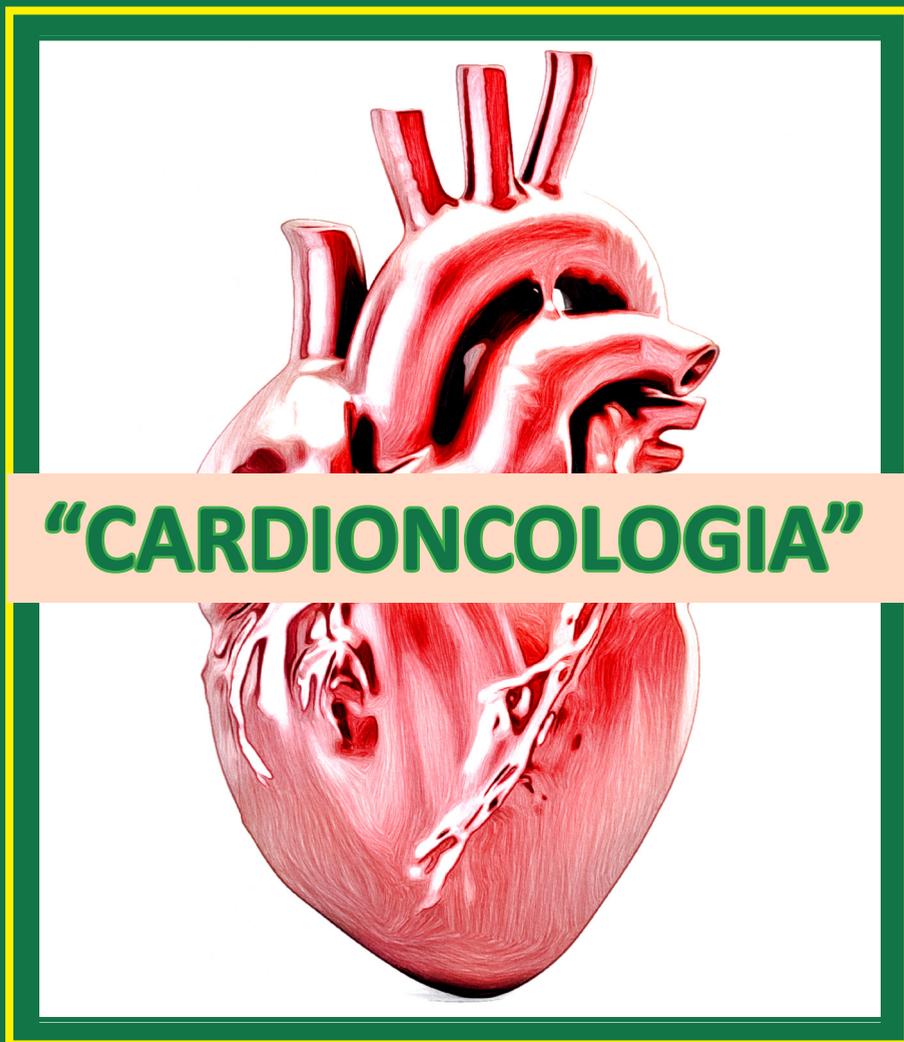




Giorgio Galanti e Roberto Benelli



“CARDIONCOLOGIA”

C.R.F.C.R. - LILT Prato
- Carlo Alberto Fantappiè -

Ed. 2021



INDICE

Roberto Benelli

Introduzione

Roberto Benelli

Tumori e malattie cardiovascolari

Terapie oncologiche e cuore

*Chemioterapia, Terapie a bersaglio molecolare,
Immunoterapia, Ormonoterapia, Radioterapia toracica*

La prevenzione in Cardioncologia:

Stefania Capecchi: *Il regime dietetico*

Daniela Giacchè: *L'attività e l'esercizio fisico per la salute*

Brunella Lombardo: *La Psicoterapia*

Giorgio Galanti

La stima del rischio cardiovascolare in oncologia

*La funzione cardiaca basale: prima, durante il trattamento
e nel follow-up del malato oncologico*

L'esercizio fisico nel paziente oncologico

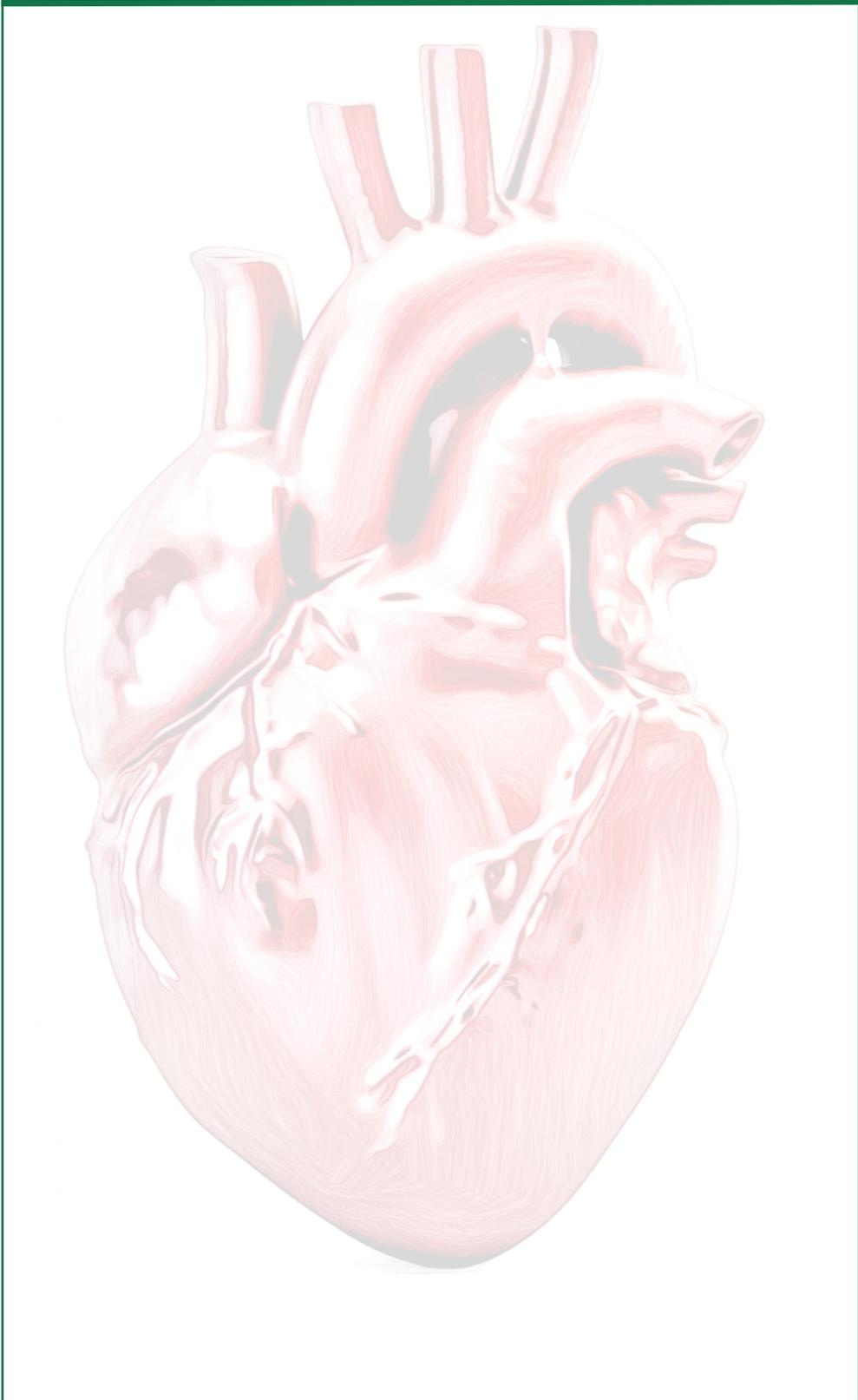
Esercizio in donne con tumore al seno:

studio osservazionale prospettico di coorte

**Modello organizzativo di un Centro di prevenzione per il
Recupero Fisico e Cardio Respiratorio (C.R.F. C.R.) del malato
oncologico**

Approfondimenti

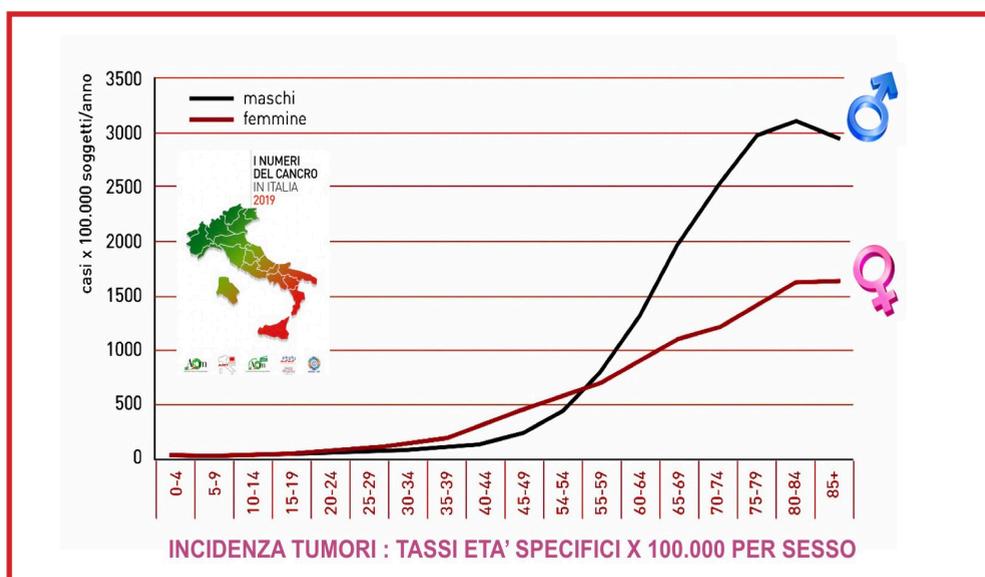
Bibliografia



Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte in Italia (38%) seguite dai tumori maligni (30%). Questi esordiscono più frequentemente nella terza età e conseguono, nel 25% dei casi, a stress ossidativo ed infiammazione cronica (Oshima et al. In: *Cancer and inflammation*. Ed Wiley, 2014). L'80% dei tumori è da attribuire a fattori di rischio ambientali e allo stile di vita non corretto: gli stessi fattori sono spesso in gioco nelle malattie cardiovascolari.

Di conseguenza quando andiamo ad affrontare la terapia in un paziente neoplastico occorre prendere in considerazione le condizioni cardiovascolari di base ed il possibile impatto delle cure oncologiche sul cuore. Queste infatti possono dar luogo ad effetti collaterali immediati, ma anche tardivi, che possono complicare il decorso della malattia e talora portare a morte il malato. Da queste evidenze è nata e si è sviluppata la cardioncologia con la finalità di prevenire le complicanze cardiache delle terapie oncologiche. La prevenzione, in questo caso, si basa non solo sull'intervento dello specialista cardiologo ma anche di altre figure professionali quali il medico internista, il nutrizionista, il fisioterapista e lo psicologo. All'oncologo si affianca un team multidisciplinare per attuare misure preventive atte a correggere lo stile di vita del paziente, il





regime alimentare e, al tempo stesso, intervenire nell'educazione alla attività fisica personalizzata e finalizzata al benessere della persona. Un corretto regime alimentare, cure riabilitative e attività fisica permettono il recupero della persona e riducono lo stato infiammatorio cronico che rappresenta un rischio di ricaduta neoplastica oltre ad avere effetti negativi sulle condizioni cardiache e circolatorie. La Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT) Sezione di Prato è oggi in grado di adottare tutte le iniziative per una corretta attività di prevenzione. Essa è nata nel 1987 e si è ampliata nel tempo divenendo una struttura pienamente funzionante ed all'altezza dei tempi con il sostegno della città a dimostrazione che Prato ha un cuore generoso ed è sempre pronta a sostenere "grandi progetti". Fra i presidenti che si sono succeduti nel tempo Carlo Alberto Fantappiè, attuale presidente onorario, si è distinto per aver contribuito, con la sua costante e attiva presenza e la forte convinzione nella potenza della prevenzione, alla crescita di questa realtà sanitaria cittadina. Essa conta oggi circa 7000 soci, trenta operatori sanitari, ed effettua 14.000 visite l'anno in numerose discipline. L'anno 2021 rappresenta una svolta importante per il destino futuro di questa istituzione che, perseguendo le attività di prevenzione delle malattie oncologiche, ha avviato anche un progetto finalizzato al recupero fisico e cardio-respiratorio dei

pazienti oncologici prima, durante e dopo i trattamenti specifici, oltre alla prevenzione ed all'assistenza della popolazione più fragile. Questa attività può essere effettuata ampliando l'edificio esistente in modo da costituire un **Centro di Recupero Fisico e Cardio Respiratorio (C.R.F.C.R.) - LILT**, dedicato al Presidente onorario Carlo Alberto Fantappiè, per l'impegno profuso in tanti anni di servizio. Fantappiè vede così coronare un sogno iniziato decine di anni fa che mette al primo posto la persona in tutte le attività di prevenzione. Il centro sarà organizzato dal Prof. Giorgio Galanti, cardiologo con esperienza pluriennale nella medicina dello sport e nella riabilitazione funzionale cardio-respiratoria. Esso vedrà la partecipazione e collaborazione di un team di specialisti in ambito cardiologico, nell'area della nutrizione, della riabilitazione funzionale generale e personalizzata ed infine nell'assistenza psicologica.

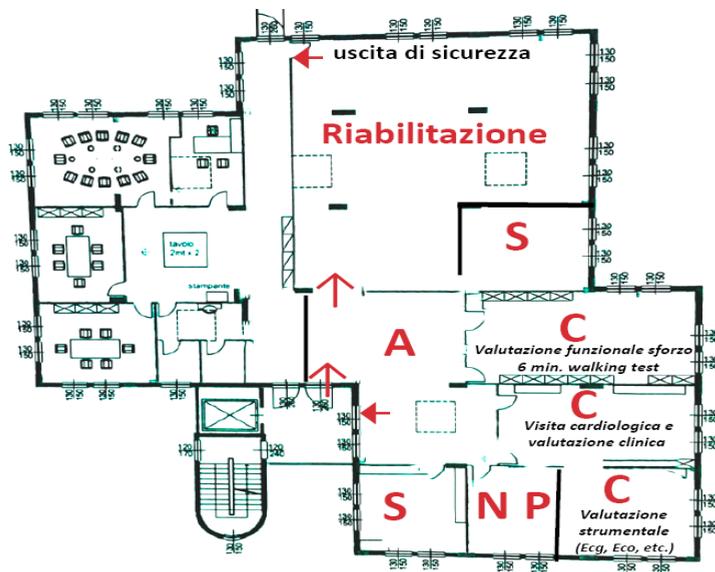
Perchè allestire questo Centro?

La risposta la troviamo nell'attuale forte incremento dell'età media della popolazione, che comporta un aumento delle malattie infiammatorie croniche, cardiovascolari, respiratorie (BPCO), osteoarticolari, neurodegenerative e dei tumori. Si stima che il 50% degli individui dai 65 ai 74 anni ed il 70% sopra i 75 anni sia affetto



C.R.F.C.R. - LILT Prato

A=Accettazione/Attesa C=Cardiologia N=Nutrizione P=Psicologia
R=Riabilitazione/Fisioterapia S=Servizi



da almeno due patologie croniche coesistenti oltre a presentare una maggiore incidenza di tumori. La domanda di servizi sanitari nell'ambito della prevenzione e della riabilitazione per i soggetti più anziani, divenuta più rilevante negli ultimi anni, lo diventerà ancor più nel prossimo futuro per l'incremento della vita media della popolazione. Nell'AUSL Toscana-Centro l'aspettativa di vita si attesta fra le più elevate con 86,2 anni per le donne e 81,6 per gli uomini e, secondo le previsioni, nel 2030 passerà a 87,7 per le femmine e 82,2 anni per i maschi. Di conseguenza sarà necessario destinare maggiori risorse e strutture idonee ad affrontare i problemi sanitari di queste fasce di popolazione a scopo preventivo, assistenziale e riabilitativo.

Dr. Roberto Benelli M.D.

(Presidente LILT Sezione di Prato)

Prato, 22 Ottobre 2021

An anatomical illustration of a human heart, showing the major blood vessels and the four chambers. The heart is rendered in a realistic style with a pinkish-red color palette. The text "TUMORI E MALATTIE CARDIOVASCOLARI" is overlaid in the center of the heart in a bold, yellow-green font with a black outline.

TUMORI E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Tumori e malattie cardiovascolari

La **cardioncologia** è la disciplina finalizzata alla prevenzione, alla diagnosi ed al trattamento delle affezioni cardiovascolari in oncologia. Essa si è sviluppata in modo via via crescente negli ultimi anni. Ciò è dovuto all'incremento delle patologie tumorali soprattutto nella terza età e nei soggetti anziani che sono spesso affetti da comorbidità di tipo metabolico (diabete, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica/obesità, etc.) e cardiologico. Occorre considerare anche il numero sempre maggiore di terapie oncologiche oggi a disposizione che, se pur efficaci per la cura di numerose neoplasie, possono essere caratterizzate da cardiotoxicità. Inoltre si deve tener conto dell' aumento del numero dei pazienti oncologici sopravvissuti ai tumori che nel 2020 sono stimati in circa 3,6 milioni con un incremento del 37% rispetto a 10 anni fa (*Libro Bianco AIOM, 2020*). Questi soggetti necessitano di controlli cardiologici periodici ed è loro raccomandato di seguire un corretto stile di vita, un salutare regime alimentare e attività fisica quotidiana. È infatti noto che, a causa delle terapie antitumorali, un' elevata percentuale di malati sviluppa effetti collaterali di tipo cardiovascolare: è stato anche appurato che le cause di decesso in pazienti in follow-up per cancro sono da attribuire in alta percentuale di casi a complicanze cardiache. Da ciò deriva la necessità che questi soggetti vengano seguiti da un team di figure professionali prima, durante, dopo le terapie oncologiche e nel follow-up.

Il team comprende il cardiologo, il fisioterapista, il nutrizionista, lo psicologo che collaborano con il Centro oncologico di riferimento. Prima di ogni trattamento oncologico è necessario eseguire una valutazione generale del paziente con esami clinici e laboratoristici per un inquadramento del rischio cardiovascolare e per poter adottare una terapia preventiva. Il rischio varia in base all'età, al sesso, al quadro cardiaco e vascolare di base, ma anche al tipo di trattamento indicato per la neoplasia. Fra i rischi cardiologici sono compresi la disfunzione ventricolare

sinistra, la cardiopatia ischemica, le aritmie, i problemi tromboembolici e, non ultime, le malattie metaboliche che sono molto frequenti soprattutto nei soggetti anziani ma possono anche complicare i trattamenti ormonali per cancro alla prostata ed al seno. Troppo spesso l'attenzione dei medici è rivolta primariamente alla patologia oncologica mentre le problematiche cardiovascolari non vengono sufficientemente considerate, o valutate: ne consegue un maggior rischio di eventi avversi. La corretta gestione di questi soggetti è in grado di prevenire la comparsa di tossicità cardiologica, limitarne l'incidenza e migliorare la qualità di vita.

La sana alimentazione, l'attività fisica quotidiana ed un corretto stile di vita rappresentano quindi le basi per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari ed al tempo stesso di tumori. Persone sedentarie, dedite al fumo, all'alcol, a sostanze illecite e che consumano quotidianamente alimenti che promuovono l'infiammazione presentano un maggior rischio di tali patologie come è stato confermato anche da un recente studio pubblicato sul *Journal of the American College of Cardiology* (JACC).

