

## **ABSTRACT**

L'immunonutrizione è una scienza che comprende aspetti legati alla nutrizione e al sistema immunitario. Le formule arricchite di immunomodulanti quali arginina, RNA e omega3, sono risultate benefiche in diverse situazioni cliniche, tra cui il trattamento di complicanze post-operatorie. Ciò non riguarda più solamente tumori del tratto gastroenterico bensì ha avuto risultati soddisfacenti anche nell'ambito della chirurgia toracica. Nello studio su pazienti sottoposti a resezione polmonare, quelli che hanno assunto immuno-drink hanno presentato un minor tasso di complicanze post-operatorie rispetto coloro che non ne hanno fatto uso. L'immunonutrizione acquista quindi sempre più spazio all'interno del protocollo ERAS e si prospetta avere un grande potenziale nella medicina moderna.

# **INDICE**

## **1 INTRODUZIONE**

### **1.1 Approccio terapeutico in oncologia**

- 1.1.1 Il ruolo del dietista
- 1.1.2 Valutazione nutrizionale
- 1.1.3 Diagnosi nutrizionale
- 1.1.4 Intervento nutrizionale
- 1.1.5 Monitoraggio e rivalutazione nutrizionale
- 1.1.6 L'alimentazione nella malattia oncologica
- 1.1.7 L'attività fisica nella malattia oncologica

### **1.2 Il tumore al polmone**

- 1.2.1 Dati epidemiologici
- 1.2.2 Cause del tumore al polmone
- 1.2.3 Protocollo ERAS in Chirurgia Toracica
- 1.2.4 Tecnica mininvasiva in Chirurgia Toracica
- 1.2.5 Prevenzione nel tumore al polmone

### **1.3 L'immunonutrizione**

- 1.3.1 L'immunonutrizione nella patologia oncologica

## **2 OBIETTIVO DELLO STUDIO**

## **3 MATERIALI E METODI**

- 3.1 La popolazione di pazienti
- 3.2 Il lavoro del dietista nello studio
- 3.3 Supplementi nutrizionali orali utilizzati: Impact Oral

## **4 RISULTATI**

- 4.1 L'assunzione di immuno-drink associata alla riduzione del tasso di complicanze**
- 4.2 Tasso di complicanze: differenze tra pazienti che assumono immuno-drink e quelli che non li assumono**
- 4.3 Tipologie di resezioni polmonari eseguite tra coloro che assumevano ONS e non**
- 4.4 Individuazione dei perditori di complicanze**
- 5 DISCUSSIONE**
- 6 CONCLUSIONE**
- 7 BIBLIOGRAFIA**
- 8 ALLEGATI**
- 9 RINGRAZIAMENTI**

# **1. INTRODUZIONE**

I tumori sono malattie multifattoriali legate dall'interazione tra fattori genetici, ambientali e comportamentali, tra i quali è possibile includere l'alimentazione e l'attività fisica. Queste patologie sono molto frequenti in tutta la popolazione, soprattutto se si parla di età avanzata; in Italia si registrano circa mille casi al giorno. Inoltre, in molte famiglie si riscontrano più casi di tumore rispetto ad altre in quanto molto spesso condividono stili di vita e abitudini alimentari comuni. Quando si parla di oncologia, in primo luogo, si fa riferimento alla prevenzione e prevenire le neoplasie maligne implica la conoscenza delle cause che espongono al rischio di insorgenza del tumore. L'educazione alla prevenzione primaria è un concetto che deve passare attraverso la famiglia, la scuola, le strutture sanitarie, e perché no, visto che si parla dell'era moderna anche attraverso i social. Successivamente alla prevenzione primaria dovrà essere anche promossa la prevenzione secondaria, sollecitando sempre più aderenza agli screening medici (1). Per quanto concerne la prevenzione primaria, nell'ambito dell'oncologia non è da sottovalutare il ruolo che svolge l'alimentazione, la quale può essere considerata sicuramente in prima linea contro l'insorgenza dei tumori, ma anche preventiva nei confronti delle recidive e in caso di patologia già insorta. Una corretta alimentazione è fondamentale per il mantenimento del peso, per evitare un calo ponderale o al contrario per prevenire un aumento di peso e contribuire all'insorgenza di sovrappeso o obesità. Negli ultimi anni si sta dando sempre più importanza al rapporto tra l'alimentazione e il cancro e proprio a riguardo il World Cancer Research Fund ha seguito delle ricerche durate fino al 2007 «Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective» da cui emergono delle raccomandazioni che tutta la popolazione adulta dovrebbe seguire. I consigli riguardano il mantenimento del peso forma, seguire una sana alimentazione, limitare cibi come ad elevata densità energetica o ricchi di acidi grassi saturi e zuccheri semplici, eliminare bevande zuccherate e alcol dalla dieta, svolgere attività fisica e per quanto riguarda le donne allattare al seno. Inoltre, in letteratura si parla spesso di patologia oncologia correlata allo stato di malnutrizione, infatti, circa un paziente su cinque muore per conseguenze dirette della malnutrizione. Le neoplasie e i conseguenti trattamenti antitumorali possono avere un grande impatto sul consumo energetico e sul fabbisogno di macro e micronutrienti, causando calo ponderale, anoressia, disidratazione, modificazione del gusto e inappetenza nel malato (2).

## **1.1 Approccio terapeutico in oncologia**

Come definisce l'OMS la salute è “uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non semplice assenza di malattia”, questa definizione può essere attribuita altresì ai pazienti oncologici in quanto non devono essere presi in considerazione solamente gli aspetti clinici della patologia ma anche lo stato psicologico e il benessere del paziente, in modo da migliorare la qualità della vita durante le fasi di cura e di terapia. L'obiettivo del team multidisciplinare, dal momento della presa in carico, è quello di offrire al malato il più alto livello di cure possibili sia dal punto di vista terapeutico che assistenziale. Si parla dunque di PDTA (“Percorso diagnostico terapeutico assistenziale” (3). In particolare, il PDTA è un programma di assistenza sanitaria della rete oncologica che definisce l'approccio alla gestione dei pazienti con cancro. Il programma mira ad ottimizzare la gestione del tumore in ogni fase della malattia, dalla diagnosi precoce, compresa la diagnosi di eventuale malnutrizione per difetto o eccesso attraverso la valutazione dello stato nutrizionale, alla cura, al follow-up fino alla riabilitazione. Si basa su quattro principi fondamentali: la prevenzione, lo screening, la diagnosi precoce e la gestione multidisciplinare. Il programma mira, inoltre, a fornire servizi di riabilitazione come assistenza domiciliare e riabilitazione psicosociale. Il documento definisce anche l'importanza di un team multidisciplinare che collabori e cooperi nella gestione del paziente a trecentosessantacinque gradi. Il team è solitamente composto dal Medico di medicina generale, dal Medico Oncologo, dal Medico Radiologo, dal Medico dietologo, dal Dietista, dal personale infermieristico e dallo Psicologo (4).

### **1.1 Il ruolo del dietista**

Il dietista in oncologia svolge un ruolo fondamentale ed attivo nella gestione dei pazienti, creando piani di cura individuali e fornendo consigli su come affrontare la malattia e i suoi effetti sul corpo attraverso il cibo e la nutrizione. Una delle maggiori problematiche che si riscontrano in questa patologia è la malnutrizione. Quando si parla di malnutrizione si fa riferimento “ad uno squilibrio tra il rifornimento di nutrienti e di energia, troppo scarso o eccessivo, e il fabbisogno del corpo per assicurare il mantenimento, le funzioni, la crescita e la riproduzione dell'organismo” (5). Esistono pertanto due tipologie differenti di malnutrizione, una in eccesso e una per difetto; per quanto riguarda le

patologie oncologiche si fa riferimento a quella in difetto. I trattamenti antineoplastici come chemioterapia e radioterapia influenzano il fabbisogno energetico del paziente oncologico, causando spesso anoressia, calo ponderale e alterazioni nella composizione corporea, soprattutto per quei pazienti con tumori che interessano il sistema digestivo (testa, collo, esofago, stomaco, intestino e pancreas) e il polmone. La malnutrizione per difetto rappresenta quindi un segno distintivo nei malati di cancro, con conseguente perdita di peso involontaria a causa dalla mancanza di assunzione o assorbimento dei principi nutritivi (6). Questa condizione ha un impatto definitivo su diversi aspetti del trattamento e altresì nell'esito del cancro. In particolare, si può parlare di riduzione dell'efficacia dei trattamenti e conseguente peggioramento della qualità di vita con aumentate morbilità e tasso maggiore di mortalità. In particolare, circa due milioni dei pazienti neoplastici muoiono per conseguenze della malnutrizione. Ad ogni modo, nonostante siano ormai note le complicità legate alla malnutrizione spesso si dà poca attenzione all'aspetto nutrizionale, lasciando che la condizione patologica del paziente si aggravi ulteriormente. In particolare, il metodo di lavoro adottato dal dietista sarà quello trattato nel manuale dell'NCP, ovvero un "programma" standardizzato, ai fini di lavorare in maniera oggettiva e professionale, suddiviso in quattro fasi distinte: valutazione nutrizionale, diagnosi nutrizionale, intervento nutrizionale e monitoraggio-rivalutazione nutrizionale (7). Durante la valutazione nutrizionale il dietista deve raccogliere, verificare ed interpretare i dati per identificare i problemi nutrizionali e le loro cause. Si avvarrà della storia alimentare, delle misure antropometriche, degli esami biochimici, dell'esame obiettivo e della storia clinica del paziente. La diagnosi nutrizionale invece serve per identificare il problema nutrizionale, cause e fattori di rischio che determinano il problema e rilevare segni e sintomi. Successivamente con l'intervento nutrizionale il dietista ha l'obiettivo di risolvere o migliorare il problema nutrizionale attraverso la modifica degli apporti nutrizionali e i comportamenti alimentari. Infine, con l'ultima fase del monitoraggio e rivalutazione nutrizionale il dietista deve determinare gli eventuali progressi e il raggiungimento degli obiettivi preposti in partenza (8).

### 1.1.2 La valutazione nutrizionale

L'obiettivo della valutazione nutrizionale è quello di raccogliere, verificare ed interpretare i dati necessari per identificare i problemi nutrizionali e le loro cause. È un processo continuo, dinamico che prevede una raccolta dati e una continua valutazione di questi. I dati vengono raccolti attraverso la storia alimentare e dietetica, le misure antropometriche, gli esami biochimici, l'esame obiettivo e la storia del paziente. In un secondo momento poi, i dati raccolti devono essere comparati ed utilizzati per definire gli obiettivi dell'intervento successivo. Per quanto riguarda i pazienti oncologici è fondamentale il processo della valutazione nutrizionale per identificare lo stato di malattia e le varie complicanze, come ad esempio la malnutrizione. Non di minore importanza sono eventuali sintomi gastrointestinali, perdita dell'appetito, del gusto e dell'olfatto. Tra i dati vengono raccolte anche informazioni sul peso corporeo ed eventuali variazioni. Ai fini di inquadrare meglio il paziente, oltre ad altri esami biochimici (linfociti totali, proteine totali, albumina, transferrina) ed antropometrici possono essere utilizzati esami strumentali come la BIA, la TAC, la DEXA e test delle capacità funzionali come la valutazione della forza muscolare. Nel dettaglio la BIA può essere utile per valutare la composizione corporea quindi la massa grassa, la massa magra e lo stato di idratazione dell'individuo.

### 1.1.3 La diagnosi nutrizionale

Il secondo step prevede l'identificazione e la descrizione di uno specifico problema nutrizionale che quindi può essere risolto o migliorato con l'intervento del dietista. Ogni diagnosi nutrizionale deve essere formulata secondo uno schema di riferimento che include la definizione, la possibile eziologia e i sintomi o segni identificati, non è pertanto possibile formulare una diagnosi se dalla valutazione non emergono deficit nutrizionali.



#### 1.1.4 L' intervento Nutrizionale

La fase dell'intervento nutrizionale si concentra sul risolvere e migliorare il problema nutrizionale identificato, pianificando un intervento nutrizionale mirato per il paziente. Le strategie di intervento nutrizionale devono essere selezionate per modificare gli apporti nutrizionali e i comportamenti. Il dietista si avvale della creazione di un piano dietetico individuale per il paziente, dell'educazione nutrizionale, del counseling nutrizionale e dell'assistenza nutrizionale. L'educazione nutrizionale è un processo formale di istruzione del paziente su conoscenze o abilità affinché impari a gestire in maniera autonoma le scelte e i comportamenti alimentari. Secondo l'OMS 4 milioni di persone su 10 milioni avrebbe potuto evitare l'insorgenza di un tumore seguendo una sana alimentazione. Il counseling nutrizionale invece è un processo di supporto caratterizzato da una relazione tra il dietista e il paziente ai fini di definire degli obiettivi terapeutici e promuovere la salute.

