

**CORSO DI FORMAZIONE
«L'INFERMIERE IN ONCOLOGIA:
NUOVI APPROCCI E NUOVI ORIZZONTI»**

**ALIMENTAZIONE E NUTRIZIONE NEL PAZIENTE
ONCOLOGICO: ATTUALITA' E PROSPETTIVE**

**Dr.ssa Maria Giuseppa Gargano
www.dottoressagargano.it**

**Salerno 8-9-10 maggio 2014
Azienda Ospedaliera Universitaria OO.RR.
" San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona"**



OSSERVATORIO INTERNAZIONALE dello STRESS OSSIDATIVO

SEZIONE NUTRIZIONE E MEDICINE COMPLEMENTARI

Responsabile

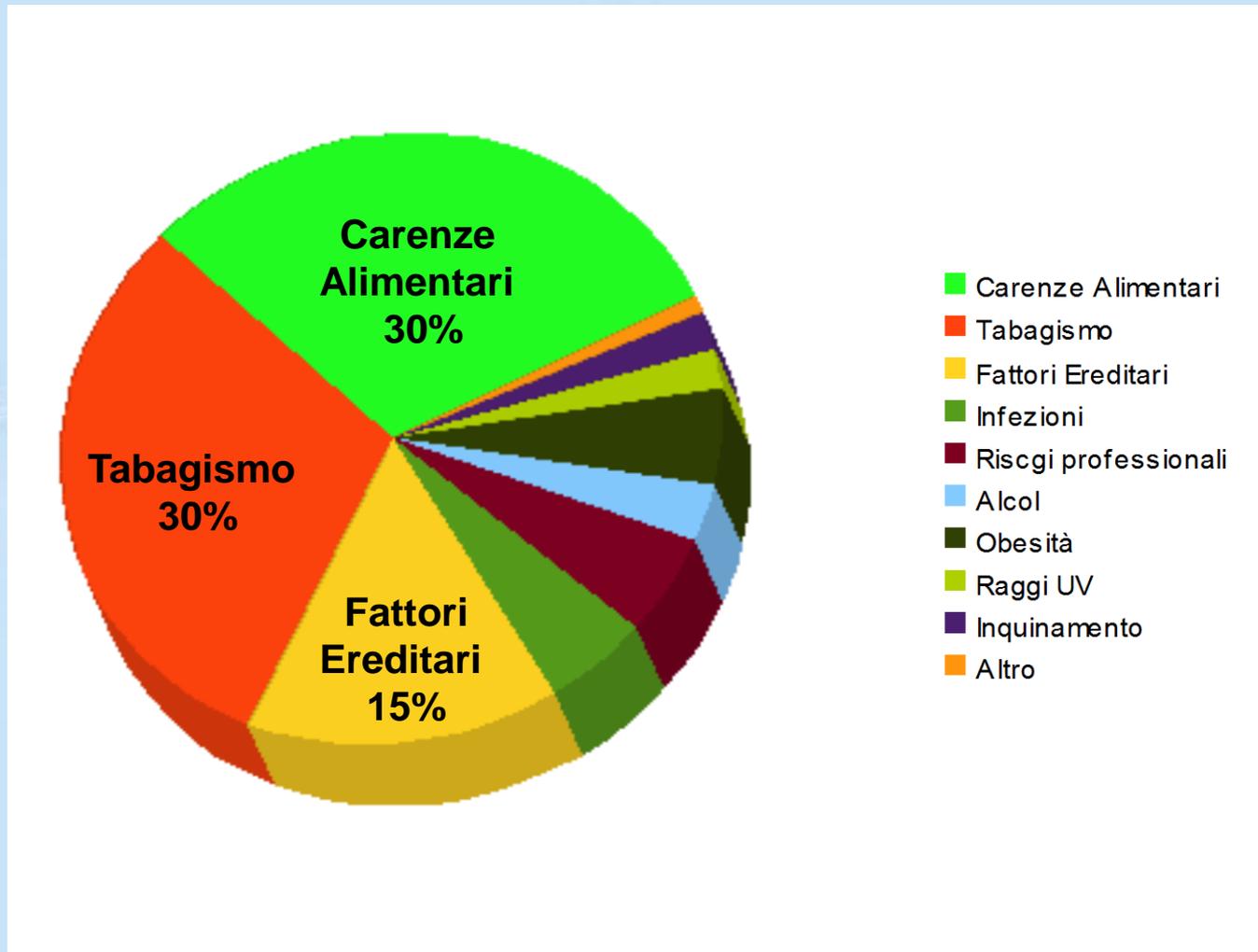
Dott. GARGANO MARIA GIUSEPPA

medico chirurgo

Principali attività dell'osservatorio internazionale dello stress ossidativo:



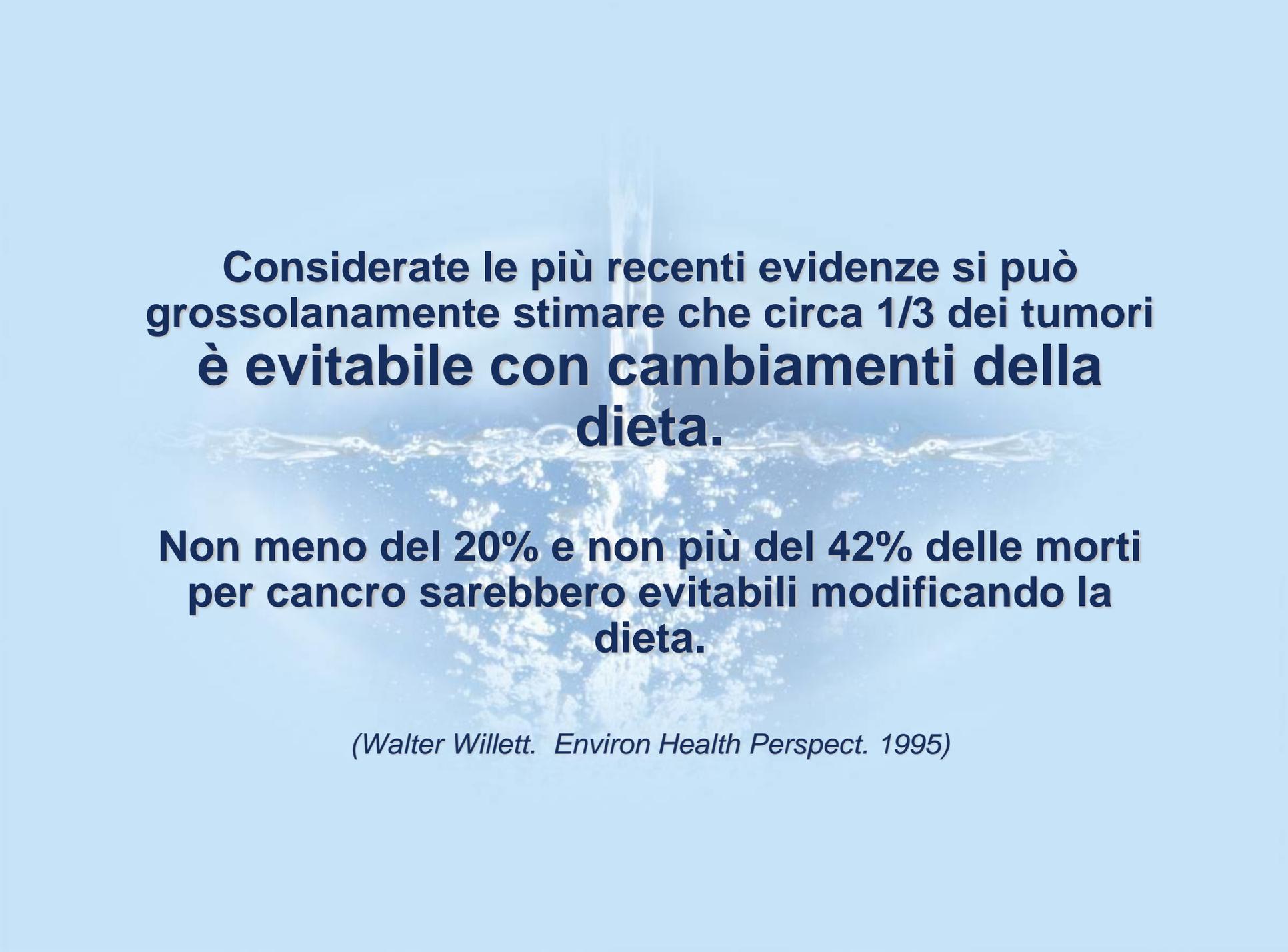
Fattori di rischio del cancro



A background image showing a vertical stream of water falling into a pool of water, creating a splash and bubbles. The water is clear and the background is a light blue gradient.

Dagli anni '70 l'oncologia mondiale studia il rapporto tra cibo e cancro.

E' indubbio che una "buona dieta" potrebbe evitare complessivamente il 30- 40% di tutti i tumori

A background image showing water splashing upwards, creating a central column of water and a wide, shimmering splash at the bottom. The water is clear and bright, set against a light blue background.

Considerate le più recenti evidenze si può grossolanamente stimare che circa 1/3 dei tumori è evitabile con cambiamenti della dieta.

Non meno del 20% e non più del 42% delle morti per cancro sarebbero evitabili modificando la dieta.