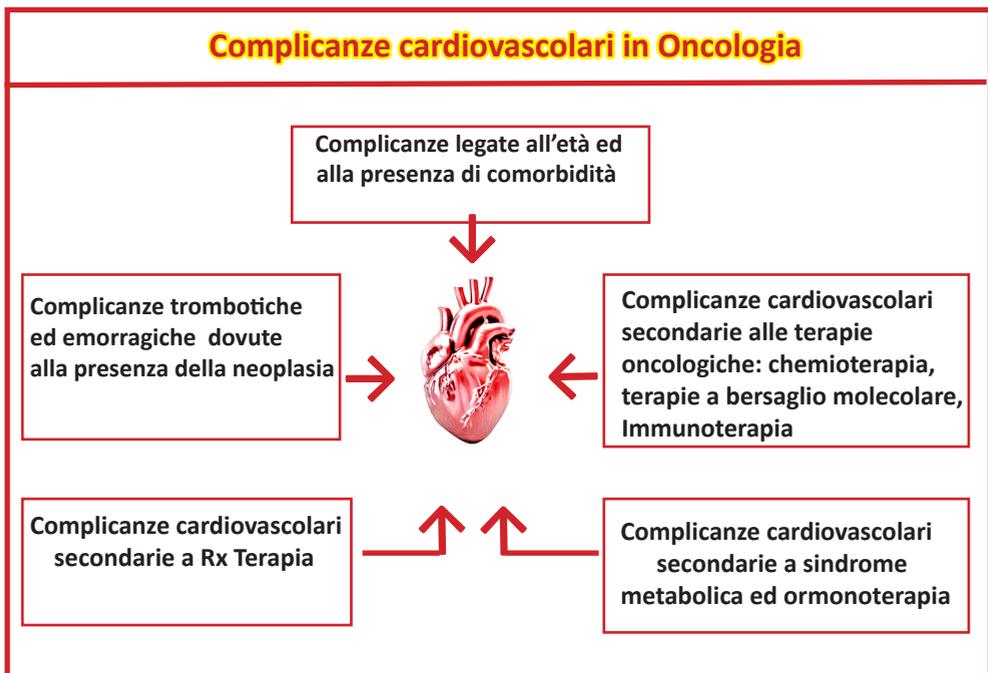
Complicanze tromboemboliche ed emorragiche in oncologia

Il legame fra neoplasia e malattia tromboembolica è stato descritto per la prima volta dal medico francese Armand Trousseau più di 150 anni fa. Le problematiche cardiovascolari hanno rilevanza sia per l'alta incidenza sia per le conseguenze cliniche ed evolutive della neoplasia. L'incidenza della malattia trombotica venosa varia in base al tipo ed allo stadio della neoplasia: risulta più frequente nei tumori del pancreas, stomaco, cervello, reni, polmone, utero, ovaio, soprattutto in stadio avanzato. Un'incidenza elevata si ha anche nei linfomi e nel mieloma. Il rischio di malattia trombotica aumenta anche durante la chemioterapia antitumorale.

Il manifestarsi di questa complicanza ha risvolti negativi sia sulla qualità che sull'aspettativa di vita dei pazienti oncologici. La patogenesi della trombosi è complessa e dipende da fattori generali, fattori legati al tumore ed alla risposta infiammatoria dell'organismo. È noto che le cellule tumorali rilasciano sostanze che

inducono l'attivazione della coagulazione e favoriscono la trombosi. L'attivazione del sistema coagulativo a sua volta facilita la crescita tumorale e la progressione neoplastica. Le manifestazioni cliniche possono interessare il distretto venoso ed arterioso, ma talora assumono anche carattere sistemico. Possono recidivare, essere causa di embolia polmonare e di eventi emorragici nei pazienti in terapia anticoagulante.

Per questo motivo la tromboprofilassi (eparine a basso peso molecolare, antagonisti della vitamina K, inibitori della trombina e del fattore X attivato, cioè dell' enzima protrombinasi) è utile in condizioni che aumentano il rischio trombotico quali l'immobilizzazione prolungata, la chemioterapia, le procedure chirurgiche (*International conference thrombosis and hemostasis issues in cancer - Bergamo, 2016-2020 - www.ict hic.com; Lyman et al., 2021*).



An anatomical illustration of a human heart, showing the major blood vessels and the overall structure. The heart is rendered in a realistic style with shading to indicate depth and texture. The text is overlaid on the central part of the heart.

TERAPIE ONCOLOGICHE E CUORE

Terapie oncologiche e cuore

Il miglioramento della sopravvivenza in oncologia è spesso accompagnato da complicanze legate ai numerosi trattamenti oggi a disposizione per la cura dei tumori. Fra gli effetti avversi va considerata la cardiotoxicità. Le terapie citotossiche, quelle a bersaglio molecolare, l'irradiazione del mediastino possono causare danni ai miociti, alterazioni della contrazione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, ridotta funzione contrattile del miocardio ed inoltre insufficienza cardiaca congestizia, trombogenesi, malattia pericardica, ipertensione arteriosa, vasospasmo, ischemia miocardica, aritmia cardiaca. L'insufficienza cardiaca congestizia rappresenta una delle complicanze più frequenti che aumenta il rischio di mortalità. Eventi metabolici avversi possono complicare la **terapia ormonale** per carcinoma alla prostata e al seno con ripercussioni negative sul sistema cardiovascolare. Anche **inibitori della via di segnale mTOR** (*mammalian Target of Rapamycin*), quali il Temeisrolimus, possono causare alterazioni metaboliche (iperglicemia, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia)(Redig e Munshi, 2010). Ad aumentare la complessità dei fenomeni è da considerare la disponibilità sempre crescente delle nuove terapie oncologiche e le patologie pregresse spesso presenti in soggetti nella terza età. Comorbidità aumentano con l'invecchiamento della popolazione che è causa di rischio cardiovascolare e di cardiopatie silenti. Sulla base di queste premesse si comprende come gli effetti cardiaci avversi sono tra le principali cause di tossicità e di interruzione delle terapie per cancro.

Cardiotoxicità da terapie oncologiche

La tossicità cardiaca dovuta all'impiego di chemioterapici è stata osservata, per la prima volta, oltre mezzo secolo fa su bambini trattati con *daunorubicina* (antraciclina) per tumori solidi e per leucemie. Un'alta mortalità fu osservata nella prima settimana di trattamento con questo farmaco. La sintomatologia di tipo cardiopolmonare era caratterizzata da tachicardia, con o senza aritmia, tachipnea, insufficienza cardiaca congestizia.

Sono stati successivamente descritti due tipi di cardiotossicità di cui uno acuto e l'altro cronico. La tossicità acuta si verifica in genere durante o subito dopo il ciclo di terapia mentre la tossicità cronica si manifesta mesi, anni o addirittura decenni dopo il completamento della terapia. La tossicità acuta può manifestarsi primariamente con alterazioni elettrocardiografiche e/o con aritmia. Dagli studi congiunti di cardiologi e oncologi si è potuta ottenere la riduzione della tossicità da antracicline attraverso la riduzione delle dosi e modificando i protocolli di cura. Fra le terapie oncologiche in grado di indurre cardiotossicità, oltre alle *antracicline*, sono da segnalare gli *anticorpi monoclonali anti HER2 (Trastuzumab)*, le *molecole antiangiogeniche*, gli *inibitori del recettore tirosino-chinasico*, *farmaci immunoterapici*. In merito a questi ultimi gli effetti tossici sono stati osservati per inibitori dei checkpoint quali ipilimumab (inibitore CTLA-4) (*Voskens et al., 2013*).

Da uno studio di Stoltzfus e al. (2020) su 7.529.481 pazienti neoplastici risulta che 394.849 sono deceduti per patologia cardiaca. I soggetti a più alto rischio erano maschi (59,5% M. vs 40,5% F.), afro-americani e in età più avanzata. Al di sotto di 40 anni la mortalità cardiaca era più frequente in soggetti trattati per cancro al seno e linfomi mentre al di sopra di 40 anni per tumori alla prostata, colon-retto, seno e polmone. Per tutti i casi studiati il rischio di cardiopatia fatale aumentava con il passare del tempo. Il rischio risulta più che doppio nei soggetti con cancro paragonato alla popolazione generale. Sebbene oggi siano ampiamente conosciuti gli effetti cardiaci avversi di farmaci utilizzati in oncologia, sono invece oggetto di studio i possibili meccanismi cellulari e molecolari della cardiotossicità e la ricerca di efficaci terapie preventive (Tabella).

Fra i numerosi meccanismi risultano:

a) **produzione eccessiva di radicali liberi**, non inattivati dai sistemi antiossidanti dell'organismo, si verifica con le antracicline, gli anticorpi anti-HER2 e gli antimetaboliti. Sono quindi possibili danni agli acidi nucleici, alle membrane cellulari lipidiche che

CARDIOTOSSICITÀ DA TERAPIE ONCOLOGICHE : POSSIBILI MECCANISMI							
Farmaci	Tossicità						
	RADICALI LIBERI	DISFUNZIONE ENDOTELIALE	RIDUZ, ATTIVITÀ CONTRATTILE	INIBIZIONE ANGIOGENESI	INIBIZIONE Formazione MICROTUBULI	DANNI AL DNA E TRASCRIZIONALI	EVENTI VASCOLARI
Antracicline							
Alchilanti							
Ab.anti HER2/ERB2							
Ab. anti TKI e VEGFR							
Anti metaboliti							
Anti microtubuli							
inibitori checkpoint							
<p>HER2=Human Epidermal Growth Factor- Receptor 2; TKI=Tyrosine Kinase Inhibitors VEGFR=Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</p>							
(Han et al., 2017; Ma et al., 2020)							

determinano la morte dei cardiomiociti. Radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS) possono anche alterare le proteine dei canali ionici e causare anomalie di propagazione del potenziale di azione e aritmie cardiache;

- b) **danni alla struttura del DNA e apoptosi** (morte cellulare programmata) si verificano con le antracicline e con gli agenti alchilanti (mostarde azotate = ciclofosfamide, clorambucil) che possono causare anche complicanze vascolari (trombosi venosa profonda, embolia polmonare). La ciclofosfamide è cardiotossica e può determinare pericarditi, anche con versamento liquido nella cavità pericardica, miocarditi, disfunzione del ventricolo sinistro; sono possibili infarto del miocardio, angina pectoris, ischemia cerebro-vascolare.
- c) **disfunzione endoteliale** si verifica con agenti alchilanti, anticorpi anti TKI e VEGF, antimetaboliti;
- d) **riduzione dell'attività contrattile** si ha con le antracicline, anticorpi anti TKI, antimetaboliti;
- e) **inibizione dell'angiogenesi** si verifica con anticorpi anti TKI e antimetaboliti.

La chemioterapia influisce negativamente sulla composizione corporea aumentando la massa grassa specialmente nei soggetti in terapia con ciclofosfamide, 5-fluorouracile, metotrexate probabilmente per effetti metabolici.

Cardiotossicità può svilupparsi in modo prevedibile, dose e tempo dipendente, come in corso di terapia con doxorubicina; in altri casi però gli effetti avversi si sviluppano in modo imprevedibile, addirittura dopo anni dalla fine della terapia. Da quanto detto emerge l'importanza di un servizio di cardioncologia dedicato alla valutazione della funzione cardiaca e respiratoria basale dei soggetti che devono essere sottoposti a terapie oncologiche, ma anche ai sopravvissuti al cancro nei quali è necessario mettere in atto attività di prevenzione e di riduzione del rischio.

La ricerca traslazionale pre-clinica permette oggi di studiare gli effetti cardiotossici dei farmaci che vengono impiegati in oncologia e le possibilità di attuare una cardioprotezione. La cardiotossicità può essere valutata con l'analisi in vitro dei cardiomiociti ma anche con studi in vivo utilizzando metodiche ecocardiografiche avanzate che comprendono lo strain longitudinale globale del ventricolo sinistro (identifica i pazienti con ridotta capacità di esercizio), l'ecocardiografia tridimensionale, ma anche la cardio-Tc per la valutazione dei danni da radioterapia e la risonanza magnetica cardiaca che permettono di identificare precocemente la cardiotossicità.

Ormonoterapia nel carcinoma della prostata

La terapia del carcinoma della prostata (CaP) ormonosensibile si fonda oggi sull'impiego di farmaci che interferiscono con la sintesi o la biodisponibilità del testosterone a livello centrale e/o periferico. Nel primo caso si impiegano **analoghi LHRH** (*goserelin, triptorelina, buserelin, leuprorelina acetato*) come alternativa alla castrazione chirurgica, o anche **antagonisti LHRH** (*degarelix*) che legano recettori specifici a livello centrale.

Nel secondo caso si utilizzano farmaci *antiandrogeni* ed *estrogeni*. Quando analoghi LHRH e antiandrogeni vengono impiegati simultaneamente si realizza il **Blocco androgenico totale** (BAT)

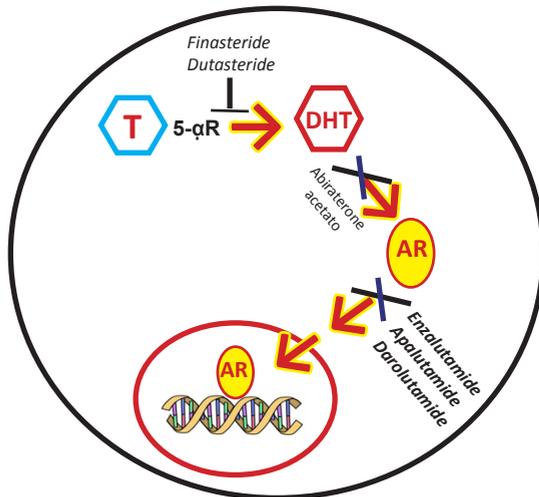
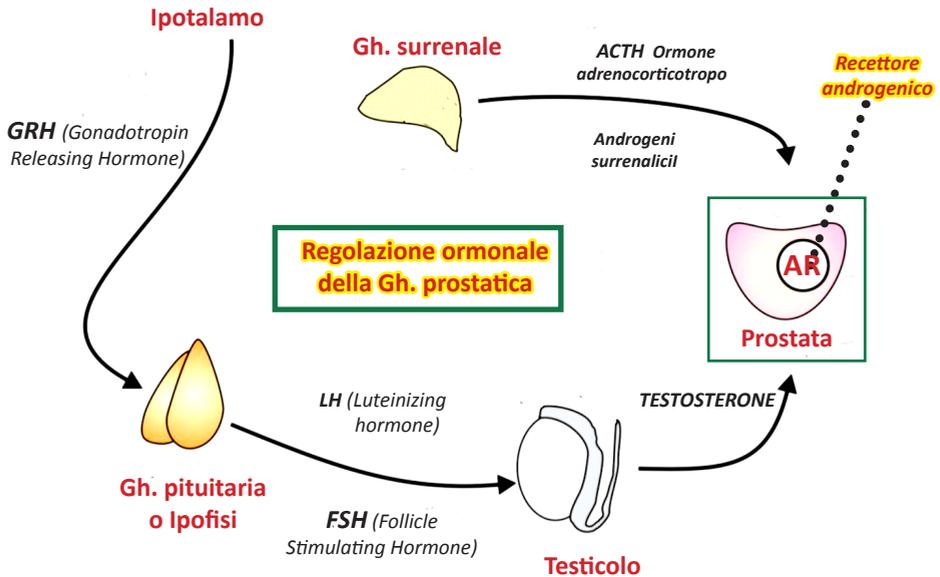
che trova indicazione nel CaP metastatico. In tal caso la somministrazione iniziale di analoghi LHRH è preceduta dal trattamento con antiandrogeni per evitare il fenomeno noto come *flare up* che può determinare un aggravamento della sintomatologia metastatica. Quando il blocco androgenico è continuativo i pazienti trattati vanno incontro, nel 50% dei casi, a sintomatologia da ipogonadismo in circa 12 mesi. Essa è caratterizzata da incremento della massa grassa sottocutanea e viscerale, decremento della massa magra, riduzione della forza muscolare, caldane, ginecomastia, affaticamento, osteoporosi, disfunzione erettile, anemia da ridotta produzione di eritropoietina, depressione, declino delle funzioni cognitive. Effetti avversi sono rappresentati anche da insulinoresistenza, sindrome metabolica con iperglicemia, aumento dei trigliceridi plasmatici, obesità addominale e rischio di mortalità cardiovascolare (Holzbeierlein, 2004; Braga-Basaria et al., 2006; Flanagan et al., 2011). Tsai et al. (2007) riportano un aumento del rischio di morte da cause cardiovascolari in pazienti trattati con prostatectomia radicale e terapia di deprivazione androgenica per carcinoma prostatico localizzato rispetto ai casi trattati soltanto con terapia chirurgica.

Farmaci antiandrogeni

Un notevole impulso della ricerca si è avuto nel tempo con lo sviluppo di farmaci che interferiscono con la sintesi e la biodisponibilità del testosterone a livello periferico. Siamo infatti passati dagli antiandrogeni steroidei a quelli non steroidei, di prima e seconda generazione. I composti steroidei (*dietilstilbestrolo*, *medrossiprogesterone acetato*, *megestrol acetato*, *ciproterone acetato*), se pur efficaci, sono gravati, in modo particolare il dietilstilbestrolo, da tossicità cardiovascolare ed epatica.

Gli antagonisti del recettore degli androgeni (AR) di prima generazione comprendono *bicalutamide*, *flutamide* e *nilutamide*. Gli antiandrogeni non steroidei di seconda generazione comprendono *abiraterone succinato* e più recentemente *enzalutamide*, *apalutamide*, *darolutamide*. Quando questi composti sono impiegati nei pazienti non metastatici prolungano

Regolazione ormonale della ghiandola prostatica e Antiandrogeni



ANTIANDROGENI

► Antiandrogeni steroidei

Dietilstilbestrolo
Megestrol acetato
Medrossiprogesterone acetato
Ciproterone acetato

► Antiandrogeni non steroidei

1a generazione

Flutamide, Nilutamide
Bicalutamide

2a generazione

Abiraterone acetato
Enzalutamide, Apalutamide,
Darolutamide

Lo **sviluppo della ghiandola prostatica dipende dagli ormoni androgeni** che sono regolati dagli ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico e da quelli della ghiandola surrenale. Il Testosterone (T) viene convertito a diidrotestosterone (DHT) per azione dell'enzima 5-alfa-reduttasi. Dopo il legame degli androgeni con il recettore AR, la sua attivazione e la traslocazione nel nucleo, si verifica una cascata di segnali sugli organi bersaglio per la differenziazione sessuale, la crescita e sopravvivenza delle cellule prostatiche. L'enzima 5-alfa-reduttasi viene inibito da finasteride e dutasteride che sono impiegati nella terapia della iperplasia prostatica benigna.

I **farmaci antiandrogeni** stanno acquisendo sempre più importanza nella terapia del CaP.

Siamo passati dagli **antiandrogeni steroidei**, caratterizzati da un effetto inibitorio a livello centrale (ipotalamo-ipofisario) e dei recettori cellulari (AR) sugli organi bersaglio, agli **antiandrogeni non steroidei**. Quelli di prima generazione sono antagonisti di AR ma non bloccano completamente la sua attività mentre i recenti **antiandrogeni non steroidei di 2a generazione** sono antagonisti di AR e prevengono anche la traslocazione del recettore androgenico nel nucleo cellulare.

la sopravvivenza mediana libera da metastasi e sono caratterizzati da una maggiore tollerabilità e minori effetti collaterali (*Esther et al., 2020*). Apalutamide ha dimostrato che nei malatti senza metastasi, ma con alto rischio di svilupparle, può ritardare di circa due anni la comparsa di manifestazioni a distanza (*34° Congresso European Association of Urology - Barcellona, 2019*). La terapia con antiandrogeni può precedere e accompagnare quella con inibitori LH-RH per realizzare un blocco ormonale completo (BAT) nei pazienti con CaP metastatico.

Nei pazienti non metastatici ad alto rischio, antiandrogeni di seconda generazione quali *Enzalutamide*, *Apalutamide* e la più recente *Darolutamide* si dimostrano altamente efficaci. Tali composti non solo agiscono come inibitori del recettore degli androgeni (AR), impedendo il legame al recettore, ma impediscono anche che esso entri nel nucleo cellulare e si leghi al DNA. Con questo meccanismo si blocca la trascrizione e quindi la crescita e la sopravvivenza delle cellule tumorali. La *Darolutamide*, antagonista AR di più recente realizzazione, dimostra un minor rischio di insorgenza di androgeno-resistenza e di tossicità. Fra gli effetti collaterali sono comunque riportati la *fatigue*, l'ischemia e l'insufficienza cardiaca. Anche questo antiandrogeno può rappresentare un'opzione ragionevole nei pazienti con CaP non metastatico ma ad alto rischio di sviluppare metastasi (*Rice et al., 2019; Crawford et al., 2020*).