#### 1.1.5 Il monitoraggio e la rivalutazione nutrizionale

Infine, come ultima fase si parla di monitoraggio e rivalutazione nutrizionale. Questa fase consiste nel determinare i progressi fatti e il raggiungimento degli obiettivi attesi. Durante questo ultimo step vengono confrontati i risultati ottenuti con i dati iniziali. È compito del dietista individuare gli indicatori più significativi, ovvero quelli che riflettono un cambiamento a seguito del trattamento eseguito. È chiaro che l'utilizzo di indicatori standardizzati aumenta la validità e la veridicità delle procedure di raccolta dati.

#### 1.1.6 L'alimentazione nella malattia oncologica

L'alimentazione è un aspetto fondamentale nella gestione della patologia oncologica. Una dieta corretta ed equilibrata non solo può contribuire a ridurre il rischio di insorgenza della malattia bensì può anche aiutare a prevenire la patologia stessa. Si parla infatti di azione pro-carcinogena dell'alimentazione in quanto ci possono essere delle problematiche nutrizionali come, ad esempio, deficit di acido folico, consumo frequente

di carne, eccesso di radicali liberi, eccesso di grassi saturi e scarso consumo di fibre vegetali.

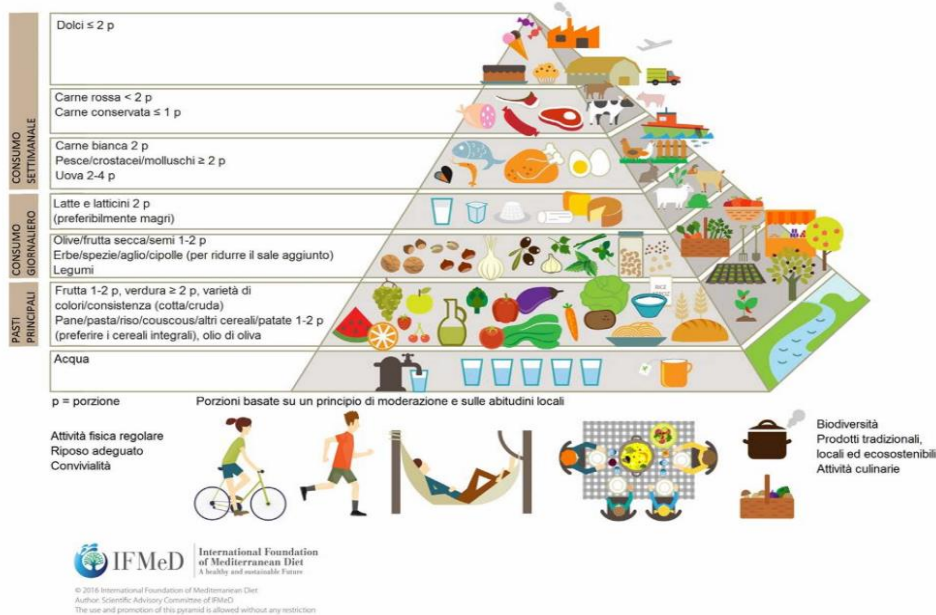
Per quanto riguarda l'acido folico è stato affermato che è una vitamina essenziale per tutte le età, partecipa a numerose funzioni come la biosintesi di nucleotidi, aminoacidi e vitamine ma soprattutto risulta essenziale nella sintesi e riparazione del DNA. Pertanto, il deficit di acido folico può alterare la metilazione della citosina nel DNA e portare ad un'inappropriata attivazione di geni oncogeni (9).

Parlando di carni rosse e prodotti trasformati l'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro l'ha classificata come cancerogena, nonostante ci siano ancora prove scientifiche limitate per le sedi di localizzazione del cancro. In particolare, è stato affermato che la carne rossa contiene più sostanze potenzialmente cancerogene, inclusi nitrati, nitriti e ammine eterocicliche e pertanto il consumo smodato di questi alimenti è associato ad un aumento generale del cancro. Il World Cancer Research Fund e l'American Institute of Cancer Research raccomandano di consumare una quantità inferiore a 500g a settimana di carne rossa e minore di 50g al giorno di carni trasformate (10).

Anche un eccesso di radicali liberi, molecole di ossigeno altamente reattive in grado di danneggiare le strutture della cellula, sono causa di numerose patologie come le neoplasie in quanto per stabilizzare il loro ottetto sottraggono o donano elettroni alle proteine, alle membrane biologiche e agli acidi nucleici, facendo sì che aumenti lo stato ossidativo (11). Per quanto riguarda gli acidi grassi saturi è stato appurato che una dieta con eccesso di questi nutrienti è considerata dannosa per la salute e risiede alla base di svariate patologie, tra cui il cancro. L'eccesso di acidi grassi saturi altera il microbiota intestinale, il quale porta all'attivazione di vie pro-infiammatorie e all'infiammazione sistemica. Ad ogni modo, i cambiamenti nella comunità microbica possono portare benefici o essere dannosi, a seconda del tipo di lipidi. Quindi mentre gli acidi grassi polinsaturi come gli omega-3 sembrano avere effetti benefici, è stato dimostrato che gli acidi grassi saturi promuovono la disbiosi. In particolare, l'effetto negativo di una dieta ricca di acidi grassi saturi è stato ampiamente studiato e da questo ne consegue un'associazione tra utilizzo di acidi grassi saturi in eccesso, obesità e cancro (12).

La dieta mediterranea risulta pertanto essere la soluzione migliore per quanto riguarda una sana alimentazione, sia nel paziente oncologico che in salute (13). È considerata uno dei modelli più salutari al mondo grazie ad una combinazione di cibi ricchi di antiossidanti e nutrienti antiinfiammatori. Numerosi studi hanno anche dimostrato una relazione solida tra una scarsa aderenza alla dieta mediterranea e l'insorgenza di alcune malattie croniche, tra cui il cancro. In particolare, ci sono degli alimenti cardine con effetti benefici che fanno parte di questo tipo di alimentazione: frutta fresca e frutta secca, verdura, cereali (prevalentemente integrali), legumi, pesce, olio extravergine d'oliva, tè verde e vino rosso. Per comprendere al meglio la dieta mediterranea è possibile far riferimento alla piramide alimentare. Più nello specifico, analizzandola dal basso verso l'alto si troveranno collocati gli alimenti più genuini ai fini di seguire uno stile di vita sano e più efficaci per ridurre il rischio di insorgenza di cancro.

LA NUOVA PIRAMIDE DELLA DIETA MEDITERRANEA: DALLA SALUTE DELL'UOMO A QUELLA DEL PIANETA



Per la stesura di questo dépliant sono state utilizzate queste fonti:

- Piramide: New Pictorial Proposal for an Environmental, Sustainable Mediterranean Diet. International Foundation of Mediterranean Diet. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-prevention-recommendations>. (Revisione 2016)
- Arndt J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017
- Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefeld W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. CA Cancer J Clin. 2012
- Nutrition for the Person With Cancer During Treatment: A Guide for Patient and Families. American Cancer Society. 2014
- Nutrition and Cancer: A guide for people with cancer, their families and friends. Cancer Council Australia. 2016

Gli alimenti cardine della dieta mediterranea:

**Frutta e verdura:** la dieta mediterranea incoraggia l'assunzione giornaliera di più porzioni di frutta e verdura, si parla di circa due porzioni per la verdura e tre per la frutta, per un totale di cinque porzioni giornaliere. La verdura costituisce una fonte essenziale di vitamine, minerali, polifenoli, fitoestrogeni, terpeni, lecitine e fibre. Quest'ultime sono fondamentali nella composizione del microbiota intestinale, nell'aumento dell'escrezione fecale e nella diminuzione della resistenza insulinica. Ci sono comunque varietà da prediligere come le verdure a foglia verde (insalata, spinaci) ricche di folati, gli ortaggi giallo-arancioni (carote, zucca), i quali prendono il colore dai carotenoidi, con azione antiossidante, il pomodoro, contenente licopene, i cavoli o cavolfiori contenenti sulforano e indolo-3-carbinolo, con proprietà di detossificare l'organismo da sostanze cancerogene e favoriscono l'apoptosi. Anche la frutta è stata dimostrata avere delle proprietà favorevoli antitumorali e antiossidanti, grazie alla presenza di quercitina, carotenoidi, fitocomposti ed antocianine. Ad esempio, si fa riferimento alle arance ricche di vitamina C, all'uva, ai frutti di bosco, al melograno e alle fragole in quanto ricchi di antocianine (14). Anche la frutta secca e i semi oleosi sono da ricordare come fondamentali all'interno della dieta mediterranea. Il consumo consigliato è quello di una o due porzioni al giorno. I benefici di questi alimenti sono dati dalla loro capacità antitumorale, antiinfiammatoria e antiossidante che contrasta i radicali liberi.

**Cereali:** rappresentano il secondo gradino della piramide alimentare e sono parte fondamentale della nostra alimentazione. Questi alimenti sono ricchi di vitamina E e vitamine del gruppo B, Sali minerali come Magnesio e Selenio e non di minor importanza forniscono gran parte dell'energia che serve all'organismo per espletare le sue funzioni. I cereali, soprattutto quelli integrali, contengono un alto contenuto di fibre e questo risulta importante per il transito intestinale e per la prevenzione di tumori.

**Legumi:** questi prodotti, come ad esempio i ceci, i fagioli, le lenticchie, le fave, la soia etc, sono un'ottima fonte di proteine vegetali ma anche di vitamine, Sali minerali (fosforo, cromo, rame, selenio, zinco, magnesio e acido folico) e fibre. È stato dimostrato che consumare regolarmente legumi all'interno della dieta (almeno una porzione a settimana)

riduce significativamente il rischio di malattie croniche, lo stress ossidativo, i livelli di colesterolo LDL e l'insorgenza del cancro. Inoltre, i legumi, grazie al loro contenuto di fibre sono in grado di rallentare l'assorbimento di glucosio, regolando quindi i livelli di glucosio nel sangue (15).

**Pesce:** il consumo di pesce è alla base della dieta mediterranea, è raccomandato il consumo di almeno due porzioni durante la settimana. Le proteine del pesce, per quanto riguarda la composizione, sono simili a quelle della carne anche se nello specifico contengono più acidi grassi essenziali, meno grassi saturi (per esempio il merluzzo, la sogliola, l'orata che contengono 0,5% dei grassi) e meno calorie. Significativo è anche l'apporto di Omega-3 (soprattutto nei pesci azzurri) e acidi grassi a catena lunga. Gli Omega-3 hanno un'azione antinfiammatoria, controllano i livelli di trigliceridi e i meccanismi della coagulazione, inoltre, da uno studio<sup>30</sup> condotto nel 2019, è stato riscontrato come l'acido eicosapentenoico e l'acido docosaesaenoico riducano il rischio di tumore mammario in quanto inibiscono la produzione di eicosanoidi (lipidi con funzione ormone-simile che derivano dall'acido arachidonico e aumentano i meccanismi di cancerogenesi). Tra le vitamine invece si ricordano la B12 e la vitamina D, essenziali per lo sviluppo dei bambini e per la salute ossea negli adulti (16).

Olio extravergine d'oliva: è considerato il condimento d'eccellenza della dieta mediterranea. Deriva dall'acido oleico ed è costituito da numerose componenti benefiche come acidi grassi liberi monoinsaturi, fitosteroli, fenoli e vitamine A, D, E, K. È ritenuto inoltre, che i polifenoli, grazie alle loro proprietà antiossidanti, rallentino le morbidità e lo sviluppo di malattie cardiovascolari, neurodegenerative e del cancro (17).

**Tè verde:** è un elemento fondamentale nella dieta mediterranea e risulta anche possedere un'attività antitumorale. Il tè contiene polifenoli, tra i quali si trovano le catechine (epigallocatechina-3-gallato EGCG, epigallocatechina, epicatechina-3-gallato) e flavonoidi (18). Numerosi studi hanno dimostrato che il consumo di questa bevanda ha effetti benefici sulla salute e ciò è associato ad una ridotta incidenza di patologie croniche e oncologiche. Per quanto compete il cancro è stata registrata una stimolazione dell'attività antiossidante, l'alterazione del ciclo cellulare e della DNA metiltransferasi. È stato riscontrato che il trattamento delle cellule tumorali del polmone a piccole cellule

con EGCG porta ad una ridotta attività della telomerasi. Anche per quanto concerne il tumore al polmone non a piccole cellule il trattamento con EGCG è risultato positivo in quanto la proliferazione delle cellule è stata inibita. È stata quindi molto studiata la capacità anti-cancro delle catechine, quest'ultime, grazie alla loro azione antiossidante sono in grado di neutralizzare i radicali liberi, grazie ai gruppi fenolici e chelare i metalli di transizione. In conclusione, la somministrazione di tè verde presenta rilevanza clinica nella prevenzione del cancro soprattutto in caso di stress ossidativo (19).