(Walter Willett. Environ Health Perspect. 1995)

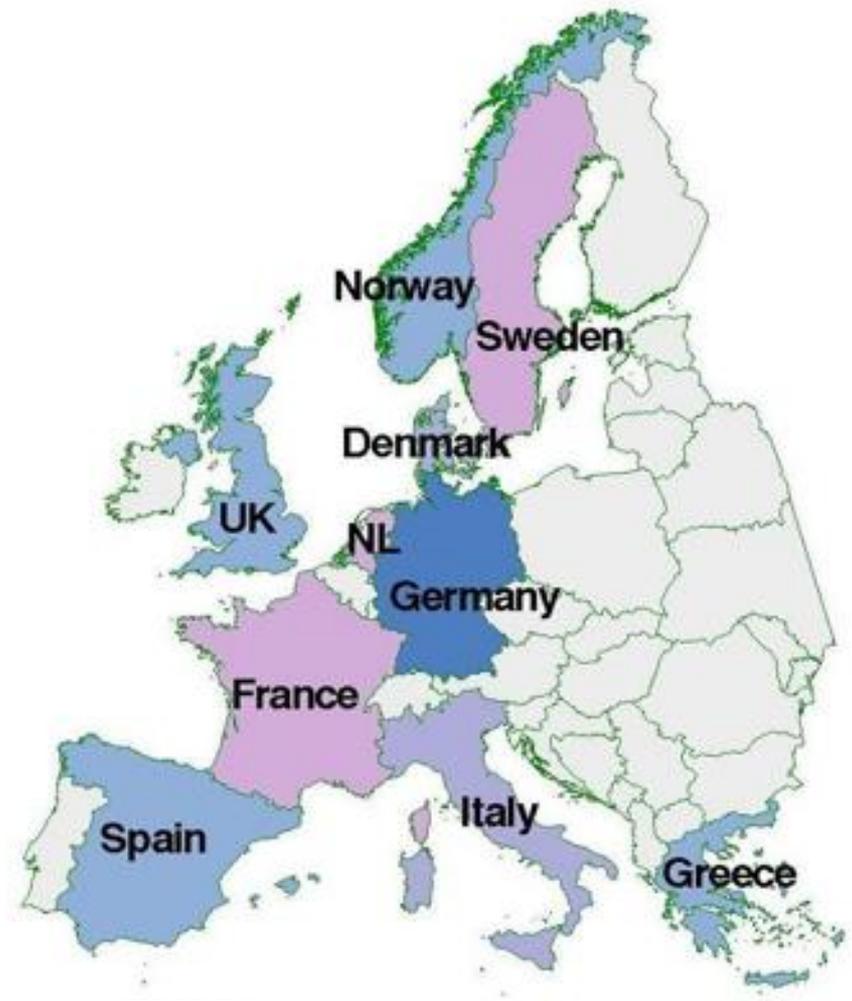
Un'alimentazione ricca di frutta e verdura eviterebbe:

- nel 20-33% dei casi un tumore del polmone**
- nel 66-75% un carcinoma gastrico**
- nel 33-50% un carcinoma mammario**
- nel 66-75% un tumore del colon e del retto**
- nel 33-50% un tumore della bocca e della gola**
- nel 33-66% un tumore al fegato**
- nel 50-75% un carcinoma all'esofago**

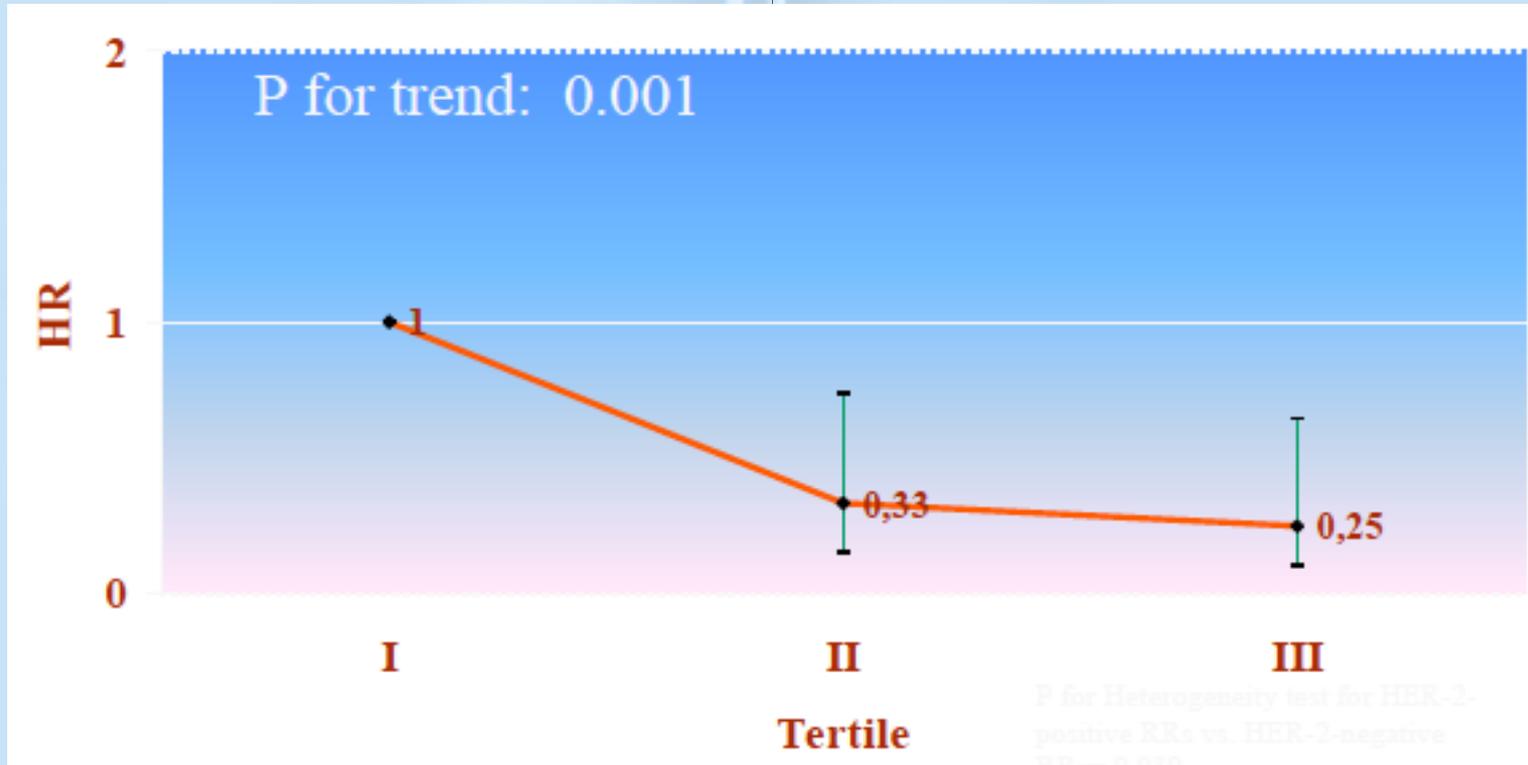
EPIC

Centri collaboranti e n° di volontari per paese

	participants	
	Questionnaire	Blood
France	74 524	21 053
Italy	47 749	47 725
Spain	41 440	39 579
UK	87 942	43 141
Netherlands	40 072	36 318
Grece	28 555	28 483
Germany	53 091	50 678
Swede	53 826	53 781
Denmark	57 054	56 131
Norway	37 215	11 000
All	521 468	387 889



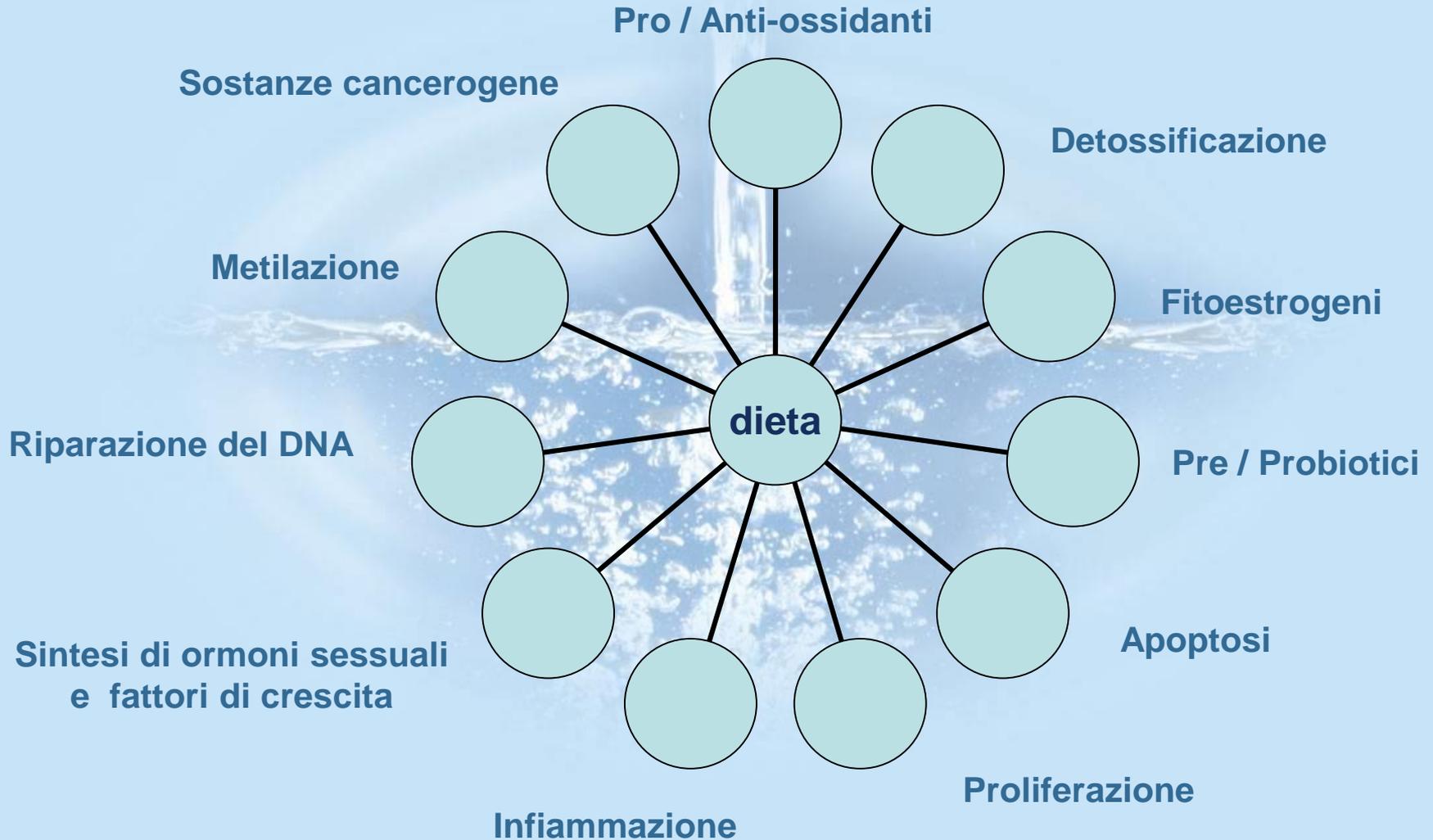
ORDET: uno stile alimentare ricco di verdure riduce in particolare i tumori HER-2 positivi



*. Adj. by calorie, education, age, menopausal status, age at menarche, parity, smoking, height

Sant et al. *Int J Cancer*. 2007;121(4):911-4

Meccanismi con cui l'alimentazione influenza l'incidenza e la prognosi dei tumori



