



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Dietistica

Il ruolo dello stato nutrizionale e della composizione corporea sulla risposta clinica all'immunoterapia nei pazienti con tumori avanzati

The role of nutritional status and body composition in the clinical response to immunotherapy in patients with advanced cancers

Relatore Chiar.ma:

Dott.ssa Marina Taus

Tesi di Laurea di:

Sabrina Camilletti

A.A. 2024/2025

Abstract

Negli ultimi anni, l'immunoterapia ha rivoluzionato il trattamento di numerosi tumori solidi avanzati, offrendo nuove prospettive di sopravvivenza per pazienti che in passato avevano risposte limitate alle terapie tradizionali. In particolare, gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI), quali gli anticorpi monoclonali diretti contro PD-1 e PD-L1, hanno dimostrato di poter modulare la risposta immunitaria antitumorale in modo specifico e duraturo. Tuttavia, nonostante i risultati promettenti osservati in alcuni pazienti, una quota significativa di soggetti non mostra benefici clinici a causa di meccanismi di resistenza intrinseca o acquisita.

Questo scenario evidenzia la necessità di identificare fattori prognostici e predittivi di risposta, al fine di ottimizzare la selezione dei pazienti e personalizzare il trattamento. In questo contesto, lo stato nutrizionale, la composizione corporea e lo stile di vita emergono come elementi di grande interesse. Studi recenti suggeriscono, infatti, che pazienti con BMI elevato, sovrappeso o alterazioni metaboliche possano presentare una maggiore risposta agli ICI, aprendo la strada a un approccio più olistico, che considera il paziente non solo come portatore di una malattia, ma come un sistema complesso in cui metabolismo, dieta e immunità interagiscono.

La presente tesi si propone di esplorare il ruolo dello stato nutrizionale e della composizione corporea sulla risposta clinica all'immunoterapia nei pazienti con tumori avanzati. Attraverso l'analisi di dati clinici, antropometrici e biochimici, si intende comprendere come fattori metabolici e abitudini alimentari possano influenzare la risposta terapeutica.

Indice

1.Valutazione dello stato nutrizionale nei pazienti oncologici	4
1.1 La malnutrizione	4
1.2 Diagnosi di malnutrizione e criteri GLIM.	5
1.3 Test di screening	7
1.4 Sarcopenia e SARC-F	10
2. Gestione della malnutrizione dei pazienti oncologici	11
2.1 Sintomatologia correlata alla terapia oncologica	12
2.2 Metodi per incrementare gli introiti energetici dei pazienti	13
2.3 Quando ricorrere alla nutrizione artificiale	14
2.4 Tipologie di nutrizione artificiale	16
3. Terapie farmacologiche utilizzate in ambito oncologico	19
3.1 Tipologie di terapie oncologiche	19
3.2 Terapia immunologica	20
3.3 Terapia immunologica e stato nutrizionale	22
3.4 L'impatto metabolico del tumore ai polmoni	23

4. Analisi dei dati	24
4.1 Caratteristiche della popolazione analizzata	25
4.2 Parametri rilevati	25
4.3 Stato nutrizionale, composizione corporea ed efficacia dell'immunoterapia	30
Conclusioni	41
Bibliografia e sitografia	44
Ringraziamenti	49

1.Valutazione dello stato nutrizionale nei pazienti oncologici

Uno dei rischi principali dei pazienti oncologici è la malnutrizione, in particolare in questo tipo di pazienti si parla di malnutrizione per difetto.

1.1 La malnutrizione

La malnutrizione, secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è uno squilibrio tra l'apporto di energia e nutrienti e il reale fabbisogno dell'organismo, necessario per crescere, mantenersi in salute e svolgere le sue funzioni vitali [5].

Questo squilibrio può essere per difetto, quando si mangia troppo poco o in modo non adeguato, oppure per eccesso, quando si assumono più calorie o nutrienti del necessario, portando spesso a sovrappeso o obesità.

Sebbene possa colpire chiunque, la malnutrizione è particolarmente frequente negli anziani, in chi ha subito interventi all'apparato digerente e in chi presenta una patologia oncologica.

Possiamo classificare la malnutrizione in base alla presenza di infiammazione:

- Patologie legate a malnutrizione con infiammazione (patologie in acuto o malnutrizione legata ad infortuni, malattie croniche con infiammazione e in alcuni casi cachessia).
- Patologie legate alla malnutrizione senza infiammazione.
- Malnutrizione senza specifica patologia correlata (motivi socioeconomici sfavorevoli o psicologici, carente accesso al cibo) [3].

1.2 Diagnosi di malnutrizione e criteri GLIM

La diagnosi di malnutrizione, secondo i criteri internazionali proposti dalla GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) e sostenuti da ESPEN, si basa sull'identificazione di almeno un criterio fenotipico e almeno un criterio eziologico. Questo approccio combina l'osservazione clinica di cambiamenti corporei con la ricerca delle cause sottostanti che giustificano tali alterazioni.

Ciò consente una diagnosi precoce e standardizzata della malnutrizione.

I criteri fenotipici previsti da GLIM sono tre, e ne basta uno per soddisfare questa parte della diagnosi:

- Perdita di peso involontaria, clinicamente significativa (es. > 5% in 6 mesi o > 10% indipendentemente dal tempo);
- BMI ridotto (con soglie adattate all'età e al contesto geografico: BMI < 20 se < 70 anni, BMI < 22 se \geq 70 anni);
- Riduzione della massa muscolare, valutabile con esami strumentali (come DEXA o bioimpedenziometria), valutazione antropometrica o test funzionali (Hand Grip Test). [3]

Parallelamente, devono essere presenti uno o più criteri eziologici, scelti tra:

- Ridotto apporto o assimilazione di nutrienti, che può essere dovuto a scarso appetito, nausea, disfagia, diarrea, malassorbimento, restrizioni dietetiche prolungate o condizioni sociali sfavorevoli;
- Presenza di malattia/infiammazione, acuta o cronica, che induce una risposta infiammatoria sistemica e un conseguente catabolismo muscolare e perdita di massa corporea. Ad esempio: neoplasie, infezioni gravi, insufficienza cardiaca o respiratoria avanzata, BPCO, malattie infiammatorie intestinali, insufficienza renale cronica e altre condizioni infiammatorie croniche [3].

Sono stati ideati degli score per misurare i criteri eziologici i più usati sono MST e CIRS score.

Nella pratica clinica, questo significa che per porre una diagnosi di malnutrizione è necessario osservare almeno un cambiamento corporeo oggettivo e identificare una causa clinica coerente.

Una volta confermata la malnutrizione bisogna individuare il grado di gravità:

- Malnutrizione moderata (grado 1): quando i segni fenotipici sono presenti ma non severi (es: perdita di peso tra il 5-10%);
- Malnutrizione severa (grado 2): in presenza di manifestazioni più marcate (es: BMI molto basso e massa muscolare fortemente ridotta) [3].

La malnutrizione può essere presente anche in persone con peso corporeo apparentemente normale o persino in sovrappeso, soprattutto se convivono con malattie croniche, infiammazione persistente o un'alimentazione qualitativamente e quantitativamente inadeguata.

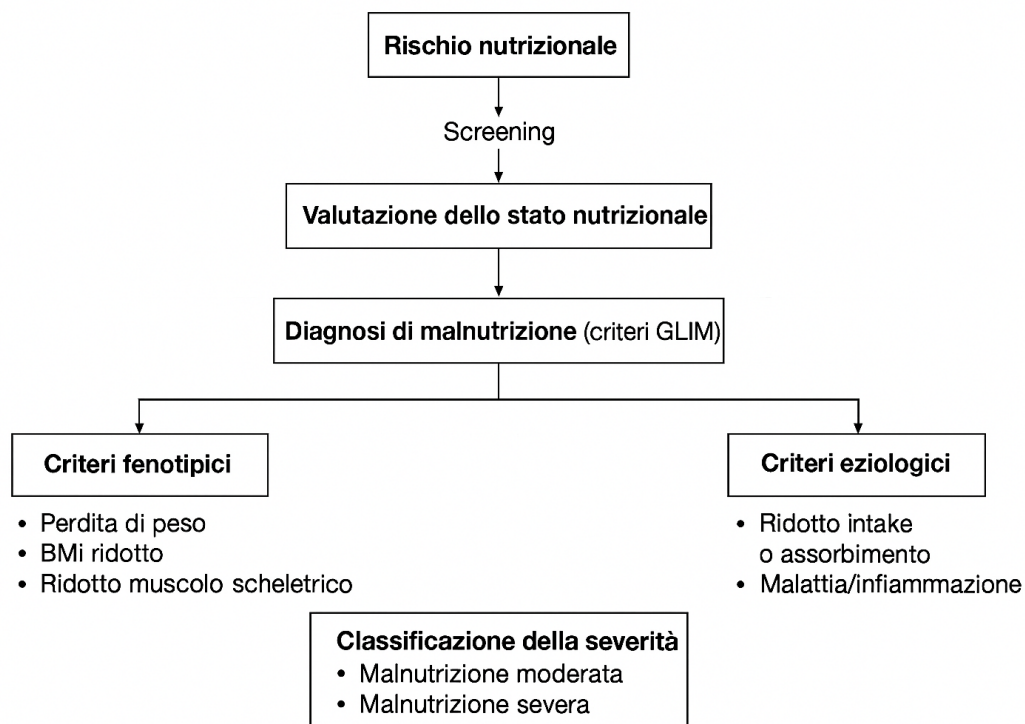


Figura 1 Schema concettuale del percorso diagnostico della malnutrizione secondo i criteri GLIM, che include screening del rischio nutrizionale, valutazione dello stato nutrizionale, identificazione dei criteri fenotipici ed eziologici e classificazione della severità. Elaborazione personale sulla base delle raccomandazioni del Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM). [8]

1.3 Test di screening

Il punto di partenza di un percorso nutrizionale mirato è la valutazione dello stato nutrizionale, che rappresenta la base per costruire un intervento realmente efficace. Attualmente non esiste un metodo unico e universalmente valido per i pazienti oncologici; per questo motivo, l'approccio più attendibile rimane quello che integra diversi parametri, in grado di restituire un quadro complessivo della condizione del paziente. Tale valutazione comprende rilevazioni antropometriche, l'analisi della massa proteica e della componente adiposa, oltre allo studio di indici infiammatori e marcatori immunitari. A

questi si aggiungono un esame clinico accurato, l'anamnesi e l'osservazione di segni fisici, senza trascurare le abitudini alimentari del soggetto.