**Vino rosso:** seppur si tratta di alcol anche il vino rosso è considerato un elemento cardine della dieta mediterranea, dato il contenuto in polifenoli. Ad ogni modo, se non si è consumatori di questa bevanda non è bene iniziarne il consumo, mentre per gli utilizzatori è consigliato di non eccedere ad un bicchiere al giorno nel sesso femminile e non più di due bicchieri per gli uomini. Negli ultimi anni sono state fatte numerose ricerche al seguito delle quali i polifenoli, tra cui i flavonoidi e gli stilbeni, sono stati implicati nella prevenzione del cancro. Da uno studio (20) condotto nel 1997 era emerso come il resveratrolo (polifenolo del vino rosso) avesse una grande attività chemio protettiva, la quale interferiva con la carcinogenesi ma da studi più recenti sono stati rilevati altri polifenoli di altrettanta importanza (21). Questi polifenoli sono la quercitina, la catechina e l'acido gallico. In particolare, è stato affermato che un consumo modico di vini rossi può reprimere la proliferazione di diverse linee tumorali, in particolare si fa riferimento a tumori mammari ed esofagei.

In conclusione, risulta evidente il ruolo che l'alimentazione occupa nei confronti delle patologie tumorali, non solo nella prevenzione primaria bensì anche dopo che è stata effettuata una diagnosi. Una sana alimentazione è alla base del corretto funzionamento dell'organismo e pertanto deve essere considerata complementare alle terapie oncologiche. Da numerosi studi è emerso chiaramente quanto sia importante seguire una sana alimentazione per la prevenzione del cancro ma per quanto riguarda l'insorgenza di recidive non ci sono ancora abbastanza dati. Una sana alimentazione risulta inoltre d'aiuto nel contrastare i sintomi derivati dalle terapie anti-neoplastiche come disgeusia e xerostomia e nell'ottimizzare l'effetto delle terapie stesse. Ci sono però dei consigli chiave da seguire per evitare l'insorgenza di tumori, come mantenersi in forma e tenere sotto controllo il peso, evitando condizioni come sovrappeso e obesità in quanto il grasso

viscerale può contribuire ad aumentare lo stato infiammatorio, prediligere un'alimentazione sana, scegliendo prodotti freschi ed evitando il più possibile bevande alcoliche e fumo. In particolare, per ciò che concerne il tumore del polmone l'abitudine tabagica, associata anche ad una alimentazione scorretta e ad una scarsa attività fisica, non fa che aumentare le possibilità di insorgenza della neoplasia e diminuire quindi la qualità di vita del paziente.

#### 1.1.7 L'attività fisica nella patologia oncologica

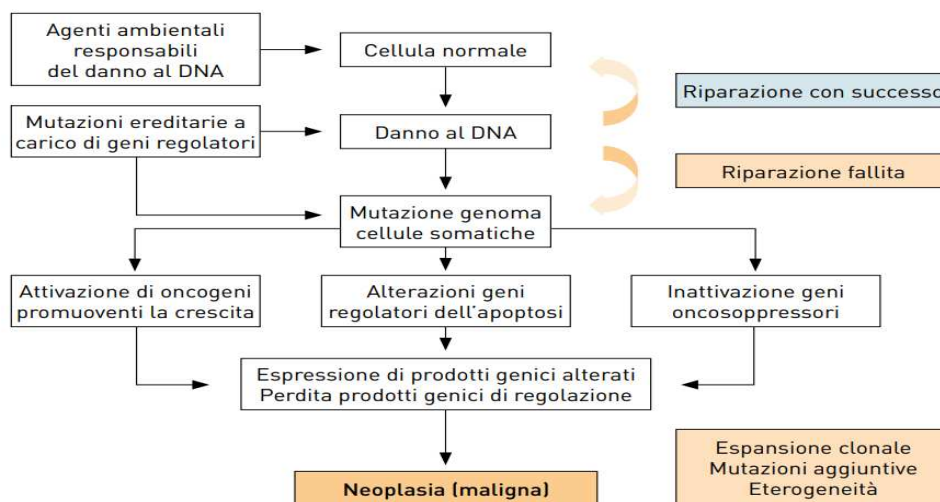
Non soltanto l'alimentazione, ma anche l'attività fisica risulta avere un ruolo centrale nella prevenzione dei tumori. Si stima infatti che il 30 - 40% dei tumori possa essere prevenuto attraverso delle modifiche nello stile di vita e ad oggi oltre 500 studi epidemiologici hanno esaminato l'associazione tra attività fisica e incidenza del cancro (22). Più nel dettaglio il Ministero della Salute ha redatto delle linee guida riguardanti l'attività fisica effettuando una suddivisione tra le diverse patologie (23). Per ciò che interessa i pazienti neoplastici non ci sono specifiche indicazioni; sono consigliati 150-300 minuti di attività aerobica moderata o 75-150 minuti di attività ad intensità vigorosa per almeno tre giorni alla settimana, l'importante è non favorire uno stato di sedentarietà. Parlando del cancro al polmone è stato riscontrato che l'attività fisica è un intervento non farmacologico in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti, l'attività cardiorespiratoria, la funzionalità polmonare, la massa e la forza muscolare e soprattutto lo stato psicofisico e psicologico del malato (24). Solitamente, infatti, i pazienti con tumore al polmone registrano sintomi quali dispnea, tosse, affaticamento ed affanno che vanno a compromettere e talvolta ad impedire l'eventuale esercizio fisico in atto. I pazienti neoplastici hanno pertanto una compromissione generale della qualità della vita rispetto ad altri individui in salute e quindi anche seppur moderato è consigliato fare movimento, come ad esempio attività aerobica o passeggiate leggere (25). Interessante è lo studio effettuato dal Weastmead Institute for Medical Research, il quale ha intervistato 1500 australiani e li ha seguiti per un decennio. I risultati hanno rivelato che coloro che avevano fatto più di 5000 minuti metabolici equivalenti (MET minuti) ogni settimana, ossia circa 600 minuti di esercizio fisico avevano il doppio delle probabilità di evitare ictus, malattia cardiache, diabete e cancro. Nel dettaglio, il MET è un parametro riferito

al tasso metabolico di riferimento espresso come la quantità di ossigeno consumata a riposo, pari a circa 3,5ml di O<sub>2</sub>/Kg/min. È stato riscontrato quindi che le persone che raggiungono livelli di attività fisica superiori al livello minimo raccomandato, presentano una riduzione significativa del rischio per le malattie citate in precedenza, tra cui il cancro (68).



## 1.2 Il tumore al polmone

Con i termini “cancro” o “tumore”, si fa riferimento ad una condizione patologica caratterizzata dalla proliferazione non controllata di cellule aventi la capacità di infiltrarsi nei normali organi e tessuti dell’organismo alterandone la struttura e il funzionamento. Il cancro è definito come un insieme di circa 200 malattie caratterizzate da un’abnorme crescita cellulare, non sottoposta ai normali meccanismi di controllo dell’organismo (26). Il processo di trasformazione di una cellula normale in cellula neoplastica avviene attraverso varie tappe. Le cause note delle alterazioni del DNA nella formazione del cancro possono essere legate agli stili di vita, all’ambiente, agli agenti infettivi o a mutazioni genetiche ereditarie e non. In particolare, il cancro è causato da mutazioni del DNA all’interno delle cellule. La proliferazione cellulare è un processo fisiologico che avviene nei tessuti in equilibrio con l’apoptosi ma, esistono mutazioni del DNA (a livello di geni che controllano la divisione cellulare) che possono distruggere questi processi e dare luogo ad una proliferazione incontrollata di cellule, dando così vita al tumore (27). Per quanto concerne il tumore al polmone è una patologia che provoca una crescita incontrollata di cellule maligne dagli alveoli ai tessuti polmonari, compromettendo la funzione di base dei polmoni di trasferire l’ossigeno al circolo sanguigno e di depurarlo dall’anidride carbonica; può anche formarsi una massa che ostruisce il flusso dell’aria provocando emorragie polmonari o bronchiali. Le principali forme di tumore polmonare si dividono in: tumori non a piccole cellule (adenocarcinoma, carcinoma spinocellulare, squamocellulare) e tumori a piccole cellule (microcitoma, tipico dei grandi fumatori) (28).



### 1.2.1 Dati epidemiologici

I casi di tumore stimati nel 2022 sono 390.700. Nel dettaglio, la stima è di 205.000 nuovi casi negli uomini (rispetto i 199.500 casi diagnosticati nel 2020, con un aumento dell'1,4%), e di 185.700 nuovi casi nelle donne (rispetto i 183.200 casi diagnosticati nel 2020, con un aumento dello 0,7%). I tumori più frequenti sono il tumore della mammella (55.700 nuovi casi, con un incremento dello 0,5% rispetto al 2020), il tumore del colon-retto (48.100 nuovi casi, +1,5% negli uomini e +1,6% nelle donne), il tumore del polmone (43.900 nuovi casi, +1,6% negli uomini e +3,6% nelle donne), il tumore della prostata (40.500 nuovi casi, +1,5%) e il tumore della vescica (29.200 nuovi casi, +1,7% negli uomini e +1,0% nelle donne). Negli uomini i tumori più frequenti sono il tumore della prostata (40.500 casi), il tumore del polmone (29.300), il tumore del colon-retto (26.000), il tumore della vescica (23.300) e il tumore dello stomaco (8.800). Nelle donne i tumori più frequenti sono il tumore della mammella (55.700 casi), il tumore del colon-retto (22.100), il tumore del polmone (14.600), il tumore dell'endometrio (10.200) e il tumore della tiroide (8.700) (29). Per quanto riguarda il tumore al polmone in Italia, secondo i dati dell'AIOM del 2020, rappresenta la seconda neoplasia più frequente negli uomini (14%) nella fascia di età tra i 50-69 anni e dopo i 70 anni (17%) e prima causa di morte. Si stima però che negli uomini il tasso di mortalità per il tumore del polmone (oltre 20%) sia in diminuzione dell'11,2% rispetto al 2015. Il tumore al polmone nelle donne è invece meno frequente rispetto agli uomini: risulta al terzo posto dopo i 70 anni (8%) e al quarto posto tra i 50-69 anni (7%), e rappresenta la seconda causa di morte nelle donne. Tuttavia, secondo i dati rilevati dalle regioni italiane, a causa di un'aumentata abitudine al fumo di sigaretta tra le donne a partire dalla fine degli anni '80 il tumore al polmone è aumentato (+3,4%) soprattutto nella fascia over 70, con tassi di mortalità che si avvicinano a quello del tumore alla mammella (30).

### 1.2.2 Cause del tumore al polmone

Per quanto concerne l'insorgenza del tumore al polmone non è possibile identificare una singola causa, bensì possono esserci diversi fattori che competono allo sviluppo della malattia. È possibile distinguere fattori non modificabili e fattori modificabili. Tra quelli non modificabili sono compresi il genere, l'età, la genetica, l'ereditarietà e una diagnosi

di pregresso tumore. Fanno parte di quelli modificabili l'abitudine tabagica, attori ambientali come l'esposizione a sostanze tossiche o dannose e fattori dietetici.

Il genere: secondo AIRTUM (associazione italiana registri tumori) il tumore al polmone è in diminuzione negli uomini (14.1%) e in aumento nelle donne (7.3%) in quanto negli ultimi anni l'abitudine al fumo è aumentata tra la popolazione femminile. Comunque, ancora un uomo su 10 rischia di ammalarsi di tumore al polmone mentre per le donne si parla di uno a 35.

L'età: il tumore al polmone si sviluppa principalmente tra le persone anziane, tra i 70 e i 74 anni in quanto è stato riscontrato che con l'avanzare dell'età nell'organismo si accumulano fattori cancerogeni e dall'altro lato diminuiscono le capacità di difesa e i meccanismi di riparazione. Risulta invece raro sotto i 40 anni (31).

Genetica ed ereditarietà: il rischio di tumore al polmone sembra aumentare nelle persone con un parente stretto che ha avuto la malattia. Inoltre, esistono due classi di geni che, se mutati possono portare allo sviluppo di tumori, gli oncogeni e gli oncosoppressori. Già dal nome è possibile capire la loro funzione, gli oncogeni infatti possono promuovere l'insorgenza di un tumore mentre gli oncosoppressori bloccano la proliferazione cellulare. Fondamentale è il ruolo svolto dal gene TP53, che protegge la cellula da alterazione del DNA che potrebbero innescare lo sviluppo del cancro codificando per la proteina p53 (32).

Pregresso tumore: le persone che hanno avuto in precedenza una problematica tumorale possono avere un rischio più alto di sviluppare un carcinoma.