Obiettivi della correzione alimentare nel paziente oncologico

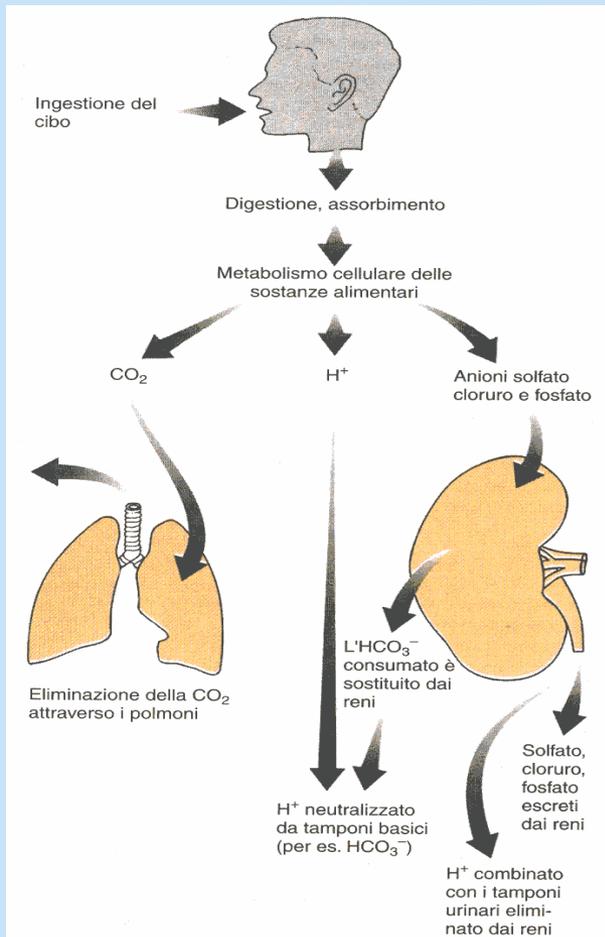
Tamponare l'acidità metabolica indotta dalla malattia e dai chemioterapici

Bilanciare il carico di ROS

Ridurre i picchi glicidici ed insulinici

Migliorare l'assorbimento dei macro e micronutrienti

Le variazioni di pH nei liquidi organici devono essere mantenute entro limiti molto ristretti (mammiferi tra 6.8 – 7.8)



Liquidi corporei	pH
Bile cistica	5,6 – 8,0
Citoplasma cellule muscolari scheletriche	6,9
Feci	5,9 – 8,5
Liquido cerebro-spinale	7,35
Saliva	5,8 – 7,1
Sangue arterioso	7,40
Sangue venoso	7,35
Succo gastrico	0,7 – 3,8
Succo intestinale	7,0 – 8,0
Succo pancreatico	7,5 – 8,8
Urina	4,5 – 8,0

Possibili cause di acidosi

- l'assunzione eccessiva di alimenti acidificanti per tutti (proteine animali, zucchero, tè, caffè, alcol);
- la carenza di oligoelementi e vitamine
- le sostanze chelanti provenienti dall'inquinamento;
- la scarsità di ossigenazione nei soggetti sedentari;
- un'insufficienza funzionale endocrina;
- il sovraffaticamento fisico;
- disturbi degli organi emuntori (per es. insufficienza renale);
- l'uso di farmaci di tipo chimico;
- alcuni stati psicologici (collera, preoccupazione, paura, ecc.).

Correzione dello stato di acidosi

- Incremento dell'assunzione di vegetali
 - Riduzione dell'assunzione di proteine animali
 - Acque bicarbonato calciche
 - Leggera attività fisica
 - Ginnastica respiratoria
 - Assunzione di preparati alcalinizzanti a basso contenuto di Sodio
- 
- A vertical stream of water falls from the top center of the frame, creating a large splash and a cloud of bubbles that fills the lower half of the image. The background is a light, hazy blue.

Obiettivi della correzione alimentare nel paziente oncologico

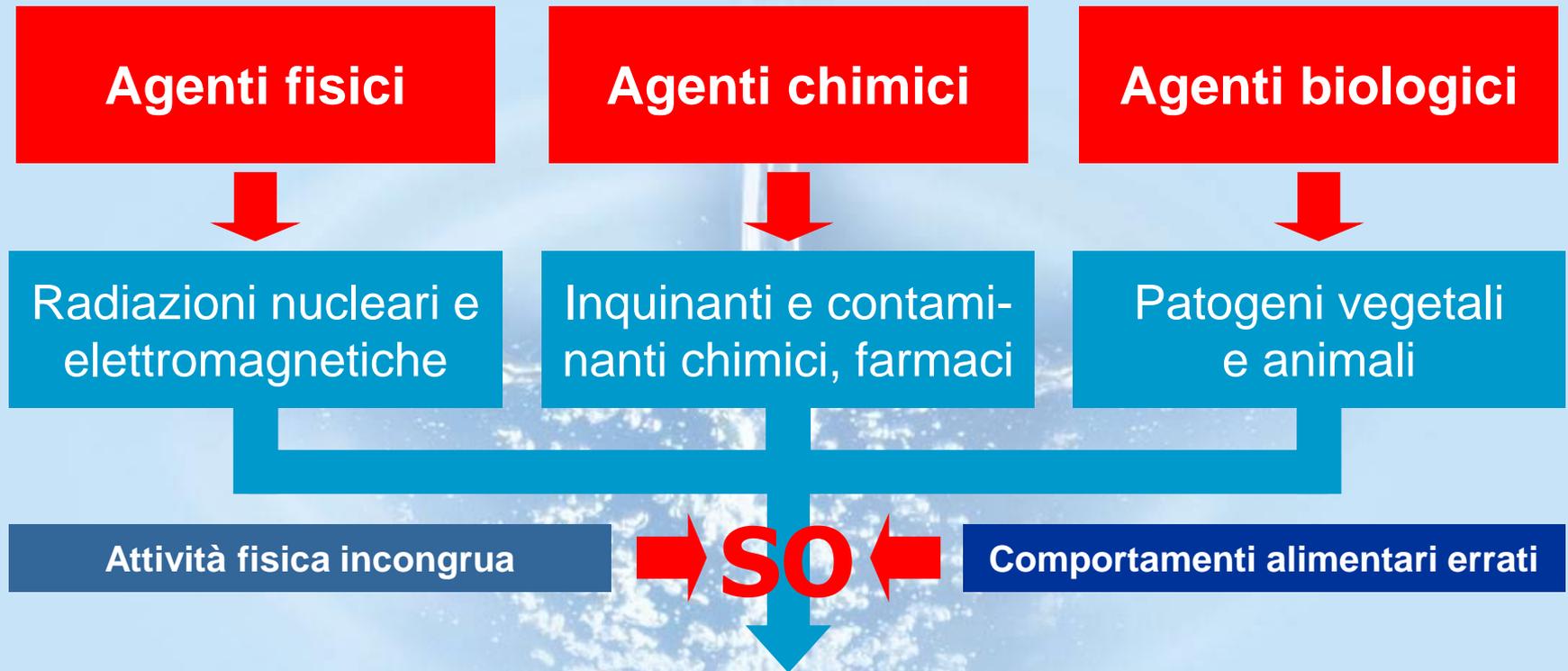
Tamponare l'acidità metabolica indotta dalla malattia e dai chemioterapici

Bilanciare il carico di ROS

Ridurre i picchi glicidici ed insulinici

Migliorare l'assorbimento dei macro e micronutrienti

Profilo dei principali fattori di rischio “esogeni” che oggi minacciano la nostra salute.

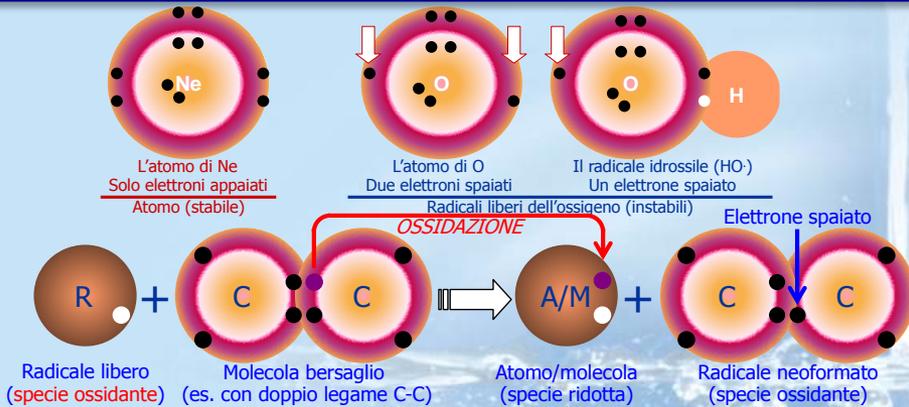


Alterazioni dello stato di salute. Possibili malattie, a decorso acuto e/o cronico. CANCRO?

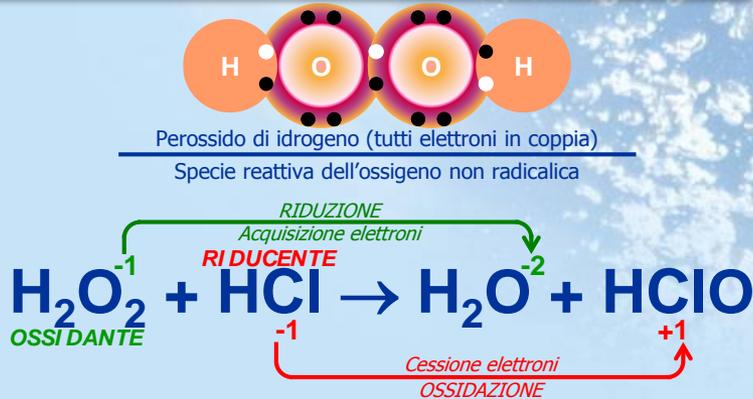
Numerosissimi agenti esogeni, di diversa origine, attraverso varie vie, possono essere causa di malattia

Il ruolo biologico degli ossidanti

L'azione ossidante dei radicali liberi



L'azione ossidante delle altre specie reattive



Insostituibili compagni di viaggio della vita cellulare

Pro-ossidanti

Sostanze che favoriscono l'ossidazione di alcune parti della cellula

Radicali liberi

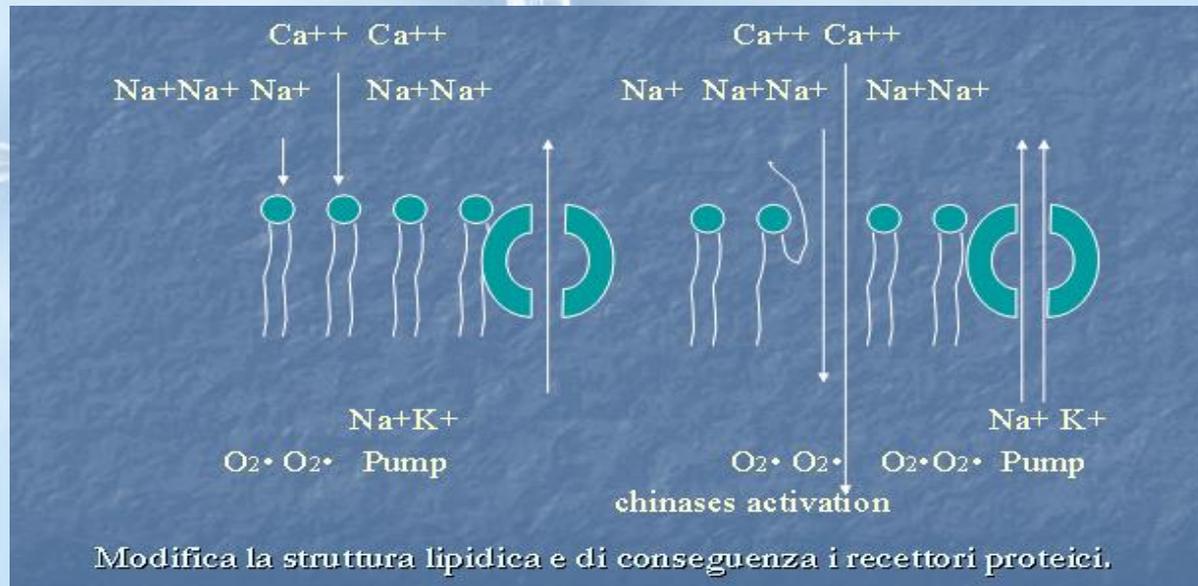
prodotti di scarto dell'attività metabolica cellulare, molecole altamente instabili e reattive. Cercando di ristabilire il loro equilibrio, reagiscono con qualsiasi struttura molecolare che incontrano alterandone la forma e la funzione.