Per supportare e rendere più agevole questo processo, negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi strumenti di screening nutrizionale, tra cui il Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), il Nutrition Risk Screening (NRS) e il Malnutrition Screening Tool (MST). [10]

Il MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) è uno dei più usati soprattutto in ambito oncologico. Ha l'obiettivo di individuare precocemente i soggetti con possibile rischio nutrizionale o già in stato di malnutrizione, considerando il legame tra stato nutrizionale compromesso, variazioni della composizione corporea e riduzione delle capacità funzionali. [14]

Nella cachessia oncologica la malnutrizione e la perdita di massa muscolare sono condizioni molto frequenti e possono influire negativamente sia sulla risposta ai trattamenti che sulla qualità e durata della vita del paziente. Per questo motivo è importante effettuare uno screening nutrizionale accurato già al momento della diagnosi e continuarlo lungo tutto il percorso terapeutico, così da avere un miglior controllo della malattia. Esistono diversi strumenti che si sono rivelati utili per questo scopo; tuttavia, nella pratica clinica la valutazione nutrizionale non è ancora applicata in maniera sistematica e sarebbe necessario arrivare a procedure più standardizzate. [11]

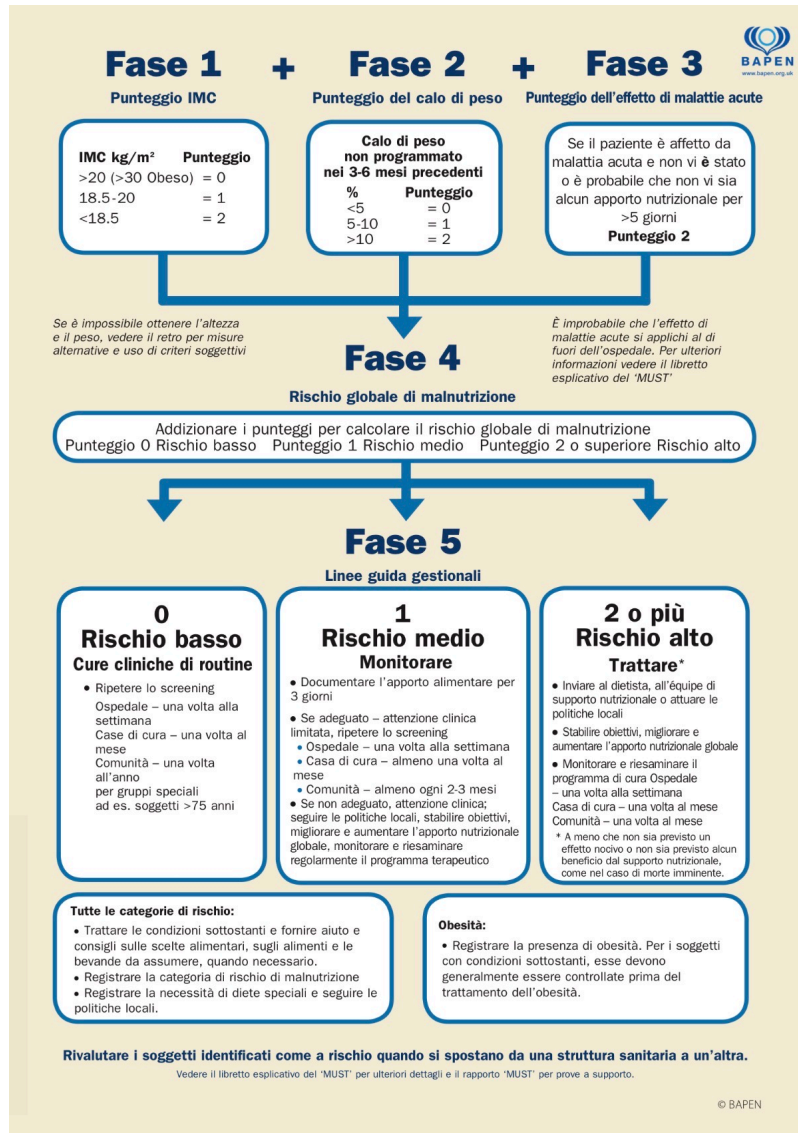


Figura 2. Step operativi del sistema MUST: valutazione BMI, perdita di peso, effetto della malattia acuta e criteri di gestione (osservazione, trattamento, rivalutazione) per l'identificazione del rischio nutrizionale. Fonte: BAPEN. "MUST – Full version" (p. 3), 2011.

1.4 Sarcopenia e SARC-F

La sarcopenia è una patologia muscolare caratterizzata dalla perdita di massa e forza dei muscoli scheletrici. Tradizionalmente associata all'invecchiamento avanzato, oggi è riconosciuta come un processo fisiologico legato all'invecchiamento stesso, che può iniziare già intorno ai 30 anni. [6]

Può manifestarsi anche come conseguenza di malattie sistemiche, in particolare quando sono coinvolti meccanismi infiammatori, come accade in patologie oncologiche o in caso di insufficienza d'organo. L'assenza di attività fisica, dovuta a uno stile di vita sedentario, disabilità o immobilità prolungata, rappresenta un fattore di rischio significativo. Inoltre, la sarcopenia può svilupparsi in seguito a un apporto insufficiente di energia o proteine, causato da anoressia, malassorbimento, difficoltà nell'accesso a cibi nutrienti o limitata capacità di alimentarsi.

Si distinguono due forme principali di sarcopenia: quella acuta, che si manifesta in concomitanza con malattie o lesioni improvvise, e quella cronica, generalmente correlata a condizioni progressive e di lungo periodo, che comporta un aumento del rischio di mortalità. Tale distinzione evidenzia l'importanza di monitorare regolarmente la sarcopenia nei soggetti a rischio, al fine di valutare la velocità di insorgenza o peggioramento e intervenire precocemente con trattamenti mirati a prevenire o rallentare la progressione della condizione.

Il quadro clinico della sarcopenia è spesso associato alla malnutrizione, indipendentemente dalla causa, che può derivare da un ridotto apporto alimentare (digiuno, difficoltà a nutrirsi), una scarsa biodisponibilità dei nutrienti (ad esempio vomito o diarrea) o un fabbisogno aumentato. Recentemente, la ridotta massa muscolare è stata inclusa tra i criteri di malnutrizione. [6]

Per quanto riguarda la valutazione della sarcopenia, il questionario SARC-F rappresenta uno strumento di screening semplice e pratico. Esso comprende cinque domande riguardanti forza muscolare, capacità di camminare, trasferimenti posturali, attività come salire le scale e cadute accidentali. Un punteggio pari o superiore a 4 indica una probabile presenza di sarcopenia.

Component	Question	Scoring
Strength	How much difficulty do you have in lifting and carrying 10 pounds (\approx 4,5 Kg, ndr)?	None = 0 Some = 1 A lot or unable = 2
Assistance in walking	How much difficulty do you have walking across a room?	None = 0 Some = 1 A lot, use aids, or unable = 2
Rise from a chair	How much difficulty do you have transferring from a chair or bed?	None = 0 Some = 1 A lot or unable without help = 2
Climb stairs	How much difficulty do you have climbing a flight of 10 stairs?	None = 0 Some = 1 A lot or unable = 2
Falls	How many times have you fallen in the past year?	None = 0 1 - 3 falls = 1 4 or more falls = 2

Figura 3. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2013. [9]

2. Gestione della malnutrizione dei pazienti oncologici.

In base alla tempestività della diagnosi e al grado di malnutrizione osservato ci sono differenti strategie per rallentare e in alcuni casi arrestare il catabolismo.

Il primo passo per affrontare la malnutrizione è migliorare l'alimentazione, cercando di integrare la dieta con alimenti più ricchi di nutrienti e calorie (fortificazione), senza necessariamente aumentare troppo le porzioni.

Bisogna prestare particolare attenzione all'introito calorico-proteico.

Per pazienti clinicamente stabili, non critici si raccomanda un apporto energetico pari a 25–30 kcal per kg di peso corporeo al giorno, adattabile in base all'età, al livello di attività fisica, allo stato infiammatorio e alla presenza di patologie intercorrenti. In condizioni di

aumentato catabolismo (es. infezioni, neoplasie, interventi chirurgici maggiori), l'apporto può essere aumentato progressivamente fino a 35 kcal/kg/die, previa valutazione individuale.

Per quanto riguarda il fabbisogno proteico, si raccomanda un apporto compreso tra 1.2 e 1.5 g di proteine per kg di peso corporeo al giorno, che può aumentare fino a 2.0 g/kg/die nei pazienti con elevato catabolismo, sarcopenia o durante la riabilitazione post-acuta. È fondamentale adattare l'introito proteico alle condizioni cliniche generali, al grado di compromissione funzionale e alla funzionalità renale.

2.1 Sintomatologia correlata alla terapia oncologica

Nel paziente oncologico, la riduzione dell'intake calorico è frequentemente legata alla presenza dei cosiddetti "nutrition impact symptoms", ovvero un insieme di manifestazioni che derivano sia dalla malattia sia dagli effetti delle terapie antitumorali.

Le linee guida ESPEN sottolineano che questi sintomi costituiscono un fattore centrale per il rischio di sviluppo della malnutrizione in oncologia, poiché interferiscono direttamente con la capacità e il desiderio del paziente di alimentarsi in modo adeguato.

Tra i sintomi più comuni rientrano l'anoressia e la perdita di appetito, spesso correlate allo stato infiammatorio sistemico, che riducono spontaneamente la quantità di cibo assunta. A ciò si associano nausea e vomito, tipici della chemioterapia e di alcune radioterapie, che non solo compromettono la tolleranza al pasto, ma possono indurre avversioni condizionate verso alcuni alimenti.

Le alterazioni della mucosa orale, come mucosite, stomatite e xerostomia, rendono dolorosa o difficoltosa la masticazione e la deglutizione, mentre le modificazioni del gusto e dell'olfatto riducono il piacere del cibo e portano a rifiuto selettivo o generale degli alimenti.

Altri sintomi gastrointestinali, quali diarrea o stipsi, contribuiscono ulteriormente alla riduzione dell'assunzione. La diarrea può associarsi a malassorbimento e fastidio

postprandiale, inducendo il paziente a limitare volontariamente l'ingestione, mentre la stipsi genera senso di pienezza e riduce lo stimolo alimentare.

Anche la disfagia e l'odinofagia, dovute a danni locali o a neuropatie correlate ai trattamenti, limitano la scelta delle consistenze tollerate e riducono progressivamente il volume alimentare.

