LE PATOLOGIE LINFATICHE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

STRATEGIE DI PREVENZIONE,
DIAGNOSI PRECOCE E TRATTAMENTO

LE PATOLOGIE LINFATICHE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

STRATEGIE DI PREVENZIONE, DIAGNOSI PRECOCE E TRATTAMENTO

Associazione
Volontari Assistenza
Pazienti Oncologici
Venezia OdV

Il linfedema è una patologia diffusa e poco conosciuta e con pochi centri di riferimento di ricerca e di cura; l'incidenza nel mondo è pari a circa 300 milioni di casi (circa una persona ogni 20), di cui circa il 15% post-chirurgico specialmente secondario al trattamento del carcinoma mammario.

Questo fattore ha orientato A.V.A.P.O. (Associazione Volontari Assistenza Pazienti Oncologici) VENEZIA OdV alla scelta di finanziare la ricerca che ha portato ai risultati descritti nel testo che segue.

A.V.A.P.O. VENEZIA OdV è stata fondata nel 1988 e ha come obiettivo l'assistenza ai pazienti oncologici e alle loro famiglie. Opera nella città di Venezia storica ed isole.

I settori in cui A.V.A.P.O. VENEZIA svolge il suo operato sono: ospedalizzazione domiciliare (Nucleo Cure Palliative), assistenza ospedaliera e domiciliare, ricerche oncologiche e senologia.

Il settore senologia è nato proprio per sostenere fisicamente e psicologicamente le donne operate di tumore al seno, nelle varie fasi della diagnosi, dell'intervento e delle terapie.

In A.V.A.P.O. VENEZIA si è sempre ritenuto fondamentale finanziare studi condotti da medici di rinomata reputazione e promuovendo borse di studio.

Proprio in questa ottica è stato deciso di aderire alla proposta di finanziare una borsa di studio, della durata di due anni, assegnata dall'Università di Siena al linfologo dott. Lorenzo Ricolfi, uno dei principali esperti nella diagnosi e nel trattamento della patologia dei vasi linfatici a livello nazionale, che ha portato ai risultati descritti nel testo che segue elaborato dai ricercatori.

Tale ricerca è strutturata in tre parti:

- **il sistema linfatico**
- **prevenzione e mantenimento del linfedema**
- **nutrizione e stile di vita nel percorso dei pazienti oncologici**

Ringraziamo il Prof. Guido Gabriele, responsabile scientifico del progetto presso l'Università di Siena, il dott. Lorenzo Ricolfi, e tutti i medici partecipanti, nonché le pazienti e i volontari di A.V.A.P.O. VENEZIA che hanno contribuito alla ricerca.

Infine ringraziamo LE&RN (Lymphatic Education & Research Network) USA che attraverso la sua spokesperson ha fatto scattare in noi di A.V.A.P.O. VENEZIA la scintilla che ha dato origine alla volontà di finanziare questa ricerca.

Fabio Moretti
Presidente A.V.A.P.O. VENEZIA OdV

HANNO CONTRIBUITO

Prof. Guido Gabriele
Professore associato Università degli Studi Link Campus University - Roma
già Professore Associato di chirurgia maxillo-facciale
del Dipartimento di Biotecnologie Mediche dell'Università

Dott. Lorenzo Ricolfi
Medico chirurgo , Linfologo Co-Chair Italy Chapter Lymphatic
Education & Research Network, docente della International Vodder
Accademy, Fondatore Accademia Lipedema Italia, socio fondatore
ed attuale membro del consiglio direttivo della SIFe

Dott.ssa Micaela Bortolon
Medico chirurgo specialista in medicina interna ed angiologia
Co-Chair Italy Chapter Lymphatic Education & Research Network

Dott.ssa Giulia Garaffo
Biologa nutrizionista Direttrice Accademia Lipedema Italia

Dott.ssa Marzia Guerzoni
Dottoressa in scienze motorie e personal trainer
Coordinatrice dei docenti Accademia Lipedema Italia

Dott. Andrea Mana
Biologo nutrizionista segretario Accademia Lipedema Italia

Dott.ssa Martina Onida
Dietista Responsabile scientifico Accademia Lipedema Italia

Dott.ssa Laura Patton
Medico chirurgo specialista in endocrinologia e malattie del ricambio
Direttrice Accademia Lipedema Italia Co-Vice Chair Italy Chapter
Lymphatic Education & Research Network

Dott.ssa Valeria Reverdito
Fisioterapista socio fondatore e attuale membro del consiglio direttivo
della SIFe Coordinatore Docenti Accademia Lipedema Italia

Dott. Antonio Ungaro
Medico chirurgo in formazione specialistica di chirurgia maxillo-facciale
del Dipartimento di Biotecnologie Mediche dell'Università di Siena

INDICE

IL SISTEMA LINFATICO

11 IL SISTEMA LINFATICO
11 La linfa
12 La formazione della linfa
13 La composizione della linfa

15 STRUTTURA DEL SISTEMA LINFATICO
15 Linfatici iniziali
15 Precollettori
15 Collettori
16 I linfonodi
17 Tronchi linfatici e dotto toracico

18 IL LINFEDEMA
19 Come si riconosce il linfedema
20 Fattori di rischio del linfedema
24 Stadiazione del linfedema
26 L'ecografia
27 La terapia
28 Supermicrosurgical lymphatico-venous shunts
28 Debulking procedures
29 Liposuzione
29 Trapianto di vasi linfatici
29 Trapianto di linfonodi

31 FARMACI ASSOCIATI A LINFEDEMA
31 Fisiopatologia degli scambi idrici
32 Fisiologia ed eccitabilità delle cellule muscolari linfatiche
32 Fattori di suscettibilità legati al paziente
34 Farmaci cardiovascolari
38 Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
39 Farmaci antidiabetici
40 Agenti chemioterapici
44 Anticonvulsivanti/Antinevralgici
45 Antidepressivi

PREVENZIONE E MANTENIMENTO DEL LINFEDEMA

51 PREVENZIONE E MANTENIMENTO DEL LINFEDEMA
52 Prevenzione primaria: riduzione dei fattori di rischio
53 Prevenzione secondaria: monitoraggio e gestione precoce
53 Prevenzione terziaria: gestione delle recidive e riduzione delle complicanze
54 Strategie educative e supporto multidisciplinare
54 Nuove prospettive nella prevenzione del linfedema

56 IL RUOLO DELLA FISIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL LINFEDEMA
58 Valutazione fisioterapica
59 Terapia decongestiva complessa (TDC)

61 DRENAGGIO LINFATICO MANUALE (MDL)
61 Ruolo del MLD nella gestione del linfedema
62 Benefici fisiologici del MLD
62 Limiti e controversie sull'efficacia del MLD
62 Considerazioni pratiche
63 Prospettive future

64 BENDAGGIO MULTISTRATO

66 PRESSOTERAPIA INTERMITTENTE PNEUMATICA (IPC)

68 AUTO-BENDAGGIO

70 ESERCIZIO TERAPEUTICO E ATTIVITÀ FISICA

72 ESERCIZIO FISICO ADATTATO AL LINFEDEMA
72 Esercizio correttivo e fase intensiva della terapia decongestiva complessa (TDC) Transizione all'esercizio fisico quotidiano
72 Benefici dell'esercizio adattato
73 Che tipo di esercizio è sicuro per pazienti con linfedema?
74 Quando possono iniziare a fare esercizio e quanto esercizio possono fare
74 Quando iniziare e quanto esercizio fare
75 Precauzioni e monitoraggio

76 L'ESERCIZIO FISICO NEL PAZIENTE SEDENTARIO
77 Attività sportive ad alto rischio: come gestirle
77 Conclusioni

78 INDICAZIONI GENERALI ALLE DIVERSE TIPOLOGIE DI ESERCIZI
78 Esercizi di respirazione
79 Esercizi contro resistenza
80 Esercizi aerobici

82 LINEE GUIDA GENERALI PER L'ATTIVITÀ FISICA

NUTRIZIONE E STILE DI VITA NEL PERCORSO DEI PAZIENTI ONCOLOGICI

85 NUTRIZIONE E STILE DI VITA NEL PERCORSO DEI PAZIENTI ONCOLOGICI
86 Cancro come malattia metabolica e basi delle terapia nutrizionale
87 Il ruolo dell'infiammazione e del sistema immunitario

88 IL MICROBIOMA INTESTINALE COME ALLEATO NELLA LOTTA AL CANCRO
88 Modulazione del sistema immunitario
89 Regolazione di digestione e metabolismo
89 Mantenimento della barriera intestinale
89 Microbioma e cancro
90 Effetti delle terapie oncologiche sul microbioma

94 LA DIETA ANTI-INFIAMMAZIONE
94 L'infiammazione: un'arma a doppio taglio
95 Cibi anti-infiammatori: alleati naturali del benessere
96 Cibi da evitare: nemici silenziosi

99 FIBRA ALIMENTARE E TUMORI GASTROINTESTINALI
99 Benefici della fibra
100 Fonti di fibra: suggerimenti pratici
102 Dosi e modalità di assunzione delle fibre

104 DIGIUNO INTERMITTENTE E STRATEGIE METABOLICHE
104 Digiuno e resilienza cellulare
105 Effetti metabolici del digiuno intermittente
107 Esempi pratici
108 Benefici principali del digiuno prolungato
109 Considerazioni pratiche

110 IL CONCETTO DI ORMESI E LA RESILIENZA DEL CORPO
111 Ormesi e attività fisica
111 Consigli pratici per l'attività fisica
112 Ormesi e nutrizione
112 Consigli pratici per la nutrizione
113 Attività fisica e nutrizione in senergia

114 STRATEGIE DI PREVENZIONI E GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI
114 Effetti delle terapie e nutrizione di supporto
114 Alimenti e pratiche che supportano la digestione
115 Considerazioni pratiche per le fasi di alimentazione

117 RIFLESSIONI SUL RUOLO DELLA NUTRIZIONE NELLA QUALITÀ DELLA VITA
117 La nutrizione come parte integrante della Lifestyle Medicine
117 L'asse intestino-cervello e il ruolo dell'alimentazione
118 Mangiare come rituale di cura
119 Il regime del sano e il regime del malato: un insegnamento di Ippocrate

A.V.A.P.O. Venezia ha finanziato questo lavoro di ricerca in quanto riferito a patologie rientranti nella propria specifica attività di supporto alle persone affette da malattie oncologiche, senza tuttavia in alcun modo parteciparvi direttamente.

Al riguardo si desidera specificare che il contenuto ed il testo di questo elaborato sono responsabilità esclusiva dei ricercatori che ad esso si sono dedicati e che vengono indicati nel testo che segue.

Rimane salvo ogni diritto anche Proprietà Intellettuale da parte di A.V.A.P.O. Venezia e degli autori.

IL SISTEMA LINFATICO

IL SISTEMA LINFATICO

Il sistema linfatico decorre parallelamente al sistema cardiocircolatorio ed è costituito da linfa, vasi linfatici, linfonodi ed organi linfoidi. La sua principale funzione è il trasporto di proteine, liquidi, lipidi, cataboliti cellulari e macromolecole di varia natura dall'interstizio al sistema circolatorio sanguigno, ma non solo, tra gli altri ruoli ha anche una funzione di filtraggio e di trasporto degli antigeni agli organi linfoidi periferici, fondamentale per il buon funzionamento del sistema immunitario. Fanno parte del sistema linfatico anche i vasi chiliferi che si trovano nei villi intestinali del piccolo intestino e da cui dipende l'assorbimento dei grassi alimentari processati e delle vitamine liposolubili.

Il sistema linfatico si suddivide in superficiale e profondo, i due sistemi sono separati dalla fascia muscolare. Il sistema superficiale o sovrafasciale è responsabile del drenaggio della pelle e del tessuto sottocutaneo, mentre il sistema linfatico profondo o sottofasciale drena la linfa dei tessuti più profondi, come ad esempio a livello degli arti, del muscolo, dalle guaine tendinee, dei tessuti nervosi, del periostio e delle strutture articolari (alcune articolazioni distali delle estremità drenano tramite lo strato superficiale). I vasi di trasporto del sistema superficiale sono incorporati nel tessuto connettivo sottocutaneo mentre i vasi di trasporto profondi generalmente seguono il decorso dei vasi sanguigni. Il sistema linfatico degli organi interni rappresenta una sottocategoria del sistema profondo.

I due sistemi non sono completamente separati, sono infatti in comunicazione tramite i vasi perforanti.

LA LINFA

La linfa è un fluido incolore coagulabile prodotto a livello dell'interstizio dall'ultrafiltrazione capillare e rappresenta la via di deflusso di numerosi cataboliti cellulari. È composta prevalentemente da acqua (circa 96% del totale) e da una parte corpuscolata contenente micromolecole e macromolecole proteiche, lipidi, carboidrati, elettroliti e non, leucociti e anche frammenti di virus, batteri, cellule mutate, etc. Nell'arco della giornata si producono circa 4 litri di linfa; la portata oraria di deflusso si aggira intorno ai 120 ml/h di cui 100 ml/h attraverso il dotto toracico e 20 ml/h attraverso altre vie.

LA FORMAZIONE DELLA LINFA

Il precursore della linfa è il liquido interstiziale, un fluido contenuto in tutti i tessuti connettivi in ciascuno spazio non occupato da cellule o strutture, che si forma come ultrafiltrato dal microcircolo capillare. Fluidi, proteine e piccole molecole, ad eccezione delle grandi macromolecole, filtrano attraverso le pareti dei microvasi nell'interstizio. Lo scambio avviene attraverso il glicocalice, una matrice di glicoproteine e di glicosaminoglicani con uno spessore compreso tra 50 e 500 nm che è presente sulla superficie luminale (ossia interna) delle cellule endoteliali e si estende sulle fessure intercellulari. Il glicocalice, quindi funge da setaccio molecolare ed influenza la velocità di filtrazione dal lume capillare all'interstizio.

Tutto ciò che si trova tra una cellula e l'altra al di fuori dei vasi sanguigni e linfatici compone la matrice extracellulare (MEC). A seconda della sua composizione la MEC può svolgere differenti funzioni come, ad esempio, quella di supporto delle cellule e del loro ancoraggio e di divisione tra i diversi tessuti, ma anche di protezione dai traumatismi, di comunicazione fra cellule, di regolazione della crescita cellulare, ed è sede di un flusso incessante di molecole. È composta principalmente da proteine di adesione, come proteoglicani e glicosaminoglicani, proteine strutturali come fibre elastiche e collagene e liquido interstiziale e può costituire anche la componente principale di un tessuto, come nel caso del connettivo. Queste sostanze creano una sostanza dalla composizione gelatinosa che può essere più o meno solida a seconda delle condizioni fisiologiche e patologiche. Fisiologicamente, nelle ore diurne nella matrice si ha una maggiore permanenza di cationi che sono trattenuti e neutralizzati dai proteoglicani, carichi negativamente; questo determina una temporanea fisiologica acidosi della matrice e una parallela disidratazione delle cellule con un effetto di "imbibizione" della stessa MEC, ossia una fase di gel. Diversamente accade nelle ore notturne, quando invece i cationi abbandonano la matrice e passano direttamente nel plasma (legandosi direttamente all'emoglobina): questo fenomeno determina l'avvio di una fase di solubilizzazione della matrice che diventa più liquida in uno stato di alcalosi. In caso di linfostasi cronica, condizione invece patologica, si crea un'alterazione di tale equilibrio che determina una progressiva acidosi e gelificazione persistente della MEC, una conseguente riduzione della perfusione capillare da cui deriva ipossia che comporta una sregolata attività delle cellule, tra cui i fibroblasti, responsabili dell'avvio di una reazione fibrotica.

LA COMPOSIZIONE DELLA LINFA

In generale la composizione chimica della linfa è molto simile a quella del plasma e molti componenti differiscono solo per la concentrazione. I principali componenti della linfa sono i seguenti:

Proteine: la linfa contiene tutte le frazioni proteiche del plasma ma in concentrazione inferiore. È stato riscontrato che la linfa del dotto toracico nell'uomo ha una concentrazione proteica pari a circa il 66% di quella del siero. I rapporti di concentrazione della linfa rispetto al plasma sanguigno (L/P) per l'albumina e la globulina totale erano rispettivamente di circa 0,75 e 0,5.

Enzimi: molti degli enzimi presenti nel plasma si trovano anche nella linfa, anche se generalmente in concentrazione minore. Tuttavia, nel linfodrenaggio di un tessuto in cui viene prodotto l'enzima, la concentrazione può essere superiore a quella del plasma. La concentrazione di fosfatasi alcalina nella linfa intestinale è superiore a quella del plasma. Gli enzimi misurati nella linfa del dotto toracico umano includono fosfatasi alcalina, fosfatasi acida, lattico deidrogenasi, transaminasi glutammico-ossalacetica, transaminasi glutammico-piruvica, e aldolasi.

Fattori della coagulazione: la linfa proveniente da tutte le regioni del corpo si coagula, ma generalmente meno facilmente del plasma. Le concentrazioni di fibrinogeno e protrombina nella linfa sono inferiori nel plasma e variano considerevolmente nelle diverse parti del corpo.

Lipidi: i lipidi presenti nella linfa sono simili a quelli contenuti nel plasma. Le concentrazioni nella linfa sono inferiori, tranne nel caso della linfa intestinale (CHILO). Questi lipidi, inclusi trigliceridi, fosfolipidi, esteri del colesterolo e colesterolo libero, sono presenti nella linfa come lipoproteine. Quando la linfa mesenterica raccolta dopo l'ingestione di grasso è stata esaminata mediante ultracentrifugazione a gradiente sequenziale, sono state rilevate lipoproteine compresi chilomicroni, lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), lipoproteine a bassa densità (LDL) e lipoproteine ad alta densità (HDL). Queste lipoproteine differiscono per dimensioni e composizione lipidica e

apoproteica. I chilomicroni sono le particelle più grandi (da 75 a 600 nm) che trasportano i lipidi nella linfa mesenterica. La produzione di chilomicroni è fasica e dipende dalla quantità di lipidi assorbibili. Tuttavia, si presume generalmente che la concentrazione di lipidi dei chilomicroni nella linfa intestinale sia pari a circa l'1-2%. I chilomicroni hanno la seguente composizione approssimativa: dall'86 al 92% di trigliceridi, dallo 0,8 all'1,4% di esteri del colesterolo, dallo 0,8 all'1,6% di colesterolo libero, dal 6 all'8% di fosfolipidi e dall'1 all'1,5% di proteine. Il nucleo del chilomicrone contiene la maggior parte dei trigliceridi e degli esteri del colesterolo insieme a circa il 30% di colesterolo libero. La superficie del chilomicrone è composta da un monostrato di fosfolipidi, apoproteine, colesterolo libero e una piccola quantità di colesterolo saturo trigliceridi.

Elettroliti e non: il contenuto di elettroliti della linfa non è significativamente diverso da quello del plasma. Generalmente, le concentrazioni di cationi tra cui sodio, potassio, calcio e magnesio sono leggermente inferiori, mentre gli anioni, il cloruro e il bicarbonato sono più elevati nella linfa che nel plasma. Il livello dei non elettroliti, compreso l'azoto non proteico, l'urea, gli aminoacidi e la creatinina, sono tutti approssimativamente gli stessi sia nel plasma che nella linfa. Un'eccezione si verifica nella linfa renale dove il livello di creatinina è inferiore a quello plasmatico. I livelli di glucosio sia nella linfa toracica che in quella intestinale sono simili a quelli plasmatici, sebbene siano stati riscontrati livelli di glucosio più elevati nella linfa epatica.

STRUTTURA DEL SISTEMA LINFATICO

LINFATICI INIZIALI

Definiti da alcuni autori anche capillari linfatici sono vasi a fondo cieco ad alta assorbenza composti da un unico strato di cellule endoteliali senza lamina basale. Presentano un diametro compreso tra 20 e 70 µm , sono sprovvisti di valvole e fibre muscolari. Le cellule endoteliali linfatiche all'interno dei vasi linfatici iniziali sono interconnesse attraverso giunzioni discontinue "botton-like junctions" tramite le quali si ha l'assorbimento del fluido interstiziale e di macromolecole di varia natura. Le cellule endoteliali sono ancorate alla matrice extracellulare da **Fibre di Leak**. Le Fibre di Leak (o filamenti di ancoraggio) sono strutture molto fragili; vengono tese dall'aumento di pressione dettato dal fluido interstiziale e favoriscono quindi l'apertura delle giunzioni interendoterliali, facilitando l'assorbimento della linfa, fino al deflusso della linfa contenuta nel vaso linfatico iniziale, mano a mano la pressione endoluminale del capillare aumenta e le Fibre di Leak si detendono fino al completo svuotamento del capillare iniziale.

PRECOLLETTORI

I precollettori connettono i vasi linfatici iniziali con i collettori, hanno un diametro compreso tra 70 e 150 µm e presentano al loro interno **strutture valvolari e cellule muscolari lisce**. Fanno parte dei precollettori anche vasi che attraversano la fascia muscolare e che creano delle connessioni tra il circolo linfatico profondo e circolo linfatico superficiale, detti anche vasi perforanti (*perforating precollectors).*

COLLETTORI

Hanno massima funzione di trasporto e un diametro compreso tra 0,1 e 0,6 mm. La loro struttura è simile a quella venosa e sono costituiti da una tonaca intima (cellule endoteliali e membrana basale continua), una tonaca media (muscolare liscia) ed una tonaca

avventizia (tessuto connettivale fibro-elastico) e si suddividono in afferenti ai linfonodi, inter-linfonodali ed efferenti dai linfonodi i quali si raggruppano nei tronchi linfatici. I collettori hanno valvole che regolano il flusso unidirezionale della linfa. Il segmento di vaso linfatico compreso tra due valvole a nido di rondine rappresenta l'unità funzionale motoria propulsiva del vaso e prende il nome di linfangione. La linfangiomotricità è scandita anche dal Sistema Nervoso Vegetativo (SNV) che determina la regolazione della frequenza, dell'ampiezza e la sincronia della contrazione dei linfangioni. L'inotropismo ed il cronotropismo di un linfangione dipendono inoltre dal suo stato di riempimento: una volta raggiunta la pressione endovasale di 5-6 mmHg lo stiramento delle pareti avvia la contrazione muscolare (fase sistolica), la cui frequenza in condizioni fisiologiche di riposo è di 10-12 contrazioni/minuto con pause di circa 5-6 secondi. Nei collettori linfatici, le cellule endoteliali linfatiche sono collegate tra loro attraverso "*zipper-like junctions*" più continue e sono coperte da cellule muscolari specializzate (SMC).

I LINFONODI

I linfonodi sono posti lungo le vie linfatiche di drenaggio e possono essere divisi in regionali se associati alle estremità (ad esempio il gruppo linfonodale ascellare), o intercalari se associati al decorso di collettori profondi (ad esempio i linfonodi poplitei). Nel nostro organismo sono presenti circa 900 linfonodi di cui 600/700 solo tra la regione addominale ed il collo e sono raggruppati in pacchetti o catene. La principale funzione dei linfonodi è quella di filtraggio ed eliminazione di sostanze indesiderate (proteine, grassi, detriti cellulari di varia natura tra cui virus, batteri e cellule mutate). Tutto questo è possibile grazie ad una elevata concentrazione di macrofagi, plasma cellule e linfociti T (prodotti e maturati all'interno dei linfonodi) che avviano la risposta immunomediata intranodale. Inoltre è attraverso i linfonodi che la linfa viene concentrata grazie all'assorbimento di acqua che avviene anche grazie alle presenti strutture venulari. La linfa del vaso linfatico afferente si diffonde sulla superficie apicale del lobulo nella zona sottocapsulare, si sposta lungo i suoi lati attraverso i seni trasversali laterali e quindi scorre attraverso i seni midollari che circondano i setti midollari, attraversa la corteccia ed esce attraverso il vaso linfatico efferente nell'ilo. I seni sono attraversati da un delicato reticolo vascolare. I distretti corporei drenati

da vasi linfatici superficiali facenti capo ad un unico gruppo linfonodale si definiscono linfosomi.

TRONCHI LINFATICI E DOTTO TORACICO

I tronchi linfatici sono strutture che originano dalla confluenza di numerosi collettori linfatici efferenti dai linfonodi. I tronchi linfatici lombari destro e sinistro raccolgono la linfa proveniente dagli arti inferiori, pelvi, porzione sottombelicale della parete addominale e gli organi dell'apparato genitale. Il tronco linfatico intestinale raccoglie la linfa proveniente da stomaco, intestino (tramite i vasi chiliferi), milza, pancreas e parte del fegato. I tronchi linfatici lombari destro e sinistro e il tronco linfatico intestinale si riversano nella Cisterna Chyli situata in corrispondenza della II-III vertebra lombare. Dalla Cisterna Chyli (Cisterna di Pecquet) origina il dotto toracico di sinistra che prosegue nel suo decorso attraversando il diaframma tramite il passaggio di Larrey, incrociando la colonna vertebrale e ricevendo afferenze provenienti dall'emitorace di sinistra e nella sua ultima parte dall'arto superiore di sinistra del collo e dell'emivolto sinistro per poi sfociare tramite una anastomosi linfatico-venosa valvolata, a livello dell'angolo giugulo-succlavio sinistro nella vena giugulare interna. Il dotto linfatico di destra nasce dall'unione di tronco bronco-mediastinale (raccoglie la linfa proveniente dall'emitorace destro), tronco linfatico giugulare destro (drena emivolto destro e lato destro del collo) e tronco linfatico succlavio destro (drena la regione succlavia e l' arto superiore destro).

Intercalati lungo le vie linfatiche maggiori e minori, come abbiamo già detto, troviamo i linfonodi, raggruppati in catene linfonodali situate lungo il decorso delle principali strutture venose. Essi rallentano parzialmente il decorso della linfa e hanno numerose funzioni; tra le principali funzioni vi sono quella immunologica (produzione e formazione dei linfociti), circolatoria (concentrazione della linfa con riassorbimento di circa il 50 % dell'acqua e filtrazione biologica della linfa) metabolica (regolazione del tasso proteico della linfa).

IL LINFEDEMA

Il linfedema è una condizione clinica caratterizzata dal rallentamento o dal blocco della circolazione linfatica di uno o più distretti corporei, con evoluzione progressivamente ingravescente e comparsa di ricorrenti complicanze di tipo dermatologico o infettivo definite linfangiti (di natura per lo più erisipeloide) e responsabili di un ulteriore e rapido aumento di volume e della consistenza dell'edema. L'incidenza del Linfedema nel mondo è pari a 300 milioni di casi (circa una persona ogni 20). Di questi circa il 50 % è di origine primaria, su base congenita linfangioadenodisplasica, ossia dovuta ad una malformazione, con conseguente malfunzionamento dei linfonodi e/o dei vasi linfatici; il 25% è di origine parassitaria (prevalentemente causate da Filaria Bancrofti), presenti in aree tropicali e subtropicali (India, Brasile, Sud-Africa); il 15 % post-chirurgico, specialmente secondario al trattamento del carcinoma mammario; il 10 % è prevalentemente causato da problemi funzionali di sovraccarico del circolo linfatico (ad esempio derivante da esiti di importanti malattie venose, insufficienza epatica, sindrome nefrosica o fistole artero-venose). L'incidenza è maggiore nel sesso femminile e l'età più colpita corrisponde alla III-IV decade di vita.

Soffermandosi sull' incidenza del linfedema dell'arto superiore, secondario a mastectomia o quadrantectomia con linfoadenectomia ascellare, si stima che possa interessare il 20-25% dei casi e sino al 35-40% se è stata effettuata radioterapia. Anche in caso di tecnica del linfonodo sentinella, abbiamo un'incidenza che varia dal 3% al 22%. Se consideriamo i casi insorti in oncologia ginecologica e urologica, dove il linfedema interessa gli arti inferiori, si stima un'incidenza che varia dal 5% al 30%.

È dunque opportuno porre in evidenza l'importanza della prevenzione della patologia linfostatica, sia in termini diagnostici che terapeutici del linfedema ma anche delle sue complicanze. Tra queste, ad esempio, una delle più frequenti è la linfangite che può presentarsi molto frequentemente e per la quale possono essere necessari trattamenti antibiotici protratti nel tempo, sia a scopo terapeutico che profilattico.

La fisiopatologia del linfedema è nota e può derivare da una insufficienza linfatica a bassa portata ("low output failure") ovvero una riduzione generale della capacità di trasporto linfatico. Questo tipo di alterazione può essere dovuto da un danno diretto del Sistema Linfatico, ad esempio secondariamente ad infezioni ripetute, ad un'asportazione

linfonodale o ad un difetto nella genesi di una o più strutture del sistema linfatico. Il comune denominatore si identifica con la riduzione della capacità di trasporto linfatico necessaria a gestire il drenaggio della formazione della linfa nei tessuti. L'insufficienza invece ad alta portata ("high output failure") si verifica quando una capacità di trasporto normale, è sopraffatta da un eccessiva formazione di fluido interstiziale ("istolinfa"). Tale condizione clinica può manifestarsi ad esempio durante la cirrosi epatica (ascite), problematiche cardiache o renali come nella sindrome nefrosica e l'insufficienza venosa profonda degli arti inferiori (sindrome post-tromboflebitica).