I radicali liberi privano di un elettrone le altre molecole creando nuovi radicali instabili e dando inizio a reazioni a catena che finiscono per danneggiare irreversibilmente le strutture cellulari.

Pro-ossidanti

Il Ferro facilita la produzione del radicale $\text{OH}\cdot$ provocando la *lipoperossidazione* delle membrane cellulari e degli organuli cellulari (*reazione di Fenton*)

L'alterazione della permeabilità di membrana facilita l'ingresso di altre sostanze che possono danneggiare il DNA.



L'azione continua dei radicali liberi può causare un precoce invecchiamento delle cellule e l'insorgere di varie patologie come il cancro, le malattie cardiovascolari, artrite reumatoide, cataratta, morbo di Parkinson e Alzheimer

Pro-ossidanti

I principali radicali liberi e pro-radicali sono:

- anione superossido $O_2^{\cdot -}$
- ossigeno singoletto $O_2^+ \cdot$
- radicale idrossile $OH\cdot$
- radicale idrogeno $H\cdot$
- perossido di idrogeno H_2O_2
- ossido nitrico $NO\cdot$
- diossido di azoto NO_2

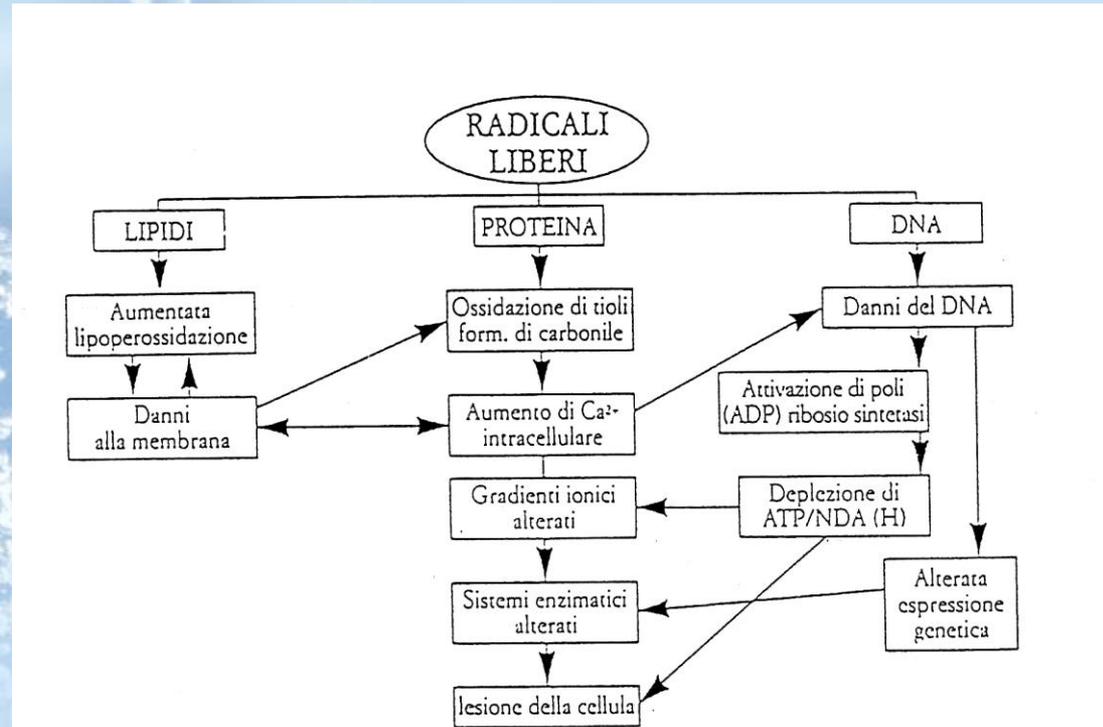
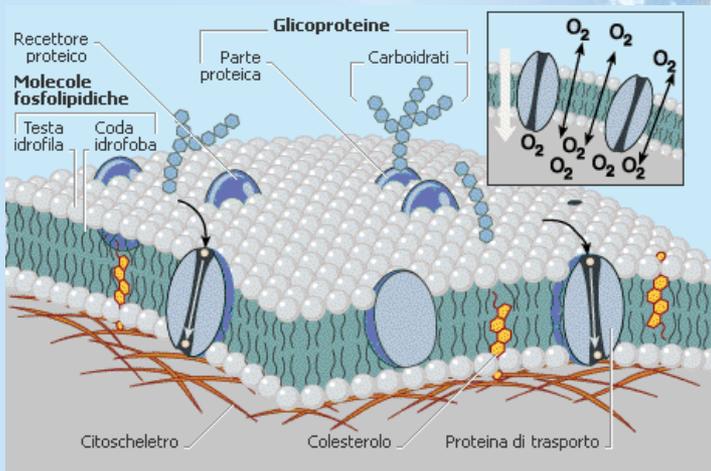


Figura 1 - Alcuni meccanismi mediante i quali i radicali liberi possono dar luogo a lesione della cellula. L'interazione tra radicali liberi e lipidi, proteine e DNA è virtualmente in grado di dar luogo a una vasta gamma di variazioni della struttura e della funzione cellulare.

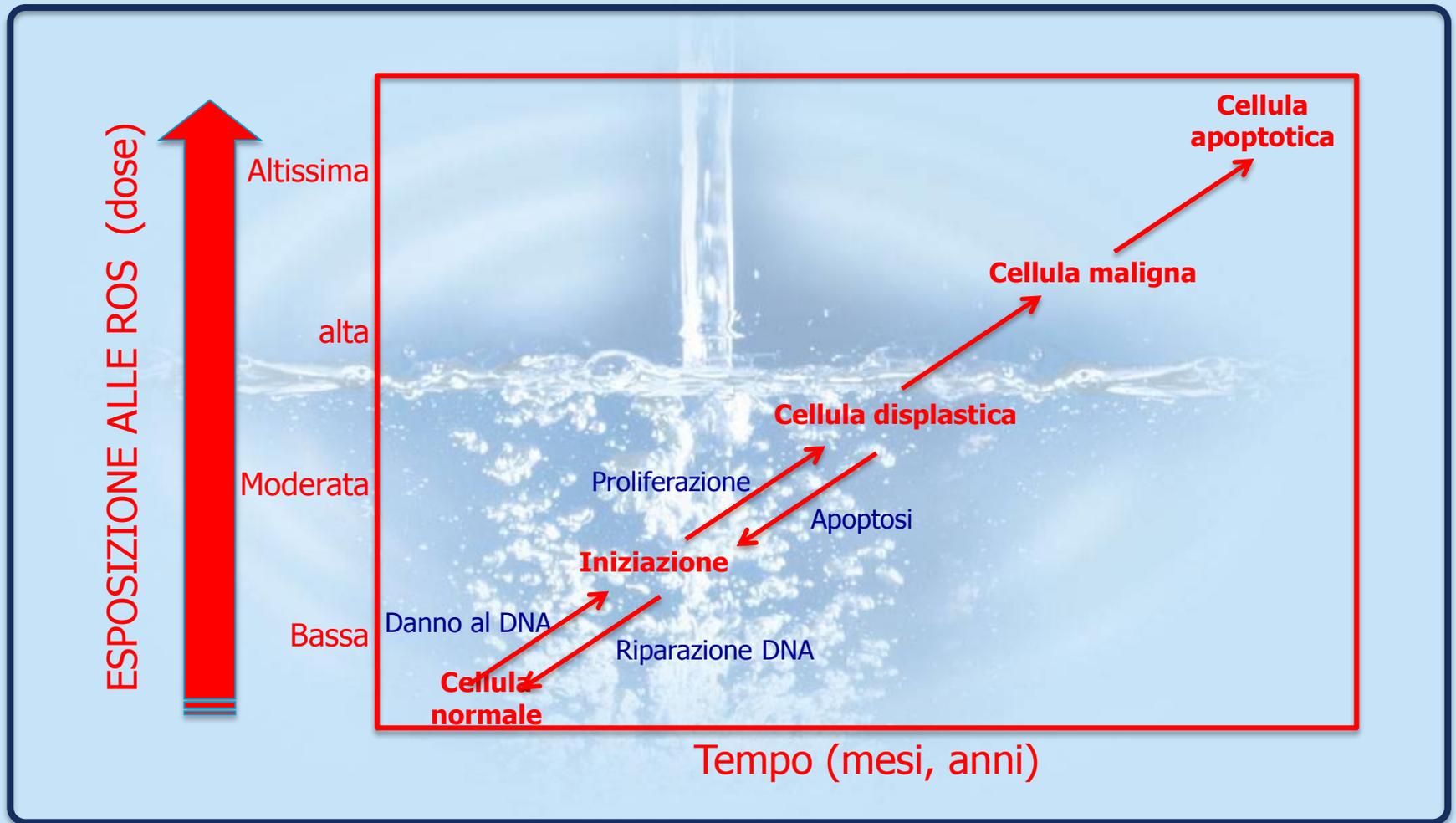
Pro-ossidanti

A background image showing a vertical stream of water falling into a pool of water, creating a splash and bubbles. The water is clear and the background is a light blue gradient.