La sazietà precoce, determinata talvolta dal rallentato svuotamento gastrico, porta il paziente a consumare quantità minime di cibo, insufficienti a coprire i fabbisogni nutrizionali.

Infine, fattori come il dolore cronico e l'affaticamento correlati al tumore riducono la motivazione a preparare e consumare i pasti, mentre le alterazioni psicologiche e le avversioni alimentari possono consolidare nel tempo comportamenti alimentari restrittivi.

La gestione precoce e integrata di questi sintomi rappresenta quindi un elemento essenziale dell'intervento nutrizionale, con l'obiettivo di preservare lo stato nutrizionale, sostenere la funzionalità muscolare e migliorare la qualità di vita del paziente oncologico.

[16]

2.2 Metodi per incrementare gli introiti energetici dei pazienti.

In alcuni casi si può ricorrere alla cosiddetta fortificazione degli alimenti, cioè l'aggiunta di vitamine, minerali o altri nutrienti a cibi di uso comune, per aumentarne il valore nutrizionale.

La prima linea d'intervento consiste nella strutturazione di una dieta su base mediterranea ricca di proteine ad alta qualità biologica, scegliendo alimenti naturalmente densi dal punto di vista energetico e proteico, senza incremento eccessivo del volume alimentare, condizione fondamentale nei pazienti con scarso appetito o sazietà precoce.

Inoltre, bisogna tenere conto che questo tipo di pazienti potrebbero avere altri sintomi di cui tenere conto ad esempio: disgeusia, nausea, disfagia, anosmia, astenia.

Vengono privilegiate fonti proteiche animali facilmente digeribili e ad alto valore biologico, come il pesce azzurro, le uova e le carni magre.

La componente lipidica è invece sostenuta dall'impiego di olio extravergine d'oliva, che fornisce energia in forma concentrata e apporta acidi grassi monoinsaturi con proprietà antinfiammatorie.

Nel caso in cui l'apporto alimentare con soli alimenti naturali non sia sufficiente a coprire i fabbisogni raccomandati si suggerisce la fortificazione della dieta attraverso l'aggiunta di fonti proteiche concentrate a piatti abituali, mantenendo sempre come base il modello alimentare mediterraneo.

Ci sono alimenti disponibili nella grande distribuzione, le loro preparazioni vengono arricchite con ingredienti proteici in polvere o in forma liquida, capaci di aumentare l'apporto proteico senza modificare sostanzialmente il gusto o la consistenza degli alimenti. La fortificazione può essere applicata sia a piatti principali sia a spuntini o bevande, con l'obiettivo di incrementare la densità proteica dell'intera giornata alimentare, pur mantenendo invariato l'impianto nutrizionale complessivo.

2.3 Quando ricorrere alla nutrizione artificiale.

Se l'introito orale attraverso la dieta convenzionale, anche fortificata, non consente di raggiungere almeno il 50% del fabbisogno energetico e proteico calcolato, ESPEN raccomanda l'introduzione di ONS (Oral Nutritional Supplements). [15]

Seppur questa indicazione sia data dall'ESPEN per l'ambito geriatrico è in equal modo adattabile al contesto oncologico in quanto le fragilità dei pazienti sono molto simili.

L'efficacia clinica degli ONS è ben documentata: la loro somministrazione quotidiana per almeno 30 giorni consente di migliorare lo stato nutrizionale, ridurre il tasso di complicanze e migliorare l'outcome clinico, in particolare nei soggetti anziani o fragili.

Per essere efficaci, gli ONS devono garantire un apporto minimo di ≥ 400 kcal e ≥ 30 g di proteine al giorno. L'introduzione degli ONS deve essere valutata caso per caso, monitorando l'aderenza, la tollerabilità e l'impatto nutrizionale effettivo.

Quando non è possibile nutrirsi in modo adeguato per bocca, entra in gioco la nutrizione artificiale (NA). Si tratta di una vera e propria terapia che consente di somministrare i nutrienti necessari per via enterale (attraverso una sonda nello stomaco o nell'intestino) oppure parenterale (attraverso una flebo, direttamente nel sangue).

Questa scelta dipende da vari fattori, come lo stato del tratto digerente, le condizioni cliniche del paziente e la durata prevista della terapia.

Ci sono due situazioni principali in cui si ricorre alla nutrizione artificiale:

Quando c'è già una malnutrizione evidente, con perdita di peso superiore al 10% e l'apporto alimentare previsto in ospedale è inferiore al 50% del fabbisogno per almeno 5 giorni. In questo caso, l'obiettivo è correggere la malnutrizione.

Quando il paziente non è ancora malnutrito, ma è a rischio. Per esempio:

- se non riesce a nutrirsi adeguatamente per almeno 10 giorni,
- se è in uno stato di ipercatabolismo, cioè consuma molte proteine e nutrienti a causa di una malattia grave,
- se ci sono problemi gravi di assorbimento intestinale.

In questi casi, lo scopo della NA è prevenire la malnutrizione e contenere il catabolismo, ovvero evitare che il corpo consumi le sue riserve muscolari e proteiche.

La nutrizione artificiale non è indicata se il digiuno previsto è inferiore a 5 giorni o, nei pazienti ben nutriti, se l'apporto sarà insufficiente per meno di 10 giorni.

In alcuni casi molto particolari si utilizza la farmaconutrizione, cioè la somministrazione mirata di nutrienti specifici (come glutamina, arginina, omega-3) in quantità superiori a quelle alimentari, con l'obiettivo di modulare alcune risposte biologiche.

In pratica, non si tratta solo di nutrire il corpo, ma anche di aiutarlo a reagire meglio allo stress, all'infiammazione o alla malattia.

Per quanto riguarda la scelta della specifica via di somministrazione bisogna considerare lo stato del tratto digestivo del paziente, le patologie e la durata della terapia con nutrizione artificiale. [12]

2.4 Tipologie di nutrizione artificiale

L'utilizzo della nutrizione artificiale in ambito oncologico comprende tutte le strategie cliniche finalizzate a garantire un apporto adeguato di nutrienti a pazienti che non possono nutrirsi autonomamente o che presentano fabbisogni aumentati.

L'obiettivo principale è preservare o migliorare lo stato nutrizionale, prevenire la perdita di massa muscolare e sostenere la risposta immunitaria, contribuendo a ottimizzare la tolleranza e l'efficacia delle terapie.

Quando l'apparato digerente è funzionale, la NE è la modalità da preferire. Esistono diverse formulazioni scelte in base all'esigenza. Le formule standard o polimeriche sono indicate se la digestione e l'assorbimento sono conservati. Le formule oligomeriche contengono nutrienti parzialmente predigeriti, utili in caso di malassorbimento intestinale. Formule ad alto contenuto proteico e arricchite con nutrienti immunomodulanti sono spesso utilizzate in oncologia per prevenire la perdita di massa muscolare e supportare la risposta immunitaria. [16]

Le vie di somministrazione possono essere temporanee, come la sonda nasogastrica, o a lungo termine, come la gastrostomia endoscopica, a seconda della durata prevista del supporto nutrizionale.

La NP viene riservata ai pazienti che non possono utilizzare il tratto digestivo o che non raggiungono il fabbisogno nutrizionale con la NE. La NP periferica è indicata per fabbisogni moderati e trattamenti di breve durata. La NP centrale o totale consente la somministrazione di nutrienti completi e concentrati ad alta osmolarità, necessaria nei pazienti con fabbisogno elevato o malnutrizione severa. [16]

La rivalutazione della scelta della nutrizione artificiale è essenziale in quanto i fabbisogni possono modificarsi nel tempo, o comunque potrebbe essere necessario cambiare la via di somministrazione.

Le soluzioni includono carboidrati, aminoacidi, lipidi, elettroliti, vitamine e oligoelementi, bilanciati in base alle esigenze individuali. In generale le sacche che si possono trovare il commercio sono a tre compartimenti (lipidi, glucidi e amminoacidi) o a due compartimenti (glucidi e amminoacidi).

La nutrizione artificiale richiede un monitoraggio attento per prevenire complicanze infettive o metaboliche, per questo oltre che alla costante rivalutazione della terapia per quanto riguarda l'intake, bisogna sempre attenzionare il fattore igienico di manutenzione degli accessi.