COME SI RICONOSCE IL LINFEDEMA

Grazie ad una accurata anamnesi e ad uno scrupoloso esame obiettivo è possibile giungere alla diagnosi di linfedema effettuata da un medico adeguatamente formato e preparato. Questa patologia si presenta come un edema dapprima transitorio, poi persistente, localizzabile in uno o più distretti corporei. Nella maggior parte dei casi la consistenza dell'arto affetto è aumentata, a seconda della maggiore o minore componente tissutale fibrosclerotica. Segni patognomonici sono il segno della fovea riscontrabile anche negli stadi più precoci della malattia ed ottenibile tramite la valutazione dell'improntabilità alla digitopressione effettuata negli arti affetti e del segno di Stemmer ovvero la non plicabilità della cute alla base del 2° dito del piede derivante da un ispessimento di cute e sottocute consequenziale alla linfostasi reiterata nel tempo. Possono essere inoltre presenti complicanze di varia natura quali lesioni distrofiche cutanee come sequele postlinfangitiche, ipercheratosi, papillomatosi, verrucosi linfostatica, linforrea (trasudazione di linfa dalla cute) o linforragia (fuoriuscita di linfa da una lesione cutanea) oppure complicanze di tipo dermato-linfangioadenitiche (DLA) dovute a fenomeni di tipo infettivo saltuari o reiterati nel tempo. È inoltre opportuno valutare accuratamente le stazioni linfonodali, per la possibile associazione di linfoadenopatie acute o croniche. In alcuni casi la presenza di condizioni cliniche sovrapposte come l'obesità patologica, l'insufficienza venosa, traumi più o meno evidenti, ricorrenti infezioni, lipedema, insufficienza cardiaca, ipertensione arteriosa e patologie cerebro-vascolari, possono complicare il quadro clinico in questi casi la gestione multidisciplinare del linfedema risulta essere fondamentale.

Inoltre, nella ricerca dell'origine di un linfedema uni o bilaterale delle estremità, specialmente negli adulti, è necessario considerare la possibilità di una causa tumorale non nota o di una riacutizzazione di una malattia oncologica.

FATTORI DI RISCHIO DEL LINFEDEMA

Il linfedema correlato al carcinoma mammario (BCRL) rappresenta una delle complicanze più debilitanti che possono insorgere dopo il trattamento di questa patologia. Questa condizione cronica, caratterizzata dall'accumulo anomalo di liquidi nel tessuto interstiziale, deriva da un danno o da una compromissione del sistema linfatico. Numerosi fattori, sia legati al trattamento oncologico sia alle caratteristiche individuali dei pazienti, influenzano il rischio di sviluppare questa complicanza, rendendo necessaria una comprensione integrata delle sue cause per ottimizzare la prevenzione e il trattamento.

Un elemento centrale nella genesi del linfedema è la dissezione dei linfonodi ascellari (ALND), una procedura chirurgica utilizzata per il trattamento del carcinoma mammario. L'ALND, rispetto alla biopsia del linfonodo sentinella (SLNB), comporta la rimozione di un numero molto maggiore di linfonodi, aumentando significativamente il rischio di danneggiare il sistema linfatico. I dati clinici dimostrano che la probabilità di sviluppare linfedema cresce in maniera proporzionale al numero di linfonodi rimossi. In questo contesto, si inserisce anche la radioterapia regionale (RLNR), che spesso viene somministrata come trattamento adiuvante. La combinazione della dissezione linfonodale e della radioterapia amplifica il rischio di linfedema, poiché la terapia radiante può causare fibrosi e ulteriori danni strutturali ai vasi linfatici, compromettendo il drenaggio linfatico in maniera irreversibile.

Questi interventi, oltre a rappresentare una parte essenziale del trattamento oncologico, sottolineano l'importanza di una pianificazione attenta per minimizzare i danni collaterali. La ricerca mostra che l'assenza di ricostruzione mammaria, specialmente quando non eseguita in modo immediato, rappresenta un ulteriore fattore di rischio. In particolare, le tecniche di ricostruzione autologa, che utilizzano i tessuti del paziente stesso, possono contribuire a preservare parzialmente la funzionalità linfatica, riducendo la formazione di cicatrici e migliorando il drenaggio linfatico. Questi benefici risultano

meno evidenti nei pazienti che non ricevono alcun tipo di ricostruzione mammaria o che subiscono ricostruzioni ritardate.

A questi fattori di rischio si aggiunge la chemioterapia basata su taxani, utilizzata comunemente nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario. Anche se le evidenze rimangono parzialmente contrastanti, alcuni studi suggeriscono che i taxani possono contribuire all'insorgenza di edema generalizzato o localizzato, che in alcuni casi evolve in linfedema cronico. Sebbene non tutti i pazienti trattati con taxani sviluppino questa complicanza, il ruolo di tali farmaci richiede ulteriori approfondimenti per chiarire i meccanismi coinvolti e le potenziali strategie preventive. Nonostante l'importanza dei trattamenti oncologici, è evidente che le caratteristiche individuali dei pazienti giocano un ruolo cruciale nell'insorgenza del linfedema. Fattori genetici e anatomici, come la conformazione dei vasi linfatici e la predisposizione familiare, possono influenzare significativamente la vulnerabilità al linfedema. Sebbene la ricerca genetica in questo campo sia ancora agli inizi, alcune mutazioni specifiche sono state identificate come potenziali cause di una maggiore suscettibilità. Questo evidenzia la necessità di sviluppare approcci personalizzati, che tengano conto delle caratteristiche uniche di ciascun paziente.

Un aspetto di fondamentale importanza è rappresentato dalle infezioni e dalle infiammazioni locali, come la cellulite. Queste condizioni possono aggravare notevolmente il linfedema o addirittura innescarlo nei pazienti a rischio determinando un danneggiamento ulteriore in un sistema linfatico già compromesso, creando un ciclo di infiammazione e danno che peggiora progressivamente la capacità di drenaggio linfatico.

Infine, interventi chirurgici estesi o ripetuti possono secondo alcuni autori aumentare significativamente il rischio di linfedema. Ogni procedura aggiuntiva, che sia oncologica o ricostruttiva, comporta un potenziale danno al sistema linfatico, rendendo fondamentale un'attenta pianificazione preoperatoria. Anche il monitoraggio post-operatorio e l'implementazione di tecniche innovative per ridurre il danno linfatico, come la mappatura inversa ascellare (ARM) o il metodo LYMPHA, possono contribuire a mitigare il rischio. Per quanto riguarda i fattori di rischio inerenti il peggioramento del linfedema ne sono riportati diversi in letteratura e di seguito verranno approfonditi alcuni tra i più discussi.

La relazione tra i viaggi aerei e il linfedema è stata oggetto di numerosi studi, ma i risultati ottenuti sono spesso contrastanti.

Ad esempio, uno studio retrospettivo condotto da Casley-Smith nel 1996 ha evidenziato un aumento del rischio di linfedema nel 6% dei pazienti che avevano viaggiato in aereo. Questo rischio è stato attribuito principalmente alla pressione ridotta presente nella cabina durante il volo, che potrebbe favorire la stasi linfatica. Tuttavia, studi più recenti hanno offerto risultati meno preoccupanti. Ferguson et al., in uno studio prospettico del 2016, non hanno rilevato alcuna correlazione significativa tra i viaggi aerei e l'aumento del volume del braccio in una vasta coorte di pazienti. Allo stesso modo, Mak et al., nel 2009, in un'analisi caso-controllo, non hanno trovato evidenze che associassero i voli aerei a un rischio significativo di sviluppare linfedema. Questi risultati suggeriscono che, pur non essendoci prove solide a sostegno dell'utilizzo di indumenti compressivi durante i voli, questi possono essere consigliati dai medici per rassicurare i pazienti e ridurre la loro ansia.

Un altro fattore che è stato oggetto di analisi è l'esposizione a temperature estreme, sia alte che basse. Sebbene i dati siano limitati, alcune evidenze indicano che temperature elevate, come quelle delle saune, possono aumentare il rischio di insorgenza del linfedema. Uno studio prospettico condotto da Showalter et al. nel 2013 ha rilevato una correlazione significativa tra l'uso di saune e il rischio di sviluppare linfedema, evidenziando tuttavia che l'interazione con fattori come tagli cutanei sull'arto affetto può giocare un ruolo decisivo. Questo suggerisce che non sia tanto la temperatura in sé a rappresentare un rischio, quanto piuttosto la presenza di condizioni che facilitano l'infiammazione locale.

Anche le misurazioni della pressione arteriosa sull'arto ipsilaterale sono frequentemente evitate nei pazienti a rischio di linfedema, sebbene le evidenze scientifiche non supportino pienamente questa precauzione. Studi come quelli condotti da Mak et al. nel 2009 e Ferguson et al. nel 2016 non hanno trovato associazioni significative tra la misurazione della pressione sull'arto a rischio e l'aumento del volume dello stesso. Un altro studio retrospettivo, condotto da Hayes et al. nel 2005, ha suggerito un'associazione debole, ma non statisticamente significativa, tra la misurazione della pressione arteriosa e il linfedema. Questi risultati indicano che il rischio associato a una misurazione isolata della pressione arteriosa è probabilmente molto basso, e che le precauzioni spesso raccomandate potrebbero non essere necessarie in tutti i casi.

Un fattore di rischio tradizionalmente considerato è la possibilità di punture cutanee sull'arto affetto, spesso evitate per ridurre

il rischio di infezioni come la cellulite. Tuttavia, gli studi forniscono risultati contrastanti anche su questo punto. Clark et al., nel 2005, in uno studio prospettico, hanno evidenziato un rischio relativo di 2,44 per lo sviluppo di linfedema associato a punture cutanee ospedaliere. In contrasto, studi come quelli di Showalter et al. (2013) e Ferguson et al. (2016) non hanno rilevato un aumento significativo del rischio legato a punture cutanee o infusioni. Diversamente, le infezioni cutanee, in particolare la cellulite, rappresentano un fattore di rischio ben documentato per il linfedema. Studi retrospettivi, come quelli condotti da Mak et al. (2008) e Soran et al. (2006), mostrano che la cellulite non solo può aggravare il linfedema esistente, ma anche contribuire al suo sviluppo, innescando un ciclo di danni progressivi al sistema linfatico. In sintesi, l'analisi complessiva dei fattori di rischio mostra alcune differenze significative. Per quanto riguarda i viaggi aerei, non emergono evidenze chiare che li colleghino direttamente al linfedema, sebbene l'uso di indumenti compressivi possa essere utile per rassicurare i pazienti. L'esposizione a temperature estreme, come saune o ambienti molto caldi, sembra invece rappresentare un rischio maggiore, specialmente in presenza di tagli o infiammazioni locali. Le misurazioni della pressione arteriosa sull'arto ipsilaterale non sono supportate da evidenze significative come fattore di rischio, così come le punture cutanee, che solo in casi specifici sembrano aumentare la probabilità di linfedema. Tuttavia, le infezioni, come la cellulite, rimangono uno dei fattori più significativi e ben documentati, con un forte impatto sulla progressione della patologia. Questi risultati sottolineano l'importanza di una gestione personalizzata e basata sull'evidenza per ridurre il rischio di linfedema nei pazienti a rischio.

In conclusione, il linfedema correlato al carcinoma mammario è una complicanza complessa e multifattoriale, in cui interventi chirurgici, trattamenti radioterapici, fattori individuali e infezioni contribuiscono in misura variabile al rischio complessivo. La comprensione approfondita di questi fattori di rischio non solo aiuta a prevenire l'insorgenza della patologia, ma permette anche di ottimizzare il trattamento, migliorando la qualità della vita dei pazienti. L'adozione di un approccio multidisciplinare, che integri oncologi, chirurghi, fisioterapisti e specialisti in linfologia, è essenziale per fornire cure personalizzate ed efficaci. Questo approccio, basato su una visione olistica della patologia, rappresenta la chiave per affrontare in modo proattivo questa condizione e ridurne l'impatto.

STADIAZIONE DEL LINFEDEMA

Oltre all'analisi dei fattori di rischio è opportuno completare la valutazione clinica con una attenta stadiazione del linfedema. La stadiazione clinica del linfedema, secondo la International Society of Lymphology (ISL), offre un sistema di classificazione standardizzato basato sulle caratteristiche cliniche e sull'evoluzione della malattia. Questa suddivisione permette una valutazione dettagliata della gravità del linfedema e guida le decisioni terapeutiche.

Lo Stadio 0 (ISL Stage 0) rappresenta una fase subclinica, in cui il trasporto linfatico è compromesso, ma non sono ancora evidenti segni visibili di edema. Questo stadio può persistere per mesi o addirittura anni prima che si manifestino i sintomi evidenti di accumulo di liquidi.

Lo Stadio I (ISL Stage I) segna l'insorgenza precoce della condizione, con un accumulo di fluido nei tessuti che si riduce con l'elevazione dell'arto. In questa fase l'edema può essere pitting, ovvero premendo sulla pelle si forma una depressione che tende a rimanere per un breve periodo.

Nello Stadio II (ISL Stage II), l'elevazione dell'arto da sola non è più sufficiente per ridurre il gonfiore. Il pitting è presente, indicando una maggiore quantità di liquidi intrappolati nei tessuti, ma con il progredire dello stadio si osserva un incremento della fibrosi, ossia dell'indurimento del tessuto.

La Fase tardiva dello Stadio II (ISL Late Stage II) è caratterizzata da un'ulteriore fibrosi dei tessuti, dove il pitting può essere meno evidente o addirittura assente. Questa evoluzione indica una progressione del danno cronico e irreversibile ai tessuti linfatici.

Infine, lo Stadio III (ISL Stage III), noto anche come elefantiasi, è il più grave. In questa fase il tessuto è fibrotico e duro, e il pitting è assente. Si osservano significative alterazioni cutanee, come ispessimento della pelle, iperpigmentazione, aumento delle pieghe cutanee, depositi di grasso e formazioni verrucose (warty overgrowths). Questi cambiamenti cutanei, combinati con la deformità dell'arto, rendono il trattamento molto più complesso.

La stadiazione secondo l'ISL è uno strumento fondamentale per la diagnosi e la gestione del linfedema, poiché consente di monitorare la progressione della malattia e di pianificare interventi terapeutici mirati e tempestivi. Una volta completato l'inquadramento clinico del paziente è possibile perfezionarne la valutazione tramite l'esecuzione di alcuni esami strumentali.

L'esame strumentale di prima scelta è la *Linfoscintigrafia* utile per la definizione diagnostica dell'edema, per confermare la natura e le caratteristiche della linfostasi, per ricercare la causa dell'edema (da ostacolo o da reflusso), per valutarne l'estensione (dermal back flow), la compromissione maggiore o minore del circolo linfatico profondo rispetto a quello superficiale, il drenaggio attraverso le stazioni linfonodali. La linfoscintigrafia è una tecnica diagnostica minimamente invasiva che svolge un ruolo cruciale nella valutazione funzionale del sistema linfatico. Si basa sull'iniezione di un tracciante radioattivo, solitamente marcato con tecnezio-99m, nel derma, generalmente nella mano o nel piede del paziente, a seconda dell'area interessata. Sebbene comporti un'iniezione, il rischio associato è minimo e la procedura è ben tollerata dalla maggior parte dei pazienti. Una volta somministrato, il tracciante viene seguito nel suo percorso attraverso i vasi linfatici fino ai linfonodi mediante una gamma-camera, che consente di ottenere immagini dettagliate del flusso linfatico e delle stazioni linfonodali. Questa tecnica è ampiamente utilizzata per distinguere tra linfedema primario e secondario. Nel linfedema primario, che è spesso congenito o ereditario, la linfoscintigrafia può evidenziare anomalie come assenza di vasi linfatici principali o alterazioni nella distribuzione del tracciante. Nel linfedema secondario, generalmente causato da interventi chirurgici, radioterapia, infezioni o traumi, si osservano frequentemente ostruzioni, reflussi linfatici o un rallentamento significativo del flusso. Un ulteriore vantaggio della linfoscintigrafia è la possibilità di valutare la gravità della disfunzione linfatica e di stadiare il linfedema. Nei casi iniziali (Stadio 0 e I secondo la ISL), il tracciante può mostrare un flusso linfatico ridotto ma ancora funzionante, mentre negli stadi avanzati (II e III) il tracciante può evidenziare reflussi o accumuli significativi nei tessuti, con un drenaggio linfatico assente o gravemente compromesso. Queste informazioni sono fondamentali non solo per diagnosticare la condizione, ma anche per monitorarne la progressione e valutare l'efficacia dei trattamenti. La linfoscintigrafia è particolarmente utile per guidare le scelte terapeutiche. Nei pazienti con linfedema in fase iniziale, i risultati possono indicare l'efficacia di approcci conservativi, come la terapia decongestiva complessa (CDT), che include drenaggio linfatico manuale, compressione ed esercizio fisico.

Un aspetto distintivo della linfoscintigrafia rispetto ad altre metodiche di imaging, come la risonanza magnetica o l'ecografia, è la sua capacità di fornire una rappresentazione funzionale del sistema

linfatico, mostrando in tempo reale il percorso del tracciante. Tuttavia, l'interpretazione dei risultati richiede un'esperienza specifica da parte del medico, poiché la sensibilità e l'affidabilità dell'esame dipendono in gran parte dalla qualità della procedura e dall'abilità dell'operatore. Nonostante il suo valore diagnostico, la linfoscintigrafia presenta alcune limitazioni. È meno dettagliata nell'identificare alterazioni microscopiche dei tessuti linfatici e richiede attrezzature specifiche e personale qualificato, rendendola meno accessibile in alcuni contesti clinici. Tuttavia, il suo utilizzo rimane indispensabile nella gestione del linfedema, fornendo dati cruciali per una diagnosi precoce, una pianificazione terapeutica ottimale e un monitoraggio accurato della condizione.

Lo studio del linfedema può richiedere una combinazione di esami diagnostici oltre la linfoscintigrafia che permettano di comprendere sia le alterazioni funzionali che quelle strutturali del sistema linfatico. Tra le tecniche disponibili, la Linfangio-Risonanza Magnetica (Linfangio-RM) rappresenta una metodica avanzata non invasiva, in grado di fornire immagini dettagliate dei vasi linfatici e dei tessuti circostanti. Questa tecnologia consente di individuare anomalie anatomiche e di valutare la presenza di edema tissutale, risultando particolarmente utile nei casi complessi su base malformativa o in presenza di sospette alterazioni combinate tra il sistema linfatico e quello vascolare.

Un'altra tecnica innovativa è la Linfofluoroscopia, che utilizza un colorante fluorescente, il verde indocianina, iniettato nel derma superficiale per ottenere una mappatura in tempo reale del flusso linfatico superficiale mediante l'utilizzo di una telecamera a infrarossi. Questa metodica permette di identificare con precisione reflussi, ostruzioni o anomalie del drenaggio linfatico. La possibilità di osservare dinamicamente il comportamento del sistema linfatico rende la linfofluoroscopia particolarmente utile per pianificare interventi chirurgici mirati, come le derivazioni linfatico-venose, e per monitorare l'efficacia dei trattamenti conservativi o chirurgici.

L'ECOGRAFIA

L'Ecografia, invece, si distingue per la sua capacità di studiare i tessuti molli e le strutture linfonodali satelliti dell'arto interessato. Questa tecnica non invasiva è spesso utilizzata come esame di prima linea grazie alla sua semplicità e rapidità. Con l'ecografia è possibile valutare

la presenza di fibrosi, edema tissutale e alterazioni linfonodali, come infiammazioni o ingrossamenti. Inoltre, il suo utilizzo è particolarmente indicato per monitorare l'evoluzione del linfedema e identificare eventuali complicanze locali.

Parallelamente, l'Eco-Color Doppler si rivela indispensabile per distinguere il linfedema da altre condizioni che possono causare gonfiore, come l'insufficienza venosa cronica o la trombosi venosa profonda. Questa metodica permette di analizzare il flusso sanguigno nei vasi venosi e arteriosi, fornendo informazioni essenziali per escludere cause vascolari di edema, che spesso si manifestano con sintomi simili al linfedema.

Ciascuna di queste tecniche diagnostiche ha un ruolo specifico e può essere utilizzata in combinazione per fornire un quadro clinico completo. La scelta del metodo più appropriato dipende dal contesto clinico, dalle caratteristiche del paziente e dagli obiettivi diagnostici. Insieme, queste tecnologie rappresentano strumenti indispensabili per garantire una diagnosi accurata e una gestione personalizzata del linfedema, contribuendo a migliorare significativamente la qualità di vita dei pazienti.

LA TERAPIA

La terapia del linfedema comprende il trattamento conservativo e le metodiche chirurgiche. Il trattamento conservativo è composto dalla Terapia fisica combinata (Combined Physical Therapy – CPT) incentrata su due fasi.

La prima fase si basa sulla cura della cute, sul linfodrenaggio manuale, una serie di esercizi specifici ad attivazione muscolare disto-prossimale ed elastocompressione applicata con bendaggi funzionali multistrato multicomponenti. Si tratta di bendaggi in cui il paziente deve continuare a muovere l'arto nella maniera più naturale possibile.

La seconda fase ha l'obiettivo di mantenere ed ottimizzare i risultati ottenuti nella fase 1, include la prosecuzione della cura della cute, l'elastocompressione per mezzo di contenzione elasto-compressiva diurna o notturna, (bracciale o calza) a basso grado di elasticità, ripetute sedute di linfodrenaggio manuale a seconda dei singoli casi e specifica ginnastica. In alcuni casi possono essere necessari a cadenza annuale o semestrale la ripetizione di cicli di bendaggi funzionali prima del rinnovo del tutore elasto-compressivo diurno.

La pressoterapia può essere un possibile strumento da integrare tra le opzioni terapeutiche durante la fase 1, ma non va mai attuata come monoterapia e deve essere sempre effettuata su indicazione del medico. Per quanto riguarda l'attività fisica esistono diverse metodiche di applicazione ed esecuzione come verrà descritto nei capitoli successivi. Le Metodiche chirurgiche comprendono metodiche di microchirurgia o supermicrochirurgia derivativa o ricostruttiva. Il trattamento chirurgico del linfedema si è evoluto negli ultimi decenni; con l'aggiunta di nuove tecnologie e delle tecniche chirurgiche, microchirurgiche e super microchirurgiche, sono disponibili nuove opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da linfedema. Le varie tecniche microchirurgiche favoriscono il miglioramento del drenaggio dell'arto migliorando il deflusso della linfa che si accumula in periferia di fatto deviando il flusso di linfa nel torrente venoso. Negli anni sono state proposte varie tecniche microchirurgiche che coinvolgevano solo il sistema linfatico superficiale oppure il sistema linfatico superficiale e profondo, creando anastomosi linfatico-venose singole (un solo vaso linfatico unito ad un solo vaso venoso) o multiple (più vasi linfatici uniti in un unico vaso venoso). L'intervento chirurgico non esula dall'utilizzo di una idonea contenzione elasto-compressiva diurna e/o notturna secondo tempi di utilizzo e modalità di impiego variabili da caso a caso

• SUPERMICROSURGICAL LYMPHATICO-VENOUS SHUNTS
Lo sviluppo di microscopi ad altissimo ingrandimento, suture atraumatiche superfini ed esami strumentali ad alta risoluzione come la linfografia a infrarossi hanno aperto nuovi orizzonti per la chirurgia dei linfatici in particolare per la creazione di anastomosi tra il sistema venoso superficiale e quello linfatico, ottenendo dunque l'unione tra piccoli vasi linfatici superficiali e strutture venulari adiacenti. Varie modifiche tecniche sono state proposte delle anastomosi portando a risultati soddisfacenti, soprattutto per i pazienti con un linfedema ancora negli stadi iniziali e precedentemente trattato in maniera conservativa; tuttavia, solo il follow-up a lungo termine consoliderà ulteriormente l'efficacia di queste metodiche.

• DEBULKING PROCEDURES Queste metodiche chirurgiche sono l'opzione di scelta per gli stadi particolarmente avanzati di linfedema, dove il paziente a causa del volume degli arti ha delle importanti limitazioni funzionali del movimento, e non responsivi in

maniera soddisfacente alla terapia conservativa o non completamente alle opzioni microchirurgiche. Si tratta di metodiche prevalentemente escissionali di tessuto fibro-adiposo che si forma consequenzialmente alla linfostasi prolungata e che viene asportato "en bloc" durante l'atto chirurgico. Anche in questi casi il paziente deve essere inquadrato clinicamente in maniera molto accurata e in preparazione all'intervento deve essere il più possibile ridotta la ricorrenza di complicanze di tipo infettivo (linfangitico).

• LIPOSUZIONE La liposuzione è una metodica chirurgica applicata generalmente in chirurgia plastica che da diversi anni ha trovato sempre più spazio nella linfologia. Nei linfedemi di lungo corso è possibile avere la formazione di tessuto fibro-adiposo come conseguenza della protratta linfostasi rendendo dunque l'arto non completamente responsivo alle metodiche microchirurgiche o conservative in quanto, pur ripristinando la circolazione linfatica periferica, una quota di volume permane come "componente solida" che impatta sull'incremento volumetrico dell'arto. Le metodiche lipoaspirative possono essere dunque applicate anche a stadi di linfedema non particolarmente avanzati, ma con una spiccata componente fibro-adiposa che comporta la permanenza di asimmetria tra l'arto affetto ed il controlaterale.

• TRAPIANTO DI VASI LINFATICI Il trapianto di vasi linfatici è stato sviluppato da Baumeister diversi anni fa e consiste nella parziale trasposizione di vasi linfatici dall'arto sano per creare una anastomosi con i vasi linfatici dell'arto affetto mantenendo però la via di deflusso tramite i vasi dell'arto non affetto verso le stazioni linfonodali dell'arto sano. Tale metodica si è dimostrata valida tramite riscontro linfoscintigrafico, ma ad oggi non è particolarmente diffusa anche a causa dell'altissima complessità nell'esecuzione dell'atto chirurgico.

• TRAPIANTO DI LINFONODI Il trapianto di linfonodi è una metodica chirurgica introdotta di recente che ha dato buoni risultati per il trattamento del linfedema. Tuttavia, il miglioramento ottenibile può essere variabile e non è chiaro se ciò possa dipendere dal tipo di tecnica utilizzata, dalla sede da cui sono prelevati i linfonodi oppure dal sito in cui vengono trapiantati. Rimane inoltre da dimostrare il meccanismo della presunta ricrescita dei collettori linfatici sia afferenti che efferenti del linfonodo trasposto. Per la stimolazione di questo processo vascolare

i fattori di crescita endoteliale (VEGF) sembrano essere promettenti, tuttavia, al momento è stata dimostrata solo una capillarogenesi linfatica e non una vasculogenesi.

Nonostante l'approccio chirurgico al linfedema si stia sempre più affermando è bene ricordare alcuni punti:

- La tempistica dei trattamenti chirurgici per i vari stadi del linfedema è molto importante; gli stadi più precoci ed esenti da importanti complicanze e degenerazioni tissutali massive ottengono migliori risultati.
- La liposuzione è efficace per la riduzione immediata del volume, ma comunque impegna i pazienti a indossare indumenti elasto-compressivi.
- Le anastomosi sono efficaci soprattutto nelle fasi iniziali ed in maniera più limitata negli stadi più avanzati di linfedema.
- Il trapianto linfonodale è un'opzione promettente, ma il suo fondamento scientifico deve essere ancora approfondito.
- Il ruolo del trattamento chirurgico dovrebbe essere ridefinito come complementare al trattamento decongestivo multimodale.

FARMACI ASSOCIATI AL LINFEDEMA

Numerosi studi preclinici hanno fornito prove convincenti nei confronti dell'azione promovente l'edema insita nello stesso meccanismo di azione terapeutica di varie categorie di farmaci. L'incidenza precisa del linfedema farmaco-correlato causato da questi agenti è ancora in fase di studio, tuttavia la frequenza dell'edema periferico farmaco-correlato, che può includere il linfedema, associato a questi farmaci, può variare dal 3 al 64% a seconda dell'agente farmacologico, della dose impiegata e della durata della terapia (Keeley, 2008). I risultati collettivi di questi studi forniscono forti prove che il linfedema farmaco-correlato sia una condizione prevalente di molti farmaci di comune impiego, i quali, nel loro effetto terapeutico, alterano percorsi di stimolazione cellulare delle cellule muscolari linfatiche necessari per le contrazioni ritmiche del linfangione e per un flusso linfatico sano. Esiste una crescente consapevolezza che molti agenti farmacologici modificano l'attività dei canali ionici e di altre strutture proteiche nelle cellule muscolari linfatiche interrompendo la contrazione e il rilassamento ciclici dei vasi linfatici, compromettendo così il flusso linfatico e predisponendo allo sviluppo di linfedema. Altri farmaci possono indurre o peggiorare l'edema interrompendo l'omeostasi esistente tra flusso trans-capillare e capacità di drenaggio linfatico. Talora l'edema farmaco-indotto può presentarsi eritematoso, altre volte unilaterale (es.sirolimus), o associato a rash cutaneo di tipo petecchiale (es. CCB). Comprendere i meccanismi con cui i farmaci contribuiscono allo sviluppo del linfedema può fornire una base razionale per pianificare i regimi terapeutici nei pazienti a rischio.