Diversi fattori contribuiscono alla formazione dei radicali liberi:

- Alimentazione troppo ricca di carni rosse, formaggi e grassi animali saturi
- Alimenti non tollerati
- Alcune disfunzioni e stati patologici
- Ischemia dei tessuti
- Traumi e ferite

L'enorme potenziale dei radicali liberi: il paradigma del cancro



Effetti diversificati in funzione della dose

Idroperossidi del colesterolo sono veicolati all'interno di epatomi da carrier over-espressi

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 281, NO. 33, pp. 23643–23651, August 18, 2006
© 2006 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc. Printed in the U.S.A.

Intracellular Dissemination of Peroxidative Stress

*INTERNALIZATION, TRANSPORT, AND LETHAL TARGETING OF A CHOLESTEROL HYDROPEROXIDE SPECIES BY STEROL CARRIER PROTEIN-2-OVEREXPRESSIONING HEPATOMA CELLS**

Received for publication, January 25, 2006, and in revised form, May 30, 2006. Published, JBC Papers in Press, June 12, 2006, DOI 10.1074/jbc.M600744200

Tamas Kriska[‡], Vladislav V. Levchenko[‡], Witold Korytowski^{‡§}, Barbara P. Atshaves[¶], Friedhelm Schroeder[¶], and Albert W. Girotti^{†1}

From the [‡]Department of Biochemistry, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin 53226, [§]Institute of Molecular Biology, Jagiellonian University, 31-120 Krakow, Poland, and [¶]Department of Physiology and Pharmacology, Texas A&M University, College Station, Texas 77843

Un altro esempio di danno perossidativo selettivo

Antiossidanti

Legano i radicali liberi impedendone l'azione sulle strutture cellulari

Carotenoidi: carotene e licopene (frutta e verdura arancione)

Selenio (noci brasiliane, tonno, farina integrale)

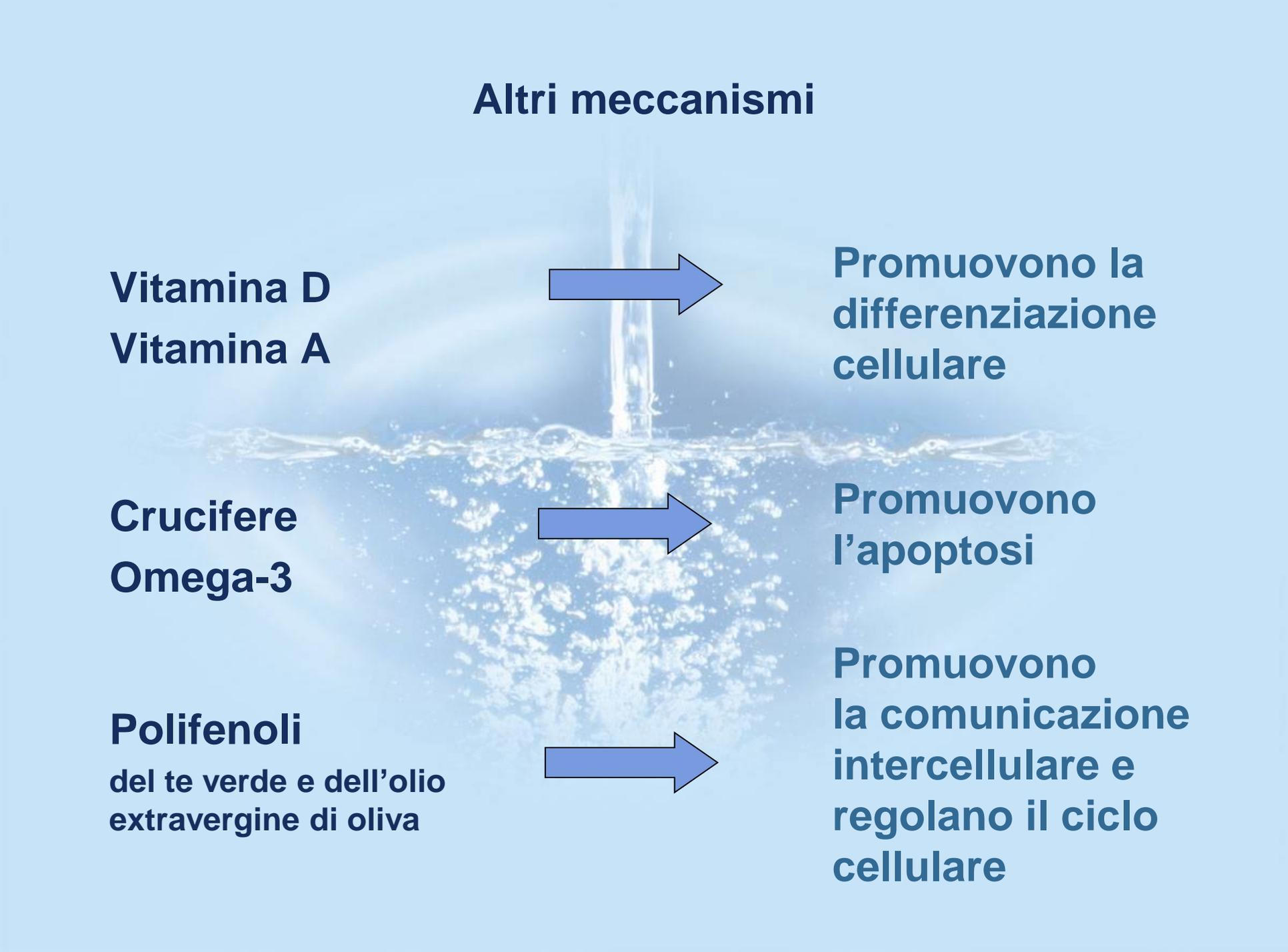
Zinco (cereali e legumi)

Vitamina E (oli di semi, semi interi, noci)

Vitamina C (frutta e verdura)

Polifenoli (olio di oliva)

Altri meccanismi

The background of the slide is a light blue water splash, with a central vertical column of water falling and splashing at the bottom. Three blue arrows point from the left side towards the right side, each corresponding to a row of text.

Vitamina D
Vitamina A

**Promuovono la
differenziazione
cellulare**

Crucifere
Omega-3

**Promuovono
l'apoptosi**

Polifenoli
del tè verde e dell'olio
extravergine di oliva

**Promuovono
la comunicazione
intercellulare e
regolano il ciclo
cellulare**

Altri meccanismi

Folati

verdure a foglia verde,
cavoli, rape, carote,
arance, legumi, grano,
orzo



Riparatori del DNA

Vitamina B12



Agenti metilanti

Attivano i geni
oncosoppressori e
silenziano i geni ad
azione oncogena

Altri meccanismi

Acido ellagico

frutti di bosco e vari
composti delle
zingiberacee-zenzero e
cardamomo



Inibitore
dell'espressione di
**COX-2, sovraespressa
in molti tipi di tumori**

Crucifere



Attivano gli enzimi di
fase II che favoriscono
l'ossidazione e la
detossificazione di
sostanze estranee
all'organismo
(xenobioti)

Stress ossidativo, antiossidanti alimentari e cancro



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com



ScienceDirect

Journal of Nutritional Biochemistry 18 (2007) 567–579

**Journal of
Nutritional
Biochemistry**

REVIEWS: CURRENT TOPICS

A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species

Harold E. Seifried^{a,*}, Darrell E. Anderson^b, Evan I. Fisher^a, John A. Milner^a

^aDivision of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Rockville, MD 20862, USA
^bThe Scientific Consulting Group, Inc. Gaithersburg, MD 20878, USA

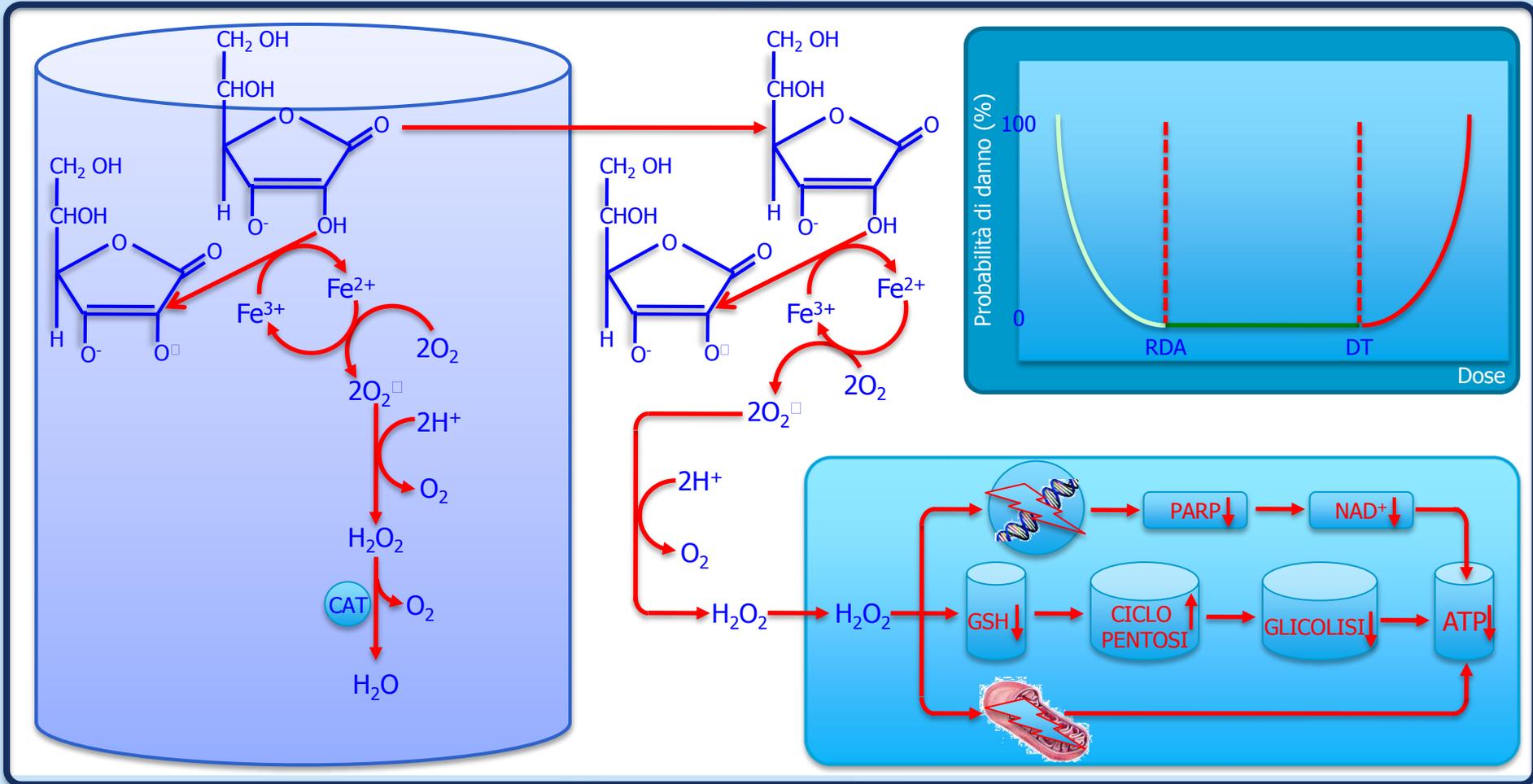
During normal cellular activities, various processes inside of cells produce reactive oxygen species (ROS). Some of the most common ROS are hydrogen peroxide (H₂O₂), superoxide ion (O₂⁻), and hydroxide radical (OH⁻). These compounds, when present in a high enough concentration, can damage cellular proteins and lipids or form DNA adducts that may promote carcinogenic activity. The purpose of antioxidants in a physiological setting is to prevent ROS concentrations from reaching a high-enough level within a cell that damage may occur. Cellular antioxidants may be enzymatic (catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase) or nonenzymatic (glutathione, thiols, some vitamins and metals, or phytochemicals such as isoflavones, polyphenols, and flavanoids).

