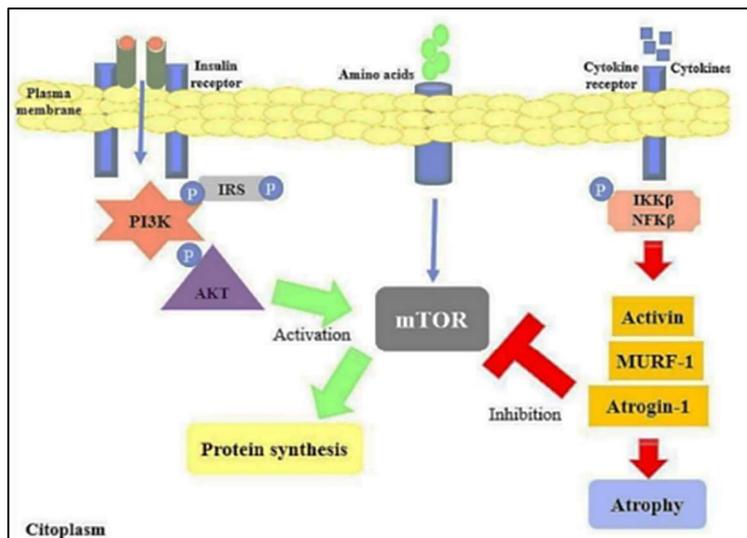
Pertanto, uno degli obiettivi da porsi intervenendo sull'alimentazione del paziente con cachessia neoplastica è di garantire un adeguato apporto proteico, equivalente a 1,0-1,5 g/kg/giorno di proteine come raccomandato dalla Società Europea per la Nutrizione Parenterale ed Enterale (ESPEN).

Il continuo turnover delle proteine muscolari, cioè il processo di sintesi (stato anabolico) e di scomposizione (stato catabolico), richiede l'apporto dei venti aminoacidi di cui sono composte. Nove di questi sono essenziali, ovvero devono essere ottenuti da fonti proteiche alimentari poiché non possono essere prodotti endogenamente in quantità sufficienti per soddisfare i fabbisogni dell'organismo. Tra questi 9 sono oggetto di studio gli aminoacidi a catena ramificata (BCAA) leucina, isoleucina e valina<sup>38</sup>. La fornitura extra di aminoacidi essenziali tramite supplementi nutrizionali orali o miscele enterali è stata proposta più volte nell'ambito della gestione multimodale del paziente cachettico, poiché oltre ad aumentare l'apporto proteico totale, fornisce precursori essenziali per la sostituzione delle proteine muscolari e per ridurre la loro disgregazione.

Tuttavia, ad oggi ESPEN ritiene che non ci siano evidenze solide a sostegno di questa tesi.

*“Non ci sono dati clinici coerenti sufficienti per raccomandare l'integrazione con aminoacidi a catena ramificata o altri aminoacidi o metaboliti per migliorare la massa magra”<sup>95</sup>. (Raccomandazione B5-5; forza della raccomandazione nessuna – Livello di evidenza basso – forte consenso)*

Sebbene vi siano prove convincenti di un aumento della sintesi proteica muscolare dopo l'integrazione proteica in soggetti sani, ciò potrebbe non essere vero in condizioni cataboliche o in contesti clinici come quelli osservati con i malati di cancro, probabilmente a causa di un fenomeno metabolico di resistenza anabolica (AR) muscolare, in cui la sintesi proteica rimane ridotta anche dopo un adeguato apporto proteico. Pertanto, le strategie nutrizionali dovrebbero concentrarsi sull'aumento della sintesi proteica muscolare (MPS) e sulla riduzione dell'AR. Tra queste, un aumento dell'assunzione di proteine (e quindi la fornitura di aminoacidi essenziali alimentari EAA) sembra essere efficace nella fornitura di aminoacidi, in particolare quelli che hanno una presunta azione anti-catabolica.



Soares et al. "Dietary Amino Acids and Immunonutrition Supplementation in Cancer-Induced Skeletal Muscle Mass Depletion: A Mini-Review" 2020

L'MPS è regolato da diverse vie intracellulari, la più importante delle quali è la via mTORC1 (bersaglio dei mammiferi del complesso 1 della rapamicina) in grado di promuovere l'anabolismo e allo stesso tempo di inibire il catabolismo. A tal proposito, è interessante notare che le ricerche scientifiche<sup>141</sup> conferiscono alla leucina l'abilità di promuovere l'anabolismo muscolare, proprio tramite l'attivazione di questa via

metabolica. Viene infatti proposto un meccanismo mediato dalle citochine infiammatorie, principali fattori induttivi la degradazione proteica nella cachessia neoplastica, in grado di inibire la sintesi proteica bloccando mTORC1 e di stimolare la scissione proteica attraverso il sistema ubiquitina-proteasoma (UPP). TNF- $\alpha$  e IL-1 agiscono aumentando l'espressione di atrogina-1 e Murf-1, proteine note per i loro effetti stimolatori l'atrofia muscolare.

Tenendo presente questo concetto, gli interventi dovrebbero concentrarsi non solo sulla quantità, ma anche sulla qualità delle proteine, con l'obiettivo di ridurre al minimo l'attivazione di queste vie molecolari dell'atrofia muscolare.

Diverse evidenze scientifiche concordano sul fatto che gli integratori ad alto contenuto proteico stimolano la sintesi proteica muscolare nei soggetti sani, mentre nei pazienti oncologici l'integrazione nutrizionale convenzionale è spesso inefficace. Deutz et al.<sup>38</sup> ha dimostrato che è possibile superare questo ostacolo tramite un supplemento alimentare appositamente formulato, ricco in leucina, dimostrando quindi che l'assenza di beneficio in questi pazienti è correlata anche alla specifica composizione dell'alimento medico.

A dimostrazione di ciò, il potenziale anabolico di miscele di aminoacidi essenziali è emerso in uno studio<sup>43</sup> che ha coinvolto pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), patologica comunemente accompagnata da una forte atrofia muscolare scheletrica soprattutto negli stadi avanzati (stadio III e IV). Nonostante un normale peso corporeo la perdita di massa magra influisce negativamente sulla risposta e sulla tolleranza alle terapie e sulla sopravvivenza). Pertanto seguendo un disegno crossover randomizzato in doppio cieco sono

stati analizzati la composizione corporea e l'anabolismo proteico netto (differenza tra sintesi proteica e ripartizione) dei pazienti dopo l'assunzione di 14 g di EAA con alti livelli di leucina rispetto a una miscela di aminoacidi del siero di latte. In entrambi i gruppi è stata trovata una relazione lineare altamente significativa tra la somministrazione di EAA e l'anabolismo proteico netto, con indici maggiori nel gruppo di intervento, il che indica che la risposta anabolica all'alimentazione dipende dalla quantità e qualità di EAA nella dieta ed è indipendente dalla presenza di cancro.

Nonostante l'effetto della supplementazione di leucina nel paziente oncologico sia stato esaminato in diversi studi preclinici, non è stato ancora stabilito un consenso.

*“I dati suggeriscono che il  $\beta$ -idrossi- $\beta$ -metil butirrato (HMB) alla dose abituale di 3 g/die sia un agente anti-catabolico che riduce al minimo la disgregazione delle proteine”<sup>95</sup>*

HMB è il metabolita attivo della leucina, è contenuto in minima parte in alcuni tipi di pesce, negli agrumi e nel latte materno. Sebbene l'evidenza clinica in merito sia ancora scarsa, è stato suggerito che sia plausibilmente in grado di agire su eventi regolatori chiave che guidano la cachessia da cancro, come l'inibizione dell'azione catabolica del PIF e la promozione della via mTOR, favorendo così la crescita e conservazione muscolare.

Il  $\beta$ -idrossi- $\beta$ -metil butirrato (HMB), alla dose abituale di 3 g/die, è stato considerato un agente anti-catabolico che riduce al minimo la dispersione proteica.

Al contrario, in uno studio clinico<sup>17</sup> di fase III randomizzato in doppio cieco, la somministrazione di  $\beta$ -idrossi- $\beta$ -metil butirrato, glutamina e arginina per il trattamento della cachessia neoplastica non ha dimostrato efficacia nell'incrementare la massa magra e nel migliorare la qualità di vita. Solo il 37% dei pazienti ha completato lo studio come da protocollo e il 45% dei pz è stato perso al follow up. (Livello di evidenza 1-). Pertanto, non vi sono dati sufficienti e consistenti per raccomandare l'uso di tali agenti nel trattamento della cachessia neoplastica.

La creatina<sup>148</sup> viene sintetizzata quotidianamente dal fegato e dai reni dagli aminoacidi glicina, arginina e metionina. Circa il 95% della creatina inclusa nel muscolo dove esercita un'attività anabolica, fungendo da substrato energetico immediato per supportare la contrazione muscolare e aumentando ulteriormente la massa magra, principalmente a causa del maggiore assorbimento di acqua da parte del muscolo. I meccanismi proposti alla base degli effetti benefici della carnitina per prevenire la perdita del muscolo scheletrico da cachessia da cancro si basano sulla

stabilizzazione della membrana e dell'attività degli enzimi mitocondriali dei miociti, elementi chiave nel metabolismo energetico (fosforilazione ossidativa).

Le evidenze cliniche<sup>44</sup> sono a sostegno che i pazienti affetti da cachessia da cancro possano trarre beneficio dall'assunzione di creatina nelle prime fasi dello sviluppo del cancro, quando il loro stato metabolico è relativamente simile a quello di individui sani.

A tale scopo l'assunzione raccomandata di creatina è di circa 3 g/die, la cui logica deriva da diversi studi nei quali in soggetti sani, 20 g di creatina per 6 giorni o 3 g di creatina per circa 28 giorni sono risultati efficaci<sup>79</sup>.

Tuttavia, è stato proposto che l'integrazione di creatina possa aumentare il rischio di cancro poiché importanti precursori delle ammine eterocicliche cancerogene, sostanze comunemente presenti negli alimenti trasformati e frequentemente correlate alla cancerogenesi. Questo risultato però non è stato ancora studiato approfonditamente né tantomeno confermato.

La carnitina comprende due amminoacidi, lisina e metionina e la maggior parte (95%), può essere sintetizzata per via endogena o ottenuta dalla dieta, in particolare dalla carne rossa: di solito, più rosso è il colore della carne, maggiore è il contenuto di carnitina. Viene immagazzinata nel muscolo scheletrico dove svolge il ruolo di aumentare l'ossidazione dei grassi mentre conserva il glicogeno, ritardando l'affaticamento durante l'esercizio aerobico prolungato. Molti pazienti affetti da cachessia da cancro sono carenti di carnitina per diminuzione dell'assunzione con la dieta, per la ridotta sintesi endogena, per l'aumento dell'escrezione urinaria dovuta alla chemioterapia e soprattutto per la diminuzione della massa muscolare scheletrica. Pertanto, negli ultimi anni, è stato suggerito che questa proteina possa aiutare questi soggetti a mantenere e aumentare la massa muscolare e migliorare l'affaticamento antagonizzando il loro metabolismo ipercatabolico, giocando un ruolo predominante nella generazione di cachessia da cancro.

A dimostrazione di questo beneficio, i risultati di uno studio<sup>88</sup> su pazienti con carcinoma pancreatico avanzato hanno mostrato un aumento significativo del BMI, un miglioramento dello stato nutrizionale e della sintomatologia ad impatto nutrizionale. L'effetto della supplementazione di carnitina sulla cachessia da cancro si basava principalmente sul presupposto che il paziente fosse carente di carnitina. Tuttavia, nello studio di *Cruciani et al.*<sup>36</sup> solo il 30% dei pazienti era carente di carnitina. Pertanto, nella pratica clinica attuale, è consigliabile testare i pazienti per la carenza di carnitina prima di iniziare la supplementazione.

In aggiunta, i BCAA in combinazione con l'esercizio fisico presentano un beneficio ulteriore: uno studio randomizzato<sup>143</sup> ha infatti dimostrato che una buona aderenza alla terapia multimodale (integratore ricco in leucina in combinazione con un programma di esercizio fisico mirato) somministrata per 12 settimane in pazienti con cancro avanzato è associata ad un miglioramento significativo della forza della presa in pazienti con cancro avanzato rispetto ai pazienti che hanno ricevuto cure standard.

Negli ultimi anni, le proteine del siero di latte vaccino (WP: *Whey Protein*) hanno attirato una crescente attenzione per le loro funzioni bioattive, che li rendono un potenziale coadiuvante dietetico per i malati di cancro. Le sieroproteine sono ricche di substrati come la cisteina necessari per la sintesi del glutathione (GSH) che, attraverso i suoi meccanismi biologici, protegge le cellule dai radicali liberi, dalle radiazioni ionizzanti, dalle specie reattive dell'ossigeno e dagli agenti cancerogeni. L'integrazione con WP può indurre anche una maggiore sintesi proteica muscolare rispetto ad altre fonti proteiche, a causa della loro digestione più rapida, portando ad un rapido aumento dei livelli ematici di amminoacidi essenziali. Anche la leucina fa parte delle WP, il che li rende un'importante fonte alimentare per sostenere l'anabolismo e la funzione delle proteine muscolari.

In un trial clinico randomizzato controllato<sup>31</sup>, un gruppo di ricercatori italiani ha valutato i benefici della supplementazione di WP isolate (WPI) oltre al *counseling* nutrizionale, in pazienti malnutriti con carcinoma avanzato sottoposti a CT. L'ipotesi è che il supplemento aumenti la massa e la forza muscolare oltre a migliorare la tolleranza al trattamento chemioterapico e la qualità di vita. Sono stati assegnati in modo casuale a ricevere *counseling* nutrizionale con (N = 82) o senza (N = 84) supplementazione proteica (20 g/die) per 3 mesi. L'endpoint primario è stato raggiunto: la variazione dell'angolo di fase (indicatore dell'integrità cellulare) valutata con impedenziometria a 3 mesi, così come la variazione del peso corporeo e della forza della stretta della mano sono risultati maggiori nel gruppo sperimentale rispetto al controllo in modo statisticamente significativo. Nello stesso gruppo è stata inoltre osservata la riduzione del rischio di tossicità da CT, in particolare per gli eventi relativi al tratto gastro-intestinale con conseguente impatto positivo sull'assunzione spontanea di cibo.

In conclusione, in letteratura la leucina è stata oggetto di diversi studi che hanno dimostrato con prove schiaccianti il suo beneficio sul metabolismo muscolare nei pazienti sani, mentre le prove nei pazienti oncologici sono ancora limitati e talvolta contraddittori: recenti prove precliniche<sup>4</sup> suggeriscono che una dieta ricca di BCAA possa aumentare il tasso di crescita del tumore.

Sembra infatti che questi nutrienti siano essenziali per la crescita delle cellule cancerogene: il processo di oncogenesi è caratterizzato da un potenziale illimitato di divisione cellulare garantito dall'acquisizione di nutrienti dal microambiente tumorale utilizzati per mantenere la biomassa tumorale e la sopravvivenza delle cellule maligne, anche in condizioni di scarsa disponibilità di nutrienti e ossigeno. Questa flessibilità metabolica dipende anche dagli aminoacidi, i mattoni per la sintesi proteica e fonte di energia. Essendo i BCAA aminoacidi essenziali; i tumori devono fare affidamento sull'assunzione di leucina, isoleucina e valina con la dieta e sul loro rilascio dalla degradazione delle proteine per tale scopo.

Infatti gli enzimi che catalizzano il primo stadio della degradazione dei BCAA (aminotransferasi 1 citosoliche o BCAT1) sono sovraespressi in molti tumori e sembrano essere implicati nella crescita del cancro. Infatti le evidenze di *Zhang e Han*<sup>158</sup> suggeriscono che la riprogrammazione del metabolismo tumorale degli aminoacidi a catena ramificata si basa sulla capacità di BCAT1 di promuovere l'attività di mTOR nelle cellule del tumore al seno, con profonde conseguenze sul ciclo cellulare e sulla progressione del cancro.

Tuttavia, nel loro insieme, alcune domande rimangono senza risposta riguardo all'effettivo ruolo dei BCAA nella crescita o nell'aggressività del cancro e le prove scientifiche disponibili non consentono ancora conclusioni chiare. Chiaro è invece il loro effetto benefico sul metabolismo muscolare nei pazienti con cachessia indotta da cancro, il che suggerisce l'importanza nella pratica clinica dell'utilizzo di supplementi nutrizionali orali arricchiti in leucina.

Un esempio di supplemento nutrizionale orale completo, iperproteico (21 g di proteine per bottiglietta), ipercalorico (300 Kcal per bottiglietta) a base di sieroproteine, con 3 g di leucina e un'alta concentrazione di aminoacidi

essenziali e fonte di vitamina D e calcio. La presenza di macronutrienti e fibre prebiotiche lo rendono particolarmente indicato per il recupero massa muscolare, del peso corporeo, della performance fisica. È indicato per la gestione dietetica della malnutrizione associata a patologia e in pazienti con accresciuto fabbisogno energetico e proteico: pazienti fragili, sarcopenici, malnutriti, oncologici, post-operatori.

Analisi media per 100 ml

Energia	190 (191) kcal / 833 (831) kJ	Tiamina (Vit. B1)	0,33 mg
<b>Proteine</b>	<b>19,4 g</b>	Nicotinamide (Vit. B2)	0,38 mg
- Azoto (N)	1,8 g	Acido nicotinico (Vit. B3)	0,45 mg
- Sieroproteine	9,7 g	Acido pantotico	0,5 mg
- Aminoacidi aggiunti	0,72 g	Vit. B6	0,38 mg
<b>Carboidrati</b>	<b>19,0 (14,0) g</b>	Acido Folico	40 µg
- Zuccheri	8,1 g	Vit. B12	0,58 µg
- Lattosio	<0,2 g	Biotina	3,0 µg
- Maltosio	3,9 g	Vit. C	18 mg
- Saccarosio	3,0 g	Colina	40 mg
- Polisaccaridi	3,7 g		
<b>Grassi</b>	<b>0 g</b>	Consistenza	680 mOsmol/l
- Saturi	0,40 (0,47) g	Viscosità	130 mPa·s
- Monoinsaturi	3,1 g	Acidità	75 g
- Polinsaturi	1,8 g		
<b>Fibre</b>	<b>1,4 g</b>	<b>Kcal totali/g</b>	<b>54</b>
<b>Minerali</b>		<b>Kcal spigoli</b>	<b>88</b>
- Na	73 mg		
- K	180 mg	<b>Distribuzione calorica</b>	
- Cl	124 mg	Proteine	28 En%
- Ca	200 mg	Grassi	31 En%
- P	100 mg	Carboidrati	38 En%
- Mg	30,3 mg	Fibre	2 En%
<b>Oligoelementi</b>			
- Fe	1,25 mg		
- Zn	1,12 mg		
- Cu	0,14 mg		
- Mn	0,28 mg		
- F	0,06 mg		
- Mo	7,23 mg		
- Se	8,17 µg		
- Cr	4,43 µg		
- I	13,5 µg		
<b>Vitamine</b>			
- Vit. A	75 µg RE		
- Vit. D3	5,0 µg		
- Vit. E	2,4 mg α-TE		
- Vit. K	9,6 µg		

### 4.3 DIETA CHETOGENICA

Attualmente, il termine dieta chetogenica (KD) sta guadagnando attenzione in campo medico, soprattutto dopo essere emersa come terapia metabolica nel trattamento del cancro.

Si definisce chetogenico un regime dietetico in grado di indurre una condizione metabolica in cui, mediante drastica restrizione dei carboidrati, incrementa la sintesi di corpi chetonici (acetoacetato,  $\beta$ -idrossibutirrato e acetone) che vengono utilizzati come fonte energetica. Quando si riduce drasticamente l'apporto di glucidi, la modificazione del rapporto tra la concentrazione di insulina e quella di glucagone promuove la mobilitazione dei lipidi dai depositi tissutali, promuovendo la  $\beta$ -ossidazione a scopo energetico; essendo rallentata la conversione del glucosio in piruvato, nel fegato l'Acetil-CoA viene prevalentemente shiftato verso la produzione di corpi chetonici che vengono poi trasportati ai tessuti extraepatici per l'ossidazione terminale. Questa fisiologia fornisce un carburante alternativo per diversi organi, come cervello, cuore o muscolo scheletrico.