I principali punti per comprendere il meccanismo di edema iatrogeno sono:

FISIOPATOLOGIA DEGLI SCAMBI IDRICI

Le forze fisiologiche che regolano il mantenimento dell'equilibrio idrico tra plasma e spazio interstiziale sono rappresentate dal gradiente delle pressioni idrostatiche, dalla pressione oncotica e dalla permeabilità della parete dei vasi sanguigni. Alterazioni dell'equilibrio tra queste forze inducono la filtrazione dei fluidi fuori dai vasi che, se non

efficacemente drenati dai capillari linfatici, condurrà alla formazione di un edema.

FISIOLOGIA ED ECCITABILITÀ DELLE CELLULE MUSCOLARI LINFATICHE

La pompa linfatica intrinseca è alla base delle contrazioni ritmiche spontanee dei vasi linfatici collettori e si ritiene che sia coordinata dalle cellule muscolari pacemaker, che possono comporre l'1-5% della popolazione di cellule muscolari nella parete dei vasi linfatici. Il profilo elettrofisiologico delle cellule muscolari linfatiche è alla base del processo fisiologico di contrazione e rilassamento ciclici dei vasi linfatici collettori che condizionano il flusso linfatico. Tuttavia, sebbene non siano chiari gli eventi cellulari precisi che mediano la corrente nelle cellule pacemaker linfatiche, è ampiamente documentato che la depolarizzazione spontanea delle cellule muscolari linfatiche apra i canali del calcio di tipo L sensibili al voltaggio nella membrana plasmatica, provocando l'afflusso di Ca 2+, l'attivazione delle proteine contrattili e, in ultima analisi, le contrazioni ritmiche dei vasi linfatici (Azu, 2021). Numerosi studi hanno anche riportato il ruolo dei canali del potassio nella regolazione delle contrazioni ritmiche dei vasi linfatici (Mizuno et al., 1999 ; Mathias e von der Weid, 2021). La rigorosa regolazione ciclica del potenziale di membrana e del flusso del calcio intracellulare nelle cellule muscolari linfatiche assicura la presenza di robuste contrazioni e rilassamenti ritmici che, in ultima analisi, forniscono la forza motrice intrinseca per il flusso linfatico. Gli effetti dei farmaci edemigeni sul flusso linfatico sono dovuti all'intervento sul flusso del calcio intracellulare che sta alla base del ciclo di contrazione e rilassamento dei collettori linfatici. Si comprende facilmente, quindi, come gli antagonisti dei canali del calcio, che sono farmaci cardiovascolari di largo impiego, riducano l'afflusso ciclico di calcio attraverso i canali del calcio di tipo L nelle cellule muscolari linfatiche, interrompendo così le contrazioni ritmiche, compromettendo il flusso linfatico ed inibendo efficacemente le contrazioni linfatiche.

FATTORI DI SUSCETTIBILITÀ LEGATI AL PAZIENTE

• SESSO*:* Alcuni studi riportano una maggior incidenza di edema periferico indotto dai calcio antagonisti (sia diidropiridinici che non diidropiridinici), nelle femmine rispetto ai maschi. Non è chiaro il meccanismo alla base di questa differenza di genere, che alcuni Autori hanno attribuito all'insufficienza venosa più frequente nella femmina rispetto al maschio, anche a causa dell'effetto degli estrogeni e delle gravidanze sulla promozione della stasi veno-linfatica; altri Autori promuovono la farmacocinetica dei farmaci: infatti con una dose equivalente di amlodipina, la femmina raggiunge concentrazioni plasmatiche più elevate rispetto ai maschi.

• ETÀ*:* L'invecchiamento è associato ad un equilibrio più precario tra flusso trans capillare, meccanismi compensatori e capacità di drenaggio linfatico. Una riduzione della continenza valvolare venosa porta a una condizione di reflusso valvolare, stasi, aumento della pressione idrostatica capillare e edema. L'invecchiamento è inoltre associato ad una alterazione dell'efficienza dei canali del calcio coinvolti nel tono miogenico, ad una riduzione della capacità di pompa del collettore linfatico e all'accumulo fluido nello spazio interstiziale. Infine, l'ageing è un fattore di rischio per la disfunzione micro vascolare e l'iperpermeabilità, a causa del rimodellamento età-dipendente della parete vascolare e alla riduzione dell'integrità e della barriera endoteliale. Benchè siano pochi i farmaci studiati e associati al rischio di edema (calcio-antagonisti, Gabapentin, sutinib), tutti questi fattori suggeriscono un rischio di edema più accentuato nell'anziano.

• COMORBIDITÀ': Il carico di comorbidità abbassa la soglia di formazione dell'edema. Un esempio eclatante è costituito dal diabete, dove tutte le forze che regolano l'omeostasi dei fluidi possono essere alterate. L'effetto della proteinuria sulla pressione oncotica capillare, l'alterazione micro vascolare determinata dalla microangiopatia diabetica, comportano un aumento della filtrazione capillare del fluido. Anche la neuropatia diabetica può comportare una insufficienza della motricità linfatica che impedisce il riassorbimento dell'albumina e il trasporto del fluido nei linfatici. L'edema farmaco-indotto in pazienti comorbidi e predisposti all'edema, se non riconosciuto, può essere attribuito alla patologia sottostante e rischia un eccesso prescrittivo farmacologico che può risultare dannoso al paziente.

FARMACI CARDIOVASCOLARI

a. Farmaci antiaritmici

Gli agenti antiaritmici sono divisi in quattro classi in base al meccanismo di azione su canali ionici distinti o sui recettori espressi dalle cellule miocardiche per ripristinare il ritmo e la conduzione normali nel cuore. Si riconoscono quattro classi che includono i bloccanti dei canali del sodio (classe I), i bloccanti dei recettori beta adrenergici (βbloccanti) (classe II), i bloccanti dei canali del potassio (classe III) e i bloccanti dei canali del calcio (classe IV). Studi epidemiologici suggeriscono che la somministrazione di bloccanti dei canali del calcio (CCB) aumenta il rischio di linfedema (Stolarz et al., 2019a) e inoltre i farmaci antiaritmici di classe I e classe III possono esercitare l'effetto di interrompere la generazione dei potenziali d'azione e quindi le contrazioni ritmiche nelle cellule muscolari linfatiche.

b. Bloccanti dei canali del sodio: ranolazina (classe I)

Sebbene l'afflusso di calcio attraverso i canali del calcio di tipo L sia il principale fattore che contribuisce all'aumento del potenziale d'azione e all'ampiezza delle contrazioni ritmiche nei vasi linfatici isolati, è stato anche riportato che gli antagonisti dei canali del sodio voltaggio-dipendenti attenuino l'ampiezza delle contrazioni nei vasi linfatici isolati in diversi modelli animali (Smith, 1949 ; McHale et al., 1980 ; Ohhashi et al., 1980 ; Russell et al., 1980 ; Ohhashi e Roddie, 1981 ; Harty et al., 1993 ; Hollywood MA. et al., 1997 ; Igarashi et al., 1998). Negli studi condotti su questa famiglia di farmaci, il bloccante dei canali del sodio comunemente utilizzato in clinica, la ranolazina, non ha manifestato alcun effetto significativo, a differenza della TTX (tetrodotossina, non impiegata in clinica), che invece ha dimostrato una netta attenuazione delle contrazioni ritmiche dei vasi linfatici, differenza dovuta alla inibizione selettiva sulle diverse isoforme dei canali del sodio esercitata dalla ranolazina (Na v 1.4, 1.5, 1.7 e 1.8), mentre TTX è un antagonista non selettivo dei canali del sodio e inibisce tutte le isoforme. Di conseguenza, l'uso clinico della ranolazina e di altri bloccanti dei canali del sodio non è stato associato al linfedema (Dokken e Fairley, 2021).

c. Bloccanti dei recettori beta-adrenergici: metoprololo, atenololo, bisoprololo (classe II)

I bloccanti β adrenergici (β-bloccanti) sono una classe di

farmaci antiaritmici e antipertensivi ampiamente utilizzati e di cui è stata studiata la loro azione sodio-ritenitiva. Attualmente, non è chiaro se l'azione edemigena sia correlata a un effetto dei β-bloccanti sulla circolazione linfatica o se invece possa essere completamente attribuita agli effetti cardioattivi. A questo proposito, l'edema periferico associato alla somministrazione di β-bloccanti è stato tradizionalmente attribuito agli effetti cronotropi e inotropi negativi di questi farmaci sul cuore, che possono aumentare il volume del sangue venoso e successivamente elevare la pressione capillare determinando iperfiltrazione e aumento del fluido nello spazio interstiziale. Inoltre, alcuni β-bloccanti tra cui labetalolo, carvedilolo e nebivololo hanno proprietà vasodilatatrice diretta, meccanismo aggiuntivo all'aumento della pressione capillare. Poiché l'evidenza suggerisce che anche i vasi linfatici siano innervati da nervi simpatici ed esprimono recettori βadrenergici e come tali possono svolgere un ruolo nella velocità delle contrazioni ritmiche e nel tono muscolare linfatico, è plausibile che questa categoria di farmaci possa esercitare una azione edemizzante agendo direttamente sul vaso linfatico.

d. Bloccanti dei canali del potassio: amiodarone e sotalolo (classe III)

I canali del potassio sono densamente espressi nei miociti cardiaci e gli agenti antiaritmici di Classe III attenuano l'efflusso di potassio principalmente bloccando i canali del potassio voltaggio-dipendenti per prolungare la fase di ripolarizzazione del potenziale d'azione cardiaco. Basse concentrazioni di antagonisti aumentano la frequenza di contrazione del miocita linfatico senza alterare altri parametri contrattili, mentre concentrazioni di antagonisti più elevate aumentano transitoriamente la frequenza di contrazione e migliorano progressivamente l'ampiezza della stessa (Telinius et al., 2014b). Entrambi questi effetti causati dal blocco dei canali del potassio voltaggio-dipendenti aumentano piuttosto che diminuire il flusso linfatico. Di conseguenza, la somministrazione di farmaci antiaritmici di classe III non è stata associata a edema/linfedema periferico.

e. Calcioantagonisti (classe IV)

L'edema periferico è un effetto ben noto di questa classe di farmaci antiaritmici/anti-ipertensivi, che vengono utilizzati per controllare la frequenza cardiaca e rallentare la conduzione attraverso il nodo atrioventricolare.

Questi farmaci sono anche efficaci agenti vasodilatatori, ed in particolare i **vasodilatatori diidropiridinici (Nifedipina, Nicardipina, Amlodipina, Lercanidipina) e non-diidropiridinici (Verapamil, Diltiazem).** I bloccanti dei canali del calcio (CCB) suscitano un enorme interesse in quanto principale classe di farmaci vasodilatatori associati al linfedema farmaco-correlato. Come già accennato, l'afflusso di calcio attraverso i canali del calcio di tipo L è chiaramente un fattore critico che contribuisce alla contrazione ritmica nei collettori linfatici e i CCB utilizzati clinicamente inibiscono potentemente queste contrazioni deprimendo il flusso linfatico. Un effetto collaterale predominante dei CCB è la formazione di edema periferico (Makani et al., 2011). Un meccanismo di formazione dell'edema può essere correlato alla capacità dei CCB di dilatare selettivamente le arteriole in assenza di dilatazione venulare, cosa che determina un aumento della pressione capillare (Noll e Lüscher, 1998 ; Weir, 2003 ; Major et al., 2008). Per questo motivo questi farmaci sono spesso associati ad un sartano o ad un Ace-initore, che, dilatando nello stesso modo il versante arteriolare e venulare, attenua l'effetto edemizzante del calcio antagonista. Tuttavia, l'antagonismo indotto dai CCB sui canali del calcio di tipo L nelle cellule muscolari linfatiche attenua anche l'afflusso di calcio voltaggio-dipendente necessario per le contrazioni ritmiche; pertanto, il flusso linfatico ridotto può ulteriormente contribuire all'edema periferico osservato nei pazienti sottoposti a terapia con CCB. Numerosi studi hanno curiosamente evidenziato che le contrazioni spontanee dei vasi linfatici mesenterici bovini vengono inibite da nifedipina e diltiazem, che rappresentano CCB delle classi diidropiridiniche e non diidropiridiniche, tra loro nettamente diverse (Atchison e Johnston, 1997). Il flusso intraluminale calcolato è stato egualmente ridotto da entrambi i CCB negli stessi studi. È tuttavia importante sottolineare che concentrazioni terapeutiche del CCB diidropiridinico, nifedipina, inibiscono le contrazioni spontanee del dotto toracico umano e dei vasi linfatici mesenterici, mentre il bloccante dei canali del calcio non diidropiridinico, verapamil, benché anch'esso inibente, esercita una azione inibitrice a concentrazioni decisamente superiori a quelle prescritte clinicamente (Telinius et al., 2014c). Possiamo quindi concludere che la classe di CCB edemizzante per effetto diretto sul flusso linfatico sia la classe delle diidropiridine. Un altro studio randomizzato di follow-up controllato con placebo su sedici donne sane in post-menopausa ha studiato l'effetto dei CCB sulla funzione linfatica (Mohanakumar et al., 2020), suggerendo che entrambe le classi di CCB

potrebbero non compromettere direttamente la funzione linfatica *in vivo*, ma i pazienti con funzione linfatica compromessa potrebbero essere predisposti all'edema/linfedema associato ai CCB.

f. K_{ATP} Channel Opener (KCO): diazossido, minoxidil, nicorandil, pinacidil, retigabine

I dilatatori farmacologici dei canali del potassio (K_{ATP}) sensibili all'adenosina trifosfato, spesso indicati come KCO, sono un'altra classe di farmaci fortemente associati all'edema periferico (Sica, 2004 ; Nichols et al., 2013). I KCO sono usati principalmente per trattare l'ipertensione e per alleviare l'ipoglicemia persistente causata dall'eccessiva secrezione di insulina dalle cellule β pancreatiche (Nichols et al., 2013 ; Welters et al., 2015 ; Rubaiy, 2016). Fanno parte di questa categoria i seguenti farmaci:

- Diazossido, vasodilatatore usato nel trattamento dell'ipertensione, con attività miorilassante sulla cellula muscolare liscia
- Minoxidil, vasodilatatore usato nel trattamento dell'ipertensione nonché nel trattamento della alopecia
- Nicorandil , vasodilatatore usato nel trattamento dell'angina
- Pinacidil
- Retigabine, un anticonvulsivante

I canali K ATP sono, al contrario, selettivamente inibiti dalle sulfoniluree, farmaci antidiabetici come la glibenclamide e la tolbutamide. Nel muscolo liscio vascolare, il legame dei KCO determina l'apertura del canale K ATP , l'efflusso di potassio, l'iperpolarizzazione della membrana, la chiusura dei canali del calcio voltaggio dipendenti e la vasodilatazione. Questa cascata di eventi che porta alla vasodilatazione spiega il potente effetto antipertensivo di alcuni KCO e la loro efficacia nell'abbassare la pressione sanguigna durante le emergenze ipertensive (Thirstrup e Nielsen-Kudsk, 1992). Due importanti effetti collaterali dei KCO limitano tuttavia il loro valore come farmaci di scelta per il trattamento dell'ipertensione e dell'ipoglicemia persistente: l'edema periferico e la trasudazione pericardica, condizioni entrambe dovute a un alterato equilibrio dei fluidi (Sica, 2004 ; Nichols et al., 2013). Similmente ai CCB e ad altri farmaci vasodilatatori, lo sviluppo di edema periferico durante la somministrazione di KCO può essere correlato ad aumento della pressione capillare indotto dai vasodilatatori e al successivo spostamento del fluido dai capillari allo spazio interstiziale. Tuttavia, crescenti prove

scientifiche suggeriscono che i KCO a dosaggi terapeutici inibiscono anche le contrazioni ritmiche dei vasi linfatici isolati e riducono il flusso linfatico *in vivo*, contribuendo allo sviluppo di edema (Garner et al., 2021), (Pohl e Thurston, 1973 ; The International Association of Forensic Toxicologists, 2013), (Thirstrup e Nielsen-Kudsk, 1992 ; Bang et al., 1998), (Maclean Ninewells Hospital e Vallance, 1986 ; Cohn et al., 2011) .

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

Si distinguono in non selettivi (acido acetilsalicilico, ibuprofene, naprossene, ketoprofene diclofenac) e selettivi (COX 2). I FANS possono influenzare la ritenzione di sodio ed acqua aumentando il riassorbimento del sodio dal tubulo renale. Sono maggiormente sensibili all'effetto potenzialmente edemizzante dei FANS gli individui a rischio di edema, specialmente pazienti maggiormente suscettibili all'effetto vasocostrittore indotto dai FANS (es. pazienti anziani, con deplezione di volume). È ritenuto che la ritenzione di liquidi sia osservata fino al 2-5% dei pazienti che assumono FANS e i FANS possono rendere la terapia diuretica meno efficace. Queste statistiche sono significative se consideriamo la frequenza con cui i FANS vengono prescritti o acquistati anche come farmaco da banco. I FANS inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) inibiscono la generazione delle prostaglandine (PG) dipendente dalla ciclo-ossigenasi (COX), e quest'ultimo è l'effetto jatrogeno primario. Il nefrone esprime a livelli diversi tutte le isoforme COX (COX 1 e COX 2) e sintetizza diverse prostaglandine (PG) tra cui PGE1 e PGI2. L'inibizione delle prostaglandine è coinvolta nella formazione dell'edema periferico associato ai FANS. Ad esempio, la ridotta sintesi di PGE2 FANS indotta diminuisce sia la natriuresi a livello dell'ansa ascendente di Henle, sia l'acquaresi nel dotto collettore. La riduzione della PGI2 ha come effetto una inibizione della arteriola afferente, e la riduzione della velocità di filtrazione glomerulare aumentando il riassorbimento tubulare prossimale.

I FANS selettivi per la COX 2 presentano incidenze simili di edema periferico, che è solitamente lieve (aumento ponderale 1-2 kg), ha un esordio precoce (entro la prima settimana di utilizzo), ed è prontamente reversibile con la sospensione del farmaco.

FARMACI ANTIDIABETICI

È noto come il diabete e la sindrome metabolica siano associati a disfunzione vascolare, tra cui vasocostrizione, infiammazione, trombosi e aterosclerosi (Creager et al., 2003). Al contrario, la prevalenza della disfunzione linfatica nel diabete è poco conosciuta, sebbene sia stata suggerita una correlazione (Mcintosh e Green, 2009), recentemente studiata su modelli animali (Zawieja et al., 2012 , 2015 , 2016 ; Lee et al., 2020). Alcuni Autori hanno dimostrato, in uno studio condotto su ratti con sindrome metabolica, una ridotta espressione della sintesi endoteliale dell'ossido nitrico nei vasi linfatici, che è associata alla contrazione dei dotti toracici (Zawieja et al., 2015). Un altro studio ha riportato alterazioni nella concentrazione dei macrofagi e un'aumentata attività del canale K ATP associata alla compromissione della contrattilità linfatica, sempre in ratti con sindrome metabolica (Zawieja et al., 2016). Ad oggi non è chiaro se queste anomalie della funzione linfatica scoperte dagli studi preclinici siano caratteristiche anche della circolazione linfatica di pazienti diabetici, né se la somministrazione di comuni agenti antidiabetici progettati per controllare i livelli di glucosio plasmatico possa avere effetti indesiderati sul flusso linfatico. Vi sono alcune prove, tuttavia, che almeno una classe di agenti antidiabetici, i tiazidolinedioni, può compromettere la funzione linfatica e contribuire allo sviluppo di linfedema secondario indotto da farmaci.

a. Tiazolidinedioni

I tiazolidinedioni (TZDs: pioglitazone, rosiglitazone) sono agenti ipoglicemizzanti impiegati nei pazienti con diabete mellito tipo 2. Questi farmaci aumentano la sensibilità all'insulina (attivando il recettore gamma dal proliferatore del perossisoma (PPARγ), che è un fattore trascrizionale che sovraregola i geni responsabili dell'assorbimento del glucosio (Vieira et al., 2019), e migliorano il metabolismo lipidico, riducendo, grazie ai loro effetti combinati, il rischio cardiovascolare del paziente diabetico. I TZD sono ampiamente utilizzati per il trattamento del diabete di tipo II, ma uno dei loro effetti collaterali è la ritenzione idrica e l'edema che si verifica in modo dose-dipendente (DeFronzo, 1981 ; Yamanouchi, 2010 ; Yau et al., 2013). L'incidenza di edema è del 5-10% nei pazienti che assumono TZD come farmaco singolo. Tuttavia, la somministrazione di TZD in combinazione con insulina giornaliera aumenta l'incidenza di edema al 15-20% tramite un'interazione

sconosciuta (Scheen, 2004). I meccanismi responsabili di questo edema correlato al farmaco non sono chiari, ma un numero limitato di studi indica che i TZD possono influenzare direttamente la funzione linfatica. Ad esempio, si segnala che il rosiglitazone TZD inibisce la linfangiogenesi in un modello murino (Chen et al., 2013). In questo studio, il rosiglitazone ha ridotto in modo dose-dipendente la densità dei vasi linfatici dei tumori gastrici impiantati e ha diminuito l'espressione di VEGF-C e VEGFR-3, comuni marcatori linfangiogenici (Chen et al., 2013). È possibile che i TZDs possano agire in più modi per interrompere la dinamica dei fluidi locali, agendo sulla densità dei vasi linfatici, sulla filtrazione capillare, sull'assorbimento della linfa e su altri processi che mantengono il delicato equilibrio dei fluidi nello spazio interstiziale.

AGENTI CHEMIOTERAPICI

Il linfedema correlato al cancro è uno dei tipi più comuni di linfedema secondario. Questo tipo di linfedema è spesso attribuito a interventi chirurgici che danneggiano fisicamente i vasi linfatici per interrompere il flusso linfatico. Tuttavia, il linfedema correlato al cancro è un processo "multi-hit", favorito dalle diverse strategie di trattamento del cancro, come la radioterapia e la chemioterapia, che aumentano anch'esse il rischio di linfedema (Nguyen et al., 2017). Molti studi osservazionali prospettici e retrospettivi hanno studiato il rischio di linfedema associato all'uso della chemioterapia; tuttavia, solo una manciata di studi ha indagato gli effetti diretti degli agenti chemioterapici sulla funzione contrattile linfatica e sul flusso linfatico, anche per la natura confondente dei dati epidemiologici derivati da contesti clinici molto complessi. Ad esempio, i pazienti vengono spesso trattati con un cocktail di diversi farmaci chemioterapici, e questo rende ragione della estrema difficoltà di stabilire il contributo dei singoli agenti allo sviluppo di linfedema. Ad esempio, nel cancro al seno, che comporta un'incidenza del 30% di linfedema del braccio, le pazienti vengono comunemente trattate con un regime farmacologico combinato contenente un'antraciclina, un taxano e un agente chemioterapico alchilante.

a. Antracicline

Esistono prove considerevoli che le antracicline, in particolare la doxorubicina, contribuiscano in modo significativo al rischio

di linfedema nei pazienti oncologici (Norman et al., 2010 ; Ahmed et al., 2011 ; Bevilacqua et al., 2012 ; Nguyen et al., 2017). La doxorubicina è spesso definita il "diavolo rosso" non solo perché forma una soluzione rossa quando ricostituita in soluzione prima della somministrazione, ma anche per i suoi potenziali effetti avversi tra cui cardiotossicità, mielosoppressione e linfedema. La doxorubicina è utilizzata per trattare una varietà di neoplasie maligne, tra cui il morbo di Hodgkin, la leucemia linfoblastica acuta, il cancro al seno, i tumori genitourinari e i tumori ginecologici (Young et al., 1981 ; Minotti et al., 2004 ; Cortés-Funes e Coronado, 2007 ; Bedford, 2012 ; Acheson, 2015).

La maggior parte degli studi si è concentrata sul contributo edemigeno delle antracicline nelle pazienti trattate per cancro al seno, dove la doxorubicina è l'antraciclina di scelta. In uno studio prospettico di coorte che ha seguito 631 pazienti con cancro al seno per 5 anni, il trattamento con antracicline dopo l'intervento chirurgico ha aumentato il rischio di linfedema da 4 a 5 volte (Norman et al., 2010). Il trattamento con antracicline in pazienti non radiotrattate sottoposte a biopsia del linfonodo sentinella ha aumentato il rischio di linfedema a livelli paragonabili a quelli di pazienti sottoposte alla procedura di dissezione dei linfonodi ascellari (Norman et al., 2010). In uno studio più recente, il trattamento con antracicline è stato associato a un'incidenza del 13,5% di linfedema entro 5 anni in pazienti con cancro al seno seguite per un follow up di 10 anni (Nguyen et al., 2017). È stato studiato come la doxorubicina comprometta direttamente le contrazioni ritmiche dei vasi linfatici isolati e il flusso linfatico *in vivo come effetto off-target (*Stolarz et al., 2019 ; Van et al., 2021). Ulteriori studi hanno rivelato come la doxorubicina abbia una azione diretta sui canali L del calcio nelle cellule muscolari linfatiche e inibisca le contrazioni ritmiche e il normale flusso linfatico. (Stolarz et al., 2019), caratteristica propria anche di altri farmaci antraciclinici (Olson et al., 2000 ; Shadle et al., 2000 ; Hanna et al., 2011). Queste osservazioni sollevano la possibilità di un effetto condiviso delle antracicline sulla funzione contrattile linfatica che potrebbe contribuire direttamente allo sviluppo di linfedema secondario. Altri studi suggeriscono che l'interruzione delle contrazioni linfatiche e la conseguente linfostasi danneggiano l'endotelio linfatico e i fragili lembi delle valvole linfatiche, creando le condizioni per una compromissione a lungo termine della funzione contrattile dei vasi linfatici (Zawieja et al., 1991 ; Ji e Kato, 2001 ; Gashev, 2002 ; Nipper e Dixon, 2011 ; Choi et al., 2012).

b. Taxani (paclitaxel, taxolo)

I taxani sono emersi come importanti farmaci chemioterapici nel trattamento di pazienti con cancro al seno, ai polmoni, alla testa e al collo e alla prostata (Ojima et al., 2016). Il paclitaxel (Taxolo) è isolato dalla corteccia del tasso del Pacifico (*Taxus brevifolia*) e il docetaxel (Taxotere) è sintetizzato dagli aghi del tasso europeo (*T. baccata*). Entrambi hanno strutture chimiche simili, che si legano alla tubulina, stabilizzano i microtubuli e causano l'inibizione della mitosi determinando l'apoptosi della cellula neoplastica (Ojima et al., 2016). I taxani inibiscono anche l'angiogenesi tumorale, un'azione che può essere parzialmente attribuita alla loro capacità di inibire la migrazione e la proliferazione delle cellule endoteliali (Bocci et al., 2013). Sono utilizzati in contesti adiuvanti, neoadiuvanti e metastatici . È stato dimostrato che la chemioterapia a base di taxani migliora la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza complessiva nel cancro al seno operabile precoce. I taxani sono una classe comune di farmaci chemioterapici che sono ben noti per causare edema (Béhar et al., 1997 ; Ho e Mackey, 2014). Diversi studi epidemiologici hanno collegato la chemioterapia con taxani a un'aumentata incidenza di linfedema correlato al cancro al seno (Lee MJ. et al., 2014 ; Nguyen et al., 2017 ; Zhang et al., 2019). La somministrazione di taxani come parte del regime chemioterapico ha mostrato una associazione con lo sviluppo di linfedema nel 33,5 percento dei pazienti. L'analisi di regressione multivariata di Cox ha confermato che i pazienti che hanno ricevuto taxani dopo dissezione linfonodale ascellare hanno una probabilità di sviluppare linfedema triplicata rispetto a quelli che non hanno ricevuto chemioterapia.

In uno studio di coorte più ampio che ha valutato i fattori di rischio per il linfedema in 1794 pazienti con cancro al seno, l'incidenza complessiva di linfedema a 5 anni nelle pazienti trattate con chemioterapia con taxani era di circa il 30% (Nguyen et al., 2017). Inoltre, l'aggiunta di taxani a qualsiasi regime di trattamento ha determinato un'incidenza di linfedema del 33-40% a 5 anni (Nguyen et al., 2017).

L'associazione dei farmaci taxani con il linfedema può essere spiegata parzialmente dalla loro azione inibitoria sulle cellule endoteliali, sebbene la letteratura non riesca a chiarire il meccanismo mediante il quale questa classe di farmaci può danneggiare la circolazione linfatica. A questo proposito, uno studio recente ha suggerito che il paclitaxel possa indurre l'autofagia nelle cellule endoteliali linfatiche dermiche umane.

È stato inoltre evidenziato che i taxani aumentano la permeabilità vascolare. L'aumento della permeabilità vascolare si traduce

in un aumento della filtrazione microvascolare e quindi in un aumento del flusso linfatico.

Se il flusso linfatico non può aumentare, si verifica uno stato di "scompenso" che conduce all'edema.

Altri studi ipotizzano che i taxani possano indurre una inibizione diretta della neolinfangiogenesi.

c. Tamoxifene

L'edema è un evento avverso comune a questo farmaco, e non infrequentemente rappresenta un motivo di sospensione della terapia. È stata da vari Autori confermata la tendenza ad una associazione positiva tamoxifene/linfedema. Pare che il tamoxifene favorisca l'edema attraverso il meccanismo di blocco del recettore degli estrogeni-alfa. Durante la terapia con tamoxifene, la filtrazione transcaspillare può superare grandemente la capacità di drenaggio linfatico, determinando edema.