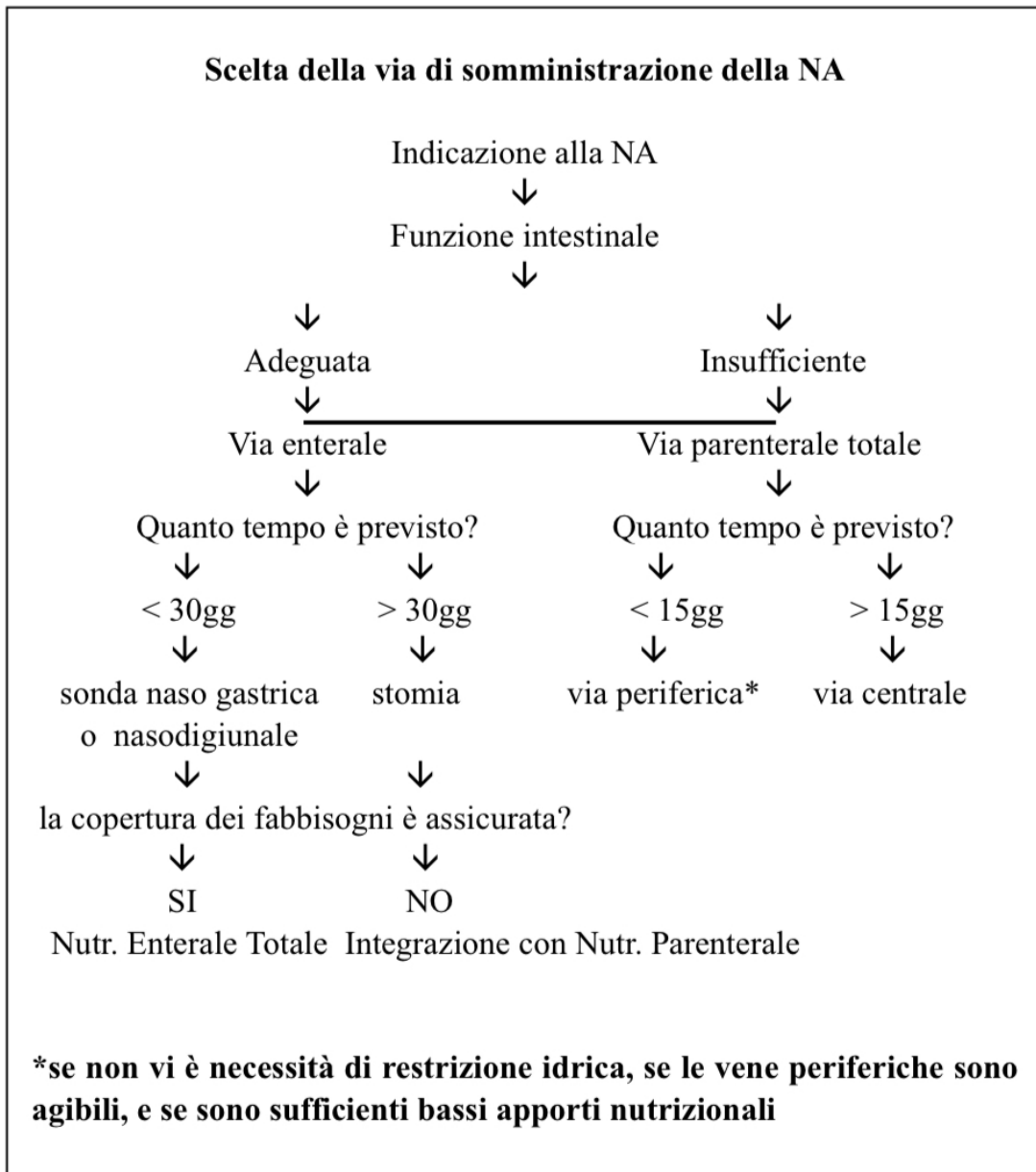


Figura 4. Algoritmo per la scelta della via di somministrazione della nutrizione artificiale, tratto dalle Linee guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera (Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale – SINPE-GASAPE, 2002).

3. Terapie farmacologiche utilizzate in ambito oncologico

Il trattamento del cancro si basa su un approccio multidisciplinare che integra diverse strategie terapeutiche, selezionate in base al tipo di tumore, allo stadio di malattia e alle caratteristiche cliniche del paziente. Tra le principali opzioni terapeutiche rientrano la chemioterapia, la radioterapia, la chirurgia oncologica e, più recentemente, l'immunoterapia. Questi interventi possono essere utilizzati singolarmente o in combinazione, con l'obiettivo di ridurre la massa tumorale, prevenire le recidive e migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita del paziente.

3.1 Tipologie di terapie oncologiche

La chemioterapia rappresenta uno dei pilastri del trattamento oncologico e si basa sull'utilizzo di farmaci citotossici in grado di interferire con la proliferazione delle cellule tumorali. Tali farmaci agiscono principalmente sui processi di replicazione del DNA e sulla divisione cellulare, colpendo in modo preferenziale le cellule a rapida crescita. Tuttavia, poiché anche alcuni tessuti sani presentano un'elevata attività proliferativa, la chemioterapia è spesso associata a effetti collaterali, come mielosoppressione, nausea, alopecia e mucositi. Nonostante ciò, essa rimane fondamentale nel trattamento di numerose neoplasie, sia in fase adiuvante, neoadiuvante o palliativa. [17]

La radioterapia utilizza radiazioni ionizzanti per distruggere le cellule tumorali attraverso il danneggiamento del DNA. Può essere impiegata con finalità curative, adiuvanti o palliative e viene spesso associata alla chirurgia o alla chemioterapia per potenziarne l'efficacia. I moderni sistemi di irradiazione consentono una maggiore precisione nel colpire il tessuto neoplastico, riducendo l'esposizione dei tessuti sani circostanti. Tuttavia, anche la radioterapia può determinare effetti indesiderati, quali eritemi cutanei, affaticamento e danni ai tessuti irradiati, variabili in base alla sede trattata. [18]

La chirurgia oncologica ha come obiettivo principale l'asportazione completa della massa tumorale e, quando possibile, dei tessuti circostanti potenzialmente infiltrati. Essa rappresenta spesso il trattamento di prima scelta nelle neoplasie localizzate. L'intervento

chirurgico può essere seguito da trattamenti adiuvanti, come chemioterapia o radioterapia, per ridurre il rischio di recidiva. I progressi nelle tecniche chirurgiche, inclusa la chirurgia mini-invasiva e robotica, hanno permesso di ridurre le complicanze post-operatorie e migliorare il recupero del paziente. [19]

L'immunoterapia costituisce una delle più importanti innovazioni in ambito oncologico e si basa sulla stimolazione del sistema immunitario affinché riconosca e distrugga le cellule tumorali. Tra le principali strategie immunoterapiche rientrano gli inibitori dei checkpoint immunitari, i vaccini antitumorali e le terapie cellulari. A differenza dei trattamenti tradizionali, l'immunoterapia agisce in modo più selettivo e può garantire risposte durature in alcuni tipi di tumore. Tuttavia, essa può essere associata a reazioni autoimmuni e richiede un'attenta selezione dei pazienti. [20]

3.2 Terapia immunologica

L'immunoterapia oncologica è una strategia terapeutica che mira a sfruttare e potenziare il sistema immunitario del paziente per riconoscere e distruggere le cellule tumorali. A differenza dei trattamenti tradizionali come chirurgia, chemioterapia o radioterapia, che agiscono direttamente sulle cellule tumorali, l'immunoterapia utilizza le difese immunitarie dell'organismo come strumento di trattamento per contrastare la crescita e la diffusione del cancro mediante stimolazione, modulazione o riallineamento delle risposte immunitarie. [21]

Lo scopo principale dell'immunoterapia è quello di superare i meccanismi di evasione immunitaria che caratterizzano molte neoplasie e consentire al sistema immunitario di riconoscere efficacemente gli antigeni associati ai tumori. [22]

Questo approccio si basa sull'osservazione che il tumore può instaurare una "zona di tolleranza" attorno a sé, sfruttando segnali immunosoppressivi che inibiscono l'attivazione dei linfociti T e impediscono una risposta antitumorale efficace. [23]

Tra i principali meccanismi d'azione dell'immunoterapia vi sono gli inibitori dei checkpoint immunitari, che bloccano molecole come CTLA-4 o PD-1/PD-L1 per riattivare l'attività dei linfociti T contro le cellule neoplastiche; le terapie cellulari adottive, come i linfociti T con recettore per antigeni chimerici (CAR-T), che potenziano o ingegnerizzano cellule immunitarie specifiche per il tumore; e i vaccini antitumorali e le terapie con citochine, che stimolano direttamente l'immunità adattativa. [24]

L'impatto clinico dell'immunoterapia è stato significativo in molte neoplasie, con miglioramenti sia nella sopravvivenza globale sia nella qualità di vita, in particolare quando utilizzata in combinazione con altri approcci terapeutici. Tuttavia, la risposta può variare tra i pazienti e la ricerca continua per identificare nuovi obiettivi, predittori di risposta e combinazioni terapeutiche più efficaci. [25]

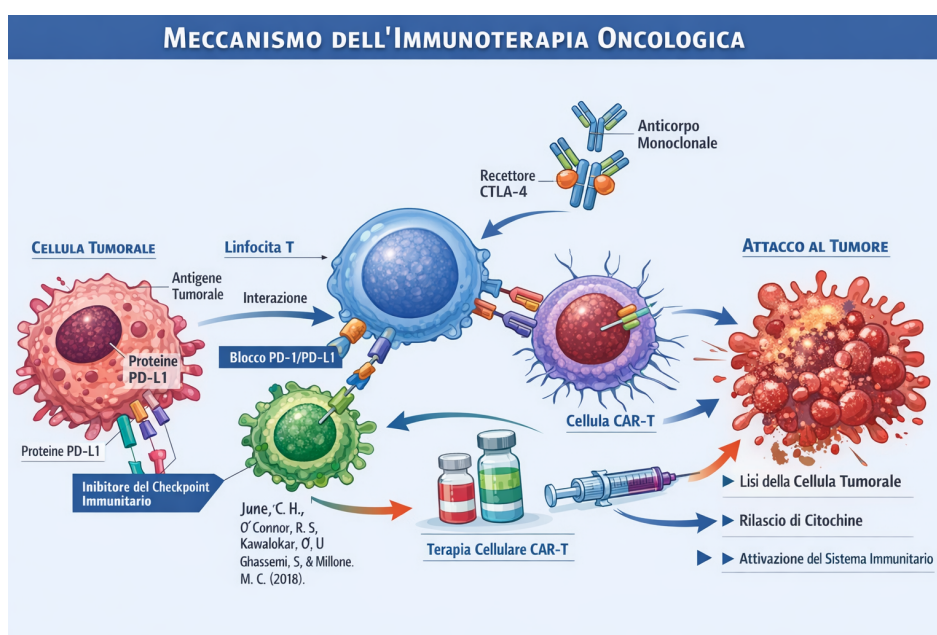


Figura 5. L'immagine illustra il funzionamento dell'immunoterapia contro il cancro, includendo i principali approcci terapeutici: linfociti T, cellule CAR-T, anticorpi monoclonali e inibitori dei checkpoint immunitari (PD-1/PD-L1 e CTLA-4). Le frecce indicano le interazioni tra cellule tumorali e sistema immunitario, mostrando come la terapia stimoli la lisi delle cellule tumorali, il rilascio di citochine e l'attivazione della risposta immunitaria. **Immagine generata con intelligenza artificiale.**

3.3 Terapia immunologica e stato nutrizionale

Negli ultimi anni, l'immunoterapia oncologica, in particolare l'utilizzo degli inibitori dei checkpoint immunitari (immune checkpoint inhibitors, ICIs), ha rappresentato una svolta significativa nel trattamento di numerose neoplasie. Nonostante i risultati promettenti, la risposta a tali terapie risulta eterogenea, suggerendo l'influenza di fattori individuali che possono modulare l'efficacia del trattamento. Tra questi, lo stato nutrizionale del paziente sta emergendo come un elemento chiave, in grado di influenzare sia la funzione immunitaria sia gli esiti clinici dell'immunoterapia. [26]

Lo stato nutrizionale riveste un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi immunitaria. Un adeguato apporto di energia e nutrienti è essenziale per la proliferazione e l'attivazione delle cellule immunitarie, in particolare dei linfociti T, che rappresentano i principali mediatori della risposta indotta dagli ICIs. Al contrario, la malnutrizione, condizione frequentemente riscontrata nei pazienti oncologici, è associata a immunosoppressione, aumento dello stato infiammatorio sistemico e peggioramento della risposta ai trattamenti antitumorali, inclusa l'immunoterapia. [26]

Dal punto di vista fisiopatologico, l'associazione tra nutrizione e risposta all'immunoterapia può essere spiegata da molteplici meccanismi. La malnutrizione proteico-energetica compromette la funzione delle cellule T, altera il metabolismo delle cellule immunitarie e favorisce uno stato infiammatorio cronico che può interferire con l'attivazione immunitaria mediata dagli ICIs. Inoltre, lo stato nutrizionale influenza la composizione del microbiota intestinale, riconosciuto come importante modulatore della risposta all'immunoterapia. [26]

Alla luce di tali evidenze, appare evidente come la valutazione nutrizionale sistematica debba essere parte integrante della presa in carico del paziente oncologico candidato a immunoterapia. L'intervento del dietista, attraverso la valutazione precoce e la gestione dello stato nutrizionale, potrebbe contribuire all'ottimizzazione della risposta terapeutica, migliorando la tolleranza al trattamento e gli esiti clinici complessivi.