Nei mammiferi, la quota di corpi chetonici nel sangue viene aumentata da periodi di digiuno relativamente brevi, ovvero quando i carboidrati scarseggiano. Per ottenere una chetosi sovrapponibile a quella indotta dal digiuno, è necessario ridurre drasticamente la quota glucidica (i livelli soglia di glucidi che inducono chetogenesi sono inferiori ai 20-60 g/die a seconda della variabilità interindividuale) e controllare anche la quota proteica. Questo risultato si ottiene calcolando la dieta secondo un rapporto prefissato tra i macronutrienti, definito appunto chetogenico: il rapporto grassi/carboidrati + proteine che induce i livelli massimi di chetosi è pari a 4:1, ovvero quattro grammi di grassi ogni grammo di proteine e carboidrati. Pertanto è intuibile come queste diete siano caratterizzate da un normale apporto proteico, un incremento della quota lipidica (80 % dell'apporto energetico totale) mentre i glucidi coprono una quota energetica minima (10%).

L'efficacia della KD è ben documentata e usata soprattutto in ambito neurologico al pari di un vero e proprio trattamento farmacologico, soprattutto per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente, sindrome da Deficit di Glut1, sindrome da carenza di Piruvato deidrogenasi (PDH), Malattia di *Parkinson* e di *Alzheimer*.

L'idea che il cancro sia una malattia metabolica e, di conseguenza, che le terapie metaboliche possano essere in grado di influenzare la progressione del cancro, è salito alla ribalta già negli anni '20 del secolo scorso. Infatti nel 1924 il premio Nobel *Otto Warburg* chiarì come le cellule tumorali utilizzano i nutrienti per sopravvivere e proliferare, presentando una teoria secondo la quale esistono differenze metaboliche significative tra le cellule tumorali e le cellule sane.

L' "effetto *Warburg*" consiste infatti nella riprogrammazione e riadattamento del metabolismo delle cellule tumorali allo scopo di promuovere la crescita cellulare e il mantenimento a lungo termine. In particolare egli notò che le cellule tumorali mostrano un aumento della capacità di utilizzare il glucosio e produrre lattato anche quando l'ossigeno è disponibile. Infatti, a causa di una disfunzione mitocondriale, le cellule tumorali sono limitate nella loro capacità di completare la respirazione aerobica (cioè la forma di metabolismo del glucosio favorita dalle cellule sane quando l'ossigeno è disponibile) o possono farlo solo producendo grandi quantità di specie reattive dell'ossigeno.

Ciò spiegherebbe perché la glicolisi aerobica rappresenta la principale forma di metabolismo delle cellule tumorali (che diventa un segno distintivo del metabolismo delle cellule tumorali). Infatti, questa via consente loro di soddisfare i fabbisogni energetici utilizzando un processo metabolico alternativo alla respirazione mitocondriale che limita la produzione di specie reattive dell'ossigeno e produce contemporaneamente amminoacidi, ovvero i "mattoni" cellulari necessari per la crescita e replicazione cellulare. Questa via metabolica, tuttavia, produce meno energia per molecola di glucosio ossidata rispetto alla respirazione aerobica, pertanto, le cellule tumorali devono consumare molto più glucosio rispetto alle cellule sane per generare la stessa quantità di energia, condizione dimostrata dalle scansioni tomografiche a emissione positiva (PET, esame che permette di rilevare l'accumulo di glucosio radiomarcato) che mostrano un loro maggior assorbimento di glucosio.

Di conseguenza, negli ultimi anni, c'è stata una forte direzione da parte dei ricercatori per sviluppare una strategia nutrizionale complementare alle terapie antineoplastiche convenzionali, che colpisca le vie metaboliche delle cellule tumorali facilmente individuabili dal loro alterato metabolismo. Tale approccio dietetico sembra essere rappresentato proprio dalla dieta chetogenica<sup>32</sup>.

Sono stati condotti diversi studi<sup>119, 145</sup> per spiegare quali siano i meccanismi d'azione che attribuiscono alla dieta chetogenica un'attività antitumorale: sembra che i corpi chetonici prendano di mira il metabolismo del tumore, il processo infiammatorio, la trascrizione genica e il microambiente tumorale.

In primo luogo, mentre le cellule sane hanno un'elevata plasticità metabolica, ovvero sono in grado di spostare facilmente la loro fonte di energia dal glucosio ai corpi chetonici durante la privazione dello zucchero, nelle cellule tumorali, in virtù della loro completa dipendenza dal glucosio per la sopravvivenza e la proliferazione, queste molecole non possono essere utilizzate come substrati per la produzione di ATP. Pertanto, grazie a questo meccanismo, la dieta

chetogenica continua a guadagnare popolarità come potenziale strategia terapeutica nel trattamento del cancro. A dimostrazione di questa ipotesi, in uno studio<sup>139</sup> il trattamento delle cellule tumorali del pancreas con corpi chetonici (d- $\beta$ OHB o AcAc) tramite dieta chetogenica (81% kcal di grassi, 18% di proteine, 1% di carboidrati) ha inibito la crescita, la proliferazione e la glicolisi e ha ridotto il peso del tumore *in vivo*.

Oltre alla privazione del glucosio, studi recenti ora evidenziano altri ruoli imperativi dei corpi chetonici:

1. In primis fungono da modulatori di infiammazione e di stress ossidativo proteggendo gli organi sani da eventuali lesioni:

- A causa dell'impossibilità della catena di trasporto degli elettroni, le cellule tumorali mostrano un alto livello di produzione di specie reattive dell'ossigeno, noti per essere cancerogeni e responsabili dell'instabilità genomica e delle mutazioni osservate nelle cellule tumorali. In questo contesto, i corpi chetonici, e in particolare il  $\beta$ OHB, sono in grado di inibire la produzione del superossido e dunque proteggere l'organismo dall'infiammazione innescata dai ROS.
- In più, l'uso della KD ha mostrato una ridotta espressione di citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IFN- $\gamma$ ) e la sovra-espressione di COX-2, enzima chiave coinvolto nella produzione di prostaglandine proinfiammatorie, segnalata in diverse neoplasie umane<sup>98</sup>.

2. Alcuni studi *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che i corpi chetonici agirebbero anche come regolatori trascrizionali<sup>83, 93, 152, 159</sup>:

- Riducendo l'espressione di specifici enzimi tumorali (MMP-9) che giocano un ruolo chiave nella progressione, migrazione, invasione e angiogenesi del cancro;
- Inibendo specifici fattori trascrizionali (l'istone deacetilasi o HDAC) di geni che promuovono lo sviluppo e la progressione del cancro;
- Attenuando l'espressione di enzimi (PKM2 o piruvato chinasi 2) che catalizzano la produzione di ATP e piruvato tumorali, bloccando l'effetto Warburg, l'unico mezzo di sopravvivenza per le cellule tumorali;
- Favorendo la *down-regulation* di geni oncosoppressori (p53) mutati e attivando enzimi (AMPK) deputati alla trascrizione di analoghi geni ben funzionanti, inibendo quindi la proliferazione cellulare e l'arresto del ciclo cellulare tumorale.

3. Infine studi recenti<sup>12</sup> suggeriscono che i corpi chetonici possano regolare le funzioni tumorali attraverso un'innovativa modulazione epigenetica tramite l'alterazione dell'espressione di

diversi microRNA (piccole sequenze di RNA endogene non codificanti che regolano l'espressione genica legandosi con l'mRNA bersaglio) nel tessuto tumorale, svolgendo pertanto un ruolo in una vasta gamma di attività biologiche che coinvolgono la differenziazione.

Le evidenze<sup>86</sup> mostrano un beneficio dall'uso della dieta chetogenica anche nei pazienti sottoposti a radioterapia. Gli eventi di ionizzazione dei raggi X determinano danni ossidativi al DNA nel nucleo (nDNA) delle cellule colpite a causa sia dell'assorbimento diretto di energia che delle modifiche indirette attraverso i ROS. Con un danno sufficiente, la cellula non è più in grado di replicarsi o sopravvivere. Tuttavia questo tipo di terapia è vincolata dal forte stress ossidativo che ne deriva, tossico per le cellule sane.

Di conseguenza, la dieta chetogenica è stata proposta come possibile trattamento simultaneo a RT in grado di aumentare l'effetto distruttivo delle radiazioni sulle cellule tumorali e in termini di minore probabilità di complicanze del tessuto sano:

- Il primo effetto coinvolge il passaggio metabolico dalla glicolisi al metabolismo mitocondriale, che altera la produzione di ATP nelle cellule tumorali;
- Il secondo effetto si basa sul fenomeno della “resistenza differenziale allo stress”, introdotto nel 2008 da *Raffaghello et al.*<sup>122</sup> che consiste in una serie di effetti protettivi messi in atto dalle cellule sane quando la glicemia diminuisce e aumenta la chetosi, il che fa sì che le cellule normali passino a un programma di mantenimento cellulare e resistenza allo stress.

In questi termini, la dieta chetogenica risulta vantaggiosa poiché entrambi gli effetti sono basati sulle differenze metaboliche esistenti tra cellule normali e tumorali.

Inoltre, il beneficio della dieta chetogenica è dato dalla sua capacità di agire su ciascuna delle "5 R della radiobiologia" tramite:

1. L'aumento dello stress ossidativo nelle cellule tumorali per aumento dei livelli di ROS;
2. L'interferenza con il meccanismo di difesa antiossidante delle cellule tumorali promosso dalla produzione di lattato, che il tumore usa per neutralizzare le specie reattive dell'ossigeno (*scavenging*);
3. La riduzione della capacità delle cellule tumorali di riparare il DNA danneggiato dal ciclo di radioterapia;
4. Il rallentamento la crescita delle cellule maligne;
5. La protezione delle cellule normali dai danni della radioterapia, *shiftando* le cellule sane da uno stato anabolico incentrato sulla crescita, ad uno stato non divisorio e di resistenza allo stress.

Tutti questi processi si tradurranno quindi in maggiore vulnerabilità delle cellule tumorali al danno ossidativo indotto dalle radiazioni e in una diminuzione della vulnerabilità delle cellule sane che aumentano il loro potenziale antiossidante attraverso il metabolismo dei chetoni.

Nonostante la mancanza di studi randomizzati e controllati con ampie coorti di pazienti, in letteratura vengono riportate delle evidenze cliniche<sup>152</sup> che supportano gli effetti antitumorali della KD:

- Le ricerche cliniche si sono rivolte in particolare alla terapia del glioblastoma, un tumore altamente maligno metabolicamente attivo e spesso resistente alle terapie, nel quale la velocità di progressione è generalmente proporzionale ai livelli glicemici sistemici. A tal proposito, sono state descritte casistiche osservazionali di pazienti trattati con la dieta chetogenica cercando di mantenere i livelli di glicemia inferiore ai 70 mg/dL. I risultati sono stati molto eterogenei, con un numero ridotto di pazienti (10-15% della casistica totale) che hanno raggiunto la remissione di malattia o un prolungamento significativo della sopravvivenza. In alcuni casi, la risposta terapeutica ridotta o assente è giustificata dall'espressione da parte delle cellule tumorali di enzimi chetolitici o del mancato raggiungimento dei target glicemici.
- È bene citare anche il caso di donna 65 anni affetta da glioma multiforme trattata con terapia convenzionale e KD classica 4:1 per 8 settimane con restrizione calorica (600 kcal/die). Dopo due mesi di trattamento, il peso corporeo della paziente è diminuito del 20%, mentre la PET e la MRI non rilevavano la presenza di tessuto canceroso cerebrale. Questo quadro era associato a ridotti livelli di glucosio nel sangue e un aumento del livello di chetoni nelle urine. Inoltre, la risonanza magnetica ha mostrato una recidiva del tumore dieci settimane dopo la sospensione della terapia dietetica.
- È stata notata un'eccellente risposta terapeutica alla KD anche in due pazienti pediatriche con astrocitoma maligno in stadio avanzato. Dopo otto settimane di trattamento dietetico, somministrato dopo o in combinazione con la terapia standard, la PET ha rivelato una diminuzione media del 21,8% dell'assorbimento di glucosio nel sito del tumore in entrambi i bambini. Entrambi i pazienti sono rimasti in remissione rispettivamente per cinque e quattro anni dopo la diagnosi, con una buona qualità di vita.

Nonostante queste evidenze, molti altri studi non sono riusciti a trarre alcuna conclusione in merito all'efficacia della KD nei pazienti oncologici e il motivo risiede nella mancanza di potenza dello studio o alla scarsa tollerabilità dei pazienti oncologici al regime dietetico. Al pari di una qualunque terapia farmacologica, infatti, la dieta chetogenica può determinare una serie

di effetti collaterali che possono interferire con l'aderenza della terapia dietetica, quali nausea, affaticamento, ipoglicemia, acidosi, disidratazione o stitichezza, che nel lungo termine si associano a calcoli renali, dislipidemia, alterazioni della crescita, demineralizzazione ossea e rischio di fratture. Tutte queste condizioni, sommate alla fragilità del paziente, possono ulteriormente aggravare la sua qualità di vita. A causa della loro bassa appetibilità, le diete chetogeniche possono aumentare il rischio di un apporto insufficiente di energia, grassi, proteine e di micronutrienti, con conseguente calo di peso, rischio di sviluppare o aggravare una condizione di malnutrizione e di esacerbare la sindrome cachettica<sup>52</sup>.

Anche l'ESPEN<sup>109</sup> si esprime sull'utilizzo di protocolli dietetici come la dieta chetogenica: *“Raccomandiamo di non utilizzare disposizioni dietetiche che limitano l'apporto energetico nei pazienti con o a rischio di malnutrizione”*. (Raccomandazione B3-2; forza della raccomandazione forte – Livello di evidenza basso – forte consenso).

Da quanto descritto finora, è intuibile che la KD rappresenti un'intuizione promettente, ma non convalidata da dati clinici basati sull'evidenza. L'entusiasmo è attualmente mitigato da un numero limitato di studi e dalla mancanza di prove di alta qualità che quindi contribuiscono a una prova generale di scarsa qualità, limitando la capacità di trarre conclusioni e raccomandazioni basate sull'evidenza. Risulta evidente come sia prematuro ritenere che la dieta chetogenica possa rappresentare di per sé una terapia antitumorale, ma potrebbe divenire parte di un regime di trattamento multimodale, indicandola come una possibile opzione terapeutica adiuvante per la gestione del cancro. Si auspica pertanto che questo aspetto venga indagato in futuro.

## CAPITOLO 5: PREVENZIONE ONCOLOGICA: DALLE *FAKE NEWS* ALLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

### 5.1 SFATIAMO I FALSI MITI SULLE “DIETE ANTI-CANCRO”

Un italiano su tre cerca online notizie corrette sulla dieta in relazione al cancro, ma sulla rete è allarmante il dilagare di *fake news* relative ai tumori. A scattare questa fotografia sul complesso rapporto tra informazione, internet e cancro è l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM):

*“Più del 50% degli internauti italiani sostiene di essere confuso a causa delle troppe informazioni di salute che è possibile trovare sul web. È estremamente preoccupante l'attuale disinformazione sul cancro. [...] Solo sull'alimentazione abbiamo individuato 400 bufale a cui vanno aggiunte le 175 sulle cure alternative e più di 160 sulle cause del cancro”<sup>128</sup>.*

È ormai risaputo che seguire un regime alimentare sano rappresenta uno dei tanti pilastri della prevenzione oncologica, nel contesto di uno stile di vita sano che preveda l'eliminazione del fumo, la regolare attività fisica, il consumo moderato di alcol e un'adeguata esposizione ai raggi solari. Eppure, nell'era di internet e dei *social network* siamo costantemente bombardati *fake news* in ambito alimentare, le cosiddette “bufale” che disorientano e confondono le persone, mettendosi sullo stesso piano di fonti validate scientificamente. Le notizie sulle proprietà benefiche o nocive di determinati alimenti e la divulgazione di diete “antitumorali” Qui. L'aspetto che incuriosisce e attrae molti pazienti quando si parla di alimentazione come prevenzione oncologica o addirittura come trattamento antitumorale, è il concetto che i cambiamenti nella dieta potrebbero migliorare la risposta alla terapia del cancro, portandoli ad essere altamente motivati ad assumere il controllo almeno di alcuni aspetti del loro trattamento. È in questo contesto che si inserisce la figura del dietista, in quanto preposto e competente per tutte le attività finalizzate alla corretta applicazione dei principi di una sana e corretta alimentazione, fondati su evidenze scientifiche solide<sup>104</sup>.

Un questione attuale molto preoccupante è il mercato in espansione delle “diete antitumorali alternative”<sup>25</sup>. Nonostante la mancanza di dati basati sull'evidenza, centinaia di libri e siti web promuovono ancora diete anticancro, digiuni, diete che imitano il digiuno che non fanno altro che promuovere in soggetti già fragili, un apporto proteico-calorico insufficiente: alcune di queste diete limitano l'assunzione di determinati cibi andando piuttosto ad impattare negativamente sul quadro clinico del paziente

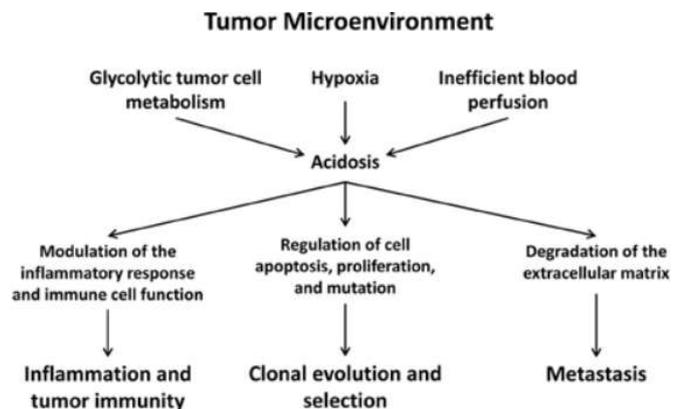
Tra i miti da sfatare infatti vi è l'aderenza a diete alternative o dei prodotti che si spacciano per potenti mezzi miracolosi che promettono di curare o guarire il tumore.

Ben il 48% dei malati di cancro segue diete popolari, comprese le diete alcalinizzanti, paleolitiche, chetogeniche, vegane e macrobiotiche, con la speranza che migliorino la sopravvivenza e prevengano le recidive<sup>160</sup>.

Da un lato, molte di queste diete hanno soddisfano le linee guida dietetiche proposte dall'*American Cancer Society (ACS)*<sup>129</sup> e dall'*American Institute for Cancer Research (AICR)*<sup>40</sup>. Tutte le diete "speciali" eccetto la dieta chetogenica, infatti, enfatizzano il consumo di verdure, incoraggiano il consumo di frutta e tutte tranne la dieta vegana limitano i cereali raffinati e l'alcol. Tuttavia gli aspetti negativi di queste diete includono motivazioni pseudo-scientifiche per le loro proprietà antitumorali, prove limitate che migliorano gli esiti del cancro, la possibilità di carenze nutrizionali.

È bene dunque esplorare su quale logica queste diete si spaccino per "anti-tumorali", determinare quali prove scientifiche supportano queste diete popolari per i malati di cancro, e determinare in che misura queste diete speciali concordano con il Linee guida dietetiche cliniche ACS e AICR.