Altri farmaci, oltre al tamoxifene, quali i taxani (già commentati sopra), gli inibitori di mTOR (target della rapamicina kinasi: sirolimus, everolimus) e gli inibitori di PI3K/AKT (alpelisib, idelalisib), interferiscono con il VEGF-C, cioè con i fattori di crescita dell'endotelio vascolare, che attiva il VEGF-3 attraverso il pathway PI3k/AKT.

d. Inibitori della mTOR: sirolimus, everolimus.

Gli inibitori della mTOR (mammalian target of rapamicin) sono medicinali antitumorali che agiscono formando un "complesso" con una particolare proteina detta "bersaglio della rapamicina specifico per i mammiferi" (mTOR), presente nelle cellule tumorali, attraverso il quale bloccano ed inibiscono il mTOR. Poiché mTOR è coinvolto nel controllo della divisione cellulare e nella crescita dei vasi sanguigni, gli inibitori di mTOR prevengono la mitosi delle cellule cancerose e riducono il loro apporto sanguigno. Vengono impiegati efficacemente nel trattamento del tumore mammario avanzato con recettore ormonale positivo, in donne in postmenopausa dopo recidiva o progressione; nel trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreatica, bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti; nei tumori neuroendocrini di origine gastrointestinale o polmonare, ben differenziati (Grado 1 o Grado 2), non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti; nel carcinoma renale avanzato; nei pazienti sottoposti a trapianto di rene e di fegato.

Poichè presentano una azione interferente sul VEGF3 attraverso il pathway PI3k/AKT, sono impiegati anche nelle malformazioni linfatiche correlate alla sovraregolazione di PI3k/AKT/mTOR. È stata riportata una incidenza di edema più alta nei pazienti in terapia con sirolimus. Il tempo di presentazione dell'edema varia da 1 a 30 mesi. Il linfedema indotto da sirolimus è solitamente unilaterale o asimmetrico, e può riguardare anche gli arti superiori. I diuretici sono inefficaci e addirittura dannosi potendo portare ad una fibrosi irreversibile del tessuto connettivo, fino a lesioni simil-sclerodermiche. Nella maggior parte dei casi, la sospensione precoce del farmaco porta alla risoluzione parziale o completa dell'edema dopo diversi mesi.

e. Corticosteroidi somministrati contemporaneamente alla chemioterapia

I protocolli clinici comuni utilizzano la premedicazione con corticosteroidi prima della chemioterapia come strategia profilattica per prevenire reazioni avverse all'infusione del chemioterapico (Boulanger et al., 2014). Sono ben note le diverse azioni di questa classe di farmaci sull'attivazione dei recettori mineralcorticoidi, meccanismo attraverso il quale favoriscono la ritenzione idrica (Schimmer e Funder, 2017). Una correlazione tra l'uso di corticosteroidi e il linfedema correlato al cancro è stata segnalata solo aneddoticamente e nessuno studio dedicato ha valutato direttamente il ruolo dei corticosteroidi nel linfedema correlato al cancro.

ANTICONVULSIVANTI/ANTINEVRALGICI

Fanno parte della categoria degli anticonvulsivanti farmaci usati per trattare il dolore neuropatico (antinevralgici). Due farmaci comuni sono pregabalin (Lyrica) e gabapentin (Neurontin), di largo impiego nel trattamento dei disturbi convulsivi e del dolore neuropatico. La prevalenza di edema periferico è segnalata fino al 15% dei pazienti in trattamento cronico con pregabalin.

ANTIDEPRESSIVI

Il farmaco specifico che verrà esaminato per gli antidepressivi è il trazodone, un antidepressivo triciclico che ha meno effetti collaterali anticolinergici e cardiaci rispetto ad altri farmaci nella stessa categoria. Vari studi clinici hanno riportato edema come effetto indesiderato nei pazienti trattati con trazodone, con anamnesi negativa per patologie edemigene. Una volta interrotta la somministrazione del farmaco, vi è stata regressione dell'edema. Il meccanismo d'azione che causa edema nei pazienti che assumono trazodone non è chiaro. Una possibile spiegazione potrebbe essere che il trazodone abbassa la pressione arteriosa e diminuisce la frequenza cardiaca; questo ha un effetto complessivo sulla riduzione della gittata cardiaca, e questo effetto emodinamico potrebbe favorire la formazione di edema. Un'altra possibile spiegazione potrebbe essere correlata ad un effetto dose-dipendente del trazodone sui recettori della serotonina. Sebbene l'esatto meccanismo d'azione rimanga elusivo, il dosaggio del trazodone dovrebbe essere aumentato gradualmente nei pazienti portatori di patologie sottostanti predisponenti all'edema .

TABELLA 1
Farmaci anti-ipertensivi e meccanismi di azione

Farmaci anti-ipertensivi	Meccanismi
Minoxidil, idralazina, Calcio-antagonisti diidropiridinici, alfa1-bloccanti, beta-bloccanti	Dilatazione arteriolare precapillare (minoxidil, idralazina, calcio antagonisti) Risposta miogenica con inibizione del riflesso veno-arteriolare (calcio-ant.) Aumentato riassorbimento arteriolare di Na in situazioni di ipoperfusione renale (minoxidil, idralazina) o stimolazione reattiva del RAAS (alfa1 bloccanti)
Diazossido	Vasodilatazione arteriolare Stimolazione del RAAS con conseguente ritenzione di acqua e sodio

TABELLA 2
Farmaci anti-infiammatori e analgesici

Farmaci anti-infiammatori e analgesici	Meccanismi
Anti-infiammatori non selettivi FANS, Cox-2	Inibizione della vasodilatazione dell'arteriola afferente PGI2 correlata e riduzione dell'acquaresi e natriuresi PGE2 relata con effetto finale di ritenzione di sodio e acqua.
Corticosteroidi	Effetto mineralcorticoide di sodio-ritenzione
Oppioidi: fentanile, idromorfone, morfina, ossicodone, tramadolo	Aumentata permeabilità capillare attraverso effetti aspecifici di rilascio di istamina

TABELLA 3
Farmaci chemioterapici

Farmaci chemioterapici/ immunosoppressori	Meccanismi
Gemcitabina, Cyclofosfamide, acidi trans-retinoici	Aumento della permeabilità capillare
Taxani: docetaxel, Paclitaxel	Aumento della permeabilità capillare Inibizione del pathway VEGFR-3/VEGFC (effetto anti-linfoangiogenetico) Insufficienza cardiaca
SERM (tamoxifene)	Ritenzione idrosalina per inibizione dei recettori ENaC (epithelial sodium channels), estrogeno-dip. Disordine della stabilità microvascolare linfatica mediata dai recettori estrogenici alfa
Inibitori dell'aromatasi: letrozolo, anastrozolo, exemestane	Ritenzione idro-salina mediato per inibizione dei recettori ENaC (epithelial sodium channels), estrogeno-dip.
Antiandrogeni: abiraterone	Ritenzione idro-salina per effetto mineralcorticoide
Inibitori delle protein Kinasi Alchilanti: ceritinib, crizotinib	Aumento della permeabilità capillare attraverso l'attivazione del segnale VEGF indotto dall'inibizione HGF/MET
GnRH agonisti: goserelin, leuprolide	Ritenzione idro-salina per mancata inibizione dei recettori ENaC estrogeno-dipendente. E ridotto effetto mineralcorticoide del progesterone.
Inibitori mTOR: everolimus, sirolimus	Effetto antilinfoangiogenetico per inibizione del VEGFR-3/VEGFC Aumentata permeabilità capillare
Inibitori della calcineurina: ciclosporina, tacrolimus	Aumento della permeabilità capillare (capillary leak syndrome)
PI3K/AKT: idelalisib, alpelisib	Inibizione PI3K/AKT che previene la linfoangiogenesi VEGFR-3/VEGF-C mediata

TABELLA 4
Farmaci neurolettici

Farmaci neurolettici	Meccanismi
Antidepressivi: Escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxinai	Vasodilatazione arteriolare attraverso l'inibizione dei recettori 5-HT2
Antipsicotici: Clozapina, Olanzapina, Paliperidone, Quetiapina, Risperidone, Ziprasidone	Vasodilatazione arteriolare attraverso un effetto alfa1-liticoe/o attraverso l'inibizione del recettore 5-HT2
Antiparkinsoniani: agonisti dopaminergici, L-dopa, MAOI-B	Vasodilatazione arteriolare attraverso la stimolazione dei recettori periferici D1 Vasodilatazione arteriolare precapillare attraverso l'elevazione dell'ACE2 indotta dalla stimolazione dei recettori D3 Insufficienza cardiaca (Pramipexolo e bromocriptina)
Baclofene	Aumento della permeabilità capillare in particolare se concomitante consumo di alcol. Vasodilatazione GABAergica per inibizione del tono simpatico Inibizione della risposta miogenica GABA mediata
Antiepilettici: Carbamazepina, Valproato, Clobazam	Meccanismo sconosciuto. Insufficienza cardiaca (carbamazepina)
Gabapentinoidi: Gabapentin, pregabalin	Vasodilatazione precapillare e inibizione della risposta miogenica attraverso l'inibizione Cav1.2

TABELLA 5
Terapie ormonali

Ormoni	Meccanismo
Androgeni: danazolo, testosterone	Ritenzione idrosalina attraverso stimolazione ENaC
Estrogeni	Aumentata permeabilità capillare Vasodilatazione arteriolare precapillare attraverso l'attivazione dei recettori Mas indotta dal RAAS Ritenzione di sodio e acqua
Progestinici	Ritenzione idrosalina non mediata dai mineralcorticoidi
Insulina	Aumentata permeabilità capillare Vasodilatazione arteriolare Ritenzione idrosalina dovuta all'effetto antinatriuretico e all'attivazione del RAAS
Ormone della crescita GH	Ritenzione idrosalina attraverso la stimolazione ENaC

TABELLA 6
Farmaci edemizzanti con meccanismo non noto

Farmaci	Meccanismi
Antimicrobici: acyclovir, levofloxacina	Meccanismo sconosciuto
PPI: lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo	Meccanismo sconosciuto
Sulfonamidi	Meccanismo sconosciuto

PREVENZIONE E MANTENIMENTO DEL LINFEDEMA

PREVENZIONE E MANTENIMENTO DEL LINFEDEMA

La gestione a lungo termine del linfedema si concentra sul miglioramento della funzione del sistema linfatico, limitare l'ulteriore peggioramento del gonfiore e ottenere un controllo a lungo termine della condizione. Il successo si basa sull'autogestione da parte dei pazienti e di chi li assiste, con un'educazione appropriata ed efficace che comporta:

- Cura quotidiana della pelle
- Esercizio fisico/movimento
- Compressione - indumenti compressivi
- Elevazione dell'arto
- Auto-drenaggio manuale eseguito dal paziente o da un assistente addestrato
- Auto-bendaggio
- Auto-monitoraggio

È importante prendere alcune precauzioni, sia per minimizzare il rischio di sviluppare il linfedema (nei pazienti a rischio), sia a ridurre il rischio di peggioramento nei pazienti con linfedema conclamato:

- Prendersi cura della pelle e delle unghie
- Mantenere un peso corporeo ottimale
- Seguire una dieta equilibrata
- Evitare lesioni alla zona a rischio
- Evitare biancheria intima, indumenti, orologi e gioielli stretti
- Evitare l'esposizione al freddo o al caldo estremo
- Utilizzare creme solari ad alto fattore e repellenti per insetti
- Usare zanzariere nelle aree in cui è presente la filariosi linfatica endemica
- Indossare indumenti compressivi profilattici, se prescritti
- Fare esercizio/movimento

La prevenzione del linfedema rappresenta una delle sfide principali nella gestione di questa patologia cronica, che colpisce il sistema linfatico causando un accumulo di liquidi nei tessuti e una conseguente compromissione della qualità di vita. Gli interventi preventivi si concentrano sulla riduzione dei fattori di rischio e sull'adozione di strategie personalizzate per evitare lo sviluppo della

condizione nei soggetti predisposti o per prevenire il peggioramento del linfedema già esistente. La prevenzione del linfedema è particolarmente rilevante in contesti oncologici, post-chirurgici e in condizioni congenite o acquisite.

PREVENZIONE PRIMARIA: RIDUZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO

La prevenzione primaria mira a evitare l'insorgenza del linfedema nei pazienti considerati a rischio. Tra i fattori di rischio più comuni rientrano interventi chirurgici che comportano la rimozione o il danneggiamento dei linfonodi, come quelli effettuati per il trattamento del cancro al seno, oltre a traumi, infezioni e obesità. Un peso corporeo elevato rappresenta uno dei principali fattori modificabili: l'obesità aumenta la pressione sui vasi linfatici e riduce la loro capacità di drenaggio, favorendo così il ristagno di liquidi. La promozione di uno stile di vita sano, caratterizzato da un'alimentazione equilibrata e da un'attività fisica regolare, è cruciale per mantenere un peso ottimale e per migliorare la circolazione linfatica. Inoltre, l'educazione del paziente gioca un ruolo fondamentale nella prevenzione del linfedema. Informare le persone a rischio su come riconoscere i segni precoci della malattia, come il gonfiore persistente di un arto o una sensazione di pesantezza, può facilitare una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo. I pazienti devono essere sensibilizzati sull'importanza di evitare lesioni cutanee, punture di insetti, infezioni e altre condizioni che potrebbero innescare una risposta infiammatoria e sovraccaricare il sistema linfatico. È inoltre essenziale utilizzare creme idratanti per mantenere la pelle morbida ed evitare secchezza o screpolature che potrebbero favorire infezioni. Un altro aspetto importante della prevenzione primaria riguarda l'adozione di tecniche chirurgiche meno invasive, quando possibile, per ridurre il rischio di danni al sistema linfatico. Tecniche avanzate come il linfonodo sentinella per la stadiazione dei tumori possono diminuire il rischio di linfedema rispetto alla rimozione estesa dei linfonodi.

PREVENZIONE SECONDARIA: MONITORAGGIO E GESTIONE PRECOCE

La prevenzione secondaria è rivolta a quei pazienti che hanno già subito interventi o trattamenti che li pongono a rischio di sviluppare linfedema. In questi casi, il monitoraggio regolare è essenziale per identificare eventuali segni iniziali della malattia. Tecniche di imaging come la linfoscintigrafia possono essere utilizzate per valutare la funzionalità linfatica, mentre strumenti non invasivi come il bioimpedenziometro offrono una stima precisa della quantità di liquido nei tessuti. La misurazione regolare della circonferenza dell'arto interessato e il confronto con i valori basali possono aiutare a rilevare precocemente eventuali cambiamenti. I pazienti a rischio dovrebbero essere istruiti su pratiche di auto-monitoraggio, come l'osservazione quotidiana dell'aspetto della pelle e la percezione di variazioni nel volume o nella sensibilità dell'arto. Inoltre, la compressione preventiva con indumenti compressivi personalizzati può essere utile per ridurre il rischio di sviluppo del linfedema, soprattutto in soggetti che presentano una predisposizione o che hanno già sperimentato episodi di gonfiore transitorio.

PREVENZIONE TERZIARIA: GESTIONE DELLE RECIDIVE E RIDUZIONE DELLE COMPLICANZE

Nei pazienti con linfedema diagnosticato, la prevenzione terziaria si concentra sulla gestione efficace della condizione per prevenire il peggioramento e ridurre il rischio di complicanze. La terapia decongestiva complessa (TDC), che comprende il drenaggio linfatico manuale, la compressione, gli esercizi terapeutici e la cura della cute, rappresenta il gold standard per il trattamento del linfedema e per la prevenzione delle recidive. Un elemento cruciale della prevenzione terziaria è l'educazione continua del paziente. Imparare tecniche di auto-bendaggio e la corretta applicazione degli indumenti compressivi consente al paziente di gestire autonomamente la propria condizione e di mantenere il controllo sul gonfiore. L'attività fisica, svolta in maniera regolare e con l'uso di una compressione adeguata, è fondamentale per migliorare la funzionalità della pompa muscolare e stimolare il drenaggio

linfatico. Attività come il nuoto sono particolarmente indicate, poiché l'acqua fornisce una compressione naturale che favorisce il ritorno venoso e linfatico. La cura della pelle rappresenta un altro aspetto centrale della prevenzione terziaria. Nei pazienti con linfedema, la pelle è spesso più vulnerabile a infezioni come l'erisipela, che possono aggravare ulteriormente la condizione. L'utilizzo quotidiano di creme idratanti, l'igiene accurata e l'uso di prodotti a pH neutro aiutano a mantenere l'integrità cutanea. È importante che i pazienti evitino lesioni, punture di insetti e traumi, poiché questi possono innescare un'infiammazione locale che sovraccarica il sistema linfatico.

STRATEGIE EDUCATIVE E SUPPORTO MULTIDISCIPLINARE

Il successo della prevenzione del linfedema dipende in larga misura dall'adozione di un approccio educativo e multidisciplinare. I pazienti devono essere coinvolti attivamente nel loro percorso di cura, acquisendo le conoscenze necessarie per gestire autonomamente i fattori di rischio e le strategie preventive. Questo include l'apprendimento di tecniche di auto-monitoraggio, l'utilizzo di dispositivi di compressione e la partecipazione a programmi di esercizio fisico adattati alle loro condizioni.

Il supporto di un team multidisciplinare, che includa fisioterapisti, chirurghi, infermieri specializzati e dietisti, è fondamentale per garantire un trattamento efficace e personalizzato. Ad esempio, il fisioterapista può fornire indicazioni pratiche su esercizi specifici e tecniche di drenaggio, mentre il dietista può aiutare a sviluppare un piano alimentare equilibrato per mantenere un peso corporeo ottimale.

NUOVE PROSPETTIVE NELLA PREVENZIONE DEL LINFEDEMA

La ricerca scientifica sta esplorando nuove strategie per migliorare la prevenzione del linfedema. Tra queste, l'uso di tecnologie avanzate come i sensori indossabili per il monitoraggio continuo dei cambiamenti nel volume dell'arto e il ricorso a terapie farmacologiche mirate per ridurre l'infiammazione e migliorare la funzione linfatica.

Inoltre, studi recenti hanno suggerito che modifiche nello stile di vita, come l'introduzione di diete anti-infiammatorie e l'uso di tecniche di rilassamento per ridurre lo stress, possono avere un impatto positivo sulla prevenzione e gestione del linfedema. In conclusione, la prevenzione del linfedema richiede un approccio integrato che combini interventi educativi, strategie cliniche e il coinvolgimento attivo del paziente. Ridurre i fattori di rischio, promuovere uno stile di vita sano e fornire un supporto multidisciplinare sono passi fondamentali per evitare l'insorgenza del linfedema o per limitarne la progressione nei pazienti a rischio. Con l'avanzamento della ricerca e l'introduzione di nuove tecnologie, il panorama della prevenzione del linfedema continuerà a evolversi, offrendo opportunità sempre migliori per migliorare la qualità di vita dei pazienti.

IL RUOLO DELLA FISIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL LINFEDEMA

Il linfedema è una patologia cronica che coinvolge il sistema linfatico, caratterizzata da un accumulo anomalo di linfa nei tessuti interstiziali. Questo fenomeno è causato da un insufficiente drenaggio linfatico, che porta a gonfiore persistente, rigidità e, nei casi avanzati, a complicanze gravi come fibrosi, infezioni cutanee e perdita di funzionalità dell'arto colpito. Nonostante la complessità della condizione, la fisioterapia si è affermata come un approccio terapeutico indispensabile, contribuendo significativamente al controllo dei sintomi e al miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Il sistema linfatico svolge un ruolo essenziale nel mantenimento dell'equilibrio dei fluidi corporei, nel trasporto delle proteine plasmatiche e nella risposta immunitaria. Quando questo delicato equilibrio viene compromesso, come nel caso del linfedema, si verifica un accumulo patologico di liquidi nei tessuti che può compromettere la mobilità, causare dolore e alterare profondamente la vita quotidiana del paziente. La patologia si presenta in due forme principali: il linfedema primario, che è congenito e spesso associato a difetti genetici, e il linfedema secondario, che insorge in seguito a interventi chirurgici, radioterapia, traumi o infezioni. La fisioterapia rappresenta un pilastro centrale nella gestione di entrambe le forme di linfedema, integrando tecniche avanzate e personalizzate per affrontare le molteplici sfaccettature della malattia. Il trattamento fisioterapico non si limita alla riduzione del gonfiore; include anche strategie per prevenire complicanze, migliorare la funzionalità degli arti e promuovere l'autonomia del paziente attraverso un'educazione mirata. Questo approccio multidimensionale consente non solo di migliorare i sintomi fisici, ma anche di affrontare gli aspetti psicologici e sociali della condizione, che spesso rimangono in secondo piano.

Uno degli obiettivi principali della fisioterapia è ridurre il volume dell'edema attraverso tecniche specifiche come il drenaggio linfatico manuale (MLD) e la terapia elasto-compressiva. Queste metodiche, combinate con esercizi terapeutici e una corretta cura della cute, aiutano a migliorare il ritorno linfatico, prevenendo l'accumulo di liquidi e riducendo il rischio di complicanze di varia natura.

Un aspetto fondamentale della fisioterapia è l'educazione del paziente, che viene istruito su come gestire autonomamente la propria condizione. Questo include tecniche di auto-bendaggio, esercizi domiciliari e strategie per monitorare i segnali di allarme, come l'aumento del gonfiore o la comparsa di arrossamenti cutanei. L'obiettivo è fornire al paziente gli strumenti necessari per mantenere i risultati ottenuti durante le sedute fisioterapiche e prevenire la progressione della malattia.

Un altro punto di forza della fisioterapia è la sua capacità di adattarsi alle esigenze specifiche del paziente. Ogni piano terapeutico viene personalizzato in base alla gravità del linfedema, alla presenza di comorbidità e alle esigenze funzionali del paziente. Ad esempio, nei casi di linfedema avanzato o in aree difficili da trattare, come il collo o il tronco, il drenaggio linfatico manuale può essere combinato con terapie innovative come la pressoterapia o l'uso di dispositivi compressivi intelligenti.

La ricerca nel campo del linfedema ha evidenziato l'importanza di un approccio multidisciplinare, che coinvolga non solo fisioterapisti, ma anche medici, infermieri e psicologi. La fisioterapia, in questo contesto, rappresenta il fulcro attorno al quale ruotano le altre componenti del trattamento. Grazie alla sua versatilità, la fisioterapia consente di integrare diverse metodiche, massimizzando i benefici per il paziente. Negli ultimi anni, sono state sviluppate nuove tecnologie che hanno ulteriormente ampliato le possibilità terapeutiche per il linfedema. Dispositivi compressivi avanzati, tecniche di imaging per la valutazione della linfa e terapie laser a bassa intensità sono solo alcune delle innovazioni che stanno rivoluzionando il trattamento. Questi strumenti, combinati con le tecniche tradizionali di fisioterapia, offrono nuove prospettive per il controllo a lungo termine della malattia. In conclusione, la fisioterapia è molto più di un semplice trattamento per il linfedema; rappresenta un approccio globale e integrato che tiene conto di tutte le dimensioni della condizione, da quella fisica a quella psicologica e sociale. Attraverso un'azione combinata di tecniche manuali, terapie compressive, esercizi mirati e strategie educative, la fisioterapia consente di migliorare significativamente la qualità della vita dei pazienti, restituendo loro autonomia e benessere. Questo rende la fisioterapia un elemento insostituibile nella gestione del linfedema, capace di affrontare le sfide di questa complessa patologia con competenza e innovazione.

VALUTAZIONE FISIOTERAPICA

La valutazione fisioterapica rappresenta una fase cruciale nella gestione del linfedema, poiché permette di impostare un progetto riabilitativo personalizzato e adeguato alle esigenze del paziente. Questo processo non si limita a un'analisi iniziale, ma deve essere ripetuto periodicamente per monitorare l'efficacia dei trattamenti e adattarli all'evoluzione della condizione clinica. È fondamentale una comprensione approfondita della sede, dello stadio, della gravità e della complessità del linfedema, insieme a una valutazione olistica del paziente, che includa anche aspetti psicosociali. Dal punto di vista funzionale, è essenziale considerare l'impatto del linfedema sulla mobilità e sulle attività quotidiane del paziente. Questionari standardizzati, come il Lymphoedema Quality of Life Inventory (LQOLI), possono aiutare a valutare l'impatto della condizione sulla qualità di vita e sul benessere psicologico. Un'attenzione particolare deve essere posta sull'individuazione di eventuali limitazioni motorie o dolori, che potrebbero influire sull'efficacia della terapia decongestiva complessa. La valutazione fisioterapica non si limita agli aspetti clinici, ma considera anche l'aderenza del paziente alle terapie. La capacità di applicare bendaggi, utilizzare indumenti compressivi e svolgere esercizi regolari deve essere attentamente monitorata. Inoltre, la valutazione del supporto familiare e delle risorse disponibili per il trattamento domiciliare è cruciale per garantire il successo a lungo termine della gestione del linfedema. Un ulteriore elemento chiave è l'analisi dello stato nutrizionale e del peso corporeo del paziente. Studi scientifici hanno evidenziato che l'obesità può aggravare il linfedema, aumentando la pressione sui vasi linfatici e ostacolando il drenaggio linfatico. Pertanto, la collaborazione con altri professionisti, come dietisti e nutrizionisti, è fondamentale per un approccio multidisciplinare. Infine, la valutazione fisioterapica dovrebbe comprendere una componente educativa, finalizzata a sensibilizzare il paziente sulla gestione autonoma del linfedema. Questo include istruzioni sull'autobendaggio, l'uso corretto di dispositivi di compressione e la cura della cute, con particolare attenzione alla prevenzione delle infezioni cutanee, che possono rappresentare una complicanza comune.

In sintesi, la valutazione fisioterapica nel linfedema non è solo un momento diagnostico, ma una pietra miliare per impostare un piano di trattamento efficace, monitorarne l'andamento e coinvolgere attivamente il paziente nella gestione della propria condizione. Un approccio olistico e multidisciplinare è essenziale per affrontare la complessità di questa patologia cronica, migliorando la qualità di vita del paziente.

TERAPIA DECONGESTIVA COMPLESSA (TDC)

La Terapia Decongestiva Complessa (TDC) è considerata il trattamento di riferimento per la gestione del linfedema. Questo approccio integrato si sviluppa attraverso due fasi principali, ciascuna progettata per rispondere a specifiche esigenze terapeutiche e per massimizzare i risultati ottenuti nel tempo.

La fase intensiva della TDC: ha l'obiettivo primario di ridurre al minimo il volume dell'arto affetto. Questo risultato viene raggiunto grazie all'applicazione combinata di diverse tecniche terapeutiche che lavorano sinergicamente. Il drenaggio linfatico manuale (MLD) è uno degli strumenti principali utilizzati in questa fase, eseguito quotidianamente per stimolare il flusso linfatico e favorire la rimozione del liquido in eccesso. A questa tecnica si affianca l'uso del bendaggio multistrato, che viene applicato dopo ogni sessione di drenaggio. Il bendaggio utilizza bende a corta estensibilità, in grado di esercitare una pressione graduata sull'arto, migliorando la circolazione linfatica e prevenendo il ritorno del liquido nei tessuti. In parallelo al drenaggio e alla compressione, l'esercizio terapeutico svolge un ruolo cruciale nel favorire il drenaggio linfatico attraverso l'attivazione della pompa muscolare. Durante questa fase, gli esercizi vengono eseguiti sotto la supervisione di un fisioterapista, con particolare attenzione a mantenere una compressione attiva sull'arto interessato. Il movimento mirato, infatti, stimola la circolazione linfatica e migliora la funzionalità complessiva dell'arto. Un altro elemento fondamentale della fase intensiva è la cura della cute. La pelle nelle aree colpite dal linfedema è particolarmente vulnerabile a infezioni come l'erisipela, pertanto è necessaria una gestione attenta e costante per preservarne l'integrità e prevenire complicazioni.

La fase di mantenimento: segue immediatamente la fase intensiva, si concentra sul consolidamento dei risultati ottenuti. Durante questa fase, il paziente assume un ruolo attivo nella gestione quotidiana della propria condizione, con un graduale passaggio dall'assistenza diretta del fisioterapista all'autogestione. L'applicazione di indumenti compressivi sostituisce il bendaggio multistrato utilizzato nella fase precedente.

Questi indumenti, realizzati su misura, garantiscono una compressione continua e graduata, essenziale per prevenire il ristagno di liquidi e mantenere il controllo dell'edema. Il drenaggio linfatico manuale continua a essere un elemento importante della fase di mantenimento, sebbene con una frequenza ridotta rispetto alla fase intensiva. L'esercizio fisico regolare, che include movimenti semplici e attività come il camminare o il nuoto, rimane un pilastro del trattamento. Queste attività, svolte preferibilmente con una compressione attiva, aiutano a stimolare il sistema linfatico e a mantenere la mobilità dell'arto. La cura della pelle rimane fondamentale anche durante la fase di mantenimento, con l'obiettivo di prevenire infezioni e preservare l'integrità cutanea. I pazienti vengono istruiti su come prendersi cura della propria pelle, utilizzare emollienti e riconoscere eventuali segnali di peggioramento o irritazione. Un aspetto cruciale della fase di mantenimento è l'educazione del paziente. Attraverso un processo di formazione, i pazienti apprendono tecniche di auto-bendaggio, il corretto utilizzo degli indumenti compressivi e strategie per gestire autonomamente il proprio linfedema. Questo approccio educativo migliora l'autonomia del paziente e favorisce l'aderenza a lungo termine al piano terapeutico.

