

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>3</b>
<b>2. MALATTIE NEOPLASTICHE.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 MALATTIE NEOPLASTICHE DEL SANGUE.....</b>	<b>7</b>
2.1.1 Definizione .....	7
2.1.2 Epidemiologia.....	7
2.1.3 Eziologia e fattori di rischio.....	8
2.1.4 Classificazione .....	8
2.1.5 Quadro clinico .....	9
2.1.6 Diagnosi.....	10
2.1.7 Terapia .....	10
<b>3. TCSE E STATO NUTRIZIONALE.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1 RUOLO DEL DIETISTA.....</b>	<b>25</b>
<b>4. STUDIO SPERIMENTALE .....</b>	<b>29</b>
<b>4.1 OBIETTIVI.....</b>	<b>29</b>
<b>4.2 MATERIALI E METODI .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3 RISULTATI .....</b>	<b>31</b>
<b>4.4 DISCUSSIONE .....</b>	<b>48</b>
<b>5. CONCLUSIONI.....</b>	<b>52</b>

<b>6. ICONOGRAFIA .....</b>	<b>53</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>54</b>
<b>8. SISTOGRAFIA.....</b>	<b>62</b>

## 1. INTRODUZIONE

Una malattia neoplastica del sangue, nota anche come tumore ematologico o cancro del sangue, è una condizione caratterizzata dalla crescita anormale e incontrollata delle cellule del sangue o del midollo osseo. Queste malattie possono coinvolgere i globuli rossi, i globuli bianchi, le piastrine o il midollo osseo stesso.

La gestione dei pazienti ematologici è multidisciplinare e coinvolge, infatti, una varietà di professionisti sanitari come ematologi, infermieri, farmacisti, dietisti, dietologi e assistenti sociali.

I pazienti ematologici possono essere sottoposti a complessi trattamenti come la chemioterapia, l'immunoterapia, le trasfusioni di sangue e/o il trapianto di midollo osseo; il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE) consiste nella reinfusione di CSE nel soggetto malato, dopo che quest'ultimo è stato "condizionato", cioè preparato mediante la somministrazione di chemioterapia e/o radioterapia ad intensità sovramassimale, denominata appunto "terapia di condizionamento". In particolare, quando il donatore è il paziente stesso si parla di "trapianto autologo" che si differenzia dal "trapianto allogenico" poiché le CSE sono prelevate da un donatore sano compatibile.

Nonostante permettano di allungare l'aspettativa di vita del paziente, tali procedure non sono scevre da rischi; dal punto di vista nutrizionale, i pazienti ematologici sottoposti a trapianto allogenico, come accade più genericamente tra i pazienti oncologici, possono facilmente instaurare una condizione di malnutrizione per difetto, quale conseguenza sia

del tumore stesso che delle terapie anti-tumorali [1]; nello specifico, la terapia di condizionamento è spesso accompagnata da uno spettro tipico di effetti collaterali (come nausea, emesi, mucosite, disfagia, disgeusia, diarrea etc.) [2,3], i quali possono gravemente compromettere lo stato nutrizionale del paziente, impattando negativamente sulla sua qualità di vita e sulla tossicità/efficacia delle terapie; non a caso, si stima che fino al 10-20% dei decessi dei pazienti oncologici sia causato dalle conseguenze della malnutrizione piuttosto che del tumore stesso.

Al fine di contrastare tale criticità, dalla letteratura scientifica stanno emergendo sempre più evidenze riguardo la necessità di rendere la valutazione dello stato nutrizionale, in particolare della composizione corporea, un elemento cardine della cura multimodale del paziente oncologico, da considerare fin dalla diagnosi e proseguire parallelamente ai trattamenti antineoplastici. Nello specifico del paziente ematologico sottoposto a trapianto allogenico di CSE, recenti articoli scientifici mostrano come la composizione corporea possa avere un impatto notevole su un'ampia varietà di esiti post-trapianto, rendendo necessario valutare lo stato nutrizionale di tali pazienti prima del trapianto, identificare precocemente eventuali fattori di rischio ad elevato impatto nutrizionale e fornire interventi dietetici mirati al fine di ottimizzare i risultati del trapianto [4].

A tal proposito, questo studio si pone l'obiettivo di valutare lo stato nutrizionale, in particolare la composizione corporea e la forza muscolare, di pazienti ematologici sottoposti a trapianto allogenico di CSE e di analizzare come questo possa evolvere nel corso del tempo (nel follow-up post trapianto) e quanto questo possa influenzare gli esiti clinici post trapianto.

Tra i pazienti ematologici e in particolare in quelli sottoposti a trapianto allogenico, la malnutrizione per difetto rappresenta una comorbidità piuttosto comune [5] e si associa ad un aumento della mortalità ad un anno, indipendentemente dall'età e dalla diagnosi. La sua eziopatogenesi è multifattoriale e deriva da: malattia oncologica sottostante, terapia di condizionamento (chemio-/radioterapia ad intensità sovra-massimale pre-trapianto), immobilizzazione durante il ricovero, effetti collaterali delle terapie (quali nausea, emesi, mucosite, disfagia, disgeusia, diarrea) etc. A dimostrazione di ciò, il paziente può presentare una condizione di malnutrizione per difetto già al momento del ricovero e/o manifestare un notevole calo ponderale soprattutto nei primi 40 giorni dal trapianto [6]. Tuttavia, si è visto come un adeguato supporto nutrizionale sia in grado di migliorare gli outcomes clinici e la sopravvivenza dei pazienti [7]. Pertanto, sarebbe opportuno che i pazienti siano valutati prima del trattamento e durante il ricovero al fine di fornire un intervento nutrizionale precoce e prevenire eventuali complicanze che possano compromettere lo stato nutrizionale.

## **2. MALATTIE NEOPLASTICHE**

Dal punto di vista etimologico, la parola neoplasia significa, semplicemente: “neoformazione”, ed è utilizzato come un termine-ombrello che accorpa più tipologie di “nuove formazioni cellulari”, non tutte per forza pericolose e aggressive. Esistono numerosi tipi di tumori che possono interessare praticamente qualunque organo e sono in genere classificati in benigni o maligni a seconda della capacità di invadere le strutture circostanti e organi più lontani. Il termine neoplasie comprende oltre ai tumori degli organi solidi anche quelli delle cellule del sangue come linfomi e leucemie. Alcuni tumori sono esclusivi o più frequenti nel genere maschile o in quello femminile e anche nella risposta alle terapie si possono osservare delle differenze tra i generi.

Nonostante i grandi successi ottenuti negli ultimi decenni con misure di prevenzione, diagnostica precoce e terapia, i tumori maligni continuano ad essere tra le prime cause di morte e di deterioramento della qualità della vita, complice anche l’allungamento della vita media poiché, in molti casi, l’incidenza aumenta con l’età. Per alcune neoplasie la mortalità si è ridotta marcatamente; per altre, nonostante il grande impegno della ricerca, rimane il bisogno di trovare nuove terapie più efficaci e specifiche.

Non sono note tutte le cause che conducono allo sviluppo di una neoplasia: ciò che si sa è che esiste una molteplicità di fattori di rischio che può innescare e favorire una proliferazione cellulare anomala, ovvero creare le condizioni per lo sviluppo di un tumore, ecco perché la prevenzione è fondamentale.

## 2.1 MALATTIE NEOPLASTICHE DEL SANGUE

### *2.1.1 Definizione*

I tumori del sangue (neoplasie ematologiche) riguardano la funzionalità dei due principali meccanismi di citogenesi del sangue, quelli che generano le linee di cellule mieloidi e linfoidi, ed è infatti durante il processo di ematopoiesi che si sviluppano delle alterazioni. Colpiscono le cellule del midollo osseo, coinvolgendo il sistema linfatico e il sistema immunitario. Una rappresentazione della produzione delle cellule del sangue può essere osservata nella *figura 19*.

Esse comprendono un insieme eterogeneo di malattie a diversa eziologia, prognosi e frequenza.

### *2.1.2 Epidemiologia*

I tumori del sangue sono patologie poco frequenti se prese singolarmente, ma che nel loro insieme colpiscono circa 30.000 italiani ogni anno e sono la quarta causa di morte per cancro al mondo. Con l'invecchiamento della popolazione, trend particolarmente impattante in Italia, le diagnosi sono destinate ad aumentare nei prossimi anni.

Le neoplasie ematologiche rappresentano circa il 20% di tutti i tumori e sono al quinto posto in ordine di frequenza fra tutte le neoplasie.

### *2.1.3 Eziologia e fattori di rischio*

Alcuni tumori ematologici hanno una componente genetica e le mutazioni specifiche possono aumentare il rischio di sviluppare queste malattie. Anche l'esposizione a sostanze chimiche, radiazioni e alcuni agenti infettivi può essere un fattore di rischio (ad esempio, l'esposizione a radiazioni ionizzanti); ci sono differenze geografiche nell'incidenza di questi tumori, le quali possono essere attribuite a fattori ambientali e genetici, ma anche ad aspetti relativi all'accesso alle cure mediche.

### *2.1.4 Classificazione*

Esistono numerose malattie del sangue e possono influire sia sulla quantità sia sulla funzionalità delle sue cellule (cellule ematiche) o delle proteine del sistema di coagulazione del sangue o del sistema immunitario. Alcuni esempi comuni di malattie neoplastiche del sangue includono:

- Leucemia: un tipo di tumore del sangue che inizia nelle cellule del midollo osseo e porta alla produzione eccessiva di globuli bianchi anormali; la leucemia può essere acuta o cronica e colpire i diversi tipi di globuli bianchi. Ne esistono diversi tipi: Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA), Leucemia Linfoblastica Cronica (LLC), Leucemia Mieloide Acuta (LMA), Leucemia Mieloide Cronica (LMC).
- Linfoma: un tumore a carico del sistema linfatico (parte del sistema immunitario dell'organismo); è un tipo di tumore che origina nei linfociti, un tipo di globuli bianchi, e può manifestarsi come linfoma di Hodgkin (linfociti B) o linfoma non Hodgkin (sia B che T).



- Mieloma: tumore che colpisce le plasmacellule, un tipo di cellula del sistema immunitario presente nel midollo osseo che produce anticorpi; il più comune è il mieloma multiplo, dove le plasmacellule anormali proliferano in modo incontrollato, compromettendo la produzione di cellule del sangue normali e che possono formare lesioni ossee.
- Sindrome Mielodisplastica: un insieme di disturbi a carico del midollo osseo caratterizzato dalla maturazione alterata delle cellule del sangue; questo può provocare una produzione ridotta di globuli rossi, globuli bianchi e/o piastrine; infatti, le cellule del sangue sono malformate e non funzionano correttamente.
- Sindrome Mieloproliferativa: una malattia del midollo osseo caratterizzata da un'eccessiva produzione delle cellule del sangue, le possiamo classificare sulla base del tipo di cellula colpita e infatti vediamo: Policitemia Vera (eccesso di globuli rossi), Trombocitemia Essenziale (piastrine) e Fibrosi Midollare (sostituzione del midollo osseo con tessuto fibroso, questo può compromettere la produzione delle cellule).
- Disordini Linfoidei e Paraneoplastici: questi possono includere condizioni rare come linfomi a cellule T e disordini linfoproliferativi secondari.

### *2.1.5 Quadro clinico*

Le malattie del sangue possono dare origine a sintomi che si sviluppano in quasi tutte le aree dell'organismo e sono determinati dalla specifica alterazione del componente ematico. Questi dipendono non solo dal tipo di tumore ma anche dallo stadio della malattia.

In linea generale, i sintomi più comuni sono: astenia, febbre, sudorazione notturna, perdita di peso non intenzionale, sanguinamenti ed elevata predisposizione alla formazione di lividi, ingrossamento dei linfonodi, di milza e fegato, infezioni frequenti, dolori addominali, toracici ed ossei, problemi renali, anemia, trombosi.

### *2.1.6 Diagnosi*

Per la loro diagnosi serve effettuare un emocromo completo con valutazione di tutte le componenti cellulari del sangue. Partendo da un'attenta valutazione di questi parametri, spesso affiancati dalla valutazione dello striscio periferico di sangue, si pone un sospetto diagnostico, che richiede frequentemente l'esecuzione di un aspirato (morfologia) e/o una biopsia osteomidollare (densità cellulare, architettura del midollo ed eventuale presenza di fibrosi o infiltrazioni), importanti per la diagnosi. Su questi campioni possono essere richiesti numerosi e complessi approfondimenti, essenziali per formulare una diagnosi completa e quindi informare correttamente il paziente, definire la prognosi, scegliere la terapia più appropriata e monitorarne attentamente gli esiti.

### *2.1.7 Terapia*

L'impatto delle malattie oncologiche sulla vita dei pazienti e sulla loro aspettativa di vita è ancora grave, nonostante i notevoli progressi compiuti dalla diagnostica e dalla medicina negli ultimi decenni. Molti di loro hanno a disposizione ancora poche terapie mirate. I progressi nella ricerca, nuovi farmaci più efficaci, miglioramenti della qualità della vita sono alla base delle cure oggi disponibili per i pazienti.

Coinvolgendo i tessuti e le cellule deputate alla normale difesa immunitaria dell'organismo, le malattie onco-ematologiche rendono i pazienti più sensibili alle complicanze infettive di diversa natura e gravità.

Il trattamento varia a seconda del tipo e dello stadio del tumore, e può includere l'utilizzo del singolo o l'associazione fra di essi.

#### 2.1.7.1 Chemioterapia

Farmaci antitumorali per la cura delle neoplasie. Gli scopi principali sono: curare (ridurre le dimensioni ed eliminare completamente il tumore ed impedire, nel follow-up, che la malattia ritorni), rallentare la velocità di proliferazione del tumore (per ridurre la probabilità che si diffonda nel corpo), attenuare i sintomi legati alla neoplasia e migliorare la qualità di vita, "condizionare", ossia preparare il paziente prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Alla chemioterapia non sono sensibili solo le cellule neoplastiche, ma anche le cellule normali, ciò determina gli effetti collaterali della chemioterapia (neutropenia, piastrinopenia e anemia, alopecia, nausea, vomito, diarrea e mucosite, infertilità).