Le attuali opzioni terapeutiche per il trattamento del CaP presentano minor tossicità rispetto alla chemioterapia e permettono di poter personalizzare le cure ed anticipare i trattamenti nelle fasi più precoci della malattia. Ciò comporta un aumento della qualità della vita ed il suo prolungamento avendo come obiettivo la cronicizzazione della neoplasia. Nei soggetti anziani e con malattia non avanzata, è possibile attuare la terapia ormonosoppressiva intermittente in sostituzione del trattamento continuativo con riduzione degli effetti avversi. Le evidenze disponibili dimostrano che il trattamento intermittente non è inferiore al trattamento continuativo e di questo si può tener conto se la finalità delle cure è la qualità della vita del paziente (*AIOM. Linee guida. Tumori dell'anziano. Ed., 2019*).

Ormonoterapia nel cancro della mammella

Farmaci ormonali sono utilizzati nel cancro della mammella ormonosensibile. Nelle donne in post-menopausa vengono generalmente impiegati gli inibitori dell'aromatasi: enzima presente nei follicoli ovarici che catalizza la sintesi degli estrogeni a partire dagli androgeni. Dopo la menopausa gli estrogeni derivano quasi completamente dalle aromatasi non ovariche. Gli inibitori dell'aromatasi inibiscono o inattivano l'aromatasi a livello del tessuto adiposo causando la soppressione della sintesi degli estrogeni. Questi composti sono rappresentati da *anastrozolo* (Arimidex®), *exemestano* (Aromasin®), *fulvestrant* (Faslodex®), *letrozolo* (Femara®). Fra gli effetti collaterali risultano rigidità e dolori articolari, osteoporosi, incremento dei lipidi sierici e rischio di complicanze cardiovascolari durante il follow-up (*Aiom. Linee guida Neoplasie della mammella. Ed. 2020*). Nelle pazienti con tumore della mammella l'impiego di inibitori dell'aromatasi è associato ad incremento della massa corporea totale e ad incremento della massa magra attribuita ad un aumento relativo di ormoni androgeni dovuto a mancata conversione enzimatica.

Nelle donne in pre-menopausa si ricorre, in genere, al *tamoxifene* (Nolvadex®). Il farmaco infatti, a causa dell'effetto agonista a livello endometriale, può causare proliferazione, iperplasia e carcinoma endometriale quando è impiegato nella post-menopausa.

Il tamoxifene agisce come inibitore del recettore estrogenico. Il composto è causa di incremento della massa grassa e del grasso viscerale. È stato dimostrato che l'esercizio fisico è meno efficace sulla diminuzione di massa grassa nelle pazienti che assumono inibitori dell'aromatasi o tamoxifene rispetto a pazienti non in terapia.

La terapia con i FANS

L'assunzione di "*Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei*" (FANS) per la terapia del dolore può aumentare il rischio di infarto del miocardio. Un recente studio ha quantificato in dettaglio l'entità del rischio nel tempo, per dose e tipo di trattamento. Da una

metanalisi effettuata su oltre 446 mila individui risulta che tutti i FANS aumentano il rischio di infarto che si colloca al 53% con naprossene, 50% con diclofenac, 48% con ibuprofene, 24% con celecoxib. Il rischio sembra legato più agli elevati dosaggi che non alla durata del trattamento ma aumenta già nella prima settimana di terapia e raggiunge l'acme nel primo mese (*Bally et al., 2017*).

Le cause dell'aumento del rischio sono attribuite allo squilibrio causato dalla inibizione delle ciclossidogansi COX-2 e quindi di prostaciclina senza inibizione di COX-1 e quindi di trombociti. Inoltre sono collegate con l'inibizione piastrinica, lo stress ossidativo, l'alterata regolazione della perfusione renale. L'utilizzo concomitante di aspirina, antiocoagulanti e inibitori dell'aggregazione piastrinica sembrano ridurre il rischio (*Schink et al., 2018*). L'esposizione prolungata ai FANS può determinare anche una maggiore incidenza di sanguinamento gastroduodenale.

Radioterapia

La malattia cardiovascolare che consegue a radioterapia toracica e mediastinica in soggetti che sopravvivono al cancro è la prima causa più comune di morbilità e mortalità. La radioterapia infatti si associa a lesioni macrovascolari, microvascolari, endoteliali, a disfunzione valvolare, aterosclerosi, fibrosi e malattia pericardica. Disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca congestizia appaiono danneggiare le cellule endoteliali. Si ritiene che le radiazioni ionizzanti determinino aumenti di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e stress ossidativo con conseguente risposta infiammatoria da attivazione del fattore di trascrizione NF-κB. L'aumentata regolazione delle vie di segnale pro-infiammatorie determina un incremento delle metalloproteinasi, aumento dell'adesività molecolare, l'espressione di citochine (IL-6, TNF-alfa, etc.) e una ridotta regolazione dell'ossido nitrico che ha attività vasoprotettiva. Nei pazienti che sono stati sottoposti a radioterapia toracica la malattia cardiaca ischemica è la causa più frequente di mortalità da cause cardiache.

Le lesioni arteriosclerotiche nei vasi sanguigni di soggetti sottoposti a Rx terapia sono identiche a quelle che si verificano nei pazienti non irradiati. Esse sono caratterizzate da proliferazione dell'intima, accumulo di macrofagi ricchi di lipidi e dalla formazione di placche ateromasiche. I pazienti che sono stati sottoposti a radioterapia toracica hanno un rischio di morte elevato anche a distanza di 20 anni. I cardiomiociti sono relativamente resistenti ai danni da radiazioni (in generale la dose tollerata dal miocardio umano è di 40 Gy), al contrario delle cellule endoteliali cardiache che invece sono sensibili alle radiazioni. L'infiammazione indotta dalle radiazioni determina lo sviluppo di fibrosi interstiziale diffusa e irregolare del miocardio, ispessimento del pericardio e talora la formazione di essudato pericardico. Sono state osservate anche disfunzioni sistoliche e diastoliche dopo oltre 10 anni dalla radioterapia. Pericardite acuta può verificarsi dopo giorni o settimane dalla radioterapia (RT) effettuata con dosi superiori a 40 Gy mentre la pericardite cronica è la complicanza più comune che può manifestarsi già dopo tre mesi da RT. Si ritiene che lo stress ossidativo svolga un ruolo fondamentale nel passaggio dall'infiammazione acuta a quella cronica e alla fibrosi. RT può avere un effetto additivo o sinergico quando utilizzata con altri presidi terapeutici (antracicline, antimetaboliti) (*Han et al., 2017*). Nel sesso femminile evenienza possibile è la tossicità cardiaca in pazienti con tumore al seno sinistro sottoposte a radioterapia: l'effetto cardiottossico si manifesta essendo il cuore incluso nel campo di irradiazione. Per la mammella destra al contrario il rischio è inferiore. Le complicanze cardiovascolari in donne irradiate sono rappresentate dalla malattia coronarica e di conseguenza il rischio di infarto del miocardio, l'insufficienza cardiaca ischemica e la morte da cause cardiovascolari. L'incidenza di anomalie coronariche nella perfusione del cuore aumentano già dopo sei mesi dalla radioterapia e persistono per almeno tre anni dalla fine del trattamento. Le tecniche ecocardiografiche possono individuare precocemente il danno da radiazioni.



LA PREVENZIONE IN CARDIONCOLOGIA

La prevenzione in cardioncologia

La patologia cardiovascolare ed oncologica presentano la maggior incidenza nella terza età e sono spesso la conseguenza di fattori personali (stili di vita, regime alimentare, inattività fisica) ed ambientali che interferiscono negativamente sull'organismo.

I malati oncologici nella terza età si devono confrontare anche con gli effetti negativi dell'invecchiamento sul sistema cardiovascolare e respiratorio, ma anche osteoarticolare, neurologico e le patologie metaboliche (diabete, sindrome metabolica, obesità). Tutti questi fattori contribuiscono alla complessità dei problemi da affrontare quando vengono effettuate terapie che in concomitanza della cura della neoplasia possono esercitare effetti negativi per l'organismo.

L'infiammazione cronica ha un ruolo importante nello sviluppo della patologia cardio-vascolare.

Effetti dell'invecchiamento sui sistemi cardiovascolare e respiratorio

Invecchiamento e sistema cardiovascolare

Cuore: diminuzione del numero dei miociti, aumento della fibrosi, aumento della rigidità delle valvole cardiache.

Vasi sanguigni: diminuzione della elasticità delle arterie, alterazioni del microcircolo, ispessimento della parete dei capillari, aumento delle resistenze vascolari, diminuzione degli scambi sangue-tessuti, aumento della pressione arteriosa.

Tutte queste alterazioni portano alla diminuzione della forza contrattile del muscolo cardiaco, ipertrofia ventricolare e diminuzione dell'efficienza dell'attività cardiaca.

Invecchiamento e sistema respiratorio

L'invecchiamento è causa di diminuzione dell'elasticità della cassa toracica, diminuzione dell'elasticità polmonare e della espirazione, dilatazione degli alveoli con riduzione della superficie respiratoria, diminuzione della forza dei muscoli respiratori. Di conseguenza aumenta il lavoro respiratorio, il volume residuo e diminuiscono gli scambi sangue-alveoli.

(da: Saccomani R. Appunti di biologia dell'invecchiamento. in: L'attività fisica nella terza età. Raffaello Cortina Editore, 2006).

Risulta quindi che l'attività sedentaria, il regime dietetico non salutare caratterizzato dal consumo di alimenti che promuovono l'infiammazione, le abitudini di vita non corrette (fumo, alcol, uso di sostanze illecite), l'inquinamento ambientale in un lungo periodo di tempo possono essere causa di queste patologie e di tumori. La maggior incidenza di queste affezioni si verifica nella terza età quando risultano anche più frequenti le malattie infiammatorie croniche di tipo metabolico, osteoarticolare, neurodegenerativo e le affezioni cardiovascolari e respiratorie. La complessità delle manifestazioni rende quindi necessaria un'attività di prevenzione che deve essere esercitata a più livelli.

An anatomical illustration of a human heart, showing the major blood vessels and the overall structure. The heart is rendered in a realistic, slightly translucent style, with a color palette of reds and pinks. The text "IL REGIME DIETETICO" is overlaid in the center of the heart in a bold, yellow-green font with a black outline.

IL REGIME DIETETICO

Il Regime Dietetico

Il regime dietetico ha un ruolo importante nel controllo della infiammazione cronica tanto che la dieta antinfiammatoria rappresenta una strategia da perseguire a tutte le età della vita per la prevenzione delle malattie della terza età ed in modo particolare della patologia cardiovascolare e tumorale. Un recente studio pubblicato sul *Journal of the American College of Cardiology* (JACC) giunge alla conclusione che le persone che consumano più alimenti che promuovono l'infiammazione sono a maggior rischio di malattie cardiovascolari e tumorali (Li et al., 2020).

La dieta mediterranea, al contrario, appare come uno stile di vita ed un modello nutrizionale ideale per la salute cardiovascolare (Martinez-Gonzales et al., 2019) con effetti favorevoli anche sulla durata della vita (Campanella et al, 2020). Il regime dietetico antinfiammatorio è utile nella prevenzione primaria cardio-oncologica, in corso di terapie antitumorali (ormonoterapia, chemio e immunoterapia) e nel follow-up dei pazienti cardiopatici e/o oncologici.

Il regime dietetico antinfiammatorio nella prevenzione cardioncologica

Il regime dietetico ha come obiettivi primari la riduzione dello stato infiammatorio dell'organismo riducendo i cibi ad alta densità calorica ricchi di grassi, mantenendo bassi valori glicemici, insulinemici, di fattori di crescita e riducendo lo stress ossidativo (Capecchi e Benelli, 2020). Il regime antinfiammatorio dovrebbe essere moderatamente ipocalorico e caratterizzato da un rapporto equilibrato fra i macronutrienti (55% di carboidrati, 30% di grassi, 15% di proteine). I **carboidrati complessi**, ricchi di fibre e con basso indice glicemico provenienti da cereali integrali, pseudocereali, legumi, devono rappresentare la componente principale dell'apporto glucidico. Al contrario il consumo esagerato di cibi ad alto indice glicemico (farine e cereali industrialmente raffinati come pane bianco, riso bianco, dolciumi), patate, bevande zuccherate e edulcorate con dolcificanti predispongono al diabete,

alla sindrome metabolica e all'obesità.

I **lipidi** devono essere costituiti in prevalenza da acidi grassi monoinsaturi (olio extravergine di oliva, frutta in guscio, semi oleosi) e polinsaturi omega-3 (pesce azzurro, noci, semi oleosi quali i semi di lino, di sesamo, chia, etc.). Gli acidi EPA (*eicosapentaenoico*), DHA (*docosaesaenoico*), ALA (*alfa-linoleico*) sono acidi grassi polinsaturi omega-3 di origine animale (pesce azzurro) e vegetale (olio di semi di lino). Essi hanno attività antinfiammatoria, mentre l'acido linoleico (LA) è riconosciuto come l'acido grasso biologico omega-6 più importante nel determinare la risposta pro-infiammatoria. Un rapporto ottimale fra acidi grassi omega-6 ed omega-3 è indicato in 4:1, ma tale rapporto, con l'alimentazione di tipo occidentale, è troppo spesso sbilanciato verso gli omega-6; è quindi necessario riequilibrarlo.

Le **proteine** devono essere in gran parte di origine vegetale (legumi, verdure). Quelle di origine animale tendono ad acidificare il sangue ed il loro eccesso è causa di osteoporosi (l'osso cedendo sali di calcio tampona l'acidità, ma si demineralizza), favorisce l'obesità, l'infiammazione intestinale e la stipsi. Le carni rosse, quelle processate, conservate e le frattaglie inoltre sono ricche di grassi e sono responsabili dell'aumento dei tumori dell'intestino perchè ricche di ferro che favorisce la formazione di sostanze cancerogene. Le carni animali dovrebbero essere soprattutto bianche (tacchino, pollo, coniglio) non provenienti da allevamenti intensivi. Per le uova sono da preferire quelle biologiche con codice 0 (2-4 a settimana comprese quelle presenti negli alimenti preparati). Il regime alimentare dovrebbe essere ricco in **fibre** e di **composti nutraceutici** e dovrebbe tener conto anche dell'apporto di **vitamine e micronutrienti** (macro e oligoelementi) per la loro attività regolatrice di importanti funzioni cellulari, metaboliche ed energetiche. Le **fibre** provengono da cereali integrali, legumi, ortaggi, frutta. Esse riducono l'assorbimento degli zuccheri e dei grassi e contribuiscono al controllo della glicemia e dei lipidi.

I **nutraceutici** sono composti presenti negli alimenti in grado di

influenzare favorevolmente le funzioni dell'organismo, migliorare lo stato di benessere e ridurre il rischio di malattia. Si tratta di flavonoidi, acidi fenolici, glucosinolati, terpenoidi, allilbenzeni, etc. di cui sono ricchi gli alimenti vegetali che si comportano come farmaci. Nutraceutica deriva infatti dalla contrazione delle parole "nutrizione" e "farmaceutica" perchè utilizza cibi che rappresentano un rimedio per la prevenzione di malattie e lo stato di benessere. Nutraceutici regolano lo stress ossidativo e l'infiammazione; inoltre si associano a cambiamenti salutari nella composizione del microbiota intestinale con incremento della produzione di acidi grassi a catena corta che hanno attività antinfiammatoria (*Ghosh et al., 2020*).

L' **apporto di vitamine A, B, C** deriva soprattutto dal consumo di frutta e vegetali. Riguardo alla frutta non si dovrebbe superare la quantità di 300 g al dì per evitare un eccessivo apporto di fruttosio. Per la **vitamina D**, i cui bassi livelli potrebbero essere associati con un aumento del rischio di morte da malattia cerebro e cardiovascolare (*Kilkinen et al., 2009*), è importante l'esposizione alla luce solare e l'integrazione con preparati contenenti vit. D₃ e calcio. Un modesto apporto alimentare è legato al consumo di pesce (merluzzo, salmone, sgombro, sardine), uova (tuorlo), verdure e frutta a guscio.

Fra i **micronutrienti** (macro ed oligoelementi) i macroelementi (*sodio, potassio, calcio, magnesio e fosforo*) sono presenti nell'organismo in quantità più elevata ed il loro fabbisogno giornaliero risulta superiore a 100 mg. Alcuni di essi sono molto importanti da un punto di vista cardiovascolare. Fra i micronutrienti gli oligoelementi (*ferro, zinco, rame, manganese, molibdeno, iodio, fluoro, cromo, selenio, cobalto*) sono meno rappresentati: il loro fabbisogno risulta inferiore a 100 mg/die (Tabella) (*Canella, 2012*). Nei pazienti oncologici è possibile avere un deficit di oligoelementi che richiede una integrazione perchè la carenza degli elementi può essere causa di alterazioni anche gravi a livello enzimatico.

I **cibi della dieta antinfiammatoria** sono rappresentati da cereali integrali, verdure a foglia verde, verdure giallo-scuro, frutta rossa e

blu viola ricca di antocianine, pesce azzurro, noci, semi di lino, olio e.v.o., tè verde, aromi e spezie, ma anche vino rosso a bassa gradazione, caffè, cioccolato fondente che tuttavia apporta anche grassi saturi e zuccheri.

I **cibi con attività pro-infiammatoria** sono invece:

- cereali raffinati*: farine bianche (tipo 0, 00) con elevati indici glicemici;
- carni rosse, lavorate e conservate* ricche di grassi saturi e per l'azione acidificante (cibi acidificanti sono anche latte, arance e mandarini);
- latte e derivati* ricchi di grassi, zuccheri (lattosio) e fattori di crescita (IGF-1), *formaggi stagionati* ricchi di grassi saturi;
- alimenti ricchi di poliammine* indispensabili alla proliferazione cellulare. Vi fanno parte cibi appartenenti alla famiglia delle Solanacee (pomodori, melanzane, peperoni, patate);
- bevande gassate e zuccherate, succhi di frutta industriali*;
- dolci, dolciumi industriali, dolcificanti artificiali*;
- sale* in eccesso;
- alcol e superalcolici*.

Il regime dietetico nel paziente in chemio ed ormonoterapia

La chemioterapia fa parte di protocolli terapeutici di numerose neoplasie. Per aumentare la sua efficacia e ridurre la tossicità dei farmaci vengono impiegate miscele di chemioterapici. I composti antitumorali, pur essendo in grado di arrestare la moltiplicazione cellulare e determinare la morte di cellule tumorali, causano anche danni a carico delle cellule sane. Di conseguenza sono responsabili di effetti collaterali quali: stomatiti, esofagiti, gastriti, coliti, ma anche anemia, leucopenia, astenia, immunodepressione. Il regime dietetico del paziente oncologico durante le terapie è rivolto a:

- a) riequilibrare lo stato nutrizionale e fisico del malato;
- b) ridurre la tossicità e gli effetti collaterali delle cure;
- c) sostenere il sistema immunitario e contrastare la proliferazione delle cellule neoplastiche.

Molti pazienti vanno incontro a calo ponderale legato alla presenza della neoplasia ed alla produzione di citochine pro-infiammatorie.

In altri casi si ha invece sovrappeso e obesità secondarie alle terapie ormonali (tumori della prostata e del seno). È quindi necessario impostare un regime dietetico adeguato al quadro clinico ed al tipo di trattamento impiegato.

In presenza di **calo ponderale** è opportuno seguire una dieta antinfiammatoria evitando un eccesso di calorie e di proteine animali, ma aumentando i grassi buoni derivanti da pesce azzurro e olio extravergine di oliva. Possono essere consumate creme di riso e orzo integrali, creme di mandorle e di nocciole, semi oleosi (lino, sesamo, chia), cioccolato fondente e dolci casalinghi preparati con farine di mandorle e dolcificati con frutta disidratata (datteri).

In presenza di **sovrappeso/obesità** occorre esercitare attività fisica e adottare restrizione calorica anche del 25-30% sulle calorie totali giornaliere mantenendo una dieta variata e bilanciata in tutti i nutrienti. Da un punto di vista biologico la restrizione calorica ed il digiuno sono in grado di attivare le Sirtuine (enzimi deacetilanti) che regolano il metabolismo e l'attività energetica delle cellule in condizioni di ridotto apporto calorico, contribuendo alla sopravvivenza cellulare. Inoltre il digiuno attiva la proteina AMPK (*Adenosine Monophosphate activated Protein Kinase*) che inibisce le ciclossigenasi COX-2 e la via di segnale PI3K/Akt/mTOR che regola la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza cellulare. Il digiuno di uno, due giorni può aumentare l'efficacia della chemio e radioterapia proteggendo, al tempo stesso, le cellule sane come sostenuto dallo studioso Valter Longo della *University of Southern California* di Los Angeles. In alternativa è utile ridurre il consumo alimentare durante i giorni di trattamento evitando cibi che incrementano la glicemia e ricorrendo, ad esempio, a pasta di grano duro condita con olio e.v.o. e con una piccola porzione di legumi, o anche zuppa di lenticchie rosse, farinata di ceci, verdura verde sempre condita con olio extravergine.