In definitiva, la TDC si configura come un trattamento complesso ma estremamente efficace, che integra diverse modalità terapeutiche per affrontare il linfedema in modo sistematico e personalizzato. La combinazione di drenaggio linfatico manuale, compressione, esercizio e cura della cute offre una gestione completa della patologia, con benefici significativi per la qualità di vita dei pazienti. Sebbene la costanza e l'impegno richiesti possano rappresentare una sfida, l'approccio multidisciplinare e il coinvolgimento attivo del paziente sono fondamentali per ottenere risultati duraturi e sostenibili.

DRENAGGIO LINFATICO MANUALE (MDL)

Il drenaggio linfatico manuale (MLD) è una tecnica essenziale nella gestione del linfedema, mirata a stimolare e migliorare il flusso linfatico attraverso una serie di movimenti manuali specifici e delicati. Questa pratica si basa su principi fisiologici ben consolidati, che comprendono l'aumento dell'assorbimento di liquidi e proteine dall'interstizio da parte dei capillari linfatici, la stimolazione della contrattilità dei collettori linfatici e l'incremento dell'assorbimento di fluidi nei linfonodi. L'obiettivo complessivo è aumentare il volume di liquido che ritorna al sistema venoso, contribuendo a ridurre l'edema e migliorare i sintomi associati.

RUOLO DEL MLD NELLA GESTIONE DEL LINFEDEMA

Il MLD trova applicazione in diverse fasi del trattamento del linfedema. Nella fase intensiva, esso rappresenta uno degli strumenti principali per la riduzione dell'edema. Durante questa fase, il MLD è combinato con bendaggi multistrato e altre terapie, come gli esercizi terapeutici, al fine di ottenere una decongestione significativa dell'arto colpito. Nella fase di mantenimento, invece, il MLD può essere utilizzato per supportare e mantenere i risultati ottenuti nella fase intensiva, soprattutto in pazienti che necessitano di interventi periodici per controllare il gonfiore residuo. Il MLD è indicato anche nella gestione della transizione tra le due fasi del trattamento, agendo come un ponte terapeutico per evitare una ricaduta dell'edema durante il passaggio a una terapia meno intensiva. Inoltre, in casi particolari in cui la terapia compressiva non è ben tollerata o è difficile da applicare, come nel linfedema che coinvolge aree sensibili come testa, collo, tronco, seno o organi genitali, il MLD può rappresentare l'unica opzione praticabile. In queste situazioni, l'abilità del fisioterapista è cruciale per adattare la tecnica alle esigenze del paziente, garantendo il massimo beneficio terapeutico.

BENEFICI FISIOLOGICI DEL MLD

La tecnica del MLD si basa su movimenti lenti e ritmici, progettati per seguire il flusso naturale della linfa verso i linfonodi. Questi movimenti non solo stimolano il sistema linfatico, ma possono anche avere un effetto rilassante, riducendo la tensione muscolare e il dolore associato al linfedema. Inoltre, il MLD può contribuire a ridurre l'infiammazione locale, favorendo la rimozione di mediatori pro-infiammatori e promuovendo la rigenerazione tissutale.

LIMITI E CONTROVERSIE SULL'EFFICACIA DEL MLD

Nonostante i suoi benefici potenziali, l'efficacia del MLD è stata oggetto di dibattito nella letteratura scientifica. Alcuni studi riportano risultati positivi, evidenziando miglioramenti significativi nel volume dell'edema, nella qualità della vita e nel dolore dei pazienti trattati con MLD. Tuttavia, altre ricerche non hanno riscontrato differenze statisticamente significative rispetto a trattamenti alternativi o alla terapia compressiva da sola. Una revisione sistematica della letteratura del 2021 ha sottolineato l'importanza di condurre studi clinici di maggiore qualità per chiarire l'efficacia del MLD e definire meglio i suoi benefici a lungo termine.

CONSIDERAZIONI PRATICHE

La tecnica del MLD richiede una formazione specifica e una conoscenza approfondita dell'anatomia del sistema linfatico da parte del fisioterapista. È fondamentale eseguire i movimenti con precisione, seguendo il flusso naturale della linfa e adattando l'intensità e la direzione della pressione alle condizioni individuali del paziente. Inoltre, è importante integrare il MLD con altre terapie decongestive per massimizzarne l'efficacia e garantire risultati sostenibili.

Il coinvolgimento del paziente nella gestione del linfedema è un altro aspetto cruciale. In alcuni casi, i pazienti possono essere istruiti su tecniche di auto-drenaggio, che possono essere utilizzate come complemento al trattamento professionale. Tuttavia, l'auto-drenaggio richiede un'adeguata supervisione iniziale per assicurare che venga eseguito correttamente.

PROSPETTIVE FUTURE

Per migliorare l'adozione e l'efficacia del MLD, sono necessari ulteriori studi per approfondire i meccanismi attraverso i quali questa tecnica influenza il sistema linfatico e per identificare i pazienti che possono trarne maggior beneficio. Inoltre, l'integrazione di tecnologie innovative, come dispositivi di imaging per monitorare il flusso linfatico in tempo reale, potrebbe ottimizzare la pratica del MLD e aumentarne la precisione. In conclusione, il MLD rappresenta una componente fondamentale della terapia decongestiva complessa, con un ruolo chiave nella riduzione dell'edema e nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Nonostante le controversie sulla sua efficacia, il MLD continua a essere una tecnica insostituibile, soprattutto in situazioni cliniche particolari. Con il progredire della ricerca e l'adozione di approcci multidisciplinari, è probabile che il MLD mantenga un ruolo centrale nella gestione del linfedema.

BENDAGGIO MULTISTRATO

Il bendaggio multistrato è universalmente riconosciuto come il gold standard nel trattamento del linfedema, grazie alla sua capacità di esercitare una compressione graduata e mirata sull'arto colpito. Questa tecnica si basa sull'applicazione di bende a corta o media estensibilità, il cui scopo è creare una pressione che varia durante il movimento del paziente. La pressione generata dal bendaggio è infatti maggiore durante le fasi attive, come la deambulazione o la contrazione muscolare, e inferiore durante il riposo. Questa dinamica pressoria stimola il flusso linfatico e contribuisce a migliorare l'efficienza della pompa muscolare, due elementi fondamentali per la riduzione dell'edema. Il principio alla base del bendaggio multistrato è quello di sfruttare il movimento naturale del corpo per potenziare il drenaggio linfatico. Quando il paziente si muove, la compressione applicata dal bendaggio crea un effetto di "massaggio" che favorisce il flusso della linfa verso i linfonodi. Questo effetto è particolarmente utile per contrastare il ristagno di liquidi nei tessuti e per prevenire l'aggravamento del gonfiore. Inoltre, il bendaggio multistrato non si limita a un'azione meccanica; studi scientifici hanno dimostrato che l'applicazione di una compressione graduata può stimolare il rilascio di mediatori antinfiammatori, riducendo così il processo infiammatorio e il rischio di sviluppare fibrosi tissutale, una complicanza comune nei pazienti con linfedema. La capacità del bendaggio multistrato di migliorare il flusso linfatico e venoso è accompagnata da ulteriori benefici, come l'aumento della temperatura locale. Questa lieve elevazione della temperatura, indotta dal bendaggio, può favorire un miglioramento del metabolismo cellulare e della rigenerazione tissutale. Tuttavia, è fondamentale che il bendaggio venga applicato correttamente da personale esperto, poiché un'applicazione impropria potrebbe causare effetti indesiderati, come lesioni cutanee o una compressione eccessiva che potrebbe ostacolare il flusso sanguigno. L'utilizzo del bendaggio multistrato non si limita alla fase intensiva della terapia decongestiva complessa, ma può essere integrato anche nella gestione a lungo termine del linfedema, soprattutto nei pazienti che richiedono un supporto supplementare per mantenere il controllo dell'edema. La personalizzazione del trattamento è un aspetto chiave: il tipo di bende, il numero di strati e la tecnica di applicazione vengono adattati alle caratteristiche specifiche del paziente,

come la gravità del linfedema, la presenza di comorbidità e il livello di attività fisica. Un altro vantaggio del bendaggio multistrato è la sua capacità di prevenire l'accumulo di liquidi nei tessuti durante la notte, quando il paziente è in posizione orizzontale e il flusso linfatico tende a rallentare. Per questo motivo, il bendaggio viene spesso utilizzato come strumento complementare agli indumenti compressivi, che vengono indossati durante il giorno. Questo approccio combinato garantisce una compressione continua e graduata, massimizzando l'efficacia del trattamento. L'applicazione del bendaggio multistrato richiede una formazione specifica da parte del fisioterapista o del professionista sanitario. Durante il trattamento, il paziente viene anche educato sull'importanza della compressione e, in alcuni casi, può essere istruito su tecniche di auto-bendaggio per garantire una gestione autonoma del linfedema. Tuttavia, l'auto-bendaggio è consigliato solo nei pazienti con una buona manualità e comprensione delle tecniche, poiché un errore nell'applicazione potrebbe compromettere l'efficacia del trattamento. Infine, è importante sottolineare che il bendaggio multistrato rappresenta una delle componenti fondamentali di un approccio multidisciplinare al trattamento del linfedema. Quando combinato con il drenaggio linfatico manuale, gli esercizi terapeutici e la cura della pelle, il bendaggio offre un contributo essenziale per migliorare la qualità della vita dei pazienti, ridurre i sintomi e prevenire le complicanze a lungo termine. L'efficacia di questa tecnica è sostenuta da numerosi studi clinici, che ne hanno confermato l'utilità sia nella fase intensiva che in quella di mantenimento della terapia decongestiva complessa.

PRESSOTERAPIA INTERMITTENTE PNEUMATICA (IPC)

La pressoterapia intermittente pneumatica (IPC) rappresenta una tecnologia avanzata e sempre più utilizzata nel trattamento del linfedema, integrandosi efficacemente con altre componenti della terapia decongestiva complessa. Il principio alla base di questa tecnica è l'applicazione di una pressione pneumatica variabile sull'arto affetto, ottenuta mediante un dispositivo che utilizza una pompa elettrica collegata a un indumento gonfiabile. L'indumento, spesso costituito da camere d'aria separate, viene indossato sull'area interessata e sottoposto a cicli di gonfiaggio e sgonfiaggio per un periodo predeterminato, generalmente compreso tra 30 e 120 minuti. Il ciclo di pressione generato dall'IPC svolge una duplice funzione. Da un lato, stimola il drenaggio linfatico attraverso l'aumento della pressione esterna, favorendo il flusso della linfa verso i linfonodi e il sistema venoso. Dall'altro, questo movimento ciclico aiuta a ridurre la stasi linfatica, migliorando la circolazione locale e riducendo il gonfiore. L'intensità e la durata della pressione possono essere regolate in base alle esigenze del paziente e alla gravità del linfedema, rendendo la pressoterapia una soluzione altamente personalizzabile. L'IPC si distingue per la sua versatilità, potendo essere utilizzata sia in ambiente clinico, sotto la supervisione di professionisti, sia come opzione di auto-trattamento domiciliare. Questa flessibilità è particolarmente vantaggiosa per i pazienti che necessitano di un supporto continuo nella gestione del linfedema, consentendo loro di integrare il trattamento nella routine quotidiana. Tuttavia, per garantire la sicurezza e l'efficacia della pressoterapia, è essenziale che il paziente riceva un'adeguata formazione sull'utilizzo del dispositivo. L'istruzione fornita da personale sanitario esperto è fondamentale per evitare errori nell'applicazione, come una pressione eccessiva o una durata inappropriata del trattamento, che potrebbero causare effetti collaterali indesiderati. Uno dei principali vantaggi dell'IPC è la sua capacità di fornire un trattamento uniforme e ripetibile, riducendo l'onere fisico per il paziente e per il personale sanitario. Questo rende la pressoterapia particolarmente utile in combinazione con il drenaggio linfatico manuale e la terapia compressiva, potenziandone gli effetti.

Inoltre, l'IPC può essere un'opzione valida per i pazienti che non tollerano bene il bendaggio multistrato o che presentano difficoltà motorie che limitano l'esecuzione di esercizi terapeutici. Dal punto di vista clinico, diversi studi hanno evidenziato l'efficacia della pressoterapia nel ridurre il volume dell'edema, migliorare la mobilità e alleviare i sintomi associati al linfedema, come la sensazione di pesantezza e il dolore. Inoltre, la stimolazione meccanica fornita dall'IPC può avere effetti benefici anche sull'infiammazione locale, contribuendo a ridurre il rischio di complicanze a lungo termine, come la fibrosi tissutale. Nonostante i suoi numerosi benefici, la pressoterapia presenta alcune limitazioni e controindicazioni. Ad esempio, non è indicata nei pazienti con infezioni attive, trombosi venosa profonda o condizioni che compromettono la circolazione arteriosa. Pertanto, una valutazione clinica accurata è necessaria prima di iniziare il trattamento. Inoltre, l'efficacia dell'IPC dipende in larga misura dalla scelta del dispositivo e dalle impostazioni utilizzate, motivo per cui è essenziale affidarsi a strumenti di alta qualità e a personale sanitario qualificato. Infine, è importante sottolineare che la pressoterapia non sostituisce le altre componenti della terapia decongestiva complessa, ma le integra in modo complementare. Quando utilizzata correttamente, l'IPC può contribuire a migliorare significativamente la qualità di vita dei pazienti affetti da linfedema, offrendo un'opzione terapeutica efficace e accessibile. Tuttavia, il successo del trattamento dipende da un approccio multidisciplinare che combina pressoterapia, drenaggio linfatico manuale, esercizi terapeutici e cura della pelle, garantendo così una gestione completa e sostenibile della patologia.

AUTO-BENDAGGIO

L'auto-bendaggio rappresenta una strategia fondamentale nella gestione a lungo termine del linfedema, offrendo ai pazienti un'opzione efficace per mantenere il controllo del gonfiore e prevenire il peggioramento della condizione. Questo approccio è particolarmente indicato per quei pazienti che, per esigenze individuali o per limitazioni fisiche, non possono utilizzare altre forme di compressione in modo continuativo. Grazie alla sua flessibilità, l'auto-bendaggio consente di integrare il trattamento decongestivo nella routine quotidiana, garantendo continuità terapeutica e promuovendo l'autonomia del paziente. La tecnica di auto-bendaggio viene insegnata dal fisioterapista di riferimento, che adatta le modalità di applicazione in base alle specifiche necessità del paziente. Questo processo di personalizzazione è essenziale per garantire un'applicazione corretta ed efficace, evitando errori che potrebbero compromettere i benefici del trattamento. La semplicità è un elemento cruciale: il fisioterapista semplifica la tecnica il più possibile, utilizzando materiali facilmente maneggevoli e fornendo istruzioni chiare e pratiche. Questo è particolarmente importante per i pazienti con ridotta destrezza manuale o con difficoltà a comprendere tecniche complesse. L'auto-bendaggio si rivela utile in diverse circostanze. Uno degli utilizzi principali è come integrazione notturna alla compressione diurna fornita da indumenti elastici. Durante il riposo notturno, quando il paziente non indossa gli indumenti compressivi, il bendaggio può fornire un supporto continuo, prevenendo l'accumulo di liquidi che potrebbe verificarsi a causa della ridotta attività fisica e della posizione orizzontale. Questo approccio aiuta a mantenere stabili i risultati ottenuti durante il giorno e riduce la necessità di interventi più intensivi. Un altro scenario in cui l'auto-bendaggio risulta particolarmente vantaggioso riguarda i pazienti con mobilità limitata. In questi casi, la difficoltà nell'indossare e rimuovere indumenti compressivi può rappresentare un ostacolo significativo. Il bendaggio, applicato dal paziente stesso o con l'aiuto di un caregiver, offre una soluzione pratica che può essere facilmente adattata alle condizioni fisiche e alle capacità del paziente. Inoltre, in situazioni in cui la contenzione elastica non è sufficiente a controllare l'accumulo di liquidi, l'auto-bendaggio fornisce un supporto aggiuntivo che contribuisce a migliorare il drenaggio linfatico e a ridurre il gonfiore. L'efficacia dell'auto-bendaggio dipende in larga misura dalla qualità dell'istruzione ricevuta e dalla capacità del paziente di applicare correttamente la tecnica. Per questo motivo, è fondamentale che i pazienti vengano seguiti da personale sanitario esperto, che possa monitorare i progressi e fornire supporto continuo. L'educazione del paziente non si limita all'apprendimento della tecnica, ma include anche la comprensione dell'importanza della compressione, della cura della pelle e del monitoraggio dei segni di peggioramento del linfedema.
Un altro aspetto cruciale dell'auto-bendaggio è la scelta dei materiali. Le bende a corta estensibilità sono generalmente preferite, poiché offrono una compressione efficace durante il movimento, stimolando il drenaggio linfatico senza esercitare una pressione eccessiva a riposo. Questi materiali, abbinati a strati protettivi per la pelle e a cuscinetti per le aree più sensibili, garantiscono un'applicazione sicura e confortevole. Oltre ai benefici clinici, l'auto-bendaggio offre un significativo vantaggio psicologico, promuovendo il senso di controllo e indipendenza del paziente. La possibilità di gestire autonomamente una parte importante del trattamento può migliorare la fiducia in sé stessi e ridurre l'ansia associata alla dipendenza da supporto esterno. Questo aspetto è particolarmente importante nei pazienti con linfedema cronico, per i quali la gestione della condizione rappresenta una sfida quotidiana.
Nonostante i numerosi vantaggi, l'auto-bendaggio non è adatto a tutti i pazienti. La capacità di applicare correttamente la tecnica richiede un minimo di destrezza manuale e di comprensione, e non tutti i pazienti hanno accesso a un caregiver in grado di fornire assistenza. In questi casi, possono essere necessarie soluzioni alternative, come l'uso di dispositivi di compressione regolabili o il supporto più frequente da parte del personale sanitario. In conclusione, l'auto-bendaggio rappresenta una componente essenziale della gestione del linfedema per molti pazienti, fornendo un'opzione flessibile ed efficace per mantenere il controllo del gonfiore e prevenire il peggioramento della condizione. L'istruzione, il supporto continuo e la personalizzazione della tecnica sono elementi chiave per garantire il successo del trattamento. Con il giusto approccio, l'auto-bendaggio non solo contribuisce a migliorare gli esiti clinici, ma favorisce anche il benessere psicologico e la qualità della vita del paziente, rendendolo un alleato prezioso nella gestione di questa complessa patologia.

ESERCIZIO TERAPEUTICO E ATTIVITÀ FISICA

L'esercizio terapeutico rappresenta una componente fondamentale nella gestione del linfedema, grazie alla sua capacità di promuovere il ritorno venoso e linfatico attraverso il movimento muscolare. Gli esercizi attivi, in particolare, sono indicati per migliorare la circolazione linfatica mediante l'effetto della pompa muscolare, che si attiva durante la contrazione e il rilassamento dei muscoli. Questo processo non solo favorisce il drenaggio dei liquidi accumulati, ma contribuisce anche a prevenire la formazione di nuove raccolte di liquido linfatico nei tessuti. Uno degli aspetti più importanti degli esercizi terapeutici per il linfedema è il loro abbinamento a una compressione esterna. Quando gli esercizi vengono eseguiti con un bendaggio compressivo o indumenti compressivi adeguati, l'efficacia del trattamento aumenta significativamente. La compressione esterna amplifica l'effetto della pompa muscolare, migliorando il flusso linfatico e favorendo una maggiore variazione di pressione nei tessuti. Questo effetto dinamico contribuisce a ridurre l'infiammazione locale, stimolando il rilascio di mediatori antinfiammatori e prevenendo la progressione verso complicazioni come la fibrosi. Studi scientifici, come quello condotto da Cohen et al. nel 2001, hanno evidenziato l'importanza di diversi tipi di esercizi nel trattamento del linfedema. Gli esercizi contro resistenza, ad esempio, sono particolarmente efficaci nel rafforzare la pompa muscolare, aumentando così il flusso linfatico. Allo stesso tempo, l'esercizio aerobico, come camminare o utilizzare una cyclette, gioca un ruolo cruciale nell'aumentare la pressione intraddominale. Questa pressione, a sua volta, facilita il drenaggio del dotto toracico, una delle principali vie di deflusso della linfa verso il sistema venoso. L'attività fisica nel trattamento del linfedema deve essere svolta in maniera costante e controllata, con un'attenzione particolare alla sicurezza del paziente. Mentre l'uso della compressione è fondamentale nella maggior parte delle attività, vi sono eccezioni come l'esercizio svolto in acqua. L'acqua, infatti, fornisce una compressione naturale grazie alla pressione idrostatica, che può essere particolarmente benefica per i pazienti con linfedema. Nuotare o svolgere esercizi in piscina permette di combinare i benefici dell'attività fisica con quelli della compressione, riducendo al minimo lo stress sulle articolazioni e migliorando la mobilità.

L'adozione di un programma di esercizi specifici per il linfedema non solo migliora il drenaggio linfatico, ma ha anche un impatto positivo sulla qualità della vita del paziente. L'attività fisica regolare aiuta a mantenere un peso corporeo ottimale, riducendo il carico sul sistema linfatico e prevenendo il peggioramento della patologia. Inoltre, il movimento migliora la flessibilità e la forza muscolare, favorendo una maggiore indipendenza nelle attività quotidiane.

ESERCIZIO FISICO ADATTATO AL LINFEDEMA

L'esercizio fisico adattato rappresenta una componente fondamentale nella gestione del linfedema, poiché consente di migliorare sia il benessere generale che gli specifici sintomi legati alla patologia. Esso si basa su un'attività strutturata per rispondere alle esigenze individuali e contestuali, favorendo il mantenimento della salute fisica senza peggiorare i sintomi del linfedema. La sua importanza è evidenziata da numerosi studi che sottolineano il ruolo dell'attività fisica non solo nella gestione del linfedema, ma anche nella prevenzione di complicanze e comorbilità.

ESERCIZIO CORRETTIVO E FASE INTENSIVA DELLA TERAPIA DECONGESTIVA COMPLESSA (TDC)

Durante la fase intensiva della TDC, il focus è sull'"esercizio correttivo," un'attività mirata svolta sotto la supervisione del fisioterapista. Questo tipo di esercizio è eseguito con bende compressive indossate sull'area colpita, che amplificano l'effetto del movimento muscolare sul drenaggio linfatico. Gli esercizi correttivi includono movimenti lenti e controllati che coinvolgono articolazioni e gruppi muscolari specifici, con l'obiettivo di stimolare il ritorno linfatico senza stressare ulteriormente il sistema linfatico compromesso. Gli esercizi correttivi sono generalmente poco controversi nella comunità medica, poiché i benefici superano ampiamente i rischi. Tuttavia, è cruciale che vengano eseguiti sotto stretto controllo per evitare errori tecnici che potrebbero peggiorare la situazione del paziente.

TRANSIZIONE ALL'ESERCIZIO FISICO QUOTIDIANO

La fase successiva alla TDC pone l'accento sull'"esercizio fisico," inteso come l'adozione di abitudini di movimento che il paziente possa integrare nella vita quotidiana. È in questa fase che sorge la maggior parte delle controversie. Alcuni temono che un esercizio non supervisionato possa aggravare il linfedema o causare lesioni, mentre

altri sostengono che un'attività regolare, se svolta con moderazione e con adeguati accorgimenti, sia non solo sicura, ma anche benefica. L'evidenza scientifica supporta l'idea che esercizi come camminare, nuotare o praticare yoga possano essere integrati con successo nella routine quotidiana. È importante che i pazienti siano educati a riconoscere eventuali segni di sovraccarico, come aumento del gonfiore o dolore, e a adattare l'attività fisica alle loro capacità e necessità. La supervisione iniziale da parte di professionisti sanitari, come fisioterapisti o specialisti in linfologia, è fondamentale per fornire linee guida sicure e personalizzate.

BENEFICI DELL'ESERCIZIO ADATTATO

L'esercizio fisico adattato al linfedema non solo migliora la funzionalità fisica, ma contribuisce anche alla prevenzione delle complicanze associate, come la fibrosi e la perdita di mobilità. Inoltre, aiuta a prevenire il peggioramento del linfedema stesso e può ridurre la necessità di interventi medici più invasivi. L'importanza dell'esercizio fisico si estende anche alla gestione delle comorbilità comuni nei pazienti con linfedema, come obesità e diabete. È stato dimostrato che l'attività fisica regolare migliora la sensibilità all'insulina, riduce il peso corporeo e favorisce la salute cardiovascolare. Pertanto, l'integrazione di un programma di esercizi ben strutturato è una componente cruciale nella gestione a lungo termine del linfedema. L'esercizio fisico adattato al linfedema è una strategia essenziale per migliorare la qualità della vita dei pazienti e supportare gli effetti degli altri trattamenti. La chiave del successo risiede nella personalizzazione del programma di esercizi, nella supervisione iniziale da parte di professionisti e nell'educazione del paziente. Con un approccio equilibrato e adattato alle esigenze individuali, l'attività fisica può diventare un alleato potente nella gestione del linfedema.

CHE TIPO DI ESERCIZIO È SICURO PER I PAZIENTI CON LINFEDEMA? QUANDO POSSONO INIZIARE A FARE ESERCIZIO E QUANTO ESERCIZIO POSSONO FARE?

L'esercizio fisico rappresenta una componente importante nella gestione del linfedema, sia per i pazienti già affetti che per quelli a rischio. Tuttavia è essenziale che venga svolto con attenzione, seguendo linee guida specifiche per evitare complicazioni. Una revisione sistematica del 2011 ha analizzato 19 studi riguardanti l'esercizio fisico e il linfedema, concentrandosi principalmente su pazienti con linfedema correlato al cancro al seno. I risultati hanno evidenziato che l'esercizio contro resistenza è sicuro sia per i pazienti con linfedema conclamato che per coloro a rischio di svilupparlo dopo trattamenti oncologici.

Tra le tipologie di esercizio considerate sicure per i pazienti con linfedema, vi sono:

- **Esercizi contro resistenza**: questi esercizi, se introdotti gradualmente e con un'adeguata supervisione, possono migliorare la forza muscolare e il drenaggio linfatico. La contrazione muscolare stimola il ritorno linfatico, riducendo la stasi linfatica.
- **Esercizi aerobici**: attività come camminare, nuotare e andare in bicicletta favoriscono la circolazione sanguigna e linfatica senza esercitare un carico eccessivo sul sistema linfatico.
- **Esercizi correttivi**: come già spiegato, spesso eseguiti durante la terapia decongestiva complessa, questi esercizi mirano a stimolare il drenaggio linfatico attraverso movimenti specifici effettuati sotto la supervisione di un fisioterapista. Sono generalmente accompagnati dall'uso di bende o indumenti compressivi.
- **Yoga e pilates**: queste discipline a basso impatto possono essere utili per migliorare la mobilità articolare e la forza muscolare, sempre rispettando le capacità fisiche del paziente.
- **Nuoto e attività in acqua**: l'acqua fornisce una compressione naturale che supporta il drenaggio linfatico e riduce il rischio di gonfiore.

QUANDO INIZIARE E QUANTO ESERCIZIO FARE

L'esercizio fisico può essere avviato in qualsiasi fase del trattamento del linfedema, purché sia progressivo e adattato

alle esigenze del paziente. Idealmente, il programma di esercizio dovrebbe iniziare sotto la guida di un professionista sanitario, come un fisioterapista specializzato in linfologia. In particolare, nella fase intensiva della CDT, gli esercizi correttivi sono introdotti in combinazione con altre terapie decongestive. Dopo questa fase, l'attività fisica può essere gradualmente integrata nella routine quotidiana del paziente. È importante iniziare con intensità moderata e aumentare progressivamente, monitorando i segni di sovraccarico, come un aumento del gonfiore, dolore o senso di pesantezza nella regione interessata. La durata e la frequenza dell'esercizio dipendono dalle condizioni cliniche del paziente, ma in generale si consiglia di praticare attività fisica almeno tre volte a settimana per 30-45 minuti.

PRECAUZIONI E MONITORAGGIO

Ogni programma di esercizio per pazienti con linfedema deve essere attentamente monitorato. La valutazione della regione interessata dopo l'attività fisica è fondamentale per individuare eventuali cambiamenti, come gonfiore o rigidità. È inoltre importante prestare attenzione alla forma e alla tecnica durante l'esecuzione degli esercizi, per evitare lesioni o stress inutili al sistema linfatico. Gli intervalli di riposo tra le serie possono essere estesi per consentire un recupero adeguato.

L'uso di indumenti compressivi durante l'esercizio è raccomandato, in quanto supporta il drenaggio linfatico e riduce il rischio di peggioramento del gonfiore. Tuttavia, la compressione deve essere adeguata e personalizzata in base alle esigenze del paziente.