#### 2.1.7.2 Radioterapia

Terapia localizzata, non invasiva, indolore, in grado di provocare la necrosi ovvero la morte delle cellule del tumore attraverso l'utilizzo di radiazioni ionizzanti. Le radiazioni sono dirette contro la massa tumorale e danneggiano la capacità delle cellule cancerose di moltiplicarsi: il tumore così trattato non è più in grado di crescere e si riduce progressivamente. Gli effetti collaterali che il trattamento può provocare sono legati alla

possibilità che le radiazioni colpiscano i tessuti sani vicini al tumore. Il modo in cui questi si manifestano è molto variabile da un paziente all'altro e all'organo colpito (nausea, vomito, mucosite e disfagia, pancitopenia, infezioni, fibrosi midollare e polmonare, necrosi ossea e neoplasie radioindotte).

#### 2.1.7.3 Immunoterapia

Si tratta di trattamenti, alcuni sperimentali, altri approvati, che mirano a risvegliare la capacità dell'organismo di difendersi dal tumore, "rieducando" il sistema immunitario a tenere sotto controllo ed eliminare efficacemente le cellule trasformate. Si basa sull'idea che il sistema immunitario, naturalmente progettato per identificare e distruggere cellule anomale, possa essere potenziato o guidato per affrontare più efficacemente i tumori. Numerose sono le modalità con cui ciò può avvenire: vaccini, anticorpi monoclonali, farmaci immunomodulanti etc. I sintomi possono essere collegati o non all'azione di potenziamento del sistema immunitario, in generale possiamo assistere a: disturbi cutanei, nausea, vomito, diarrea, sintomi simil-influenzali, problemi di coagulazione, diabete e tossicità epatica.

#### 2.1.7.4 Trapianto di midollo osseo

È anche noto come trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Può essere eseguito utilizzando cellule staminali prelevate dal midollo osseo, dal sangue periferico o da un donatore. Ecco una panoramica delle principali tipologie di trapianto e delle loro caratteristiche:

- Trapianto Autologo (CSE): consiste nella somministrazione di chemioterapia e/o radioterapia ad intensità sovra-massimale (“condizionamento”) seguita da una re-infusione delle CSE del paziente stesso, che è quindi al contempo donatore e ricevente, raccolte e congelate prima della terapia. Ha il vantaggio notevole di evitare il rigetto, poiché le cellule staminali provengono dallo stesso paziente. Il miglioramento della terapia di supporto e della conoscenza dei principali effetti collaterali dei regimi di condizionamento ha permesso negli ultimi anni di ridurre notevolmente le complicanze e la mortalità legata alla procedura (TRM, Transplant-Related Mortality). Tuttavia, il trapianto autologo di CSE rimane gravato da una certa tossicità e una mortalità, legata principalmente alle possibili complicanze infettive.
- Trapianto Allogeneico: le fasi del trapianto sono pressappoco le stesse di quello autologo con l’unica differenza che le cellule staminali provengono da un donatore (che deve essere compatibile con il paziente), che può essere un familiare (trapianto da donatore familiare) o non (trapianto da donatore non familiare). Permette di trattare malattie per le quali le cellule staminali del paziente stesso non sarebbero efficaci.

In linea generale, le procedure del trapianto possono essere riassunte come di seguito:

- Preparazione e Condizionamento: il paziente riceve una chemioterapia e/o radioterapia intensiva, in un periodo variabile tra 2 e 9 giorni, con il fine di raggiungere i due obiettivi principali: l’eradicazione della malattia di base, sfruttando l’effetto mieloablativo di dosi sovramassimali di chemio-radioterapia, determinando la totale scomparsa del compartimento di cellule malate del paziente e di “creare spazio” alle cellule progenitrici del donatore sano. Il superamento della barriera immunologica dell’ospite mediante l’uso di agenti chemioterapici con potente effetto

immunosoppressore. Tali regimi di chemioterapia sono molto intensivi e, per tale motivo, è necessaria una rigorosa selezione del paziente da sottoporre a trapianto. La tossicità extraematologica dei regimi di condizionamento si verifica entro i primi 15 giorni e può coinvolgere qualsiasi organo (cuore, rene, polmone, fegato) ma principalmente il sistema gastroenterico con mucosite. Il condizionamento comporta la cosiddetta “fase di aplasia”, con abbassamento del valore dei globuli bianchi, delle piastrine e dell’emoglobina e conseguente esposizione ad un elevato rischio di infezioni e di emorragie che possono essere anche fatali. Questa fase di aplasia terminerà quando poi le nuove cellule infuse cominceranno a proliferare.

- Infusione delle cellule staminali: le cellule staminali prelevate dal donatore o dal paziente stesso vengono infuse nel flusso sanguigno del paziente dopo 24-48 ore finita la fase di condizionamento. Le cellule staminali migrano poi nel midollo osseo e iniziano a produrre nuove cellule del sangue.
- Recupero e Monitoraggio: dopo il trapianto, il paziente viene attentamente monitorato per rilevare eventuali complicanze, come infezioni, rigetto del trapianto o malattie correlate al trapianto. Durante questo periodo il paziente può necessitare di supporto per il controllo delle complicanze, la gestione dei sintomi e il recupero del sistema immunitario.

Il trapianto è un’opzione di trattamento che si è vista essere efficace per molte malattie ematologiche ma rimane comunque una procedura complessa, che deve essere presa attentamente in considerazione, valutando bene i benefici ed i rischi associati, quali:

- Malattia Graft-versus-Host (GVHD): più tipica del trapianto allogenico, è espressione di una complessa reazione immunologica delle cellule immunocompetenti del

donatore nei confronti dei tessuti e organi del ricevente. Si osserva infatti che le cellule staminali del donatore attaccano i tessuti del ricevente. Può essere acuta o cronica e può colpire pelle, fegato e intestino.

- Infezioni e riattivazioni batteriche: il sistema immunitario compromesso può rendere il paziente più suscettibile alle infezioni.
- Complicanze del condizionamento: la chemioterapia e la radioterapia usate per il condizionamento possono causare effetti collaterali come nausea, vomito, perdita di appetito (con possibile sviluppo di malnutrizione) e danni agli organi.
- Mucosite del cavo orale e del tratto gastroenterico: cioè danneggiamento della mucosa da parte dei chemioterapici, con conseguenti sintomi come dolore alla deglutizione, inappetenza, diarrea. Si sviluppa dopo 7-10 dalla chemioterapia.
- Malattia venoclusiva: ha insorgenza precoce entro i primi 20-30 giorni post-trapianto e viene favorita da cicli di condizionamento, da epatopatie pregresse, o da alcune terapie utilizzate in precedenza al trapianto. Il quadro clinico è caratterizzato da ittero (colorazione giallastra della cute) con elevati valori di bilirubina diretta, dolore addominale, aumento di peso dovuto a versamento ascitico nell'addome e ritenzione idrica.

L'insorgenza delle complicanze dipende da fattori riferibili sia a caratteristiche del paziente (età, diagnosi, stato della malattia al momento del trapianto, presenza di comorbilità), sia a caratteristiche della combinazione donatore/ricevente (es. tipo di compatibilità), sia a caratteristiche specifiche della procedura trapiantologica (es. intensità del regime di condizionamento pre-trapianto, fonte di CSE impiegate, eventuale

manipolazione cellulare in vitro prima dell'infusione). Le complicanze legate al trapianto allogenico possono essere purtroppo fatali e indurre la TRM, non determinata quindi dalla eventuale recidiva della malattia. La gestione degli effetti collaterali richiede una stretta collaborazione tra il paziente, i medici e gli specialisti. È essenziale una sorveglianza regolare ed un trattamento tempestivo per affrontare e mitigare questi effetti.



### 3. TCSE E STATO NUTRIZIONALE

L'impatto sullo stato nutrizionale dei tumori ematologici e dei relativi trattamenti può essere significativo e variare a seconda della condizione clinica basale del paziente. Il supporto nutrizionale gioca pertanto un ruolo cruciale nella gestione del paziente al fine di migliorare la sua qualità di vita. Lo stato nutrizionale, infatti, può essere compromesso non solo dagli effetti collaterali delle terapie ma anche dalla patologia stessa. Non a caso, la diagnosi di tumore va spesso di pari passo con un aumento del dispendio energetico a riposo, dovuto alla presenza della massa tumorale che richiede una grande quantità di energia per il suo sostentamento, ma anche all'attivazione di processi infiammatori secondari allo sviluppo del tumore, portando di conseguenza ad un aumento del fabbisogno calorico e proteico [8]. Quando l'aumento delle richieste energetiche non viene soddisfatto, i pazienti possono sperimentare una significativa perdita di peso ed un aggravamento del loro quadro clinico nel tempo, portando all'insorgenza di cachessia neoplastica. La cachessia è una sindrome caratterizzata da un grave stato di malnutrizione per difetto e debolezza muscolare associata alla presenza della patologia, con effetti negativi sulla prognosi del paziente. Si tratta di una condizione non più reversibile nella sua forma avanzata e pertanto richiede interventi precoci e tempestivi; tuttavia, nonostante sia associata ad una elevata prevalenza, morbilità e mortalità, la sua diagnosi avviene ancora tardivamente. Per la sua gestione è necessario l'intervento di una équipe multidisciplinare all'interno della quale il ruolo del dietista risulta prioritario, già a partire dal suo esordio (pre-cachessia) [9].

Molti sono i fattori di rischio che concorrono allo sviluppo di uno stato nutrizionale inadeguato: la perdita dell'appetito, causata dalla malattia stessa e/o dalle terapie, è uno di questi [10], ma anche la comparsa di nausea, disgeusia (alterazioni del gusto) e xerostomia (secchezza delle fauci) può ulteriormente limitare l'assunzione dei nutrienti, specialmente per via orale.

Inoltre, la radioterapia a livello del distretto testa-collo o dell'esofago può indurre mucosite, riducendo di conseguenza l'assunzione di cibo e determinando una significativa perdita di peso, che può riguardare fino all'80% dei pazienti [11]. Analogamente, la radioterapia in regione pelvica può essere associata all'insorgenza di sintomi gastrointestinali [12]. Questi fattori concorrono insieme alla riduzione del peso [13] e possono, almeno parzialmente, essere gestiti mediante un adeguato e precoce intervento dietetico; quest'ultimo, dovrebbe essere fornito già prima della chemioterapia e protratto dopo di essa, può influire positivamente sulla tolleranza al trattamento e sulla durata del ricovero [14].

I pazienti con tumore tendono ad avere una degenza ospedaliera più lunga, nel corso della quale sviluppano una condizione di malnutrizione per difetto, di cui il calo di peso è la manifestazione più frequente: il 50-80% dei pazienti registra, infatti, un significativo calo ponderale. Alcuni studi hanno sottolineato come questo calo ponderale nasconda in realtà una importante alterazione della composizione corporea, con perdita di massa muscolare, spesso associata ad un aumento del rischio di complicanze e alla riduzione della sopravvivenza e della qualità di vita del paziente [15].

La riduzione del contenuto di massa muscolare presenta un'eziologia multifattoriale: i processi flogistici e le alterazioni metaboliche indotte dalle cellule tumorali, nonché il

quadro clinico del paziente, spesso caratterizzato da una marcata astenia, lo stato di immobilizzazione in regime di ricovero, e gli effetti collaterali delle terapie, concorrono tutti insieme ad una importante alterazione della composizione corporea. Tale alterazione può, di conseguenza, limitare o addirittura impedire l'esecuzione delle normali attività di vita quotidiana andando ad innescare un vero e proprio circolo vizioso. Questo decadimento muscolare, inteso come riduzione della massa e della forza muscolare, viene definito come sarcopenia [16] e rappresenta una condizione piuttosto frequente tra i pazienti sottoposti a TCSE. La sarcopenia, tradizionalmente considerata come una condizione geriatrica, in realtà può coinvolgere tutte le età, compresa quella evolutiva, non scaturisce da un processo infiammatorio e non è necessariamente associata ad un deficit dell'apporto di nutrienti [17].

Un effetto collaterale delle terapie da non sottovalutare è il possibile sviluppo di mucosite, la quale si presenta come un'inflammatione a carico della mucosa orale, faringea, esofagea, gastrica e intestinale determinata dalla chemioterapia ad alto dosaggio. Tale complicanza, molto frequente tra i pazienti sottoposti a TCSE, può essere associata alla comparsa di nausea, vomito, diarrea, malassorbimento dei nutrienti a livello gastrointestinale, riduzione dell'appetito e difficoltà deglutitoria a causa di iperemia gengivale e lesioni del cavo orale che contribuiscono alla sospensione dell'alimentazione per via orale [18].

Tutti questi fattori pongono il paziente ad un elevato rischio di instaurare una condizione di malnutrizione per difetto [19], il cui sviluppo risulta essere piuttosto frequente tra i pazienti sottoposti a TCSE [20]. La malnutrizione oltre a comportare una riduzione della loro qualità di vita, tende ad aumentare anche la tossicità del trattamento. Molti studi

concordano sull'importanza di mantenere un adeguato stato nutrizionale nei pazienti sottoposti a TCSE [21]. È stato dimostrato che i pazienti sottoposti a TCSE con uno stato nutrizionale subottimale presentano una prognosi peggiore, un tasso maggiore di complicanze, anche più severe, e un aumento della degenza ospedaliera. Questo sottolinea l'importanza di eseguire una valutazione dello stato nutrizionale del paziente già al momento del ricovero, durante l'intera permanenza in ospedale e nel post-dimissione, così da garantire un intervento dietetico tempestivo, al fine di prevenire l'insorgenza di uno stato di malnutrizione, lo sviluppo di complicanze e l'aumento dei costi ospedalieri [22]. Una corretta alimentazione risulta essere, infatti, un fattore prognostico favorevole in grado di incidere sulla qualità di vita [23].