Il fumo: vi è una stretta correlazione tra l'abitudine tabagica e l'insorgenza del tumore al polmone. Il fumo di sigaretta attivo e passivo è responsabile della maggior parte dei tumori polmonari osservati in Italia (85-90%). In Italia si stima che nel 2017 il 14,5% di tutti decessi sia attribuibile al consumo di tabacco (90 mila di morti, di cui 7 mila legati al fumo passivo). Il tabacco rappresenta il principale fattore di rischio, causando un

tumore su tre. Il rischio aumenta in funzione del numero di sigarette fumate e all'età di inizio e si riduce scegliendo sigarette con il filtro o con basso contenuto di nicotina. Se un fumatore smette di fumare il rischio si riduce nel corso di 10-15 anni successivi fino ad eguagliare un non fumatore. Anche i non fumatori però possono ammalarsi (10-15%), è infatti accertato che il fumo passivo innalzi il rischio di sviluppare tumore al polmone. Ad ogni modo, il tabacco è riconosciuto essere fortemente associato ai tumori polmonari, del cavo orale, dell'esofago, del pancreas, del colon, della vescica, della prostata, del rene, del seno, delle ovaie, di alcuni tipi di leucemie e delle malattie cardio-cerebrovascolari (33).

Fattori ambientali: è stato dimostrato che l'esposizione, spesso per motivi professionali, a sostanze quali il radon, l'amianto, l'arsenico, il nichel, il catrame e il cromo può aumentare l'incidenza di tumori al polmone (34). Anche l'inquinamento ambientale, a causa dei gas e delle polveri disperse nell'aria, può aumentare l'insorgenza di tumore.

Fattori dietetici: l'alimentazione è un fattore fondamentale per quanto riguarda la prevenzione di patologie tumorali, in particolare, l'adozione di uno stile alimentare sano si conferma essere un fattore protettivo ed in relazione a ciò il World Cancer Research Fund ha dimostrato da un'analisi una relazione tra il consumo di cereali integrali e l'insorgenza di tumori. In particolare, il rischio si riduceva del 17% con un consumo di 90g di cereali integrali (35). È inoltre importante tenere sotto controllo il peso ed evitare uno stato ponderale obeso in quanto l'obesità innesca uno stato di infiammazione cronica che favorisce l'insorgenza di patologie e aggrava quelle preesistenti, abbassando notevolmente la qualità della vita. È chiaro quindi che un eccessivo consumo di grassi saturi ed alcol, un basso consumo di frutta, verdure, legumi e una scarsa o nulla attività fisica, aumentino le possibilità di sviluppare un tumore.

Agendo su questi fattori di rischio ed utilizzando un modello nutrizionale corretto basato ad esempio sulla dieta mediterranea, evitando il fumo ed agenti tossici si può ridurre pertanto notevolmente il rischio di incorrere in un carcinoma polmonare.

		Sufficiente evidenza nell'uomo (Gruppo 1)	Limitata evidenza nell'uomo (Gruppo 2A)
Agenti chimici e composti	Formaldeide	Leucemie, nasofaringe	Cavità nasali e seni paranasali
	Benzene	Leucemie	
Agenti occupazionali	Alluminio	Polmone, vie urinarie	
	Alcool isopropilico	Cavità nasali e seni paranasali	
Metalli	Cromo	Polmone	Cavità nasali e seni paranasali
	Nichel	Polmone, cavità nasali e seni paranasali	
Polveri e fibre	Asbesto	Laringe, polmone, mesotelioma, ovaio	Colon-retto, faringe, stomaco
	Polveri di cuoio e di legno	Cavità nasali e seni paranasali	
Radiazioni	Radon 222	Polmone	Leucemia
	Radio 226 e radio 228	Osso, processo mastoide, seni paranasali	
Agenti biologici	Virus Epstein-Barr	Linfomi, nasofaringe	Carcinoma linfoepiteliale, stomaco
	Virus epatite B, C	Carcinoma epatocellulare	Colangiocarcinoma
	HV8	Sarcoma di Kaposi e linfoma non-Hodgkin	
	Papilloma virus 16, 18, 31, 33,35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervice	
	Helicobacter pylori	Linfoma, stomaco	
	HIV-1	Ano, cervice, occhio (congiuntiva), linfoma di Hodgkin, sarcoma di Kaposi, linfoma non-Hodgkin	Fegato, pene, pelle (non melanoma), vagina, vulva
Abitudini personali	Alcol	Mammella, colon-retto, laringe, fegato, esofago, cavità orale, faringe	Pancreas
	Fumo di tabacco	Leucemia mieloide, cervice, colon-retto, rene, laringe, fegato, polmone, cavità nasali e seni paranasali, esofago, cavo orale, ovaio, pancreas, faringe, stomaco, uretere, vescica; in figli di fumatori: epatoblastoma	Mammella; in figli di fumatori: leucemia
Farmaci	Ciclosporine	Linfomi non-Hodgkin, cute, altre sedi	
	Estrogeni in menopausa	Endometrio, ovaio	Mammella
	Contraccettivi con estrogeni e progesterone	Mammella, cervice, fegato	
	Estrogeni e progesterone in menopausa	Mammella, endometrio	

**TABELLA 2. Agenti cancerogeni per l'uomo e relativi tumori associati**

Modificata da: Coglianò VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl. Cancer Inst 2011; 103 (24):1827-391.

### 1.2.3 Protocollo ERAS in Chirurgia Toracica

Il progetto ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) è un insieme di misure standardizzate volte a ridurre lo stress perioperatorio del paziente e a potenziare la risposta immunologica, ottimizzando la ripresa fisica e psicologica in seguito all'intervento chirurgico (36). Questo progetto era nato in Svezia e successivamente si è diffuso tra i paesi di tutto il mondo e, dati i risultati incoraggianti riscontrati in chirurgia addominale legati alla riduzione della durata della degenza e della riduzione delle complicanze postoperatorie, ha coinvolto un numero sempre più ampio di discipline chirurgiche quali l'ortopedia, l'urologia, la ginecologia, la cardiocirurgia, la chirurgia epatica e, più recentemente la chirurgia toracica (37). L'obiettivo del protocollo ERAS è quello di migliorare la gestione perioperatoria del paziente e di uniformare le decisioni terapeutiche nella pratica clinica di tutto il mondo, non di minor importanza risultano però la preparazione del paziente e il suo coinvolgimento attivo già nella fase preoperatoria (38). Il protocollo accompagna quindi il paziente dalla diagnosi, all'intervento e alla dimissione e senza trascurare la convalescenza domiciliare (39).

L'esperienza chirurgica ha un impatto molto forte nel paziente, e di conseguenza è molto comune l'instaurarsi una condizione di stress. Lo stress ha un'origine multifattoriale, potrebbe essere legato allo stato di salute compromesso, al ricovero ospedaliero, al distacco dai cari o da altre preoccupazioni legate all'intervento. È chiaro che, se il paziente reagisse al trauma chirurgico con un'enorme risposta psicologica non riuscirebbe ad affrontare con tranquillità il percorso terapeutico. Lo stress, l'ansia e la preoccupazione perioperatoria possono determinare un peggioramento degli outcomes, un maggior tasso di complicanze, mortalità e una più lunga degenza ospedaliera (40).

La creazione del programma ERAS nasce dalla collaborazione di diverse figure professionali, ovvero di un team multidisciplinare del quale fanno parte i medici chirurghi, i medici anestesisti, il personale infermieristico, i dietisti e i fisioterapisti. Ogni specialista contribuisce, attraverso le proprie conoscenze e la propria esperienza ad ottimizzare la gestione del paziente. Sono pertanto essenziali degli incontri periodici tra tutti i partecipanti al progetto in modo da revisionare i protocolli applicati, gli obiettivi e confrontare i risultati ottenuti (41). Tutto ciò viene svolto ponendo al centro il paziente, le

sue problematiche e le sue esigenze, cercando di migliorare la sua condizione clinica (42, 43).

Il protocollo ERAS si suddivide in tre fasi differenti:

- Fase preoperatoria
- Fase intraoperatoria
- Fase postoperatoria

La **fase preoperatoria** prevede una valutazione di tutti i pazienti in attesa di intervento per decidere se sono idonei ad affrontare il trattamento chirurgico. Questa fase è fondamentale in quanto si devono individuare fattori di rischio, comorbidità, problematiche nella funzione respiratoria e cardiaca sulle quali intervenire prima dell'intervento. Come prima cosa il paziente candidato riceverà informazioni sull'intero percorso di cura che affronterà da ogni membro del team ed è auspicabile fornire anche del materiale informativo chiaro che indichi tutte le fasi da seguire per prepararsi al meglio all'intervento (44). Inoltre, in questa prima fase è fondamentale identificare i fattori di rischio e trattarli nella maniera più opportuna, in particolare tra le condizioni che dovrebbero essere individuate tempestivamente risultano la malnutrizione, l'anemia, il fumo e il consumo di alcol; per altre condizioni come diabete mellito e ipertensione arteriosa si può intervenire ottimizzando la terapia stessa in atto. Di ulteriore importanza è il monitoraggio della malnutrizione e del calo ponderale in quanto rappresentano fattori di rischio associati a seguito di interventi di chirurgia maggiore (45, 46, 47). Inoltre, le linee guida suggeriscono la somministrazione circa 7 giorni prima dell'intervento di supplementi orali nei pazienti a rischio malnutrizione (48). Per quanto riguarda le attuali indicazioni sul digiuno preoperatorio, è prevista l'assunzione di liquidi chiari (acqua, tè, succo di frutta senza polpa) fino a due ore prima dell'intervento e cibi solidi fino a sei ore prima (per quei pazienti che non presentano alterazioni della velocità di svuotamento gastrico). È stato riscontrato che un digiuno prolungato prima dell'intervento rappresenta un fattore di stress e quindi dannoso (49).

La **fase intraoperatoria** prevede in primo luogo la profilassi antibiotica endovenosa per ridurre il tasso di infezione del sito chirurgico e per quanto riguarda l'anestesia è previsto l'utilizzo di una combinazione di tecniche anestesologiche regionali e generali che

consentono il veloce termine dell'anestesia e la possibilità di un più rapido recupero del paziente (50). Anche l'utilizzo di tecniche mini invasive è uno dei fattori che determinano il miglioramento delle condizioni postoperatorie. In particolare, si riscontrano minor dolore postoperatorio, riduzione della degenza postoperatorie e miglioramento generale della qualità di vita (41,43). Anche l'utilizzo di un unico drenaggio si è visto migliore dell'utilizzo di due drenaggi in interventi polmonari (51). Inoltre, il paziente sottoposto a chirurgia toracica deve essere considerato ad alto rischio di sviluppo di trombosi venosa profonda (2%). La profilassi che si segue prevede l'utilizzo di calze elastocompressive e dovrebbe essere iniziata al momento del ricovero (52). Inoltre, il mantenimento di una temperatura corporea superiore a 36 gradi è fondamentale in quanto la morbilità postoperatoria è influenzata dalla perdita di calore durante l'intervento chirurgico (53).

La **fase postoperatoria** prevede il controllo del dolore nel periodo successivo all'intervento e si cerca di ridurre al minimo l'utilizzo di oppiacei alla luce di eventi avversi, tra cui l'insorgenza di nausea, vomito, problemi respiratori, disfunzione gastrointestinale e vescicale (54). Un altro elemento che velocizza la ripresa della funzione respiratoria e motoria è la rimozione del drenaggio toracico. L'immobilizzazione a letto è infatti un fattore di rischio per eventi tromboembolici, complicanze polmonari, riduzione della massa muscolare e allungamento dei tempi di ricovero (55). Anche la ripresa dell'alimentazione precoce è un fattore che favorisce il benessere del paziente. In particolare, si parla di rialimentazione precoce per OS con avvio di NA in caso di rischio nutrizionale.

#### 1.2.4 Tecnica Mininvasiva in Chirurgia Toracica (VATS, Video Assisted Thoracic Surgery)

La tecnica mininvasiva utilizzata in chirurgia toracica è un'evoluzione della chirurgia convenzionale, si basa su incisioni minime e visione toracoscopia attraverso l'utilizzo di un monitor.

Nelle ultime due decenni circa, l'interesse per la chirurgia toracica mininvasiva ha avuto sempre più successo, questo grazie allo sviluppo di telecamere endoscopiche panoramiche e l'utilizzo di nuovi strumenti come le suturatrici meccaniche, le quali



sembrano essere anche più sicure e pratiche. Inizialmente l'utilizzo della chirurgia mininvasiva era legato a procedure diagnostiche, chirurgia minore e resezioni atipiche poi, verso il 1992 ci fu una rivoluzione in quanto fu eseguita la prima resezione polmonare anatomica in VATS attraverso piccole incisioni e questa tecnica andò a sostituire l'approccio toracotomico divenendo il gold standard nel trattamento delle neoplasie polmonari. Oggi questa tipologia di intervento è in fase di sempre più consolidamento anche per la chirurgia toracica maggiore come per malattie gravi quali il carcinoma polmonare.