Durante i trattamenti chemio e radioterapici possono comparire disturbi di intensità variabile a carico di numerosi organi ed apparati. Molti di essi riguardano l'apparato digerente (stomatiti, esofagiti, gastriti, nausea, vomito, diarrea). Per contrastare gli effetti nocivi

durante i cicli di chemioterapia è necessario evitare cibi irritanti, troppo acidi, troppo caldi e ricchi di fibre per la loro azione irritante sulle mucose. Inoltre occorre masticare il cibo lentamente per facilitare la digestione e frazionare i pasti in cinque, sei spuntini per non aumentare i livelli di infiammazione. In presenza di gravi **infiammazioni delle mucose**, si possono consumare cereali integrali e verdure sotto forma di creme o passati (crema di riso, passati di verdure) e la frutta sotto forma di composte. Per i cereali è consigliabile alternare grano, orzo, segale, avena e farro a favore di riso (anche integrale ma ben cotto) e miglio. Le *mucositi* del tubo digerente determinano un aumento della permeabilità intestinale, che favorisce l'assorbimento di sostanze potenzialmente tossiche e infiammatorie (lipopolisaccaridi). Per contrastare questo effetto collaterale si può aggiungere alla crema di riso amido di radice di kuzu (*Pueraria lobata*). Per prevenire o alleviare la colite è bene evitare carni e formaggi, perché la putrefazione intestinale delle proteine animali libera idrogeno solforato, che ha azione tossica sulla mucosa. È consigliabile consumare pesce azzurro in quanto ricco di acidi grassi omega-3 con attività antinfiammatoria. Con una certa cautela si potranno introdurre creme di legumi le cui proteine sono meno tossiche di quelle della carne perché contengono pochi aminoacidi solforati. Fra i legumi sono da preferire le lenticchie rosse decorticate. Riguardo al consumo di altri legumi occorre passarli al passatutto per rimuovere la buccia. Fra gli alimenti proteici di natura vegetale il miso è ricco di aminoacidi liberi. Può essere consumato sia sotto forma di zuppa che di condimento per cereali. La zuppa ha azione antinfiammatoria, favorisce la digestione, ed è indicata per accompagnare i pasti quotidianamente e ridurre i danni da chemio e radioterapia. Può essere preparata stemperando 1/2 cucchiaini di miso in acqua tiepida e aggiungendola ad un brodo vegetale a fine cottura. In presenza di infiammazione intestinale il Prof Berrino (2016) consiglia di preparare il brodo utilizzando qualche centimetro di alga Wakame che contiene mucillagini lenitive. Il latte è fra gli alimenti da evitare, sia nelle enteriti da chemioterapia, sia in quelle

da radioterapia, perché il danno all'intestino tenue compromette la capacità di digerire il lattosio con conseguente diarrea. Si dovranno evitare anche zucchero, farine molto raffinate, altri cibi amidacei ad alto indice glicemico (patate e mais), dolci di pasticceria e dolcificanti con malti.

Nausea e vomito possono essere alleviati consumando cibi salati e asciutti, come le gallette di riso integrale, o con l'utilizzo di tisane a base di ginger ed evitando cibi fritti ricchi di grassi, alimenti molto speziati e cereali cotti al forno. Inoltre occorre frazionare i pasti in 5-6 spuntini masticando lentamente il cibo che deve essere sempre servito a temperatura ambiente. In presenza di **alterazione del gusto** si possono impiegare tisane ai semi di finocchio, di anice stellato o tè verde. Se compare **diarrea** è necessario reintegrare le perdite bevendo 8,12 bicchieri di acqua in modo frazionato e integratori salini sempre a temperatura ambiente. Occorre anche preferire alimenti ricchi di sodio e potassio ed utilizzare il kuzu in creme di riso o di verdure per le sue utili azioni sulle pareti intestinali. Sono invece da evitare il latte e gli alimenti che lo contengono, i dolci, le bevande zuccherate e frizzanti, quelle contenenti dolcificanti quali xilitolo, mannitolo, sorbitolo con effetti lassativi; ma anche dolcificanti sintetici come aspartame, saccarina, acesulfame K con attività infiammatoria e ancora le bevande alcoliche e contenenti caffeina. In presenza di **stipsi** è consigliabile aumentare l'apporto di liquidi durante la giornata: acqua, bevande a base di agar agar in succo di mela, tè, succhi di frutta, meglio se alla prugna e senza zuccheri aggiunti. Contribuisce allo scopo anche la zuppa di carote e daikon senza sale. Inoltre sono utili cibi integrali (ad es. riso integrale che è ricco di sostanze antinfiammatorie per l'intestino quali la tricina, o altri cereali integrali e pane integrale a lievitazione naturale), le verdure cotte, i semi di lino.

Un effetto collaterale molto comune della chemio e radioterapia è la **fatigue** che può essere causata anche da anemia secondaria ai trattamenti. La **fatigue** può peggiorare in caso di disidratazione; è quindi necessario aumentare l'apporto di liquidi, non zuccherati e senza caffeina, nel corso della giornata. Allo scopo possono essere

impiegati acqua aromatizzata con zenzero o altre spezie, o con limone, tè verde deteinato e succhi di frutta fresca. Inoltre possono essere consumati piccoli spuntini nel corso della giornata (1-2 crackers con marmellata senza zuccheri aggiunti, o burro di arachidi, 2-3 noci o una manciata di mandorle).

L'**anemia**, molto frequente nel paziente oncologico, può essere dovuta a chemioterapia. Il sintomo aumenta con il numero dei cicli di trattamento per tossicità midollare e riduzione della produzione di eritropietina da danno renale. L'anemia può essere dovuta anche a perdite ematiche legate o meno alla presenza della neoplasia, alla produzione di mediatori dell'infiammazione che inibiscono l'eritropoiesi, o anche a progressione tumorale con invasione del midollo. Molto spesso è la conseguenza di malnutrizione. In presenza di anemia si può aumentare il consumo di verdure a foglia verde condite con succo di limone per incrementare l'assorbimento del ferro e passati di legumi. Tra le carni bianche privilegiare quella di tacchino più ricca in ferro. Occorre invece evitare tè e caffè durante e dopo i pasti in quanto i tannini presenti riducono l'assorbimento del metallo. Nei pazienti oncologici la possibile carenza di altri oligoelementi è responsabile di alterazioni a livello enzimatico che possono richiedere la loro integrazione farmacologica.

In corso di chemioterapia, o subito dopo i trattamenti, può essere utile esercitare un'**azione immunostimolante** utilizzando erbe e funghi medicinali.

L'*Astragalus membranaceus* è stato utilizzato come supporto alla chemioterapia per le sue azioni epatoprotettiva, cardiotonica e per ridurre la tossicità dei farmaci. Fra le specie fungine con attività immunostimolante e antitumorale risultano anche: *Agaricus*, *Cordiceps sinensis*, *Coriolus versicolor*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Lentinula edodes*, *Polyporus umbrellatus*. L'associazione *Ganoderma* (*Reishi*), *Lentinula* (*Shiitake*), *Grifola* (*Maitake*) è caratterizzata dal miglior stimolo immunitario; inoltre *Ganoderma* esercita effetti cardioprotettivi. Anche il composto MGN-3/Biobran® derivato dalla crusca di riso attivata con enzimi

provenienti da colture dei funghi *Lentinula edodes*, *Coriolus versicolor*, *Schizophyllum* comune è stato associato a chemioterapia ed a radioterapia per ridurre gli effetti tossici e contrastare l'immunodepressione (Benelli, 2017).

Il regime dietetico nel follow-up oncologico

Il regime dietetico dopo i cicli di chemioterapia dovrà assicurare un sufficiente apporto nutritivo ritornando gradualmente ad un equilibrio alimentare fondato su verdure e cereali poco raffinati, legumi e pesce, limitando invece gli alimenti ad alto indice glicemico e insulinemico e ad alto contenuto di grassi saturi (carni bovine e prodotti lattocaseari).

Durante il follow-up è opportuno riprendere il regime dietetico antinfiammatorio e una regolare attività fisica che permette di mantenere il peso ottimale, soprattutto in quei pazienti che sono in terapia ormonale ed a rischio di sindrome metabolica. Sarà inoltre opportuno sostituire il sale con le spezie e continuare i controlli cardiologici mantenendo il controllo della pressione arteriosa, della glicemia e dei lipidi ematici.

ALIMENTI CON AZIONE PROTETTIVA

PESCE	Consumare, due volte alla settimana, pesce di piccolo taglio (pesce azzurro) ricco di acidi grassi polinsaturi omega-3 che hanno attività cardioprotettiva.
LEGUMI	I legumi contribuiscono a ridurre il colesterolo e tengono sotto controllo la pressione arteriosa ed i trigliceridi ematici. Devono essere consumati regolarmente, 2-3 volte alla settimana.
FRUTTA E VERDURA	Tra i 5 colori della frutta e verdura con attività salutare rientrano i colori rosso e bianco : <ul style="list-style-type: none"> • Rosso: pomodori, peperoni, rape, barbabietole, arance rosse, mele rosse, ciliegie, fragole e anguria. Sono ricchi di licopene e antocianine con attività antiossidante importanti per la salute cardiovascolare; • Bianco: cavolfiore, finocchi, pere, porri, funghi e sedano. Sono ricchi di polifenoli flavonoidi, selenio, potassio.
FRUTTA IN GUSCIO E SEMI OLEOSI	Fra i frutti in guscio le noci, ricche di acidi grassi omega-3, riducono biomarcatori infiammatori ed il colesterolo LDL come è stato osservato in soggetti anziani sani che consumavano 30-60 g di noci/dì (Rajaram, JACC ,2020). Anche l’olio di semi di lino incrementa gli acidi omega-3.
CONDIMENTI	Utilizzare olio extravergine di oliva (e.v.o.) che contiene l’acido oleico (acido grasso monoinsaturo) e polifenoli con attività protettiva per le malattie cardiovascolari e tumorali. L’olio e.v.o. ha attività ipotensiva, antiarteriosclerotica, antitrombotica, antilipidemica, ipocolesterolemizzante, antidiabetica, antinfiammatoria, antiossidante (chelante di metalli quali mercurio e piombo), attività antitumorale da attribuire all’acido oleico, all’oleuropeina, oleocantale, squalene. Anche aglio e cipolla hanno attività protettiva dovuta ad allicina ed a composti solforati. Questi condimenti migliorano il profilo lipidico del sangue, hanno attività antiossidante, fibrinolitica, antiaggregante piastrinica, diuretica ed antipertensiva.
SPEZIE E AROMI	I metaboliti attivi di aromi e spezie esercitano attività preventiva dell’infiammazione cronica modulando il fattore di trascrizione NF-kB. Il regolare consumo di questi alimenti ai pasti quotidiani riduce l’infiammazione post-prandiale ed attenua l’infiammazione cronica di basso grado. Miscele di aromi e spezie (<i>Aromaspices</i>) possono essere impiegate al posto del sale.
VINO ROSSO	1-2 bicchieri al giorno di vino rosso hanno attività protettiva per il cuore per la presenza di resveratrolo.
CAFFÈ	È una fonte di numerosi composti bioattivi e polifenoli fra cui l’acido clorogenico con attività modulatrice del fattore di trascrizione NF-kB. Un moderato consumo di caffè sembra associato ad una riduzione del rischio di malattie cardiovascolari, metaboliche e oncologiche. La caffeina aumenta la frequenza e la gittata cardiaca, è un broncodilatatore, riduce l’assorbimento degli zuccheri a livello intestinale, incrementa la termogenesi contrastando il sovrappeso ed aumenta la diuresi. Un eccessivo consumo stimola la produzione di cortisolo e adrenalina con possibile aumento dei valori pressori e della frequenza cardiaca. Inoltre può determinare iperinsulinemia e insulinoresistenza.
TÈ VERDE	È ricco di polifenoli flavonoidi (catechine) fra cui EGCG (<i>Epigallo-Catechina-Gallato</i>). Il consumo di 2-3 tazze al giorno di tè migliora il profilo lipidico ed esercita attività protettiva cardio-vascolare e cerebrale. Le varietà giapponesi di tè verde sono ricche di catechine.
CIOCCOLATO FONDENTE	Il cioccolato fondente (almeno il 70% di cacao) presenta un buon contenuto di flavanoli con azione protettiva per i vasi sanguigni e regolatrice del flusso ematico. Il consumo di circa 20 g/die del prodotto riduce il rischio di malattia coronarica e di ictus. Per le dosi occorre però considerare l’apporto di grassi saturi e zuccheri.

MICRONUTRIENTI: Macroelementi

macroelemento	attività regolatrici	effetti avversi	fonti alimentari
<p>Sodio è il principale ione dei liquidi extracellulari</p>	<p>Il sodio regola:</p> <ul style="list-style-type: none"> -la pressione osmotica, il volume dei liquidi extracellulari, la pressione arteriosa -l'equilibrio acido-base -il potenziale di membrana, la trasmissione dell'impulso nervoso, la contrazione muscolare 	<p>un apporto eccessivo è causa di ipertensione arteriosa.</p> <p>La sua carenza causa ipotensione e ipovolemia.</p>	<p>Il fabbisogno è di circa 4 g/die.</p> <p>Fonti alimentari: sale da cucina e sali di sodio che vengono aggiunti agli alimenti. Occorre attenzione al sale contenuto nei cibi confezionati, insaccati, alimenti conservati sotto sale, sott'olio o in salamoia e agli additivi nascosti negli alimenti (glutammato di sodio e citrato di sodio).</p>
<p>Potassio è il principale ione dei liquidi intracellulari</p>	<p>Il potassio regola:</p> <ul style="list-style-type: none"> -la pressione osmotica ed il contenuto idrico intracellulare -l'attivazione di enzimi del metabolismo energetico -la trasmissione dell'impulso nervoso -la contrazione muscolare -la pressione arteriosa 	<p>la carenza determina astenia, diminuzione del tono muscolare, crampi, disturbi cardiaci</p>	<p>Frutta: banane, kiwi, prugne; frutta a guscio: mandorle, anacardi, noci e nocciole. Cereali integrali, verdure a foglia verde, sedano, rapa, pomodori, patate, salmone selvaggio, uova, carni non conservate.</p>
<p>Calcio è il macroelemento più rappresentato nell'organismo (ossa e denti). Il suo assorbimento è condizionato dai livelli di vitamina D.</p>	<p>Il calcio regola:</p> <ul style="list-style-type: none"> -l'equilibrio acido-base -la permeabilità delle membrane cellulari -la pressione arteriosa -l'attivazione di enzimi del sistema della coagulazione -l'eccitazione e la contrazione muscolare 	<p>Un apporto eccessivo favorisce la nefrolitiasi e il restringimento vascolare.</p> <p>La carenza determina:</p> <ul style="list-style-type: none"> -spasmi e crampi muscolari -palpitazioni -alterazioni scheletriche 	<p>Latte, latticini, uova, legumi, frutta secca, semi di sesamo, verdure (carciofi, spinaci, biette, cardi), acque minerali ricche di calcio.</p>
<p>Magnesio è implicato in reazioni enzimatiche e nella conducibilità nervosa e miocardica</p>	<p>Il magnesio regola:</p> <ul style="list-style-type: none"> -i processi di mineralizzazione ossea -l'attività del DNA -l'attività enzimatica 	<p>la carenza è causa di ridotta conducibilità nervosa anche a livello miocardico.</p>	<p>Verdure a foglia verde (spinaci e biette), crucifere (cavoli, broccoli e cavolfiori, rucola) rape, legumi (fagioli e lenticchie), cereali integrali, semi di zucca e sesamo.</p> <p>Fra la frutta fresca i frutti rossi (lamponi e more) ma anche arance, ananas, uva, banane, melone, ciliegie e fragole. Tra la frutta secca noci e mandorle. Cioccolato fondente.</p>
<p>Fosforo è l'elemento strutturale di ossa e denti; è presente nei fosfolipidi di membrana cellulare</p>	<p>il fosforo è indispensabile nei processi di produzione di energia facendo parte della molecola di ATP.</p> <p>Ha azione plastica insieme al calcio essendo presente in alta percentuale nelle ossa. Costituisce uno dei sistemi tamponi del sangue.</p>	<p>la carenza causa alterazioni della conduzione nervosa e astenia psico-fisica</p>	<p>Cereali, verdure, latte, carni bovine, pesce, pollame, legumi</p>

MICRONUTRIENTI: Oligoelementi			
Oligoelemento	Attività regolatrici	Effetti avversi	Fonti alimentari
Ferro	Trasporto dell'ossigeno ai tessuti all'interno della Hb.	Anemia e suscettibilità alle malattie infettive da carenza dell'elemento.	Carne, fegato, cereali integrali, verdure, legumi, molluschi.
Iodio	È presente negli ormoni tiroidei. La sua funzione è correlata all'attività ormonale.	La carenza determina effetti simili all'ipotiroidismo (gozzo), riduzione della fertilità	Pesce, sale iodato
Manganese	È un cofattore di numerosi enzimi. La SOD mitocondriale richiede questo elemento per attivarsi. È coinvolto nel metabolismo di lipidi e carboidrati.	Non conosciuti nell'uomo.	Cereali integrali, frutta secca, verdure a foglia verde, tè
Rame	A livello mitocondriale è un elemento importante nella catena respiratoria. Ha proprietà antiossidanti e interviene nell'emopoiesi e nell'angiogenesi.	La carenza è causa di anemia, astenia, leucopenia, demineralizzazione ossea.	Fratraglie (fegato, rene), frutta secca, frutti di mare
Selenio	È un costituente della glutatione perossidasi a cui deve l'azione antiossidante. Protegge il DNA cellulare. Migliora la fertilità. Ha attività antitumorale.	I danni da carenza di selenio derivano dall'attività dei radicali liberi. Nota è la rara malattia di Keshan caratterizzata da necrosi miocardica diffusa da carenza dell'elemento.	Carne, interiora, latticini, vegetali.
Zinco	Elemento costitutivo di centinaia di enzimi che partecipano a processi metabolici. È un antiossidante, stimolatore del sistema immunitario.	La sua carenza favorisce le infezioni, determina astenia e ridotta cicatrizzazione delle ferite.	Carne rossa, pesci, cereali integrali, legumi.

(Canella R. , 2012-2020)

An anatomical illustration of a human heart, rendered in a reddish-pink color with detailed shading to show its complex structure, including the ventricles, atria, and major blood vessels. The heart is positioned centrally on the page. Overlaid on the heart is the text 'ATTIVITÀ ED ESERCIZIO FISICO PER LA SALUTE' in a bold, yellow-green font with a black outline.