3.4 L'impatto metabolico del tumore ai polmoni

Le cellule del carcinoma polmonare, in particolare nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), presentano un marcato rimodellamento del metabolismo energetico che sostiene la proliferazione cellulare e la sopravvivenza in condizioni microambientali sfavorevoli. Un fenomeno caratteristico è l'aumento della glicolisi aerobica, che consente alle cellule tumorali di generare intermedi metabolici utili per processi biosintetici anche in presenza di ossigeno. [27]

Questo adattamento comporta una regolazione coordinata di enzimi glicolitici, trasportatori di glucosio e fattori di trascrizione coinvolti nella crescita cellulare. Il metabolismo tumorale emerge quindi come un processo dinamico che non solo accompagna la trasformazione neoplastica, ma contribuisce attivamente alla progressione della malattia e alla capacità invasiva delle cellule tumorali. [27]

Nei tumori polmonari è stata osservata una significativa alterazione del metabolismo lipidico, che svolge un ruolo essenziale nella produzione di membrane cellulari, nella segnalazione intracellulare e nella regolazione energetica. Le cellule tumorali mostrano un aumento della sintesi di acidi grassi e una maggiore dipendenza da vie metaboliche lipogeniche per sostenere la crescita neoplastica. [28]

Le modificazioni del metabolismo lipidico risultano inoltre associate a segnali oncogenici e a condizioni di ipossia del microambiente tumorale. Tali adattamenti contribuiscono sia alla progressione della malattia sia alla modulazione della risposta ai trattamenti, favorendo fenomeni di resistenza terapeutica. [28]

Il metabolismo degli amminoacidi rappresenta un ulteriore elemento centrale nella riprogrammazione metabolica del tumore polmonare. In particolare, la glutammina costituisce una fonte critica di carbonio e azoto per la sintesi di macromolecole e per il mantenimento dell'equilibrio redox intracellulare.

La dipendenza dalla glutaminolisi consente alle cellule tumorali di alimentare il ciclo degli acidi tricarbossilici e di sostenere la biosintesi necessaria alla proliferazione. Questo

fenomeno evidenzia la complessità delle reti metaboliche tumorali e la loro integrazione funzionale con i processi di crescita cellulare. [29]

Le alterazioni metaboliche del tumore polmonare influenzano profondamente il microambiente tumorale e la funzione delle cellule immunitarie. La competizione per nutrienti e l'accumulo di metaboliti determinano modificazioni biochimiche locali che possono ridurre l'efficacia della risposta immunitaria antitumorale. [30]

In particolare, le modificazioni del metabolismo del glucosio e dei lipidi contribuiscono alla regolazione dell'attività delle cellule T e alla capacità del tumore di eludere il controllo immunitario. Il metabolismo tumorale si configura pertanto come un determinante chiave delle interazioni tra cellule neoplastiche e sistema immunitario e rappresenta un potenziale bersaglio terapeutico. [30]

4. Analisi dei dati

In questa tesi è stato analizzato lo studio condotto dalla SOD Dietetica e Nutrizione Clinica e il Dipartimento di Oncologia dell'Università Politecnica delle Marche, AOU Ospedali Riuniti di Ancona: "Chiarire il ruolo dello stato nutrizionale e della composizione corporea al base e durante il trattamento sulle risultate cliniche in pazienti con NSCLC in fase avanzata trattati con immunoterapia"

Lo studio è stato successivamente ampliato a una coorte più ampia di pazienti con altri tipi di patologie oncologiche.

I dati raccolti su 195 pazienti in trattamento con immunoterapia con diverse tipologie di carcinomi in stadio avanzato hanno evidenziato come pazienti con BMI iniziali più elevati fossero maggiormente responder all'effetto dell'immunoterapia.

4.1 Caratteristiche della popolazione analizzata

Criteri di inclusione:

1. Pazienti con età ≥ 18 anni
2. Diagnosi cito-istologica di uno dei seguenti tumori avanzati:
 - a. Melanoma
 - b. NSCLC (carcinoma polmonare non a piccole cellule)
 - c. Carcinoma a cellule renali
 - d. Carcinoma uroteliale
 - e. Carcinoma a cellule squamose di testa collo
 - f. Carcinoma di Merkel
 - g. Carcinoma mammario triplo negativo
3. Nuova prescrizione di uno degli ICI approvati (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab) in monoterapia o combinazione secondo linee guida AIFA.

Criteri di esclusione:

- Pazienti che rifiutano o non sono in grado di firmare il consenso informato.
- Soggetti che, a giudizio del ricercatore, potrebbero non rispettare le procedure dello studio.
- Controindicazioni al trattamento con anticorpi anti-PD-1/PD-L1, come stabilito dall'AIFA.

4.2 Parametri rilevati

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati:

- Dati demografici e anamnestici (comorbidità, terapie concomitanti)
- Parametri antropometrici: altezza, peso, BMI
- Esame obiettivo e segni vitali

- Valutazioni di laboratorio
- Farmaci precedenti e concomitanti

Valutazioni di outcome

- Risposta o progressione del tumore, valutata tramite TC e/o FDG-PET ogni 9 ± 2 settimane secondo la pratica clinica
 - RECIST v1.1
 - iRECIST (criteri specifici per studi con immunoterapici)
- Eventi avversi immuno-correlati (irAEs)
- Altri eventi avversi e mortalità

Raccolta campioni biologici

- Prelievi di sangue venoso dopo 12 ore di digiuno, prima della somministrazione di ICIs:
 - Baseline (V0)
 - Tra la 4^a e la 6^a settimana di trattamento (V1)
 - Dopo 3 mesi (V2)
 - Alla progressione di malattia (V3)
- Tessuti tumorali FFPE raccolti durante procedure diagnostiche o da materiale d'archivio, previo consenso informato.
- Valutazione nutrizionale supervisionata (dieta, integratori):
 - Baseline,
 - Dopo 3 mesi,
 - Dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento.

I dati sono stati raccolti tramite schede strutturate dai reparti coinvolti, oltre all'anagrafica sono stati presi dati antropometrici (peso, altezza, peso abituale, circonferenza vita e circonferenza fianchi). Sono poi stati calcolati BMI e rapporto vita fianchi, è stato chiesto se fosse presente disgeusia e se fossero assunti probiotici.

Per ogni paziente è stata fatta una anamnesi alimentare da cui poi sono state indagate le abitudini alimentari, le kcal giornaliere, le proteine, i grassi, i carboidrati, la fibra e l'acqua/die.

È stata poi eseguita su ogni paziente una BIVA (Bioelectrical Impedance Vector Analysis), questo strumento analizza resistenza (Rz) e reattanza (Xc) normalizzate per l'altezza, permettendo di valutare idratazione e massa cellulare e restituisce dei parametri:

- FM - Fat mass
 - FM/h uomo 4-9 donna 7-14 (0 = inferiore, 1 = range, 2 = superiore)
 - FM% uomo ≥ 31 donna ≥ 43 (0 = inferiore, 1 = superiore / uguale)
- FFM - Free fat mass
 - FFM/h uomo 28-35 donna 23-28 (0 = inferiore, 1 = range, 2 = superiore)
- BCM - Body cell mass
- ASMM - Appendicular Skeletal Muscle Mass
- SM - Skeletal Muscle Mass
 - SMI uomo ≥ 8.9 donna ≥ 6.4 (0 = inferiore / uguale, 1 = superiore)
 - SM/W uomo $\leq 37\%$ donna $\leq 27.6\%$ (0 = superiore, 1 = inferiore / uguale)
- TBW – Total body water
- ECW – Extracellular water
- PhA – Phase angle
 - uomo $\geq 5.2-7.0$ donna $\geq 5.9-7.5$ (0 = inferiore, 1 = range, 2 = superiore)

Per ogni paziente è stato scelto un LAF (livello di attività fisica) in base all'attività motoria giornaliera:

- Non attivo
- Sedentario
- Poco attivo
- Normalmente attivo
- Molto attivo
- Atleta

Successivamente è stato eseguito un SARC-F e una Dinamometria con Hand Grip Test.

VALUTAZIONE DIETISTA

Nome e Cognome Data

Data di nascita Recapito tel

Patologia Primaria

Altro

Peso Altezza BMI

Peso abituale Circonferenza Vita Circonf. Fianchi

uomo $\geq 102 = 1$ < 102 = 0 donna $\geq 88 = 1$ < 88 = 0

Rapporto Vita/Fianchi..... Disgeusia SI NO Probiotici SI NO

uomo $\geq 0,9 = 1$ < 0,9 = 0 donna $\geq 0,85 = 1$ < 0,85 = 0

ANAMNESI

Colazione					
Spuntino					
Pranzo					
Merenda					
Cena					
					Olio (g)
Acqua/die	Kcal/die	Proteine (g)	Grassi (g)	Carboidrati (g)	Fibra (g)
Fiber intake: ≥ 20 g (sufficiente)=1 <20 g (insufficiente) =0					
Note:					

BIVA

LAF: Non attivo Sedentario Poco attivo Normalmente attivo Molto attivo Atleta

Rz Xc

FM..... BCM SM ECW

FFM ASMM TBW PhA

Figura 6. Scheda utilizzata per raccogliere i dati dei pazienti contenente anagrafica, misure antropometriche, anamnesi alimentare e BIVA.

4.3 Stato nutrizionale, composizione corporea ed efficacia dell'immunoterapia

Lo scopo della tesi è prendere in esame una sottopopolazione dello studio citato, ovvero 15 pazienti (9 uomini e 6 donne) con NSCLC (carcinoma polmonare non a piccole cellule).

Sono stati selezionati come parametri di osservazione il peso, il BMI, la FFM, la FM e l'Hand Grip Test. Tali parametri sono stati rilevati alla baseline, a 3 mesi e a 6 mesi, e successivamente confrontati calcolando, per ciascun paziente, la variazione tra il valore a 6 mesi e quello alla baseline.