Quindi, la tecnica mininvasiva, oltre ad offrire vantaggi in termine di ridotta morbilità e migliore ripresa postoperatoria rispetto alla tecnica toracotomia, garantisce una rapida mobilitazione del paziente nell'immediata fase postoperatoria (56).

#### 1.2.5 Prevenzione nel tumore al polmone

Il tumore al polmone è oggi la prima causa di morte negli uomini e la terza nelle donne; si registrano 1.8 milioni di casi annui. È pertanto fondamentale attuare dei piani di screening e di prevenzione. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, l'Italia è stato uno dei primi paesi in Europa a adottare (nel 2005) misure di prevenzione previste dal programma di controllo sul fumo, promosso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Questi provvedimenti, come ad esempio il divieto di fumo in luoghi pubblici, hanno prodotto un drastico calo della percentuale di fumatori nel nostro paese. Un contributo fondamentale alla prevenzione primaria deriva dall'attività di campagne di sensibilizzazione condotte dal Ministero della Salute, dalle società scientifiche, e dalle associazioni mediche. È dimostrato che una riduzione dell'abitudine al fumo determini una significativa riduzione dell'incidenza della mortalità associate al tumore al polmone, ciò conferma l'efficacia della prevenzione primaria nella lotta contro questa patologia (57). Parlando di prevenzione secondaria il National Lung Screening Trial (58) è stato il primo studio a dimostrare come la diagnosi precoce di tumore polmonare con TC torace, in soggetti ad alto rischio (fumatori di età compresa tra i 55 e i 74 anni, ex-fumatori entro 15 anni dall'arruolamento), determini una riduzione del 20% della mortalità associata a questa neoplasia. Al momento della stesura delle linee guida (ottobre 2021) lo screening del tumore polmonare mediante TC non era ancora stato approvato o rimborsato dal

sistema sanitario nazionale ma, sono in corso l'implementazione di screening sul territorio nazionale (59).

### **1.3 L'immunonutrizione**

L'immunonutrizione è una tipologia di nutrizione clinica creata negli ultimi anni, mirata al sostegno di una risposta immunitaria efficace che si basa sul rapporto tra alimentazione e sistema immunitario. L'obiettivo principale è quello di rafforzare il sistema immunitario attraverso la somministrazione di specifici nutrienti aggiunti alle miscele nutrizionali. La somministrazione può avvenire per via enterale tramite sondino naso-gastrico o parenterale per via endovenosa. L'importanza dell'immunonutrizione non risiede solo nel rapporto tra alimentazione e sistema immunitario bensì, bisogna tenere in considerazione anche dello stato nutrizionale del paziente, degli aspetti genetici e riguardanti gli stili di vita. L'impatto clinico benefico derivato dalla somministrazione di queste miscele è stato rilevato in diversi studi, in particolare nell'ambito di interventi di chirurgia maggiore come la chirurgia oncologica del tratto gastrointestinale, in quanto è di aiuto nel mantenere sotto controllo il sistema immunitario dei pazienti in stato preoperatorio e postoperatorio e quindi di conseguenza è utile contro le possibili infezioni. Centrale è inoltre l'impatto che l'immunonutrizione ha in situazioni di malnutrizione. È noto che in caso di malnutrizione conclamata la risposta infiammatoria viene alterata, si compromette il funzionamento dei linfociti helper, CD4 e CD8 e di conseguenza l'attivazione di linfociti T e B genera una attivazione a cascata di citochine pro-infiammatorie, aumentando il catabolismo di lipidi e proteine (60). Tra gli immunonutrienti più conosciuti ed utilizzati ci sono: la glutammina, l'arginina, gli acidi grassi polinsaturi come gli omega-3, i nucleotidi, la taurina, le vitamine A, E, C, il beta carotene, l'inulina, i frutto oligosaccaridi e gli oligominerali come zinco e selenio. Più nel dettaglio, la glutammina costituisce la maggior parte dell'energia utilizzata dalle cellule della mucosa intestinale, ha il compito di attivare i linfociti e i macrofagi favorendo la guarigione delle ferite e riducendo il periodo di degenza; l'arginina stimola la secrezione di somatotropina la quale favorisce l'attivazione dei linfociti T e dei globuli bianchi; gli omega-3 invece sono ottimi antinfiammatori che agiscono sul metabolismo dei lipidi favorendo l'aumento delle HDL e la riduzione delle LDL e dei trigliceridi; infine i frutto oligosaccaridi riducono il tempo di transito del cibo all'interno dell'intestino, regolano l'assorbimento del glucosio e riducono il colesterolo. Solitamente le miscele nutritive sono composizioni ad alto

contenuto energetico e alto contenuto proteico, integrate con i nutrienti specifici sopra citati, la combinazione più utilizzata è costituita da arginina, nucleotidi e omega-3 in quanto è stata dimostrata la loro efficacia nel migliorare la risposta del sistema immunitario riducendo lo stato di infiammazione (61).

### 1.3.1 Immunonutrizione nella patologia oncologica

Il cancro comporta l'insorgenza di uno stato di malnutrizione proteico-calorica, interferendo con l'immunocompetenza cellulare, con le funzioni tissutali e di riparazione dell'organismo. In presenza di una neoplasia è importante effettuare uno screening nutrizionale al fine di identificare lo stato di eventuale malnutrizione e correggerlo nel modo più opportuno. Tra i test di valutazione più utilizzati si riscontrano il MUST, l'MNA e l'NRS.

I pazienti oncologici, infatti, presentano uno stato di infiammazione sistemica che conduce ad aumento del catabolismo proteico, promuovendo così il rilascio di amminoacidi liberi per supportare il metabolismo. Lo stato di infiammazione generato dalla crescita del tumore compete all'insorgenza di uno stato di malnutrizione e di cachessia, per questo le miscele nutrizionali sono formulate in modo tale da garantire un buon apporto proteico (superiore a  $1\text{g/kg/die}$  fino a  $2\text{g/kg/die}$ ) e ridurre lo stato di infiammazione (62).

Ad oggi il supporto nutrizionale con supplementi orali è stato ampiamente studiato nella chirurgia digestiva, mentre è in fase di valutazione per quando interessa la chirurgia toracica. In generale le linee guida ESPEN raccomandano la valutazione nutrizionale prima dell'intervento la considerazione dell'utilizzo di supplementi nutrizionali per quei pazienti a rischio malnutrizione (63).

Nello specifico del tumore al polmone, è stata riscontrata l'importanza del supporto nutrizionale e dei supplementi nutrizionali orali (ONS) come strumento di prima linea, grazie ad uno studio condotto su pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule. Questi pazienti fin dall'inizio della diagnosi presentavano uno stato nutrizionale compromesso, legato a mediatori dell'infiammazione responsabili del calo dell'appetito, dell'anoressia e della conseguente perdita di peso. Inoltre, uno stato nutrizionale

compromesso si associa ad una prognosi più grave e alla più frequente necessità di sospendere o ritardare le terapie antitumorali (64).

L'applicazione dell'immunonutrizione nei pazienti oncologici ha guadagnato sempre più successo in quanto si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di complicanze post-operatorie, come infezioni e nel ridurre la durata della degenza in ospedale a seguito di intervento chirurgico oncologico (65). Inoltre, l'applicazione di un piano dietetico combinato con i supplementi nutrizionali orali si è dimostrato efficace nel mantenimento di un buono stato nutrizionale, ma di ulteriore importanza è il ruolo antiinfiammatorio degli acidi grassi omega-3 (66).

Negli ultimi anni, insieme alla TC tradizionale, l'immunoterapia è diventata quindi centrale nel trattamento del tumore al polmone a piccole cellule nonostante l'efficacia terapeutica delle miscele arricchite di immunonutrienti non sia stata ancora del tutto valutata (67).

## **2. OBIETTIVO DELLO STUDIO**

L'obiettivo dello studio è quello di analizzare l'efficacia dell'utilizzo di immunonutrienti in pazienti sottoposti a resezione polmonare. Per fare ciò sono stati analizzati due gruppi simili che differiscono solamente per l'assunzione o non di supplementi nutrizionali orali. Lo scopo dell'utilizzo di immunonutrienti (Impact Oral) è quello di ridurre le complicanze intra operatorie e post-operatorie, prevenendo la comparsa di uno stato di malnutrizione e ulteriori comorbidità in pazienti già fragili e mantenendo pertanto il paziente in un buon stato di salute sia prima che a seguito dell'intervento.

### **3. MATERIALI E METODI**

### **3.1 La popolazione di pazienti**

Lo studio è stato condotto su 346 pazienti affetti da tumore al polmone sottoposti ad interventi di resezione polmonare valutati dalla SOD dell'AOU delle Marche e studiati per quel che concerne lo stato nutrizionale in collaborazione con la SOD di Dietetica e Nutrizione Clinica dell'AOU delle Marche. Tra tutti i pazienti valutati 144 hanno ricevuto i supplementi orali una settimana prima dell'intervento, 202 partecipanti non hanno ricevuto alcun supplemento in quanto non rientravano all'interno delle caratteristiche di idoneità per la somministrazione. L'età media dei pazienti era di 67.9 anni. Il 55.8% dei pazienti era rappresentato da uomini mentre il 44.2% da donne.

Tutti i candidati sono stati resi partecipi riguardo gli obiettivi dello studio, le tempistiche e le modalità di svolgimento delle varie fasi precedenti all'intervento e successive.

### **3.2 Il lavoro del dietista nello studio**

Il compito del dietista è stato quello di supportare il medico nella valutazione dello stato nutrizionale dei pazienti partecipanti allo studio. Sono stati misurati come parametri antropometrici il peso e l'altezza al fine di calcolare il BMI. Successivamente è stato indagato l'eventuale calo ponderale negli ultimi 3-6 mesi ed è stato compilato il test di screening MUST per distinguere i pazienti ben nutriti da quelli a rischio di sviluppare malnutrizione. In particolare, sono stati candidati alla supplementazione di immuno-drink quei pazienti con BMI inferiore a 24,9 (sottopeso e normopeso). I pazienti candidati sono stati addestrati con una corretta assunzione di supplementi nutrizionali orali. Ai pazienti non candidati il dietista ha effettuato un counseling alimentare al fine di fornire consigli mirati ad un piano alimentare più salutare. In particolare, tutti i pazienti sono stati spronati a bere almeno 1,5 litri di acqua al giorno (salvo diversa indicazione medica) per evitare la disidratazione nel pre-intervento.

### **3.3 Supplementi nutrizionali orali utilizzati: Impact Oral**

Impact Oral è un supplemento nutrizionale orale a fini medici speciali, arricchito in immunonutrienti (arginina, omega-3 e nucleotidi). Questo trattamento nutrizionale ha lo



scopo di migliorare e potenziare le difese immunitarie in generale, ma soprattutto in previsione di un intervento chirurgico. È addizionato di fibra solubile (PHGG), è privo di glutine e contiene lattosio in quantità irrilevanti.

I benefici osservati sono legati ad una riduzione del rischio di complicanze infettive postoperatorie e ad una riduzione significativa della degenza ospedaliera (circa 2,6 giorni).

Sono prodotti indicati per il trattamento immuno-nutrizionale pre e post-operatorio in chirurgia oncologica (tra cui quella polmonare).

Il dosaggio che è stato consigliato è stato di due Impact Oral al giorno per un totale di circa 680 kcal/die, 36 g di proteine, 8,6 g di Arginina, 2,8 g di omega 3 e 0,86 g di nucleotidi. È stato consigliato ai pazienti di assumere i supplementi nutrizionali orali lontano dai pasti principali e sorseggiati nell'arco di 10-15 minuti per facilitarne la digestione. Eventuali effetti indesiderati (nausea, vomito, dolori addominali, ecc.) dovevano essere annotati in apposita tabella e riportati al medico chirurgo al momento del ricovero.