La dieta alcalina, o dieta acido-base, viene promossa da *Edgar Cayce* (1877-1945) sulla base dell'affermazione che la maggior parte dei tumori sia causata da un ambiente acido nel corpo e che la causa principale di questa presunta acidosi siano gli alimenti caratteristici della dieta occidentale moderna, caratterizzata da un elevato apporto di prodotti animali e carboidrati raffinati e



*Immagine estratta da: Justus CR, Dong L, Yang LV. Acidic tumor microenvironment and pH-sensing G protein-coupled receptors. Front Physiol. 2013*

da un consumo limitato di frutta e verdura, in grado di influire sull'acidità e sul pH del sangue. A causa dell'insufficiente perfusione sanguigna, ipossia, infiammazione e metabolismo cellulare glicolitico (che porta ad una produzione elevata di acido lattico), il microambiente tumorale è noto da tempo come caratteristicamente acido. Nel complesso, l'acidosi è stata descritta come un segno distintivo del microambiente tumorale nel quale è frequente un intervallo di pH compreso tra 5,5 e 7,0 rispetto al valore di pH del sangue di 7,4 presente in condizioni fisiologiche. Sicuramente, l'acidosi nel microambiente tumorale può avere molti

effetti sulla malignità e sullo sviluppo dello stesso, contribuendo alla progressione metastatica. Al contrario, i promotori di questa dieta, studiata per fornire più ioni alcalini dopo la digestione, affermano che cambiare le scelte alimentari verso un'alimentazione più "alcalina" ricca di frutta e verdura, con un moderato apporto di proteine, diminuisca il carico acido aumentando il pH sistemico, ambiente fondamentale nel favorire la capacità dell'organismo di curare il cancro una volta che è stato sviluppato. Uno studio<sup>155</sup> di coorte prospettico ha esaminato in passato il ruolo del carico di acido nella dieta e del cancro, con l'intento di verificare l'associazione tra rischio di cancro alla vescica e pH delle urine in fumatori maschi. Il risultato è stato che il rischio relativo di sviluppare il cancro alla vescica non era significativamente associato al pH delle urine. In realtà le evidenze dimostrano che non è l'ambiente acido a causare il cancro, ma quello è verosimilmente un effetto del tumore stesso: le vere cause del cancro comprendono una serie di meccanismi che agiscono determinando l'accumulo di mutazioni nel DNA delle cellule tumorali, mentre l'acidificazione è una conseguenza del metabolismo delle cellule tumorali. Mentre la dieta alcalina viene promossa per correggere lo stato acido creato dalla dieta moderna, *l'American Institute of Cancer Research*<sup>58</sup> e la *Canadian Cancer Society*<sup>27</sup> hanno affermato che il corpo umano regola strettamente il pH sistemico e le scelte alimentari influenzeranno solo il pH delle urine e non acidità corporea. La convinzione di poter bloccare la crescita tumorale alcalinizzando l'ambiente è quindi assolutamente falsa, per 2 motivi: primo, perché il pH del corpo, per fortuna, è mantenuto relativamente stabile da meccanismi di equilibrio, e alterarlo volontariamente può rappresentare un pericolo per la salute; secondo, perché spostare il pH verso valori alcalini non avrebbe alcun effetto positivo né in termini di prevenzione che di trattamento dei tumori<sup>136</sup>. La promozione della dieta alcalina al pubblico per la prevenzione o la cura del cancro non è pertanto giustificata.

Chi adotta una dieta vegana esclude dalla propria alimentazione qualsiasi prodotto di origine animale, compresi uova e latte, consumando invece esclusivamente alimenti vegetali. Sempre più forte è oggi la consapevolezza che una dieta basata prevalentemente sul consumo di alimenti vegetali possa favorire la riduzione del rischio di sviluppare patologie croniche, tra cui i tumori. Un'ampia revisione sistematica di studi osservazionali trasversali e prospettici di coorte riporta un significativo effetto protettivo di una dieta vegetariana rispetto all'incidenza per cancro totale (-8%), mentre la dieta vegana ha conferito una significativa riduzione del rischio (-15%) di incidenza di cancro totale<sup>41</sup>. Tuttavia, le diete vegane possono essere povere di proteine, vitamina B12, calcio, ferro, acidi grassi  $\omega 3$  e zinco rispetto alle diete onnivore<sup>66</sup>. Inoltre, non è detto che se un prodotto è costituito prevalentemente da ingredienti vegetali sia

automaticamente sano. Per seguire una dieta sana ed equilibrata, basata per lo più o esclusivamente su alimenti vegetali, bisogna comunque prediligere alcuni alimenti e limitare il consumo di altri. Pertanto non è vero che per curare il cancro basta seguire una dieta vegana fondata sul consumo di verdure e frutta<sup>60</sup>. Ma è sicuramente vero che una dieta ricca di fibre vegetali e con una quantità limitata di proteine animali, come raccomandato anche dalla WRCF, può avere un impatto benefico in termini di prevenzione, con una riduzione del rischio di insorgenza di tumori.

D'altra parte, non esiste alcun dato per affermare che tale dieta abbia un effetto terapeutico in pazienti che hanno già avuto una diagnosi di tumore. Una qualsiasi dieta, incluso la dieta vegana, non può di per sé guarire il cancro. Solo un'alimentazione corretta ricca di frutta e verdure aiuta a mantenere uno stile di vita sano ed equilibrato e pertanto giova alla salute, ma non può di per sé guarire il cancro, e soprattutto non deve essere vista come un'alternativa alle terapie antineoplastiche di provata efficacia.

La dieta macrobiotica è una "filosofia alimentare" ideata dal giapponese *George Oshawa* all'inizio del 1900 ispirandosi allo stile di vita dei monaci zen. Il termine "macrobiotica" significa letteralmente "tecnica di lunga vita" (dal greco *makros* = lungo e *bios* = vita) e pone le sue basi sul mantenimento dell'equilibrio le opposte e complementari energie *Yin* e *Yang* che governano l'universo e quindi anche la salute degli esseri viventi. Gli alimenti *Yin* sono quelli dal sapore acido, amaro, molto dolci o aromatici (es latte e derivati, zucchero, bevande alcoliche...), mentre gli alimenti *Yang* sono poco acidi, hanno un sapore salato, poco dolce o piccante (es pollo, pesce, sale...). Per raggiungere l'equilibrio ideale, la dieta deve includere sia cibi *Yin* che cibi *Yang* e tutti devono essere naturali e a kilometro zero. La dieta macrobiotica esclude o limita drasticamente molti alimenti, tra i quali tutti quelli trasformati da parte dell'industria, ritenendo che i processi di lavorazione industriale alterino gli equilibri energetici degli alimenti, gli alimenti di origine animale (carni in genere, uova, latte e derivati, miele), le bevande alcoliche, l'aceto, le bibite zuccherate, il caffè. Tale dieta è prevalentemente di stampo vegetariano ed è composta dal 50% al 70% di cereali integrali, dal 20% al 25% di verdure, dal 5% al 10% di fagioli e alghe e dal 5% di zuppe di verdure. Molti individui scelgono diete macrobiotiche per ragioni filosofiche piuttosto che solo di salute; tuttavia, per giustificazione, i fautori ne sottolineano l'effetto benefico per la salute<sup>89</sup>. Sulla base delle prove attuali e della sua somiglianza con le raccomandazioni dietetiche per la prevenzione delle malattie oncologiche e con la dieta mediterranea, la dieta macrobiotica può aggiungere un ridotto rischio di cancro. Non esiste alcuno studio scientifico che abbia dimostrato che la dieta macrobiotica

possa essere considerata una cura efficace per il cancro, nonostante i risultati di alcuni studi sulla prevenzione del cancro abbiano mostrato una significativa riduzione dell'infiammazione nel corpo dei pazienti durante l'assunzione di cibi con forti proprietà antinfiammatorie, caratteristici della dieta macrobiotica<sup>54</sup>.

Tuttavia, al momento, la base scientifica empirica a favore dell'uso di questa dieta per la terapia del cancro è limitata. La dieta macrobiotica può essere altamente ricca di cibi a base di soia, sollevando preoccupazioni sui tumori sensibili agli ormoni, in particolare sul cancro al seno positivo ai recettori degli estrogeni (ER). Inoltre, in un campione rappresentativo, la dieta macrobiotica è risultata avere una percentuale inferiore di energia proveniente dai grassi, un quantitativo di fibre elevate e quantità più elevate della maggior parte dei micronutrienti rispetto alla dose giornaliera raccomandata (RDA), ad eccezione della vitamina D, vitamina B12 e calcio, che erano inferiori alla RDA.

Pertanto queste diete possono essere potenzialmente problematiche per i malati di cancro in determinate situazioni e generalmente mancano della quantità di assunzione di cibo necessaria per una terapia dietetica ottimale, favorendo lo stato di cachessia a causa della bassa densità calorica.

In aggiunta, molte delle testimonianze a supporto del ruolo terapeutico della dieta macrobiotica sono centrate sulla presunta cura di persone che in realtà hanno già ricevuto i trattamenti convenzionali (intervento chirurgico e/o chemioterapia e/o radioterapia) ed il tumore lo hanno già sconfitto grazie a questi, introducendo solo in un secondo momento la dieta macrobiotica. Essendo il tumore già stato curato, non ha dunque senso parlare di rapporto tra guarigione e dieta macrobiotica, giacché la mancata ripresentazione della neoplasia è da ascrivere ai casi di guarigione ottenibile con terapie convenzionali.

Il Dr. Berrino è stato promotore del progetto “La Grande Via” per promuovere la prevenzione e la longevità in salute attraverso il cibo sano (“il cibo dell’uomo”), il movimento (l’esercizio fisico e il cambiamento delle abitudini) e la vita spirituale (la meditazione e la preghiera). In opposizione allo stile di vita occidentale, l'alimentazione anti-cancro suggerita dal dottor Berrino è basata sul consumo di cereali integrali, legumi, verdure di stagione, frutta fresca e semi oleaginosi (tutto possibilmente biologico), e povera di cereali raffinati, zucchero (il "dolce veleno"), e carni rosse e conservate del tutto demonizzate.

Egli suggerisce inoltre la pratica del digiuno: è possibile saltare solo un pasto (ad es. la cena), praticare il digiuno intermittente (per 2-3 giorni alla settimana), per 24 ore o 36 ore. Infine appoggia la teoria secondo la quale riduzione dell’introito proteico, e di amminoacidi essenziali

di cui sono ricchi i latticini e la carne, sia un fattore importantissimo nell'indurre modificazioni molecolari che allungano la durata della vita e riducono il rischio di cancro.

Berrino ha coordinato e progettato nel 2008 il progetto DIANA, studio di intervento multicentrico, controllato e randomizzato, sulla relazione tra alimentazione macrobiotica-mediterranea e tumori (in particolare al seno): il *Diet and Androgens-5<sup>151</sup>* è uno studio clinico effettuato su 1.208 sopravvissuti al cancro al seno che ha dimostrato l'effetto dell'esercizio e di una dieta macro-mediterranea sulla recidiva del cancro.

Tuttavia, a dispetto di ogni logica, la dieta Berrino adottata non fa parte del protocollo dietetico dell'Istituto nazionale dei tumori, ma viene solo enunciata alle donne con problemi di tumore al seno all'interno della sperimentazione "Diana". Probabilmente siamo di fronte a una dieta ispirata a principi nobili e salutari, ma non riconosciuta dalla comunità scientifica.

Alla base del ragionamento di Walter Longo c'è il concetto che, a differenza delle cellule sane, quelle tumorali hanno perso la capacità di regolare la crescita per cui la replicazione è continua. Quindi, in condizioni di digiuno, le cellule normali rallentano o si fermano per sopravvivere, mentre le cellule tumorali continuano a crescere. "La Dieta della Longevità" è di stampo vegano (niente formaggio, latte, carne, uova e derivati), a basso contenuto lipidico (olio d'oliva e noci) e di zuccheri semplici, ipoproteico (0,7- 0,8 grammi per Kg di peso) con legumi e pesce come principale fonte di proteine. Inoltre questo protocollo prevede di mangiare entro 12 ore al giorno e di sottoporsi a una "Dieta Mima-Digiuno" di 5 giorni ogni 1-3 mesi, considerata curativa al pari della chemioterapia e che, invece di danneggiare i tessuti e gli organi sani, li protegge. Così come per la dieta Berrino, anche il "mima digiuno" di Longo non è riconosciuta a livello scientifico.

In associazione a questa teoria, si accompagna quella del digiuno intermittente, pratica molto in voga negli ultimi anni che sta riscontrando notevole interesse anche tra i pazienti oncologici attirati dall'idea che possa rappresentare una presunta soluzione per la prevenzione e il trattamento del cancro. Per "digiuno intermittente" (IF) ci si riferisce a periodi episodici di consumo calorico minimo o nullo. Le variazioni di IF includono il digiuno completo di 24 ore a giorni alterni o il digiuno in 1 o 2 giorni non consecutivi alla settimana, generalmente indicati rispettivamente come diete 6:1 e 5:2. Molti programmi di digiuno consigliano un apporto calorico minimo o nullo (p. es., 500 kcal al giorno) durante il periodo di digiuno con una quantità illimitata di bevande senza calorie. come acqua, caffè (senza zucchero o latte), brodo di ossa e diete bevande analcoliche.

Tuttavia, come discusso in una recente recensione, i risultati degli studi sui roditori relativi allo sviluppo del cancro sono controversi e incoerenti, anzi suggeriscono potenziali effetti dannosi del digiuno intermittente in determinate condizioni oncologiche, come un'alterata regolazione dell'insulina e risposte molecolari disadattive alla rialimentazione. Gli effetti dell'IF sull'incidenza e sulla prognosi del cancro umano rimangono sconosciuti a causa della mancanza di studi clinici randomizzati di alta qualità e con loro rimane senza risposta se l'IF stesso influenzi le vie metaboliche e molecolari legate al cancro<sup>33</sup>.

Altro strumento presunto anti-tumorale è il “Metodo Kousmine” formulato dalla dottoressa Catherine *Kousmine* (1904-1992). Si tratta di uno strumento terapeutico-preventivo, la cui teoria alla base è che migliori le risposte del sistema immunitario, rafforzando la salute ed aiutando a prevenire e combattere malattie autoimmuni o neoplastiche<sup>71</sup>. Il Metodo *Kousmine* è costituito da 4 pilastri fondamentali:

1. Sana alimentazione: fornisce nutrienti essenziali e necessari, minimizza il flusso di sostanze tossiche, alleggerisce dal carico di lavoro il sistema immunitario
2. Lotta contro l'acidificazione dell'organismo, associata a processi patologici: il mantenimento dell'equilibrio acido-base, ripristina la flora batterica intestinale, favorisce gli scambi intracellulari e diminuisce la produzione di radicali liberi. È raccomandato consumare alimenti alcalinizzanti, neutri ed acidificanti in maniera equilibrata.
3. Igiene intestinale: restituisce al colon l'integrità funzionale, riduce i fenomeni putrefattivi e modera le tossine assorbite che aggravano l'affaticamento del sistema immunitario.
4. Complementarità degli alimenti: l'uso di integratori permette di introdurre le sostanze che dovrebbero essere prodotte da un organismo sano e fornisce tutti i nutrienti che scarseggiano nei cibi impoveriti dai processi dell'industria alimentare

Mentre il cancro aumenta la propria distruttività grazie ad un modello di nutrizione così detto "devitalizzato", il regime nutrizionale su cui è fondato il metodo *Kousmine* è basato su cibi definiti "vivi" perché ricchi di molecole funzionali ed attive (soprattutto vitamine), considerato utile come prevenzione come vera e propria arma terapeutica. L'obiettivo pratico del metodo *Kousmine* è quello di eliminare l'acidosi e di fornire all'organismo, mediante l'apporto di lipidi, le sostanze necessarie a contrastare l'infiammazione tumorale. Tutto questo può avvenire tramite:

- Riduzione del consumo di carni e derivati animali, l'eliminazione dello zucchero bianco e di cereali raffinati;

- Assunzione di grandi quantità di frutta e verdura, e in generale di alimenti che aiutino l'organismo a mantenere un'acidità controllata.
- Limitare le proteine animali perché acidificanti e perché l'eccesso di alcune aumenta il rischio di cancro (carni rosse, carni conservate)

Per cominciare questa terapia, il metodo prevede all'inizio una settimana di digiuno o depurazione con sola acqua o, nell'impossibilità di praticare il digiuno totale, con sole frutta e verdure.

Tuttavia nel metodo *Kousmine* vengono riportate alcune indicazioni che vanno chiaramente smentite: in primis, eliminare completamente intere classi di alimenti è sconsigliabile, soprattutto nei pazienti oncologici. Inoltre forzare il pH del nostro corpo è pericoloso e inutile, proprio perché il nostro corpo mantiene un proprio equilibrio acido-base e alterare tale equilibrio con l'introduzione sistematica di sostanze alcaline in assenza di specifiche indicazioni mediche può essere seriamente dannoso. Quindi anche per il metodo *Kousmine* non vi sono dati scientifici pubblicati in merito al suo effetto sulla prevenzione e cura del cancro<sup>60</sup>.

La dieta *Budwig* è un regime alimentare proposta nel 1952 dalla farmacista tedesca Johanna *Budwig* incentrato sul consumo regolare di cibi ricchi di acidi grassi essenziali, in particolare acido linolenico, nutriente protagonista di un effetto anti-cancro<sup>153</sup>. Secondo *Budwig* la dieta sarebbe sia un mezzo preventivo sia curativo: l'assenza di acidi linoleico/linolenico nella dieta occidentale sarebbe responsabile della produzione di ossidasi, che induce la crescita di cellule tumorali ed è la causa di molti altri disturbi cronici. Il regime alimentare della *Budwig* è incentrato su:

- Olio di semi di lino (ricco di  $\omega 3$  e  $6$ )
- Formaggio a basso tenore di grassi (ricco di  $\omega 3$  e  $\omega 6$ ), latte e yogurt
- Succhi di verdura, specialmente carote e uva nera (ricchi di polifenoli quali il resveratrolo)
- Frutta e verdura tipo cipolle, porri, erba cipollina, datteri, fichi, pere, mele, aglio e uva.

La dieta bandisce il consumo di grassi animali e di grassi idrogenati, di cibi ricchi di conservanti, di carni e specialmente dello zucchero raffinato. L'idea della *Budwig* è che gli acidi grassi  $\omega 3$  e  $\omega 6$  assieme a proteine ricche di amminoacidi solforosi (come la cisteina ad esempio) agiscano per riparare le pareti cellulari danneggiate e influenzino la comunicazione chimica tra cellule tumorali fino al punto in cui queste smettano di comportarsi da cellule tumorali interrompendo il processo di rigenerazione. Tale teoria si basa su una profonda ignoranza dei meccanismi patologici alla base delle neoplasie, comunque giustificata dall'epoca

storica in cui è stata formulata. In prima battuta, la *Budwig* riteneva che per l'oncogenesi fosse necessario un ambiente basofilo e povero di ossigeno. Nella realtà dei fatti, le cellule cancerose sono particolarmente avidi di ossigeno: infatti molti tumori sono ricchissimi di vasi per soddisfare le proprie esigenze<sup>156</sup>. Secondariamente, la sua idea di un tumore dovuto a segnali chimici tra cellule non tiene per nulla conto che l'espansione clonale tumorale avviene a causa di mutazioni presenti nel genoma di tutte le cellule neoplastiche. Inoltre, il modello nutrizionale presentato da Johanna *Budwig* è carente in termini di contenuto di ferro e carboidrati, non favorisce lo sviluppo di corrette abitudini alimentari secondo le attuali linee guida scientifiche, oltre ad essere un modello nutrizionale non realistico da seguire per un lungo periodo di tempo. Ad oggi non è provata alcuna efficacia antitumorale del Protocollo *Budwig*<sup>42</sup>.

Infine, è bene citare anche la popolare ed estrema “*Breuss Cancer Cure*” che pare abbia curato più di 45.000 persone sono state curate dopo il suo trattamento. Il metodo di *Breuss* (esplicitata nel suo libro) della prevenzione e il trattamento naturale del cancro consiste in una dieta idrica che fonda il suo concetto sulla convinzione che la malattia oncologica si nutrirebbe solo dei "cibi solidi". Pertanto, non assumendo altro se non succo di verdura e tè per 42 giorni, le cellule tumorali si estingueranno mentre le cellule normali continueranno a progredire. Il succo e/o il brodo manterrebbe "in forze" la persona, dando al corpo fisico nutrimento solamente tramite questo succo che, sempre a detta sua, conterebbe tutti i nutrienti essenziali di base, e dando anche la possibilità al corpo di "rinnovarsi" e di guarire. È facilmente intuibile che questa teoria è totalmente priva di alcun fondamento scientifico.

In conclusione, non vi sono prove cliniche a sostegno di questi “protocolli” dietetici antitumorali e anzi, molti di questi incentivano un potenziale danno a causa dell'effettivo rischio di un'assunzione insufficiente di energia, grassi e proteine, nonché il rischio generale di carenza di micronutrienti e, talvolta, dell'eliminazione di interi gruppi alimentari.