Reactive oxygen species are a potential double-edged sword in disease prevention and promotion. Whereas generation of ROS once was viewed as detrimental to the overall health of the organism, advances in research have shown that ROS play crucial roles in normal physiological processes including response to growth factors, the immune response, and apoptotic elimination of damaged cells. Notwithstanding these beneficial functions, aberrant production or regulation of ROS activity has been demonstrated to contribute to the development of some prevalent diseases and conditions, including cancer and cardiovascular disease (CVD). The topic of antioxidant usage and ROS is currently receiving much attention because of studies linking the use of some antioxidants with increased mortality in primarily higher-risk populations and the lack of strong efficacy data for protection against cancer and heart disease, at least in populations with adequate baseline dietary consumption.

In normal physiological processes, antioxidants effect signal transduction and regulation of proliferation and the immune response. Reactive oxygen species have been linked to cancer and CVD, and antioxidants have been considered promising therapy for prevention and treatment of these diseases, especially given the tantalizing links observed between diets high in fruits and vegetables (and presumably antioxidants) and decreased risks for cancer.

Una promettente base per nuovi target molecolari

A scopi preventivi, tuttavia ...



...di più non significa meglio!

Un bilancio ossidativo ottimale è richiesto per il normale controllo della crescita cellulare



Condizioni eccessivamente "ossidanti" o "antiossidanti" possono essere causa di risposte anomale

Elevati dosi di ascorbato sono pro-ossidanti

Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid *in vivo*

Qi Chen*, Michael Graham Espey†, Andrew Y. Sun*, Je-Hyuk Lee*, Murali C. Krishna†, Emily Shacter‡, Peter L. Choyke§, Chaya Pooput¶, Kenneth L. Kirk†, Garry R. Buettner¶, and Mark Levine*.*†

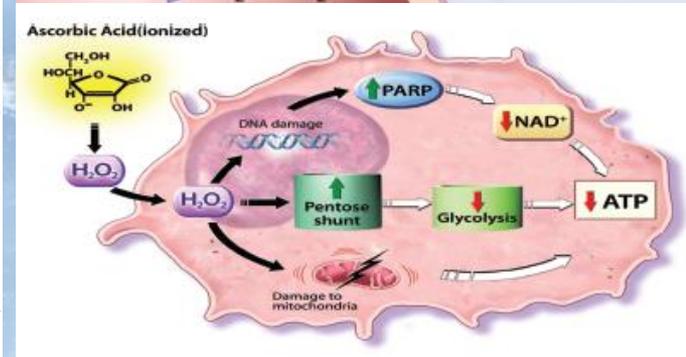
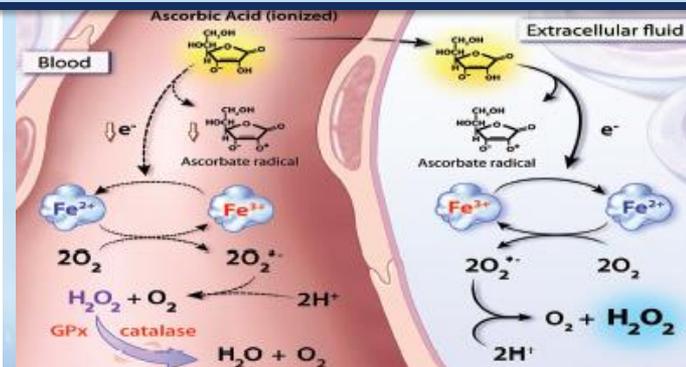
*Molecular and Clinical Nutrition Section and †Laboratory of Bioorganic Chemistry, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892; ‡Radiation Biology Branch and the §Molecular Imaging Program, National Cancer Institute, Bethesda, MD 20892; ¶Laboratory of Biochemistry, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, MD 20892; and ¶Free Radical and Radiation Biology Program, University of Iowa, Iowa City, IA 52242

Communicated by E. R. Stadtman, National Institutes of Health, Bethesda, MD, March 27, 2007 (received for review January 31, 2007)

Ascorbate (ascorbic acid, vitamin C), in pharmacologic concentrations easily achieved in humans by i.v. administration, selectively kills some cancer cells but not normal cells. We proposed that pharmacologic ascorbate is a prodrug for preferential steady-state formation of ascorbate radical ($Asc^{\bullet-}$) and H_2O_2 in the extracellular space compared with blood. Here we test this hypothesis *in vivo*. Rats were administered parenteral (i.v. or i.p.) or oral ascorbate in typical human pharmacologic doses (≈ 0.25 – 0.5 mg per gram of body weight). After i.v. injection, ascorbate baseline concentrations of 50 – 100 μM in blood and extracellular fluid increased to peaks of >8 mM. After i.p. injection, peaks approached 3 mM in both fluids. By gavage, the same doses produced ascorbate concentrations of <150 μM in both fluids. In blood, $Asc^{\bullet-}$ concentrations measured by EPR were undetectable with oral administration and always <50 nM with parenteral administration, even when corresponding ascorbate concentrations were >8 mM. After parenteral dosing, $Asc^{\bullet-}$ concentrations in extracellular fluid were 4- to 12-fold higher than those in blood, were as high as 250 nM, and were a function of ascorbate concentrations. By using the synthesized probe peroxyxanthone, H_2O_2 in extracellular fluid was detected only after parenteral administration of ascorbate and when $Asc^{\bullet-}$ concentrations in extracellular fluid exceeded 100 nM. The data show that pharmacologic ascorbate is a prodrug for preferential steady-state formation of $Asc^{\bullet-}$ and H_2O_2 in the extracellular space but not blood. These data provide a foundation for pursuing pharmacologic ascorbate as a prooxidant therapeutic agent in cancer and infections.

used both oral and i.v. administration, but the Mayo Clinic studies used oral dosing only. Thus, these outcome studies are also not comparable (1, 8, 13). New *in vitro* studies using ascorbate at pharmacologic concentrations only achievable by i.v. administration show that ascorbate is selectively toxic for some cancer but not normal cells (14). Clinical case reports also suggest that i.v. ascorbate might have a role in treating some cancers and that further investigation is warranted (9, 10).

Although many hypotheses could be tested to explain ascorbate action on cells, it is an essential prerequisite to investigate whether reaction products obtained from ascorbate *in vitro* are found *in vivo*. *In vitro*, pharmacologic ascorbate concentrations mediated selective cancer cell toxicity via formation of $Asc^{\bullet-}$ and H_2O_2 in cell culture media, with minimal $Asc^{\bullet-}$ and no H_2O_2 detectable in blood (14). H_2O_2 concentrations ≥ 25 μM *in vitro* were toxic to cancer cells (14). Based on these data, we propose *in vivo* (Fig. 1) that pharmacologic ascorbate concentrations selectively generate $Asc^{\bullet-}$ in extracellular fluid but not in blood. The electron lost from ascorbate would reduce a protein-centered metal, selectively driving H_2O_2 formation in extracellular fluid. In contrast, in blood pharmacologic ascorbate concentrations would produce low $Asc^{\bullet-}$ concentrations compared with extracellular fluid, whereas any H_2O_2 formed in blood would be immediately destroyed (14–18). Based on the proposed reactions, if the predicted products are formed *in vivo*, then many next steps are justified, including determining molecular mechanisms of ascorbate action, isolation of proteins that mediate H_2O_2 formation, full characterization of



Le basi biochimiche per nuove strategie antitumorali?

Gli integratori

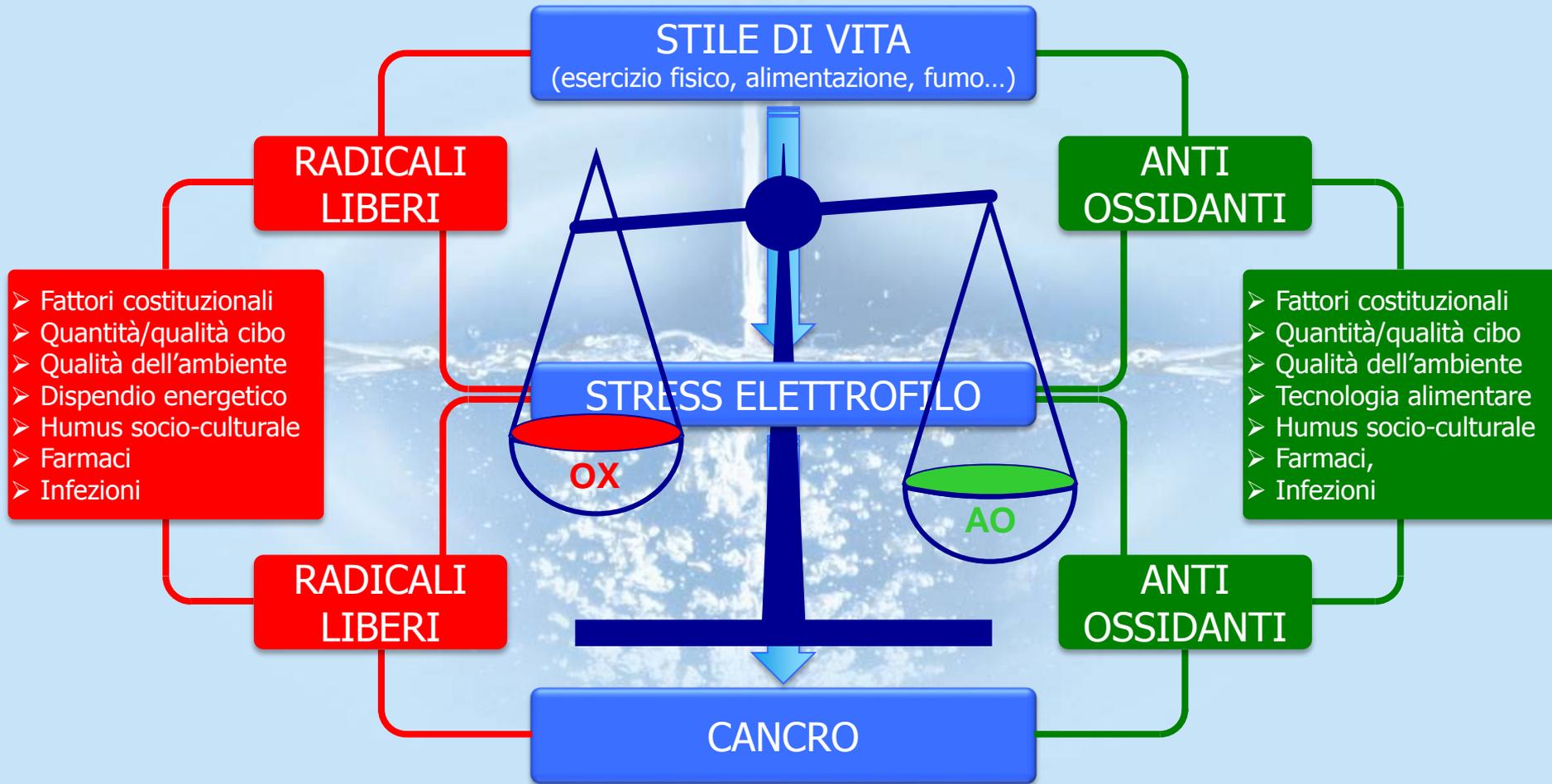
La supplementazione con beta-carotene ha causato un aumento significativo dell'incidenza del cancro del polmone nei fumatori;