L'ESERCIZIO FISICO NEL PAZIENTE SEDENTARIO

Per i pazienti che non hanno mai praticato attività fisica o lo hanno fatto saltuariamente, l'obiettivo principale è integrare una routine motoria graduale. Un approccio ben strutturato dovrebbe considerare:

Caratteristiche biomeccaniche: limitazioni articolari o muscolari possono influenzare la scelta degli esercizi. Ad esempio, nel linfedema degli arti inferiori, è importante evitare movimenti che generino stress sulle ginocchia o sulle caviglie, mentre per gli arti superiori si dovrebbe favorire il mantenimento di un buon range di movimento (ROM) attraverso esercizi dolci di mobilizzazione.

Capacità condizionali e coordinative: la forza, la capacità aerobica e l'equilibrio possono essere compromessi in pazienti con linfedema avanzato. Per questo motivo, esercizi di resistenza leggera, come l'uso di elastici terapeutici, e attività aerobiche a basso impatto, come il nuoto o la camminata, sono particolarmente indicati. L'acqua offre un ambiente ideale grazie alla sua pressione uniforme, che favorisce il drenaggio linfatico.

Capacità tecniche: pazienti con scarsa familiarità all'esercizio fisico possono beneficiare di attività semplici e guidate, come il Pilates o il Tai Chi. Questi approcci promuovono il controllo del movimento e migliorano la postura, riducendo il rischio di complicanze.

Condizione metabolica: nei pazienti con obesità o insulino-resistenza associata al linfedema, è cruciale incoraggiare esercizi che migliorino il metabolismo del glucosio e promuovano la perdita di grasso corporeo. Gli esercizi aerobici moderati, come la cyclette o la camminata veloce, hanno dimostrato di essere efficaci.

Caratteristiche antropometriche: le proporzioni corporee e le specifiche configurazioni muscoloscheletriche possono influenzare la scelta degli esercizi. Ad esempio, pazienti con arti inferiori colonnari possono beneficiare di esercizi che distribuiscano il carico in modo uniforme, evitando pressioni eccessive sulle articolazioni.

Postura: paramorfismi o dismorfismi possono richiedere adattamenti specifici. La ginnastica posturale e gli esercizi di allungamento possono essere integrati nella routine per migliorare la simmetria corporea e prevenire ulteriori sovraccarichi.

Un elemento chiave per il successo è la progressione graduale. I pazienti devono iniziare con esercizi leggeri e aumentare gradualmente l'intensità, sotto la supervisione di un terapista esperto. È fondamentale che ogni routine sia adattata alle esigenze specifiche del paziente, rispettando i limiti individuali e monitorando regolarmente la risposta del sistema linfatico.

ATTIVITÀ SPORTIVE AD ALTO RISCHIO: COME GESTIRLE

Attività come il tennis, il golf, il calcio o la kickboxing comportano elevati livelli di stress sulle articolazioni e un rischio maggiore di traumi. Nonostante ciò, vietare completamente queste attività potrebbe compromettere il benessere psicologico di pazienti che traggono grande soddisfazione da esse. È quindi consigliabile che queste attività vengano svolte sotto stretta supervisione, con modifiche appropriate. Indossare indumenti compressivi, monitorare il volume dell'arto e prestare attenzione ai segni di disagio (dolore, tensione o aumento del volume dell'arto) sono misure essenziali per minimizzare i rischi. Inoltre, il paziente dovrebbe consultarsi regolarmente con il terapista per adattare il regime di esercizio fisico in base all'evoluzione della propria condizione.

CONCLUSIONI

L'esercizio fisico non solo è sicuro per i pazienti con linfedema, ma è anche fortemente raccomandato come parte di un approccio integrato alla gestione della patologia. L'attività fisica regolare ha dimostrato di offrire numerosi benefici ai pazienti con linfedema, compreso il miglioramento della qualità della vita e del benessere psicologico e contribuisce alla gestione delle comorbilità comuni nei pazienti con linfedema, come obesità, diabete e malattie cardiovascolari. Tuttavia, deve essere adattato alle esigenze individuali e introdotto gradualmente, con un attento monitoraggio da parte di professionisti sanitari. Con un programma ben strutturato e supervisionato, i pazienti possono trarre significativi benefici dall'attività fisica, migliorando sia la gestione del linfedema che la qualità della loro vita.

INDICAZIONI GENERALI ALLE DIVERSE TIPOLOGIE DI ESERCIZI

Tra le varie tipologie di esercizi, gli esercizi di respirazione, quelli contro resistenza e l'attività aerobica sono particolarmente utili per stimolare il sistema linfatico, rafforzare i muscoli e supportare il benessere complessivo del paziente.

ESERCIZI DI RESPIRAZIONE

La respirazione diaframmatica profonda è fondamentale per il ritorno della linfa al flusso sanguigno. Durante la respirazione addominale, il movimento ritmico del diaframma verso il basso e verso l'alto agisce come una pompa naturale, favorendo il drenaggio linfatico e migliorando il ritorno del sangue venoso al cuore. Questo movimento coinvolge non solo il diaframma, ma anche la cassa toracica, l'addome e la parte bassa della schiena, promuovendo un effetto benefico a livello sistemico. Gli esercizi di respirazione non solo stimolano il sistema linfatico, ma migliorano anche la peristalsi intestinale e contribuiscono a ridurre la tensione muscolare e lo stress. La respirazione diaframmatica dovrebbe essere incorporata come parte iniziale di qualsiasi routine di esercizi, poiché prepara il corpo al movimento, attiva i muscoli del core e riduce l'edema. Questa pratica è particolarmente importante nei pazienti sedentari o in coloro che mostrano segni di disfunzione del sistema linfatico. Uno studio sul ruolo del diaframma ha evidenziato che l'attivazione regolare della respirazione addominale aumenta significativamente il flusso linfatico attraverso il dotto toracico, migliorando il drenaggio linfatico complessivo (Frontiers in Immunology, 2024). Pertanto, sessioni regolari di respirazione diaframmatica, integrate con esercizi aerobici leggeri, possono portare a miglioramenti sia locali che sistemici.

ESERCIZI CONTRO RESISTENZA

Gli esercizi contro resistenza, come quelli che utilizzano pesi leggeri o bande elastiche, offrono numerosi benefici per i pazienti con linfedema. Questi esercizi migliorano la forza muscolare, aumentano la densità ossea e promuovono la stabilità articolare, riducendo al contempo lo stress sul sistema linfatico. La contrazione muscolare durante l'esercizio applica una pressione ritmica sui vasi linfatici, facilitando il flusso della linfa accumulata verso i nodi linfatici e promuovendo un drenaggio più efficiente. Gli esercizi contro resistenza devono essere eseguiti con cautela, specialmente nei pazienti che iniziano da livelli di fitness bassi o che presentano limitazioni funzionali. È fondamentale iniziare con carichi leggeri e un numero maggiore di ripetizioni, progressivamente incrementando la resistenza in base alla tolleranza del paziente. Questo approccio minimizza il rischio di sovraccarico e consente un adattamento graduale dei muscoli e dei tessuti coinvolti. L'uso di indumenti compressivi durante l'allenamento è essenziale per evitare l'accumulo di liquidi nell'arto interessato. Questi indumenti forniscono un supporto esterno che ottimizza il drenaggio linfatico durante la contrazione muscolare, riducendo il rischio di peggioramento dell'edema. Secondo uno studio pubblicato su *Lymphology*, la compressione combinata con l'esercizio fisico aumenta significativamente il flusso linfatico rispetto all'esercizio senza compressione.

Oltre a favorire il drenaggio linfatico, questi esercizi offrono altri vantaggi significativi:

- Miglioramento della forza e della resistenza muscolare: una base di forza migliorata consente ai pazienti di affrontare con meno sforzo le attività quotidiane, riducendo la fatica e aumentando l'indipendenza funzionale.
- Ripristino dell'equilibrio intramuscolare: rafforzare i muscoli attorno all'area interessata aiuta a correggere gli squilibri muscolari, migliorando la biomeccanica dell'articolazione e riducendo il rischio di lesioni.
- Controllo del peso corporeo: l'aumento della massa muscolare contribuisce al metabolismo basale, favorendo la perdita di peso e la gestione delle comorbidità metaboliche, spesso presenti nei pazienti con linfedema.

L'allenamento con pesi deve essere iniziato in un ambiente supervisionato, preferibilmente sotto la guida di un fisioterapista o un

trainer certificato con esperienza nella gestione del linfedema. Questi professionisti possono monitorare la risposta del paziente agli esercizi e adattare il programma in base alle sue necessità. Se durante l'attività fisica si manifestano sintomi come dolore, tensione o aumento del volume dell'arto interessato, è necessario interrompere l'attività e consultare uno specialista.

ESERCIZI AEROBICI

L'esercizio aerobico rappresenta una componente essenziale per il benessere generale e la gestione del linfedema. Stimola il sistema linfatico e circolatorio, migliora la salute cardiovascolare, e contribuisce al controllo del peso. Inoltre, l'attività aerobica svolge un ruolo importante nel ridurre l'edema e migliorare la qualità della vita, favorendo anche la salute mentale e l'autonomia del paziente.

Il condizionamento aerobico coinvolge grandi gruppi muscolari in movimenti ripetitivi, promuovendo il drenaggio linfatico e venoso. Tra i benefici principali si annoverano:

• Miglioramento della forza muscolare: una muscolatura più forte supporta il ritorno venoso e linfatico, riducendo l'edema.

• Diminuzione della frequenza cardiaca a riposo: l'esercizio aerobico migliora l'efficienza del cuore, riducendo lo sforzo cardiovascolare.

• Controllo del peso corporeo: il consumo calorico aiuta a mantenere un peso sano, riducendo il carico sul sistema linfatico.

• Aumento del benessere generale: l'attività fisica regolare contribuisce a migliorare l'umore, ridurre lo stress e aumentare la qualità del sonno.

Esercizi consigliati

• Camminata: camminare è uno degli esercizi più semplici e accessibili per i pazienti con linfedema. Una passeggiata di 20 minuti all'aperto o su un tapis roulant, indossando l'indumento compressivo, stimola il sistema linfatico e migliora la circolazione. È importante mantenere un'andatura normale ed evitare di trascinare la gamba colpita o zoppicare, in quanto queste condizioni potrebbero aggravare l'edema e causare dolore.

• Pedalata: facile. L'uso di una bicicletta stazionaria, preferibilmente reclinata, offre un'eccellente alternativa per i pazienti con linfedema degli arti inferiori. Questa posizione favorisce il ritorno venoso e linfatico grazie all'elevazione delle gambe. Una sessione di 20-25 minuti a ritmo moderato è sufficiente per migliorare la mobilità e la resistenza, riducendo il rischio di sovraccarico.

• Nuoto e acquagym: gli esercizi in acqua rappresentano una scelta ideale per i pazienti con linfedema. La pressione idrostatica esercitata dall'acqua stimola il drenaggio linfatico, riducendo l'edema. Nuotare o partecipare a sessioni di acquagym migliora il tono muscolare, la mobilità articolare e la capacità aerobica. Tuttavia, è fondamentale evitare temperature dell'acqua superiori ai 35°C, che potrebbero aggravare l'edema e compromettere il sistema linfatico.

• Yoga: lo yoga combina stretching, respirazione profonda e rilassamento, offrendo benefici significativi per il sistema linfatico e venoso. Le posizioni yoga possono essere modificate per adattarsi alle esigenze individuali e alle limitazioni fisiche del paziente. Pratiche intense o posizioni che causano disagio devono essere evitate.

Sebbene molti esercizi siano benefici, alcune attività presentano un rischio elevato per i pazienti con linfedema:

Per linfedema degli arti inferiori: calcio, kickboxing e altre attività ad alto impatto.

Per linfedema degli arti superiori: tennis, squash e golf, che comportano movimenti ripetitivi e intensi delle braccia.

Queste attività possono aumentare il rischio di lesioni o aggravare l'edema. Tuttavia, pazienti motivati a continuare queste attività sotto la supervisione di un professionista qualificato e adottando le precauzioni necessarie possono integrare l'esercizio fisico nella loro routine quotidiana in modo sicuro ed efficace, migliorando non solo la loro condizione fisica, ma anche la loro qualità di vita.

LINEE GUIDA GENERALI PER L'ATTIVITÀ FISICA

• Indossare l'indumento compressivo: gli esercizi aerobici dovrebbero sempre essere eseguiti con il tutore elasto-compressivo, che fornisce supporto al sistema linfatico e riduce il rischio di accumulo di liquidi.

• Esercitarsi al mattino: il momento ideale per fare esercizio è al mattino, quando l'arto interessato è meno affaticato dalle attività quotidiane.

• Progredire gradualmente: l'intensità e la durata dell'attività fisica devono aumentare progressivamente, rispettando sempre i limiti individuali del paziente.

• Evitare movimenti dolorosi o stressanti: qualsiasi esercizio che provoca dolore, disagio o un aumento del gonfiore deve essere interrotto immediatamente.

• Monitorare l'arto interessato: l'arto colpito dovrebbe essere controllato regolarmente per eventuali cambiamenti di dimensione o forma durante e dopo l'esercizio.

NUTRIZIONE E STILE DI VITA NEL PERCORSO DEI PAZIENTI ONCOLOGICI

NUTRIZIONE E STILE DI VITA NEL PERCORSO DEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Affrontare una diagnosi di cancro rappresenta una sfida profonda che coinvolge il corpo, la mente e lo spirito. Nel contesto di una malattia complessa come il cancro, spesso vissuta come una "partita a scacchi" contro un avversario subdolo e imprevedibile, ogni scelta che favorisca il benessere del paziente assume un valore cruciale. Questo capitolo si propone di offrire una guida pratica e informativa, rivolta principalmente alle pazienti oncologiche, per esplorare come la nutrizione e lo stile di vita possano influire positivamente sul corpo, supportando la lotta contro la malattia e la gestione degli effetti collaterali delle terapie. Negli ultimi decenni, la ricerca scientifica ha evidenziato il legame indissolubile tra dieta, microbiota intestinale, sistema immunitario e benessere psicofisico. Il microbiota, composto da trilioni di microrganismi che risiedono nel tratto gastrointestinale, svolge un ruolo fondamentale nella modulazione dell'infiammazione, nella digestione dei nutrienti e nella produzione di metaboliti bioattivi come gli acidi grassi a catena corta (SCFA). Alterazioni nella composizione del microbiota possono influenzare non solo la progressione della malattia, ma anche la risposta alle terapie oncologiche e il recupero generale. Un elemento chiave di questa piccola guida è promuovere una comprensione attiva del ruolo della nutrizione come parte integrante del percorso terapeutico. L'adozione di una dieta ricca di alimenti anti-infiammatori — come grassi animali di qualità, olio d'oliva, frutta a guscio, verdure e ortaggi coltivati con metodi naturali — e la limitazione di cibi ultraprocessati e zuccheri raffinati possono contribuire a modulare l'infiammazione cronica, un fattore riconosciuto per la sua influenza negativa sulla crescita tumorale. Parallelamente, approcci come il digiuno intermittente e il time restricted eating, se ben integrati nella routine delle pazienti, hanno mostrato benefici promettenti. Questi regimi, che si basano sul rispetto dei ritmi circadiani del corpo, possono attivare processi di autofagia cellulare, migliorare la sensibilità insulinica e supportare la protezione delle cellule sane durante le terapie. Inoltre, la capacità del digiuno di ridurre gli effetti collaterali della chemioterapia e di potenziare l'efficacia delle terapie è

stata documentata in diversi studi clinici. L'igiene del sonno rappresenta un altro aspetto cruciale per le pazienti oncologiche, anche se non verrà approfondito in questo capitolo. Una buona qualità del sonno supporta il recupero fisico, il bilanciamento ormonale e il benessere psicologico, contribuendo al miglioramento generale della qualità della vita.

L'obiettivo di questo capitolo è anche fornire spunti concreti per trasformare il percorso di cura in un processo più attivo e consapevole. Mangiare può diventare un rituale di cura, un momento di connessione con il proprio corpo e una fonte di resilienza. Ogni scelta alimentare può essere vista come un tassello che contribuisce a costruire la propria forza contro la malattia. Infine, è importante sottolineare che l'approccio suggerito non si propone di sostituire i trattamenti oncologici convenzionali, ma di integrarli, valorizzando il ruolo complementare della nutrizione e dello stile di vita. Una comprensione più profonda di questi aspetti può non solo migliorare la qualità della vita, ma anche fornire alle pazienti gli strumenti necessari per affrontare la sfida con maggiore consapevolezza e determinazione.

CANCRO COME MALATTIA METABOLICA E BASI DELLA TERAPIA NUTRIZIONALE

Il cancro è sempre più riconosciuto come una malattia metabolica, caratterizzata da alterazioni nel metabolismo cellulare che alimentano la crescita tumorale. Una delle principali caratteristiche metaboliche del cancro è l'effetto Warburg, in cui le cellule tumorali prediligono la glicolisi anaerobica per produrre energia anche in presenza di ossigeno. Questo fenomeno consente alle cellule tumorali di accumulare metaboliti intermedi essenziali per la sintesi di biomassa necessaria alla proliferazione cellulare. Le terapie nutrizionali mirano a sfruttare queste "vulnerabilità" metaboliche per ostacolare la crescita tumorale e migliorare la risposta alle terapie convenzionali. Una dieta chetogenica, ad esempio, riduce la disponibilità di glucosio e favorisce l'utilizzo dei corpi chetonici come fonte energetica, una via metabolica meno efficiente per le cellule tumorali. Studi clinici e preclinici hanno dimostrato che tali approcci possono potenziare l'efficacia della chemioterapia e della radioterapia, migliorando al contempo la qualità di vita del paziente. Un altro aspetto fondamentale è rappresentato dall'autofagia, un processo di riciclo cellulare che viene stimolato

durante il digiuno o regimi di restrizione calorica e in particolare di alcuni nutrienti. L'autofagia contribuisce alla rimozione di componenti cellulari danneggiati e al mantenimento dell'omeostasi cellulare, favorendo la risposta adattativa alle terapie e riducendo la tossicità dei trattamenti. La terapia nutrizionale oncologica, quindi, non si limita alla riduzione calorica, ma si basa su strategie personalizzate che considerano il metabolismo specifico del tumore, le condizioni cliniche del paziente e le interazioni con le terapie in corso. Integrazioni come la vitamina D, il selenio e gli acidi grassi omega-3 possono supportare il sistema immunitario e modulare l'infiammazione, offrendo un ulteriore livello di supporto metabolico. In sintesi, il cancro come malattia metabolica rappresenta una sfida complessa ma anche un'opportunità per integrare interventi nutrizionali mirati, migliorando l'efficacia terapeutica e il benessere complessivo del paziente.

IL RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE E DEL SISTEMA IMMUNITARIO

L'infiammazione cronica rappresenta un elemento cardine nella progressione tumorale, influenzando la crescita, l'invasione e la metastasi delle cellule tumorali. Le citochine proinfiammatorie, prodotte dal microambiente tumorale, creano un terreno favorevole alla sopravvivenza e proliferazione del tumore. Tuttavia, l'infiammazione può essere modulata attraverso interventi dietetici e stili di vita sani. Alimenti ricchi di antiossidanti e acidi grassi omega-3 possono contribuire a ridurre i livelli di infiammazione sistemica. Il sistema immunitario gioca un ruolo fondamentale nel riconoscere e distruggere le cellule tumorali. Tuttavia, molti tumori sviluppano meccanismi per eludere la sorveglianza immunitaria. L'adozione di una dieta equilibrata e integratori mirati può supportare la funzionalità del sistema immunitario, migliorando la capacità dell'organismo di combattere il tumore. In particolare, il microbiota intestinale, modulato da fibre alimentari e alimenti fermentati, contribuisce alla formazione di metaboliti benefici, come gli SCFA, che rafforzano l'immunità mucosale e sistemica. In sintesi, una strategia che integri il controllo dell'infiammazione e il supporto immunitario può rappresentare un elemento chiave nel migliorare la prognosi delle pazienti oncologiche.

IL MICROBIOMA INTESTINALE COME ALLEATO NELLA LOTTA AL CANCRO

Il microbioma umano è una rete complessa di microrganismi che coesistono in simbiosi con l'ospite, e il suo equilibrio è cruciale per il funzionamento ottimale del nostro organismo. I principali componenti del microbioma umano sono:

Batteri: la componente più abbondante, con phyla principali come *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, e *Verrucomicrobia*. Questi batteri partecipano a funzioni essenziali come la digestione, la produzione di vitamine e la regolazione del sistema immunitario.

Archea: microrganismi simili ai batteri, come *Methanobrevibacter smithii*, coinvolti nel metabolismo dei gas intestinali.

Virus: come i batteriofagi.

Funghi: fanno parte del microbioma e comprendono specie come *Candida albicans* e *Saccharomyces cerevisiae*, che possono essere commensali o opportunisti.

Protozoi: microrganismi unicellulari come *Blastocystis hominis*, il cui ruolo nella salute e ancora oggetto di studio.

L'intestino è il principale habitat per questi microrganismi, ma anche la pelle, la bocca, il tratto respiratorio e il sistema urogenitale ospitano comunità microbiche con funzioni specifiche. Tra queste ultime è molto importante sottolinearne alcune:

1. Modulazione del sistema immunitario

Il microbioma intestinale è fondamentale per la maturazione e il funzionamento del sistema immunitario. Esso stimola la produzione di linfociti T regolatori, che sono essenziali per prevenire risposte immunitarie esagerate contro i propri tessuti (autoimmunità) e regola la produzione di citochine, piccole proteine che modulano l'infiammazione. Un microbioma sano aiuta a mantenere un sistema immunitario equilibrato, prevenendo sia le infezioni che le malattie autoimmuni.

2. Regolazione di digestione e metabolismo

Il microbioma intestinale gioca un ruolo nella digestione di alimenti che l'intestino umano non è in grado di digerire da solo, come le fibre alimentari. Inoltre, alcuni microbi producono vitamine essenziali (come la vitamina K2 e le vitamine del gruppo B) e acidi grassi a catena corta (SCFA), che sono importanti per la salute dell'intestino, la regolazione dell'appetito e la protezione contro malattie metaboliche, come il diabete di tipo 2.

3. Mantenimento della barriera intestinale

Un microbioma equilibrato aiuta a mantenere l'integrità della barriera intestinale, prevenendo la "leaky gut" (intestino permeabile), una condizione in cui la mucosa intestinale diventa danneggiata e consente così a sostanze indesiderate di entrare nel flusso sanguigno. La disbiosi, cioè la perdita di diversità del microbioma, può compromettere questa barriera e favorire l'infiammazione sistemica e le malattie croniche.

MICROBIOMA E CANCRO

Vista l'importanza nella regolazione del sistema immunitario da parte del microbioma intestinale e il suo ruolo nella regolazione dell'ambiente gastrointestinale, negli ultimi anni si è approfondito lo studio riguardo il legame tra microbioma e cancro. Infatti, le alterazioni nella composizione e nella funzione del microbioma – note come **disbiosi** – sono state associate allo sviluppo e alla progressione di diversi tipi di tumori, in particolare quelli del tratto gastrointestinale, come il cancro del colon-retto. Tuttavia, la loro influenza si estende anche a tumori in altri distretti, tra cui il fegato, il pancreas e persino i polmoni. I meccanismi attraverso i quali un'alterazione del microbioma può influenzare l'insorgenza del cancro sono diversi. Il primo ha a che fare con lo sviluppo di uno stato di infiammazione cronica causato dalla disbiosi intestinale. L'infiammazione cronica è una condizione che predispone alla trasformazione delle cellule normali in cellule tumorali. Se nel microbioma aumenta la sproporzione di alcuni batteri, come Escherichia coli (ceppi produttori di tossine) e Fusobacterium nucleatum, aumenta la produzione di metaboliti che promuovono l'infiammazione e danneggiano il DNA delle cellule dell'ospite, favorendo mutazioni che portano allo sviluppo del cancro. Inoltre, l'aumento di alcuni ceppi

batterici può anche stimolare la secrezione di citochine infiammatorie (es. IL-6, TNF-α), che contribuiscono alla proliferazione delle cellule tumorali e alla formazione di un microambiente favorevole alla crescita del tumore. Oltre allo stato di infiammazione cronica, la disbiosi intestinale si lega ad una disregolazione del sistema immunitario. Poiché, infatti, il microbioma regola l'attivazione e la soppressione di quest'ultimo, quando si verifica una situazione di disbiosi si può notare una riduzione della capacità del sistema immunitario di riconoscere e distruggere le cellule tumorali e l'interferenza da parte di alcuni ceppi batterici (ad esempio, *Fusobacterium nucleatum*) nella sorveglianza immunitaria, riducendo così la capacità di protezione dallo sviluppo di cellule tumorali. La condizione di disbiosi inoltre, può determinare una produzione eccessiva di composti che influenzano direttamente le cellule epiteliali intestinali, come l'acido desossicolico (prodotto da *Clostridium spp.*), un metabolita che danneggia il DNA e favorisce il carcinoma epatocellulare o le nitrosamine, che derivano dalla metabolizzazione di proteine animali e grassi in eccesso da parte di batteri disbiotici, aumentando il rischio di tumori gastrointestinali. Infine, in caso di disbiosi, possono aumentare alcuni microrganismi del microbioma che modulano la produzione e il metabolismo degli ormoni, influenzando ad esempio i livelli di estrogeni, che sono legati al rischio di tumori ormono-dipendenti come quello del seno e dell'endometrio.

EFFETTI DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE SUL MICROBIOMA

Le terapie oncologiche, essenziali per il trattamento del cancro, possono influenzare profondamente il microbioma umano. Questo impatto può avere conseguenze significative non solo sulla salute intestinale, ma anche sulla risposta immunitaria, sul metabolismo e sulla qualità della vita dei pazienti. Comprendere questi effetti è cruciale per sviluppare strategie di supporto che riducano i sintomi e migliorino gli esiti clinici. La chemioterapia, ad esempio, colpisce le cellule tumorali, ma ha anche effetti collaterali non specifici su cellule sane, inclusi gli enterociti (le cellule dell'epitelio intestinale). Questo ha come conseguenza un danno della mucosa intestinale, alterando così la barriera e favorendo la disbiosi. L'alterazione della barriera intestinale sfocia in un aumento della permeabilità tra gli enterociti, consentendo

il passaggio di endotossine batteriche (es. lipopolisaccaridi) nel circolo sanguigno, provocando una risposta infiammatoria a livello sistemico. Inoltre, gli effetti della chemioterapia possono comportare una riduzione della diversità microbica, con una diminuzione dei batteri benefici come *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Anche la radioterapia diretta all'addome o al bacino può danneggiare gravemente il microbioma intestinale, riducendo anch'essa la diversità microbica e alterando il rapporto tra batteri benefici e patogeni. Inoltre, può causare enterite da radiazioni, una condizione caratterizzata da diarrea, dolore addominale e infiammazione cronica. Infine, durante il trattamento di un tumore, può essere necessario assumere degli antibiotici, per prevenire o trattare infezioni nei pazienti immunocompromessi. Anche il loro uso ha un forte impatto sulla salute del microbioma. Infatti, gli antibiotici non eliminano solo i batteri patogeni, ma anche quelli benefici, portando a una significativa disbiosi. Questo favorisce la crescita di batteri opportunisti, come *Clostridium difficile*, che possono causare diarrea grave e colite, e riduce la produzione di metaboliti benefici, come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), che proteggono l'integrità intestinale. Queste alterazioni del microbioma durante le terapie oncologiche possono contribuire a numerosi effetti collaterali, come diarrea e nausea, debolezza e affaticamento, aumentata presenza di infezione (a causa di maggior colonizzazione di batteri patogeni) e infiammazione sistemica. Risulta quindi necessario studiare e approfondire strategie utili a proteggere e preservare il più possibile il microbioma durante i trattamenti oncologici. Tra queste, la principale è rappresentata dalle scelte alimentari adottate dal paziente. La tipologia di dieta seguita, infatti, ha la capacità di alterare il microbioma oppure di favorire il suo benessere.

Approfondiamo, in prima istanza, quali caratteristiche deve avere l'alimentazione per favorire il più possibile un microbioma sano.

1. Buon apporto di fibre: la fibra è il nutriente principale per i batteri benefici, in quanto agisce da prebiotico, cioè come substrato per la loro crescita. Essa, infatti, favorisce la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) come butirrato, acetato e propionato, attraverso il processo di fermentazione. Gli SCFA migliorano l'integrità della barriera intestinale e riducono l'infiammazione. Alcuni alimenti che contengono fibra sono frutta e verdura, legumi, semi e frutta secca.

2. Varietà alimentare: Un microbioma diversificato è sinonimo di salute. La diversità alimentare favorisce la crescita di diversi ceppi batterici, migliorando l'equilibrio microbico. Alcuni suggerimenti per

aumentare la varietà alimentare sono consumare una varietà di frutta e verdura ogni settimana, alternare fonti di proteine (pesce, legumi, carne, uova) e integrare semi, frutta secca, olio extravergine d'oliva, avocado, burro e altre fonti di grassi alimentari di buona qualità.

3. Consumo di alimenti fermentati: questi ultimi contengono probiotici, microrganismi vivi che contribuiscono all'equilibrio del microbioma. Alcuni esempi di alimenti fermentati sono lo yogurt naturale e il kefir, i crauti e il kimchi, il miso e il tempeh e il kombucha.