Per ottenere più informazioni possibili sullo stato nutrizionale del paziente, è possibile ricorrere alle seguenti valutazioni:

1. **Peso e calo ponderale involontario:** un decremento ponderale non intenzionale del 5-10% o maggiore nei 3-6 mesi precedenti, rispetto al peso corporeo abituale, pone il paziente ad un aumentato rischio di malnutrizione; tale dato rappresenta, inoltre, un fattore prognostico negativo e la sua presenza può essere indice di un aggravamento dello stato di salute del soggetto [24];
2. **Body Mass Index (BMI):** si ottiene mediante il rapporto tra il peso (kg) e l'altezza al quadrato ( $m^2$ ) e definisce lo stato nutrizionale del paziente, che a seconda del valore può essere definito sottopeso, normopeso, sovrappeso o obeso; tuttavia, non tiene conto della composizione corporea [25];
3. **Analisi della composizione corporea, mediante:**

- 1) Bioimpedenziometria (BIA): permette di misurare la resistenza esercitata da ogni compartimento corporeo al passaggio di una lieve corrente elettrica; vantaggi: semplice e veloce da effettuare, versatile, non invasiva ed economica; svantaggi: presenza di molti fattori che possono alterare i risultati, come un mal posizionamento degli elettrodi, utilizzo di creme sul corpo, vasodilatatori, condizione di ipo/ipertermia, stato di idratazione alterato, presenza di pacemaker etc. [26];
- 2) Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA): rappresenta il gold standard per la misurazione della densità minerale ossea, ma è in grado di fornire informazioni sulla composizione corporea; vantaggi: sicura, nonostante l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, non ha limitazioni nell'utilizzo su bambini e adolescenti, ripetibile, rapida, indolore, altamente sensibile (fornisce una quantificazione diretta della massa grassa); svantaggi: non è economica, la misurazione può essere influenzata dallo stato di idratazione, non è eseguibile a letto del paziente (differenza della BIA) e in gravidanza [27];
- 3) Tomografia Computerizzata (TC): vantaggi: fornisce immagini accurate del contenuto di tessuto adiposo, distinguendo quello viscerale da quello sottocutaneo; svantaggi: molto invasiva, in quanto sottopone il soggetto ad alte dosi di radiazioni, costo elevato;
- 4) Risonanza magnetica (RM): meno invasiva della TC, ma richiede comunque un impegno di tempo e soldi notevole, aspetti che fanno sì che venga usata in casi specifici.

- 5) Ecografia: vantaggi: non invasiva, rapida, se ben svolta permette di ottenere una definizione chiara dei tessuti sottocutanei, non subisce l'influenza dello stato di idratazione; svantaggi: richiede tempo e molta esperienza da parte dell'operatore durante l'esecuzione, costo medio-alto [28];
- 6) Plicometria: vantaggi: semplice da utilizzare, economico; svantaggi: operatore-dipendente, viene influenzato da fattori come lo spessore della cute, la comprimibilità del tessuto adiposo e lo stato di idratazione [29];
4. Test di screening per la sarcopenia (SARC-F): permette di individuare una eventuale presenza di malnutrizione o il rischio di un suo sviluppo tramite la somministrazione di poche e semplici domande [30];
5. Criteri di GLIM: si tratta di criteri diagnostici condivisi a livello globale per la definizione di malnutrizione per difetto; i criteri sono cinque e sono suddivisi in tre criteri fenotipici (calo ponderale involontario, basso BMI e ridotta massa muscolare) utilizzati per definire la severità della malnutrizione (malnutrizione moderata/stadio 1 o severa/stadio 2) e due criteri eziologici (ossia un ridotto introito/assorbimento alimentare e la presenza di infiammazione/morbilità); per definire la diagnosi di malnutrizione, occorrono un criterio fenotipico ed uno eziologico, mentre per stabilire la sua gravità ci si basa esclusivamente su quelli fenotipici. Si tratta di criteri di facile applicazione e che possono essere usati nel tempo per stabilire l'andamento dello stato nutrizionale; tuttavia, è bene che tale approccio sia completato da una più esauriente valutazione dello stato nutrizionale (effettuata dal dietista), al fine di fornire un piano di cura efficace [31].

6. Test di screening per la malnutrizione: in alternativa ai criteri GLIM, è possibile utilizzare altri Indici Nutrizionali Integrati i quali, analizzando diversi parametri, forniscono un punteggio finale che, se confrontato con valori di riferimento, permette di stabilire la presenza di uno stato di malnutrizione o di un suo rischio; tali indici devono essere ripetuti con una cadenza specifica ed effettuati da un qualsiasi operatore, non necessariamente appartenenti all'ambito nutrizionale, al momento del primo approccio con il paziente; se necessario, a tale screening può seguire un approfondimento da parte del dietista. Alcuni test sono sviluppati per specifiche popolazioni, in particolare:

- Nutritional Risk Screening (NRS): è rivolto ai soggetti ospedalizzati;
- Malnutrition Universal Screening Tool (MUST): rivolto alle comunità, ma valido anche per l'ambito ospedaliero;
- Mini Nutritional Assessment (MNA): specifico per l'età geriatrica;
- Subjective Global Assessment (SGA): applicabile in ospedale, in ambulatorio, nelle RSA e rivolto agli anziani che vivono a domicilio.

Sottoporre i pazienti a questi test permette di valutare tempestivamente eventuali fattori di rischio presenti e di fornire un adeguato intervento dietetico [32].

7. Hand Grip Test: misura la forza di presa della mano, più precisamente la forza isometrica esercitata dai muscoli dell'avambraccio, e fornisce informazioni utili riguardo una eventuale perdita di massa e/o performance muscolare [33];
8. Intake calorico: valutare da un punto di vista quantitativo e qualitativo l'apporto giornaliero di calorie e nutrienti e il suo andamento in regime di ricovero e nel follow-up [34];

9. Valutazione dei sintomi: sintomi con una eziopatogenesi multifattoriale e una rilevanza significativa nel determinare lo stato di salute del paziente;
10. Indici biochimici: esistono diversi parametri sierici che possono essere presi in considerazione, in linea generale sono proteine plasmatiche che si correlano con lo stato nutrizionale [35], tra cui:
- Albumina: anche definita come indicatore tardivo di malnutrizione (per il suo turnover lento ed emivita pari a 20 giorni), è poco specifica (poiché diverse condizioni possono causare un'alterazione dei suoi valori);
  - Prealbumina: è un indicatore precoce di malnutrizione (turnover rapido ed emivita di 2 giorni), utile nel follow-up;
  - Transferrina: turnover medio ed emivita di 7 giorni, deve essere considerata tenendo conto anche della sideremia e della ferritina, riflette la riduzione della capacità di sintesi proteica;
  - Conta linfocitaria: valutazione della risposta immunitaria cellulo-mediata correlata con la malnutrizione, devono essere tenute in considerazione possibili terapie immunosoppressive e l'utilizzo di steroidi;
  - Proteina legante il retinolo: turnover molto rapido ed emivita di 10-12 ore, tendenzialmente più usata in altri ambiti come quello della ricerca;
  - Proteina C reattiva: fornisce informazioni riguardo lo stato infiammatorio.

Tenendo conto di questi aspetti, è possibile ottenere una visione piuttosto completa dello stato nutrizionale e della sua evoluzione durante l'intero percorso, ogni qualvolta si approcci al paziente, in modo parallelo rispetto ai trattamenti antineoplastici.



Come già accennato, è fondamentale fornire un intervento dietetico tempestivo finalizzato alla gestione nutrizionale di eventuali effetti collaterali delle terapie al fine di garantire, per quanto possibile, uno stato nutrizionale ottimale e favorire una prognosi migliore, un tempo di attecchimento del trapianto minore ed una percentuale di complicanze minore [36].

Tuttavia, nonostante tali aspetti siano ormai noti e consolidati a livello teorico, nella pratica clinica la malnutrizione per difetto rimane ancora un grande ostacolo nella gestione e nel trattamento di questi pazienti, aumentando notevolmente la loro mortalità [37].

### 3.1 RUOLO DEL DIETISTA

La gestione dei pazienti ematologici sottoposti a TCSE richiede un approccio personalizzato da parte di una equipe multidisciplinare, all'interno della quale il ruolo del dietista non è da sottovalutare in quanto permette di ottimizzare lo stato nutrizionale, migliorare la tolleranza ai trattamenti e favorire una buona qualità della vita. La nutrizione riveste un ruolo cruciale nella cura multimodale del cancro [38].

Il dietista si pone a disposizione del paziente dal momento della diagnosi all'intero percorso di follow-up, seguendolo anche durante il momento della terapia (condizione in acuto che determina tutte le alterazioni già osservate precedentemente). La relazione con il paziente si instaura in regime di ricovero, ma anche in Day Hospital e a livello ambulatoriale; si mira a rendere partecipe, in modo attivo, il paziente e a definire con lui, e se presente con il suo caregiver, il piano dietetico e la gestione del monitoraggio

nutrizionale, al fine di favorire una buona aderenza alla terapia dietetica e una migliore qualità della vita.

È bene tenere conto, inoltre, del benessere psicologico, oltre a quello fisico; questi pazienti sono spesso sottoposti, infatti, ad elevati livelli di stress, determinati non solo dalla malattia stessa ma anche da tutto quello che ne consegue, andando così ad aggravare il loro quadro clinico [39].

Il supporto nutrizionale è rivolto non solo al raggiungimento del fabbisogno di calorie e nutrienti, ma anche alla correzione di eventuali deficit nutrizionali e al controllo dei sintomi, in sinergia con la terapia farmacologica.

Nel momento in cui il dietista approccia il paziente per la prima volta, vengono indagati tutti gli aspetti analizzati precedentemente, partendo dalla semplice valutazione dei parametri antropometrici, tra cui il peso e il BMI, anche se spesso non veritieri a causa della somministrazione di fluidi per via endovenosa. Se il paziente o il suo caregiver è d'accordo, si prosegue poi con l'analisi della composizione corporea e con la misurazione della forza muscolare. Si indagano, inoltre, la presenza di eventuali effetti collaterali e il loro impatto sullo stato nutrizionale, e la storia dietetica mediante il recall delle ventiquattro ore. Tutte le informazioni raccolte vengono successivamente confrontate con le precedenti, se non si tratta di una prima visita, e utilizzate per stilare un piano dietetico personalizzato o per una sua revisione. L'intero percorso viene seguito dal dietista, in collaborazione con il dietologo, ematologi ed infermieri.

Gli interventi pratici che si possono attuare in ambito nutrizionale sono diversi, a partire da una educazione alimentare di base, a consigli più specifici per la gestione dei sintomi, alla somministrazione in condizioni più gravi, concordata con il dietologo e l'ematologo,

di una vera e propria nutrizione artificiale. Non esiste nessuna dieta che possa curare il tumore ma sicuramente tramite una giusta alimentazione, sartorializzata sul paziente, si possono ottenere benefici importanti. Vediamo ad esempio che nei confronti degli effetti collaterali sviluppati dalle terapie, a cui i pazienti si sottopongono, esistono degli accorgimenti nutrizionali che permettono una riduzione della loro gravità e dell'impatto che hanno:

- Nausea e/o vomito: prediligere alimenti e bevande a temperatura ambiente, frazionare la dieta, alimenti secchi e asciutti, non coricarsi subito dopo aver mangiato ed evitare di bere durante il pasto, cibi ricchi di grassi e fibre, prediligere cotture semplici (senza compromettere l'appetibilità e il gradimento della pietanza), far preparare il pasto a qualcun altro;
- Diarrea: ridurre il quantitativo di fibre (soprattutto quelle insolubili, fornire una dieta a scarso residuo se necessario), monitorare il bilancio dei fluidi e compensare le perdite di acqua con una buona idratazione, sorseggiare durante la giornata minimo 1 litro e mezzo di acqua, evitando bevande gassate, alcoliche o contenenti caffeina, cibi ricchi di grassi, zuccheri e lattosio, liquidi ipertonici;
- Mucosite/xerostomia/odinofagia: preferire consistenze morbide, cremose o fluide, temperature in grado di alleviare la sintomatologia dolorosa, evitare cibi secchi e asciutti, bere spesso e consumare cibi scivolosi e lubrificati, evitare bevande/cibi troppo acidi o salati, bevande gassate o alcoliche, spezie piccanti, valutare il beneficio dell'utilizzo della cannuccia per l'assunzione di bevande e se necessario anche per quella di cibi fluidi (dieta a consistenza modificata);

- Disgeusia: evitare sapori forti preferendo cibi più semplici che possono essere marinati/insaporiti/speziati per modificarne il sapore, far preparare il pasto ad un'altra persona e arieggiare la stanza per ridurre gli odori;
- Dispepsia: masticare bene e lentamente, dieta frazionata con porzioni di volumi limitati, liquidi sorseggiati, evitare gli alimenti scarsamente tollerati su base individuale, limitare il consumo di grassi (hanno come effetto quello di rallentare lo svuotamento gastrico);
- Riduzione dell'appetito: in caso di ridotto introito calorico, dare la priorità ai secondi piatti, provando ad assicurare almeno il raggiungimento del fabbisogno proteico giornaliero; seguire una dieta frazionata a base di pasti poco voluminosi e frequenti ad elevata densità calorica, consumare alimenti di proprio gradimento, bere acqua lontano dai pasti e a piccoli sorsi, evitando di aumentare il senso di sazietà, mangiare in compagnia, curare anche l'aspetto visivo dei piatti e la dimensione della porzione.

Nel caso in cui l'alimentazione per via orale non sia sufficiente, è bene avvalersi di una nutrizione artificiale, utilizzata come implementazione al pasto o come unica forma di nutrizione; come avviene in qualsiasi altro contesto patologico, anche in questo caso si tende a dare la priorità ai Supplementi Nutrizionali Orali (SNO), passando ad una nutrizione di tipo enterale o parenterale se quella per via orale risultasse impraticabile o insufficiente [40].

Accanto ad una adeguata gestione dal punto di vista nutrizionale, sarebbe auspicabile che i pazienti siano incoraggiati e supportati nell'eseguire una moderata ma costante attività fisica, secondo le proprie possibilità, prima, durante e dopo il TCSE [41].

## **4. STUDIO SPERIMENTALE**

### **4.1 OBIETTIVI**

Considerando il grande impatto nutrizionale che il TCSE allogenico ha sui pazienti, lo studio si pone l'obiettivo di valutare l'evoluzione dello stato nutrizionale, prima del trapianto e durante il follow-up, in particolar modo tenendo conto di:

- peso corporeo;
- composizione corporea;
- forza muscolare;
- presenza/rischio di sviluppare una condizione di sarcopenia;
- abitudini alimentari;
- presenza di malnutrizione;
- sintomatologia.