Risulta pertanto diffidare da questi approcci, come ribadiscono le associazioni scientifiche che trattano la nutrizione nel paziente oncologico:

*“Diete “alternative” ipocaloriche per la cura del cancro (es. macrobiotiche o vegane) non sono raccomandate poiché potenzialmente dannose<sup>121</sup>”.*

*“Il supporto nutrizionale e le modifiche dietetiche dovrebbero mirare ad aiutare il mantenimento o il recupero dello stato nutrizionale aumentando o preservando l'apporto*

*proteico e calorico. Le “diete ipocaloriche antitumorali alternative” (es. diete macrobiotiche o vegane) non sono raccomandate.<sup>26</sup>”*

O ancora, l’ESPEN<sup>95</sup> sconsiglia tutte le forme di dieta che non si basano su evidenze cliniche, non hanno una provata efficacia e che potenzialmente potrebbero essere dannose, ribadendo che non esistono diete note per curare il cancro prevenire la recidiva del cancro:

*“Raccomandiamo di non utilizzare disposizioni dietetiche che limitano l’apporto energetico nei pazienti con o a rischio di malnutrizione” (Raccomandazione B3-2; forza della raccomandazione forte – Livello di evidenza basso – forte consenso).*

Al fine di guidare la popolazione a discriminare i messaggi tratti da risultati scientifici attendibili da quelli che derivano da errate interpretazioni o mistificazioni, l’Istituto Europeo di Oncologia (IEO) ha pubblicato dei suggerimenti<sup>70</sup> per:

- Leggere attentamente: il progresso scientifico necessita di tempo per ottenere risultati convincenti. Attenzione ai termini “scoperta scientifica” oppure “miracolo”: anche una scoperta apparentemente plausibile ha bisogno di tempo per essere confermata.
- Ricercare la “versione integrale” della storia: i report che si possono vedere in tv o leggere sui giornali sono troppo brevi per includere tutti i dettagli di un argomento. È fondamentale approfondire le questioni su libri o riviste dedicate, controllando la presenza dei risultati su riviste scientifiche.
- Non affidarsi a soluzioni troppo facili: Il tumore è una malattia complessa che non può trovare soluzioni “magiche” né cure miracolose. Anche l’organismo umano è una macchina complessa e il cibo che consumiamo con la dieta è ricco di centinaia o addirittura migliaia di composti diversi. La strategia migliore per la prevenzione oncologica va cercata in uno stile di vita complessivo e non in un solo alimento.
- Affidarsi a fonti istituzionali e riconosciute: prima di intraprendere cambiamenti drastici è raccomandabile consultare il proprio medico che sarà sicuramente in grado di dare un parere basato sulla validità scientifica della nuova strategia da intraprendere ma anche sull’adeguatezza o meno per il soggetto.
- Mantenere un sano scetticismo: non è necessario screditare o diffidare di ogni articolo o report che leggiamo o vediamo, ma è sufficiente utilizzare il buonsenso. Se una soluzione suona troppo facile e comoda per essere vera, probabilmente non lo sarà.

## 5.2 ALIMENTAZIONE IN PREVENZIONE

Nonostante l'alimentazione sia un tassello fondamentale per il percorso di cura del paziente oncologico, è bene visualizzare anche l'altro lato della medaglia, ovvero come, in alcune circostanze, l'alimentazione possa influire negativamente sulla cancerogenesi. Questo avviene in particolare quando si instaurano stili di vita errati e un'alimentazione non salutare che si allontana dai principi base della dieta mediterranea, rappresentando dunque un forte fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione di un tumore.

Quando si parla di alimentazione come prevenzione in ambito oncologico bisogna partire dal presupposto che nessun singolo alimento può prevenire i tumori, come del resto non esistono cibi propriamente nocivi: sappiamo solo che una dieta bilanciata e sana, quale la dieta Mediterranea, ricca di cibi di origine vegetale, si associa ad un minor rischio di sviluppare determinati tumori.

L'ipotesi che l'alimentazione potesse essere coinvolta nell'insorgenza dei tumori risale agli anni '80 del secolo scorso con la pubblicazione di un report sulle cause dei tumori da parte di *Doll e Peto*<sup>161</sup>, i quali identificarono che il 35% dei tumori delle popolazioni in esame poteva essere dovuto alla nutrizione.

La trasformazione di una cellula sana in cellula tumorale è un processo complesso dato dalla combinazione di diversi fattori: da un lato la presenza di fattori endogeni (non modificabili), come il sesso, un particolare assetto genetico e l'età, predisponenti il cancro e dall'altro l'esposizione prolungata a fattori cancerogeni esogeni-comportamentali (come fattori ambientali nocivi, le radiazioni, il fumo di sigaretta, stile di vita squilibrato). Tutti questi possono perturbare l'omeostasi inibendo i normali meccanismi che proteggono le cellule sane dall'accumulo di mutazioni al DNA e quindi anche la loro resilienza a sfide esterne, favorendo il loro passaggio, nel tempo, a cellula tumorale.

Vi sono prove crescenti su come l'alimentazione e l'attività fisica possono avere un impatto sui processi biochimici che sono alla base dello sviluppo e della progressione del cancro, influenzando l'acquisizione da parte delle cellule di quei cambiamenti fenotipici nella struttura e nella funzione cellulare che sono caratteristici segni distintivi di cancro.

Il crescente corpo di prove su tali meccanismi aggiungono peso e valore agli effetti di dieta e attività fisica sul rischio di cancro. È proprio attraverso la modifica di questi ultimi che risulta possibile ridurre, grazie ad un corretto programma di prevenzione, il rischio di ammalarsi di tumore.

Le misure di prevenzione, inoltre, non sono limitate solo alle fasi che precedono l'insorgenza della malattia (prevenzione primaria), ma possono essere applicate anche quando la malattia è già presente in uno stadio molto precoce in modo da trattarlo in modo efficace (prevenzione secondaria) e dopo che la malattia è stata curata con le dovute terapie antineoplastiche, al fine di prevenire la recidiva o le eventuali metastasi (prevenzione terziaria)<sup>77</sup>.

Secondo l'*American Institute for Cancer Research (AICR)* circa il 40% dei tumori può essere prevenuto con comportamenti più salubri, come smettere di fumare, alimentarsi in modo sano ed equilibrato e sottoponendosi con regolarità a visite ed esami di *screening*<sup>129</sup>.

Il cibo e le bevande che consumiamo, i nostri livelli di attività e il nostro peso influenzano tutti il nostro rischio di cancro: questi sono tutti fattori di rischio<sup>76,77</sup>. A tal proposito, stime recenti<sup>157</sup> attribuiscono il 4,2%-5,2% dei casi di cancro all'anno direttamente a una dieta scorretta.

Il *World Cancer Research Fund International* ha esaminato come il consumo di alcuni alimenti e di molte sostanze non nutrienti (non necessarie al metabolismo) possono influenzare i processi metabolici favorendo il rischio di una persona di sviluppare il cancro<sup>76</sup>. Alla luce delle evidenze, quelle appartenenti al grado di evidenza forte, sono state utilizzate per formulare le “Dieci Raccomandazioni Per La Prevenzione Delle Malattie Oncologiche<sup>77</sup>” da parte del Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro.



## **Cereali integrali, verdura, frutta**

*“Per i cereali integrali e gli alimenti contenenti fibre alimentari l'evidenza mostra che, in generale, più persone consumano, minore è il rischio di alcuni tumori”.*

Il modello di associazione tra consumo di cereali integrali, frutta e verdura nonché legumi e rischio di cancro è ben chiaro e, nel complesso, un maggiore consumo questi alimenti protegge da una serie di tumori soprattutto del tratto gastroenterico.

I cereali integrali sono cereali e prodotti a base di cereali ottenuti dall'intero chicco che è costituito da crusca, germe ed endosperma. Contengono amido e proteine, nonché quantità variabili di fibre, vitamine del gruppo B e altri micronutrienti che sono maggiormente concentrati nel germe e negli strati esterni del seme. La raffinazione dei cereali integrali rimuove solitamente il germe e gli strati esterni del chicco, riducendo così la presenza di fibre e micronutrienti implicati nella protezione dalle neoplasie. Inoltre nella crusca e nel germe del grano si trovano in gran parte vari nutrienti bioattivi e composti non nutrienti attribuiti a plausibili proprietà anti-cancerogene: vitamina E, selenio, rame, zinco, fitoestrogeni e composti fenolici.

Ad esempio, in studi sperimentali è stato dimostrato che diversi acidi fenolici stimolano l'attività antiossidante. Gli alchilresorcinoli presenti in frumento integrale e segale hanno dimostrato di essere inversamente correlati al rischio di cancro del colon-retto nell'indagine prospettica europea sul cancro e la nutrizione (EPIC).

Ma non solo: vi è una moderata evidenza meccanicistica che collega l'assunzione di fibre nella dieta con un ridotto rischio di cancro del colon-retto. Infatti diversi tipi di fibre possono, in varia misura, essere fermentati o metabolizzati dalla microflora del colon con produzione di acidi grassi a catena corta, come il butirrato, che in studi sperimentali hanno dimostrato di avere effetti anti-proliferativi per le cellule tumorali del colon.

Altri meccanismi attraverso i quali una maggiore assunzione di fibre alimentari può ridurre il rischio di cancro del colon-retto includono la riduzione del tempo di transito gastrico ed intestinale che ridurrebbe il tempo di interazione dei potenziali mutageni fecali con la mucosa del colon. Le diete ricche di fibre possono anche regolando la risposta glicemica riducendo la resistenza all'insulina, che è un fattore di rischio per il cancro del colon-retto.

Tuttavia è bene sottolineare che un elevato consumo di questi prodotti, soprattutto se non di buona qualità, può aumentare il rischio di essere contaminati da alcune muffe considerate genotossiche.

L'aflatossina è una micotossina prodotta da muffe della specie *Aspergillus*, che contamina molte colture agricole di cereali e legumi in zone calde e umide dell'Africa subsahariana e del sud-est

asiatico. Gli alimenti contaminati da aflatossine sono generalmente consumati nei paesi in cui vengono prodotti, ma possono anche essere esportati nei paesi limitrofi e intercontinentali. Le persone possono essere esposte alle aflatossine mangiando cibi contaminati. Tutte le aflatossine presenti in natura sono classificate come cancerogene per l'uomo dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro: è noto, infatti, che l'esposizione prolungata a queste micotossine aumenti notevolmente il rischio di sviluppare cancro al fegato.

Il modo migliore per sfruttare il potere protettivo del mondo vegetale è consumare questi alimenti in grande varietà: variare i cereali (grano, farro, orzo, quinoa, grano saraceno, amaranto, riso, mais), i legumi, i colori di frutta e verdura.

Gli obiettivi nutrizionali sono quindi:

- a) Consumare almeno cinque porzioni (circa 400 grammi) di verdura e frutta ogni giorno.
- b) Consumare alimenti che forniscano almeno 30 grammi di fibra alimentare al giorno.

Prediligere alimenti freschi e poco lavorati aiuta a mantenere lo stato di salute, apportando nutrienti e composti utili all'organismo e riducendo il rischio di insorgenza di malattie croniche.

Raccomandazione WCRF: *“Seguire una dieta ricca di cereali integrali, verdure (non amidacee), frutta e legumi”* e *“limitare i cibi "fast food.”*

### **Alimenti di origine animale e cancro**

Studi epidemiologici su alimentazione e salute hanno associato da tempo il maggiore consumo alimenti di origine animale, in particolare di carni rosse e processate, a un aumentato rischio dell'insorgenza dei tumori. In particolare il WCRF sottolinea che per le carni rosse e le carni lavorate l'evidenza mostra che, in generale, più le persone consumano, maggiore è il rischio di alcuni tumori. Al contrario, l'evidenza mostra che, in generale, nonostante alcune controversie, i prodotti lattiero-caseari diminuiscono il rischio di cancro del colon-retto.

Gli alimenti di origine animale sono generalmente una buona fonte di proteine, ferro, zinco e vitamina B12, ma il contenuto di grassi varia a seconda della specie specifica da cui derivano. Tuttavia è da sfatare il mito che sia necessario consumare grandi quantitativi di carne per soddisfare il fabbisogno di ferro: esistono numerose altre fonti proteiche di origine animale e vegetale e numerose fonti di ferro di origine vegetale, dai legumi agli ortaggi a foglia verde, dalle brassicacea e alla frutta secca. Per migliorare l'assorbimento del ferro di origine vegetale è bene unire a questi alimenti una fonte di vitamina C come il succo e la scorza di limone e arancia, il peperoncino dolce o piccante.

Vi sono diversi meccanismi biologici che legano carne, pesce conservato e latticini al cancro.

In primis, i processi di trasformazione quali affumicatura, stagionatura, salatura o aggiunta di conservanti per esaltarne il sapore o migliorarne la conservazione, o alcuni metodi di cottura (come la cottura alla griglia) possono influenzare la loro composizione chimica, il valore nutritivo, nonché il loro potenziale cancerogeno. Questi processi di trasformazione e preparazione provocano la formazione di ammine eterocicliche e idrocarburi policiclici aromatici, entrambi collegati allo sviluppo del cancro del colon-retto in studi sperimentali a causa del loro potenziale mutageno.

Inoltre, è stato dimostrato che il ferro eme (un potente ossidante), presente ad alti livelli nella carne rossa, promuove la cancerogenesi coloretale stimolando la formazione endogena del composto cancerogeno N-nitroso.

L'alto contenuto di sale della carne lavorata può causare danni al rivestimento della mucosa dello stomaco, con conseguente infiammazione, atrofia e colonizzazione da *Helicobacter pylori*. In aggiunta, diversi studi indicano che il gruppo eme contenuto nell'emoglobina e nella mioglobina stimoli nell'intestino la produzione di alcune sostanze cancerogene e provoca infiammazione nelle pareti intestinali. Un'infiammazione prolungata nel tempo dovuta a una massiccia ingestione di carne rossa aumenta le probabilità di sviluppare tumori al colon-retto, che nei Paesi industrializzati, dove il consumo di carni rosse è molto diffuso, rappresenta una delle neoplasie più comuni e una delle principali cause di morte per malattie oncologiche<sup>65</sup>.

Già dallo studio epidemiologico di *Amstrong e Doll*<sup>10</sup> emergeva una correlazione positiva tra alcune variabili dietetiche (quali consumo di carne e di grassi) con diversi tipi di cancro, in particolare del colon, della mammella e del corpo uterino. Qualche anno più tardi tale ipotesi fu confermata nel *Nurses' Health Study*<sup>34</sup>, uno studio prospettico del 1990 che mostrava una forte associazione tra elevati consumi di carne rossa e aumentato rischio di tumore del colon-retto.

Nel '97 poi la parola spettò al WCRF che riportò per la prima volta questo nesso, tanto che nel 2015 l'Agencia Internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha definito la carne rossa come probabilmente cancerogena (classe 2A della classificazione dello IARC) e la carne rossa lavorata (insaccati e salumi) come sicuramente cancerogena (classe 1 della classificazione dello IARC). Questa decisione è stata presa dopo un'attenta revisione degli studi disponibili in merito, ma non significa che i salumi siano sempre e necessariamente più pericolosi della carne rossa fresca. La classificazione di cancerogenicità non è una classificazione del livello di rischio, ma una misura del grado di fiducia che gli esperti hanno nei dati per potersi esprimere sulla cancerogenicità di un prodotto. In pratica ci dice solo che gli studi su salumi e insaccati hanno una qualità e un'ampiezza tale da farci dire con minore incertezza che i salumi possono

aumentare il rischio di ammalarsi, mentre gli studi sulle carni rosse non lavorate sono statisticamente meno forti e quindi ci permettono solo di dire che probabilmente, ma non certamente, l'associazione esiste. La classificazione dello IARC, inoltre, non ci dice niente sulla potenza di una sostanza nel provocare tumori.

Questo dato sembra quindi supportare una delle raccomandazioni scaturite dallo WCRF 2007 per la prevenzione dei tumori (valida ancora oggi), ossia quella di limitare il consumo di carne rossa e di evitare il consumo di quella conservata.

Tutto ciò evidenzia come non sia necessario eliminare completamente questi alimenti dalla propria alimentazione, ma di ridurne la frequenza di assunzione e garantire un apporto adeguato di proteine anche da altre fonti animali (carne bianca, uova, da consumare 2 volte alla settimana, pesce, prediligendo quello azzurro di piccola taglia, formaggi freschi e magri) così come fonti vegetali (legumi unitamente ai cereali, per creare un apporto proteico paragonabile a quello dei prodotti di origine animale, da consumare 3 o più volte a settimana).

Pertanto, alla luce di questi risultati, al fine di limitare il rischio di cancro il *World Cancer Research Fund* raccomanda non più di tre porzioni a settimana di carne rossa, che equivalgono a circa 350-500 g, e di evitare o limitare al massimo la carne rossa processata. Raccomandazione WCRF: *“Limitare il consumo di carni rosse ed evitare il consumo di carni lavorate”*

Per quanto concerne la correlazione tra latte e latticini e cancro, la letteratura<sup>65,129</sup> è numerosa, ma ancora non si sia giunti a una conclusione definitiva sul legame tra consumo di latte e latticini e rischio oncologico. Nel complesso, i comprovati benefici per la salute dei latticini superano di gran lunga i danni non dimostrati e non esiste alcuna prova scientificamente valida che un consumo moderato di latte, nell'ambito di una dieta equilibrata, esponga ad un maggior rischio di tumore. Per avere un quadro più chiaro è però possibile affidarsi alle conclusioni riportate dal *World Cancer Research Fund* (WCRF). Dopo aver analizzato la letteratura disponibile WCRF/AICR considera l'evidenza di una “probabile” associazione inversa tra l'assunzione di latticini e lo sviluppo del cancro del colon-retto, mentre l'evidenza che possano ridurre il rischio di cancro al seno è considerata "limitata/suggestiva, così come "limitata/suggestiva" è la prova che i prodotti lattiero-caseari aumentino il rischio di cancro alla prostata. L'effetto protettivo contro i tumori del colon-retto viene in genere attribuito ai batteri che producono acido lattico e alla presenza nei prodotti caseari di calcio, di cui caseina e lattosio aiutano ad aumentare la biodisponibilità. Anche altri nutrienti o costituenti bioattivi nei prodotti

lattiero-caseari, come la lattoferrina, la vitamina D (da prodotti lattiero-caseari fortificati) o l'acido grasso a catena corta butirrico possono conferire alcune funzioni protettive contro il cancro del colon-retto, ma queste richiedono una delucidazione molto migliore. Il panel di esperti del WRCF ha concluso che le prove erano generalmente coerenti per i prodotti lattiero-caseari, il latte, il formaggio e il calcio nella dieta e hanno mostrato un rischio ridotto di cancro del colon-retto con un consumo maggiore.

Le linee guida per una sana alimentazione italiana del Consiglio per la ricerca in agricoltura (CREA) appena aggiornate e la società italiana di nutrizione umana (SINU) raccomandano 3 porzioni giornaliere di latte o yogurt (una porzione corrisponde a 125 ml di latte o 125 g di yogurt), alle quali si dovrebbero aggiungere da 2 a 3 porzioni a settimana di formaggio fresco (100 g ciascuna) o stagionato (50 g).

Il latte e i prodotti lattiero-caseari possono avere effetti sia benefici che negativi per quanto riguarda il rischio di diversi tipi di cancro.

Ai diversi nutrienti contenuti in questi prodotti analizzati in una revisione<sup>37</sup>, sono attribuiti sia effetti protettivi lo sviluppo di cancro che effetti favorevoli.