I dati raccolti sono stati inizialmente inseriti in otto tabelle, tre delle quali riportano, per ciascuno dei 15 pazienti, sesso, anno di nascita, peso, BMI, FFM, FM e Hand Grip Test rilevati alla baseline, a 3 mesi e a 6 mesi. Nelle restanti cinque tabelle sono stati riportati, per ogni paziente, sesso, anno di nascita, valore del parametro alla baseline, valore a 3 mesi dalla baseline, valore a 6 mesi dalla baseline e la variazione tra il valore a 6 mesi e quello alla baseline; è stata quindi redatta una tabella per ciascun parametro (peso, BMI, FFM, FM e Hand Grip Test).

Paziente baseline	Sesso	Anno di nascita	Peso (kg)	BMI (kg/m²)	FFM (kg)	FM (kg)	Hand Grip Test
1	M	1954	63	21.8	46.1	9.9	22
2	M	1950	53.3	18.4	44.9	4.94	32
3	F	1947	63	23.1	44	19	5
4	F	1940	54.2	21.2	39.1	15	16
5	M	1954	100.4	33.5	58.7	41.7	22.7
6	F	1962	49.5	22.6	37.5	8.11	23.3
7	M	1953	75.6	22	56.6	19	19
8	F	1958	64.6	24.6	39.9	24.7	16.7
9	M	1943	74.4	26.7	49.4	25	32.3
10	M	1950	68	23.5	52.6	15.4	29
11	M	1956	72.7	21.2	61.4	11.3	41.4
12	F	1947	57.8	23.4	42.4	15.4	14
13	M	1944	59.6	20.6	46.1	13.5	27.6
14	M	1946	67.5	25.4	48	19.5	29.6
15	F	1950	56	23.3	39.6	16.4	8

Tabella 1. La tabella contiene per ognuno dei 15 pazienti sesso, anno di nascita, peso, BMI, FFM, FM ed Hand Grip Test rilevati al momento della baseline.

Paziente a 3 mesi	Sesso	Anno di nascita	Peso (kg)	BMI (kg/m²)	FFM (kg)	FM (kg)	Hand Grip Test
1	M	1954	67.8	23.5	46.6	21.2	20.7
2	M	1950	55.7	19.3	45.3	10.4	27
3	F	1947	67	24.6	43.8	23.2	15
4	F	1940	55.8	21.8	40.7	15.1	13.7
5	M	1954	98.8	33	63.7	35.1	31.6
6	F	1962	51.2	23.4	38	13.2	21.7
7	M	1953	81	23.7	55	26	24
8	F	1958	68.4	26	44.3	25.7	19
9	M	1943	63.5	22.8	46.4	17.1	20
10	M	1950	71	24.6	52.5	18.5	31
11	M	1956	70	20.4	58.1	11.9	31.4
12	F	1947	55.5	22.5	37.9	17.6	17.3
13	M	1944	58.3	20.2	52.2	6.1	25.3
14	M	1946	71.5	26.9	48.5	23	28.4
15	F	1950	53.3	22.2	40	13.3	10

Tabella 2. La tabella contiene per ognuno dei 15 pazienti sesso, anno di nascita, peso, BMI, FFM, FM ed Hand Grip Test rilevati a 3 mesi dalla baseline.

Paziente a 6 mesi	Sesso	Anno di nascita	Peso (kg)	BMI (kg/m²)	FFM (kg)	FM (kg)	Hand Grip Test
1	M	1954	75.3	26	52.4	22.9	20.3
2	M	1950	54.7	18.7	45.3	8.9	23
3	F	1947	71	26.1	46	25	18
4	F	1940	53.7	21	36.8	16.9	13.3
5	M	1954	97.5	32.6	61.4	36.1	31
6	F	1962	49.4	22.6	36.9	12.5	22
7	M	1953	81.5	23.8	61.7	19.8	22
8	F	1958	71.3	27.1	42.7	24.1	15.7
9	M	1943	60	21.5	43.2	16.8	20
10	M	1950	68.7	23.8	54.1	14.6	31
11	M	1956	66.5	19.4	56.6	9.9	35.7
12	F	1947	58	23.5	39.5	18.5	16.4
13	M	1944	59.5	20.6	48.5	9.8	26
14	M	1946	73.3	27.6	51.2	20.3	22
15	F	1950	56.3	22.3	40.4	15.9	9.7

Tabella 3. La tabella contiene per ognuno dei 15 pazienti sesso, anno di nascita, peso, BMI, FFM, FM ed Hand Grip Test rilevati a 6 mesi dalla baseline.

<i>Paziente</i>	<i>Sesso</i>	<i>Anno di nascita</i>	Peso baseline <i>(kg)</i>	Peso a 3 mesi <i>(kg)</i>	Peso a 6 mesi <i>(kg)</i>	Variazione peso tra 6 mesi e la baseline <i>(kg)</i>
1	M	1954	63	67.8	75.3	+12.3
2	M	1950	53.3	55.7	54.7	+1.4
3	F	1947	63	67	71	+8
4	F	1940	54.2	55.8	53.7	-0.5
5	M	1954	100.4	98.8	97.5	-2.9
6	F	1962	49.5	51.2	49.4	-0.1
7	M	1953	75.6	81	81.5	+5.9
8	F	1958	64.6	68.4	71.3	+6.7
9	M	1943	74.4	63.5	60	-14.4
10	M	1950	68	71	68.7	+0.7
11	M	1956	72.7	70	66.5	-6
12	F	1947	57.8	55.5	58	+0.2
13	M	1944	59.6	58.3	59.5	-0.1
14	M	1946	67.5	71.5	73.3	+5.8
15	F	1950	56	53.3	56.3	+0.3

Tabella 4. La tabella contiene per ognuno dei 15 pazienti sesso, anno di nascita, peso alla baseline, peso a 3 mesi dalla baseline, peso a 6 mesi dalla baseline e la variazione tra il peso a 6 mesi e la baseline.

<i>Paziente</i>	<i>Sesso</i>	<i>Anno di nascita</i>	BMI Baseline (kg/m²)	BMI a 3 mesi (kg/m²)	BMI a 6 mesi (kg/m²)	Variazione BMI tra 6 mesi e la baseline (kg/m²)
1	M	1954	21.8	23.5	26	+4.2
2	M	1950	18.4	19.3	18.7	+0.3
3	F	1947	23.1	24.6	26.1	+3
4	F	1940	21.2	21.8	21	-0.2
5	M	1954	33.5	33	32.6	-0.9
6	F	1962	22.6	23.4	22.6	0
7	M	1953	22	23.7	23.8	+1.8
8	F	1958	24.6	26	27.1	+2.5
9	M	1943	26.7	22.8	21.5	-5.2
10	M	1950	23.5	24.6	23.8	+0.3
11	M	1956	21.2	20.4	19.4	-1.8
12	F	1947	23.4	22.5	23.5	+0.1
13	M	1944	20.6	20.2	20.6	0
14	M	1946	25.4	26.9	27.6	+2.2
15	F	1950	23.3	22.2	22.3	-1

Tabella 5. La tabella contiene per ognuno dei 15 pazienti sesso, anno di nascita, BMI alla baseline, BMI a 3 mesi dalla baseline, BMI a 6 mesi dalla baseline e la variazione tra il BMI a 6 mesi e la baseline.

<i>Paziente</i>	<i>Sesso</i>	<i>Anno di nascita</i>	FFM baseline <i>(kg)</i>	FFM a 3 mesi <i>(kg)</i>	FFM a 6 mesi <i>(kg)</i>	Variazione FFM tra 6mesi e la baseline <i>(kg)</i>
1	M	1954	46.1	46.6	52.4	+6.3
2	M	1950	44.9	45.3	45.3	+0.4
3	F	1947	44	43.8	46	+2
4	F	1940	39.1	40.7	36.8	-2.3
5	M	1954	58.7	63.7	61.4	+2.7
6	F	1962	37.5	38	36.9	-0.6
7	M	1953	56.6	55	61.7	+5.1
8	F	1958	39.9	44.3	42.7	+2.8
9	M	1943	49.4	46.4	43.2	-6.2
10	M	1950	52.6	52.5	54.1	+1.5
11	M	1956	61.4	58.1	56.6	-4.8
12	F	1947	42.4	37.9	39.5	-2.9
13	M	1944	46.1	52.2	48.5	+2.4
14	M	1946	48	48.5	51.2	+3.2
15	F	1950	39.6	40	40.4	+0.8

Tabella 6. La tabella contiene per ognuno dei 15 pazienti sesso, anno di nascita, FFM alla baseline, FFM a 3 mesi dalla baseline, FFM a 6 mesi dalla baseline e la variazione tra la FFM a 6 mesi e la baseline.

<i>Paziente</i>	<i>Sesso</i>	<i>Anno di nascita</i>	FM Baseline (kg)	FM a 3 mesi (kg)	FM a 6 mesi (kg)	Variazione FM tra 6 mesi e la baseline (kg)
1	M	1954	9.9	21.2	22.9	+13
2	M	1950	4.94	10.4	8.9	+3.96
3	F	1947	19	23.2	25	+6
4	F	1940	15	15.1	16.9	+1.9
5	M	1954	41.7	35.1	36.1	-5.6
6	F	1962	8.11	13.2	12.5	+4.39
7	M	1953	19	26	19.8	+0.8
8	F	1958	24.7	25.7	24.1	-0.6
9	M	1943	25	17.1	16.8	-8.2
10	M	1950	15.4	18.5	14.6	-0.8
11	M	1956	11.3	11.9	9.9	-1.4
12	F	1947	15.4	17.6	18.5	+3.1
13	M	1944	13.5	6.1	9.8	-3.7
14	M	1946	19.5	23	20.3	+0.8
15	F	1950	16.4	13.3	15.9	-0.5

Tabella 7. La tabella contiene per ognuno dei 15 pazienti sesso, anno di nascita, FM alla baseline, FM a 3 mesi dalla baseline, FM a 6 mesi dalla baseline e la variazione tra la FM a 6 mesi e la baseline.