### **4.2 MATERIALI E METODI**

Sono stati selezionati i pazienti ematologici afferenti alla SOD Clinica Ematologica e alla SOD Dietetica e Nutrizione Clinica dell'AOU delle Marche, nel periodo compreso tra gennaio 2024 e luglio 2024, con il seguente criterio di inclusione:

- Pazienti con patologia ematologica candidati a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche afferenti alla SOD Clinica Ematologica (AOU delle Marche) in regime di ricovero o ambulatoriale o di Day Hospital e sottoposti a valutazione nutrizionale.

Comportando l'esclusione di questi criteri:

- pazienti con età minore di 18 anni;
- assenza di documento diagnostico che certifichi la patologia ematologica;
- pazienti affetti da patologia ematologica candidati a trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche;
- pazienti portatori di pacemaker, neurostimolanti, elettrodi impiantati nel cervello o subdurali o di impianti per udito. Questi rappresentano infatti le uniche controindicazioni per l'utilizzo della BIA, essendo dei fattori di interferenza per lo strumento;
- instabilità clinica;
- pazienti che non sono in grado di collaborare.

Per tutti i pazienti arruolati nello studio sono state raccolte i seguenti parametri e informazioni:

- sesso;
- data di nascita;
- parametri antropometrici: peso (kg), altezza (m) e BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ );
- parametri relativi alla composizione corporea, ottenuti mediante BIA: Fat Mass ( $\text{kg}/\text{m}$ ) (FM), Body Cellular Mass ( $\text{kg}/\text{m}$ ) (BCM), Extra Cellular Water (L, %TBW (Total Body Water));
- hand-grip strength test, mediante dinamometro: forza di presa della mano (kg);
- criteri di GLIM: presenza di malnutrizione;
- test di screening "SARC-F": presenza di sarcopenia o rischio di un suo sviluppo;

- presenza di segni e sintomi causati dalla terapia (con modalità sì/no): nausea, vomito, disgeusia, astenia, xerostomia, dispepsia, mucositi, diarrea, riduzione dell'appetito;
- abitudini alimentari mediante "storia dietetica".

Queste variabili sono state valutate ad intervalli regolari di tempo al fine di monitorare l'andamento dei pazienti, secondo il seguente timing:

- Tempo 0 (T0): corrisponde al giorno del ricovero (prima della terapia di condizionamento e del trapianto);
- Tempo 1 (T1): corrisponde al 7°giorno dopo il trapianto;
- Tempo 2 (T2): corrisponde al 21°giorno dopo il trapianto;
- Tempo 3 (T3): corrisponde al 45°giorno dopo il trapianto;
- Tempo 4 (T4): corrisponde al 60°giorno dopo il trapianto;
- Tempo 5 (T5): corrisponde al 90°giorno dopo il trapianto.

### 4.3 RISULTATI

Hanno preso parte allo studio 12 pazienti, di cui 7 maschi e 5 femmine; di età mediana pari a 59 anni (range: 23 - 73 anni).

I risultati ottenuti sono stati distinti tra uomini e donne.

Ad ogni valutazione sono stati raccolti tutti i dati sopra riportati, fatta eccezione per il tempo T1 (dopo 7 giorni dal trapianto), periodo che generalmente coincide con la massima espressione della sintomatologia tipica del post-trapianto, in cui non sono state eseguite analisi della composizione corporea mediante BIA, valutazione della forza di

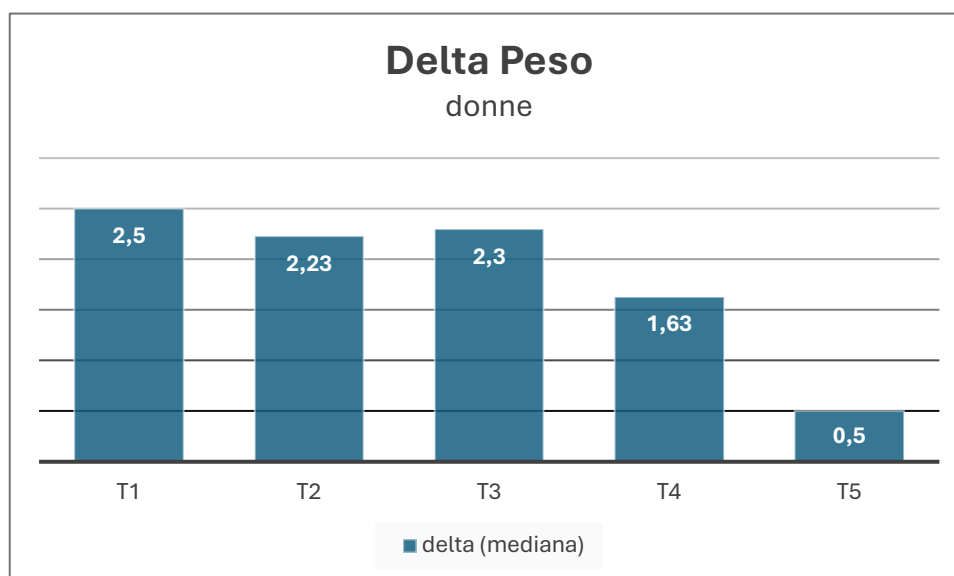
presa della mano tramite dinamometro e somministrazione del test di screening “SARC-F” al fine di non interferire con le condizioni cliniche del paziente.

Ad ogni valutazione è stata calcolata la differenza tra la mediana del peso ad uno specifico tempo di valutazione e la mediana del peso del tempo di valutazione precedente:

$$\Delta\text{Peso} = \text{MedianaPeso}T_1 - \text{MedianaPeso}T_0; \text{MedianaPeso}T_2 - \text{MedianaPeso}T_1 \text{ etc.}$$

Come volevasi dimostrare, nel corso della degenza ospedaliera e durante il follow-up, i pazienti sono andati incontro ad un continuo calo ponderale, dimostrato da un  $\Delta\text{Peso}$  sempre positivo.

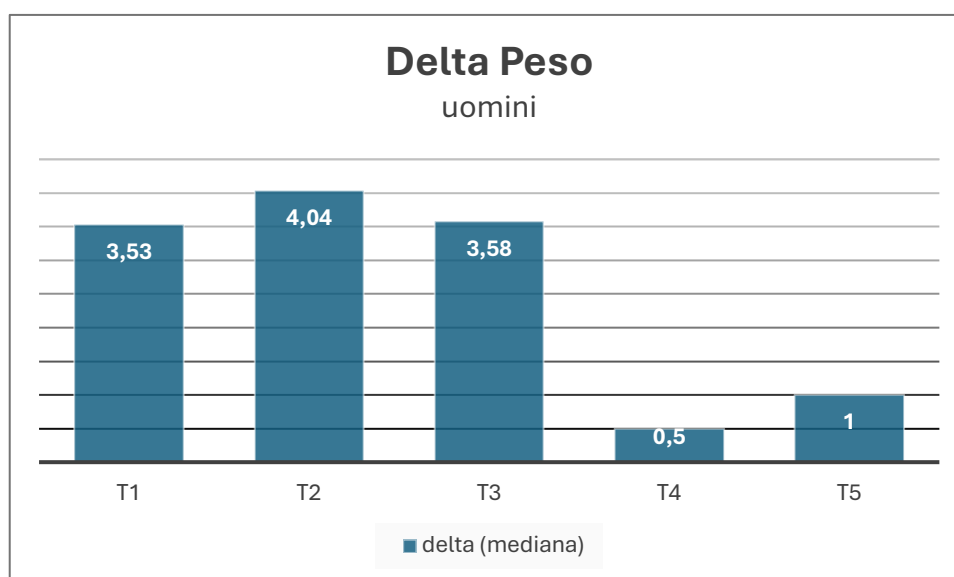
Nelle donne, il calo ponderale è stato maggiore a T1 (periodo compreso tra il ricovero e i primi 7 giorni post trapianto, durante il quale il paziente viene sottoposto anche alla terapia di condizionamento), con un valore mediano (mediana  $\Delta\text{Peso}$ ) pari a circa 2,5 kg. La perdita di peso non si è limitata a questa fase, anzi il  $\Delta\text{Peso}$  è rimasto positivo per tutto il tempo del monitoraggio, con un andamento decrescente.



**Figura 1.** Andamento del calo ponderale nelle donne (mediana)



Negli uomini, il calo ponderale maggiore (valore massimo: 4 kg) è stato registrato più tardivamente, a T2 (ossia tra la prima e la terza settimana post trapianto); si è inoltre assistito ad un andamento differente rispetto a quello osservato tra le donne: il  $\Delta$ Peso è infatti diminuito nel tempo, raggiungendo il valore minimo a T4, fino ad aumentare nuovamente a T5 (tra il 60° e il 90° giorno post trapianto).



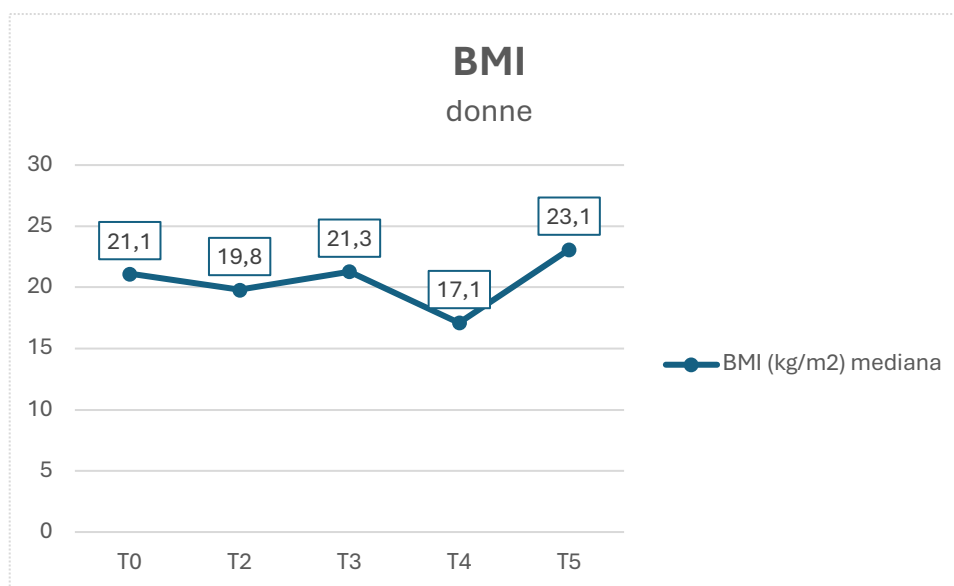
**Figura 2.** Andamento del calo ponderale negli uomini (mediana)

Analoga situazione per il BMI, parametro antropometrico ottenuto mediante il rapporto tra il peso e il quadrato dell'altezza; sulla base di questo valore è possibile catalogare lo stato nutrizionale dei pazienti nelle seguenti classi:

- grave sottopeso:  $< 16 \text{ kg/m}^2$
- sottopeso:  $< 18,49 \text{ kg/m}^2$
- normopeso:  $18,50-24,99 \text{ kg/m}^2$
- sovrappeso:  $25-29,99 \text{ kg/m}^2$
- obesità di 1° grado:  $30-34,99 \text{ kg/m}^2$

- obesità 2°grado: 35-39,99 kg/m<sup>2</sup>
- obesità di 3°grado: > 40 kg/m<sup>2</sup>

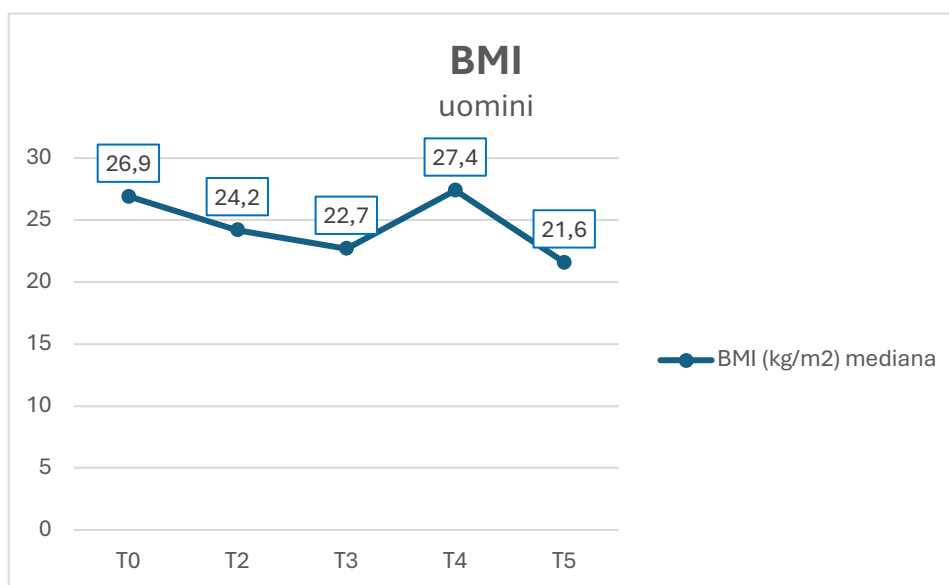
Nelle donne, il valore mediano più basso è pari a 17,1 kg/m<sup>2</sup> (compatibile con una condizione di sottopeso), raggiunto a T4, essendo il BMI dipendente dal peso, questo periodo corrisponde a quello in cui si è assistito al peso medio più basso, ossia 42kg; con un recupero importante a T5 del BMI, si sono raggiunti valori addirittura più elevati rispetto a quelli di partenza.



**Figura 3.** Andamento dei valori del BMI nel corso del tempo nelle donne (mediana)

Negli uomini, il valore minimo di BMI è stato raggiunto a T5 ed è pari a 21,6 kg/m<sup>2</sup>, compatibile con uno stato di normopeso, in seguito a quello che sembrava essere un buon recupero a T4; tale condizione risulta pertanto migliore rispetto a quella osservata tra le

donne, tuttavia, occorre tener conto del fatto che il valore del BMI a T0 negli uomini è superiore rispetto a quello delle donne, rispettivamente pari a 26,9 kg/m<sup>2</sup> e 21,1 kg/m<sup>2</sup>.



**Figura 4.** Andamento dei valori del BMI nel corso del tempo negli uomini (mediana)

Tuttavia, il peso e il BMI sono parametri antropometrici puramente indicativi dello stato nutrizionale del paziente che non tengono conto della composizione corporea; pertanto, analizzando nel dettaglio i parametri della composizione corporea, è possibile capire a cosa possa essere attribuito un determinato calo ponderale, se ad esempio ad una riduzione del contenuto di massa muscolare o di massa grassa.