**ATTIVITÀ
ED ESERCIZIO FISICO
PER LA SALUTE**

Attività ed Esercizio fisico per la salute

La sedentarietà come fattore di rischio

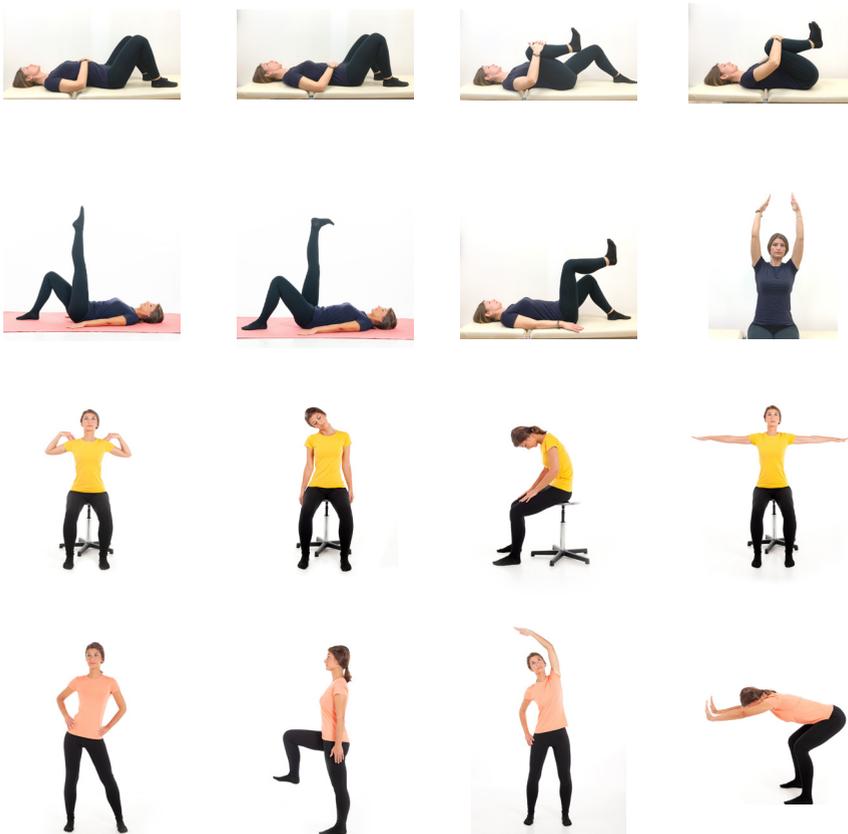
La sedentarietà e l'inattività fisica rappresentano oggi i più comuni fattori di rischio del terzo millennio perchè responsabili di alterazioni metaboliche (diabete, dislipidemia, sindrome metabolica, obesità), osteoporosi, ipertensione arteriosa, patologia cardiovascolare e tumorale (colon, mammella, prostata, etc.) ma anche depressione che è una manifestazione frequente negli anziani. La sedentarietà è in grado di modificare la funzione endoteliale e causare stress ossidativo favorendo il danno arteriosclerotico e la patologia cardiovascolare. Ne consegue che l'esercizio fisico ed il regime dietetico antinfiammatorio rappresentano i pilastri fondamentali della prevenzione, tanto che lo studioso Conforti definisce l'“esercizio fisico come farmaco” ed è dimostrato che i soggetti cosiddetti “FIT (in forma)” presentano una minore incidenza di patologie correlate alla sedentarietà. È noto che la massa e la forza muscolare tendono a ridursi progressivamente con l'invecchiamento ed in modo più marcato dopo la settima decade di vita. Un progressivo declino inizia già dopo i 30 anni ed è massimo nell'ottava decade arrivando ad una **perdita della massa muscolare del 30-40%** per riduzione del numero e dimensione delle singole fibre muscolari in vari distretti corporei Contemporaneamente si verifica una progressiva **denervazione delle fibre muscolari**.

Esercizio fisico e capacità motorie

L'esercizio fisico è in grado di prevenire la perdita della massa muscolare e la riduzione della capacità funzionale che si verificano con il passare degli anni. Ma è anche in grado di recuperarla in parte anche in età avanzata quando il declino fisico età correlato si è già instaurato. La reversibilità è possibile in quanto l'esercizio fisico, esercitato in modo continuo, determina l'ipertrofia delle fibre muscolari superstiti e la loro reinnervazione. Attività fisica moderata eseguita all'aperto permette anche di avere livelli plasmatici più elevati di vitamina D e migliora l'efficacia della chemioterapia (Berrino, 2016).

Un programma personalizzato di esercizi è in grado di influenzare la forma fisica aumentando la forza muscolare, la resistenza (*endurance*) alla fatica, la velocità con cui si eseguono i movimenti, la flessibilità, ovvero la mobilità articolare, la coordinazione motoria che permette di effettuare movimenti efficaci volontari e involontari. Quando un esercizio è ripetuto più volte può essere memorizzato ed eseguito in modo automatico senza la necessità di concentrarsi sulla sua esecuzione tecnica. Dopo un certo tempo risulta quindi possibile espletare l'attività non solo in centri attrezzati sotto la guida di un *personal trainer*, ma anche al proprio domicilio. Dati recenti suggeriscono che l'esercizio fisico non supervisionato, condotto a domicilio, supportato da professionisti qualificati è preferito dalla maggior parte dei pazienti oncologici.

"Esercizi fisici per il benessere"



da: Daniela Giacchè, 2019.

Attività fisica in oncologia

L'attività fisica ha carattere preventivo e riabilitativo e quando è praticata in modo continuativo fino dalla giovane età è associata a riduzione del rischio di cancro. Essa esercita attività preventiva contrastando le malattie metaboliche, il sovrappeso, l'obesità, e riducendo l'esposizione agli ormoni sessuali (estrogeni, testosterone) implicati nei tumori ormono-dipendenti (prostata, seno, ovaie, endometrio) e per la sua attività antinfiammatoria. Anche nei pazienti affetti da neoplasia l'attività fisica, come quella eseguita nel tempo libero o anche effettuata con esercizi in palestre attrezzate, svolge attività preventiva psico-fisica. Essa ha un ruolo nel sostenere il benessere fisico e psichico soprattutto nel paziente anziano in cui migliora le funzioni cognitive e lo stato di benessere contrastando l'ansia e la depressione specie se effettuata in comunità. Quanto al tipo di attività fisica, sono raccomandate le attività aerobiche (camminare, nuoto, danza, etc.) o quelle praticate in ambiente attrezzato.

L'**attività fisica aerobica** dovrebbe essere svolta tutti i giorni per non meno di 30 minuti che possono anche essere suddivisi in periodi di 10 minuti. Riguardo alla camminata dovrebbe essere di tipo "*interval training*", alternando il passo veloce al passo lento. Nei pazienti oncologici l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda la pratica di esercizio fisico per almeno 180 minuti alla settimana perchè è in grado di ridurre la mortalità.

L'**attività in ambiente attrezzato** sotto la guida di personale specializzato permette di impostare programmi di esercizi personalizzati a seconda delle esigenze. Quelli più semplici possono essere eseguiti anche in ambito domiciliare. Una particolare attenzione deve essere rivolta agli esercizi di respirazione ed alla postura. Nell'esecuzione dell'attività fisica e degli esercizi corporei il paziente deve imparare a respirare lentamente e profondamente rifacendosi alla disciplina dello yoga che rappresenta una fonte di benessere fisico e mentale. Per assumere il controllo del proprio corpo ed ottenere il maggior rilassamento è importante eseguire la

Effetti benefici dell'attività fisica nel paziente oncologico

- **Biochimici:** produzione di citochine antinfiammatorie, aumento delle endorfine (innalzamento della soglia del dolore, euforia) e della serotonina (miglioramento dell'umore e del sonno);
- **fisiologici:** riduzione degli stati di tensione e aumento del flusso ematico;
- **psicosociali:** miglioramento della percezione positiva del sé e delle relazioni interpersonali.

respirazione di tipo addominale o diaframmatica.

L'attività fisica comprende anche l'**esecuzione di esercizi specifici** che mirano al recupero di funzioni muscolari quali quelle dell'arto superiore e del piano pelvico nei pazienti operati per neoplasia del seno o della prostata.

L'**attività fisica può avvalersi anche di attrezzature specifiche** per il recupero della motilità e funzionalità nei vari distretti e miglioramento del microcircolo. È questo il caso della *Gyrotonic® (Gyrotonic Expansion System)* e della *terapia vascolare BEMER® (Bio-Electro-Magnetic-Energy-Regulation)* per il microcircolo.

La **Gyrotonic®** è una metodica in grado di potenziare la motilità e favorire l'elasticità delle articolazioni del sistema muscolo-scheletrico. Si tratta di esercizi che vengono eseguiti



lentamente, con intensità medio-bassa ed effettuati utilizzando un apposito macchinario costituito da una torre (*Pulley Tower*) dotata di un sistema di carrucole, tiranti e maniglie e da una panca su cui si siede o si sdraia il paziente per eseguire i vari esercizi. Questi vengono effettuati sotto la guida di un insegnante certificato. L'attività inizia con gli esercizi di respirazione diaframmatica atti a migliorare la dinamica respiratoria e successivamente con esercizi specifici in grado di migliorare e recuperare la motilità e ridurre la sintomatologia dolorosa osteo-articolare e muscolare a vari livelli della superficie corporea contrastando la limitazione funzionale. Gyrotonic® esercita un'azione lubrificante sulle articolazioni, migliora la circolazione sanguigna e promuove un senso generale di benessere.

La **terapia BEMER®** è un trattamento fisico di induzione elettromagnetica pulsata, a bassa frequenza ed a bassa energia, in grado di migliorare la perfusione ematica mediante stimoli vasomotori autoritmici sulla rete capillare. La metodica incrementa il ritorno venoso, la saturazione di ossigeno e l'ossigenazione tissutale. Migliora la sintomatologia dolorosa ed esercita azione antiflogistica ed antiedema.

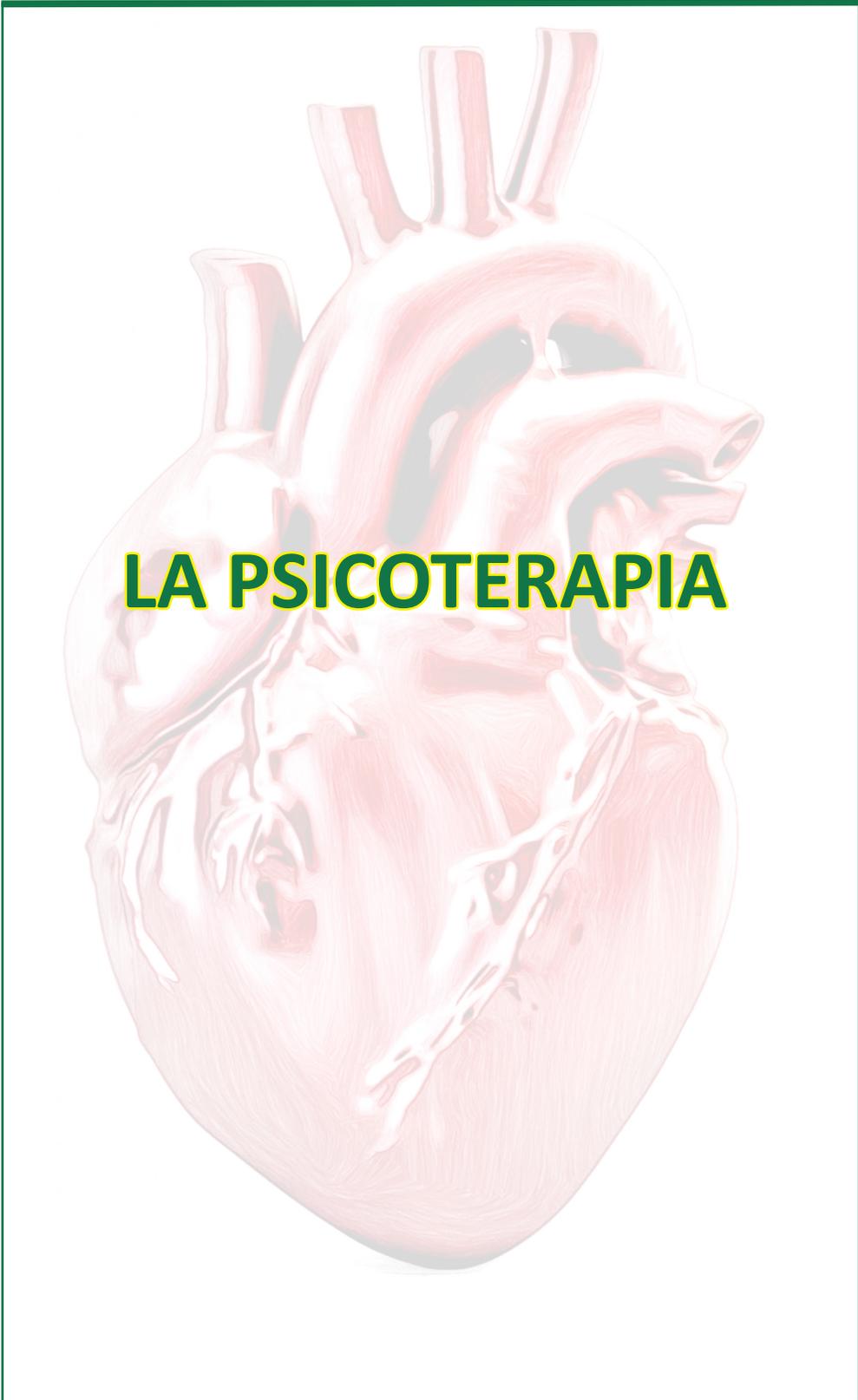
Entrambe le metodiche trovano indicazione nel paziente anziano ed in campo oncologico (*Benelli e Giacchè, 2017*).



Attività fisica nella prevenzione delle malattie coronariche

I soggetti che praticano abitualmente attività fisica ed esercizio fisico vanno incontro a minore incidenza di eventi vascolari coronarici e cerebrali; lo stesso accade per i soggetti affetti da patologia cardiaca, ipertensione arteriosa, malattie metaboliche ed oncologiche. In questi casi è necessario agire in condizioni di sicurezza e pianificare specifiche forme di attività motoria ed esercizi fisici che dovranno essere facilmente praticabili nelle più svariate condizioni ed età. Risulta di conseguenza necessaria un' iniziale valutazione fisica di base, funzionale e patologica per usufruire pienamente delle potenzialità terapeutiche (*Bagnoli et al., 2000*). La camminata giornaliera è già una misura efficace nel ridurre il rischio cardiocircolatorio ma è necessario programmare anche esercizi fisici di modalità, intensità e durata adeguata ad ogni paziente ed al quadro cardiovascolare di base. Si tratta di programmi di potenziamento della resistenza allo sforzo e delle capacità motorie per migliorare lo stato funzionale dell'organismo. Un programma di esercizio fisico condotto regolarmente è essenziale per la riabilitazione cardiaca soprattutto nei soggetti con ridotta tolleranza allo sforzo. Tale attività è utile anche nei pazienti cardiopatici ischemici potendo ridurre la progressione dell'arteriosclerosi e la mortalità, come dimostrato da numerose metanalisi. Dopo un training fisico di 3-6 mesi si registra già un incremento della capacità funzionale, una diminuzione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa da riduzione delle catecolamine plasmatiche ed anche un miglioramento del quadro metabolico con riduzione del colesterolo totale ed LDL, dei trigliceridi, un aumento del colesterolo HDL e l'attivazione del sistema fibrinolitico. Esistono ormai prove consistenti che il regolare esercizio fisico in pazienti cardiopatici ischemici, anche oncologici ed in età avanzata, può ridurre la progressione della malattia e le sue manifestazioni cliniche.

La maggior complessità dei pazienti che devono essere seguiti nella riabilitazione impone l'adozione di protocolli sempre più personalizzati e flessibili.



La Psicoterapia

Ammalarsi di cancro è un avvenimento traumatico che investe tutte le dimensioni della persona non solo quella fisica ma anche la sfera psicologica, i valori individuali e spirituali, i rapporti interpersonali e sociali. Comprendere a fondo quanto la persona vive e quale è l'impatto della malattia e delle conseguenti terapie sull'esistenza è un punto fondamentale per rispondere ai bisogni dei pazienti.

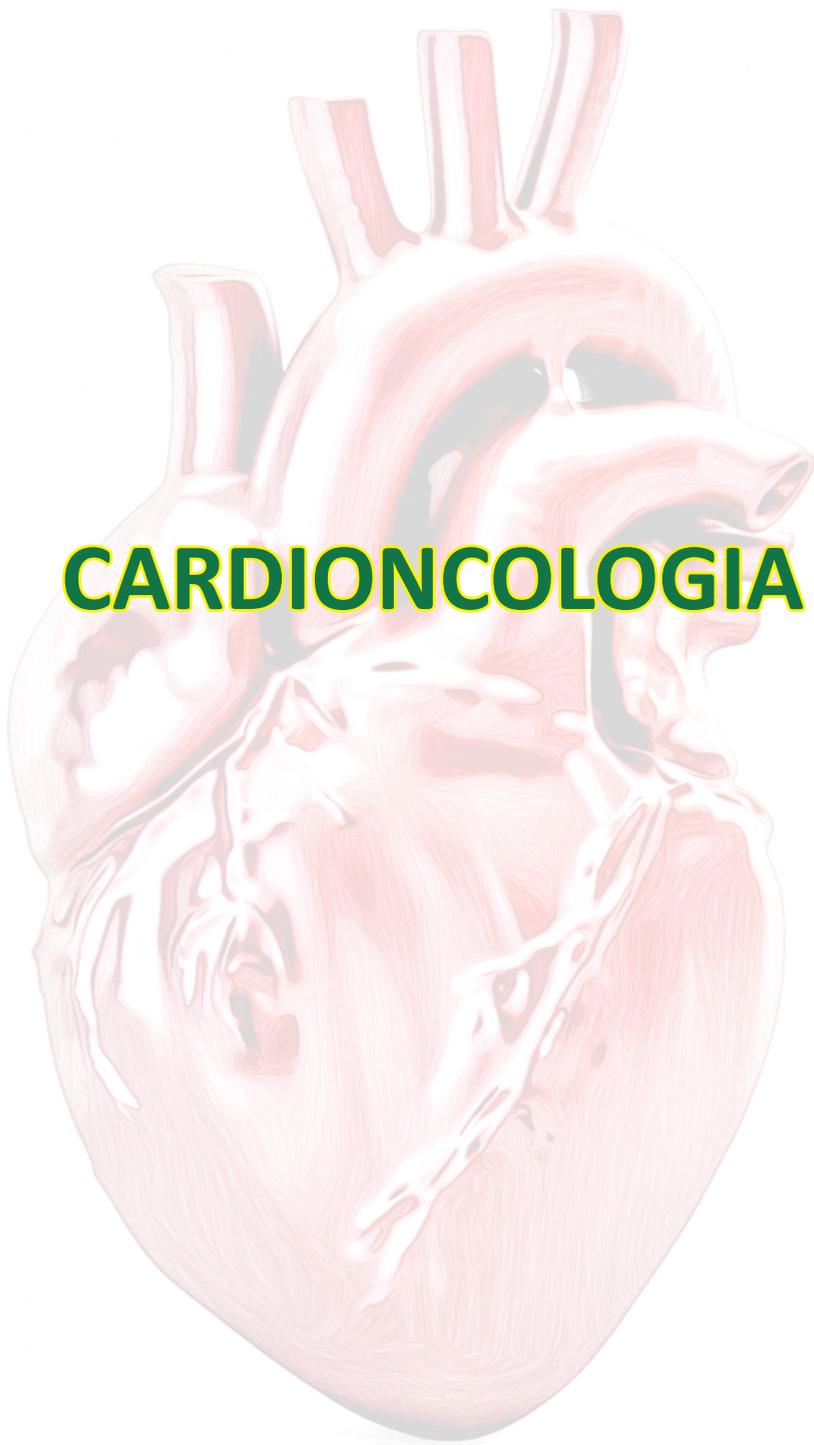
Il cancro apre una vera e propria crisi nella vita della persona, crisi intesa come evento di vita che richiede di reagire mettendo in campo risorse psicologiche che non sempre il malato sa trovare dentro di sé. Il senso di impotenza, la frustrazione, i cambiamenti che la malattia comporta possono rendere difficoltoso il controllo delle proprie emozioni e, spesso, portare allo sviluppo di veri e propri quadri psicopatologici. Lo psiconcologo interviene in tutte le fasi della malattia fino al fine vita. Gli obiettivi del suo intervento sono:

- a) aiutare il paziente ad elaborare il trauma che consegue alla diagnosi nel rispetto dei tempi soggettivi;
- b) contenere l'ansia e le emozioni negative ripristinando il senso di controllo;
- c) stimolare meccanismi di difesa adeguati favorendo l'espressione e la comunicazione delle emozioni negative;
- d) coinvolgere i familiari nel processo terapeutico: non è pensabile prendersi cura di un paziente oncologico senza considerare le relazioni con le persone per lui significative.