<i>Paziente</i>	Sesso	Anno di nascita	H-G-T baseline	H-G-T a 3 mesi	H-G-T a 6 mesi	Variazione H-G-T tra 6 mesi e la baseline
1	M	1954	22	20.7	20.3	-1.7
2	M	1950	32	27	23	-9
3	F	1947	5	15	18	+13
4	F	1940	16	13.7	13.3	-2.7
5	M	1954	22.7	31.6	31	+8.3
6	F	1962	23.3	21.7	22	-1.3
7	M	1953	19	24	22	+3
8	F	1958	16.7	19	15.7	-1
9	M	1943	32.3	20	20	-12.3
10	M	1950	29	31	31	+2
11	M	1956	41.4	31.4	35.7	-5.7
12	F	1947	14	17.3	16.4	+2.4
13	M	1944	27.6	25.3	26	-1.6
14	M	1946	29.6	28.4	22	-7.6
15	F	1950	8	10	9.7	+1.7

Tabella 8. La tabella contiene per ognuno dei 15 pazienti sesso, anno di nascita, Hand Grip Test alla baseline, Hand Grip Test a 3 mesi dalla baseline, Hand Grip Test a 6 mesi dalla baseline e la variazione tra Hand Grip Test a 6 mesi e la baseline.

L'analisi delle rilevazioni antropometriche effettuate all'arruolamento (baseline), a 3 mesi e a 6 mesi evidenzia una variazione del peso corporeo nella maggior parte dei pazienti (*Tabella 4*).

In particolare, un aumento del peso corporeo è stato osservato in 9 pazienti. Tra questi, 4 pazienti (2 donne e 2 uomini) hanno mostrato un incremento inferiore a 1,5 kg rispetto alla baseline. Altri 4 pazienti (2 donne e 2 uomini) hanno presentato un aumento compreso tra 5 e 10 kg. Un ulteriore paziente di sesso maschile ha registrato un incremento superiore a 10 kg rispetto al valore basale.

Una riduzione del peso corporeo è stata rilevata in 6 pazienti. In 3 di essi (2 donne e 1 uomo) la diminuzione è risultata inferiore a 1 kg. Un paziente di sesso maschile ha mostrato una riduzione inferiore a 3 kg, mentre in 2 pazienti (entrambi uomini) si sono osservati cali ponderali pari rispettivamente a 6 kg e 14,4 kg.

L'analisi dell'indice di massa corporea (BMI) evidenzia variazioni rispetto ai valori basali nella maggior parte dei soggetti osservati (*Tabella 5*).

Il BMI è rimasto stabile in 2 pazienti (1 donna e 1 uomo).

Un incremento del BMI è stato osservato in 8 pazienti. In 4 di essi (2 donne e 2 uomini) l'aumento ha superato i 2 punti di BMI, con un incremento massimo pari a +4,2 punti rispetto alla baseline in un paziente di sesso maschile. Nei restanti 4 pazienti (1 donna e 3 uomini) l'aumento è risultato inferiore a 2 punti di BMI.

Una riduzione del BMI rispetto alla baseline è stata osservata in 5 pazienti (2 donne e 3 uomini). In 4 casi (2 donne e 2 uomini) la diminuzione è stata inferiore a 2 punti di BMI, mentre in un paziente di sesso maschile si è registrata una riduzione pari a -5,2 punti rispetto al valore basale.

In base all'osservazione dei dati possiamo descrivere l'andamento della massa magra (FFM) dei pazienti (*Tabella 6*).

Un aumento della FFM è stato osservato in 10 pazienti, di cui 7 di sesso maschile e 3 di sesso femminile. Tra questi, in 2 pazienti di sesso maschile l'aumento è stato superiore a 5 kg (+6,3 kg e +5,1 kg). Nei restanti 8 pazienti (5 uomini e 3 donne) l'incremento è

risultato compreso tra +0,4 kg e +3,2 kg. Il valore massimo di incremento osservato è pari a +6,3 kg.

In 5 pazienti è osservabile una diminuzione della FFM, in 3 dei quali di sesso femminile e 2 di sesso maschile. In 3 pazienti (2 donne e 1 uomo) la riduzione è stata superiore a 2 kg (-2,3 kg; -2,9 kg; -4,8 kg), mentre nei restanti 2 pazienti (1 donna e 1 uomo) la diminuzione è risultata inferiore a 1 kg. La variazione negativa più elevata registrata è pari a -6,2 kg in un paziente di sesso maschile.

In base all'osservazione dei dati analizzati possiamo descrivere l'andamento della massa grassa (FM) nei pazienti (*Tabella 7*).

Un aumento della FM è stato osservato in 7 pazienti, di cui 4 di sesso femminile e 3 di sesso maschile. Tra questi, in 4 pazienti (3 donne e 1 uomo) l'aumento è risultato superiore a 3 kg, con un incremento massimo pari a +13 kg. Nei restanti 3 pazienti (2 uomini e 1 donna) l'incremento è stato inferiore a 2 kg, con valori compresi tra +0,8 kg e +1,9 kg.

Una riduzione della FM rispetto alla baseline è stata osservata in 8 pazienti, di cui 6 di sesso maschile e 2 di sesso femminile. In 3 pazienti di sesso maschile la diminuzione è risultata superiore a 3 kg (-5,6 kg; -8,2 kg; -3,7 kg), mentre nei restanti 5 pazienti (3 uomini e 2 donne) la variazione negativa è stata inferiore a 2 kg. La riduzione massima osservata è pari a -8,2 kg in un paziente di sesso maschile.

Osservazione i dati analizzati possiamo descrivere l'andamento dei valori dell'Hand Grip Test nei pazienti (*Tabella 8*).

Un incremento del valore del test rispetto alla baseline è stato osservato in 6 pazienti, equamente distribuiti tra i sessi (3 uomini e 3 donne). In 3 pazienti (2 uomini e 1 donna) l'aumento è stato superiore a 2 unità, con un incremento massimo pari a +13. Nei restanti 3 pazienti (1 uomo e 2 donne) l'incremento è risultato inferiore a 2 unità, con valori compresi tra +1,7 e +2 unità.

In 9 pazienti è osservabile una diminuzione del valore del test, in 6 dei quali di sesso maschile e 3 di sesso femminile. In 4 pazienti di sesso maschile la riduzione è risultata superiore a 5 unità (-9; -12,3; -5,7; -7,6), mentre nei restanti 5 pazienti (2 uomini e 3

donne) la diminuzione è stata inferiore a 3 unità. La variazione negativa più elevata registrata è pari a $-12,3$ unità in un paziente di sesso maschile.

Conclusioni

Il lavoro svolto mette in evidenza come lo stato nutrizionale e la composizione corporea rappresentino componenti fondamentali; in quanto le variazioni osservate possono essere differenti e molteplici in base al tipo di paziente. Questo potrebbe influenzare enormemente l'efficacia della terapia immunologica, specialmente nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule come citato in precedenza.

L'analisi teorica e quella empirica confluiscono entrambe in una visione coerente: la nutrizione non è un semplice supporto accessorio, ma un determinante clinico rilevante, capace di modulare la risposta del sistema immunitario, la tolleranza ai trattamenti e gli esiti finali della terapia.

I concetti introdotti nei primi capitoli hanno permesso di definire il quadro complesso in cui si inserisce la malnutrizione oncologica. La classificazione secondo i criteri GLIM, l'importanza dello screening precoce tramite strumenti validati come MUST e SARC-F, e il ruolo critico della sarcopenia delineano una condizione clinica che spesso precede la diagnosi oncologica, accompagna la progressione della malattia e può addirittura peggiorare in seguito alle terapie antitumorali. Il paziente oncologico, infatti, si trova spesso in uno stato metabolico alterato, caratterizzato da infiammazione sistemica, riduzione dell'appetito, difficoltà digestive o assuntive e cambiamenti del metabolismo energetico che favoriscono la perdita di massa muscolare e funzionalità fisica.

La tesi ha confermato come la gestione nutrizionale richieda un approccio strutturato e progressivo: dall'educazione alimentare alla fortificazione dei pasti, dall'introduzione di supplementi nutrizionali orali fino alla nutrizione artificiale enterale o parenterale nei casi più complessi. Gli interventi nutrizionali, se integrati precocemente nel percorso terapeutico, possono rallentare il catabolismo, preservare la massa cellulare attiva e

migliorare la qualità di vita, riducendo l'incidenza di complicanze e favorendo una migliore aderenza alle cure oncologiche.

Un punto chiave emerso riguarda l'influenza diretta della composizione corporea sulla risposta all'immunoterapia, tema di crescente interesse scientifico. La letteratura suggerisce che fattori come un BMI moderatamente elevato, una buona riserva energetica e una massa magra preservata possano sostenere in maniera più efficace la risposta linfocitaria, migliorando gli outcome clinici nei pazienti trattati con ICIs. Viceversa, condizioni come la sarcopenia o la malnutrizione proteico-energetica sono associate a un'elevata vulnerabilità, una maggiore tossicità dei trattamenti e una ridotta risposta immunitaria.

I risultati dell'analisi sui 15 pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule inseriti nello studio offrono una conferma concreta di tali dinamiche. La variabilità osservata nelle traiettorie di peso, BMI, massa grassa, massa magra e forza muscolare testimonia la complessità delle risposte individuali al trattamento immunoterapico. In diversi pazienti, l'incremento della FFM o la stabilità della forza muscolare sembrano riflettere una migliore resilienza metabolica e funzionale, mentre cali significativi, soprattutto della massa magra o della performance fisica, possono rappresentare indicatori di peggior prognosi. Non meno importanti risultano le alterazioni della massa grassa, la cui variazione può suggerire sia un cambiamento metabolico legato al tumore sia una risposta differenziata allo stress fisiologico della terapia.

La tesi mette dunque in luce un elemento cruciale: la necessità di integrare la valutazione e il supporto nutrizionale nel percorso oncologico in modo sistematico e non occasionale. Strumenti come BIVA, SARC-F, Hand Grip Test e analisi dietetiche permettono di ottenere un quadro dinamico e aggiornato dello stato funzionale del paziente, spesso più informativo del semplice peso corporeo. Questo approccio consente di individuare precocemente situazioni di rischio, di adattare gli interventi nutrizionali in base alla risposta clinica e di collaborare efficacemente con l'équipe multidisciplinare, che include oncologi, infermieri, fisioterapisti, psicologi, dietologi e dietisti.

In conclusione, quanto emerso in questo elaborato conferma che la nutrizione clinica deve essere considerata parte integrante e strategica della moderna oncologia, soprattutto in

un'epoca in cui l'immunoterapia sta rivoluzionando i paradigmi terapeutici. Ottimizzare lo stato nutrizionale significa offrire al paziente non solo un miglior sostegno durante il trattamento, ma anche un'opportunità concreta di migliorare la risposta terapeutica, ridurre la tossicità, preservare la qualità di vita e potenzialmente aumentare la sopravvivenza.