Tra i nutrienti ai quali si attribuiscono effetti preventivi vi sono:

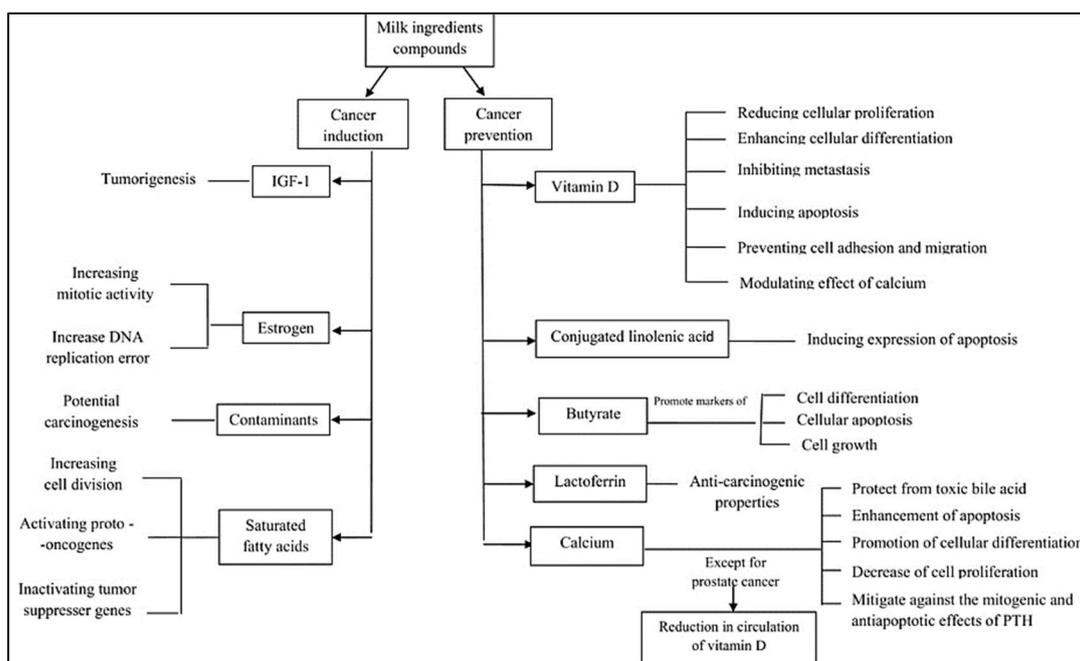
- La vitamina D: modula gli effetti sulla carcinogenesi del colon-retto, protegge dal cancro al seno nelle donne in premenopausa e inoltre ci sono prove che la crescita delle cellule di carcinoma ovarico possa essere inibita dalla vitamina D grazie alla presenza di recettori per la forma attiva della vitamina D sull'epitelio ovarico.
- Alcuni componenti grassi, tra cui CLA (acido linoleico coniugato) e acido butirrico
- Il calcio: la sua assunzione comporta una ridotta proliferazione cellulare nel colon e nel retto, vi è un'associazione negativa tra il rischio di cancro al seno in pre e post-menopausa e l'assunzione di calcio, protegge, esercita proprietà antitumorali nei confronti del tumore al seno diminuendo la proliferazione cellulare e inducendo la differenziazione delle cellule mammarie oltre ad agire sull'apoptosi, sulla crescita cellulare e sulla proliferazione proteggendo dal cancro ovarico.
- La caseina, che costituisce quasi l'80% delle proteine del latte vaccino, ha dimostrato di possedere proprietà antitumorali, probabilmente mediante l'inibizione degli enzimi prodotti dai batteri intestinali potenzialmente cancerogeni. Inoltre, la caseina protegge dal cancro del colon per i suoi effetti sul sistema immunitario oltre a proteggere da alcuni tumori come il colon, la mammella e la ghiandola prostatica. Le proprietà antitumorali delle proteine del

siero di latte possono essere attribuite alla loro capacità di aumentare i livelli cellulari di glutatione, un noto antiossidante.

- La lattoferrina (LF) che è anche nota per la sua azione inibitoria sulla proliferazione cellulare oltre che per le sue capacità antinfiammatorie e antiossidanti, riduce significativamente la cancerogenesi indotta chimicamente in diversi organi (seno, esofago, lingua, polmone, fegato, colon e vescica) e inibisce l'angiogenesi.

Coinvolti invece nell'induzione del cancro sembrano esserci:

- I grassi, in quanto aumentano il livello di androgeni associati al rischio di cancro alla prostata, favoriscono un aumento dei livelli di testosterone che può portare ad un aumento della divisione cellulare, all'attivazione di oncogeni e all'inattivazione di geni oncosoppressori. Inoltre un consumo elevato di prodotti lattiero-caseari può riflettere un'assunzione complessivamente elevata di grassi saturi nella dieta che, a sua volta, è stato associato al rischio di cancro al seno.
- Il latte vaccino contiene alti livelli di fattori di crescita quali l'IGF-1 che ha dimostrato di promuovere la proliferazione delle cellule del cancro al seno.
- È stato ipotizzato che il lattosio, in particolare il galattosio derivante dalla sua digestione, sembra aumenti il rischio di cancro ovarico a causa della sua tossicità diretta per le cellule germinali ovariche e provocando un aumento dei livelli di gonadotropine, stimolando così la proliferazione dell'epitelio ovarico, inducendo infine la neoplasia.



*Gli effetti positivi e negativi del latte e dei prodotti lattiero-caseari sui tumori e sui meccanismi correlati, Davoodi et al., 2013*

Cibi conservati mediante salatura

Ci sono prove evidenti che il consumo di cibi conservati mediante salatura (anche sotto sale verdure, pesce e cibi sotto sale in generale) è causa di cancro allo stomaco. La spiegazione risiede nella biologia che lega la conservazione e la lavorazione degli alimenti al cancro: modelli animali hanno dimostrato che livelli elevati di sale alterano la viscosità delle mucose proteggendo lo stomaco e favoriscono la formazione di composti N-nitroso. Inoltre, un'elevata assunzione di sale può stimolare la colonizzazione di *H. pylori*, il più forte fattore di rischio noto per il cancro allo stomaco .

In modelli animali, è stato dimostrato che alti livelli di sale sono responsabili del danno cellulare primario che si traduce nella promozione dello sviluppo del cancro allo stomaco.

### **Bevande analcoliche e rischio di cancro**

Il caffè è ricco di un gran numero di composti bioattivi, tra cui caffeina, acidi clorogenici e numerosi composti fenolici. Prove emergenti suggeriscono che questi composti possono avere effetti benefici sul fegato che vanno dalle proprietà antiossidanti e antinfiammatorie all'inibizione dell'angiogenesi, ma i principali meccanismi alla base del ruolo del caffè nello sviluppo del cancro al fegato non sono completamente chiariti.

Il caffè è anche associato a una migliore sensibilità all'insulina, una ridotta incidenza di sindrome metabolica e un ridotto livello di danno epatico, che potrebbero rappresentare meccanismi aggiuntivi attraverso i quali bere caffè può ridurre il rischio di sviluppo di cancro al fegato.

Poco chiari sono anche i meccanismi che collegano il consumo di caffè a una diminuzione del rischio di cancro dell'endometrio: pare infatti che i composti bioattivi nella bevanda possano comportare una maggiore sensibilità all'insulina e livelli più elevati di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), che possono ridurre l'esposizione ai livelli di estradiolo biodisponibile. Inoltre una serie di altri composti biologicamente attivi (alcune sostanze fitochimiche fenoliche, come gli antiossidanti acido caffeico e acido clorogenico, e diterpeni naturali) hanno dimostrato possedere diverse proprietà anti-tumorali: inibiscono la metilazione del DNA, inducono l'apoptosi, hanno effetti antiossidanti e antinfiammatori.

Ci sono diverse teorie che queste molecole proteggano dallo sviluppo di tumori della bocca, della faringe e della laringe e di cancro della pelle; tuttavia, le evidenze sono ancora deboli e incerte. Se da un lato ci sono prove che il consumo il caffè aiuta a proteggere da cancro al fegato e all'endometrio, dall'altro uno studio dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha messo sotto accusa la l'acrilammide che viene generata dalla tostatura dei

chicchi di caffè, considerata probabilmente cancerogena, ma sempre se consumata in quantità molto elevate. Anche i cereali tostati la contengono.

Si tratta quindi di una sostanza che è presente in molti alimenti in quantità trascurabili. Perché l'acrilammide risulti veramente pericolosa per l'organismo umano bisognerebbe infatti assumerne una quantità molto elevata, corrispondente a centinaia di tazzine di caffè espresso al giorno.

L'arsenico può contaminare le forniture d'acqua come un risultato di pratiche agricole e industriali. Ad oggi ci sono forti prove che il consumo l'arsenico nell'acqua potabile è una causa di diversi tumori.

Studi sperimentali suggeriscono che l'esposizione all'arsenico e ai suoi metaboliti induce la produzione di specie reattive dell'ossigeno inducendo danni al DNA, alterando la funzione del fattore di trascrizione e modulando l'espressione di geni coinvolti nella crescita cellulare, nella sopravvivenza e nel rischio di cancro. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha giudicato arsenico (quindi anche l'acqua potabile contaminata con arsenico) e arsenico inorganico composti cancerogeni per l'uomo. Pertanto si raccomanda di Non utilizzare alcuna fonte d'acqua che possa essere contaminata da arsenico.

Lo zucchero bianco (trasformato), lo zucchero grezzo e di canna, il dolcificante di mais, lo sciroppo di glucosio, alto contenuto di fruttosio e altri zuccheri aggiunti nelle bevande zuccherate e negli alimenti ad alta densità energetica (*fast food* o cibi industriali trasformati) sono associati a rischio di aumento di peso, sovrappeso o obesità, tutti fattori associati allo sviluppo di diverse tipologie di cancro.

Il WCRF/AICR rileva che i principali meccanismi proposti attraverso i quali l'assunzione di alimenti con un carico glicemico più elevato potrebbe influenzare il rischio di cancro dell'endometrio sono correlati a livelli elevati di glucosio e insulina postprandiali e al successivo sviluppo di insulino-resistenza, diabete e obesità.

Inoltre, essendo il fruttosio metabolizzato principalmente nel fegato, un'eccessiva assunzione può favorire lo sviluppo della steatosi epatica non alcolica che predispone alla cancerogenesi epatica.

Assumere solo occasionalmente le bevande zuccherate aiuta a mantenere sotto controllo il peso corporeo, riducendo le condizioni di sovrappeso e obesità e pertanto il rischio di sviluppare malattie oncologiche. I livelli di assunzione di riferimento indicano di non superare il 15% dell'apporto energetico totale. Vale a dire che, per una dieta da 2000 kcal, non si dovrebbero

superare i 75 grammi di zucchero al giorno, che comprendono anche gli zuccheri naturalmente presenti nella frutta; con una sola lattina di bibita gassata si supera più della metà del quantitativo massimo. Per cui, data l'importanza di una corretta idratazione per mantenere lo stato di salute, è necessario, nella quotidianità, prediligere il consumo di acqua.

Raccomandazione WCRF: *“Limitare il consumo di bevande zuccherate.”*

### **Bevande alcoliche e rischio di cancro<sup>63</sup>**

Lo IARC, che si occupa anche della valutazione degli effetti degli agenti chimici e fisici sul rischio di cancro, ha infatti classificato l'alcol come agente cancerogeno fin dal 1988. L'alcol è stato inserito nel gruppo 1. Da allora sempre più ricerche hanno chiarito il legame tra alcol e numerose forme tumorali: quello della bocca, della faringe, dell'esofago, della laringe, del seno, del colon, del fegato, del pancreas.

Tra questi la già citata grande indagine EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) ha evidenziato che il 10% di tutti i tumori che colpiscono i maschi e il 3% di quelli che colpiscono le femmine sono attribuibili al consumo di alcolici. I meccanismi biologici precisi alla base della relazione tra il consumo di alcol e alcuni tipi di cancro non sono del tutto chiari.

Un ampio corpus di prove sperimentali ha dimostrato che l'acetaldeide, il principale e più tossico metabolita dell'alcol, interrompe la duplicazione e la riparazione del DNA e quindi può contribuire a una cascata di processi intracellulari che sfociano nella cancerogenesi. Questa sostanza è riconosciuta come cancerogena anche perché riduce la capacità di assorbimento dei folati che sembrano proteggere dal cancro del colon e della mammella. In aggiunta, un eccessivo consumo di etanolo induce anche stress ossidativo attraverso una maggiore produzione di specie reattive dell'ossigeno, che sono potenzialmente genotossiche. Inoltre l'alcol stimola la produzione di estrogeni e androgeni circolanti nel sangue, ormoni importanti nella crescita e nello sviluppo del tessuto del seno. Infine, l'alcol potrebbe interagire con alcuni chemioterapici o peggiorare alcuni effetti collaterali delle terapie (per esempio le ulcere in bocca).

Per una buona prevenzione oncologica la raccomandazione sarebbe di evitare il consumo di bevande alcoliche e consumarne piccole quantità solo occasionalmente. Da tenere in considerazione per la prevenzione è un dato estremamente importante, ovvero che non è stata identificata una soglia di consumo di alcol al di sotto della quale si osserva una diminuzione del rischio di tumore del seno.

Nello specifico, l'aumento del rischio si rileva già a partire da una unità alcolica. Per la prevenzione del cancro sarebbe quindi meglio non consumare alcolici.

Tuttavia, la maggior parte dei tumori associati all'alcol si verifica nelle persone i cui consumi di alcolici superano le soglie raccomandate: 1 unità alcolica al giorno per le donne e 2 per gli uomini (L'unità alcolica corrisponde a circa 10-12 grammi di alcol puro (etanolo), corrispondenti a un bicchiere standard di vino (12°- 125 ml), una lattina di birra (4,5°- 330 ml), un aperitivo (18°- 80 ml), un bicchierino di superalcolico (36°- 40 ml)). Più è alta la gradazione della bevanda alcolica, maggiori sono le probabilità che si superino le soglie di consumo di alcol raccomandate.

Raccomandazione WCRF: *“Limitare il consumo di alcol”*.

### **Supplementi dietetici**

Non ci sono ancora prove che l'uso di integratori giochi un ruolo nella prevenzione oncologica, anzi alcune evidenze mostrano il contrario.

Ad oggi, la ricerca scientifica non ha individuato sostanze in grado di ridurre il rischio di sviluppare i tumori, variare la propria alimentazione permette di mantenere in salute l'organismo e di prevenire le malattie cronico degenerative. Addirittura esistono prove che alcuni integratori ad alto dosaggio contenenti nutrienti come  $\beta$ -carotene e vitamine A ed E possono aumentare il rischio di alcuni tumori.

In più, il WCRF sostiene che ci sono forti prove che: è improbabile che il consumo di beta-carotene negli alimenti o negli integratori abbia un effetto sostanziale sul rischio di cancro alla prostata così come è improbabile che il consumo di beta-carotene negli integratori abbia un effetto sostanziale sul rischio di cancro della pelle. Per i singoli nutrienti, un'eccezione può essere il calcio, in quanto sembra che il consumo di integratori di calcio diminuisca il rischio di cancro del colon-retto . Tuttavia, nel complesso, è meglio seguire una dieta sana piuttosto che fare affidamento su integratori alimentari per proteggersi dal cancro.

Raccomandazione WCRF: *“Non fare uso di integratori per la prevenzione del cancro”*

### **Attività fisica**

*“L'evidenza implica che, in generale, più le persone fisicamente attive sono, minore è il rischio di alcuni tumori”* quali: cancro al colon, cancro al seno ,tumore endometriale. Essere quotidianamente attivi favorisce il mantenimento della condizione di normopeso, riducendo il rischio di sovrappeso e obesità che a sua volta diminuisce la probabilità di sviluppare malattie oncologiche.

L'obiettivo per essere fisicamente attivi è di essere moderatamente attivi, partendo da un minimo di 150 minuti di attività aerobica di intensità moderata (almeno 30 minuti ogni giorno) o 75 minuti di attività aerobica intensa alla settimana e cercando di aumentarla seguendo le linee guida nazionali.

Raccomandazione WCRF: *“Essere fisicamente attivi tutti i giorni”*

### **Obesità e aumento ponderale**

L'eccesso di peso (definito dall'OMS come la presenza di un BMI compreso tra 25,0 e 29,9) e l'obesità (BMI  $\geq 30$ ) sono stati collegati a una serie di altre malattie croniche, tra cui malattie cardiovascolari, diabete, sindrome metabolica, ma anche svariate forme di tumore. In particolare, l'eccesso di grasso corporeo sembra essere implicato nella genesi di alcuni tumori. L'aumento del grasso corporeo può favorire la malattia da reflusso gastroesofageo cronico o l'infiammazione dell'esofago; questo può portare allo sviluppo dell'esofago di Barrett che ha dimostrato di aumentare il rischio di sviluppare adenocarcinoma esofageo .

Inoltre, una maggiore quantità di grasso corporeo favorisce lo sviluppo della malattia da reflusso gastroesofageo cronico o dell'infiammazione dell'esofago, il potenziale passaggio all'esofago di Barrett e aumenta il rischio di sviluppare il cancro allo stomaco del cardias. Il grasso corporeo può influenzare anche lo sviluppo del cancro del pancreas attraverso un'elevata e cronica infiammazione e livelli aumentati di ormoni come l'insulina, entrambi processi che possono promuovere lo sviluppo del cancro.

Il grasso corporeo è associato all'infiammazione cronica anche a livello epatico: prove recenti supportano un ruolo nello sviluppo della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) che può portare a un disregolazione complessa del metabolismo lipidico epatico.

L'obesità è associata a livelli aumentati di citochine pro-infiammatorie (ad esempio TNF-alfa e IL-6) e insulina, che possono promuovere la crescita degli epatociti e la trasformazione maligna. La conseguente lesione epatica cronica dovuta a processi infiammatori cronici può promuovere la lesione degli epatociti, la morte, il rimodellamento e la rigenerazione dei tessuti, culminando nel tempo con lo sviluppo dell'epatocarcinoma.

Infine, il grasso corporeo influisce direttamente sui livelli di estrogeni. Nelle donne in post-menopausa, quando la produzione di estrogeni dalle ovaie è drasticamente diminuita, la principale fonte di estrogeni è la conversione degli androgeni all'interno del tessuto adiposo. Di conseguenza, le donne in sovrappeso e obese hanno livelli circolanti più elevati di estrogeni, che sono ben noti per essere associati allo sviluppo del cancro al seno . Inoltre anche iperinsulinemia e insulino-resistenza sono rischiosi, in quanto questo ormone potrebbe

promuovere la crescita del tumore al seno direttamente legandosi al suo recettore o al recettore dell'IGF-I (fattore di crescita simile all'insulina-I) o indirettamente inibendo la sintesi della globulina legante gli ormoni sessuali, che sequestra gli estrogeni in circolazione, contribuendo a livelli di estrogeni biodisponibili. L'obiettivo è dunque quello di mantenere il peso corporeo in un range di normalità.

Raccomandazione WCRF: *“Mantenere un peso salutare”*.

### **Altezza e peso alla nascita**

Il peso alla nascita di un bambino e l'altezza di un adulto riflettono entrambi una complessa interazione di fattori genetici, nutrizionali e altri fattori ambientali che includono l'alimentazione che influenzano la crescita all'interno dell'utero e durante l'infanzia e l'adolescenza. Vi sono alcune teorie secondo le quali fattori di sviluppo che portano a una maggiore crescita nell'infanzia (quindi una maggiore altezza raggiunta in età adulta) aumenti il rischio di diversi tipi di tumori e sembra che fattori che portano ad un maggior peso alla nascita aumentino il rischio di cancro al seno in premenopausa. Tuttavia queste correlazioni sono difficili da mettere in luce e sono, tutt'oggi, ancora oggetto di studio.

### **Allattamento al seno**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda che i bambini siano allattati esclusivamente al seno (ricevono solo latte materno) per i primi 6 mesi di vita per la salute della madre e del bambino e che l'allattamento al seno dovrebbe continuare fino a 2 anni o oltre, insieme ad altri cibi e bevande appropriati.

*“L'evidenza mostra che, in generale, maggiore è il numero di mesi in cui le donne continuano ad allattare al seno i loro bambini, maggiore è la protezione che queste donne hanno contro il cancro al seno.”*

Il principale meccanismo attraverso il quale l'allattamento possa plausibilmente influenzare il rischio di cancro al seno prevede la ridotta influenza ormonale del periodo di amenorrea e infertilità che possono influenzare il rischio di cancro. L'allattamento infatti riduce l'esposizione agli ormoni sessuali, riducendo il di cancro al seno in post-menopausa. sono presenti evidenze, ancora limitate, anche per la prevenzione del tumore dell'ovaio, per il quale vale lo stesso meccanismo.

Inoltre, l'esfoliazione prolungata del tessuto mammario durante l'allattamento e la pronunciata apoptosi epiteliale potrebbero ridurre il rischio di cancro al seno attraverso l'eliminazione delle cellule con danni e mutazioni al DNA.