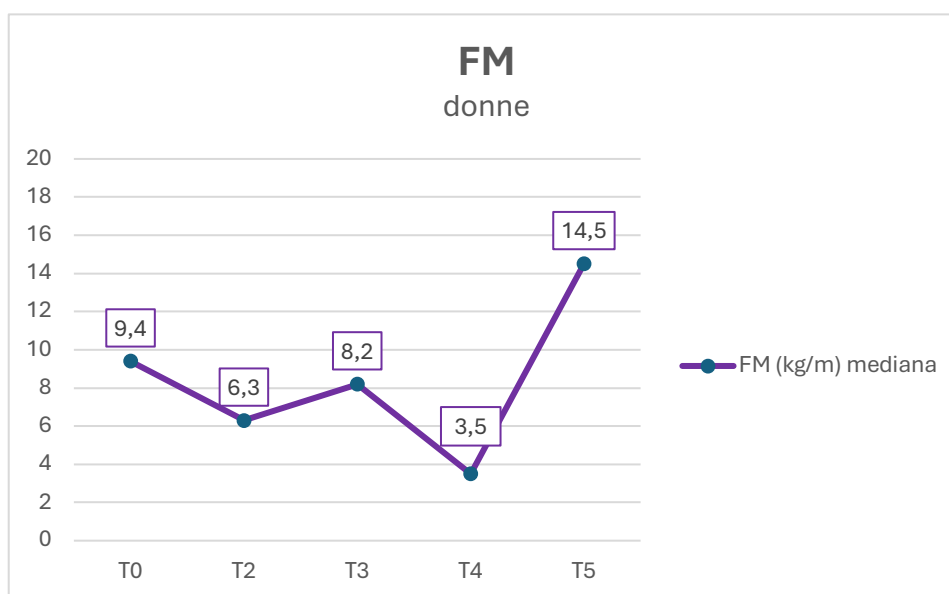
I parametri relativi alla composizione corporea valutati sono:

- FM: Massa Grassa, comprende sia i tessuti adiposi esterni (identificati come grasso sottocutaneo) ed i tessuti adiposi interni (grasso viscerale)
- BCM: Massa Cellulare Corporea, costituisce il tessuto metabolicamente attivo del corpo (organi, muscoli, cellule del sangue)

- ECW: Acqua Corporea Extra-cellulare, rispetto a quella totale (TBW), rappresenta il comparto idrico localizzato nello spazio interstiziale tra le cellule, all'interno dei vasi sanguigni, nei tessuti linfatici e nel liquido spinale

Per quanto riguarda l'analisi della FM, è stata calcolata la mediana delle FM raccolte ad ogni valutazione ed inserita all'interno di un grafico a linea.

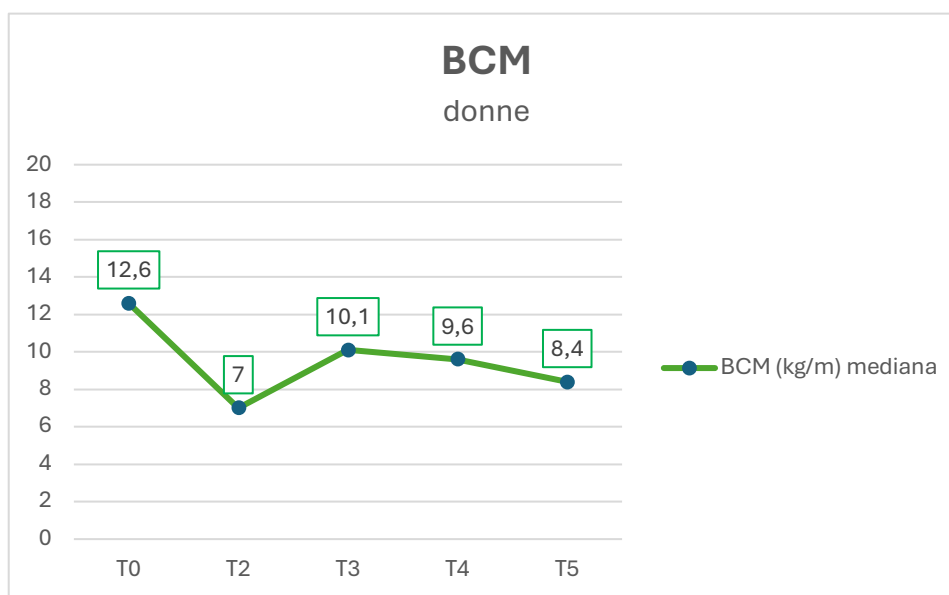
Nelle donne, il range di normalità della FM è compreso tra 7 e 14 kg/m<sup>1</sup> ed è possibile notare dal grafico come questo valore sia inferiore alla norma a T2 e T4, rispettivamente 6,3 kg/m e 3,5 kg/m. Nonostante sia un bene che questo dato non oltrepassi i limiti fisiologici in eccesso (come si verifica in T5), è importante che non lo faccia neanche in difetto: infatti, è necessario mantenere un contenuto minimo che venga utilizzato sia come riserva energetica che per il corretto svolgimento dei processi vitali, nonché come protezione degli organi interni.



**Figura 5.** Andamento della FM nelle donne (mediana)

<sup>1</sup> Secondo i valori di riferimento stabiliti dall'impedenziometro utilizzato

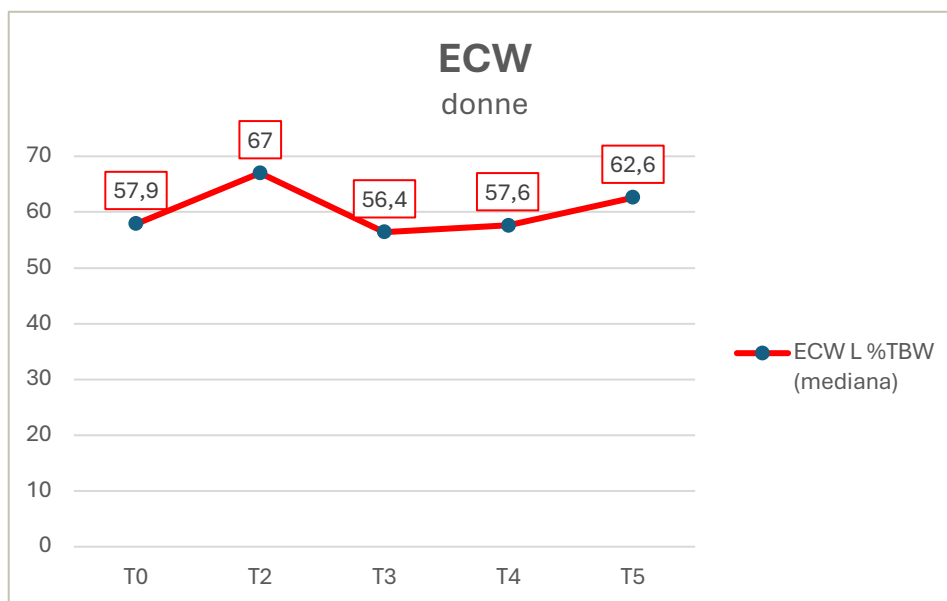
Per quanto riguarda la BCM, i cui valori dovrebbero essere compresi tra 10 e 17 kg/m, è possibile notare come questi siano per la maggior parte del tempo inferiori alla norma durante il periodo di osservazione (7 kg/m a T2; 9,6 kg/m a T4 e 8,4 kg/m a T5), con un significativo calo iniziale.



**Figura 6.** Andamento della BCM nelle donne (mediana)

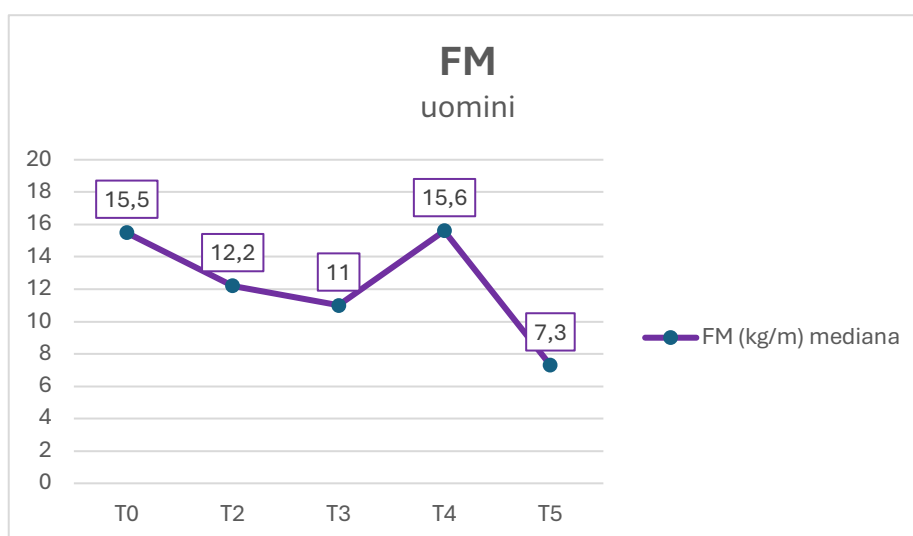
Il contenuto di ECW può essere fortemente influenzato dalle terapie farmacologiche, specialmente quelle infuse per via endovenosa, e dall'immobilità del paziente; infatti, sono stati riportati valori alterati a carico della ECW.

Il range di normalità è compreso tra il 39% e il 45% rispetto alla TBW; da tutte le valutazioni eseguite, emergono valori di ECW di gran lunga al di sopra della norma, indicando la presenza di una condizione di ritenzione idrica piuttosto notevole; il valore massimo è stato raggiunto a T2, con un primo peggioramento a T3 ed uno successivo a T5.



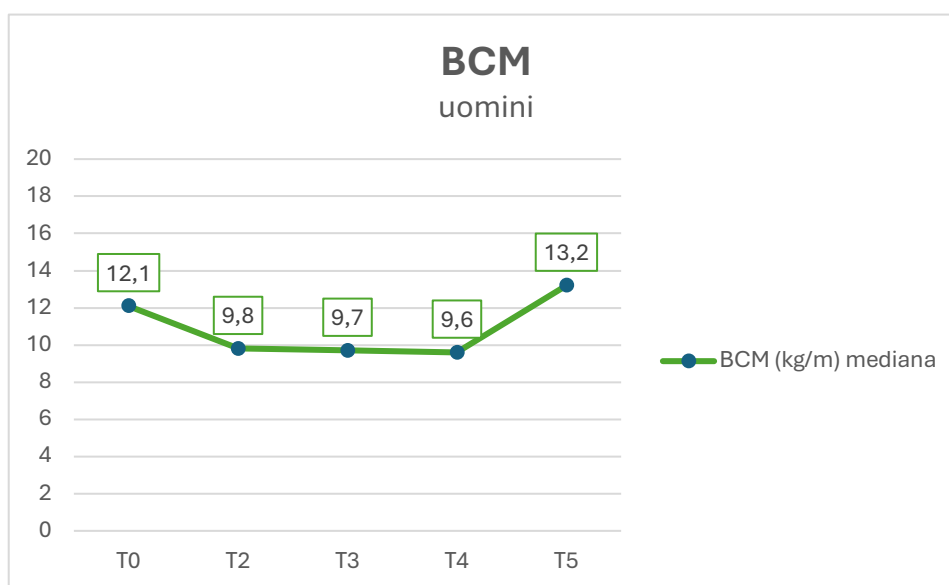
**Figura 7.** Andamento della ECW nelle donne (mediana)

Per quanto riguarda gli uomini, la FM è considerata nella norma se compresa tra 4 e 9 kg/m; dallo studio emergono valori costantemente al di sopra del limite superiore di normalità, fatta eccezione per la valutazione eseguita a T5: il valore mediano, infatti, diminuisce drasticamente raggiungendo la metà di quello registrato al basale, da 15,5 a 7,3 kg/m, rientrando tuttavia nel range di normalità.



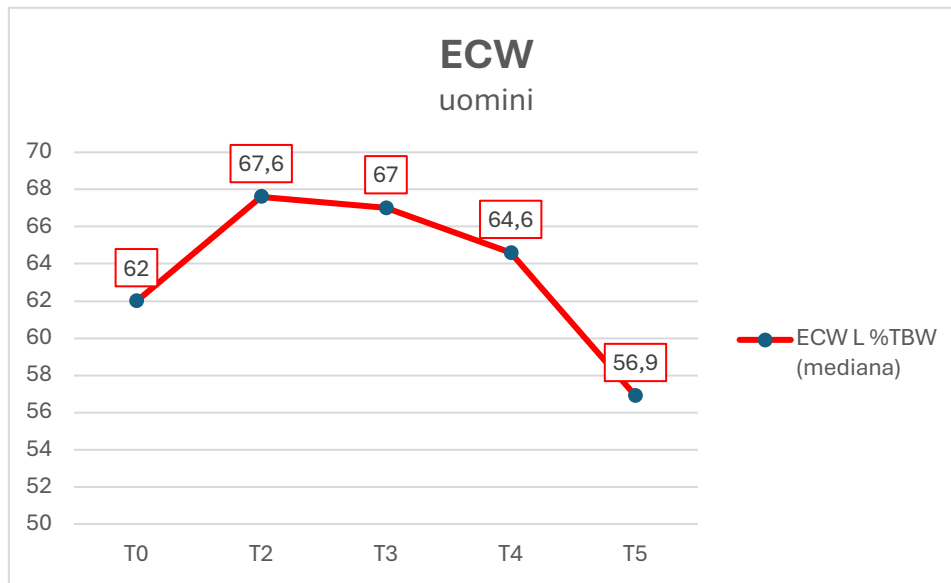
**Figura 8.** Andamento della FM negli uomini (mediana)

Per quanto riguarda la BCM negli uomini, i valori sono mediamente al di sotto del limite inferiore di normalità (tra 14 e 21 kg/m), a partire dalla valutazione basale. Scendono poi a T2, passando da 12,1 a 9,8 kg/m, dopodiché rimangono pressoché stabili fino a T4 e aumentano a T5, delineando una condizione migliore rispetto a quella di partenza, seppur ancora al di sotto della norma.