4. Limitazione degli zuccheri e dei cibi ultra-processati: gli zuccheri semplici e i grassi trans favoriscono la crescita di batteri dannosi e possono ridurre la biodiversità microbica. Questo promuove l'infiammazione e l'alterazione dell'equilibrio del microbioma (disbiosi). Esempi di cibi da evitare sono quindi le bevande zuccherate, gli snack confezionati, gli yogurt dolcificati del commercio, i succhi di frutta e gli alimenti surgelati precotti e pronti.

5. Adeguato apporto di grassi sani: I grassi sani hanno un effetto protettivo sull'intestino e favoriscono una composizione microbica equilibrata, riducendo lo stato infiammatorio e aumentando il numero di ceppi microbici benefici. Tra gli alimenti di questa categoria troviamo olio d'oliva extravergine, pesce azzurro (salmone, sgombro, sardine), avocado e frutta secca e semi (noci, mandorle, semi di lino e di chia).

6. Attenzione al tipo di proteine animali inserite nella propria alimentazione: gli alimenti di origine animale, infatti, possono provenire da grandi allevamenti industriali che non assicurano una corretta qualità del prodotto, a causa delle modalità di allevamento degli animali. Per questo è necessario assicurarsi della provenienza di carne, pesce e uova. Inoltre, una corretta rotazione di questi alimenti all'interno delle abitudini settimanali permette di assicurare una buona varietà alimentare.

7. Limitazione dell'alcol: l'alcol in eccesso è, infatti, dannoso per il microbioma, poiché può ridurre la diversità batterica e aumentare l'infiammazione intestinale. Ridurre o eliminare le bevande alcoliche contribuisce a proteggere il microbioma intestinale, poiché l'alcol può alterare la composizione dei batteri intestinali, promuovendo disbiosi e infiammazione; se consumato, è preferibile limitarsi a quantità moderate e prediligere vino rosso, che contiene polifenoli potenzialmente benefici per i batteri intestinali.

Un'alimentazione povera di fibre, ricca di zuccheri e cibi

industriali, ricca di alcol, poco varia e con basso apporto idrico, risulta invece essere dannosa per il microbioma, provocando la condizione di disbiosi di cui già accennato precedentemente. Poter seguire quindi, questi consigli in caso di trattamento oncologico, permette di preservare il più possibile il microbioma, già soggetto a modifiche a causa delle terapie. Un'altra azione benefica per i microrganismi intestinali è la supplementazione di probiotici e prebiotici. I primi sono microrganismi vivi, principalmente batteri e lieviti, che agiscono aumentando la presenza in esso di ceppi benefici per il suo equilibrio. I prebiotici invece sono fibre o composti non digeribili che nutrono i batteri benefici del microbioma intestinale. Durante il trattamento oncologico, probiotici come *Lactobacillus rhamnosus GG* e *Bifidobacterium longum*, possono ridurre la diarrea indotta da chemioterapia e antibiotici, mentre i prebiotici, come l'inulina, favoriscono la crescita di batteri benefici.

LA DIETA ANTI-INFIAMMAZIONE

L'INFIAMMAZIONE: UN'ARMA A DOPPIO TAGLIO

L'infiammazione è un meccanismo naturale di difesa del nostro corpo, essenziale per combattere infezioni, riparare tessuti danneggiati e rispondere a traumi. Tuttavia, quando diventa cronica, si trasforma in un problema silenzioso che può contribuire allo sviluppo di numerose patologie, inclusi i tumori. L'infiammazione cronica è uno stato di attivazione persistente del sistema immunitario, spesso causato da fattori come una dieta sbilanciata, lo stress, la sedentarietà o l'esposizione a sostanze tossiche. Nel contesto oncologico, l'infiammazione può favorire sia l'insorgenza che la crescita tumorale creando un ambiente favorevole alla proliferazione delle cellule malate. Inoltre, può compromettere la risposta alle terapie e aggravare gli effetti collaterali. Ridurre lo stato infiammatorio attraverso scelte alimentari e uno stile di vita sano è quindi una strategia fondamentale per supportare il corpo durante il percorso di cura e migliorare la qualità della vita.
Molte discussioni girano intorno all'efficacia di diete anti infiammatorie durante i periodi di malattia oncologica, spesso si sente parlare di diete chetogeniche o low carb, altri sostengono diete più vegetali e infine c'è chi sostiene che l'alimentazione non porti nessun effetto/beneficio alla salute dei pazienti oncologici. Su una cosa, invece, sono tutti d'accordo, ovvero di curare l'alimentazione, cercando di ridurre l'infiammazione del corpo, come prevenzione. Avere uno stile di vita protettivo e un'alimentazione che preveda consumi moderati di alcuni alimenti e porti verso la riduzione di altri è fondamentale per poter aiutare il corpo a prevenire la patologia o l'eventuale recidiva della malattia. Durante le fasi di malattia, invece, l'alimentazione assume un ruolo differente, in quanto non tutti i pazienti rispondono allo stesso modo e molti possono riscontrare gradi differenti di beneficio, soprattutto abbinati alla terapia. In molti casi capita di riscontrare nausea, dissenteria, scarso appetito, cambio nel gusto e nell'olfatto che non aiutano il paziente a nutrirsi in maniera corretta. Questi sintomi possono portare a una scarsa assimilazione e una repentina perdita di peso che in fase di cura è assolutamente da evitare: si può ridurre la massa grassa, ma in maniera controllata. Non devono mai mancare alcuni nutrienti sia macro che micro, per permettere al corpo di svolgere le sue normali

funzioni. In tutto questo si possono inserire delle abitudini protettive che aiutino il paziente ad avere meno effetti collaterali in fase di terapia. Cambiare gli orari dei pasti o modularne la frequenza può aiutare a gestire la nausea o la dissenteria. Creare un assetto metabolico anti infiammatorio che possa contribuire all'autofagia cellulare può rivelarsi molto utile per aumentare l'efficacia della terapia. Laddove la terapia colpisce principalmente le cellule che replicano ad alta velocità, sia sane che malate, avere un assetto metabolico che possa rallentare lo stimolo replicativo delle cellule sane può ridurre gli effetti collaterali e aumentare l'efficacia della terapia. Questo assetto metabolico può essere gestito con l'alimentazione e lo stile di vita.

CIBI ANTI-INFIAMMATORI: ALLEATI NATURALI DEL BENESSERE

Includere regolarmente alcuni alimenti nella propria alimentazione può contribuire a rafforzare le difese naturali del corpo e creare un ambiente interno meno favorevole alla progressione tumorale.

Ecco un elenco dei principali cibi anti-infiammatori e i loro benefici:

Frutta e verdura ricche di antiossidanti: Frutti di bosco (mirtilli, lamponi, more): contengono antociani, potenti antiossidanti che riducono l'infiammazione.

Agrumi (arance, limoni, pompelmi): ricchi di vitamina C, che protegge le cellule dai danni ossidativi.

Verdure crucifere (broccoli, cavoli, cavolfiori): contengono sulforafano, un composto con proprietà anti-infiammatorie e anticancerogene.

Spinaci e altre verdure a foglia verde: ricchi di vitamina E e magnesio, noti per il loro effetto calmante sul sistema immunitario.

Pesce grasso: Salmone, sgombro, sardine e aringhe sono fonti eccellenti di omega-3, acidi grassi che riducono l'infiammazione sistemica e supportano la salute cardiovascolare. Gli omega-3 competono con gli omega-6, che in eccesso possono promuovere l'infiammazione.

Noci e semi: Le noci contengono acido alfa-linolenico (un tipo di omega-3 vegetale) e antiossidanti che riducono l'infiammazione.

Semi di lino e di chia: ricchi di fibre, lignani e omega-3, che migliorano la salute del microbioma e riducono i marcatori infiammatori.

Spezie e condimenti:

Curcuma: il suo principio attivo, la curcumina, è uno dei più potenti agenti antinfiammatori naturali. Per migliorarne l'assorbimento, è utile combinarla con il pepe nero, che contiene piperina.

Zenzero: riduce i livelli di citochine infiammatorie e favorisce la digestione, spesso compromessa durante le terapie oncologiche.

Aglio: grazie all'allicina, un composto bioattivo, l'aglio riduce l'infiammazione e migliora la funzione immunitaria.

Grassi sani: Olio extravergine d'oliva: ricco di polifenoli e vitamina E, è un potente antinfiammatorio naturale, ideale per condire verdure e insalate.

Avocado: contiene acidi grassi monoinsaturi e composti fenolici che aiutano a ridurre l'infiammazione.

Tè verde: Ricco di catechine, potenti antiossidanti che aiutano a combattere lo stress ossidativo e a ridurre i livelli di infiammazione.

Alimenti fermentati: Yogurt senza zuccheri aggiunti, kefir, kimchi, miso e crauti favoriscono l'equilibrio del microbioma intestinale, un elemento cruciale per mantenere basso lo stato infiammatorio.

Quando parliamo di composti antiossidanti bisogna ricordare che le molecole come i radicali liberi o specie reattive e ossidanti sono spesso usate dal nostro sistema immunitario come difesa e non vanno ridotte eccessivamente. Consumare troppi antiossidanti, soprattutto sotto forma di integratori diventa un rischio se non sono correttamente bilanciati, in quanto è vero che un eccesso di sostanze ossidanti contribuiscono ad un'infiammazione cronica, ma è altrettanto vero che se non ci fossero il nostro corpo perderebbe un potente mezzo di difesa, quindi bisogna ricercare il corretto equilibrio che permetta la modulazione delle specie ossidate da parte del sistema immunitario. Si pensi all'attività fisica che sviluppa sostanze ossidanti durante la fase di allenamento, ma che se fatta correttamente e con le giuste tempistiche diventa un fattore antinfiammatorio e protettivo per la persona.

CIBI DA EVITARE: NEMICI SILENZIOSI

Se da un lato ci sono alimenti che combattono l'infiammazione, dall'altro ce ne sono alcuni che la promuovono, danneggiando la salute generale e peggiorando gli effetti collaterali

delle terapie oncologiche. Ridurre il consumo di questi alimenti è fondamentale per supportare il corpo durante il percorso di cura. Infatti, dobbiamo ricordare che le cellule tumorali si nutrono di glucosio e glutammina, due elementi essenziali anche per la sopravvivenza delle altre cellule. Questi due nutrienti sono impossibili da escludere dalla nostra alimentazione, in quanto se carenti il corpo li può produrre o recuperare depauperando i tessuti di riserva, ma possiamo limitarne attentamente l'assunzione. L'obiettivo non deve essere non avere glucosio nel sangue, cosa incompatibile con la vita, ma tenerlo il più basso possibile andando a valutare attentamente cosa mangiamo durante la giornata. Possiamo regolare cosa mangiamo, quando lo mangiamo e in che quantità. Questi tre parametri permettono al nutrizionista di costruire un piano alimentare personalizzato per supportare il paziente nel suo percorso. Bisogna fornire il giusto quantitativo di nutrienti per evitare la sarcopenia, ma utile per rallentare la proliferazione tumorale.

Bisogna fare attenzione ad alcuni alimenti:

Zuccheri raffinati: Alimenti come dolci, biscotti, bevande zuccherate e snack industriali causano picchi glicemici che promuovono l'infiammazione e danneggiano il microbioma intestinale. Gli zuccheri semplici forniscono energia alle cellule tumorali, favorendone la crescita.

Cibi ultra-processati: Merendine, patatine, cibi confezionati e pasti pronti contengono additivi, conservanti e grassi trans che aumentano i livelli di infiammazione e stress ossidativo.

Grassi saturi e trans: Carni lavorate (salumi, salsicce, hot dog) e prodotti da forno industriali contengono grassi saturi e idrogenati che promuovono l'infiammazione cronica.

Bevande alcoliche: il consumo eccessivo di alcol può alterare il microbioma intestinale e aumentare il rischio di infiammazione sistemica. Una moderazione estrema è consigliata, e in alcuni casi è preferibile evitarlo del tutto.

Oli raffinati: Oli di semi industriali (come olio di palma, di soia e tutti gli oli di semi) sono ricchi di omega-6, che in eccesso possono squilibrare l'equilibrio tra omega-3 e omega-6, favorendo l'infiammazione.

Gli studi ci dicono che le cellule neoplastiche hanno necessita di glucosio e amminoacidi per crescere, ovviamente anche il corpo ne ha bisogno per combattere la malattia e per mantenere l'omeostasi generale; la nutrizione per chi è affetto da questa patologia, quindi, deve trovare il giusto equilibrio tra i macronutrienti e il timing con cui somministrarli. Il rischio di escludere totalmente un macronutriente

come i carboidrati, nel caso della dieta chetogenica, e di selezionare delle cellule tumorali che possano comunque sopravvivere in tali condizioni, gli studi vedono sicuramente un rallentamento della crescita tumorale, ma se protratta per troppo tempo potrebbe selezionare delle cellule che riusciranno a replicare nonostante questo ambiente più sfavorevole. Secondo alcuni studi una buona strategia è quella di allenare il corpo ad effettuare uno switch metabolico passando da un metabolismo a glucidi ad un metabolismo a lipidi. Questo porta il corpo a gestire al meglio le risorse interne, alternandole con le risorse esterne introdotte con la dieta. Se il corpo è allenato a fare questo switch, potrà regolarsi tra i momenti del pasto e il digiuno tra essi alternando i vari metabolismi. Sfruttare queste finestre di digiuno tra i pasti può spingere il corpo ad attivare l'autofagia cellulare che renderà le cellule sane più resistenti alla terapia oncologica. Alcuni studi hanno mostrato differenti benefici legati anche ad una leggera restrizione calorica e al time restricted feeding (più comunemente detto digiuno intermittente). Questi benefici bene si collegano a quanto appena detto: infatti, creare un adeguato piano alimentare che contempli questi principi, aiuta il corpo a mantenere un assetto catabolico che utilizzi l'autofagia cellulare per recuperare energia e riduca lo stato infiammatorio sistemico.

Vale la pena ricordare che l'infiammazione è un processo necessario al corpo per combattere la neoplasia, ma va regolato quando diventa cronico e incontrollato. Utilizzare una dieta antinfiammatoria serve ad evitare di amplificare i segnali infiammatori già presenti nel corpo. Utilizzare attentamente l'alimentazione può permettere al corpo di avere le giuste risorse per combattere, senza favorire la crescita tumorale. La dieta in ambito oncologico deve essere preparata in maniera mirata, non deve essere una prigionia, ma deve avere delle caratteristiche precise che andranno adattate alla vita ed alle esigenze del paziente. Ogni scelta fatta a tavola e legata allo stile di vita diventa un'opportunità per rafforzare il corpo e migliorare la qualità della vita, un giorno alla volta.

FIBRA ALIMENTARE E TUMORI GASTROINTESTINALI

BENEFICI DELLA FIBRA

Come accennato in precedenza, la composizione della dieta del paziente oncologico è un fattore dirimente per l'equilibrio del microbioma. Tra le caratteristiche della dieta, una di quelle che più influenza l'eubiosi è rappresentata dal contenuto di alimenti che contengono fibra alimentare. Quest'ultima è una componente dei carboidrati presente negli alimenti vegetali, che viene parzialmente digerita dagli enzimi del tratto gastrointestinale umano. A differenza di zuccheri e amidi, la fibra passa intatta attraverso lo stomaco e l'intestino tenue, raggiungendo il colon, dove può essere parzialmente o totalmente fermentata dai batteri intestinali. Essa si divide principalmente in due categorie: fibra solubile e fibra insolubile, ognuna con caratteristiche e benefici specifici.

Fibra Solubile: la fibra solubile si scioglie in acqua formando un gel viscoso, risulta fermentabile nel colon, dove nutre i batteri del microbioma e ha la capacità di rallentare l'assorbimento di zuccheri e grassi, contribuendo al controllo glicemico e al miglioramento del profilo lipidico. Le fonti principali di fibra solubile sono alcuni cereali in chicco come avena e orzo, alcune tipologie di frutta come mele, pere, arance e frutti di bosco, alcuni legumi come lenticchie, ceci, e fagioli e i semi di lino e di chia.

Fibra Insolubile: la fibra insolubile non si scioglie in acqua e passa attraverso il tratto digestivo relativamente intatta. La sua struttura rigida aiuta a stimolare quindi il transito intestinale. Essa non è fermentabile o lo è solo in parte e ha la capacità di aumentare il volume delle feci. Le fonti principali di fibra insolubile sono alcuni cereali integrali come frumento, farro e riso integrale, alcune verdure come spinaci, carciofi, cavolfiore e sedano, la buccia di alcuni frutti come mele, pere, e prugne, alcuni tipi di frutta secca come le noci e i semi, come i semi di lino o di chia.

La fibra alimentare è essenziale per la salute, contribuendo ad alcune funzioni essenziali dell'organismo umano e rappresentando una sostanza che protegge dall'insorgenza di alcune patologie, tra cui i tumori. Il primo effetto benefico per il corpo che la fibra dà è la

regolarità intestinale, con riduzione del tempo di transito del materiale fecale. La fibra alimentare, infatti, aumenta il volume delle feci e ne migliora la consistenza, accelerando il transito intestinale. In questo modo, si riduce il tempo di esposizione degli enterociti a sostanze potenzialmente cancerogene e diminuisce così il rischio di infiammazione cronica e di formazione di lesioni precancerose. Inoltre, l'assunzione di fibra, promuove la crescita di batteri benefici nel lume intestinale, poiché essa è il substrato principale per la fermentazione batterica nel colon. In questo modo si favorisce la produzione di SCFA (acidi grassi a catena corta), molecole come il butirrato, che, come già accennato, svolgono un ruolo chiave nella protezione della mucosa intestinale. Essi promuovono l'apoptosi delle cellule tumorali e riducono l'infiammazione sistemica modulando il sistema immunitario. Inoltre, la produzione di SCFA aumenta la diversità del microbioma, riducendo la prevalenza di batteri patogeni associati al rischio di tumore. La fibra alimentare, poi, riduce l'infiammazione cronica, che è un fattore di rischio per il cancro, attraverso la modulazione dei livelli di citochine infiammatorie (es. TNF-α, IL-6) e la stimolazione della produzione di cellule T regolatorie (Treg) che aiutano a mantenere l'omeostasi immunitaria. Infine, l'assunzione di una corretta quantità di fibra induce una riduzione dell'assorbimento di sostanze cancerogene poiché essa si lega nel lume intestinale ad alcune molecole come le nitrosammine, derivanti da alimenti ricchi di proteine animali, e alcuni metaboliti tossici prodotti dalla fermentazione di grassi e proteine.

FONTI DI FIBRA: SUGGERIMENTI PRATICI

Integrare una buona quantità di fibra nella dieta quotidiana è più semplice di quanto si possa pensare. Ecco una guida pratica e dettagliata per scegliere le migliori fonti di fibra e come includerle nei pasti.

• Cereali Integrali: essi sono una delle fonti più versatili e accessibili di fibra e contengono principalmente fibra insolubile. Rispetto ai cereali raffinati, mantengono intatta la crusca e il germe, le parti più ricche di nutrienti. Esempi di cereali integrali sono: grano saraceno, avena, farro, orzo, riso integrale. Nelle adeguate finestre di tempo o fasi di alimentazione, un modo per inserirli nei propri pasti e sostituire il riso bianco con il riso integrale o utilizzare pasta o pane integrali o di grano saraceno al posto della pasta e del pane costituiti da farina "bianca" (raffinata).

• Legumi: fanno parte di questa categoria alimentare lenticchie, ceci, fagioli (borlotti, cannellini, neri) e piselli.

La maggior parte dei legumi contiene principalmente fibra solubile ma alcune tipologie come soia, fagioli neri e fagioli cannellini, hanno più fibra insolubile. I legumi che si trovano in commercio vengono venduti sia secchi che già cotti in scatola o vetro. Il consiglio è quello di acquistarli secchi mettendoli in ammollo per molte ore, così da rendere più digeribile la loro fibra. Esistono anche i legumi decorticati che possono essere utilizzati per aumentare l'apporto di fibra ma con quantità contenute, per coloro che sono più sensibili al loro consumo.

• Frutta: essa contiene principalmente fibra solubile, soprattutto in forma di pectina. Per consumarla è possibile inserirla a fine pasto (se ben tollerata) o aggiungerne una quantità moderata allo spuntino o alla colazione (se consumata). Nonostante i suoi effetti benefici per l'apporto di fibra (e il contenuto di vitamine e minerali) è necessario non eccedere con il suo consumo, utilizzando come riferimento il numero di due porzioni giornaliere (una porzione, secondo linee guida, corrisponde a circa 150g).

• Verdura: in questa categoria alimentare è possibile trovare sia alimenti più ricchi di fibra solubile sia alimenti che contengono più fibra insolubile. In particolare, la solubile è più presente nelle verdure ricche di mucillagini o polisaccaridi fermentabili, come carote, broccoli, zucchine, cavoletti di Bruxelles, asparagi e zucca. La fibra insolubile, invece, è più comune nelle verdure a foglia verde o nei vegetali ricchi di cellulosa. Tra questi troviamo spinaci, carciofi, cavolfiore, sedano, peperoni, melanzane (con buccia) e cavolo nero e cappuccio. Alcuni suggerimenti per favorire l'assunzione di verdura sono quelli di utilizzare minestroni e vellutate come accompagnamento al pasto (se ben tollerate), inserire sempre un piccolo contorno di verdura quando si consuma il secondo piatto, e/o utilizzare la verdura come condimento dei primi piatti.

• Semi e Frutta Secca: esempi di semi sono semi di lino e semi di chia, mentre esempi di frutta secca sono mandorle, noci, nocciole e anacardi. Oltre a fornire fibra, questi alimenti sono ricchi di acidi grassi sani, come gli omega-3, che hanno effetti antinfiammatori e proteggono la salute cardiovascolare. I semi di lino e di chia, in particolare, contengono anche mucillagini, che aiutano a regolare il transito

intestinale. Alcuni modi per aumentare il loro consumo sono aggiungerne una piccola porzione allo yogurt o alle insalate o consumarne una manciata all'interno degli spuntini o a fine pasto.

DOSI E MODALITÀ DI ASSUNZIONE DELLE FIBRE

Per avere un'idea del fabbisogno giornaliero di fibre, è possibile fare riferimento alle linee guida che raccomandano un apporto giornaliero di 25-30 grammi di fibra per gli adulti, con una proporzione equilibrata tra insolubile e solubile. Nel paziente oncologico, risulta fondamentale modulare l'assunzione di fibra e integrarla gradualmente nella dieta, al fine di evitare disturbi gastrointestinali e migliorare la tolleranza durante le terapie. A causa della sensibilità del sistema digestivo, dovuta agli effetti collaterali di chemioterapia, radioterapia o immunoterapia, un approccio personalizzato e progressivo è essenziale. Le conseguenze in caso di assunzione eccessiva e veloce di fibra, infatti, possono essere:

- Sensibilità intestinale: i pazienti oncologici possono soffrire di disturbi come diarrea, stitichezza, gonfiore o nausea, aggravati da bruschi cambiamenti dietetici.
- Squilibrio del microbioma: un aumento improvviso di fibra può sovrastimolare i batteri intestinali, causando eccessiva fermentazione e sintomi come crampi e flatulenza.
- Mancato adattamento del microbioma: la fibra alimentare fornisce substrati ai batteri benefici; un'introduzione non graduale non consente al microbioma di adattarsi e proliferare in modo equilibrato.

È quindi necessario adottare alcune strategie per integrare la fibra nell'alimentazione in modo graduale. Innanzitutto, è necessario iniziare ad assumerne piccole quantità. L'obiettivo iniziale potrebbe essere quello di introdurre 5-10 grammi di fibra al giorno, aumentando poi di 2-3 grammi ogni settimana fino a raggiungere il fabbisogno raccomandato (25-30 grammi al giorno). Per seguire questo processo è consigliabile preferire inizialmente alimenti ricchi di fibre solubili e inserire in piccole quantità quelli ricchi di fibra insolubile: iniziare quindi con verdure cotte come zucchine e carote, preferire frutta senza buccia o semi o frullata (es. mele cotte, banane mature) e se vanno assunti cereali iniziare con cereali raffinati arricchiti con piccole quantità di cereali integrali (es. pane fatto in casa, riso semi-integrale). In generale, è opportuno per un

primo periodo preferire cibi cotti, poiché la cottura ammorbidisce le fibre e le rende più tollerabili. Le verdure possono quindi essere al vapore o bollite (cotture che permettono di ridurre il contenuto di fibre insolubili mantenendo vitamine e minerali) e la frutta può essere cotta. Per inserire gradualmente la fibra, è possibile inoltre utilizzare piccole quantità di legumi in forma frullata e/o decorticata. Questo permette di assumere fibre ma in forma più digeribile per l'intestino. Esempi di alimenti sono le vellutate, gli hummus, le polpette o gli hamburger di legumi fatti rigorosamente in casa. È necessario all'interno del processo monitorare la risposta individuale, poiché ogni individuo risponde diversamente all'assunzione di fibra. Alcuni sintomi da monitorare sono il gonfiore, la presenza di crampi e l'insorgenza di diarrea o stitichezza. In caso questi sintomi si presentassero, il consiglio è quello di ridurre temporaneamente la quantità di fibra e reintrodurla più gradualmente. Ultimo aspetto quando si tratta di introduzione di fibra nell'alimentazione, riguarda l'apporto di liquidi. L'aumento della fibra alimentare nella propria dieta deve infatti essere accompagnato da un adeguato consumo di liquidi, utilizzando almeno 1,5-2 litri di acqua al giorno (per evitare stitichezza e favorire la motilità intestinale) e preferendo acqua naturale, tisane o brodi fatti in casa durante i pasti.

DIGIUNO INTERMITTENTE E STRATEGIE METABOLICHE

DIGIUNO E RESILIENZA CELLULARE

Il digiuno intermittente stimola una serie di meccanismi che contribuiscono alla resilienza cellulare, rendendo il corpo più capace di affrontare lo stress metabolico e migliorando le risposte alle terapie oncologiche. Uno dei processi centrali è l'autofagia, un sistema di riciclo intracellulare che elimina componenti danneggiati, riduce l'accumulo di proteine mal ripiegate e rigenera organelli essenziali come i mitocondri. Questo processo, attivato durante il digiuno, consente alle cellule sane di mantenere l'integrità funzionale e di contrastare lo stress ossidativo. Un ulteriore effetto del digiuno è la riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie, come l'IL-6 e il TNF-α, che contribuiscono alla modulazione del microambiente tumorale. Questo ambiente meno infiammatorio non solo ostacola la progressione tumorale, ma migliora anche l'efficacia di trattamenti come la chemioterapia e l'immunoterapia. Diversi studi preclinici hanno evidenziato come il digiuno possa sensibilizzare le cellule tumorali agli effetti dei farmaci antitumorali, riducendo al contempo la tossicità per le cellule sane. Ad esempio, uno studio condotto su modelli murini di cancro al seno ha dimostrato che il digiuno di 48 ore prima della chemioterapia aumenta l'efficacia del trattamento riducendo i danni collaterali ai tessuti sani. Un altro studio clinico su pazienti con tumori solidi ha rilevato una diminuzione significativa degli effetti collaterali, come la nausea e l'affaticamento, in coloro che seguivano protocolli di digiuno intermittente. Questi benefici si estendono anche alla capacità del digiuno di stimolare la produzione di corpi chetonici, che forniscono un substrato energetico alternativo per le cellule sane, preservandone la funzionalità anche in condizioni di stress metabolico severo. Al contrario, le cellule tumorali, dipendenti da glucosio e glutammina, trovano più difficoltà ad adattarsi a questo cambiamento metabolico, risultando più vulnerabili.

EFFETTI METABOLICI DEL DIGIUNO INTERMITTENTE

Uno degli effetti principali del digiuno intermittente è la riduzione della glicemia e della produzione di insulina. L'insulina è un ormone anabolico con un ruolo cruciale nella regolazione dei livelli di glucosio nel sangue, ma esercita anche funzioni come fattore di crescita, stimolando vie di segnalazione cellulare che possono favorire la proliferazione cellulare e, in alcuni contesti, sostenere la crescita tumorale. Alti livelli di insulina cronici, spesso associati a una dieta ricca di zuccheri e carboidrati raffinati, possono contribuire a uno stato infiammatorio sistemico e promuovere la resistenza insulinica, un meccanismo che aumenta ulteriormente il rischio di progressione tumorale.

Il digiuno intermittente, attraverso la riduzione dell'apporto calorico e la sincronizzazione dei pasti con i ritmi circadiani, favorisce un abbassamento dei livelli di insulina e glicemia, riducendo così lo stimolo proliferativo sulle cellule tumorali. Inoltre, in assenza di una costante disponibilità di glucosio, l'organismo passa a un metabolismo basato sui corpi chetonici, una fonte energetica che non supporta in modo efficace la crescita delle cellule tumorali, dipendenti principalmente da glucosio e glutammina per la loro proliferazione. Questo cambiamento metabolico promuove anche una maggiore efficienza mitocondriale, migliorando la produzione di energia nelle cellule sane e stimolando processi di riparazione cellulare, come l'autofagia. Studi hanno evidenziato che una riduzione dei livelli di insulina può inibire le vie di segnalazione legate a mTOR (*target della rapamicina nei mammiferi*), una proteina chiave nella regolazione della crescita cellulare e della sintesi proteica, spesso iperattiva nelle cellule tumorali.