L'allattamento al seno esclusivo fino a sei mesi può essere protettivo tanto per la madre quanto per il bambino. Per i neonati ci sono probabili evidenze che l'allattamento per almeno 6 mesi sia in grado di prevenire il sovrappeso e l'obesità e le patologie correlate. Il latte materno presenta tutti fattori nutritivi come proteine, grassi e oligosaccaridi, ma anche componenti funzionali: cellule immunitarie, ormoni e flora batterica, rappresentando un vero e proprio sistema biologico. Esiste infatti una serie di effetti benefici legati all'allattamento al seno come la protezione da infezioni durante l'infanzia e lo sviluppo del sistema immunitario del bambino tutte condizioni che proteggono dallo sviluppo di tumori.

Raccomandazione WCRF: *“Per le madri: se si ha la possibilità di allattare al seno, questo comporta benefici per il bambino e per la madre”.*

La decima ed ultima raccomandazione WCRF evidenzia che:” *Dopo una diagnosi di tumore, se questo è possibile ed in accordo col proprio medico curante, valgono le stesse raccomandazioni per la prevenzione oncologica”.*

Una dieta sana e varia, ricca di frutta e verdure, di cereali integrali e legumi e povera di carne rossa, in particolare salumi e insaccati, è in grado non solo di prevenire l'insorgenza di cancro ma anche di tenere sotto controllo la crescita tumorale in diversi stadi della malattia.

Un numero crescente di prove<sup>62,75,87,130,150</sup> mostra che più persone aderiscono alle Raccomandazioni del WCRF, maggiore è la riduzione del rischio di tumori.

Per testare l'effettiva validità di queste raccomandazioni, diversi studi hanno valutato l'impatto dell'adesione alle raccomandazioni WCRF/AICR 2018 sull'incidenza o sulla mortalità del cancro, oltre che analizzare i risultati nei sopravvissuti al cancro.

In generale, questi articoli mostrano che seguire un modello dietetico e uno stile di vita vicino alle Raccomandazioni WCRF per la prevenzione del cancro:

- Ha ridotto il rischio di cancro totale<sup>84</sup>
- Ha posticipato di 1,6 anni il rischio di cancro<sup>82</sup>
- Contribuisce a ridurre l'incidenza complessiva del cancro<sup>91</sup>
- Riduce il rischio di mortalità per tutte le cause, cancro-specifica e per CVD tra gli anziani<sup>101</sup>

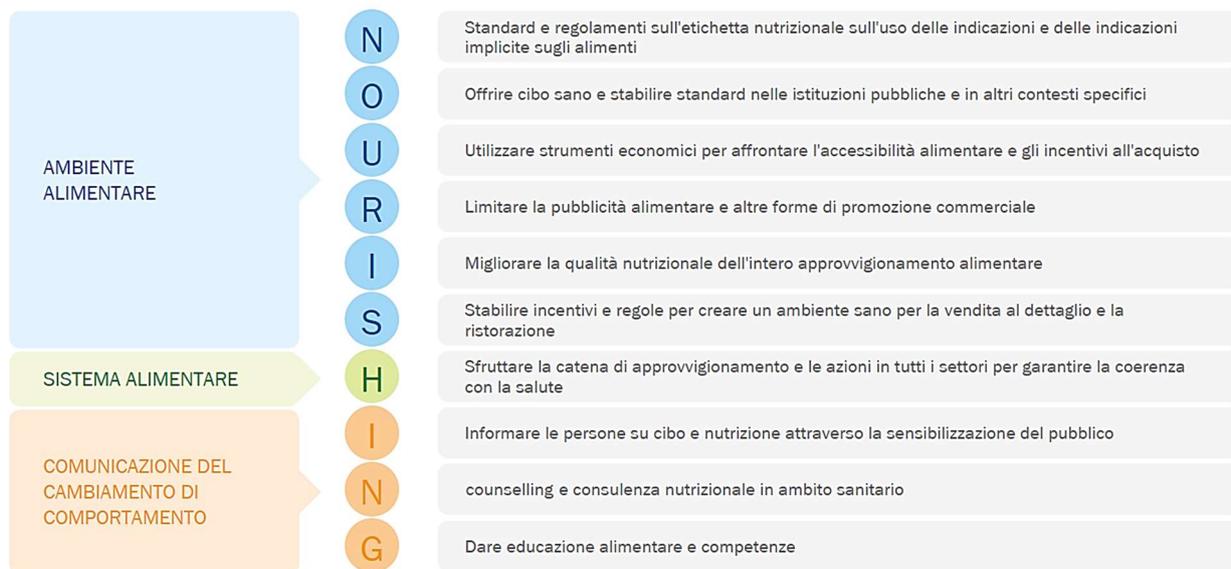
Questi risultati evidenziano l'importanza di considerare insieme più fattori dello stile di vita per ridurre il rischio di mortalità.

Accanto alle raccomandazioni WCRF/AICR 2018, è bene citare anche il “Codice Europeo Contro il Cancro”<sup>61</sup> a cura della Organizzazione Mondiale della Sanità, della IARC e della

Commissione Europea, che riassume le 12 principali modalità per ridurre il rischio di sviluppare un tumore:

1. Non fumare.
2. Rendi gli ambienti (casa e posto di lavoro) liberi dal fumo
3. Attivati per mantenere un peso sano.
4. Svolgi attività fisica ogni giorno. Limita il tempo che trascorri seduto.
5. Segui una dieta sana:
  - Consuma molti e vari cereali integrali, legumi, frutta e verdura.
  - Limita i cibi ad elevato contenuto calorico ed evita le bevande zuccherate.
  - Evita le carni conservate; limita il consumo di carni rosse e di alimenti ricchi in sale.
6. Se bevi alcolici di qualsiasi tipo, limitane il consumo.
7. Evita un'eccessiva esposizione al sole, soprattutto per i bambini. Usa protezioni solari.
8. Osserva scrupolosamente le istruzioni in materia di salute e sicurezza sul posto di lavoro per proteggerti dall'esposizione ad agenti cancerogeni noti.
9. Accerta di non essere esposto a concentrazioni naturalmente elevate di radon presenti in casa. Fai in modo di ridurre i livelli elevati di radon.
10. Per le donne:
  - L'allattamento al seno riduce il rischio di cancro per la madre.
  - La terapia ormonale sostitutiva (TOS) aumenta il rischio di alcuni tipi di cancro. Limitane l'uso.
11. Assicurati che i tuoi figli partecipino ai programmi di vaccinazione contro l'epatite B (per i neonati) e il papillomavirus umano (HPV) (per le ragazze).
12. Partecipa a programmi organizzati di *screening* per il cancro.

Al fine di promuovere a livello internazionale la divulgazione e l'applicazione delle proprie raccomandazioni, la WCRF-AICR suggerisce l'utilizzo del "NOURISHING", un quadro politico progettato per aiutare i responsabili politici, le organizzazioni della società civile ed i ricercatori per promuovere diete sane e ridurre il sovrappeso, l'obesità e il cancro<sup>40</sup>. Il quadro NOURISHING delinea i 3 domini e le 10 aree politiche in cui i governi dovrebbero agire: ambiente alimentare, sistema alimentare e comunicazione sul cambiamento del comportamento. È di fondamentale importanza, dunque, che ci sia un approccio globale a queste politiche, che si faccia educazione alimentare e che si diffondano i principi per un sano stile di vita.



*Il quadro WCRF International NOURISHING formalizza un pacchetto completo di politiche per promuovere diete sane e ridurre il sovrappeso, l'obesità e le malattie legate all'alimentazione – estratto e modificato da WCRF International*

### 5.3 LA “DIETA MEDITERRANEA”: L’INGREDIENTE SEGRETO NELLA CURA E PREVENZIONE DELLA MALATTIA NEOPLASTICA

Alla luce di quanto descritto finora, è possibile affermare che la dieta che più rispetta i principi per una sana e corretta alimentazione validi sia per la popolazione sana, sia in termini di prevenzione di malattie è proprio la Dieta Mediterranea. Tradizionalmente per Dieta Mediterranea si intendeva un profilo alimentare, considerato tipico delle popolazioni del bacino mediterraneo.

Considerata per la prima volta da *AnceL Keys* come una dieta in grado di proteggere il sistema cardiovascolare grazie al basso livello di colesterolo e di grassi saturi nel sangue, si è arrivati a riconoscerla come un modello dietetico esemplare, composto da alimenti ricchi di nutrienti ad alto potere protettivo verso diverse patologie, comprese le neoplasie. Il suo valore è stato riconosciuto nel tempo, tanto che nel 2010 è stata riconosciuta come “patrimonio culturale immateriale rispettivamente di Francia e Italia, Grecia, Spagna e Marocco” dall'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Educazione, la Scienza e la Cultura (UNESCO), per preservare così le caratteristiche della biodiversità locale di paesi mediterranei e di promuovere un modello dietetico in grado di apportare effetti benefici alla salute umana.

Grazie alla sua composizione bromatologica (12-18% di proteine, 45-60% di carboidrati, 20-35% di grassi), e alla varietà di alimenti che propone, la Dieta Mediterranea assicura il giusto

apporto di nutrienti: infatti è caratterizzata da un elevato apporto di verdura, legumi, frutta, cereali integrali, frutta a guscio e olio extravergine di oliva, da un consumo moderato di pesce e latticini, da un basso apporto di carni rosse e processate, di dolci e da un uso moderato di etanolo.

È importante considerare che la dieta mediterranea ha generalmente un profilo di acidi grassi più favorevole e un migliore rapporto tra acidi grassi  $\Omega$ -6 e  $\Omega$ -3 a causa di un minor consumo di alimenti animali ad alto contenuto di grassi.

L'attività fisica regolare, la convivialità, il riposo adeguato, la biodiversità e la stagionalità, i prodotti tradizionali, locali ed eco-compatibili sono parte integrante di un modello dietetico che gli studiosi hanno racchiuso all'interno di una piramide alimentare.

La piramide mediterranea fornisce indicazioni sulle quantità e sulla frequenza di determinati alimenti da consumare, scegliendo tra i vari gruppi di alimenti.

Per leggerla ed interpretarla in maniera corretta, bisogna partire dalla base, dove sono presentati i cibi da consumare ogni giorno, più volte al giorno: frutta e verdura, fondamentali per l'apporto di vitamine, sali minerali e fibra.

Salendo si trovano gli alimenti che sono principalmente fonte di carboidrati di cui si indica un consumo frequente: pane, pasta, cereali, importanti fonti di energia.

Nei livelli superiori sono collocati i grassi da condimento (olio extravergine d'oliva), il latte e i suoi derivati e poi gli alimenti che sono principalmente fonti di proteine (come carne, pesce, uova, legumi, formaggi), di cui è indicata una frequenza di consumo sempre minore man mano che si sale di livello.

Infine, in cima alla piramide ci sono gli alimenti da consumare solo occasionalmente perché un loro consumo eccessivo può rappresentare una fonte di rischio per la salute: alcolici e dolci. Per avere una dieta equilibrata basta scegliere tra gli alimenti dei vari livelli della piramide, variandoli e consumando in quantità e frequenza maggiore quelli dei livelli più bassi<sup>59</sup>.

Perché dunque la dieta Mediterranea rappresenta un modello di sana alimentazione e di prevenzione di diverse malattie?

La dieta mediterranea è caratterizzata da benefici positivi, salutari e nutrizionali, garantiti dalla variabilità degli alimenti (dalla frutta e verdura, alle pietanze proteiche, alle fonti di carboidrati...), il rispetto della stagionalità di ogni ingrediente, la freschezza dei prodotti in modo da massimizzare il contenuto di nutrienti e l'utilizzo di tutti gli alimenti disponibili, compresi i dolci, in un contesto di frugalità e moderazione.

**Piramide Alimentare Mediterranea: uno stile di vita quotidiano**  
Linee Guida per la popolazione adulta

Porzioni frugali e secondo le abitudini locali

Vino con moderazione e secondo le abitudini sociali



Nello specifico, questo modello alimentare può rappresentare un fattore protettivo l'insorgenza del cancro, soprattutto quando l'aderenza non è occasionale, bensì rappresenta è un vero e proprio stile di vita che accompagna tutta la vita del soggetto. Pertanto, gli effetti benefici della dieta mediterranea potrebbero essere intesi come la somma delle abitudini alimentari e delle scelte alimentari piuttosto che il risultato di un singolo alimento.

Osservando una dieta mediterranea nel suo complesso, ovvero senza considerare un singolo alimento che la compone, è emerso che questo modello dietetico produce i seguenti effetti positivi:

- abbassamento dei lipidi e modulazione dei loro effetti;
- effetti antinfiammatori, antiossidanti e antiaggreganti;
- modulazione dei mediatori cancerogeni (ormoni o fattori di crescita);
- riduzione della stimolazione degli ormoni o di altre vie di trasmissione extra e intracellulari coinvolte nel cancro;
- cambiamenti nel microbiota intestinale grazie a una produzione positiva e modificata di metaboliti batterici.

Per capire in che modo la dieta mediterranea possa contribuire a ridurre l'incidenza del cancro, nel 2019 è stata condotta una rassegna narrativa<sup>103</sup> di diversi studi pubblicati nell'arco di 10 anni (2009–2019) che hanno analizzato il suo impatto su più tipi di neoplasie.

La relazione positiva tra la dieta mediterranea e il cancro è dovuta all'alto contenuto e alla combinazione di antiossidanti e nutrienti antinfiammatori contenuti in molti alimenti (legumi, frutta fresca e a guscio, verdure, pesce e olio extravergine d'oliva) dei quali è stato dimostrato l'effetto protettivo.

Gli effetti protettivi sono dati anche da una bassa frequenza di consumo di carne rossa e di grassi animali, riducendo al minimo gli effetti nocivi dovuti ad un suo eccessivo apporto, ma allo stesso tempo garantendo l'apporto di proteine ad alto valore biologico e micronutrienti fondamentali per un ottimale stato di salute. Infatti, dati i suoi effetti protettivi nel ridurre i processi ossidativi e infiammatori delle cellule sane, nell'evitare danni al DNA e nel rallentare la proliferazione delle cellule tumorali e loro sopravvivenza, la dieta mediterranea è considerata un metodo potente e gestibile per combattere l'incidenza del cancro.

Diversi studi hanno inoltre dimostrato che un'elevata aderenza alla dieta mediterranea è spesso associata a un minor rischio di neoplasie, sebbene altri studi abbiano mostrato una difficoltà nell'identificare una relazione lineare tra le due variabili. L'alimentazione infatti è solo uno dei tanti tasselli di un esosoma che comprende diversi fattori propri della vita di un soggetto (alcuni modificabili, altri no).

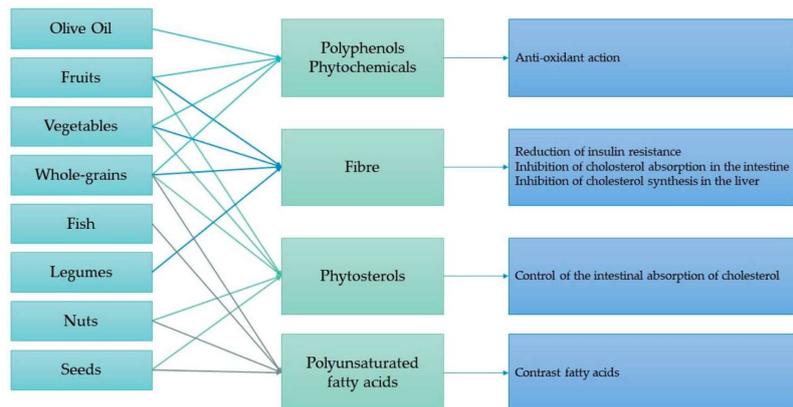
Ciò significa che i meccanismi coinvolti nel cancro sono così dinamici e intrecciati, che una relazione causa-effetto tra dieta e cancro risulta molto complessa da individuare. Inoltre a causa della presenza di più variabili propri dello stile di vita di un soggetto (come l'inattività fisica e la sedentarietà), a volte non direttamente percepibili, la relazione lineare tra adesione alla dieta e insorgenza di cancro può essere perturbata (aumentata o ridotta).

Tuttavia, è importante sottolineare che la dieta mediterranea è considerata un vero e proprio modello di stile di vita in cui il cibo e le attività quotidiane partecipano per realizzare l'originale piramide mediterranea.

Il modo per determinare il meccanismo di interazione tra cibi mediterranei e cancro richiede uno studio approfondito dei macro e micronutrienti contenuti in ciascun alimento o prodotti da ciascuno di essi in risposta a un determinato metodo di cottura.

È stato infatti riscontrato che molti alimenti previsti nel modello mediterraneo contribuiscono a ridurre il rischio di cancro con una serie di meccanismi che riducono la crescita delle cellule tumorali (es. assunzione di pesce), effetti antiossidanti e antinfiammatori (es. frutta, verdura), aumentare gli effetti chemio-protettivi (l'olio d'oliva) e inibire lo sviluppo del tumore (prodotti lattiero-caseari).

In particolare tali effetti sono attribuibili a specifiche sostanze e nutrienti: i polifenoli e i fitocomposti hanno un effetto protettivo e antiossidante, anche per bilanciare gli acidi grassi contenuti in alcuni alimenti della dieta mediterranea, come l'olio d'oliva; le fibre



*Principali alimenti mediterranei, le loro componenti biochimiche e la loro conseguente azione*

contenute nei cereali integrali, nelle verdure, nei legumi e nella frutta riducono lo svuotamento gastrico, la resistenza all'insulina, inibiscono l'assorbimento del colesterolo nell'intestino e la sintesi del colesterolo nel fegato.

Frutta e verdura, inoltre, contengono un'elevata quantità di carotenoidi e vitamine, come vitamina C ed E, folati e flavonoidi, nutrienti che consentono di prevenire i danni al DNA. Infine, gli  $\Omega$ -3, contenuti in abbondanza nel pesce e nella frutta a guscio aiutano a rallentare la proliferazione cellulare e quindi lo sviluppo del cancro. Sono emersi risultati controversi sul consumo di vino rosso, anche se recenti ricerche hanno dimostrato come micronutrienti del vino, come i polifenoli (resveratrolo e quercetina) potrebbe avere effetti positivi contro il cancro. Le raccomandazioni ad oggi sottolineano comunque di limitarne il consumo.

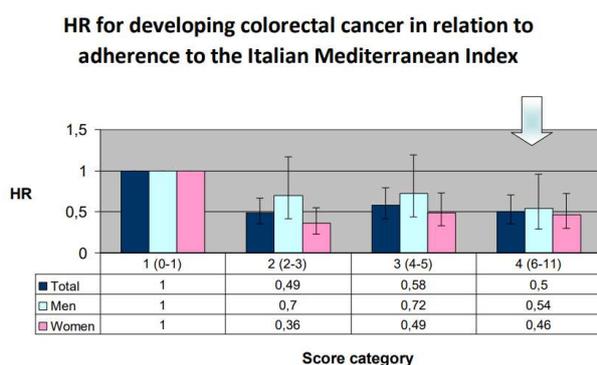
Nell'ambito degli studi<sup>135</sup> sulla relazione tra abitudini alimentari e rischio di tumore, emergono in letteratura svariati studi di analisi di profili alimentari diversi, tra cui la dieta mediterranea, tramite la costruzione di indici che assegnano un punteggio ad una serie di alimenti identificati a priori come caratteristici di un determinato profilo alimentare definito su base geografica, culturale o considerato salutare, o tramite l'identificazione di pattern alimentari ottenuti a posteriori tramite specifiche indagini statistiche, a partire dai consumi stimati in una popolazione in un determinato periodo temporale. Utilizzando questi approcci sono stati sviluppati metodi per la definizione dell'aderenza alla Dieta Mediterranea e ne è stata valutata l'associazione con il rischio di tumore.

Per quanto riguarda le analisi basate sullo sviluppo di pattern alimentari a posteriori, in Italia è stato condotto lo studio ORDET<sup>140</sup> con lo scopo di valutare l'associazione tra modelli dietetici e rischio di sviluppare il cancro al seno. Utilizzando i dati nutrizionali di 8984 donne con un

follow-up medio di 9,5 anni e 207 casi incidenti di cancro al seno, abbiamo condotto un'analisi fattoriale esplorativa per identificare i principali modelli dietetici. Dalla coorte è emerso che solo l'adesione al pattern di tipo mediterraneo caratterizzato da elevati consumi di verdura e olio di oliva era associato a un'incidenza di cancro al seno significativamente più bassa.