Alte dosi di vitamina E hanno fatto aumentare la mortalità generale;

La supplementazione con crusca di cereali o con fibre solubili non ha ridotto e in certi casi sembra aver fatto aumentare l'incidenza di polipi intestinali

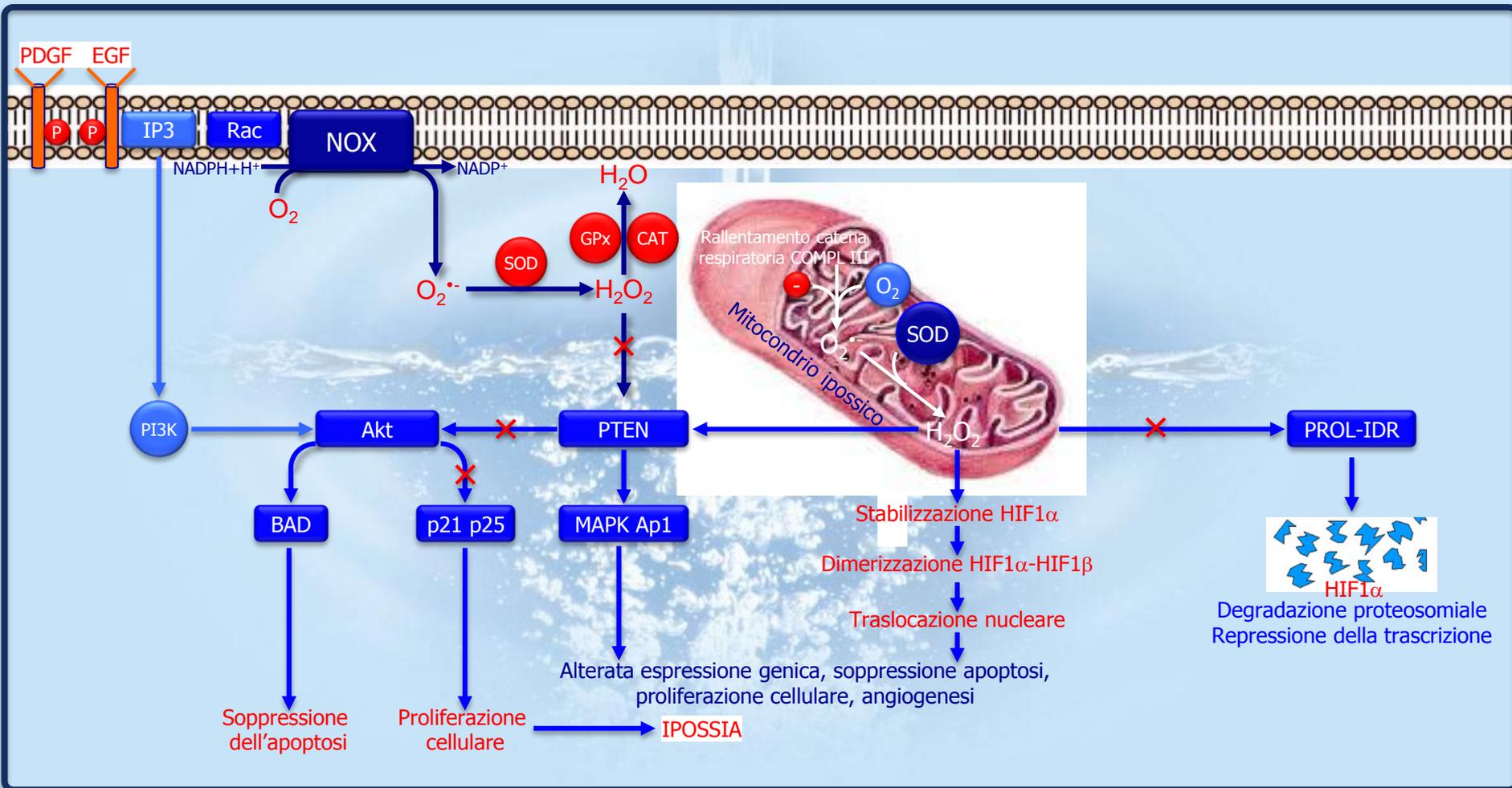
Le ipotesi principali sono che certe sostanze antiossidanti diventino proossidanti ad alte dosi, oppure che dosi troppo alte di antiossidanti possano impedire meccanismi apoptotici che sfruttano vie ossidative.

Dallo stile di vita al cancro



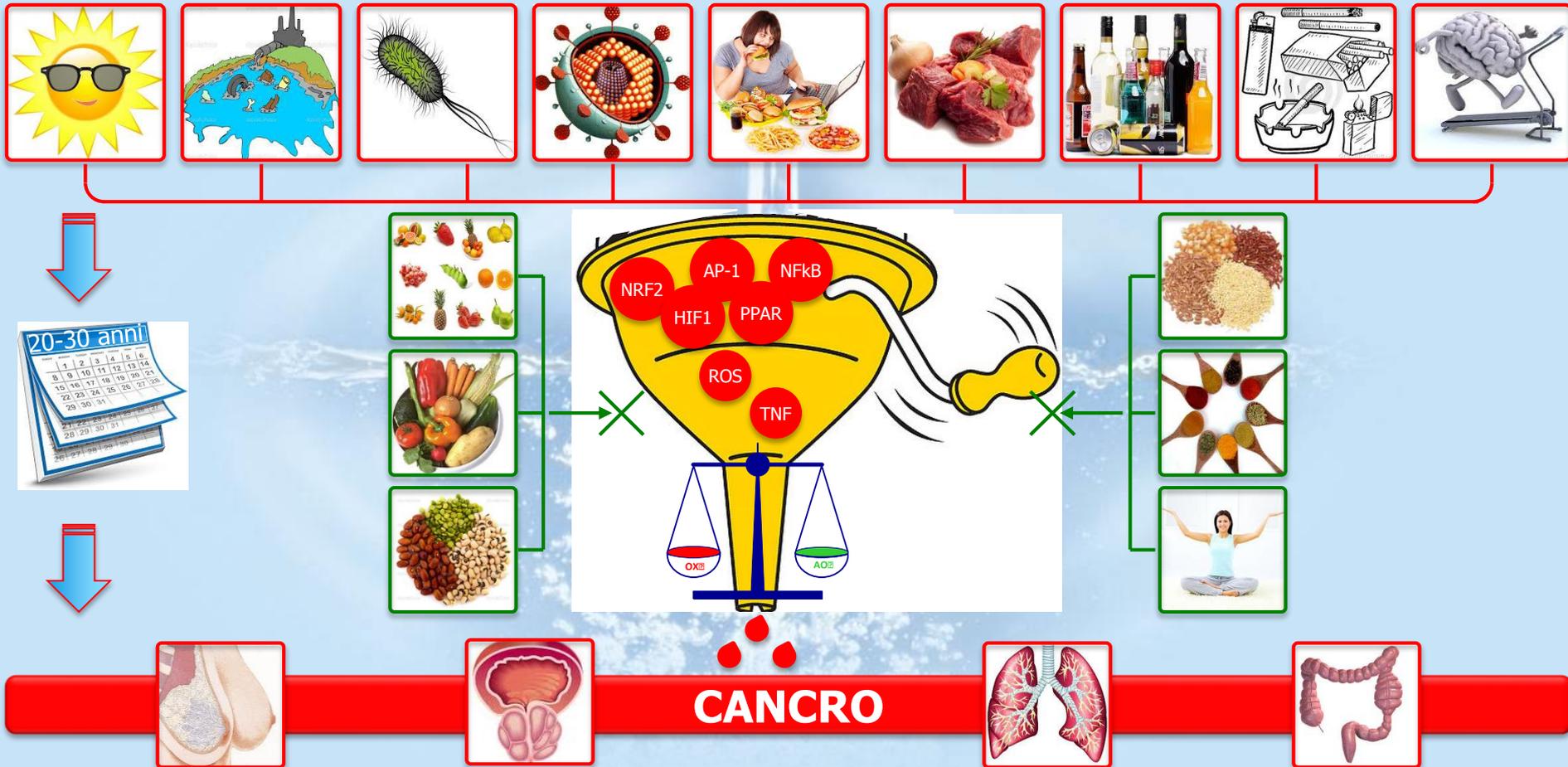
Lo stress elettrofilo possibile trait-d'union?