L'alimentazione gioca un ruolo determinante nel modulare questi effetti. Diete ricche di carboidrati semplici e alimenti ultra-processati contribuiscono a picchi glicemici e iperinsulinemia, mentre un'alimentazione bilanciata, basata su alimenti integrali e a basso indice glicemico, aiuta a mantenere livelli stabili di glicemia e insulina, amplificando i benefici del digiuno intermittente. Questo approccio integrato tra nutrizione e digiuno rappresenta una strategia promettente per supportare le terapie oncologiche e migliorare la qualità della vita delle pazienti. Per ridurre l'assunzione di carboidrati e zuccheri e abbassare la secrezione di insulina, è possibile adottare diverse strategie nutrizionali basate su evidenze scientifiche:

• I carboidrati raffinati e gli zuccheri semplici aumentano rapidamente la glicemia e la secrezione di insulina. Sostituirli con fonti a basso indice glicemico, come verdure a foglia verde, e piccole quantità di legumi, cereali integrali e frutti a basso contenuto di zuccheri (come bacche e agrumi), può contribuire a mantenere la glicemia stabile.

• Anche la scelta di riso parboiled o integrale al posto del riso bianco può ridurre l'impatto glicemico dei pasti.

• Le fibre rallentano l'assorbimento dei carboidrati, riducendo i picchi glicemici e l'insulinemia. Buone fonti includono verdure non amidacee, semi e frutta con buccia.

• L'integrazione con fibre fermentabili, come inulina e galatto-oligosaccaridi, può migliorare la sensibilità insulinica e ridurre l'infiammazione.

• Sostituire i carboidrati raffinati con fonti di grassi sani (olio d'oliva, avocado, noci, pesce grasso) e proteine magre può ridurre la risposta insulinica ai pasti.

• È importante scegliere proteine di alta qualità e limitare il consumo di carni processate.

• Anche i dolcificanti artificiali possono stimolare la secrezione di insulina e alterare il microbiota intestinale. Preferire dolcificanti naturali a basso impatto glicemico, come l'eritritolo o la stevia, può essere utile.

• La deprivazione del sonno e lo stress cronico aumentano la resistenza insulinica e i livelli di cortisolo, favorendo un maggiore accumulo di grasso viscerale.

• Il digiuno intermittente, specialmente il protocollo 5:2 o le finestre di alimentazione ristrette (come il 16:8), ha dimostrato di abbassare i livelli di insulina in modo più efficace rispetto alla semplice restrizione calorica. Durante il digiuno, il corpo passa dall'uso del glucosio alla combustione dei grassi, abbassando i livelli di insulina e migliorando la sensibilità insulinica.

Un aspetto innovativo legato al digiuno intermittente è il concetto di **Intermittent Metabolic Switch (IMS)**, proposto da Mark P. Mattson. Questo meccanismo descrive l'alternanza metabolica tra l'uso di glucosio e corpi chetonici come fonti energetiche primarie. Durante il digiuno prolungato, l'esaurimento delle riserve di glicogeno epatico induce il passaggio al metabolismo dei grassi, con produzione di corpi chetonici. Questi non solo rappresentano un carburante alternativo per il cervello e i muscoli, ma attivano anche vie di segnalazione che

promuovono la resilienza cellulare, come l'autofagia, la riparazione del DNA e la protezione dallo stress ossidativo.

Ad esempio, uno studio su pazienti oncologici ha dimostrato che regimi di digiuno intermittente, associati a una dieta equilibrata, hanno migliorato i marker di infiammazione e ridotto la tossicità della chemioterapia. Un altro esempio pratico è l'adozione del protocollo 16:8, che prevede un digiuno di 16 ore seguito da una finestra di 8 ore per l'assunzione di cibo, sincronizzandolo con i ritmi circadiani per massimizzare i benefici metabolici e minimizzare gli effetti collaterali delle terapie. Un'alimentazione low-carb rappresenta un complemento essenziale per il digiuno intermittente, contribuendo a mantenere stabili i livelli di glicemia e insulina. Riducendo il consumo di carboidrati semplici e favorendo cibi ricchi di proteine magre, grassi sani e verdure a basso indice glicemico, si limita l'apporto di glucosio, promuovendo l'adattamento metabolico verso l'utilizzo dei corpi chetonici. Questo approccio non solo potenzia gli effetti del digiuno, ma offre anche un ulteriore strumento per modulare l'infiammazione e supportare le terapie oncologiche.

Per implementare il digiuno intermittente in modo sicuro, è essenziale che le pazienti si confrontino con il proprio medico e vengano seguite da un nutrizionista. Regimi leggeri come il protocollo 16:8, che prevede una finestra di digiuno di 16 ore seguita da 8 ore di alimentazione, possono essere adattati alle esigenze individuali, considerando le terapie in corso e lo stato di salute generale. Questi approcci personalizzati consentono di integrare il digiuno nel percorso terapeutico senza compromettere il bilancio energetico e nutrizionale del paziente.

ESEMPI PRATICI

Un esempio pratico di digiuno intermittente potrebbe essere iniziare la finestra alimentare alle 10:00 del mattino e chiuderla alle 18:00. Durante la finestra alimentare, i pasti possono includere cibi nutrienti come verdure a foglia verde, cereali integrali, proteine magre e grassi sani come avocado e noci. Fuori dalla finestra alimentare, è importante rimanere idratati con acqua, tisane o brodo vegetale.

Un altro approccio potrebbe essere quello di ridurre gradualmente la finestra alimentare iniziando con un regime 12:12

(12 ore di alimentazione e 12 ore di digiuno) e progredendo verso un protocollo 16:8 man mano che il corpo si adatta. Questo permette alle pazienti di familiarizzare con il digiuno senza sentire un impatto eccessivo sulle energie. Infine, per ottimizzare i benefici metabolici e favorire uno switch metabolico intermittente, si possono programmare pasti che combinano proteine e grassi sani a basso indice glicemico, limitando i carboidrati raffinati. Ad esempio, una colazione ricca di uova, avocado e verdure o una cena leggera con pesce e broccoli al vapore possono aiutare a mantenere la glicemia stabile e supportare la produzione di corpi chetonici. Il digiuno intermittente, attraverso la riduzione dell'apporto calorico e la sincronizzazione dei pasti con i ritmi circadiani, favorisce un abbassamento dei livelli di insulina e glicemia, riducendo così lo stimolo proliferativo sulle cellule tumorali. Inoltre, in assenza di una costante disponibilità di glucosio, l'organismo passa a un metabolismo basato sui corpi chetonici, una fonte energetica che non supporta in modo efficace la crescita delle cellule tumorali, dipendenti principalmente da glucosio e glutammina per la loro proliferazione. Il digiuno prolungato, che si estende per diversi giorni, rappresenta un approccio metabolico più intenso rispetto al digiuno intermittente. Il digiuno prolungato attiva profondi meccanismi di rigenerazione cellulare e di adattamento metabolico. Durante questo periodo, l'organismo esaurisce le riserve di glicogeno e si affida completamente alla lipolisi, generando corpi chetonici come principale fonte di energia. Questo stato di chetosi prolungata promuove una riduzione sistemica dell'infiammazione e stimola l'autofagia in modo marcato.

BENEFICI PRINCIPALI DEL DIGIUNO PROLUNGATO

Riduzione dell'infiammazione: Il digiuno prolungato diminuisce i livelli di citochine pro-infiammatorie come IL-6 e TNF-α, creando un microambiente meno favorevole alla crescita tumorale.

Rigenerazione immunitaria: Studi hanno dimostrato che il digiuno prolungato favorisce la rigenerazione del sistema immunitario, promuovendo la produzione di cellule staminali ematopoietiche e migliorando la risposta immunitaria contro il tumore.

Autofagia intensificata: La durata estesa del digiuno permette una pulizia cellulare più approfondita, eliminando proteine danneggiate e organelli disfunzionali.

Sinergia con le terapie oncologiche: Il digiuno prolungato aumenta la sensibilità delle cellule tumorali alla chemioterapia e alla radioterapia, proteggendo al contempo i tessuti sani dai danni collaterali.

CONSIDERAZIONI PRATICHE

Il digiuno prolungato deve essere condotto sotto stretto controllo medico o di un nutrizionista preparato, specialmente nelle pazienti oncologiche. È importante monitorare attentamente i parametri metabolici e adeguare il protocollo alle condizioni cliniche individuali. Ad esempio, si potrebbe iniziare con un digiuno di tre giorni, seguito da una dieta di reintroduzione graduale basata su alimenti facilmente digeribili e ricchi di nutrienti, come brodi vegetali, succhi freschi e verdure cotte al vapore. L'approccio del digiuno prolungato può essere integrato in modo sicuro nel percorso terapeutico, offrendo benefici significativi nel contesto della terapia metabolica del cancro.

IL CONCETTO DI ORMESI E LA RESILIENZA DEL CORPO

L'ormesi è un principio affascinante che descrive come il corpo umano possa diventare più forte e resistente attraverso l'esposizione a piccoli stress controllati. È un concetto che trova le sue radici sia nella biologia moderna che in pratiche antiche, come il "mitridatismo". Mitridate VI del Ponto, un re dell'Asia Minore, era noto per aver assunto piccole dosi di veleni nel tentativo di immunizzarsi contro eventuali tentativi di avvelenamento. Questa strategia, sebbene rischiosa, rappresenta un esempio primitivo di come il corpo possa adattarsi a condizioni difficili, rafforzandosi progressivamente. L'idea alla base di questo principio è stata ben sintetizzata dal medico e chimico Paracelso con la celebre frase: "*Tutto è veleno, nulla è senza veleno: solo la dose fa in modo che una cosa non sia veleno*". In termini moderni, l'ormesi descrive il processo di adattamento del corpo a stress controllati, che attivano meccanismi di riparazione e protezione. La sauna rappresenta un eccellente esempio di stimolo ormetico, un fattore di stress moderato che induce l'organismo ad attivare meccanismi di adattamento benefici. L'esposizione al calore elevato aumenta temporaneamente la temperatura corporea, simulando una condizione di "febbre controllata". Questo processo innesca una cascata di risposte biologiche: la produzione di proteine da shock termico (HSPs), che proteggono le cellule dallo stress e favoriscono il corretto ripiegamento delle proteine, e il rilascio di fattori neurotrofici, come il BDNF, che supportano la plasticità cerebrale e la funzione cognitiva. La sauna stimola anche il sistema cardiovascolare, migliorando la vasodilatazione e la circolazione sanguigna, e contribuisce alla detossificazione attraverso la sudorazione intensa. Inoltre, ripetute esposizioni al calore favoriscono un miglioramento della sensibilità insulinica e riducono i livelli di infiammazione cronica, fattori chiave nella prevenzione delle malattie metaboliche e nel supporto alle terapie oncologiche. Questo effetto precondizionante rende la sauna non solo un rituale di benessere, ma un vero e proprio strumento di resilienza biologica. Inoltre, quando il corpo è sottoposto a stimoli moderati, come un esercizio fisico leggero o un cambiamento nella dieta, o fasi di digiuno, si attivano processi biologici come l'autofagia, un processo fisiologico che permette all'organismo di fare "pulizia". Durante l'autofagia, infatti, le cellule eliminano componenti danneggiati o disfunzionali, mantenendosi

così più sane e resistenti. Questo processo è particolarmente utile per le pazienti oncologiche, poiché può contribuire a ridurre gli effetti collaterali delle terapie e a migliorare la resilienza del corpo.

ORMESI E ATTIVITÀ FISICA

L'attività fisica è uno degli strumenti più potenti per attivare i benefici dell'ormesi. Tuttavia, è fondamentale trovare un equilibrio tra stimoli moderati e intensi. Un'attività fisica troppo intensa può causare infiammazione e peggiorare il benessere fisico, mentre un'attività ben dosata può migliorare la mobilità, rafforzare le articolazioni e stimolare la produzione di antiossidanti naturali come il glutatione. Ad esempio, esercizi aerobici a intensità moderata, come una passeggiata o una sessione leggera di cyclette, possono attivare il metabolismo dei grassi e favorire la produzione di chetoni, molecole che stimolano l'autofagia e la rigenerazione cellulare. Per massimizzare questi effetti, queste attività possono essere svolte a digiuno, in modo da sfruttare i benefici metabolici del digiuno stesso, come il passaggio dal metabolismo dei carboidrati a quello dei grassi. Tuttavia, è importante iniziare gradualmente: una camminata di breve durata è sufficiente per cominciare. Man mano che il corpo si adatta sarà possibile aumentare l'intensità o la durata dello sforzo fisico. Un altro tipo di attività utile è l'allenamento contro resistenza, che include esercizi con pesi, elastici o a corpo libero. Questo tipo di allenamento è particolarmente importante per le pazienti oncologiche perché aiuta a preservare la massa muscolare, prevenendo condizioni come la cachessia neoplastica, una perdita incontrollata di massa muscolare che può peggiorare la prognosi. È essenziale, però, che gli esercizi siano svolti con tecniche corrette e intensità adeguate ad evitare infiammazioni o lesioni.

CONSIGLI PRATICI PER L'ATTIVITÀ FISICA

Iniziare gradualmente: Se non si è abituati all'attività fisica, cominciare con brevi camminate o esercizi leggeri. Anche 10-15 minuti al giorno possono fare la differenza.

Ascoltare il proprio corpo: alcuni giorni ci si può sentire più forti, altri meno. Adattare l'intensità degli esercizi al proprio livello di energia.

Alternare attività aerobiche e anaerobiche: integrare camminate o yoga con esercizi di resistenza, utilizzando elastici o piccoli pesi.

Allenarsi all'aperto quando possibile: l'esposizione alla luce solare favorisce la produzione di vitamina D, essenziale per il sistema immunitario, e migliora il tono dell'umore.

Rispettare i cicli circadiani: cercare di allenarsi durante il giorno, evitando le ore serali per non interferire con il sonno.

ORMESI E NUTRIZIONE

Anche l'alimentazione può essere sfruttata per attivare i meccanismi ormetici. Periodi controllati durante i quali si vanno a modificare le finestre di alimentazione e di digiuno durante la giornata, ad esempio, possono stimolare l'autofagia, rendendo le cellule sane più resilienti e quelle tumorali più vulnerabili. Questo approccio, però, deve essere seguito sotto la guida di un medico o di un nutrizionista esperto, soprattutto durante le terapie oncologiche. Gli alimenti ricchi di composti ormetici, come i polifenoli, possono supportare i processi di riparazione cellulare. Questi composti si trovano nei frutti di bosco, nel tè verde, nella curcuma e in altre spezie. Integrare questi alimenti nella dieta quotidiana può offrire un ulteriore livello di protezione contro lo stress ossidativo.

CONSIGLI PRATICI PER LA NUTRIZIONE

Pianificare i pasti in modo strategico: coordinare i pasti con l'attività fisica per massimizzare i benefici metabolici, con l'aiuto di un nutrizionista preparato.

Introdurre alimenti ricchi di polifenoli: aggiungere frutti di bosco, tè verde, curcuma e altre spezie antinfiammatorie alla propria dieta.

Cambi nelle abitudini alimentari: provare a modificare le finestre di alimentazione, cercando di prolungare i tempi di digiuno tra i pasti usando il time restricted feeding, sempre in accordo con il medico ed il nutrizionista.

Assumere proteine di qualità: bilanciare attentamente il quantitativo di proteine per supportare la massa muscolare senza favorire eccessi metabolici.

ATTIVITÀ FISICA E NUTRIZIONE IN SINERGIA

Per ottenere il massimo beneficio, attività fisica e nutrizione devono lavorare insieme. Ad esempio, un allenamento aerobico al mattino a digiuno può essere seguito da una colazione equilibrata con proteine e grassi sani, che supporta la rigenerazione muscolare e l'energia per la giornata. Lavorare sul timing dei differenti pasti è fondamentale per aiutare la persona a sostenere gli allenamenti e a massimizzarne gli effetti. Allenamenti differenti richiederanno pasti differenti sia prima che dopo l'attività fisica. Diventa fondamentale che il nutrizionista, il medico, il fisioterapista e l'allenatore conoscano a fondo i principi dell'ormesi e di come si possano sfruttare al fine di migliorare la salute delle persone. L'ormesi è un principio che ci insegna come stimoli controllati possano rendere il corpo più resiliente. Attraverso un'attività fisica moderata, un'alimentazione mirata e un approccio graduale, è possibile attivare meccanismi naturali di protezione e riparazione, migliorando il benessere complessivo. Ricordiamo che, come per tutto, se si eccede in questi stimoli, arriveranno delle risposte negative da parte del corpo che comporteranno anche dei possibili peggioramenti di salute. Ogni paziente è unico, e per questo è fondamentale personalizzare il proprio percorso con il supporto di professionisti qualificati. Con piccoli passi e costanza, si può trasformare il corpo in un alleato forte e resiliente nella lotta contro il cancro.

STRATEGIE DI PREVENZIONE E GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI

EFFETTI DELLE TERAPIE E NUTRIZIONE DI SUPPORTO

Le terapie oncologiche, come la chemioterapia e la radioterapia, spesso causano effetti collaterali significativi che possono influire non solo sul corpo ma anche sulla salute mentale e sulla quotidianità delle pazienti. La nausea e il vomito, per esempio, possono limitare l'assunzione di cibo, portando a una perdita di peso non intenzionale e malnutrizione. L'infiammazione cronica, spesso aggravata dalle terapie, può contribuire a dolori articolari, stanchezza e ridotta capacità di movimento. Sul piano psicologico, il senso di affaticamento costante, combinato con la perdita dell'appetito e i disturbi digestivi, può aumentare il rischio di ansia e depressione. Inoltre, l'alterazione del microbioma intestinale può influenzare l'asse intestino-cervello, aggravando ulteriormente l'instabilità emotiva. Per alleviare questi sintomi, è essenziale adottare strategie nutrizionali mirate. Piccoli pasti, ricchi di proteine magre e piccole porzioni di grassi sani, possono migliorare i livelli di energia e aiutare a stabilizzare la glicemia. L'uso di zenzero, sotto forma di tisana o integratore, è particolarmente efficace per contrastare la nausea. Allo stesso tempo, un apporto adeguato di liquidi, come brodi leggeri e tisane, può prevenire la disidratazione e supportare la digestione. L'importanza di personalizzare l'approccio nutrizionale non può essere sottovalutata: ogni paziente è unico e richiede un piano dietetico adattato alle sue specifiche esigenze cliniche e alle preferenze personali. Il supporto di un nutrizionista esperto può fare la differenza nell'aiutare i pazienti a mantenere una nutrizione adeguata durante il trattamento, migliorando non solo la qualità della vita, ma anche l'efficacia delle terapie oncologiche.

ALIMENTI E PRATICHE CHE SUPPORTANO LA DIGESTIONE

L'alterazione del microbioma intestinale è un effetto collaterale comune delle terapie oncologiche, con conseguenze negative sulla digestione e sull'assorbimento dei nutrienti. Per ristabilire l'equilibrio

intestinale, è consigliabile introdurre nella dieta probiotici, prebiotici e alimenti fermentati.

Probiotici: Yogurt naturale, kefir e integratori probiotici contenenti ceppi specifici come Lactobacillus e Bifidobacterium possono aiutare a ripopolare la flora intestinale benefica.

Prebiotici: Fibre alimentari solubili, presenti in alimenti come avena, cipolle, aglio e banane, favoriscono la crescita di batteri benefici.

Alimenti fermentati: Crauti, miso e kimchi contengono microrganismi vivi e enzimi che contribuiscono a migliorare la diversita microbica nell'intestino.

Tisane digestive: Tisane a base di finocchio, anice, camomilla e zenzero possono alleviare il gonfiore, ridurre gli spasmi intestinali e favorire la digestione.

Grassi sani: L'aggiunta di piccole quantità di grassi sani, come olio d'oliva o avocado, ai pasti può stimolare il rilascio di bile e favorire la digestione dei grassi.

Evita i trigger: Limitare cibi fritti, spezie piccanti, alcol e bevande gassate, che possono irritare lo stomaco e rallentare la digestione.

Massaggi addominali: Un massaggio delicato sull'addome, seguendo un movimento circolare in senso orario, può favorire la peristalsi e alleviare la sensazione di pesantezza.

Fibre solubili: Consumare alimenti ricchi di fibre solubili, come carote o carciofi, mele e semi di chia o psillio, aiuta a regolarizzare il transito intestinale senza irritare il tratto digestivo.

Esercizi leggeri: Esercizi di apertura del diaframma prima di mangiare o una breve passeggiata di 10/15 minuti dopo i pasti può migliorare la motilità intestinale e ridurre il gonfiore.

CONSIDERAZIONI PRATICHE PER LE FASI DI ALIMENTAZIONE

Per le pazienti che non possono o non vogliono seguire un regime di digiuno intermittente, l'attenzione si sposta sulla qualità e la distribuzione dei pasti. Una strategia efficace prevede:

Frazionamento dei pasti: Suddividere l'apporto calorico giornaliero in 3-4 piccoli pasti per migliorare la digestione e ridurre la sensazione di nausea.

Cibi facili da digerire: Prediligere alimenti leggeri, come zuppe di verdure, cereali integrali ben cotti, pesce bianco e carne magra. Ottimo anche utilizzare le marinature (nel vino, nello yogurt o nel limone) per favorire la digestione degli alimenti.

Idratazione costante: Bere acqua, tisane e brodi vegetali o di ossa leggeri durante tutto il giorno per mantenere un buon livello di idratazione.

In sintesi, una dieta bilanciata e personalizzata può rappresentare un valido strumento per alleviare gli effetti collaterali delle terapie oncologiche, migliorando la qualità della vita e ottimizzando i risultati terapeutici. In alcuni casi, l'integrazione può essere necessaria per compensare carenze nutrizionali o per supportare il sistema immunitario durante le terapie. Tra gli integratori più studiati vi sono:

Vitamina D: Essenziale per il sistema immunitario e la salute ossea, la sua integrazione è particolarmente importante in pazienti con livelli bassi.

Vitamina K2: Lavora in sinergia con la vitamina D per migliorare la salute ossea e cardiovascolare. Aiuta a indirizzare il calcio verso le ossa, riducendo il rischio di calcificazioni arteriose.

Acidi grassi omega-3: Presenti in pesci grassi come salmone e sgombro, gli omega- 3 aiutano a modulare l'infiammazione e supportano la funzione cerebrale e cardiovascolare.

Selenio: Un oligoelemento con proprietà antiossidanti che può modulare la risposta immunitaria e ridurre lo stress ossidativo. È presente in alimenti come le noci del Brasile e i frutti di mare, il pesce (salmone, tonno, merluzzo), le uova.

Zinco: fondamentale per il sistema immunitario, la riparazione tissutale e la protezione della mucosa intestinale.

Berberina: può ridurre la glicemia e influenzare le vie metaboliche tumorali, inibendo la proliferazione di alcune cellule cancerose.

Carnitina: utile per contrastare la fatica e migliorare la produzione di energia nelle cellule.

Magnesio e Potassio: spesso carenti nei pazienti oncologici, aiutano a contrastare la debolezza muscolare e gli squilibri elettrolitici.

Tuttavia, è fondamentale consultare un medico o un nutrizionista prima di iniziare qualsiasi integrazione, per evitare interazioni con le terapie in corso e garantire un dosaggio sicuro e appropriato.

RIFLESSIONI SUL RUOLO DELLA NUTRIZIONE NELLA QUALITÀ DELLA VITA

LA NUTRIZIONE COME PARTE INTEGRANTE DELLA LIFESTYLE MEDICINE

La nutrizione rappresenta un pilastro fondamentale della Lifestyle Medicine, un approccio integrato che considera la salute non solo come l'assenza di malattia, ma come un equilibrio tra benessere fisico, mentale e sociale. Una dieta equilibrata e personalizzata può contribuire a prevenire complicanze, migliorare la risposta alle terapie e promuovere il recupero. L'adozione di abitudini alimentari sane, come il consumo regolare di alimenti freschi, integrali e di stagione, non solo supporta il corpo nel combattere la malattia, ma aiuta anche a sviluppare una maggiore consapevolezza del proprio stato di salute. Questo approccio olistico incoraggia le pazienti a partecipare attivamente al loro percorso di guarigione, rendendo la nutrizione non solo uno strumento terapeutico, ma anche un'opportunità per coltivare uno stile di vita più sano e soddisfacente.

L'ASSE INTESTINO-CERVELLO E IL RUOLO DELL'ALIMENTAZIONE

L'asse intestino-cervello rappresenta un sistema bidirezionale di comunicazione tra il sistema nervoso centrale e il tratto gastrointestinale. Questo collegamento influenza numerosi aspetti della salute, tra cui il benessere psicologico, il sistema immunitario e la risposta allo stress. Alterazioni del microbioma intestinale, come quelle causate dalle terapie oncologiche, possono compromettere questa comunicazione, contribuendo a sintomi come ansia, depressione e stanchezza cronica. Una dieta equilibrata può giocare un ruolo chiave nel supportare l'asse intestino-cervello. Alimenti ricchi di fibre prebiotiche, come avena, carciofi e banane, promuovono la crescita di batteri benefici, migliorando la produzione di metaboliti bioattivi come gli acidi grassi a catena corta (SCFA). Questi composti svolgono un ruolo fondamentale

nella regolazione dell'infiammazione e nella protezione della barriera intestinale. I probiotici, presenti in alimenti fermentati come yogurt e kefir, possono contribuire a ripristinare l'equilibrio del microbioma, mentre nutrienti come il magnesio e gli omega-3 supportano la funzione nervosa e la resilienza psicologica. Integrare queste strategie nella dieta quotidiana, insieme a tecniche di rilassamento come la meditazione o il mindful eating, può migliorare significativamente la qualità della vita dei pazienti oncologici. Una dieta sana e bilanciata non solo sostiene il corpo durante il trattamento oncologico, ma ha anche un impatto significativo sul benessere psicologico. Numerosi studi dimostrano che alimenti ricchi di nutrienti, come frutta, verdura, e grassi sani, contribuiscono a migliorare l'umore e a ridurre i livelli di stress. Alimenti ricchi di magnesio, come noci, semi e spinaci, e di omega-3, come pesce grasso e semi di lino, possono aiutare a modulare la risposta allo stress e migliorare la qualità del sonno. Una dieta ricca di antiossidanti contribuisce inoltre a ridurre lo stress ossidativo, che può influire negativamente sull'asse intestino-cervello, migliorando così sia il benessere mentale che quello fisico. Adottare abitudini alimentari sane, come evitare il consumo eccessivo di zuccheri raffinati e alimenti ultra-processati, aiuta a mantenere stabili i livelli di energia e a prevenire i cali d'umore.

MANGIARE COME RITUALE DI CURA

Trasformare i pasti in un momento di attenzione e autocompassione può migliorare notevolmente il benessere generale. La pratica del mindful eating, o alimentazione consapevole, invita le pazienti a dedicare piena attenzione al cibo e al momento del pasto. Questo approccio può aiutare a sviluppare un rapporto positivo con il cibo, ridurre lo stress associato all'alimentazione e favorire una maggiore gratitudine verso il corpo.

Creare un ambiente favorevole: mangiare in un luogo tranquillo, privo di distrazioni come televisione o smartphone, aiuta a concentrarsi sul pasto e a migliorare la digestione.

Assaporare ogni boccone: masticare lentamente e apprezzare i sapori e le consistenze del cibo promuove la sazietà e la connessione con il corpo.

Coinvolgere la famiglia: coinvolgere i familiari nella preparazione e condivisione dei pasti può rafforzare i legami e creare un

sistema di supporto emotivo essenziale durante il percorso oncologico. Il cibo, vissuto come cura di sè, può diventare un potente strumento di resilienza. Integrare queste pratiche nella quotidianità aiuta a migliorare l'umore, a ridurre l'ansia e a sviluppare una maggiore serenità nel vivere il percorso oncologico.

IL REGIME DEL SANO E IL REGIME DEL MALATO: UN INSEGNAMENTO DI IPPOCRATE

Già Ippocrate, considerato il padre della medicina, sottolinea l'importanza di adattare l'alimentazione e lo stile di vita alle condizioni individuali, distinguendo tra il "regime del sano" e il "regime del malato". Per il sano, il cibo rappresenta la prevenzione, un mezzo per mantenere l'equilibrio corporeo e prevenire malattie; per il malato, invece, l'alimentazione diventa una componente essenziale della cura, adattata per sostenere il corpo nel processo di guarigione. Questa distinzione è ancora oggi rilevante nella pratica clinica e nella gestione dei pazienti oncologici. Per chi è in salute, l'obiettivo è seguire una dieta varia e nutriente che rinforzi il sistema immunitario e prevenga l'insorgenza di patologie. Per chi affronta una malattia, come il cancro, il regime alimentare deve essere personalizzato, tenendo conto degli effetti collaterali delle terapie, delle carenze nutrizionali e delle specifiche necessità energetiche del corpo. L'approccio ippocratico richiama alla necessità di ascoltare il proprio corpo e di considerare l'alimentazione come un mezzo per ristabilire l'equilibrio, un principio che oggi trova riscontro nelle moderne teorie della nutrizione integrata e della lifestyle medicine. Mangiare non è solo un atto fisiologico, ma anche un momento di cura di sè, una connessione con il proprio stato di salute e una fonte di forza per affrontare le sfide della malattia.

illustrazione
in copertina
David Gil

design & layout
Livio Cassese

stampa
Grafiche Veneziane,
Venezia