La psiconcologia è dunque necessaria per garantire alla persona ammalata di tumore e ai suoi familiari una migliore qualità di vita e un'assistenza ottimale. La valutazione della risposta emozionale delle persone ammalate e dei loro familiari viene assunta come un dovere, perché il "dolore psicologico", al pari del dolore fisico, rappresenta un parametro da monitorare regolarmente nel tempo e durante il follow-up. Sappiamo oggi che le terapie antitumorali, da quelle tradizionali alle più recenti, possono indurre tossicità cardiaca, talora grave, che può addirittura comportare la sospensione delle cure oncologiche. Il comportamento dello psicologo in questi

pazienti deve agire su più fronti, ma, in particolare, accompagnarli nell'elaborazione della loro condizione rispetto alla sensazione di sentirsi sospesi, in balia di un destino ignoto. Questi individui sono infatti più vulnerabili e propensi a sviluppare un disturbo post traumatico da stress, ma anche quadri depressivi e sintomi ansiosi. La presenza dello psiconcologo accanto al cardiologo, al nutrizionista e ad operatori specializzati in un centro di recupero fisico e cardiorespiratorio, rappresenta pertanto una risorsa importante per la presa in carico globale del paziente secondo una strategia di approccio alla persona che si configura nel modello bio-psicosociale. La malattia oncologica rappresenta un punto di rottura della trama esistenziale per cui si rendono necessarie nuove risorse da costruire per dare un nuovo senso alla vita. Occorre coinvolgere il paziente nel trattamento, nelle decisioni da prendere e sostenerlo nel riconoscimento del proprio disagio emotivo che può aumentare soprattutto quando viene informato sui rischi di alcune terapie che possono pesare come una minaccia imminente e quindi talora difficili da accettare. Il paziente può andare incontro a depressione, oltre che come conseguenza della malattia anche come sequela del piano terapeutico che gli viene proposto. Le evidenze indicano che la depressione non trattata è associata ad un tempo inferiore di sopravvivenza. Può inoltre interferire con la aderenza al trattamento e con l'isolamento sociale. Biondi et al. (2014) riportano che i pazienti oncologici mostrano un tasso di depressione maggiore che raggiunge il 38% e disturbi dello spettro depressivo che arrivano al 58%. I farmaci che possono dar luogo a manifestazioni depressive con effetto diretto sono rappresentati da agenti chemioterapici (paclitaxel, docetaxel, etc.) ed ormonali (ciproterone acetato, leuprolide, tamoxifene, etc.).

Negli ultimi anni sono entrate nella pratica medica valutazioni soggettive del paziente sul suo stato di salute in termini di qualità di vita (QoL = *Quality of Life*). La QoL, valutata con appositi questionari, assume un ruolo primario nella stima del benessere fisico, psicologico, sociale e della sintomatologia conseguente alla patologia oncologica ed ai trattamenti.



La stima del rischio cardiovascolare in oncologia

La funzione cardiaca basale prima, durante il trattamento e nel follow-up del malato oncologico

La valutazione cardiologica del paziente oncologico è un tema di crescente interesse per medici e pazienti per due motivi principali: 1) i pazienti oncologici sono spesso affetti da una malattia cardiovascolare;

2) l'utilizzo di nuove molecole in oncologia può provocare effetti cardiologici avversi conosciuti come cardiotoxicità.

Essa compare, come precedentemente detto, a seguito della terapia oncologica con molecole, quali antracicline e anticorpi monoclonali anti-HER2, etc. ma ha assunto ulteriore rilievo negli ultimi anni con l'introduzione in terapia di nuove classi di farmaci (antiangiogenici, inibitori del recettore tirosino-chinasico, immunoterapici) in grado a loro volta di determinare eventi avversi legati alla compromissione del sistema cardiovascolare, anche nel medio e nel lungo termine.

Ma cos'è la cardiotoxicità?

Una definizione semplice non esiste: la cardiotoxicità può essere intesa come l'insieme di eventi cardiaci avversi (disfunzione ventricolare sinistra, scompenso cardiaco, aritmie, coronaropatie etc.) provocati da farmaci antitumorali.

La cardiotoxicità si distingue in una forma acuta o subacuta che può presentarsi durante il trattamento chemioterapico, e in una forma cronica distinta a sua volta in cronica precoce e in cronica tardiva a seconda che i disturbi cardiaci si manifestino entro o dopo un anno dalla fine del trattamento antitumorale.

La cardiotoxicità quindi si può manifestare durante o dopo il trattamento antineoplastico (giorni o settimane) oppure dopo anni. Sembra infatti che i farmaci antitumorali lascino tracce indelebili (*pharmacologic signatures*) che, solo con il tempo o per il sovrapporsi di patologie comuni, emergono sotto forma di eventi clinici.

Obiettivi della cardio-oncologia

- a) comprendere i meccanismi della cardiotossicità;
- b) fornire definizioni uniformi e condivise;
- c) identificare percorsi di diagnosi e trattamento del paziente oncologico prima, durante e dopo le terapie antitumorali;
- d) proporre modelli organizzativi efficienti e sostenibili.

Le manifestazioni cliniche più frequenti durante la forma acuta e subacuta della cardiotossicità vanno dai disturbi della ripolarizzazione all'allungamento del tratto Q-T, alle aritmie ventricolari e sopraventricolari, allo scompenso cardiaco acuto.

Nella forma cronica dominano la scena clinica la disfunzione ventricolare sinistra (sia sistolica che diastolica) caratterizzata dallo scompenso cardiaco per cardiopatia ipocinetica fino alla morte cardiaca.

Stima del rischio cardiovascolare

Può essere effettuata con una completa **valutazione cardiologica basale** da eseguire su tutti i pazienti che devono essere sottoposti a trattamenti antineoplastici. Essa comprende:

- a) anamnesi, rivolta a rilevare sintomi di patologie cardiovascolari note o misconosciute (dolore toracico, dispnea, palpitazioni, sincope) e correzione dei fattori di rischio;
- b) esame obiettivo cardiovascolare e misurazione della pressione arteriosa;
- c) esami strumentali:
 - elettrocardiogramma: permette di identificare anomalie qualitative del QRS, della ripolarizzazione della conduzione intracardiaca;
 - elettrocardiogramma Holter delle 24 ore;
 - ecocardiogramma mono bidimensionale color-doppler: fornisce informazioni sulla funzione sistolica-diastolica, delle valvole cardiache, preesistenti malattie del pericardio;
 - ecocardiografia da sforzo;
 - risonanza magnetica cardiaca e tomografia coronarica in pazienti a rischio medio-alto.
- d) determinazione dei markers ematici infiammatori e cardiospecifici comprende:

... il **dosaggio delle troponine** presenti in elevate concentrazioni nel miocardio: è utile in condizioni di sofferenza ischemica e di cardiotoxicità da chemioterapici;

... la determinazione ematica dei **peptidi natriuretici BNP e NT-proBNP** (prodotti dalle miocellule cardiache) permette di monitorare lo scompenso cardiaco e la sua gravità;

... la **proteina C reattiva (PCR)** è un marker dell'infiammazione. È indotta dalle interleuchine IL-6, IL-1.

Accanto alla valutazione della tossicità cardiaca è oggi possibile impiegare anche la **terapia farmacologica di supporto** che permette il monitoraggio costante del paziente con finalità preventive e terapeutiche.

La presenza di una neoplasia e dei relativi trattamenti coinvolge l'organismo nella sua globalità influenzando la capacità di compiere esercizio fisico, in particolare nei confronti delle componenti *health-related* della *physical fitness* (capacità cardiorespiratoria, forza muscolare, resistenza, composizione corporea, flessibilità) e delle funzioni neuromotorie. L'esecuzione dell'esercizio fisico deve essere preceduta dalla comprensione di come il singolo individuo venga condizionato dalla presenza del tumore o dal trattamento associato, in quanto esiste una notevole variabilità soggettiva.

Nel 2011 è stata pubblicata una revisione sistematica della valutazione del rischio *evidence-based* e le raccomandazioni per l'autorizzazione dell'attività fisica nei pazienti oncologici; questo studio è giunto alle seguenti conclusioni (Jones et al., 2011):

a) i benefici dimostrati dall'esercizio fisico e la bassa incidenza di eventi avversi suggeriscono che il rapporto rischio-beneficio favorisce la raccomandazione dell'attività fisica per tutti i malati di cancro;

b) non ci sono prove per supportare alcuna controindicazione assoluta o relativa all'attività fisica in adulti con il cancro, però i pazienti con più di due comorbidità, malattia estesa e già pretrattata, presentano un livello di rischio più elevato di complicanze da esercizio, e vanno valutati e seguiti da personale qualificato;

-
- c) la pregressa diagnosi di tumore polmonare in genere è accompagnata da comorbidità polmonari e cardiovascolari legate al fumo. Le neoplasie di testa e collo sono associate ad una maggiore incidenza di malattia cardiovascolare dovuta all'abuso di alcool e al fumo di sigaretta ed il mieloma multiplo è associato ad un alto rischio di fratture. Queste condizioni morbose richiedono la valutazione da parte di medici specialisti ed eventualmente un programma di esercizi personalizzato e supervisionato;
- d) i pazienti già trattati con farmaci associati a cardiotossicità clinicamente evidente o subclinica, sono considerati a rischio moderato e richiedono la valutazione medico specialistica.

L' esercizio fisico nel paziente oncologico

Comprovate evidenze dimostrano la sicurezza dell'esercizio fisico durante e dopo il trattamento in numerose neoplasie (mammella, prostata, tumori ginecologici ed ematologici). Secondo le linee guida dell'*American College of Sports Medicine* (ACSM), pubblicate nel 2010 e tuttora punto di riferimento, si raccomandano:

- 150 min/set. di attività fisica di intensità moderata o 75 min/set. di intensità vigorosa o una combinazione equivalente;
- 2-3 sessioni individuali non consecutive alla settimana di potenziamento muscolare che includa i maggiori gruppi muscolari;
- stretching muscolare nei giorni in cui vengono eseguite le altre attività fisiche.

La prescrizione, comunque, deve essere modulata sul singolo soggetto, in base alle caratteristiche individuali, al tipo di tumore, alle comorbidità, alle complicanze del trattamento (*NCCN Guidelines*®, 2017).

Esercizio fisico in donne con tumore al seno: studio osservazionale prospettico di coorte condotto presso la SOD di Medicina dello Sport e dell'Esercizio - AOU Careggi (Fi) (2015-2019)

Sono state reclutate 72 donne con età media di 52,2 anni (max=77-min=24) con diagnosi di tumore al seno. Tre di queste hanno partecipato solo alla valutazione baseline e si sono poi perse al follow-up. Le rimanenti 69 hanno completato tutto il programma

di prescrizione dell'esercizio fisico della durata di sei mesi partecipando ad ogni valutazione intermedia (*drop-out rate*=4,2%). Le pazienti sono state sottoposte a valutazione clinica, rilievo di pressione arteriosa e frequenza cardiaca a riposo, ECG, ecocardiogramma, misurazioni antropometriche, test per valutare la forza degli arti, la flessibilità del rachide lombare, l'efficienza cardiovascolare e la tolleranza allo sforzo aerobico, l'analisi bioimpedenziometrica della composizione corporea e infine l'esecuzione di un Holter metabolico (*Armband Model MF-SW, Display Model DD100, Sensewear®, BodyMedia®*). È stato loro assegnato anche un diario alimentare in cui annotare, oltre agli alimenti e all'acqua assunti nei sette giorni successivi, anche l'attività fisica e sedentaria nello stesso intervallo temporale; in tale occasione veniva anche somministrato il questionario sullo stato di salute SF-36 e raccolto il consenso informato. Sono stati quindi prescritti esercizi fisici (*aerobici, anaerobici contro resistenza*, ovvero contro un carico esterno, e di *flessibilità*) adeguati alle condizioni di base e secondo le linee guida dell'ACSM per pazienti oncologici: in particolare i valori iniziali di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa a riposo e all'apice dello sforzo. La distanza percorsa inizialmente al *Six Minutes Walking Test* con il relativo livello di percezione dello sforzo valutato con la scala di Borg e le informazioni ricavate dall'Holter metabolico sono state integrate per stabilire l'intensità (prescritta in termini di frequenza cardiaca da raggiungere e di numero di passi al minuto), la durata e la frequenza dell'esercizio aerobico (camminata). I valori iniziali dei test di forza e di flessibilità sono stati utili per la scelta della tipologia e la definizione dell'intensità e della frequenza degli esercizi contro resistenza e di flessibilità così da personalizzare l'allenamento. I **risultati dello studio**, basato su un un modello non supervisionato e gestito da una equipe multidisciplinare, hanno dimostrato il miglioramento della composizione corporea e di tutti gli indici antropometrici, della *physical fitness* e della qualità della vita (questionario SF-36) in tutta la coorte. La composizione corporea è migliorata in modo significativo nelle pazienti in terapia adiuvante.

Modello organizzativo di un Centro di prevenzione per il Recupero Fisico e Cardio Respiratorio (C.R.F. C.R.) del malato oncologico

Il “*Centro di Recupero Fisico e Cardio-Respiratorio*” C.R.F.C.R., in fase di realizzazione (Figura), sarà dotato di ambulatori specialistici e spazi dedicati all’esercizio fisico e riabilitativo sotto la direzione del Prof. Giorgio Galanti. La struttura si avvarrà della collaborazione di un team di specialisti: Cardiologo, Oncologo, Dietologo nutrizionista, Psicologo, Laureato in Scienze motorie, Fisioterapisti e potrà usufruire della possibilità di eseguire esami di laboratorio.

Il **Progetto attuativo** comprende la visita ed esami clinico-strumentali polispecialistici:

- registrazione computerizzata dei dati anamnestici, cardiologici ed oncologici;
- eventuali esami di laboratorio e determinazione di markers cardiospecifici;
- valutazione dei parametri antropometrici: peso, altezza, circonferenza vita e di altri segmenti corporei, circonferenza delle pliche cutanee;
- valutazione della composizione corporea mediante Bioimpedenziometria (BIA);
- physical fitness*: vengono valutate l’efficienza cardiovascolare, aerobica, la tolleranza allo sforzo con visita cardiologica, ECG, eventualmente ECG da sforzo, Ecocardiogramma e il *six minutes walking test*;
- valutazione della forza con *handgrip test* e *chair stand test*;
- valutazione della flessibilità dei segmenti inferiori del rachide e dei muscoli posteriori delle cosce con il *sit and reach Test*;
- valutazione nutrizionale: consegna di un diario alimentare necessario per conoscere e correggere il modello alimentare;
- consegna di un apposito questionario (modello SF-36) per la valutazione del QdV-S “Livelli di Valutazione Qualità della vita correlata alla salute” (vedi Approfondimenti).

Seguirà l'assegnazione di un programma personalizzato di recupero fisico e cardiologico.

C.R.F.C.R. - LILT Prato

A= Accettazione/Attesa

C= Ambulatori cardiologico e specialistici

N= Ambulatorio Nutrizionale

P= Ambulatorio di Psiconcologia

R= Riabilitazione/Fisioterapia

Riabilitazione personalizzata per donne operate al seno

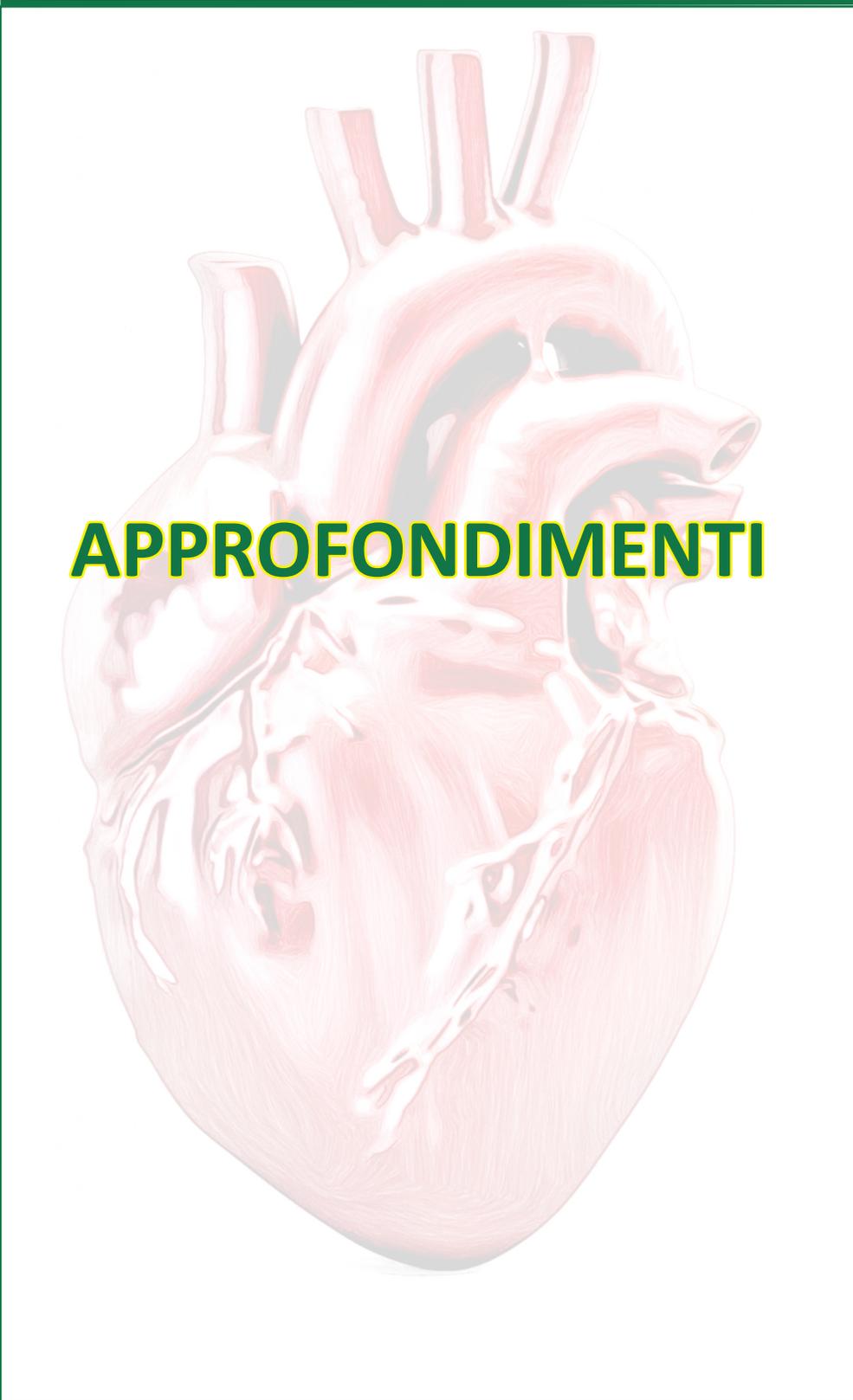
Riabilitazione del piano pelvico per incontinenza urinaria

Gyrotonic®

Bemer® terapia

S= Servizi



An anatomical illustration of a human heart, shown in a frontal view. The heart is rendered in shades of pink and red, with detailed shading to show its three-dimensional form and the branching of its major blood vessels. The aorta is visible at the top, and the pulmonary artery and pulmonary veins are also depicted. The word "APPROFONDIMENTI" is written across the center of the heart in a bold, green, sans-serif font with a black outline.

APPROFONDIMENTI

Approfondimenti

● **Infiammazione cronica e malattia arteriosclerotica**

Numerosi fattori concorrono al processo di aterogenesi: molti di essi sono legati all'infiammazione cronica quale responsabile della placca arteriosclerotica. Le lipoproteine post-prandiali ed il glucosio sono coinvolti nel processo infiammatorio che precede lo sviluppo dell'arteriosclerosi. Nel periodo postprandiale infatti residui di chilomicroni e lipoproteine a bassa densità si legano ai leucociti in circolo ed alle cellule endoteliali, attivano l'espressione di integrine¹ su diverse cellule, generano radicali liberi dell'ossigeno (ROS), stress ossidativo, la produzione di citochine infiammatorie e l'attivazione del complemento. Inoltre livelli elevati di glucosio plasmatico possono determinare l'attivazione dei leucociti, la produzione di ROS e dar luogo a prodotti finali della glicazione avanzata che causano infiammazione e danni all'endotelio vascolare. Questi processi che sono alla base della disfunzione endoteliale infiammatoria possono verificarsi anche dopo ogni pasto quando esso è ricco di grassi e rappresentare i fenomeni iniziali dell'aterogenesi (*de Vries et al., 2014*). È stato dimostrato che una dieta ricca di lipidi è causa di infiammazione tissutale, resistenza insulinica e obesità nei modelli animali e infiammazione post-prandiale negli esseri umani. Un meccanismo proposto per spiegare questi fenomeni è che questo regime alimentare aumenti l'assorbimento di **lipopolisaccaridi**² (LPS) dall'intestino e la attivazione dei recettori TLR4 (*Toll Like Receptor-4*) con produzione di prodotti genici pro-infiammatori nei monociti/macrofagi e nei granulociti ed un quadro di endotossitemia metabolica. Secondo Mo et al. (2020) tuttavia non risultano ancor oggi prove sperimentali

(1)**Integrine**: sono glicoproteine di membrana che legano le proteine della matrice extracellulare e svolgono un ruolo importante nella trasmissione dei segnali di crescita, divisione, sopravvivenza, differenziazione tra le cellule.