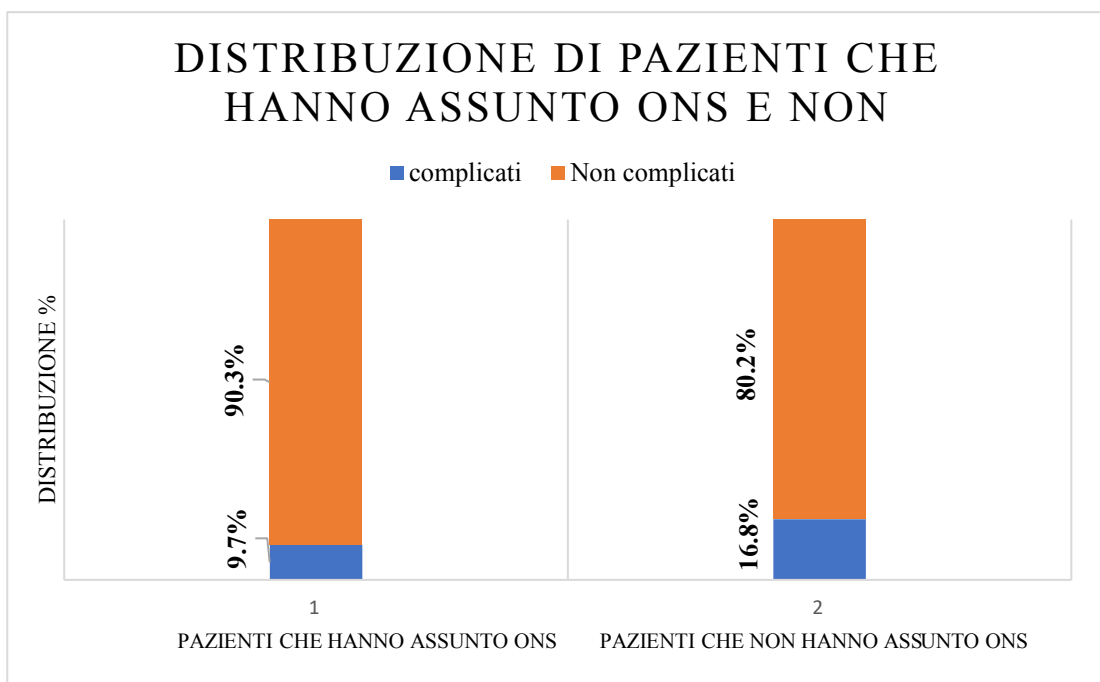
Nel caso di mancata assunzione di tutti i brik consegnati prima dell'intervento, è stato raccomandato di terminarli nei giorni successivi all'operazione.

## **4. RISULTATI**

#### 4.1 L'assunzione degli immuno-drink associata alla riduzione del tasso di complicanze

Per quanto riguarda l'assunzione di immuno-drink associata alla riduzione del tasso di complicanze sono state analizzate le complicanze maggiori della chirurgia toracica, ovvero quelle cardio-polmonari.

Su una totalità di 346 pazienti, 144 hanno assunto ONS mentre 202 non ne hanno fatto uso. Il 9,7% di coloro che hanno assunto immunonutrienti ha presentato complicanze cardio-polmonari, con una deviazione standard di 0,29, mentre per quanto concerne il gruppo di coloro che non ha assunto immunutrienti, il 16,8% ha avuto complicanze, con una deviazione standard di 0,37.



	ONS (144)	Non-ONS (202)	p-value
Complicanze cardio-polmonari	0.097 (0.29)	0.168 (0.37)	0.03

#### **4.2 Tasso di complicanze: differenze tra pazienti che assumono immuno-drink e quelli che non li assumono**

Sono state analizzate le differenze tra i pazienti che assumono immuno-drink e quelli che non li assumono per capire se il diverso tasso di complicanze sia legato a qualche caratteristica specifica. Sono state valutate le seguenti variabili:

Per la variabile “Età”, nella totalità di 346 pazienti la media è di 67,9 anni con una deviazione standard di 10,6. Tra i pazienti che utilizzano ONS la media è 68,9 con una deviazione standard di 11,1, mentre tra i pazienti che non utilizzano ONS la media è di 67,2 con una deviazione standard di 10,2.

Per la variabile “Sesso”, nella totalità di 346 pazienti la percentuale di maschi è il 55,8%. Tra i pazienti che utilizzano ONS i maschi costituiscono il 52%, mentre tra i pazienti che non utilizzano ONS costituiscono il 58%.

Per la variabile “BMI”, nella totalità di 346 pazienti la media è 26,2 con una deviazione standard di 4,3. Tra i pazienti che utilizzano ONS la media è 23,9, con una deviazione standard di 3,08, mentre tra i pazienti che non utilizzano ONS la media è di 27,7, con una deviazione standard di 4,4.

Per la variabile “FEV1”, nella totalità di 346 pazienti la media è di 93,6, con una deviazione standard di 21,5. Tra i pazienti che utilizzano ONS la media è di 95,5 con una deviazione standard di 19,9, mentre tra i pazienti che non utilizzano ONS la media è di 92,6, con una deviazione standard di 22,6.

Per la variabile “DLCO”, nella totalità di 346 pazienti la media è di 74,1, con una deviazione standard di 17,3. Tra i pazienti che utilizzano ONS la media è di 71,9, con una deviazione standard di 19,9, mentre tra i pazienti che non utilizzano ONS la media è di 75,6, con una deviazione standard di 17,4.

Per la variabile “ASA”, nella totalità dei 346 pazienti la media è di 1,6, con una deviazione standard di 0,59. Tra i pazienti che utilizzano ONS la media è di 1,6, con una deviazione standard di 0,6, mentre tra i pazienti che non utilizzano ONS la media è di 1,7, con una deviazione standard di 0,6.

Per la variabile “Emoglobina preoperatoria”, nella totalità di 346 pazienti la media è di 13,7, con una deviazione standard di 1,4. Tra i pazienti che utilizzano ONS la media è di 15,0 con una deviazione standard di 13,2, mentre tra i pazienti che non utilizzano ONS la media è di 14,1, con una deviazione standard di 13,6.

Per la variabile “Albumina preoperatoria”, nella totalità di 346 pazienti la media è di 4,08, con una deviazione standard di 0,38. Tra i pazienti che utilizzano ONS la media è di 4,08 con una deviazione standard di 4, mentre tra i pazienti che non utilizzano ONS la media è di 4,08, con una deviazione standard di 4.

Per la variabile “Ipertensione”, nella totalità di 346 pazienti, il 59,8% ne è affetto (207 candidati). Tra i pazienti che utilizzano ONS il 59% è affetto da ipertensione, mentre tra i pazienti che non utilizzano ONS il 69,4 ne è affetto.

Per la variabile “IMA”, nella totalità di 346 pazienti, l’11,3% ne è affetto (39 candidati). Tra i pazienti che utilizzano ONS il 9,7% è affetto da IMA, mentre tra i pazienti che non utilizzano ONS il 12,3% ne è affetto.

Per la variabile “Aritmia”, nella totalità di 346 pazienti, il 15,03% ne è affetto (52 candidati). Tra i pazienti che utilizzano ONS il 13,9% è affetto da aritmie, mentre tra i pazienti che non utilizzano ONS il 15,8 ne è affetto.

Per la variabile “Patologie cerebrovascolari”, nella totalità di 346 pazienti, il 7,5% ne è affetto (26 candidati). Tra i pazienti che assumono ONS il 9% è affetto da patologie cerebrovascolari, mentre tra i pazienti che non assumono ONS il 6,4% ne è affetto.

Per la variabile “Diabete”, nella totalità di 346 pazienti il 14,7% ne è affetto (51 candidati). Tra i pazienti che assumono ONS il 15,9% è affetto da diabete, mentre tra i pazienti che non assumono ONS il 13,9 ne è affetto.

Per la variabile “Patologia renale”, nella totalità di 346 pazienti, il 13,6% ne è affetto (47 candidati). Tra i pazienti che assumo ONS il’11,8% è affetto da patologia renale, mentre tra i pazienti che non assumono ONS il 14,8% ne è affetto.

Per la variabile “patologia epatica”, nella totalità di 346 pazienti l’8,4% ne è affetto (28 candidati). Tra i pazienti che assumono ONS il 9% è affetto da patologia pancreatica, mentre tra i pazienti che non assumono ONS il 7,96% ne è affetto.

	PAZIENTI (346)	ONS (144)	Non-ONS (202)	p-value
Età (anni)	67.9 (10.6)	68.9 (11.1)	67.2 (10.2)	0.16
Sesso (M)	55.8 (193)	52%	58%	0.24
BMI	26.2 (4.3)	23.9 (3.08)	27.7 (4.4)	<0.001 *
FEV1	93.8 (21.5)	95.5 (19.9)	92.6 (22.6)	0.21
DLCO	74.1 (17.3)	71.9 (16.9)	75.6 (17.4)	0.04 *
ASA	1.6 (0.59)	1.6 (0.6)	1.7 (0.6)	0.35
Hb preoper	13.7 (1.4)	15.0 (13.2)	14.1 (13.6)	0.18
Alb preoper	4.08 (0.38)	4.08 (4)	4.08 (4)	0.92
Ipertensione (1)	59.8 (207)	59% (85)	60.4 (122)	0.07
IMA (1)	11.3 (39)	9.7% (14)	12.3 (25)	0.59
Aritmia (1)	15.03 (52)	13.9% (20)	15.8 (32)	0.25
Pato cerebrovascolari (1)	7.5 (26)	9.0% (13)	6.4 (13)	0.81
Diabete (1)	14.7 (51)	15.9% (23)	13.9 (28)	0.3
Pato renale (1)	13.6 (47)	11.8% (17)	14.8 (30)	0.66
Pato epatica (1)	8.4 (29)	9.0% (13)	7.96 (16)	0.12

### 4.3 Tipologie di resezioni polmonari eseguite tra coloro che assumevano ONS e non

Le tipologie di operazioni chirurgiche eseguite sono state quattro: lobectomie, segmentectomie, bilobectomie e wedge resections.

Le lobectomie sono state eseguite nel 36,8% dei pazienti che assumono ONS e nel 48% dei pazienti che non assumono ONS.

Le segmentectomie sono state eseguite nel 9,7% dei pazienti che assumono ONS e nel 7,9% dei pazienti che non assumono ONS.

Le bilobectomie sono state eseguite nell'1,4% dei pazienti che assumono ONS e nello 0,9% dei pazienti che non assumono ONS.

Le wedge resections sono state eseguite nel 52% dei pazienti che assumono ONS e nel 43,1% dei pazienti che non assumono ONS.

	ONS (144)	Non-ONS (202)
Lobectomie	36.8% (53)	48.0% (97)
Segmentectomie	9.7% (14)	7.9% (16)
Bilobectomie	1.4% (2)	0.9% (2)
Wedge resections	52% (75)	43.1% (87)

p: 0.22



#### **4.4 Individuazione dei perditori di complicanze**

Per l'individuazione dei perditori di complicanze è stata effettuata un'analisi univariata, in particolare 48 pazienti si sono complicati mentre 298 non hanno presentato problematiche per le variabili considerate.

Riguardo la variabile "Età" la media dei pazienti complicati è pari a 69,9 anni, con una deviazione standard di 9,7, la media dei pazienti non complicati è pari a 67,6 anni, con una deviazione standard di 10,7.

Riguardo la variabile "Sesso" il 66,7% dei pazienti complicati è costituito da maschi mentre tra quelli non complicati i maschi rappresentano il 54,3%.

Riguardo la variabile "BMI" la media tra i pazienti complicati è di 27,1 con una deviazione standard di 4,4, mentre la media tra i pazienti non complicati è di 26,0 con una deviazione standard di 0,10.

Riguardo la variabile "FEV1" la media tra i pazienti complicati è 89,2 con una deviazione standard di 25,2 mentre la media tra i pazienti non complicati è 94,5 con una deviazione standard di 80,8.

Riguardo la variabile "DLCO" la media tra i pazienti complicati è 71,1 con una deviazione standard di 17,1, mentre la media tra i pazienti non complicati è 74,6 con una deviazione standard 17,3.

Riguardo la variabile "ASA" la media tra i pazienti complicati è 1,6 con una deviazione standard di 0,55, mentre la media tra i pazienti non complicati è 1,6 con una deviazione standard di 0,59.

Riguardo la variabile "Emoglobina preoperatoria" la media tra i pazienti complicati è 14,1 con una deviazione standard di 1,25, mentre la media tra i pazienti non complicati è di 13,7 con una deviazione standard di 1,42.

Riguardo la variabile "Albumina preoperatoria" la media tra i pazienti complicati è di 4,1 con una deviazione standard di 0,31, mentre la media tra i pazienti non complicati è 4,1% con una deviazione standard di 0,36.

Per quanto riguarda la variabile “Ipertensione” i pazienti affetti complicati sono il 62,5%, mentre i pazienti affetti non complicati sono il 59,4%

Riguardo la variabile “IMA” i pazienti affetti complicati sono il 10,4%, mentre i pazienti affetti non complicati sono il 11,4%.

Riguardo la variabile “Aritmie” i pazienti affetti complicati sono il 27,1%, mentre i pazienti affetti non complicati sono il 13,1%.

Riguardo la variabile “Patologie cerebrali” i pazienti affetti complicati sono il 10,4%, mentre i pazienti affetti non complicati sono il 7,1%.

Riguardo la variabile “Diabete” i pazienti affetti complicati sono il 22,9%, mentre i pazienti affetti non complicati sono il 13,4%.

Riguardo la variabile “Patologia renale” i pazienti affetti complicati sono il 10,4%, mentre i pazienti affetti non complicati sono il 14,1%.