**Figura 9.** Andamento della BCM negli uomini (mediana)

Come accade nella popolazione femminile, l'ECW tra gli uomini registra valori mediani superiori al range di normalità (tra 42% e 50% rispetto alla TBW), dall'inizio alla fine del periodo di osservazione, all'interno del quale aumentano maggiormente a T2 (67,6% della TBW) e diminuiscono progressivamente verso una normalizzazione degli stessi.



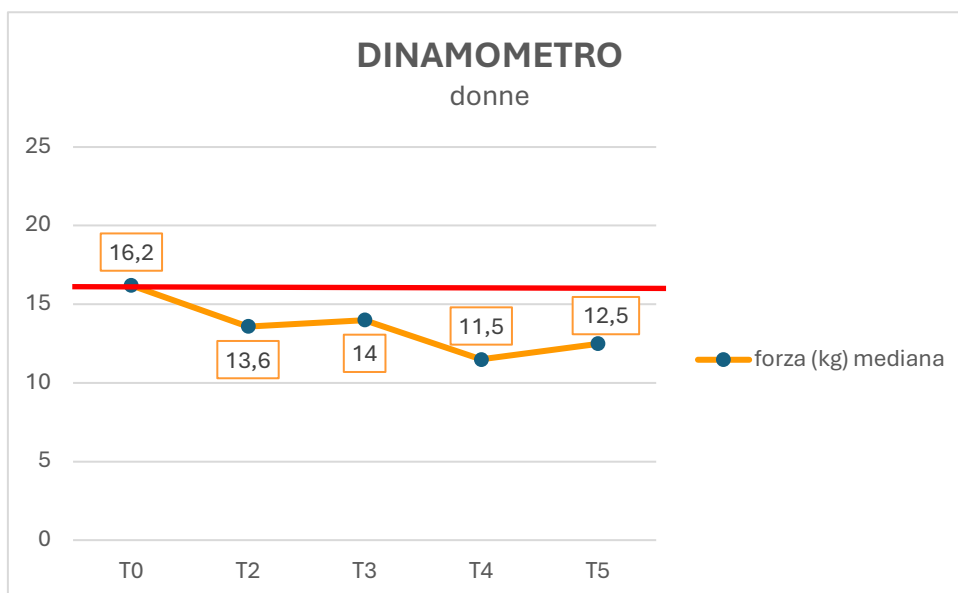
**Figura 10.** Andamento della ECW negli uomini (mediana)

Le alterazioni evidenziate dalla BIA, soprattutto quelle a carico del contenuto di massa muscolare (BCM), sembrerebbero presentare una correlazione con i risultati ottenuti dall'Hand-grip Strength Test, il quale permette di quantificare la forza muscolare grazie all'utilizzo del dinamometro. La prova viene effettuata 3 volte per la mano dominante e 3 volte per la mano non dominante (quella che poi si prende in considerazione, che in tutti i soggetti dello studio corrispondeva alla mano sinistra) e dei valori ottenuti viene preso il valore medio. Una condizione di normalità è definita da valori di forza di presa della mano superiori a 16 kg per le donne e a 27 kg per gli uomini. Tutti i dati ottenuti ad ogni valutazione sono stati raccolti, sempre all'interno di grafici a linea, tenendo conto della mediana.

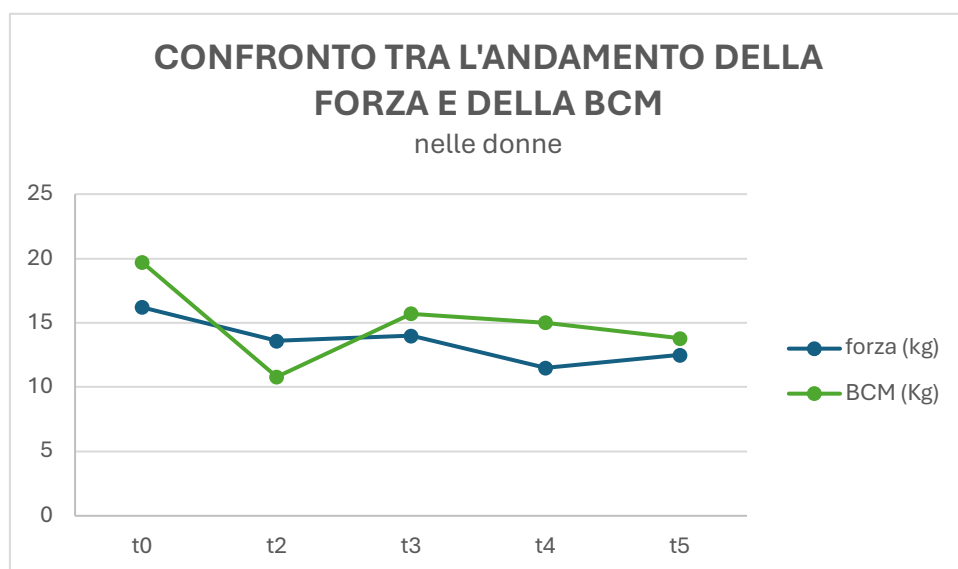
Nelle donne, la forza di presa della mano ha subito un calo a T2 e a T4, raggiungendo rispettivamente 13,6 e 11,5 kg, e un lieve recupero a T5 con un valore mediano pari a



circa 12,5 kg, al limite inferiore del range di normalità; analogamente, si è potuto assistere, nelle stesse tempistiche, ad una riduzione della BCM (le variazioni nel tempo della BCM e della forza hanno un andamento simile). Il valore minimo ottenuto è stato

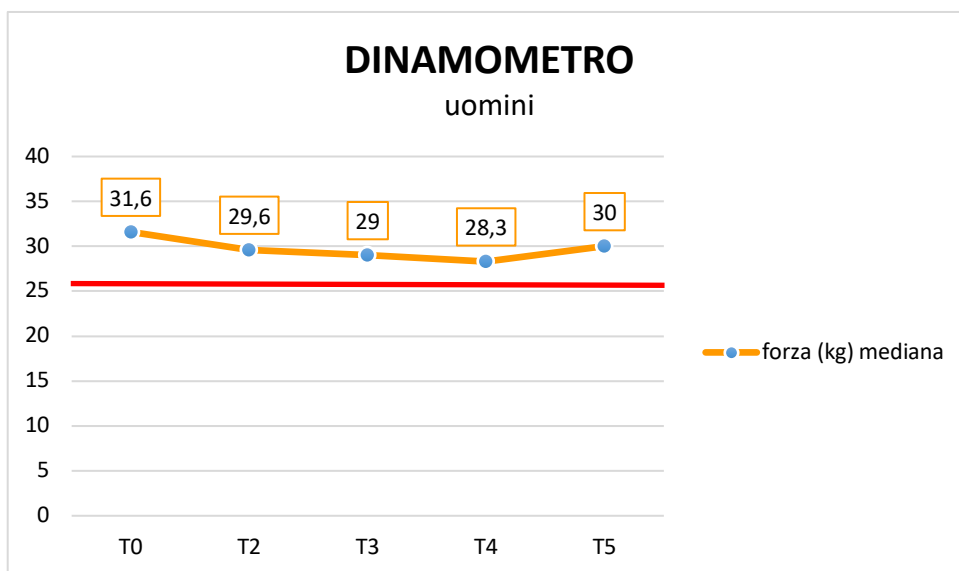


**Figura 12.** Andamento dei valori del dinamometro delle donne (mediana)

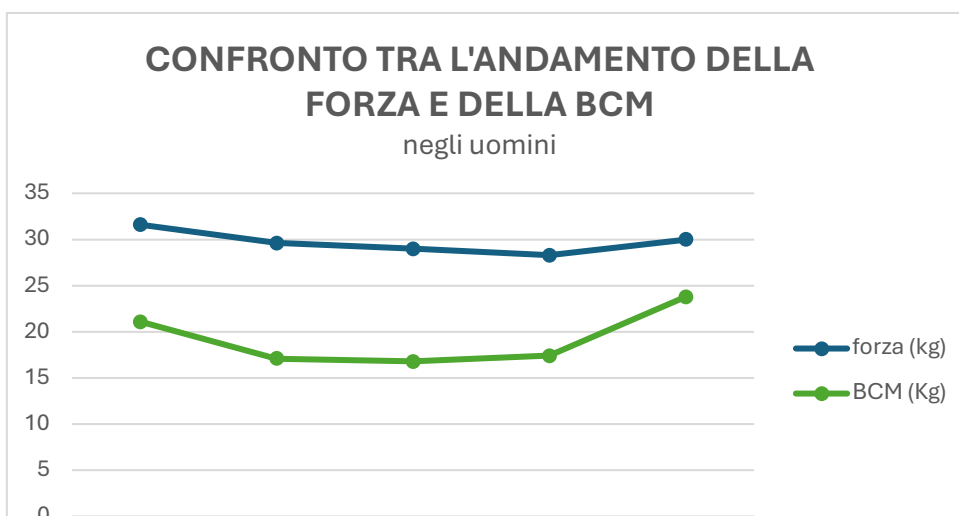


**Figura 11.** Correlazione tra l'andamento della BCM e del dinamometro nelle donne di 10 kg a T4 partendo da un valore massimo riscontrato a T0 di 27 kg.

Stesso rapporto, tra l'andamento della BCM e la forza di presa della mano, si riscontra negli uomini dove i dati subiscono una riduzione a T2 (da 31,6 kg a 29,6 kg) rimanendo tendenzialmente stabili fino a T5, momento in cui registrano un recupero, con un valore mediano pari a circa 30 kg. I valori mediani rimangono costantemente al di sopra del range di normalità, ma a T2 è stata registrata una forza di presa della mano pari a circa 17,3 kg, valore molto al di sotto del limite accettabile.



**Figura 14.** Andamento dei valori del dinamometro degli uomini (mediana)

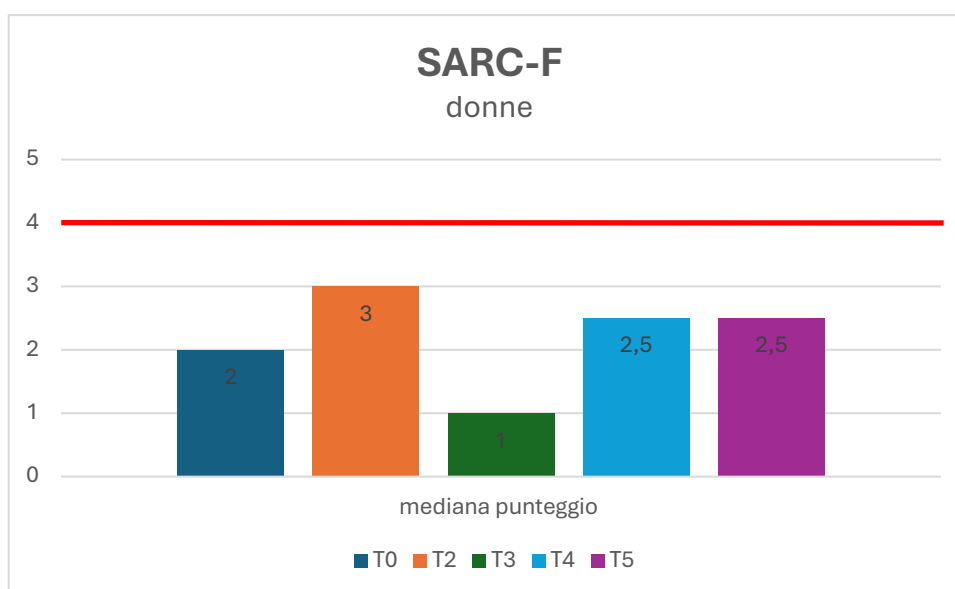


**Figura 13.** Correlazione tra l'andamento della BCM e del dinamometro negli uomini

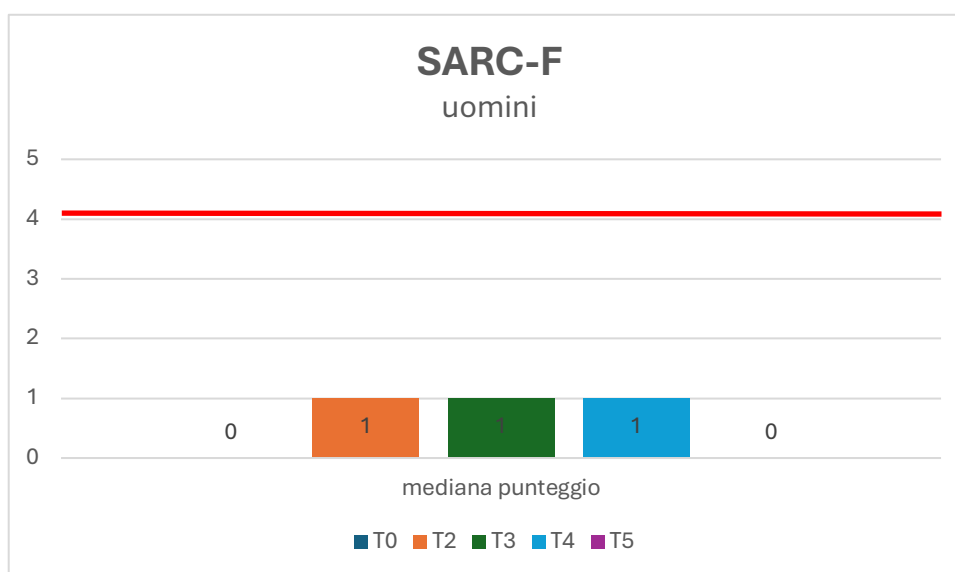
È stato anche somministrato il test di screening per la sarcopenia, il SARC-F i cui cut-off sono riportati di seguito:

- punteggio  $< 4$ : assenza di sarcopenia e/o del rischio di svilupparla;
- punteggio  $\geq 4$ : presenza di sarcopenia e/o del rischio di svilupparla; questa condizione rappresenta un campanello d'allarme e suggerisce di eseguire ulteriori accertamenti.

Tanto nelle donne quanto negli uomini, i punteggi mediани sono risultati inferiori a 4; tuttavia, nel corso delle valutazioni alcuni test sono risultati positivi: a T0, T2 e T5 tra le donne e a T3 per gli uomini.