(2)**Lipopolisaccaridi (LPS)**: sono componenti della membrana cellulare esterna dei batteri Gram-negativi. Sono costituiti da una porzione lipidica e una polisaccaridica. Sono in grado di attivare i recettori TLR4 e stimolare risposte immunitarie ed un quadro di endotossitemia metabolica.

convincenti sugli esseri umani e LPS possono non essere la causa principale di infiammazione post-prandiale. LPS e ROS comunque attivano il fattore di trascrizione NF-kB e la cascata di citochine infiammatorie che causano un' ulteriore produzione di radicali liberi dell' ossigeno. Studi recenti dimostrano una più complessa interazione fra microbiota intestinale, i suoi metaboliti e lo sviluppo di patologia cardiovascolare (CVD) e come la disbiosi intestinale rappresenti un fattore di rischio per queste affezioni.

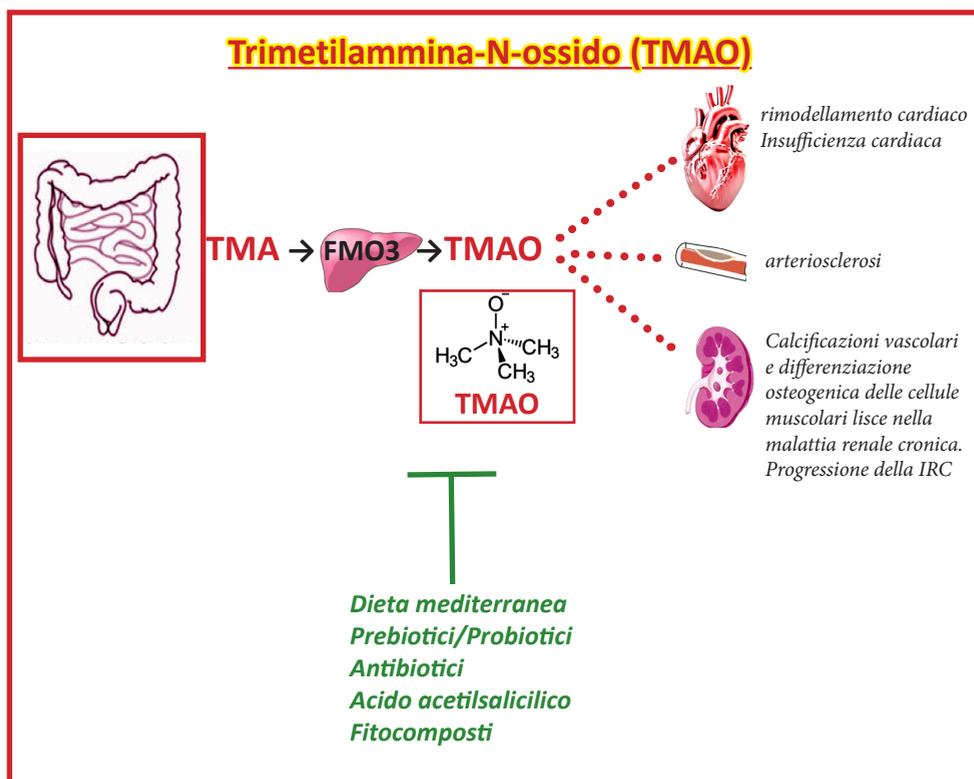
Il tratto gastro-intestinale deve essere visto come un ecosistema in grado di produrre un considerevole numero di metaboliti microbici che passando in circolo hanno effetti sull'ospite. Fra le sostanze bioattive che possono interagire con l'organismo e determinare effetti metabolici e cardiovascolari rientrano:

la **trimetilammina N-ossido** (TMAO), gli **acidi biliari** e gli **acidi grassi a catena corta**.

► **TMAO**: da non molti anni l'attenzione degli studiosi si è concentrata sul composto trimetilammina-N-ossido (TMAO) che deriva dal metabolismo intestinale. La molecola prende origine da trimetilammina (TMA), metabolita gassoso della fosfatidilcolina di origine alimentare, che una volta assorbita dal fegato viene metabolizzata dall'enzima epatico FMO₃ (*flavin-monossigenasi*) a TMAO che è eliminata con urine e feci. Un regime dietetico ricco di carne rossa, che presenta un alto contenuto di carnitina, precursore di TMA, aumenta i livelli sierici di TMAO mentre la sospensione del suo consumo riduce i livelli plasmatici di TMAO nel giro di 4 settimane. Incremento di TMAO si verifica anche con il consumo di uova (tuorlo) e di crostacei. La produzione della molecola è legata al metabolismo microbico intestinale: infatti il trattamento antibiotico per via orale blocca la sua formazione (*Tang et al., 2013, 2017; Wang et al., 2019*). Una ridotta escrezione della sostanza è stata riportata nei soggetti che seguono la dieta mediterranea e che utilizzano prebiotici/probiotici ed alcuni fitocomposti naturali. Elevati livelli di TMAO si associano al rischio di arteriosclerosi e ad aumento di eventi cardiovascolari avversi.

- Gli effetti riportati in letteratura sono rappresentati da:
- formazione di cellule schiumose ricche di colesterolo derivanti dall'attività fagocitaria di LDL ossidate da parte dei macrofagi;
 - alterazioni nel metabolismo del colesterolo e del glucosio;
 - iperattività piastrinica;
 - rimodellamento cardiaco, o ventricolare, per progressivo incremento cavitario del ventricolo sinistro.

Tali effetti contribuiscono all'insorgenza di patologia cardiovascolare (Fennema et al., 2016; Xu et al., 2020). Anche Schiattarella et al. (2017) riportano una significativa associazione fra livelli plasmatici di TMAO, eventi cardiovascolari e mortalità. Elevati livelli della sostanza sono suggestivi non solo di rischio cardiovascolare (ipertrofia e fibrosi miocardica) ma anche di obesità, sindrome metabolica (Barrea et al., 2018), formazione di calcificazioni vascolari renali di fosfato di calcio e differenziazione osteogenica delle cellule muscolari lisce nella malattia renale cronica. Da un punto di vista molecolare TMAO causa danno cardiaco diretto per



attivazione dei segnali TGF-beta1 e NF-kB e disfunzione endoteliale per attivazione dell'inflammasoma NLRP3 (Zhang Y. et al., 2020). Per tutti questi effetti il monitoraggio ematico di TMAO sembra utile sia da un punto di vista clinico sia per la regolazione del regime alimentare. Un modesto incremento dei livelli plasmatici di TMAO non è tuttavia causa di effetti cardiocircolatori avversi (Zhang Y. et al. 2020).

► **Acidi biliari:** questi composti si formano nel fegato dal colesterolo e vengono rilasciati nel duodeno dopo il consumo alimentare per favorire la digestione e l'uptake di lipidi e di vitamine lipofiliche. La maggior parte di queste sostanze sono riassorbite nell'ileo distale per tornare al fegato attraverso il sistema portale. Il microbiota può convertire gli acidi biliari primari non riassorbiti ad acidi biliari secondari. Questi composti esercitano un ruolo nei processi metabolici e infiammatori e nella motilità intestinale: riducono i livelli di lipidi, migliorano la sensibilità all'insulina, riducono la gluconeogenesi epatica ed hanno un ruolo nella patologia cardiovascolare (Oniszczuk et al., 2021).

► **Acidi grassi a catena corta (SCFA= Short Chain Fatty Acids)** sono rappresentati primariamente da *butirrato*, *propionato* (*acido propionico*), *acetato* che hanno rispettivamente 2, 3, 4 atomi di carbonio. Questi composti sono prodotti in larga misura dal microbiota intestinale per fermentazione batterica della fibra alimentare solubile (pectina, frutto-oligosaccaridi) e di altri carboidrati non digeribili. SCFA vengono assorbiti come tali nell'epitelio del colon e veicolati direttamente al fegato a differenza degli acidi grassi a catena lunga che sono inglobati nei chilomicroni e accedono al circolo ematico attraverso la rete linfatica.

SCFA, quali il butirrato, esercitano attività antinfiammatoria e proteggono dalla disfunzione vascolare e dalla fibrosi cardiaca (Jin et al., 2020). Probabilmente hanno un effetto preventivo sulla formazione della placca arteriosclerotica migliorando la funzione della barriera intestinale (Oniszczuk et al., 2021).

L' aumento delle conoscenze dei rapporti fra microbiota intestinale ed apparato cardiovascolare apre la strada ad interventi preventivi che comprendono: il regime alimentare, l'impiego di pre e probiotici, antibiotici, l'attività fisica, l'inibizione di specifiche molecole quali TMAO ed i lipopolisaccardi, il trapianto di microbiota fecale (Tang et al.,2018; Xu et al.,2020).

Strategie dietetiche e fitocomposti nella regolazione del microbiota intestinale

La dieta di tipo occidentale ricca di grassi saturi, proteine animali e zuccheri contribuisce alla disbiosi intestinale e all' aumento della regolazione plasmatica di TMAO con incremento del rischio cardiovascolare. Quando invece il regime alimentare è ricco di fibre provenienti da verdure/ortaggi risulta collegato ad un profilo infiammatorio di basso grado ed a modificazioni salutari del microbiota intestinale. Un elevato apporto di fibre, caratteristico della ***dieta mediterranea***, è infatti associato ad un ridotto rischio cardiovascolare (Liyanage et al., 2016). Questo regime dietetico è caratterizzato da bassi livelli di TMAO e da una ridotta presenza di batteri *Collinsella* che al contrario aumentano con gli alimenti trasformati (Menni et al., 2021). Nell'olio extravergine di oliva, principale costituente della dieta mediterranea, è presente 3-dimetil-1-butanolo (DMB) che inibisce la formazione di TMA e quindi di TMAO (Wang G. et al, 2020). Recenti studi dimostrano che alcuni ***probiotici*** possono ridurre i livelli di TMAO ed avere effetti cardioprotettivi. Costanza et al. (2015) hanno osservato un decremento dei markers infiammatori e un incremento della funzione cardiaca sistolica in pazienti con scompenso cardiaco cronico dopo tre mesi di terapia con probiotici. Una strategia per la regolazione dell'omeostasi intestinale è basata anche sulla somministrazione di ***prebiotici*** rappresentati da carboidrati non digeribili in grado di modulare l'attività del microbiota ed esercitare effetti salutari. Fra questi composti l'inulina (oligosaccaride estratto dalla radice di cicoria, dal rizoma di topinambur, etc.) è una fibra solubile composta da lunghe catene di fruttosio. Nonostante sia indigeribile è in grado di incrementare la percentuale di

Bifidobacteria nella flora microbica intestinale e la produzione di acidi grassi a catena corta. Numerosi studi dimostrano il ruolo dei prebiotici nel ridurre la pressione arteriosa, nel prevenire l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità e contrastare l'obesità viscerale.

La **somministrazione di alcuni antibiotici** è in grado di inibire la sintesi di TMAO. Fra i numerosi composti sono compresi la ciprofloxacina, il metronidazolo (*Tang W. et al., 2013*) mentre la somministrazione orale di rifaximina non modifica i livelli plasmatici della molecola (*Macpherson et al., 2020*). Anche l'acido acetil-salicilico è in grado di ridurre i livelli plasmatici di TMAO come riportato da Zhang Y. et al. (2020). Alcuni **fitocomposti** quali allicina, berberina, dindolimetano (DIM), indolo-3-carbinolo, resveratrolo riducono la formazione intestinale della molecola (*Zhang Y et al., 2020*).

Fra le spezie il curcumin derivato dalla *Curcuma longa* è in grado di bloccare la conversione di colina a TMA/TMAO (*Joshi et al., 2017*). Negli animali da esperimento l'integrazione dietetica con zinco e curcumina riduce la cardiotoxicità da doxorubicina esercitando effetti favorevoli sulla disbiosi intestinale associata a disregolazione dello zinco (*Wu et al., 2019*). Anche il ginger ha un'azione modulatrice del microbiota intestinale e induce un significativo incremento nel metabolismo degli acidi grassi.

Attività fisica e microbiota intestinale

L'esercizio fisico di resistenza modifica la composizione, la capacità funzionale e la produzione metabolica del microbiota intestinale ed aumenta le concentrazioni dei salutari acidi grassi a catena corta (*Allen et al., 2018*). L'allenamento fisico ad alta resistenza inoltre riduce i livelli plasmatici di endotossine (lipopolisaccaridi-LPS) che risultano elevati nei soggetti sedentari in cui è presente anche ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia. LPS sono responsabili dell'incremento di citochine infiammatorie quali TNF-alfa, IL-6, MCP-1 ed hanno un ruolo nell'insulinoreistenza, nel diabete, nella obesità e nelle malattie cardiovascolari (*Lira et al., 2010*).

● **Sindrome metabolica**

È una condizione caratterizzata da almeno tre dei seguenti fattori: obesità addominale (> 120 cm nell'uomo e > 88 cm nella donna), incremento dei trigliceridi, riduzione del colesterolo HDL, incremento della glicemia, ipertensione arteriosa o in trattamento. La sindrome può causare diabete di tipo 2, rischio di malattia cardiaca da fattori vascolari, steatosi epatica non alcolica (fegato grasso) che è causa di infiammazione cronica, microalbuminuria, riduzione dei fattori cognitivi, etc. La terapia si basa sulla correzione del regime alimentare, la regolare attività fisica e la terapia medica delle alterazioni cliniche presenti (ipertensione, diabete, insulinoresistenza, dislipidemia, etc.).

● **Valutazione cardiologica nei pazienti con neoplasia**

Numerosi parametri vengono utilizzati per la valutazione clinica e cardiologica dei pazienti con tumore prima e dopo terapie oncologiche. Essi comprendono:

- a) parametri antropometrici;
- b) la composizione corporea;
- c) markers ematologici cardiospecifici;
- d) *physical fitness*;
- e) valutazione nutrizionale;
- f) qualità della vita e aspetti psicologici.

◇ **parametri antropometrici**

Vengono valutati: peso, altezza, BMI (*Body Mass Index=Indice di Massa corporea*), circonferenza vita, circonferenza fianchi e circonferenza delle pliche cutanee.

-*peso corporeo*: viene valutato mediante bilancia a bascula;

-*altezza*: viene misurata mediante uno stadiometro;

-*BMI*: il valore del *Body Mass Index* viene determinato dal rapporto fra il peso corporeo espresso in Kg e il quadrato dell'altezza espressa in metri;

-*circonferenza vita*: viene misurata in ortostatismo al termine di una normale espirazione scegliendo con cura la circonferenza minima compresa fra l'ultima costa e le creste iliache;

-*circonferenza fianchi*: viene misurata in corrispondenza della circonferenza massima dei glutei con un metro a nastro posto in posizione orizzontale in ortostatismo con i talloni uniti e con il bacino scoperto;

- *circonferenza braccia*: la circonferenza di ciascuno braccio viene misurata in ortostatismo, con l'arto superiore portato in avanti a gomito esteso fino a formare con l'asse longitudinale del corpo un angolo di 90°, ponendo il metro a nastro perpendicolarmente all'asse maggiore del braccio lungo un piano passante per il punto medio della linea che a gomito flesso a 90° unisce il margine laterale del processo coraco-acromiale della scapola al margine inferiore dell'olecrano ulnare;

-*pliche cutanee*: vengono misurate con un plicometro Holtain/Tanner che è costituito da una molla calibrata la cui compressione o estensione determina lo spostamento di un indice su una scala millimetrata circolare. Ciascuna plica cutanea viene presa tra pollice e indice, evitando di includere il muscolo sottostante, 1 cm al di sopra della sede segnata con matita dermografica. La lettura dei valori degli spessori viene eseguita entro due secondi dalla chiusura della pinza per evitare la compressione della plica, quindi la misurazione viene ripetuta per tre volte utilizzando come valore finale la media dei 3 valori.

A paziente in ortostatismo vengono valutate le seguenti pliche:

- *plica tricipitale*: viene misurata sollevando cute e sottocute sulla faccia posteriore del braccio;

- *plica bicipitale*: viene misurata sulla faccia anteriore del braccio sollevando cute e sottocute;

- *plica sottoscapolare*: viene misurata in corrispondenza del margine inferiore della scapola;

- *plica soprailiaca*: viene misurata sollevando cute e sottocute lungo la linea ascellare media pochi centimetri al di sopra della cresta iliaca.

Quindi si calcola la somma delle pliche addizionando i valori ottenuti.

◇ **valutazione della composizione corporea**

può essere effettuata con la Bioimpedenziometria (BIA). Essa permette di rilevare i seguenti parametri: resistenza (Rz), reattanza (Xc), angolo di fase (PA), acqua totale corporea (TBW), acqua extracellulare (ECW), acqua intracellulare (ICW), massa cellulare corporea (BCM), massa muscolare (MM), *Fat Mass* o massa grassa (FM), *Fat Free Mass* o massa non grassa (FFM), metabolismo basale (BMR).

(La composizione corporea rappresenta un fattore di rischio oncologico e per la progressione tumorale anche in presenza di BMI normale come è stato osservato in neoplasie quali il carcinoma della mammella. Nelle donne con eccesso di grasso corporeo si verifica ipertrofia degli adipociti che si associa a infiammazione tissutale con attivazione del fattore di trascrizione NF-kB, incremento dei livelli di aromatasi e di leptina, insulinoresistenza, attivazione di pathways proliferative PI3K/Akt/mTOR e Ras/Raf/MAPK, aumento di IGF (Insulin GrowthFactor) in grado di legarsi e attivare i recettori estrogenici. Tutti queste modificazioni possono concorrere alla cancerogenesi mammaria (Iyengar et al., 2019).

La *Fat Mass* (FM) esprime il *metabolic load* (entità del carico metabolico a cui l'organismo è sottoposto) mentre la *Free Fat Mass* (FFM) corrisponde alla *metabolic capacity* (capacità dell'organismo di rispondere ad un sovraccarico metabolico).

Valori elevati di FM/FFM si osservano nell'obesità sarcopenica con rischio aumentato di sindrome metabolica e morbidità cardiovascolare, mentre bassi valori esprimono una composizione corporea favorevole.

◇ **Physical fitness**

-efficienza aerobica e tolleranza allo sforzo:

viene valutata con il *Six Minutes Walking Test* (6MWT): si conta il numero di passaggi che il paziente riesce ad effettuare, dalla linea di partenza, nell'arco di 6 minuti percorrendo avanti e indietro trenta metri di corridoio rettilineo.

Il risultato viene moltiplicato per 60 m per calcolare la distanza totale percorsa espressa in metri. La percezione soggettiva dello sforzo viene valutata con la scala di Borg. Prima e dopo l'esercizio vengono misurate la pressione arteriosa sistolica e diastolica e la frequenza cardiaca.

Il **6MWT** è considerato il test di prima scelta nella valutazione delle capacità della *physical function* e della *exercise capacity*. Inizialmente sviluppato per pazienti con patologia cardiaca o polmonare, è stato poi validato e largamente applicato anche nel paziente oncologico. Nel tumore della mammella è considerato indice di funzionalità cardiorespiratoria e di salute generale (*Galiano-Castillo et al., 2016*).

-*valutazione della forza*: può essere effettuata con l'*Handgrip Test* e il *Chair Stand Test*.

Nel *Handgrip Test* la forza di presa isometrica del complesso avambraccio-mano viene misurata chiedendo al paziente di stringere, in posizione seduta e con il gomito flesso a 90°, il manubrio di un dinamometro idraulico prima con una mano e poi con l'altra, esercitando il massimo sforzo isometrico per 5 secondi: il valore della forza, espresso in chilogrammi, viene letto direttamente sul display analogico dello strumento.

L'*Handgrip test* degli arti superiori è il gold standard della misura di forza nella riabilitazione oncologica, anche in presenza di linfedema post operatorio. La riduzione di forza degli arti superiori è una complicanza frequente della chirurgia oncologica senologica e rappresenta un fattore di rischio per patologie osteoarticolari e può limitare l'autonomia funzionale delle pazienti nelle attività quotidiane. Il miglioramento di questo parametro protegge dalle complicanze.