Riguardo la variabile “Patologia epatica” i pazienti affetti complicati sono l’8,3% mentre i pazienti affetti non complicati sono l’8,4%.

Riguardo la variabile “Immunodrink” il 29,2% dei pazienti che ne assume si complica, mentre il 43,6% di chi li utilizza non si complica.

	Complicato (48)	Non complicato (298)	p-value
Età (anni)	69.9 (9.7)	67.6 (10.7)	0.15
Sesso (M)	66.7 (32)	54.3 (162)	0.10
BMI	27.1 (4.4)	26.0 (4.3)	0.10
FEV1	89.2 (25.2)	94.5 (80.8)	0.11
DLCO	71.1 (17.1)	74.6 (17.3)	0.19
ASA	1.6 (0.55)	1.6 (0.59)	0.72
Hb preoper	14.1 (1.25)	13.7 (1.42)	0.18
Alb preoper	4.1 (0.31)	4.1 (0.36)	0.59
Ipertensione (1)	62.5 (30)	59.4 (177)	0.68
IMA (1)	10.4 (5)	11.4 (34)	0.8
Aritmia (1)	27.1 (13)	13.1 (39)	0.01
Pato cerebrovascolari (1)	10.4 (5)	7.1 (21)	0.41
Diabete (1)	22.9 (11)	13.4 (40)	0.08
Pato renale (1)	10.4 (5)	14.1 (42)	0.49
Pato epatica (1)	8.3 (4)	8.4 (25)	0.98
Immuno-drink (1)	29.2 (19)	43.6 (125)	0.05

L'analisi statistica che è stata utilizzata è l'analisi univariata con T test di student per le variabili numeriche, mentre per le variabili categoriche è stato utilizzato il test del chi quadrato. I risultati per le variabili numeriche sono espressi come media e (deviazione standard), i risultati per le variabili categoriche sono espressi come percentuale e (valore assoluto).

## **5. DISCUSSIONE**

Dall'analisi statistica dei dati è possibile osservare che l'assunzione di immuno-drink si associa ad una riduzione delle complicanze post-operatorie. In particolare, tra le complicanze più significative sono state analizzate quelle cardio-polmonari tra cui si fa riferimento a insufficienza respiratoria, polmoniti, aritmie, ischemie e scompenso cardiaco. In termini statistici, tra la popolazione di pazienti che ha assunto Impact Oral (144) il 9,7% si sono riscontrate delle complicanze post-operatorie, mentre tra coloro ai quali non sono stati prescritti immuno-drink il 16,8% si sono presentate complicanze cardio-polmonari a seguito dell'operazione. Con un p-value pari a 0.03 è quindi possibile affermare che l'utilizzo di immunonutrienti è statisticamente significativo al fine di ridurre il tasso di complicanze post-operatorie in confronto a quei pazienti che non hanno assunto immuno-drink.

A questo punto però, risulta fondamentale domandarsi se in qualche modo i pazienti che hanno assunto immuno-drink si differenziano dal gruppo in cui non sono stati assunti per qualche caratteristica che può spiegare il diverso tasso di complicanze. Per approfondire questo punto sono state analizzate variabili differenti per quanto riguarda i dati generici sui pazienti, quindi, "età", "sesso" e "BMI", le quali sono risultate omogenee in entrambi i gruppi. Ad esempio, nel caso della variabile "età" la media della popolazione che assumeva ONS è di 68.9 anni (con una deviazione standard di 11.1) e quella della popolazione che non faceva uso di immuno-drink è di 67.2 (con una deviazione standard di 10.2) pertanto i gruppi possono essere considerati omogenei. Le medesime considerazioni sono state fatte sia per la variabile "sesso" che per il "BMI", nonostante la media di quest'ultimo fosse più alta nel gruppo di chi non ha utilizzato immunonutrienti; questo perché pazienti sovrappeso o obesi sono stati esclusi dalla somministrazione. Oltre a queste variabili citate ne sono state analizzate altre specifiche per la patologia polmonare, tra cui la "FEV1", ossia un parametro della spirometria che indica il volume di aria espirata nel corso del primo secondo di una respirazione forzata e sta ad indicare il grado di pervietà delle grandi vie aeree e la "DLCO", quindi lo studio della diffusione alveolo-capillare. Anche in questo caso entrambe le variabili analizzate per i due gruppi sono risultate omogenee. Altresì, la variabile "ASA", ovvero la scala di valutazione anestesiológica utilizzata per valutare l'idoneità per essere sottoposto ad intervento chirurgico, non è un parametro di differenziazione tra coloro che hanno assunto immuno-drink e non. Anche i valori di "emoglobina preoperatoria" e "albumina preoperatoria"

sono risultati omogenei all'interno dei due gruppi considerati. Infine, le due popolazioni selezionate non differivano neanche per la presenza o l'assenza di determinate condizioni cliniche, tra cui l'ipertensione, l'infarto miocardico acuto, le aritmie, le patologie cerebrovascolari, il diabete, le patologie renali ed epatiche. Ciò significa che il numero di pazienti che presentavano queste condizioni cliniche era simile in entrambi i gruppi.

Per ciò che concerne gli interventi svolti possono essere suddivisi in: lobectomie, segmentectomie, bilobectomie e wedge resection. Nel gruppo che ha assunto immuno-drink l'intervento più utilizzato (52%) è stato la wedge resection, ovvero una resezione atipica che asporta solamente il tessuto lesionato senza seguire i piani anatomici polmonari mentre nel gruppo in cui non si sono prescritti immuno-drink il più accreditato è stato la lobectomia (48%), quindi l'asportazione di un lobo polmonare. Rispettivamente anche le wide resection nel gruppo senza immuno-drink e le lobectomie nel gruppo con immunodrink sono state ampiamente utilizzate. Rispettivamente il 9.7% dei candidati che hanno assunto immuno-drink e il 7.9% di coloro che non li hanno assunti è stato operato mediante segmentectomia, quindi l'asportazione di un segmento polmonare. All'ultimo posto si ritrovano le bilobectomie, ovvero l'asportazione di due lobi congiunti nel polmone destro, le quali hanno interessato due pazienti per ciascun gruppo. È possibile affermare che anche tra gli interventi a cui sono stati sottoposti i pazienti non si sono riscontrate grandi differenze tra i due gruppi quindi, con un p-value di 0.22 non c'è una differenza statisticamente significativa tra i gruppi selezionati.

Al fine dell'individuazione dei predittori di complicanze per la totalità dei pazienti coinvolti nello studio (346, di cui 48 hanno mostrato complicanze a seguito dell'intervento e 298 non hanno riscontrato alcuna problematica) sono state analizzate le variabili studiate precedentemente. Nel dettaglio, le variabili "età", "sesso", BMI" non sembrano avere un valore significativo in quanto non si differenziano in maniera sostanziale tra coloro che si complicano a seguito dell'intervento e coloro che non presentano complicanze. Una particolarità è stata riscontrata invece nell'analisi del FEV1 in quanto valori bassi indicano solitamente un problema ostruttivo alle vie respiratorie ma, dall'analisi statistica è emerso un minor tasso di complicanze in coloro che presentavano valori bassi rispetto a chi presentava valori leggermente più alti; ad ogni modo la differenza tra i due gruppi non è risultata significativa. Anche la "DLCO", l'"ASA", l'"emoglobina postoperatoria" e l'"albumina postoperatoria" non hanno

riscontrato una differenza significativa tra coloro che si complicavano e coloro che non si complicavano. Altresì la presenza di “ipertensione”, “IMA”, “patologie cerebrovascolari”, “diabete”, “patologie renali” e “patologie epatiche” non è risultata fondamentale come perditore di complicanze in quanto non è stata riscontrata una differenza importante tra coloro che si complicano o non aventi queste problematiche. Una differenza statisticamente significativa tra i pazienti che si sono complicati e coloro che non si sono complicati a seguito dell'intervento chirurgico si è invece osservata analizzando la variabile “aritmie”, in particolare la percentuale di soggetti affetti da aritmie che si sono complicati è del 27.1%, contro il 13.1% di coloro che non hanno riscontrato problematiche. Infine, anche la variabile “immuno-drink” ha avuto un risultato importante ovvero solo il 29.2% (19) di tutti i partecipanti allo studio che hanno assunto immunodrink (144 pazienti) si è complicato contro il 43.6% (125 pazienti). Quindi, sia la presenza di aritmie che l'assunzione di immunonutrienti sono risultati elementi significativi per quanto riguarda la comparsa-riduzione di complicanze nello studio.

## **6. CONCLUSIONI**



Dallo studio condotto è emerso che il trattamento preoperatorio attraverso prodotti arricchiti di immunonutrienti in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia polmonare è risultato soddisfacente in maniera equiparabile tra gli uomini e le donne di differenti fasce d'età. Arrivare al giorno dell'operazione con un buon stato di salute è associato ad un migliore risultato chirurgico, accompagnato ad un minor rischio di complicanze post-operatorie. Seguire uno stile di vita sano, nonostante la patologia oncologia in atto, implica una sana alimentazione ed una corretta educazione nutrizionale, ecco perché la figura del dietista occupa un ruolo centrale anche in questo contesto. Preparare il paziente a nutrirsi correttamente e utilizzare supplementi orali sono due fattori strettamente correlati. In particolare, gli immuno-drink, in questo studio, sono assegnati solamente a coloro che presentavano un BMI normopeso o sottopeso escludendo pazienti con sovrappeso o obesità. Lo studio ha dimostrato che i pazienti che sono stati esclusi dalla somministrazione di immunonutrienti hanno riscontrato un aumento dei tassi di morbidità, sarebbe pertanto opportuno valutare l'efficacia della supplementazione anche in pazienti attualmente esclusi. Sono quindi auspicabili nuovi studi prospettici per testare la reale efficacia degli immunonutrienti.

Il protocollo ERAS e l'immunonutrizione rappresentano perciò una svolta nel recupero del paziente a seguito di pratiche chirurgiche, le quali costituiscono un fattore di rischio sia fisico che psicologico, non più solamente nel campo della chirurgia del tratto digestivo bensì anche in quella polmonare.

È stato appurato che coloro che fanno uso di immuno-drink nella settimana precedente all'intervento si complicano con un tasso molto più basso rispetto a quegli individui che non ne fanno uso, indipendentemente da altre comorbidità in corso. Pertanto, è possibile affermare che l'immunonutrizione rappresenta una svolta nella prevenzione delle complicanze post-operatorie anche per i pazienti sottoposti a interventi di resezione polmonare.

## **7. BIBLIOGRAFIA**

1. AOIM: I numeri del cancro in Italia 2019.
2. World Cancer Research Fund International, Diet, activity and Cancer 2022.
3. Ministero della Salute, Documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia di cancro, 2013.
4. Ministero della Salute, Linee di indirizzo percorsi nutrizionali nei pazienti oncologici, 2017.
5. Benoist, Un Broquet, Journal of Visceral Surgery, Nutritional assesment and screening of malnutrition, 2015.
6. Paolo Bossi, Paolo Delrio, Annalisa Mascheroni, Michela Zanetti, The spectrum of malnutrition\cachexia\sarcopenia in Oncology according to different cancer types and settings: a narrative review, 2021.
7. Manuale ANDID, International Dietetics and Nutrition Terminology, 2022.
8. Ministero della Salute, Linee di indirizzo percorsi nutrizionali nei pazienti oncologici, 2017.
9. SJ Duthie, British Medical Bulletin, Folic acid deficiency and cancer: mechanism of DNA instability, 1999.
10. Abu Diallo, Melanie Deschasaux, Paule Latino Martel, Serge Herberg, Pils Galan, Fassier Filippino, Benjamin Alles, Françoise Geraud, Fabrice H Pierre, Matilde Touvier, Wiley Online Library, Red and processed meat intake and cancer risk: results from the prospective Nutrinet-santé cohort study, 2017.
11. Miral Dizdaroglu, Pawel Jaruga, Food Science and Technology journals, Mechanism of free radical-induced damage to DNA, 2012.
12. Bianca Bojkova, Pawel J Winklewski, Magdalena Wszedybyl Winklewska, International Journal of molecular sciences, Dietary Fat and Cancer- Which is good, which is bad and the body of evidence, 2020.
13. Maria Chaira Mentella, Franca Scaldaferri, Caterina Ricci, Antonio Gasbarrini, Giacinto Abele Donato Miggiano, Nutrients, Cancer and Mediterranean diet: a review, 2019.
14. Katherina V Gantenbein, Christina Kanaka Gantenbein, Nutrients, Mediterranean Diet as an Antioxidant: The Impact on Metabolic Health and Overall Wellbeing, 2021.
15. Zakira Naureen, Gabriele Bonetti, Maria Chiara Medori, Barbara Aquilanti, Valeria Velluti, Giuseppina Mtera, Amerigo Iaconelli, Matteo Bertelli, Magi Euregio, Foods of the Mediterranean Diet: garlic and Mediterranean legumes, 2022.