**Figura 15.** Andamento del punteggio del SARC-F nelle donne (mediana)



**Figura 16.** Andamento del punteggio del SARC-F negli uomini (mediana)

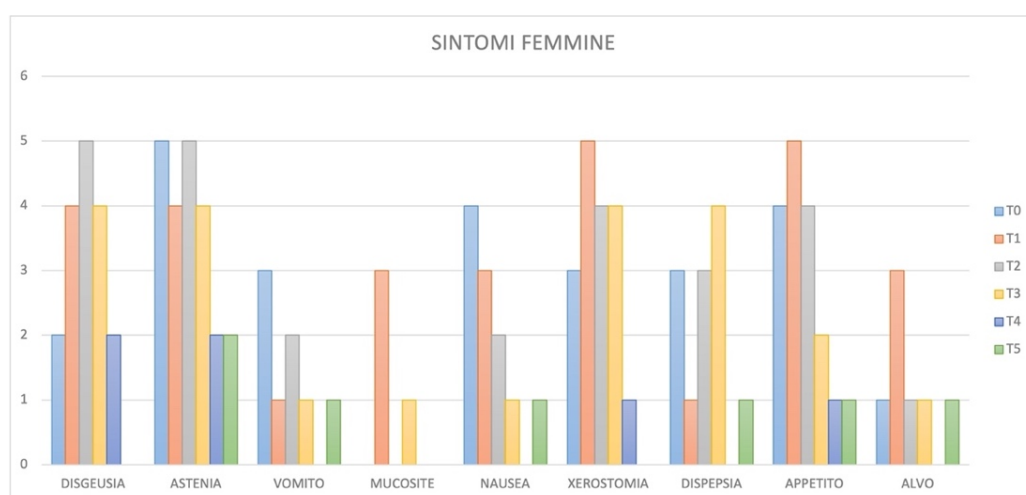
Durante il periodo di osservazione, i pazienti tendono a manifestare una sintomatologia, più o meno rilevante, a carico principalmente del tratto gastro-enterico, che può essere associata alle variazioni dei parametri antropometrici, rilevate fino ad ora.

Nello specifico è stata valutata la presenza di:

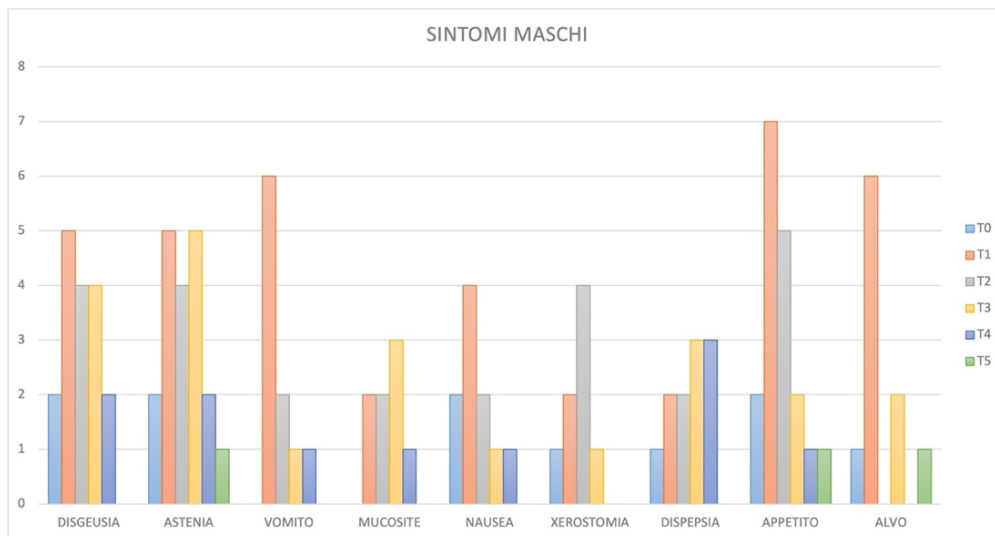
- disgeusia: nelle donne più frequente a T2 (100%), mentre negli uomini a T1 con circa il 71% (5 su 7);
- astenia: la totalità delle donne (100%), sia a T0 che a T2, riferisce questo sintomo (rispetto alle altre condizioni questa rimane presente in frequenza maggiore per tutto il percorso); tra gli uomini, diventa rilevante a T1 e a T3 con una frequenza del 71% (5 su 7);
- vomito: 3 donne (60%) riferiscono episodi di vomito a T0, l'86% dei maschi (6 su 7) a T1;
- nausea: analogamente agli episodi di vomito, colpisce l'80% delle donne (4 su 5) a T0 e il 58% degli uomini (4 su 7) a T1;

- mucosite: colpisce il 60% delle donne (3 su 5) a T1 e il 43% degli uomini (3 su 7) a T3;
- xerostomia: colpisce la totalità delle donne (100%) a T1 e il 58% degli uomini (4 su 7) a T2;
- dispepsia: riguarda l'80% delle donne (4 su 5) a T3 e il 43% degli uomini (3 su 7), sia a T3 che a T4;
- riduzione dell'appetito: riguarda il 100% di entrambi i sessi a T1;
- diarrea: al T1 colpisce il 60% delle donne (3 su 5) e l'86% degli uomini (6 su 7).

Nel complesso, tra le donne le condizioni più presenti sono la disgeusia (17), l'astenia (22), la xerostomia (17) e la riduzione dell'appetito (17), 6 sintomi su 9 permangono a partire da T0 fino a T5 (astenia, vomito, nausea, dispepsia, calo dell'appetito e alvo diarroico), con una riduzione nel tempo della frequenza generale. Gli uomini hanno avuto un recupero migliore, infatti sono solo 3 i sintomi che si registrano ancora a T5 (astenia, calo dell'appetito e alvo diarroico), più frequentemente si sono verificati: disgeusia (17), astenia (19) e riduzione dell'appetito (18).



**Figura 17.** Andamento dei sintomi nelle donne



**Figura 18.** Andamento dei sintomi negli uomini

Per quanto riguarda l'analisi delle abitudini alimentari, è stato osservato come tutti i pazienti abbiano ridotto in modo significativo le ingesta a T1 (solo apporto calorico per os, senza tenere conto di supporti/nutrizione artificiale), per alcuni dei quali è stato necessario ricorrere ad un supporto di nutrizione parenterale, poiché l'assunzione calorica per via orale era non sufficiente e/o non praticabile; questa condizione, di riduzione degli intake, si è stata spesso riscontrata a T2, periodo di massima debolezza dei pazienti (in alcuni casi anche peggiorata rispetto a T1). Successivamente, con il graduale miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti, le abitudini alimentari si sono ristabilite, anche se 2 pazienti in T4 hanno avuto un'altra ricaduta.

<b>Pazienti</b>	<b>T0</b> (kcal/die)	<b>T1</b> (kcal/die)	<b>T2</b> (kcal/die)	<b>T3</b> (kcal/die)	<b>T4</b> (kcal/die)	<b>T5</b> (kcal/die)
Paziente1	1921	994	530	1952	1881	1890
Paziente2	1281	572	321	844		
Paziente3	1635	0	202	2092	1689	1705
Paziente4	1520	665	1425	1450	1505	
Paziente5	1563	918	801	1634		
Paziente6	1203	0	387	1321	983	
Paziente7	1315	472	906	1113	1170	1277
Paziente8	1427	457	95	1757	439	
Paziente9	2076	257	1391	1920		
Paziente10	1389	221	676	1055		
Paziente11	1437	254	1700	1780		
Paziente12	1971	1314	1160	1646		

**Tabella 1.** Calorie introdotte per os giornalmente dai pazienti durante il percorso (recall 24h)

Secondo i criteri di GLIM (applicati in T0, T2 e T3, tempistiche in cui sono state fatte tutte le valutazioni e sono presenti tutti i pazienti), 3 donne sono già malnutrite (almeno 1 criterio fenotipico e 1 eziologico) al basale, in T0, che in T2 diventano 4 per poi migliorare in T3 in cui si riducono a 2; per quanto riguarda gli uomini la malnutrizione inizia invece ad essere riscontrata tre settimane dopo il trapianto, in T2 (5 pazienti) ma già a T3 il numero dei pazienti malnutriti diminuisce a 2.

## 4.4 DISCUSSIONE

Questo studio ha messo alla luce l'impatto che il trapianto allogenico di cellule staminali ha sullo stato nutrizionale dei pazienti nel corso del tempo. Seppur con una casistica ridotta, questo potrebbe essere considerato il primo studio in letteratura scientifica che ha valutato determinati parametri, al basale e dopo il TCSE, seguendo determinate tempistiche.

Si è visto che i soggetti arruolati subiscono un calo ponderale (e quindi anche del BMI) che corrisponde ad una riduzione della massa magra. Riduzione che può apparentemente essere nascosta dall'aumento, più o meno lieve, del contenuto di acqua extracellulare e di massa grassa. L'aumento di massa grassa è stato riscontrato anche in un altro studio condotto da Zachariah DeFilipp et al, in cui viene valutata la composizione corporea dei pazienti sottoposti a TCSE allogenico, uno e due anni post trapianto [42]. Questo studio, parallelamente al mio, oltre che sottolineare l'aumento della massa grassa, mette alla luce anche una riduzione della massa magra (e quindi un aumentato rischio di sviluppo di sarcopenia).

Tutti i pazienti valutati vanno incontro ad un calo di peso, situazione diversa rispetto a quella che emerge da uno studio condotto da Kayla Madsen et al. [43] in cui tale parametro è stato valutato a 3 e a 6 mesi dopo il trapianto allogenico e si presenta in circa il 50% dei pazienti. Questa differenza nella frequenza del calo ponderale può essere giustificata dal fatto che il calo ponderale è massimo nell'immediato post trapianto e con il tempo il peso tende ad avvicinarsi al valore basale. Lo studio di Kayla Madsen ha evidenziato, inoltre, come un calo importante a 3 mesi post trapianto sia correlato con un



aumento del rischio di TRM, sottolineando l'importanza di un intervento precoce e di un monitoraggio frequente post trapianto.

Dall'analisi condotta presso il Centro di Ancona, emerge una riduzione del BMI durante il periodo di osservazione, conseguentemente al calo ponderale, parametro che è stato in passato valutato da solo come fattore prognostico negativo per la sopravvivenza a 5 anni in uno studio diretto da Takashi Aoyoma [44]; emerge inoltre, che i pazienti con un BMI compatibile ad una condizione di sottopeso presentano una sopravvivenza minore, che diminuisce ancora di più se nel soggetto si è sviluppata anche una condizione di sarcopenia.

La riduzione del contenuto di massa muscolare è stata significativa in entrambi i sessi, maggiormente negli uomini che partivano già da una condizione subottimale; lo studio guidato da Shinya Yoshida et al. [45] ha indagato il contenuto di massa muscolare nei pazienti post TCSE e ha registrato un suo notevole calo (62.8%), di cui buona parte già da prima della procedura diagnostica. Esiste anche un altro studio condotto da UG Kyle et al. [46] che indaga la riduzione della massa magra in questi pazienti ma la riscontra in tempistiche diverse (a 6 mesi, 1 anno, tra i 2-3 anni, tra i 4-6 anni e dopo 6 anni dal trapianto).

Un solo studio (di Luyang Zhang [47]) ha eseguito una valutazione completa della composizione corporea con la BIA, confrontando la situazione pre e post trapianto, e ha evidenziato riduzioni del peso corporeo, del BMI, della BCM e della FM analogamente a quello che è stato osservato nella nostra analisi, con la discrepanza che in quest'ultima l'ECW aumenta invece che subire una riduzione. La differenza sostanziale tra questi due studi è il campione di popolazione scelto; infatti, questo di Luyang Zhang è effettuato su

pazienti pediatrici con beta talassemia che si sottopongono a trapianto allogenico di cellule staminali.

Si è visto come tutti gli aspetti presi in considerazione per valutare i soggetti dello studio, abbiano un'influenza reciproca, i sintomi con il peso e il BMI, questi con la composizione corporea, che a sua volta determina la performance al dinamometro e i valori del SARC-F.

Infatti, i trattamenti a cui il paziente è sottoposto, determinano una serie di sintomi con un importante impatto sullo stato nutrizionale, si innesca un ciclo a catena non irrilevante, che si sviluppa su uno stato fisico già intaccato. Buona parte di questi sintomi ha un'influenza sulla riduzione dell'appetito e quindi dell'ingesta, definendo un deficit calorico. L'organismo in risposta attinge alle riserve energetiche, come ad esempio quelle che si trovano nel muscolo, il quale subisce una riduzione quantitativa e di conseguenza qualitativa, complicando ancora di più il quadro clinico del paziente. Tutto questo sottopone il paziente a rischi maggiori come malnutrizione, sarcopenia, cachessia, ridotta risposta immunitaria, aumento della degenza, delle complicanze e della mortalità, e di conseguenza una riduzione della qualità di vita, senza tralasciare l'impatto sull'aspetto psicologico.

Il riscontro ottenuto da questa analisi sottolinea l'importanza del ruolo del dietista all'interno dell'equipe per la gestione di questa tipologia di pazienti, lavorando a stretto contatto con il reparto di ematologia. Effettivamente, anche altri studi hanno sottolineato che prevenendo e trattando, dal punto di vista dietetico, in modo tempestivo lo sviluppo di sintomi e complicanze, è possibile ridurre l'impatto del trattamento, migliorandone gli

outcomes [48]. Questi sono aspetti specificati e confermati dalla teoria scientifica, ma che purtroppo trovano poco riscontro nella pratica clinica, colpevole anche il fatto che a livello teorico mancano un approccio e una gestione univoca.

Una considerazione utile che può in parte giustificare la casistica ridotta riguarda la scarsa compliance da parte del paziente durante il follow-up: solo 3 pazienti, infatti, hanno completato le valutazioni pre-stabilite (fino a T5, compresa), altri 3 pazienti sono arrivati fino alla penultima (T4) ed i restanti 6 fino al T3. Questo atteggiamento è giustificabile dal fatto che la valutazione nutrizionale veniva programmata per la giornata in cui i pazienti tornavano in day-hospital per il controllo nella SOD Clinica Ematologica (AOU delle Marche), nella quale rimanevano per molto tempo. Tenendo conto delle scarse condizioni fisiche di questi pazienti, spesso si è preferito rimandare la valutazione, per evitare di sovraccaricarli eccessivamente.