In merito invece alla valutazione a priori di pattern alimentari, degno di nota è lo studio EPIC: oltre mezzo milione di persone coinvolte, dieci Paesi europei e più di due decenni di ricerche hanno caratterizzato l'*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*<sup>57</sup>, uno studio prospettico che si è posto l'obiettivo di svelare il legame tra dieta mediterranea e tumori, valutando l'indice di aderenza alla dieta Mediterranea di diversi Paesi (*Mediterranean Index*). L'indice Mediterraneo si basa sul livello di consumo da parte della popolazione di uno dei Paesi preso in esame di una serie di alimenti protettivi (verdure, legumi, frutta fresca e secca, cereali, pesce) e di rischio (carne e latticini) e del livello di consumo di alcol. L'indice può assumere valori da 0 a 9 (massima aderenza) in base al terzile in cui il soggetto si colloca. La frequenza del consumo di prodotti alimentari è stata studiata mediante questionari di frequenza alimentare per ottenere poi stime dell'apporto energetico giornaliero e di macro e micronutrienti.

Nello studio EPIC europeo è stata messa in evidenza l'associazione inversa tra questo score e il rischio di specifici tumori: è proprio questo indice ad essere stato usato nella coorte EPIC italiana, al fine di valutare la relazione tra dieta mediterranea e rischio di cancro del colon-retto. Questo studio<sup>2</sup> ha valutato pertanto l'effetto dell'adesione a un modello dietetico mediterraneo, misurato dall'*Italian Mediterranean Index*, sul rischio di cancro del colon-retto nei 45.275 partecipanti della sezione italiana dello studio EPIC.



I risultati (figura) mostrano che l'aderenza al regime mediterraneo (indicato da uno score elevato) è stata associata a un rischio significativamente decrescente di cancro del colon-retto nell'intera coorte.

Il modello dietetico mediterraneo è caratterizzato da alti livelli di componenti definiti dal *World Cancer Research Fund* come protettivi nei confronti del cancro del colon-retto e da bassi livelli di componenti associati invece ad un aumentato rischio di sviluppare questa malattia. Ad esempio, la dieta mediterranea suggerisce il consumo quotidiano di 5 porzioni di frutta e verdura, mentre limita a 2 volte alla settimana il consumo di carne rossa e lavorata, che se

invece assunte in quantità eccessive possono promuovere la cancerogenesi del colon-retto: nitrati e nitriti aggiunti come conservanti alle carni lavorate contribuiscono alla produzione di composti N-nitroso nell'intestino, molti dei quali sono noti come cancerogeni per l'uomo e per gli animali; la carne cotta ad alta temperatura può contenere ammine eterocicliche e idrocarburi policiclici aromatici, anch'essi cancerogeni.

Inoltre l'*Italian Mediterranean Index* valuta negativamente il consumo di alcol sopra i 12 g/giorno, sia per gli uomini che per le donne rispetto al rischio di cancro del colon-retto: l'acetaldeide è un metabolita altamente reattivo dell'alcol che può essere cancerogeno.

Detto ciò, al fine di educare la popolazione ad una corretta adesione ad uno stile dietetico mediterraneo, può essere d'aiuto un'educazione alimentare eseguita con l'ausilio della rappresentazione grafica del piatto sano pubblicata dall'*Harvard Medical School di Boston*<sup>69</sup>, che rappresenta un'ulteriore evoluzione della classica piramide alimentare. Con il piatto sano si vuole raffigurare la composizione ideale che dovrebbe avere ogni pasto della giornata:  $\frac{1}{2}$  piatto è composto da ortaggi e frutta,  $\frac{1}{4}$  del piatto è bene che sia dedicato ai cereali integrali (frumento integrale, orzo, chicchi di frumento, quinoa, avena, riso e pasta di frumento integrale), infine  $\frac{1}{4}$  del piatto è occupato dalla pietanza proteica (pesce, legumi, uova, latticini, carne bianca e, il meno possibile, carne rossa e trasformata), il tutto accompagnato dall'olio extravergine d'oliva, idratazione corretta e movimento.



## CONCLUSIONI

"Non sottovalutare mai il potere del cibo": ad oggi le evidenze scientifiche in ambito oncologico presenti in letteratura ci dimostrano come la complessa triade alimentazione-nutrizione-tumore accompagni il paziente oncologico durante tutto il decorso clinico, che va dallo sviluppo del tumore, al suo manifestarsi, ai suoi differenti trattamenti fino alla fase di guarigione o, talvolta, negli stadi terminali di malattia.

Nel suo significato etimologico più profondo, “nutrire” un soggetto che si trova in una situazione patologica così delicata rappresenta un’azione che, all’apparenza, può sembrare semplice e banale, ma che nella realtà dei fatti è uno dei presupposti essenziali per garantire al paziente una riserva energetica tale da affrontare le terapie antineoplastiche, per aumentare la loro efficacia e, dettaglio non poco rilevante, per permettergli di avere uno stato di salute e una qualità di vita il più elevati possibili.

Le nuove tecnologie e l’avvento dei *social network*, per quanto utili in un’epoca di progresso quale quella che stiamo vivendo, talvolta si accompagna al diffondersi di informazioni molto spesso errate e non valutate dal punto di vista scientifico: per fronteggiare le *fake news* in ambito nutrizionale che ogni giorno spopolano sul *web*, è bene che ci si affidi ai principi per una sana e corretta alimentazione, fondati su evidenze solide che ne confermano l’efficacia. Non vi è una correlazione specifica tra alimento o singolo nutriente e rischio di sviluppare un tumore o tantomeno una fantomatica “dieta antitumorale” in grado di curare la malattia: l’ingrediente segreto che aiuta a proteggersi dal rischio di sviluppare patologie oncologiche è proprio la Dieta Mediterranea, non a caso denominata *Patrimonio Culturale Immateriale dell'Umanità*.

# CARTA *dei* DIRITTI DEL PAZIENTE ONCOLOGICO

ALL' APPROPRIATO E TEMPESTIVO SUPPORTO NUTRIZIONALE

## 1- *Diritto alla corretta informazione e al counseling nutrizionale*

Ogni malato oncologico ha diritto a ricevere da parte di personale sanitario con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica:

- informazioni esaustive, corrette e basate sulle evidenze cliniche riguardo al proprio stato di nutrizione, alle possibili conseguenze a esso associate e alle diverse opzioni terapeutiche nutrizionali;
- un counseling nutrizionale che fornisca indicazioni su come adeguare la propria alimentazione ai principi universalmente riconosciuti come utili nella prevenzione primaria e secondaria dei tumori, in relazione anche alle eventuali comorbidità, terapie mediche, chirurgiche o radioterapiche previste.

## 2- *Diritto allo screening e alla valutazione dello stato nutrizionale*

Ogni malato oncologico ha diritto allo screening nutrizionale finalizzato a individuare l'eventuale presenza del rischio di malnutrizione. Lo screening deve essere eseguito con strumenti validati alla diagnosi e ripetuto sistematicamente da parte dell'equipe curante a intervalli regolari, nel caso di neoplasie, che, per tipologia, stadio o trattamento, possono influenzare negativamente lo stato di nutrizione. Ogni malato a rischio di malnutrizione ha diritto alla valutazione completa e tempestiva del proprio stato nutrizionale da parte di personale sanitario afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o, comunque, con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica. La valutazione nutrizionale deve essere parte integrante dei percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali elaborati dalle strutture oncologiche.

## 3- *Diritto alle prescrizioni nutrizionali*

Ogni malato oncologico malnutrito e con calo ponderale ha diritto alla prescrizione di un supporto nutrizionale appropriato da parte di personale medico afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica.

## 4- *Diritto all'accesso all'integrazione nutrizionale orale*

Ogni malato oncologico a rischio di malnutrizione ha diritto, in relazione alle condizioni cliniche e carenze presenti, su prescrizione di personale medico afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica, all'accesso gratuito agli integratori nutrizionali orali, compresi i supporti vitaminici e minerali.

## 5- *Diritto a ricevere una nutrizione artificiale appropriata e tempestiva*

La nutrizione artificiale è una metodica terapeutica complessa che richiede competenze mediche specifiche e che può presentare, se non condotta secondo criteri di qualità e sicurezza, complicanze anche gravi. Ogni malato oncologico a rischio di malnutrizione, non in grado di mantenere un soddisfacente stato di nutrizione attraverso il counseling nutrizionale ed eventuali integrazioni, ha diritto a ricevere sia in ospedale, sia nelle strutture residenziali, nell'ambito di un progetto di continuità assistenziale, un appropriato e tempestivo supporto di nutrizione artificiale, su prescrizione di personale medico afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica.

## 6- *Diritto a ricevere una nutrizione artificiale domiciliare appropriata e sicura*

Ogni malato oncologico che necessita di proseguire il supporto di nutrizione artificiale oltre i termini della degenza ospedaliera ha diritto a ricevere un trattamento di nutrizione artificiale domiciliare appropriato e sicuro, su prescrizione di personale medico afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica.

## 7- *Diritto al monitoraggio del supporto nutrizionale*

Ogni malato oncologico che necessita di un supporto nutrizionale ha diritto a ricevere la periodica rivalutazione dell'appropriatezza e dell'efficacia del trattamento da parte dell'oncologo e di personale sanitario afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica, nel contesto di percorsi sanitari integrati e condivisi da équipes multidisciplinari.

## 8- *Diritto alla cura del sovrappeso associato alle terapie*

Ogni malato oncologico ha diritto all'accesso gratuito ai Servizi di Nutrizione Clinica nell'ambito dei percorsi di riabilitazione oncologica durante e dopo i trattamenti attivi, al fine di recuperare il proprio peso ideale, anche in considerazione dell'impatto del sovrappeso sulla prognosi e sul decorso clinico di molte patologie neoplastiche.

## 9- *Diritto al supporto psicologico*

La malnutrizione per difetto e il sovrappeso incidono in modo rilevante sull'immagine corporea del malato e spesso innescano dinamiche intrafamiliari importanti. Ogni malato a rischio di variazioni significative del proprio stato nutrizionale ha diritto a un appropriato e tempestivo supporto psicologico gratuito.

## 10- *Diritto a partecipare a studi clinici controllati in tema di nutrizione clinica*

Ogni malato oncologico ha diritto, se lo desidera, a essere inserito in studi clinici controllati volti a contrastare la malnutrizione nelle diverse fasi della malattia.

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. A D'Ignazio, P Kabata, MR Ambrosio, K Polom, L Marano, L Spagnoli, et al. - Preoperative oral immunonutrition in gastrointestinal surgical patients: how the tumour microenvironment can be modified - Clin Nutr ESPEN, 38 (2020), pp. 153-159
2. Agnoli, C., Grioni, S., Sieri, S., Palli, D., Masala, G., Sacerdote, C., Vineis, P., Tumino, R., Giurdanella, M.C., Pala, V., Berrino, F., Mattiello, A., Panico, S. and Krogh, V. (2013), Italian mediterranean index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. Int. J. Cancer, 132: 1404-1411.
3. AIMAC- Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici- "La nutrizione nel malato oncologico" - la Collana del Girasole n. 13
4. Ananieva EA, Wilkinson AC. Branched-chain amino acid metabolism in cancer. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2018 Jan;21(1):64-70
5. Andid Notizie - Rivista Dell'associazione Nazionale Dietisti - Anno Ventiseiesimo Quarto Numero Periodico Bimestrale Iv Bimestre 2016
6. Applicazione del Percorso di Assistenza Nutrizionale (NCP) nel paziente oncologico - Nutrition Care Process (NCP) for Oncology Patients di Giada Artini , Gabriella Buti , Serena Pancani , Giulietta Brogioni, Firenze
7. Aprile G, Basile D, Giaretta R, Schiavo G, La Verde N, Corradi E, Monge T, Agustoni F, Stragliotto S. The Clinical Value of Nutritional Care before and during Active Cancer Treatment. Nutrients. 2021 Apr 5;13(4):1196
8. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr. 2017;36(5):1187-96
9. Arends J. Bachmann P. Baracos V. Barthelemy N. Bertz H. Bozzetti F. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017; 36: 11-48
10. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. Int J Cancer. 1975 Apr 15;15(4):617-31
11. Attar A., Malka D., Sabaté J.M., Bonnetain F., Lecomte T., Aparicio T., Locher C., Laharie D., Ezenfis J., Taieb J. Malnutrition Is High and Underestimated during Chemotherapy in Gastrointestinal Cancer: An AGEO Prospective Cross-Sectional Multicenter Study. Nutr. Cancer. 2012; 64:535–542

12. Bandera-Merchan B., Boughanem H., Crujeiras A.B., Macias-Gonzalez M., Tinahones F.J. Ketotherapy as an epigenetic modifier in cancer. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020; 21:509–519
13. Baracos VE, Mazurak VC, Ma DW. n-3 Polyunsaturated fatty acids throughout the cancer trajectory: influence on disease incidence, progression, response to therapy and cancer-associated cachexia. *Nutr Res Rev.* 2004 Dec;17(2):177-92
14. Bargetzi L, Brack C, Herrmann J, Bargetzi A, Hersberger L, Bargetzi M, Kaegi-Braun N, Tribolet P, Gomes F, Hoess C, Pavlicek V, Bilz S, Sigrist S, Brändle M, Henzen C, Thomann R, Rutishauser J, Aujesky D, Rodondi N, Donzé J, Laviano A, Stanga Z, Mueller B, Schuetz P. Nutritional support during the hospital stay reduces mortality in patients with different types of cancers: secondary analysis of a prospective randomized trial. *Anna Oncol.* 2021; 32 :1025–1033
15. Basile D., Parnofiello A., Vitale M.G., Cortiula F., Gerratana L., Fanotto V., Lisanti C., Pelizzari G., Ongaro E., Bartoletti M., et al. The IMPACT Study: Early Loss of Skeletal Muscle Mass in Advanced Pancreatic Cancer Patients. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019; 10:368–377
16. Bauer, J.D., Ash, S., Davidson, W.L., Hill, J.M., Brown, T., Isenring, E.A. and Reeves, M. (2006), Evidence based practice guidelines for the nutritional management of cancer cachexia. *Nutrition & Dietetics*, 63: S3-S32
17. Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M, Kachnic L; RTOG. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer* 2008; 16:1179-88
18. Bonatto SJ, Oliveira HH, Nunes EA, et al. Fish oil supplementation improves neutrophil function during cancer chemotherapy. *Lipids* 2012; 47:383–389
19. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer.* 2001 Aug 1;93(3):380-3.),
20. Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, Zanetti M. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Jun 9;13(6):1980. doi: 10.3390/nu13061980. PMID: 34207529; PMCID: PMC8226689
21. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr.* 2009;28(4):445-54.

22. Braha A, Albai A, Timar B, Negru Ș, Sorin S, Roman D, Popovici D. Nutritional Interventions to Improve Cachexia Outcomes in Cancer-A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jul 21;58(7):966. doi: 10.3390/medicina58070966.
23. Burns, C.P., Spector, A.A. Membrane fatty acid modification in tumor cells: A potential therapeutic adjunct. *Lipids* 22, 178–184 (1987).
24. C. Machon, S. Thezenas, A.M. Dupuy, E. Assenat, F. Michel, E. Mas, et al. - Immunonutrition before and during radiochemotherapy: improvement of inflammatory parameters in head and neck cancer patients- *Support Care Cancer*, 20 (12) (2012), pp. 3129-3135
25. Caccialanza R, Cotogni P, Cereda E, Bossi P, Aprile G, Delrio P, Gnagnarella P, Mascheroni A, Monge T, Corradi E, Grieco M, Riso S, De Lorenzo F, Tracò F, Iannelli E, Beretta GD, Zanetti M, Cinieri S, Zagonel V, Pedrazzoli P. Nutritional Support in Cancer patients: update of the Italian Intersociety Working Group practical recommendations. *J Cancer*. 2022 May 21;13(9):2705-2716.
26. Caccialanza R, Pedrazzoli P, Cereda E, Gavazzi C, Pinto C, Paccagnella A, Beretta GD, Nardi M, Laviano A, Zagonel V. Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). *J Cancer*. 2016 Jan 1;7(2):131-5.
27. Canadian Cancer Society. 2012. <http://www.cancer.ca/en/prevention-and-screening/be-aware/cancer-myths-and-controversies/an-alkaline-diet-and-cancer/?region=on>
28. Capra, S., Ferguson, M., & Reid, K. (2001). Cancer: Impact of nutrition intervention outcome—Nutrition issues for patients. *Nutrition*, 17, 760–777
29. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, de van der Schueren MA, Singer P. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015 Jun;34(3):335-40.
30. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, Baptista G, Barazzoni R, Blaauw R, Coats A, Crivelli A, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llido L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pisprasert V, de van der Schueren MAE, Siltharm S, Singer P, Tappenden K, Velasco N, Waitzberg D, Yamwong P, Yu J, Van Gossum A, Compher C; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):1-9.

31. Cereda, E, Turri, A, Klersy, C, et al. Whey protein isolate supplementation improves body composition, muscle strength, and treatment tolerance in malnourished advanced cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med.* 2019; 8: 6923– 6932
32. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, Glass J, Kim L, Shi W. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2014 Mar;117(1):125-31.
33. Clifton, K, Ma, C, Fontana, L, Peterson, LL. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021: 71: 527- 546.
34. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health.* 1997 Feb;6(1):49-62
35. COMUNICATO STAMPA- Summer School 2021- 15 settembre 2021
36. Cruciani R.A., Dvorkin E., Homel P., Malamud S., Culliney B., Lapin J., Portenoy R.K., Esteban-Cruciani N. Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: A phase I/II study. *J. Pain Symptom Manag.* 2006; 32:551–559
37. Davoodi, H., Esmaeili, S. and Mortazavian, A. (2013), Effects of Milk and Milk Products Consumption on Cancer: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 12: 249-264.
38. Deutz NE, Safar A, Schutzler S, Memelink R, Ferrando A, Spencer H, van Helvoort A, Wolfe RR. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr.* 2011 Dec;30(6):759-68.
39. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD004597
40. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective A summary of the Third Expert Report, WCRF-AICR
41. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, et al. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 57:3640-9
42. Dobrowolska K, Regulska-Ilow B. The legitimacy and safety of using alternative diets in cancer. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2020;71(3):241-250.
43. Engelen MPKJ, Safar AM, Bartter T, Koeman F, Deutz NEP. High anabolic potential of essential amino acid mixtures in advanced nonsmall cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26(9):1960-1966

44. Farshidfar F., Pinder M.A., Myrie S.B. Creatine Supplementation and Skeletal Muscle Metabolism for Building Muscle Mass-Review of the Potential Mechanisms of Action. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2017; 18:1273–1287.
45. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013 Feb;10(2):90-9
46. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, Giacosa A, Van Gossum A, Bauer J, Barber MD, Aaronson NK, Voss AC, Tisdale MJ. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double-blind trial. *Gut* 2003; 52:1479-86
47. Findlay M, White K, Brown C, Bauer JD. Nutritional status and skeletal muscle status in patients with head and neck cancer: Impact on outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021 Dec;12(6):2187-2198
48. Freitas RDS, Campos MM. Protective Effects of Omega-3 Fatty Acids in Cancer-Related Complications. *Nutrients.* 2019 Apr 26;11(5):945.
49. Gary P. Hubbard, Marinos Elia, Anne Holdoway, Rebecca J. Stratton: “A systematic review of compliance to oral nutritional supplements” — *clinical nutrition* 31 (2012) 293-312
50. Gillis C, Hasil L, Kasvis P, Bibby N, Davies SJ, Prado CM, West MA and Shaw C (2021) Nutrition Care Process Model Approach to Surgical Prehabilitation in Oncology. *Front. Nutr.* 8:644706.
51. Glossario di Alimentazione e Nutrizione Umana - Federazione delle Società Italiane di Nutrizione (FeSIN)
52. Hae-Yun Chung, R., and Y. Kyoung Park. 2017. Rationale, feasibility and acceptability of ketogenic diet for cancer treatment. *Journal of Cancer Prevention* 22 (3):127–34.
53. Hardman WE, Munoz J Jr, Cameron IL. Role of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in omega 3 fatty acids induced suppression of breast cancer xenograft growth in mice. *Cancer Cell Int.* 2002 Jul 17;2(1):10
54. Harmon B.E., Carter M., Hurley T.G., Shivappa N., Teas J., Hébert J. R.: Nutrient composition and anti-inflammatory potential of a prescribed macrobiotic diet. *Nutr Cancer* 2015;67(6):933-940
55. Hébuterne X., Lemarié E., Michallet M., de Montreuil C.B., Schneider S.M., Goldwasser F. Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients with Cancer. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* 2014; 38:196–204