Nel *Chair Stand Test* la forza dei gruppi muscolari degli arti inferiori viene valutata contando il numero di elevazioni complete che il paziente riesce ad effettuare nell'arco di 30 secondi alzandosi da e tornando a sedersi sulla medesima sedia tenendo le braccia incrociate sul petto con le mani adagiate ciascuna rispettivamente sulla spalla opposta, avendo oltremodo cura di mantenere la schiena

dritta ed i piedi ben fermi sul pavimento. Questo test è un indice di forza indiretto della parte inferiore del corpo. Una ridotta forza agli arti inferiori è associata ad un maggior rischio di caduta, soprattutto nei soggetti anziani.

-valutazione della flessibilità:

la flessibilità dei segmenti inferiori del rachide e dei muscoli posteriori delle cosce vengono valutate con il *Sit and Reach Test*: il paziente viene fatto sedere su un lettino con gli arti inferiori estesi e le piante dei piedi a contatto con un cubo di legno alla cui faccia superiore viene associata una doppia scala centimetrata tarata con i valori positivi posti sulla faccia superiore del cubo e quelli negativi sulla faccia estensibile.

Viene richiesto di portare le estremità delle dita di entrambe le mani il più anteriormente possibile estendendo completamente gli arti superiori e flettendo il più possibile il tronco in avanti. Viene preso come misura il risultato migliore di tre tentativi di allungamento.

La flessibilità/mobilità della colonna vertebrale è importante nel paziente oncologico. Il miglioramento di questo parametro si associa a riduzione del dolore e dell'equilibrio grazie ad un maggior controllo delle strutture osteoarticolari.

valutazione nutrizionale

Viene realizzata consegnando al paziente un diario alimentare in cui annotare per i sette giorni successivi tipo e quantità degli alimenti assunti per ogni pasto consumato, orario e luogo di consumazione del pasto, modalità di preparazione e condimenti impiegati, acqua assunta, tipo e durata dell'attività fisica eventualmente svolta, tipo e durata dell'attività sedentaria svolta. In occasione del secondo incontro il nutrizionista fornisce indicazioni dietetico-comportamentali finalizzate al miglioramento della qualità alimentare basandosi sulle linee guida per una sana alimentazione elaborate dall' "Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione" (INRAN) e sulle raccomandazioni dietetiche contenute nel report: "*Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of*

Cancer: a Global Perspective”, elaborato dal *World Cancer Research Fund* in collaborazione con l’*American Institute for Cancer Research*, e sui valori di riferimento relativi ai macro e micronutrienti presenti nei “Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia - LARN”.

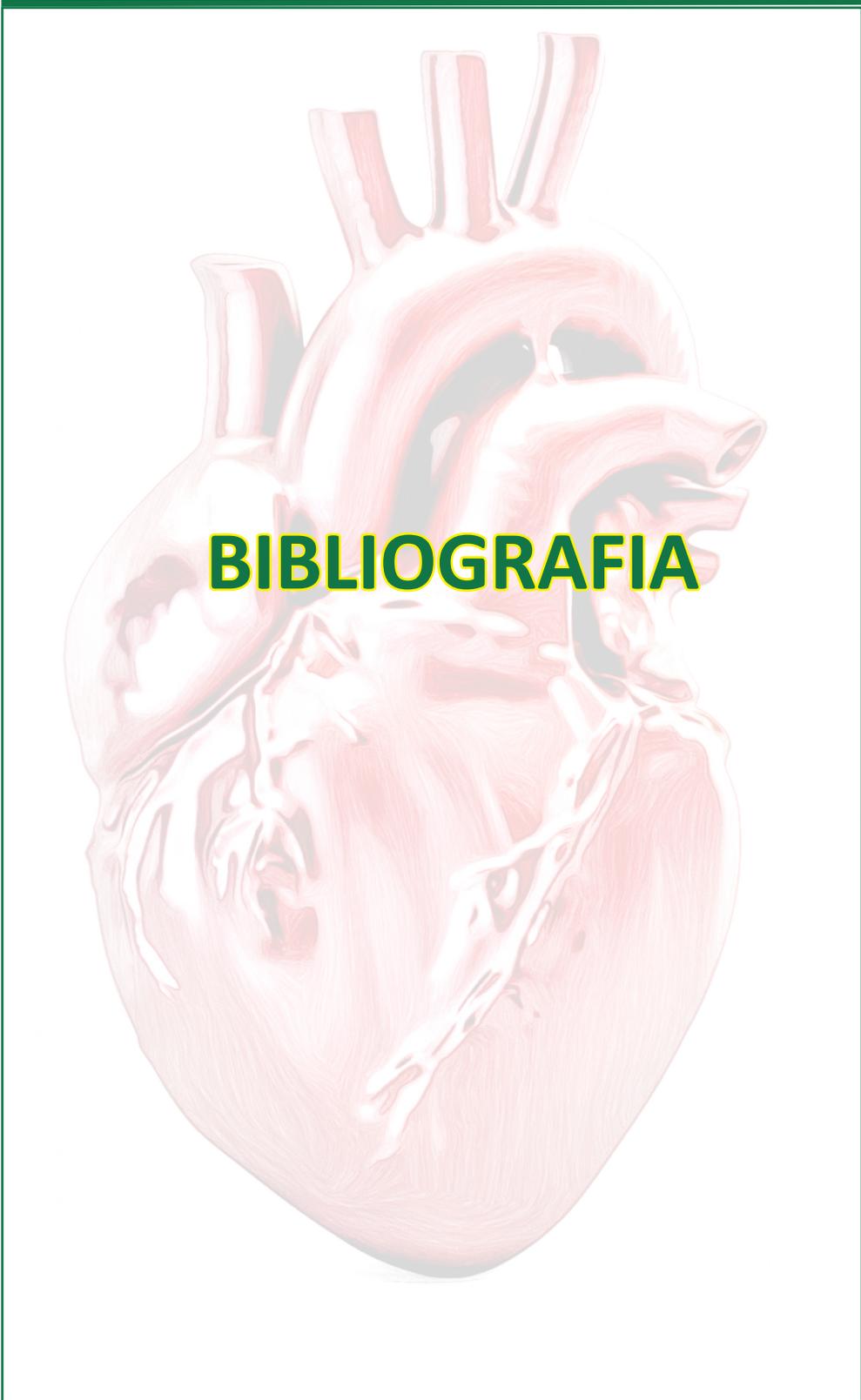
◆ **qualità della vita**

Per valutare la qualità della vita correlata alla salute (**QdV-S**) può essere somministrato il **questionario SF-36**, che attraverso trentasei quesiti indaga vari aspetti della salute fisica e mentale permettendone la quantificazione in seguito all’elaborazione statistica delle risposte. Tale strumento, validato e impiegato in numerosi studi clinici sia negli USA che in molti paesi europei compresa l’Italia, fornisce punteggi percentuali relativi ad otto domini di salute:

- 1)attività fisica;
- 2)limitazioni nelle attività legate al proprio ruolo sociale dovute a problemi di salute fisica;
- 3)dolore fisico;
- 4)salute in generale;
- 5)vitalità (energia/affaticamento);
- 6)attività sociali;
- 7)limitazioni nelle attività legate al proprio ruolo sociale dovute a problemi emotivi;
- 8)salute mentale (sofferenza e benessere psicologico).

◆ **analisi statistica dei dati**

I dati, una volta raccolti, vengono organizzati in un apposito database spreadsheet Microsoft Excel ed elaborati con un software statistico quale SPSS-IBM 22 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).



Bibliografia

- Allen et al.** Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc*, 2018.
- Bagnoli et al.** Il cuore degli esercizi. Attila Edizioni, Firenze, 2000.
- Bally et al.** Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use (...). *BMJ*, 2017.
- Barrea et al.** TMAO as novel potential biomarker of early predictors of metabolic syndrome. *Nutrients*, 2018.
- Bassi e Foschi.** Terapia medica in Urologia. Ed. Piccin, 2018.
- Battaglini et al.** Comparison of body composition assessment methods in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*, 2011.
- Benelli R.** Immunoncologia e Immunoterapia oncologica. Ed. Parter-Graf S.R.L., 2017.
- Benelli e Giacchè.** Benessere è prevenzione. Ed. Partner-Graf S.R.L., 2017.
- Benton e Schlairet.** Upper extremity strength imbalance after mastectomy and the effect of resistance training. *Sports Med Int Open*, 2017.
- Berrino F.** Il cibo dell'uomo. Ed. FrancoAngeli, 2016.
- Berrino F.** Medicina da mangiare. Ed. FrancoAngeli, 2018.
- Biondi et al.** Psiconcologia. Raffaello Cortina Editore, 2014.
- Blair et al.** Obesity and survival among a cohort of breast cancer patients is partially mediated by tumor characteristics. *npj Breast Cancer*, 2019.
- Braga-Basaria et al.** Metabolic syndrome in men in long-term androgen deprivation therapy. *J Clin Oncol*, 2006.
- Campanella et al.** The effect of the mediterranean diet on lifespan (...). *Int J Epid*, 2020.
- Canella R.** Alimenti e fisiologia della nutrizione nell'uomo. Libreria Universitaria. Ed., 2012-2020.
- Capecchi e Benelli.** Dieta antinfiammatoria e patologie della terza età. Ed. LILT-Prato, 2020.
- Cardioncologia.** Raccomandazioni pratiche. Ed AIOM, 2019.
- College of Sports Medicine.** ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 9th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2013.
- Conforti P.** Squilibri della funzionalità cardiovascolare. In: Spattini e Bevacqua. Guida alla medicina funzionale. Ed. EDRA, 2019.

Cormie et al. Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care. *Med J Aust*, 2018.

Costanza et al. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients (...). *Int J Cardiol*, 2015.

Crawford et al. ADT risks and side effects in advanced prostate cancer: cardiovascular and acute renal injury. *Oncol Journal*, 2015.

Crawford et al. Darolutamide: an evidenced-base review of its efficacy and safety in the treatment of prostate cancer. *Cancer Management and Research*, 2020.

Dalla Via et al. Urinary TMAO levels are associated with the taxonomic composition of the gut microbiota and with the coline TMA-Lyase gene harbored by Enterobacteriaceae. *Nutrients*, 2020.

de Vries et al. Postprandial inflammation: targeting glucose and lipids. *Advances Experimental Medicine and Biology*, 2014.

Esther et al. Recent developments in the treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer. *Cancer Treatment and Research Communications*, 2020.

Fanos V. *Dieta e microbiota*. Hygeia Press, 2017.

Fennema et al. TMA/TMAO, FMO3 implicated in health and disease. *Drug Metab Disp*, 2016.

Ferdinandy et al. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. *European Heart Journal*, 2019.

Flanagan et al. Presence of the metabolic syndrome is associated with shorter time to castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*, 2011.

Galanti et al. Clinical application of 2D speckle tracking strain for assessing cardio-toxicity in oncology. *J Funct Morphol Kinesiol*, 2016.

Galanti e Stefani. Physical exercise prescription in metabolic chronic disease. *Adv Exp Med Biol*, 2017.

Galiano-Castillo et al. The Six-Minute Walk test as a measure of health in breast cancer patients. *J Aging Phys Act*, 2016.

Ghosh et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome (...). *BMJ*, 2020.

Giacchè D. *Esercizi fisici per il benessere*. Ed. LILT, 2019.

Gori e Russo. *Raccomandazioni pratiche in cardioncologia*, 2019.

Han et al. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *npj Precision Oncology*, 2017.

Holzbeierlein et al. Complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2004.

Iyengar et al. Association of body fat and risk of breast cancer in postmenopausal women with normal body mass index (...). *JAMA Oncol*, 2019.

Jin et al. Gut microbes in cardiovascular diseases and their potential therapeutic applications. *Protein Cell*, 2020.

Jones LW. Evidence-based risk assessment and recommendation for physical activity clearance: cancer. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2011.

Joshi et al. To access the potential of curcumin against gut microbiota - induced alteration in choline metabolism in C57/BL6J mice. *Int Journal Pharmacy Pharmaceutical Sciences*, 2017.

Karu et al. Effect of flavin-containing monooxygenase (FMO) genotype, mouse strain and gender on TMAO production, plasma cholesterol concentration and an index of atherosclerosis. *Drug Metab Dispos*, 2018.

Kilkkinen et al. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epid*, 2009.

Li et al. Dietary inflammatory potential and risk of cardiovascular disease among men and women in the U.S. *J Am Coll Cardiol*, 2020.

Lira et al. Endotoxin levels correlate positively with a sedentary lifestyle and negatively with highly trained subjects. *Lipid in Hearth and Disease*, 2010.

Liyanaige et al. Effects of the Mediterranean Diet on cardiovascular outcomes. *PLoS One*, 2016.

Lyman et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Advances*, 2021.

Ma et al. Molecular mechanisms of cardiomyocyte death in drug -induced cardiotoxicity. *Frontiers Cell Developmental Biol.*, 2020.

Ma e Li. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front Pharm.*, 2018.

Macpherson et al. Gut microbiota dependent TMAO associates with inflammation in common variable immunodeficiency. *Frontiers Imm*, 2020.

Martinez-Gonzales et al. The mediterranean diet and cardiovascular health. *Circul Research*, 2019.

Martucci et al. Mediterranean diet and inflammaging within the hormesis paradigm. *Nutr Rev*, 2017.

Menni et al. High intake of vegetables is linked to lower white blood cell profile and the effect is mediated by the gut microbiome. *BMC Medicine*, 2021.

Mo et al. Endotoxin may not be the major cause of postprandial inflammation in adults who consume a single high-fat or moderately high fat meal. *J Nutr*, 2020.

Oniszczyk et al. Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases. *Molecules*, 2021.

Ostan et al. Inflammaging and cancer: a challenge for the mediterranean diet. *Nutrients*, 2015.

Redig e Munshi. Metabolic syndrome after hormone modifying therapy: risk associated with antineoplastic therapy. *Oncology*, 2010.

Rice et al. Second-generation antiandrogens (...). *Frontiers in Oncol*, 2019.

Schiattarella et al. Gut microbe-generated metabolite TMAO as cardiovascular risk biomarker (...). *Eur Heart Journal*, 2017.

Schink et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non steroidal anti-inflammatory drugs (...). *PLoS One*, 2018.

Schmitz et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*, 2010.

Spattini e Bevacqua. Guida alla medicina funzionale. Ed. EDRA, 2019.

Stefani et al. Lifestyle intervention in surviving cancer patients. *J Funct. Morphol Kinesiol*, 2016.

Stoltzfus et al. Fatal heart disease among cancer patients. *Nature Comm*, 2020.

Tang W. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular disease. *New Eng J Med*, 2013.

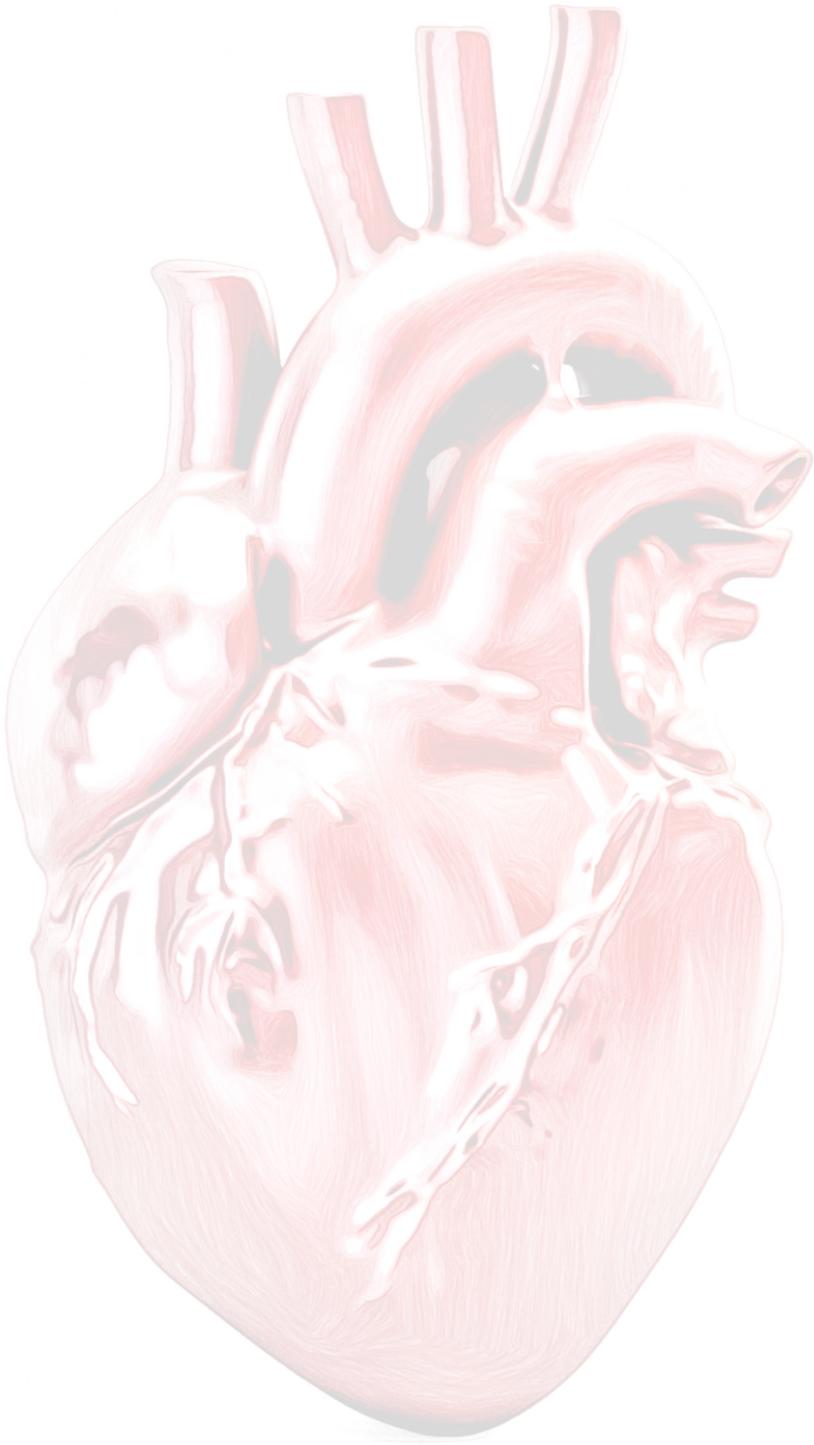
Tang W. et al. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Clin Res*, 2017.

Tsai et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Nat Cancer Inst*, 2007.

Tsigalou et al. Mediterranean diet as a tool to combact inflammation and chronic diseases. An overview. *Biomedicines*, 2020.

Varga e Pacher. Cardiotoxicity of drugs: role of mitochondria. Wiley & Sons. Inc., 2018.

-
- Voskens et al.** The price of tumor control: an analysis of rare side effect of anti CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One*, 2013.
- Wang G. et al.** DMB attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice. *J Nutr Biochem*, 2020.
- Wang Z. et al.** Impact of cronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on TMAO metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur Heart Journal*, 2019.
- Wu et al.** Curcumin supplementation alleviates gut dysbiosis and zinc dyshomeostasis during doxorubicin induced cardiotoxicity in rats. *Food Funct*, 2019.
- Xu et al.** The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease. *Microbial Biotech.*, 2020.
- Yadav et al.** Modulation of oxidative stress response by flaxseed oil (...). *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2018.
- Zhang Y. et al.** TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure. *Transl Research*, 2020.
- Zhang X. et al.** TMAO promotes vascular calcification through activation of NLRP3 inflammasome and NF- κ B signals. *Arter Thromb Vasc Biol.*, 2020.





“ CARDIONCOLOGIA ”

Giorgio Galanti e Roberto Benelli

Con i contributi di:

Roberto Benelli M.D.

Presidente LILT Sezione di Prato
p. Direttore UO Urologia - Prato

Giorgio Galanti M.D.

Prof. Ordinario di Medicina Interna, specialista in Medicina Interna, Malattie dell'apparato cardiovascolare e Medicina dello sport

Stefania Capecchi

Farmacista e Nutrizionista - LILT Sezione di Prato

Daniela Giacchè

Biologa

Brunella Lombardo

Psicologa - LILT Sezione di Prato

la collaborazione di:

Enrico Enoch M.D. (Fisiatra)

Elena Cecchi (Biologa)

Costanza Fatighenti e Benedetta Marchesini

(Infermiere LILT Sez. di Prato)



Prato, 22 Ottobre 2021

*(Copia non in commercio a cura della LILT Sezione di Prato,
scaricabile dal sito www.legatumoriprato.it)*