16. Ricvan Dana Nindrea, Teguh Aryandono, Luftan Lazuardi, Iwan Dwiprahasto, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Protective Effect of Omega-3 Fatty Acids in Fish Consumption Against Breast Cancer in Asian Patients: a met aanalysis, 2019.
17. Monika Gorzynik, Paulina Przychodzen, Francesco Cappello, Alicia Kuban, Antonella Marino, Narciz Knap, Michael Wozniak, Magdalena Gorska Ponikowska, Internetenal Journal of Molecular Sciences, Potential Health Benefits Of Olive Oil and Plant Polyphenols, 2018.
18. Claudia Musial, Alicia Kuban, Magdalena Gorska Ponikowska, International Journal of Molecular Sciences, Beneficial Properties of Green Tea Catechins, 2020.
19. Yohei Shirakami, Masahito Shimizu, Molecules, Possible Mechanisms of Green Tea and Its Constituents against Cancer, 2018.
20. M Jang, L Cai, K V Slowing, J M Pezzuto, Science, Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes, 1997.
21. Shane He, Cuirong, Yuanjiang Pan, International Journal of Molecular Science, Red Wine Polyphenols for Cancer Prevention, 2008.
22. Comitato consultivo per le linee guida sull'attività fisica, 2018. Rapporto del comitato scientifico consultivo per le linee guida sull'attività fisica.
23. Ministero della Salute, Linee di indirizzo sull'attività fisica, Revisione delle raccomandazioni per le differenti fasce d'età e situazioni fisiologiche e nuove raccomandazioni per specifiche patologie, 2018.
24. Christine M Friedenreich, Charlotte Ryder Burbidge, Jessica McNeil, Molecular Obcology, Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms, 2021.
25. Alice Avancini, Giulia Sartori, Anastasios Gkoutakos, Miriam Casali, Ilaria Trestini, Daniela Tregnago, Emilio Bira, Lee W Jones, Michela Miella, Massimo Lanza, Sara Pilotto, Oncologist, Physical activity and exercise in lung cancer care: will promises be fulfilled?, 2020.
26. Direttivo AIRTUM e AIRTUM working group, I Numeri del Cancro in Italia 2022, Dati generali, Che cos'è il Cancro.
27. Direttivo AIRTUM e AIRTUM working group, I Numeri del Cancro in Italia 2022, Dati generali, Che cos'è il Cancro.
28. AIRC, Tumore del polmone, Cos'è.
29. AOIM I numeri del cancro in Italia 2022, Le nuove diagnosi di tumori in Italia nel 2022, Stime dell'agenzia internazionale per la ricerca del cancro.

30. AIOM I numeri del cancro in Italia 2020, Incidenza, Le nuove diagnosi di tumore maligno in Italia 2020.
31. AIOM I numeri del cancro in Italia 2020, Incidenza, Invecchiamento e tumori.
32. AIOM I numeri del cancro in Italia 2020, Fattori di rischio comportamentali: i dati nazionali, Fumo prevalenza e trend temporali.
33. AIRC, Tumore del polmone, I fattori di rischio, Fattori ambientali.
34. Istituto Superiore di Sanità, L'importanza della salute (2017).
35. AIOM I numeri del cancro in Italia 2020, Fattori di rischio comportamentali: frutta e verdura.
36. Refai Enhanced recovery after thoracic surgery: patient information and care
37. Ljungqvist The history of enhanced recovery after surgery and ERAS society, 2017
38. ERAS society [www.erassociety.org](http://www.erassociety.org)
39. Implementing a Thoracic Enhanced Recovery Program: lessons learned in the first year, Martin 2018
40. Kiecolt-Glaser Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology.
41. Rogers The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer.
42. Enhanced Recovery After Surgery: a patient centered process M. Turchini
43. D'Andrilli Enhanced recovery after surgery (ERAS) and fast-track in video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy.
44. Scarci Enhanced recovery pathway for thoracic surgery in the UK.
45. Batchelor Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: raccomandations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS).
46. Bagan Nutritional status and postoperative outcome after pneumonectomy for lung cancer.

47. Sami Antoun Nutritional risk factors in planned oncologic surgery: what clinical and biological parameters should be routinely used?
48. Weimann ESPEN Guideline: clinical nutrition in surgery
49. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology Ian Smith, Peter Kranke, Isabelle Murat, Andrew Smith, Geraldine O’Sullivan, Eldar Søreide, Claudia Spies and Bas in’t Veld 2011
50. Clinical and Transmission Characteristics of Covid-19 - A Retrospective Study of 25 Cases from a Single Thoracic Surgery Department.” Li YK, Peng S, Li LQ, Wang Q, Ping W, Zhang N, Fu XN Curr Med Sci. 2020 Mar 30.
51. Successful use of a single chest drain postlobectomy instead of two classical drains: a randomized study Abel Go’mez-Caro, Maria J. Roca, Juan Torres, Pedro Cascales, Emilio Terol, Juan Castan˜er, Antonio Pin˜ero, Pascual Parrilla.
52. Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Operations for Lung Cancer: A Systematic Review Thomas D. Christensen
53. Frank Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events.
54. Clinical guidelines on perioperative management strategies for enhanced recovery after lung surgery Shugeng Gao.
55. The impact of chest tube removal on pain and pulmonary function after pulmonary resection, Majed Refai
56. Journal of Thoracic Disease, 2011, History and current status of mini-invasive thoracic surgery.
57. AIOM Linee guida Neoplasia del Polmone, Aspetti correlati alla prevenzione, Prevenzione primaria 2022.
58. Squadra nazionale di ricerca sulla prova di screening polmonare, Denise Abrle, Amanda Adams, Christine Berg, William Black, Johnathan Clapp, Richard Fagerstorm, Iiana Gareen, Costantino Gatsonis, Pamela Marcus, Joreean Malati, Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening, 2011.

59. AIOM Linee guida Neoplasia del Polmone, 2021, Aspetti correlati alla prevenzione, Prevenzione secondaria.
60. Perez C, Amarelle C, Novo N, Rodriguez G, Gil B, Caraballeira R, Guilterrez F, Armesto R, Blanco A, Lopez M, Leira V, Marta S, Olmos M, Nutricion Hospitalaria, Immunonutrition evidencia y experiencias, Conceptos, 2023.
61. C. Mariette, Journal of Visceral Surgery, Immunonutrition, 2015.
62. Jessika D P Soares, Scott Howell, Filipe J Teixeira, Gustavo D Pimentel, Current Pharmaceutical Design, Dietary Amino acids and Immunonutrition supplementation in cancer – induced skeletal muscle mass depletion: a mini review, 2020.
63. Cacciaranza R, Pedrazzoli P, Cereda E, Gavazzi C, Pinto C, Paccagnella A, Il supporto nutrizionale nei pazienti oncologici: un position paper della Società Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e della Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo (SINPE), 2016.
64. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M, Clinical Nutrition, Impatto prognostico della malnutrizione correlata alla malattia, 2008.
65. Shojj F, Kozuma Y, Toyokawa G, Yamazaki K, Takeo S, Japanese Medical Association, Impact of preoperative immunonutritional support in patients undergoing elective thoracic surgery, 2021.
66. De Aguiar Pastore S, E De Souza, Waitzberg DL, Clinical Nutrition, Integratori di omega-3 per pazienti in chemioterapia o radioterapia: una revisione sistematica, 2015.
67. Caccialanza R, Cereda E, Agustoni F, Klersy C, Casirati A, Montagna E, Carnio S, Novello S, Milella M, Pilotto S, Trestini I, Buffoni L, Ferrari A, Pedrazzoli P, BMC Cancer, Multicentre, randomised, open label, parallel group, clinical phase II study to evaluate immunonutrition in improving efficacy of immunotherapy in patients with metastatic non small cell lung cancer, undergoing systematic nutritional counseling, 2022.
68. H. Kyu, Bachman V, Mumford J, Estep K, Afshin A, Veerman L, Iannarone M, Moyer L, Theo C, Forouzanfar M, BMJ Clinical Research, Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes disease, ischemic heart disease and ischemic stroke events: systematic review and dose response meta-analysis for the Global Burden of disease study 2013, 2016.

## **8. ALLEGATI**



Nome Cognome ..... Data di nascita .....

Data Pre-ricovero..... Data prevista intervento .....

Recapito telefonico .....

Motivo dell'intervento .....

**VALUTAZIONE DEL RISCHIO DELLO STATO NUTRIZIONALE**

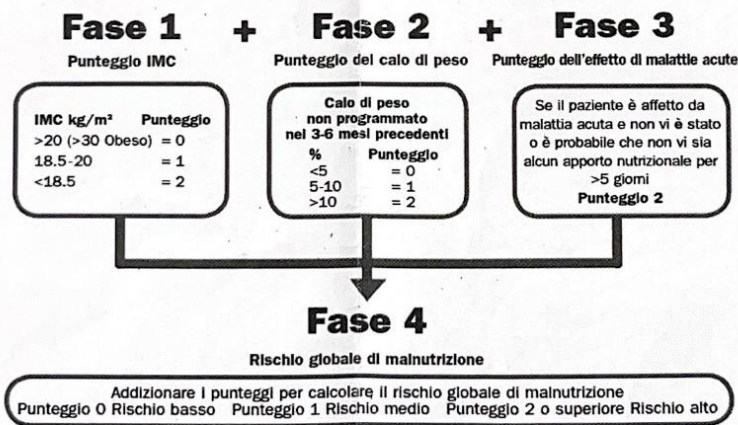
Prima dell'intervento è necessario effettuare una valutazione preoperatoria del rischio nutrizionale, preferibilmente utilizzando il questionario MUST (Malnutrition Universal Screening Tool).

- 1) PESO ATTUALE Kg .....
- 2) ALTEZZA m .....
- 3) BMI:  $\frac{\text{PESO (kg)}}{\text{ALTEZZA (m)} \times \text{ALTEZZA (m)}}$  Kg/m<sup>2</sup> .....
- 4) Nell'arco degli ultimi 3-6 mesi ha perso peso?  SI  NO  
 Se la risposta è SI proseguire con la domanda n. 5
- 5) PESO NEI 3-6 MESI PRECEDENTI .....
- 6) CALO PONDERALE % .....

- Sottopeso (bmi < 18.5)
- Normopeso (bmi da 18.5 a 24.9)
- Sovrappeso (bmi da 25 a 29.9)
- Obesità lieve (bmi da 30 a 34,99)
- Obesità moderata (bmi da 35 a 39,99)
- Obesità grave (bmi > 40)

<b>T0</b>	<b>T1</b>
Albumina mg/dl .....	Albumina mg/dl .....
PCR mg/dl .....	PCR mg/dl .....
Conta linfocitaria 10 <sup>3</sup> /mmc .....	Conta linfocitaria 10 <sup>3</sup> /mmc .....

**MUST**



Prescrizione SNO     SI     NO

Firma .....

(Questionario somministrato ai pazienti durante la visita dietisitca).

## **7. RINGRAZIAMENTI**

Giunta al termine di questo percorso desidero ringraziare di cuore la mia relatrice, la Dott.ssa Marina Taus per avermi dato la possibilità di prendere parte a questo studio e per avermi seguito durante tutta la creazione del lavoro.

Ci tengo a ringraziare altresì la Dott.ssa Claudia Cola, con la quale mi è stato possibile visitare i pazienti coinvolti nello studio e capire da vicino il ruolo del dietista nel progetto svolto e tutta la SOD di Dietetica e Nutrizione Clinica dell'AOU delle Marche.

Un ulteriore e grandissimo ringraziamento è dedicato al reparto di Chirurgia Toracica dell'AOU delle Marche, diretto dal Dott. Refai Majed, in particolare al Dott. Michele Salati e alla Dott.ssa Michela Tiberi, i quali hanno reso possibile lo studio scientifico grazie all'elaborazione di una moltitudine di dati.

Ad ogni modo, a volte si è così occupati dal “vivere” che si finisce con il dimenticare di essere veramente fortunati ad avere tutto, soprattutto persone vere. Queste parole rappresentano quindi solo un piccolo tentativo di ringraziare tutti coloro che fanno parte della mia vita.

Vorrei ringraziare i miei genitori e mio fratello per avermi supportato e motivato durante questi tre anni e i miei nonni per non aver mai smesso di credere in me. Un infinito ringraziamento è dedicato a mia madre, la quale ha sopportato più di chiunque altro tutti i momenti di difficoltà senza mai arrendersi.

Un grazie speciale è indirizzato anche alle mie amiche di sempre, che mi sono rimaste vicine e a tutti i miei compagni ed amici di università con i quali ho condiviso questa bellissima avventura.