Nonostante il numero limitato di pazienti e le tempistiche ridotte, i dati ottenuti sono rilevanti e meritano di essere condivisi al fine di sensibilizzare il paziente e l'equipe multidisciplinare che gli ruota intorno sull'importanza di una accurata gestione nutrizionale.

## 5. CONCLUSIONI

Lo studio si è posto l'obiettivo di valutare lo stato nutrizionale dei pazienti ematologici sottoposti a TCSE allogenico.

I risultati ottenuti rappresentano una modesta ma sufficiente raccolta dati utile a confermare l'impatto negativo del TCSE sulle condizioni cliniche del paziente, confermando, inoltre, il dato frequentemente osservato in letteratura scientifica relativo all'elevata incidenza della malnutrizione, come conseguenza del TCSE.

L'analisi eseguita, nonostante il campione ridotto e il breve periodo di osservazione, ha permesso di focalizzare l'attenzione sulla necessità di fornire un supporto nutrizionale mirato, dal momento della diagnosi all'intero percorso di follow-up.

Tale supporto nutrizionale consiste nell'eseguire valutazioni approfondite dello stato nutrizionale, in particolare della composizione corporea e delle abitudini alimentari del paziente, al fine di fornire, sulla base delle informazioni raccolte, un piano nutrizionale che sia il più personalizzato e tempestivo possibile.

Si tratta di un approccio dietetico dinamico, suggerito dal dietista, in accordo con il dietologo e l'ematologo, al primo contatto con il paziente e i suoi familiari che può eventualmente essere modificato, nel corso delle terapie, sulla base dell'evoluzione delle condizioni cliniche del paziente e del suo stato nutrizionale.

Pertanto, è fondamentale che il paziente ematologico sottoposto a TCSE allogenico o il suo caregiver, all'interno di una equipe multidisciplinare, sia adeguatamente gestito dal punto di vista nutrizionale e accompagnato durante l'intero percorso del trapianto.

## 6. ICONOGRAFIA

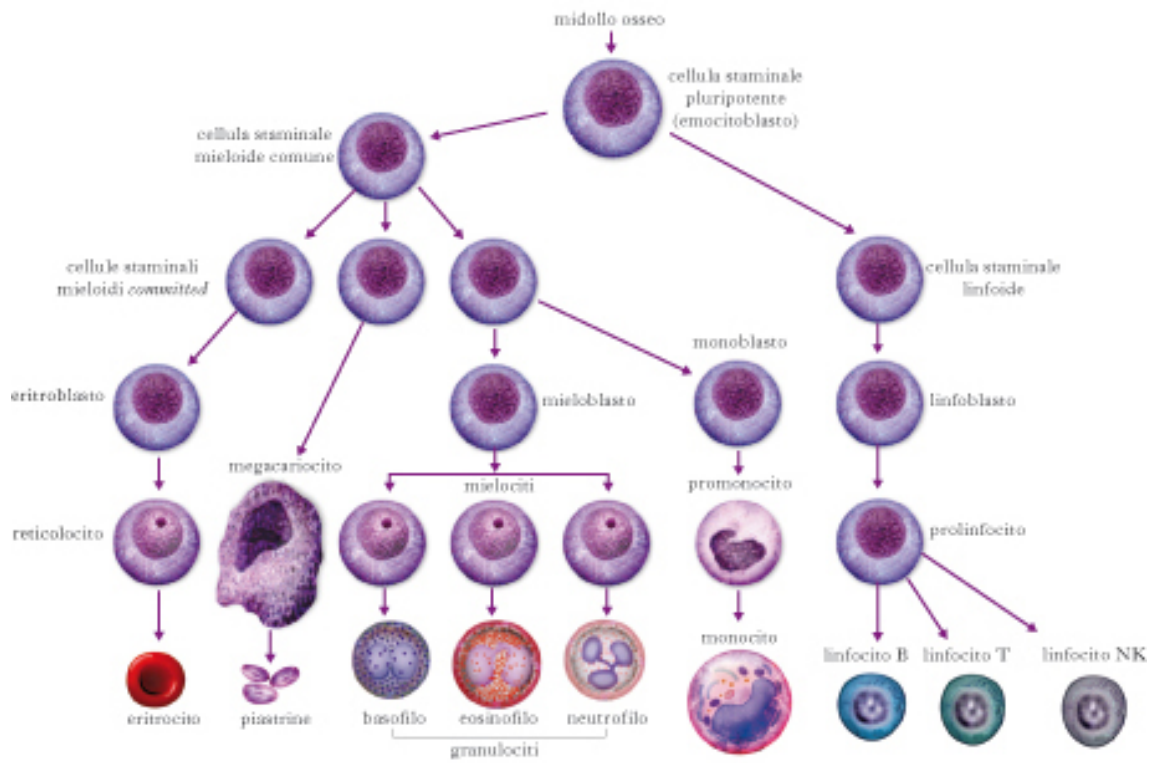


Figura 19. Rappresentazione del processo di ematopoiesi (formazione cellule del sangue)

## 7. BIBLIOGRAFIA

[1] Langius, Jacqueline A E et al. “Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review.” *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* vol. 32,5 (2013): 671-8.

[2] Bozzetti, F et al. “Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival.” *Tumori* vol. 84,6 (1998): 681-6.

[3] Thiel, H J et al. “Malnutrition and the role of nutritional support for radiation therapy patients.” *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer* vol. 108 (1988): 205-26.

[4] Price, Sarah, and Yeonsoo Kim. “Body Composition Impacts Hematopoietic Stem Cell Transplant Outcomes in Both Autologous and Allogeneic Transplants: A Systematic Review.” *Nutrition and cancer* vol. 74,8 (2022): 2731-2747.

[5] Barritta de Defranchi, Romina L et al. “Evolution of nutritional status in patients with autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplant.” *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* vol. 23,5 (2015): 1341-7.

- [6] Urbain, P et al. “Longitudinal follow-up of nutritional status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation.” *Bone marrow transplantation* vol. 48,3 (2013): 446-51.
- [7] Baldwin, Christine et al. “Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis.” *Journal of the National Cancer Institute* vol. 104,5 (2012): 371-85.
- [8] Cao, Dong-xing et al. “Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer.” *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* vol. 29,1 (2010): 72-7.
- [9] Baracos, Vickie E et al. “Cancer-associated cachexia.” *Nature reviews. Disease primers* vol. 4 17105. 18 Jan. 2018.
- [10] Behl, Deepti, and Aminah Jatoi. “Pharmacological options for advanced cancer patients with loss of appetite and weight.” *Expert opinion on pharmacotherapy* vol. 8,8 (2007): 1085-90.
- [11] Bozzetti, F et al. “Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival.” *Tumori* vol. 84,6 (1998): 681-6.
- [12] Khalid, Usman et al. “A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal

toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading.” *International journal of radiation oncology, biology, physics* vol. 64,5 (2006): 1432-41.

[13] Paccagnella, Agostino et al. “Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy.” *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* vol. 18,7 (2010): 837-45.

[14] Lau, Steven Kai Ming, and Puneeth Iyengar. “Implications of weight loss for cancer patients receiving radiotherapy.” *Current opinion in supportive and palliative care* vol. 11,4 (2017): 261-265.

[15] Ryan, Aoife M et al. “Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival.” *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* vol. 67-68 (2019): 110539.

[16] Bozzetti, Federico. “Chemotherapy-Induced Sarcopenia.” *Current treatment options in oncology* vol. 21,1 7. 30 Jan. 2020.

[17] Williams, Grant R et al. “SARC-F for screening of sarcopenia among older adults with cancer.” *Cancer* vol. 127,9 (2021): 1469-1475.

[18] Chaudhry, Hafsa M et al. “The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review.” *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* vol. 22,4 (2016): 605-616.



- [19] Martin-Salces, Monica et al. "Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation." *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* vol. 24,7-8 (2008): 769-75.
- [20] Hirose, Erika Yuri et al. "The impact of pretransplant malnutrition on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes." *Clinical nutrition ESPEN* vol. 33 (2019): 213-219.
- [21] Smale, B F et al. "The efficacy of nutritional assessment and support in cancer surgery." *Cancer* vol. 47,10 (1981): 2375-81.
- [22] So, Eun Jin et al. "Nutritional intake and nutritional status by the type of hematopoietic stem cell transplantation." *Clinical nutrition research* vol. 1,1 (2012): 3-12.
- [23] Zatarain, Lauren, and Bipin N Savani. "The role of nutrition and effects on the cytokine milieu in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." *Cellular immunology* vol. 276,1-2 (2012): 6-9.
- [24] Yan M, Pan J, Huang J, Liu C, Xia X, Zhu T, Wan Y, Fang Y, Tang W. Weight loss in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation within the first 100 days: Its influencing factors and impact on clinical outcomes. *Front Nutr.* 2023 Jan 9;9:974389. doi: 10.3389/fnut.2022.974389. PMID: 36698454; PMCID: PMC9868921.
- [25] Gutin, Iliya. "In BMI We Trust: Reframing the Body Mass Index as a Measure of Health." *Social theory & health: STH* vol. 16,3 (2018): 256-271.

- [26] Holmes, Clifton J, and Susan B Racette. "The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology." *Nutrients* vol. 13,8 2493. 22 Jul. 2021.
- [27] Bachrach, L K. "Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) measurements of bone density and body composition: promise and pitfalls." *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* vol. 13 Suppl 2 (2000): 983-8.
- [28] Fosbøl, Marie Ø, and Bo Zerahn. "Contemporary methods of body composition measurement." *Clinical physiology and functional imaging* vol. 35,2 (2015): 81-97.
- [29] Kuriyan, Rebecca. "Body composition techniques." *The Indian journal of medical research* vol. 148,5 (2018): 648-658.
- [30] Sun, Qian et al. "Sarcopenia among older patients with cancer: A scoping review of the literature." *Journal of geriatric oncology* vol. 13,7 (2022): 924-934.
- [31] Alves, Luana Ferreira et al. "GLIM criteria to identify malnutrition in patients in hospital settings: A systematic review." *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* vol. 47,6 (2023): 702-709.
- [32] Cheung, Helen Hoi Ting et al. "Diagnostic test accuracy of preoperative nutritional screening tools in adults for malnutrition: a systematic review and network meta-analysis." *International journal of surgery (London, England)* vol. 110,2 1090-1098. 1 Feb. 2024.

- [33] Sayre, Cindy A et al. "Patterns of Hand Grip Strength and Detection of Strength Loss in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation: A Feasibility Study." *Oncology nursing forum* vol. 44,5 (2017): 606-614.
- [34] Jefferis, Madison et al. "Malnutrition and clinical outcomes post alloSCT." *Journal of human nutrition and dietetics: the official journal of the British Dietetic Association* vol. 36,4 (2023): 1253-1260.
- [35] Keller, Ulrich. "Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition." *Journal of clinical medicine* vol. 8,6 775. 31 May. 2019.
- [36] El-Ghammaz, Amro Mohamed Sedky et al. "Nutritional status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: influencing risk factors and impact on survival." *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* vol. 25,10 (2017): 3085-3093.
- [37] Egelseer, Doris et al. "Malnutrition risk prior to hematopoietic stem cell transplantation predicts mortality in adults." *Bone marrow transplantation* vol. 56,9 (2021): 2268-2271.
- [38] Narimatsu, Hiroto, and Yuri Tanaka Yaguchi. "The Role of Diet and Nutrition in Cancer: Prevention, Treatment, and Survival." *Nutrients* vol. 14,16 3329. 14 Aug. 2022.
- [39] Griffith S, Fenech AL, Nelson A, et al. "Post-traumatic stress symptoms in hematopoietic stem cell transplant (HCT) recipients." *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: abstract 7505.

- [40] Zama, Daniele et al. “Enteral versus Parenteral Nutrition as Nutritional Support after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Systematic Review and Meta-Analysis.” *Transplantation and cellular therapy* vol. 27,2 (2021): 180.e1-180.e8.
- [41] Morales Rodríguez, Erica et al. “Effects of Exercise Programs on Psychoemotional and Quality-of-Life Factors in Adult Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation: A Systematic Review.” *International journal of environmental research and public health* vol. 19,23 15896. 29 Nov. 2022.
- [42] DeFilipp, Zachariah et al. “Evolution of Body Composition Following Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence of Sarcopenia and Association with Clinical Outcomes.” *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* vol. 24,8 (2018): 1741-1747.
- [43] Madsen, Kayla et al. “Weight loss post-allogeneic stem cell transplant is associated with increased transplant-related mortality.” *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* vol. 31,10 564. 7 Sep. 2023.
- [44] Aoyama, Takashi et al. “Impact of Body Mass Index on 5-Year Survival Rates in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.” *Nutrition and metabolic insights* vol. 15 11786388221128362. 7 Oct. 2022.

[45] Yoshida, Shinya et al. “Prevalence of low skeletal muscle quantity and quality and their associated factors in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.” *Internal and emergency medicine* vol. 17,2 (2022): 451-456.

[46] Kyle, U G et al. “Longitudinal follow-up of body composition in hematopoietic stem cell transplant patients.” *Bone marrow transplantation* vol. 35,12 (2005): 1171-7. doi:10.1038/sj.bmt.1704996

[47] Zhang, Luyang et al. “Nutritional and Body Composition Changes in Paediatric  $\beta$ -Thalassemia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study Using Bioelectrical Impedance Analysis.” *Journal of multidisciplinary healthcare* vol. 17 2203-2214. 9 May. 2024.

[48] Aprile, Giuseppe et al. “The Clinical Value of Nutritional Care before and during Active Cancer Treatment.” *Nutrients* vol. 13,4 1196. 5 Apr. 2021.

## **8. SISTOGRAFIA**

- Organizzazione Mondiale della Sanità: [www.who.int](http://www.who.int)
- Associazione Italiana Registri Tumori: [www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)
- Istituto Europeo di Oncologia: [www.ieo.it](http://www.ieo.it)
- I Numeri del Cancro in Italia: [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
- Associazione Italiana Contro Leucemie Linfomi e Mieloma: [www.ail.it](http://www.ail.it)
- Istituto Superiore di Sanità: [www.iss.it](http://www.iss.it)