56. Howson FFA, Robinson SM, Lin SX, Orlando R, Cooper C, Sayer AAP, Roberts HC. Can trained volunteers improve the mealtime care of older hospital patients? An implementation study in one English hospital. *BMJ Open*. 2018 Aug 5;8(8):e022285
57. <http://epic.iarc.fr>
58. <http://www.aicr.org/press/health-features/nutrition-wise/nw-questions-about-body-ph-and-cancer-mets-stevia.html>
59. <http://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/p/piramide-alimentare#la-piramide-alimentare-italiana>.
60. <http://www.tumoremaeveroche.it>
61. <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>
62. <https://healthy10challenge.org/cancer-prevention/>
63. <https://smartfood.ieo.it/la-domanda-la-fai-tu/tumore-seno-prevenzione/>
64. <https://www.aicr.org/cancer-survival/treatment-tips/during-treatment/#1579146107285-979cb538-2ac5>
65. <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/>
66. <https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/alimentazione/>
67. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/eating-problems/taste-smell-changes.html>
68. <https://www.dianaweb.org/>
69. <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/>
70. <https://www.ieo.it/it/PREVENZIONE/In-primopiano/Smarfood/>
71. <https://www.kousmine.org/>
72. [https://www.nutricia.it/nutricia/docs/eating-tips-for-bad-days\\_IT.pdf](https://www.nutricia.it/nutricia/docs/eating-tips-for-bad-days_IT.pdf)
73. <https://www.nutricia.it/trattamenti-e-patologie/oncologia/alimentazione-malattie-oncologiche/>
74. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>
75. <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-prevention-recommendations/evidence-that-our-cancer-prevention-recommendations-work/>
76. <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/risk-factors/>
77. <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf>
78. Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, Stratton RJ. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr*. 2012 Jun;31(3):293-312

79. Hultman E., Söderlund K., Timmons J.A., Cederblad G., Greenhaff P.L. Muscle creatine loading in men. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81:232–237
80. I Numeri Del Cancro In Italia 2021
81. Il Manuale Del Caregiver In Oncologia Aiom-Ropi- Parte IV - I problemi nutrizionali del malato oncologico durante il decorso della malattia. Aspetti pratici e relazionali
82. Jankovic N., Geelen A., Winkels R. et al. Adherence to the WCRF/AICR Dietary Recommendations for Cancer Prevention and Risk of Cancer in Elderly from Europe and the United States: A Meta-Analysis within the CHANCES Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1 January 2017; 26 (1): 136–144.
83. Ji CC, Hu YY, Cheng G, Liang L, Gao B, Ren YP, Liu JT, Cao XL, Zheng MH, Li SZ, Li SZ, et al: A ketogenic diet attenuates proliferation and stemness of glioma stem-like cells by altering metabolism resulting in increased ROS production. *Int J Oncol* 56: 606-617, 2020
84. Kaluza, J., Harris, H.R., Håkansson, N. et al. Adherence to the WCRF/AICR 2018 recommendations for cancer prevention and risk of cancer: prospective cohort studies of men and women. *Br J Cancer* 122, 1562–1570 (2020).
85. Kenneth Fearon, Florian Strasser, Stefan D Anker, Ingvar Bosaeus, Eduardo Bruera, Robin L Fainsinger, Aminah Jatoi, Charles Loprinzi, Neil MacDonald, Giovanni Mantovani, Mellar Davis, Maurizio Muscaritoli, Faith Ottery, Lukas Radbruch, Paula Ravasco, Declan Walsh, Andrew Wilcock, Stein Kaasa, Vickie E Baracos – “Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus” *The Lancet Oncology*, Volume 12, Issue 5, 2011, Pages 489-495);
86. Klement RJ. Fasting, Fats, and Physics: Combining Ketogenic and Radiation Therapy against Cancer. *Complement Med Res.* 2018;25(2):102-113
87. Kohler LN, Garcia DO, Harris RB, et al. Adherence to diet and physical activity cancer prevention guidelines and cancer outcomes: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 1018–28
88. Kraft M., Kraft K., Gärtner S., Mayerle J., Simon P., Weber E., Schütte K., Stieler J., Koula-Jenik H., Holzhauer P., et al. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)—A randomized multicentre trial. *Nutr. J.* 2012; 11:52.
89. Kushi LH, Cunningham JE, Hebert JR, et al. The macrobiotic diet in cancer. *J Nutr.* 2001; 131:3056s-64s.
90. Lacey K, Pritchett E., Nutrition Care Process and Model: ADA adopts road map to quality care and outcomes management, *Journal of the American Dietetic Association* 2003

91. Lavalette C, Adjibade M, Srouf B, Sellem L, Fiolet T, Hercberg S, Latino-Martel P, Fassier P, Deschasaux M, Kesse-Guyot E, Touvier M. Cancer-Specific and General Nutritional Scores and Cancer Risk: Results from the Prospective NutriNet-Santé Cohort. *Cancer Res.* 2018 Aug 1;78(15):4427-4435.
92. Le statistiche del cancro – AIRC
93. Li R.J., Liu Y., Liu H.Q., Li J. Ketogenic diets and protective mechanisms in epilepsy, metabolic disorders, cancer, neuronal loss, and muscle and nerve degeneration. *J. Food Biochem.* 2020;44: e13140, Weber D.D., Aminzadeh-Gohari S., Tulipan J., Catalano L., Feichtinger R.G., Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer—Where do we stand? *Mol. Metab.* 2020; 33:102–121
94. Libretto Informativo Del ‘Must’ Guida Al ‘Malnutrition Universal Screening Tool’ (‘Must’: ‘Strumento Di Screening Universale Della Malnutrizione’) Per Adulti- Redatto Per Conto Di Mag Da Vera Todorovic, Christine Russell E Marinos Elia
95. Linea Guida Pratica Espen: Nutrizione Clinica Nel Cancro | Volume 40, Numero 5, P2898-2913,01 Maggio 2021
96. Linee Guida Aiom: Trattamento E Prevenzione Della Cachessia Neoplastica Edizione 2021
97. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002
98. Lu Y., Yang Y.-Y., Zhou M.-W., Liu N., Xing H.-Y., Liu X.-X., Li F. Ketogenic diet attenuates oxidative stress and inflammation after spinal cord injury by activating Nrf2 and suppressing the NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Neurosci. Lett.* 2018; 683:13–18
99. Lu Z, Fang Y, Liu C, Zhang X, Xin X, He Y, Cao Y, Jiao X, Sun T, Pang Y, Wang Y, Zhou J, Qi C, Gong J, Wang X, Li J, Tang L, Shen L. Early Interdisciplinary Supportive Care in Patients with Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Mar 1;39(7):748-756.
100. Manuale Andid. International Dietetics Nutrition Terminology, 2014
101. Marissa M Shams-White, Nigel T Brockton, Panagiota Mitrou, Lisa L Kahle, Jill Reedy, The 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) Score and All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality Risk: A Longitudinal Analysis in the NIH-AARP Diet and Health Study, *Current Developments in Nutrition*, Volume 6, Issue 6, June 2022, nzac096.
102. Medical Nutrition International Industry - Better care through better nutrition - Value and effects of Medical Nutrition- SUMMARY BOOKLET (2018)

103. Mentella MC, Scaldaferri F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggianno GAD. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients*. 2019 Sep 2;11(9):2059.
104. Metti A Tacere Le Bufale Con La Vera Prevenzione - Lega italiana per la lotta contro i tumori LILT
105. Ministero della Salute - Linee Di Indirizzo Percorsi Nutrizionali Nei Pazienti Oncologici-2017
106. Ministero della Salute - Linee Guida Sugli Alimenti A Fini Medici Speciali (Afms). ultima rev. Novembre 2018
107. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, et al. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 2011; 117:1775–1782
108. Muscaritoli M, Arends J, Aapro M. From guidelines to clinical practice: a roadmap for oncologists for nutrition therapy for cancer patients. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 Nov 13; 11:1758835919880084
109. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC, Bischoff SC. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):2898-2913.
110. Muscaritoli M, Lucia S, et.al; PreMiO Study Group. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget*. 2017 Aug 10;8(45):79884-79896
111. Nestlé- Nutrition care ... accorgimenti nutrizionali per il paziente oncologico”, *Oncologia Medica Azienda Ospedaliera Di Perugia*- Marzo 2018
112. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2008 Feb;27(1):5-15.
113. Nourissat, A., Vasson, M.P., Merrouche, Y., Bouteloup, C., Goutte, M., Mille, Chauvin, F. (2008). Relationship between nutritional status and quality of life in patients with cancer. *European Journal of Cancer*, 44, 1238–1242
114. Nutritional approaches in cancer: Relevance of individualized counseling and supplementation- Author links open overlay panel- Paula Ravasco M.Sc., R.D., M.D., Ph.D.- *Nutrition* Volume 31, Issue 4, April 2015, Pages 603-604
115. Nutrizione nel paziente oncologico Elena Agnello, Maria Luisa Amerio Direttore SC di Dietetica e Nutrizione Clinica, Ospedale Cardinal Massaia Asti, ASL AT

116. Pais-Ribeiro JL. Quality of life is a primary endpoint in clinical settings. *Clin Nutr.* 2004 Feb;23(1):121-30.
117. Planas M, Alvarez-Hernandez J, Leon-Sanz M, Celaya-Perez S, Araujo K, Garcia de Lorenzo A. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES(R) study. *Support Care Cancer.* 2016;24(1):429-35
118. Prieto I, Montemuiño S, Luna J, de Torres MV, Amaya E. The role of immunonutritional support in cancer treatment: Current evidence. *Clin Nutr.* 2017 Dec;36(6):1457-1464
119. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab.* 2017 Feb 7;25(2):262-284.
120. Qiu M, Zhou YX, Jin Y, Wang ZX, Wei XL, Han HY, et al. Nutrition support can bring survival benefit to high nutrition risk gastric cancer patients who received chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2015;23(7):1933-9
121. Raccomandazioni pratiche AIOM-SINPE per il supporto nutrizionale nel paziente oncologico,2015
122. Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, Longo VD: Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:8215-8220
123. Ravagnan L, Roumier T & Kroemer G (2002) Mitochondria, the killer organelles and their weapons. *Journal of Cellular Physiology* 192, 131–137
124. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 1;23(7):1431-8.
125. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med.* 2019 Aug 14;8(8):1211.
126. Ravasco P. Nutritional approaches in cancer: relevance of individualized counseling and supplementation. *Nutrition.* 2015 Apr;31(4):603-4.
127. Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., & Camilo, M.E. (2007). Cancer wasting and quality of life react to early individualized nutritional counseling. *Clinical Nutrition*, 26, 7–15
128. Redazione ANSA ROMA - 08 agosto 2022
129. Rock, C.L., Thomson, C., et al. (2020), American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA A Cancer J Clin*, 70: 245-271.
130. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, et al. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention

- related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(1): 150–163
131. Rose DP & Connolly JM (1999a) Antiangiogenicity of docosahexaenoic acid and its role in the suppression of breast cancer cell growth in nude mice. *International Journal of Oncology* 15, 1011–1015
132. Ruolo del Dietista nella prevenzione e nel trattamento della malnutrizione per difetto nel paziente ospedalizzato e/o istituzionalizzato Susanna Agostini, Giovanna Cecchetto, Maria Luisa Masini, Ersilia Troiano, Stefania Vezzosi (Gruppo di lavoro ANDID)
133. Sabbatini, AR, Guzzo, M., Valoriani, F. (2011). *Terapia nutrizionale*. In: *Tumori della testa e del collo*. Springer, Milano
134. Satoshi Sasaki, *Dietary Reference Intakes for Japanese (2020): General Remarks and Expectations in Relation to Nutritional Research*, *Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi*, 2021, Volume 74, Issue 6, Pages 291-296
135. Schmidt T, Süß P, Schulte DM, Letsch A, Jensen W. Supportive Care in Oncology- From Physical Activity to Nutrition. *Nutrients*. 2022 Mar 9;14(6):1149
136. Schwartz L, Supuran CT, Alfarouk KO. The Warburg Effect and the Hallmarks of Cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2017;17(2):164-170.
137. Segura A., Pardo J., Jara C., Zugazabeitia L., Carulla J., de Las Peñas R., García-Cabrera E., Luz Azuara M., Casadó J., Gómez-Candela C. An Epidemiological Evaluation of the Prevalence of Malnutrition in Spanish Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer. *Clin. Nutr*. 2005; 24:801–814
138. Senzaki H, Iwamoto S, Ogura E, Kiyozuka Y, Arita S, Kurebayashi J, Takada H, Hioki K & Tsubura A (1998) Dietary effects of fatty acids on growth and metastasis of KPL-1 human breast cancer cells in vivo and in vitro. *Anticancer Research* 18, 1621–1627
139. Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V, Chaika NV, Gunda V, Radhakrishnan P, Mehla K, Pipinos II, Powers R, Yu F, Singh PK. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab*. 2014 Sep 1; 2:18
140. Sieri S, Krogh V, Pala V, Muti P, Micheli A, Evangelista A, Tagliabue G, Berrino F. Dietary patterns and risk of breast cancer in the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Apr;13(4):567-72
141. Soares JDP, Howell SL, Teixeira FJ, Pimentel GD. Dietary Amino Acids and Immunonutrition Supplementation in Cancer-Induced Skeletal Muscle Mass Depletion: A Mini-Review. *Curr Pharm Des*. 2020;26(9):970-978

142. Solís-martínez O., Plasa-carvalho V., Phillips-sixtos G. Effect of Eicosapentaenoic Acid on Body Composition and Inflammation Markers in Patients with Head and Neck Squamous Cell Cancer from a Public Hospital in Mexico. *Nutr. Cancer*. 2018; 70:663–670
143. Storck LJ, Ruehlin M, Gaeumann S, Gisi D, Schmocker M, Meffert PJ, Imoberdorf R, Pless M, Ballmer PE. Effect of a leucine-rich supplement in combination with nutrition and physical exercise in advanced cancer patients: A randomized controlled intervention trial. *Clin Nutr*. 2020 Dec;39(12):3637-3644
144. T. M. Watchorn, I. Waddell, and J. A. Ross, Proteolysis-inducing factor differentially influences transcriptional regulation in endothelial subtypes - *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2002 282:4, E763-E769.
145. Talib WH, Mahmud AI, Kamal A, Rashid HM, Alashqar AMD, Khater S, Jamal D, Waly M. Ketogenic Diet in Cancer Prevention and Therapy: Molecular Targets and Therapeutic Opportunities. *Curr Issues Mol Biol*. 2021 Jul 3;43(2):558-589.
146. Talvas, G Garrait, N Goncalves-Mendes, J Rouanet, J Vergnaud-Gauduchon, F Kwiatkowski, et al. - Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head & neck and esophageal cancer patients: a double-blind randomized clinical trial - *Clin Nutr*, 34 (2015), pp. 810-817
147. Talwar, B., Donnelly, R., Skelly, R., & Donaldson, M. (2016). Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*, 130(S2), S32-S40
148. Tanaka K, Nakamura S, Narimatsu H. Nutritional Approach to Cancer Cachexia: A Proposal for Dietitians. *Nutrients*. 2022 Jan 14;14(2):345, Soares JDP, Howell SL, Teixeira FJ, Pimentel GD. Dietary Amino Acids and Immunonutrition Supplementation in Cancer-Induced Skeletal Muscle Mass Depletion: A Mini-Review. *Curr Pharm Des*. 2020;26(9):970-978
149. The GLIM criteria as an effective tool for nutrition assessment and survival prediction in older adult cancer patients- VOLUME 40, ISSUE 3, P1224-1232, MARCH 01, 2021
150. Vergnaud AC, Romaguera D, Peeters PH, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1107–20.
151. Villarini A, Pasanisi P, Traina A, et al. Lifestyle and breast cancer recurrences: the DIANA-5 trial. *Tumori*. 2012; 98:1-18.

152. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab.* 2020 Mar; 33:102-121
153. What is the Budwig diet?", *Cancer Research UK*
154. Wigmore S.J., Barber M.D., Ross J.A., Tisdale M.J., Fearon K.C.H. Effect of Oral Eicosapentaenoic Acid on Weight Loss in Patients with Pancreatic Cancer. *Nutrition and cancer.* Nutr. Cancer. 2000; 36:177–184
155. Wright ME, Michaud DS, Pietinen P, et al. Estimated urine pH and bladder cancer risk in a cohort of male smokers (Finland). *Cancer Causes Control.* 2005; 16:1117-23.
156. X. Lin, S. Khalid e M. Z. Qureshi, VEGF mediated signaling in oral cancer, in *Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France)*, vol. 62, n. 14, 30 dicembre 2016, pp. 64–68
157. Zhang FF, Cudhea F, Shan Z, et al. Preventable cancer burden associated with poor diet in the United States. *JNCI Can Spec.* 2019; 3: pkz034
158. Zhang L, Han J. Branched-chain amino acid transaminase 1 (BCAT1) promotes the growth of breast cancer cells through improving mTOR-mediated mitochondrial biogenesis and function. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 486:224–231
159. Zhang N., Liu C., Jin L., Zhang R., Wang T., Wang Q., Chen J., Yang F., Siebert H.-C., Zheng X. Ketogenic diet elicits antitumor properties through inducing oxidative stress, inhibiting MMP-9 expression, and rebalancing M1/M2 tumor-associated macrophage phenotype in a mouse model of colon cancer. *J. Agric. Food Chem.* 2020; 68:11182–11196
160. Zick SM, Snyder D, Abrams DI. Pros and Cons of Dietary Strategies Popular Among Cancer Patients. *Oncology (Williston Park).* 2018 Nov 15;32(11):542-7
161. 1981, *J Natl Cancer Inst.* Jun;66(6):1191-308, Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.

## **RINGRAZIAMENTI**

Desidero ringraziare innanzitutto la dott.ssa Luciana Andrini per aver accolto la mia proposta di tesi, ma soprattutto per avermi sostenuta con la sua professionalità e cortesia durante tutto il mio percorso universitario, dalla didattica alla pratica in campo, permettendomi di crescere e appassionarmi ancora di più a questo fantastico modo che è la nutrizione.

Un ringraziamento speciale va anche alla dott.ssa Poli, che si è mostrata in questi 3 anni sempre disponibile e sensibile ad ogni mia necessità, soprattutto in un periodo così difficile quale quello della pandemia.

Un enorme grazie va anche alle mie colleghe Caterina e Maria Chiara, per i nostri ripassoni su Teams pre-esame, ma soprattutto per la loro infinita dolcezza, per avermi ascoltata e sostenuta. Vi auguro il meglio che la vita possa offrirvi.

Una grande lezione che ho imparato negli ultimi mesi è che da soli non si va da nessuna parte. Pertanto soffermarmi su dei semplici ringraziamenti sarebbe riduttivo. Mi sento, piuttosto, grata e fortunata di ricevere, ogni giorno, l'amore di una grande e a volte un po' bizzarra famiglia, senza la quale non avrei mai potuto raggiungere questo traguardo.

Alla mia dolce mamma, al mio inarrestabile papà e al mio super fratellone. Agli zii e alla nonna che fanno sempre il tifo per me. A Santino per essere semplicemente se stesso.

Sono grata di avere al mio fianco un ragazzo così speciale, che mi ha teso la mano facendomi ritornare a galla quando la vita non faceva altro che farmi sprofondare.

Ai miei amici Paola, Flavia, Cosimo e Maria Teresa, la mia seconda famiglia, i compagni di una serie infinita di avventure. Se sono arrivata fin qui è anche merito vostro.

Sono grata di poter festeggiare questo traguardo con le persone che, pur di vedermi indossare la corona d'alloro, hanno intrapreso un lungo viaggio.

Sono grata a tutti coloro che, vicino o lontani, con un solo pensiero, una telefonata, un messaggio, una carezza, mi fanno sentire, semplicemente, viva.