La sfida futura sarà quella di standardizzare protocolli nutrizionali dedicati ai pazienti in immunoterapia, incorporando la valutazione della composizione corporea tra i parametri fondamentali del monitoraggio clinico, così da garantire percorsi di cura sempre più personalizzati, efficaci e orientati al benessere globale della persona.

Bibliografia e Sitografia

1. Trujillo EB, Kadakia KC, Thomson C, Zhang FF, Livinski A, Pollard K, Mattox T, Tucker A, Williams V, Walsh D, Clinton S, Grossberg A, Jensen G, Levin R, Mills J, Singh A, Smith M, Stubbins R, Wiley K, Sullivan K, Platek M, Spees CK. *Malnutrition risk screening in adult oncology outpatients: An ASPEN systematic review and clinical recommendations*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2024 Nov;48(8):874-894. doi: 10.1002/jpen.2688. Epub 2024 Oct 16. PMID: 39412097.
2. Thibault, R., Abbasoglu, O., Ioannou, E., Meija, L., Ottens-Oussoren, K., Pichard, C., Rothenberg, E., Rubin, D., Siljamaki-Ojansuu, U., Vaillant, M.-F., Bischoff, S. C., Troiano, E., & Santarpia, L. (2021). *Linea guida ESPEN sulla nutrizione ospedaliera*. Società Italiana di Nutrizione Parenterale e Enterale (SINPE).
3. **Cederholm, T., Jensen, G. L., Correia, M. I. T. D., González, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., Baptista, G., Barazzoni, R., Blaauw, R., Coats, A., Crivelli, A., Evans, D. C., Gramlich, L., Fuchs-Tarlovsky, V., Keller, H., Llido, L., Malone, A., Mogensen, K. M., Morley, J. E., Muscaritoli, M., Nyulasi, I., Pirlich, M., Pisprasert, V., de van der Schueren, M. A. E., Siltharm, S., Singer, P., Tappenden, K., Velasco, N., Waitzberg, D., Yamwong, P., Yu, J., Van Gossum, A., & Compher, C. (2018). *GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report from the global clinical nutrition community*. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)*.
4. Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T. S., Strasser, F., de van der Schueren, M., Preiser, J.-C., Zanetti, M., & altri. (2017). *Linea guida pratica ESPEN: nutrizione clinica nel cancro*. Società Italiana di Nutrizione Parenterale e Enterale (SINPE).

5. WHO, *Malnutrition (Health Topics)*. WHO
6. Rondanelli, M., Donini, L. M., & Giusti, A. (2024). *Sarcopenia: definizione, diagnosi e trattamento nutrizionale*. Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG).
7. Singer, P., Reintam Blaser, A., Berger, M. M., Calder, P. C., Casaer, M., Hiesmayr, M., Mayer, K., Montejo-Gonzalez, J. C., Pichard, C., Preiser, J.-C., Szczeklik, W., van Zanten, A. R. H., & Bischoff, S. C. (2023). *ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical Nutrition, 42(7), 1671-1689.*
8. Cederholm, T., Jensen, G.L., Correia, M.I.T.D., Gonzalez, M.C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., Baptista, G., Barazzoni, R., Blaauw, R., Coats, A., Crivelli, A., Evans, D.C., Gramlich, L., Fuchs-Tarlovsky, V., Keller, H., Llido, L., Malone, A., Mogensen, K.M., Morley, J.E., Muscaritoli, M., Nyulasi, I., Pirlich, M., Pisprasert, V., de van der Schueren, M.A.E., Siltharm, S., Singer, P., Tappenden, K., Velasco, N., Waitzberg, D., Yamwong, P., Yu, J., Van Gossum, A., Compher, C. (2019). *GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report from the global clinical nutrition community. Clinical Nutrition, 38(1), 1–9.*
9. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Aug;14(8):531-2. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.018. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23810110.
10. Sheas MN, Ali SR, Safdar W, Tariq MR, Ahmed S, Ahmad N, Hameed A, Qazi AS. Nutritional Assessment in Cancer Patients. *Cancer Treat Res.* 2023;185:285-310. doi: 10.1007/978-3-031-27156-4_14. PMID: 37306914.

11. Castillo-Martínez L, Castro-Eguiluz D, Copca-Mendoza ET, Pérez-Camargo DA, Reyes-Torres CA, Ávila EA, López-Córdova G, Fuentes-Hernández MR, Cetina-Pérez L, Milke-García MDP. *Nutritional Assessment Tools for the Identification of Malnutrition and Nutritional Risk Associated with Cancer Treatment*. Rev Invest Clin. 2018;70(3):121-125. doi: 10.24875/RIC.18002524. PMID: 29943772.
12. Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale – Gruppo Italiano per lo Studio dell’Enteral e Parenteral Nutrition (SINPE-GASAPE). (2002). *Linee guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera 2002 – Parte generale* (pp. S17–S22). Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale, 20(Suppl. 5).
13. Cederholm, T., Barazzoni, R., Austin, P., Ballmer, P., Biolo, G., Bischoff, S. C., Compher, C., Correia, I., Higashiguchi, T., Holst, M., Jensen, G. L., Malone, A., Muscaritoli, M., Nyulasi, I., Pirlich, M., Rothenberg, E., Schindler, K., Schneider, S. M., van der Schueren, M. A. E., Sieber, C., Valentini, L., Yu, J. C., Van Gossum, A., & Singer, P. (2017). *ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition*. *Clinical Nutrition*, 36(1), 49–64.
14. Chao PC, Chuang HJ, Tsao LY, Chen PY, Hsu CF, Lin HC, Chang CY, Lin CF. *The Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) and a nutrition education program for high risk cancer patients: strategies to improve dietary intake in cancer patients*. Biomedicine (Taipei). 2015 Sep;5(3):17. doi: 10.7603/s40681-015-0017-6. Epub 2015 Aug 8. PMID: 26264480; PMCID: PMC4532677.
15. Volkert, D., Beck, A. M., Cederholm, T., Cruz-Jentoft, A. J., Hooper, L., Kiesswetter, E., Maggio, M., Raynaud-Simon, A., Sieber, C., Sobotka, L., & ESPEN. (2019). *ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics*. *Clinical Nutrition*, 38(1), 10–47.

16. Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Muscaritoli, M., Strasser, F., Solheim, T., Valentini, L., & Preiser, J. C. (2017). *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical Nutrition*, 36(1), 11–48.
17. Feng, Y., Zhang, L., Chen, X., Liu, J., & Wang, H. (2025). *Comparative efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy vs chemotherapy in resectable head and neck squamous cell carcinoma: An umbrella review of randomized controlled trials and single-arm studies. BMC Medicine*, 23(1), 610.
18. Jiang, J. L., Chen, Y., Li, Q., Zhang, Y., & Wang, Z. (2025). *Synergies between radiotherapy and immunotherapy. Frontiers in Immunology*, 16, 1554499.
19. Yang, X., Li, Y., Zhao, R., Chen, H., & Zhang, W. (2025). *The efficacy analysis of neoadjuvant chemoimmunotherapy followed by surgery in stage III locally advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. BMC Cancer*, 25, 14744.
20. Wang, X., & Jing, J. (2025). *Cancer immunotherapy in combination with radiotherapy and/or chemotherapy: Mechanisms and clinical therapy. MedComm*, 6(1), e70346.
21. Sharma, P., & Allison, J. P. (2015). *Immune checkpoint targeting in cancer therapy: Toward combination strategies with curative potential. Cell*, 161(2), 205–214.
22. Chen, D. S., & Mellman, I. (2017). *Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. Nature*, 541(7637), 321–330.

23. Postow, M. A., Callahan, M. K., & Wolchok, J. D. (2015). *Immune checkpoint blockade in cancer therapy*. *Journal of Clinical Oncology*, 33(17), 1974–1982.
24. June, C. H., O'Connor, R. S., Kawalekar, O. U., Ghassemi, S., & Milone, M. C. (2018). *CAR T cell immunotherapy for human cancer*. *Science*, 359(6382), 1361–1365.
25. Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). *Cancer immunotherapy using checkpoint blockade*. *Science*, 359(6382), 1350–1355.
26. Ni, L., Huang, J., Ding, J., Kou, J., Shao, T., Li, J., Gao, L., Zheng, W., & Wu, Z. (2022). *Prognostic nutritional index predicts response and prognosis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis*. *Frontiers in Nutrition*, 9, 823087.
27. Zhang, Y., & Yang, J. M. (2020). The molecular mechanism of metabolic remodeling in lung cancer. *Journal of Cancer*, 11(6), 1403–1411.
28. Chen, X., Yu, L., Shi, S., et al. (2022). Tumor metabolic reprogramming in lung cancer progression. *Cancer Letters*, 526, 54–63.
29. Faubert, B., Solmonson, A., & DeBerardinis, R. J. (2020). Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*, 368(6487), eaaw5473.
30. Zhang, Q., Wang, H., Mao, C., et al. (2019). The metabolic landscape of lung cancer: New insights in a disturbed glucose metabolism. *Frontiers in Oncology*, 9, 1216.

Ringraziamenti

Ringrazio la mia relatrice la Professoressa Taus per avermi permesso di frequentare il suo reparto e aver avuto così l'opportunità di concludere il mio percorso con questo interessante argomento di tesi.

Ringrazio il dottor Angeli Temperoni del reparto di dietetica e nutrizione clinica per avermi guidato durante questo percorso con gentilezza ed estrema disponibilità, senza il quale questa tesi non sarebbe mai stata scritta.

Ringrazio tutta la SOD di dietetica e nutrizione clinica per avermi accompagnato in questi tre anni con consigli e insegnamenti che porterò con me.

Ringrazio tutte le mie guide di tirocinio per avermi trasmesso passione e conoscenza.

Ringrazio le mie compagne e i miei compagni, ormai colleghi e amici, per avermi sempre aiutato e per il tempo passato insieme, non avrei potuto desiderare persone migliori con cui affrontare questo percorso.

Ringrazio i miei genitori, i miei nonni, le mie nonne, i miei zii, le mie zie, i miei cugini e le mie cugine per avermi pensato in questi tre anni e ognuno a modo loro per essermi stato accanto.

Ringrazio i miei amici e le mie amiche per essersi interessati a questo mio percorso.

Infine, vorrei ringraziare le mie Kizuna Alice, Anna, Beatrice, Jasmine, Margherita M., Margherita S., Sofia C., Sofia S. Grazie per essere state le mie sostenitrici in questa parte della mia vita e sempre, vi amo.