In condizioni ipossiche i mitocondri impediscono la degradazione dell'HIF1a ed attivano la MAP chinasi



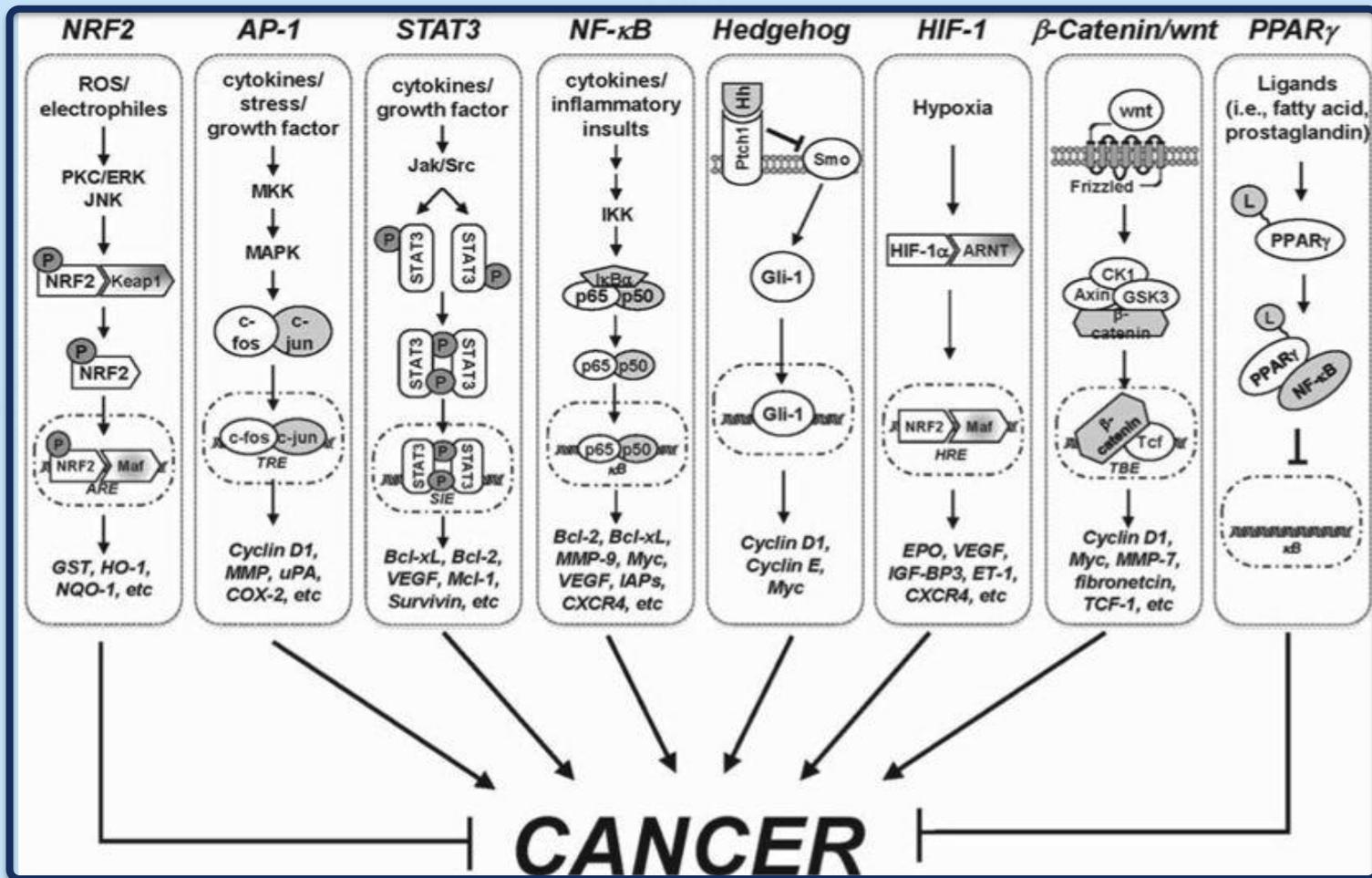
**Via libera alla proliferazione
cellulare ed alla neoangiogenesi**

Stile di vita e cancerogenesi



L'attivazione di processi metabolici e disreattivi su base ossidativa segna una tappa cruciale nella cancerogenesi

Ruolo dei fattori di trascrizione nella cancerogenesi



Tutte le piste coinvolte implicano modificazioni redox

La valutazione del bilancio ossidativo nella pratica clinica oncologica

- Ivkovic S, Zabcic D. *Antioxidative therapy: nanotechnology product TMA-ZEOLITE reduces oxidative stress in cancer and diabetic patients*. **2002**. Free Radical Biology and Medicine. 33 (Supplement 2).
- Ivkovic S, Zabcic D. *The effect of tribomechanically activated zeolite (TMAZ) on total antioxidant status of healthy individuals and patients with malignant disease*. **2002**. Free Radical Biology and Medicine. 33 (Supplement 1).
- Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Mura L, Massa E, Gramignano G, Lusso MR, Murgia V, Camboni P, Ferrelli L. *Reactive oxygen species, antioxidant mechanisms and serum cytokine levels in cancer patients: impact of an antioxidant treatment*. J Cell Mol Med. **2002**. 6 (4): 570–582.
- Corsi MM, Pagani D, Iorio EL, Dogliotti G, Verna R, Sambataro G, Pignataro L. *Blood reactive oxygen metabolites (ROMs) and total antioxidant status (TAS) in patients with laryngeal squamous cell carcinoma after surgical treatment*. Clin Chem Lab Med. **2006**. 44 (8): 1047–1048.
- Giarretta R, Ronzani G, Meneghini G. *Oxidative stress, breast cancer, tamoxifen* [original title "Stress ossidativo, cancro alla mammella, tamoxifene"]. ADI Magazine. **2006**. 4 (10): 419–420.
- Cella F, Chiavenna G, Nichelatti M, Ragni G, Ronzani G, Rovera GM, Sukkar SG, Ferrari C, Giannoni A. *A multicentric prospective open trial on the quality of life and oxidative stress in patients affected by advanced head and neck cancer treated with a new benzoquinone-rich product derived from fermented wheat germ (Avemar)*. Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism. **2008**. 1: 37–42.
- Inokuma T, Haraguchi M, Fujita F, Tajima Y, Kanematsu T. *Oxidative stress and tumor progression in colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. **2009**. 56 (90): 343–347.
- Sakhi AK, Russnes KM, Thoresen M, Bastani NE, Karlsen A, Smeland S, Blomhoff R. *Pre-radiotherapy plasma carotenoids and markers of oxidative stress are associated with survival in head and neck squamous cell carcinoma patients: a prospective study*. BMC Cancer. **2009**. 9: 458: 1–11. doi: 10.1186/1471-2407-9-458.
- Shinoda N, Myake Y, Matushima Y, Suzuki I, Iwasa H, Iwasa M, Kosaca K, Hasegawa M, Naito Y. *Antitumor activity in the mixture of water soluble propolis (WSP) and Enterococcus faecalis (EF-2001)*. Medicine and Biology. **2009**. 189–194.
- Nishikawa T, Okamoto Y, Kodama Y, Tanabe T, Shinkoda Y, Kawano Y. *Serum derivative of reactive oxygen metabolites (d-ROMs) in pediatric hemato-oncological patients with neutropenic fever*. Pediatr Blood Cancer. **2010**. 55 (1): 91–94.
- Tomasetti M, Strabella E, Staffolani A, Santarelli L, Neuzil J, Guerrieri R. *α-Tocopheryl succinate promotes selective cell death induced by vitamin K₃ in combination with ascorbate*. British Journal of Cancer. **2010**. 102: 1224–1234.
- Kang K-M, Kang Y-N, Choi I-B, Gu Y, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A. *Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors*. Medical Gas Research. **2011**. 1 (11): 1–8.
- Leufkens AM. *Biomarkers of oxidative stress and risk developing colorectal cancer: a color-nested case-control study in the EPIC Study*. In "Risk factors and diagnostic strategies in colorectal cancer". Doctorate Thesis. Utrecht University (Nederland). **2011**. 55–72.
- Trivisonne R. *Supportive treatments and whey proteins in cancer patients*. Progress in Nutrition. **2011**. 13 (1S): 47–54.
- Aiko S, Kumano I, Yamanaka N, Tsujimoto H, Takahata R, Maehara T. *Effects of an immuno-enhanced diet containing antioxidants in esophageal cancer surgery following neoadjuvant therapy*. Dis Esophagus. **2012**. Dis Esophagus. 25 (2): 137–145.

Alcune evidenze scientifiche selezionate

Effetti positive nei cibi antiossidanti in chemioterapia

Multiple Dietary Antioxidants Enhance the Efficacy of Standard and Experimental Cancer Therapies and Decrease Their Toxicity

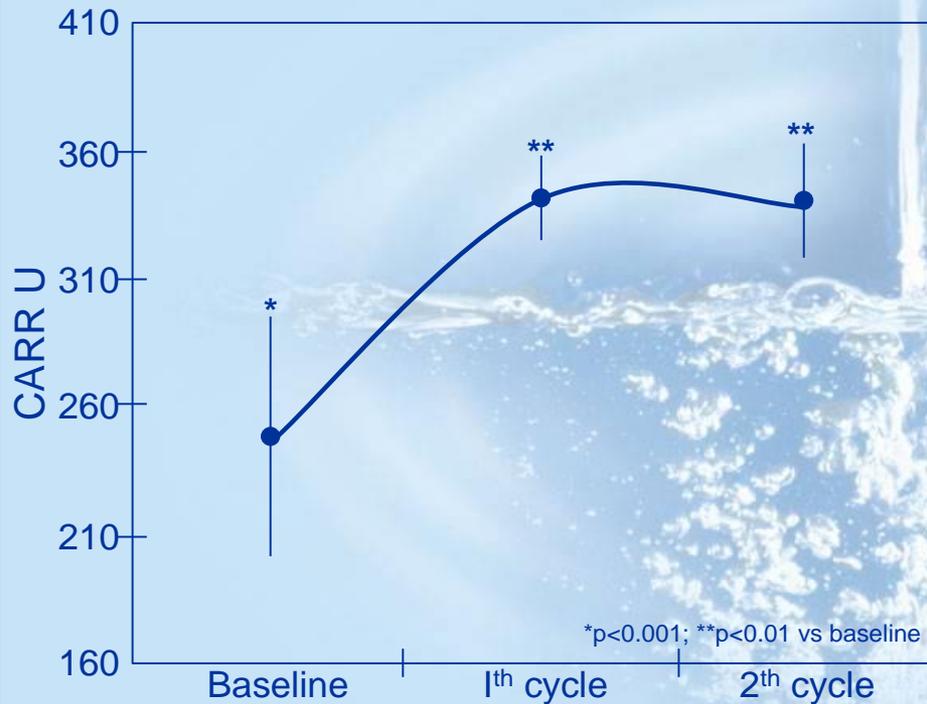
Kedar N. Prasad, PhD

INTEGRATIVE CANCER THERAPIES 3(4); 2004 pp. 310-322

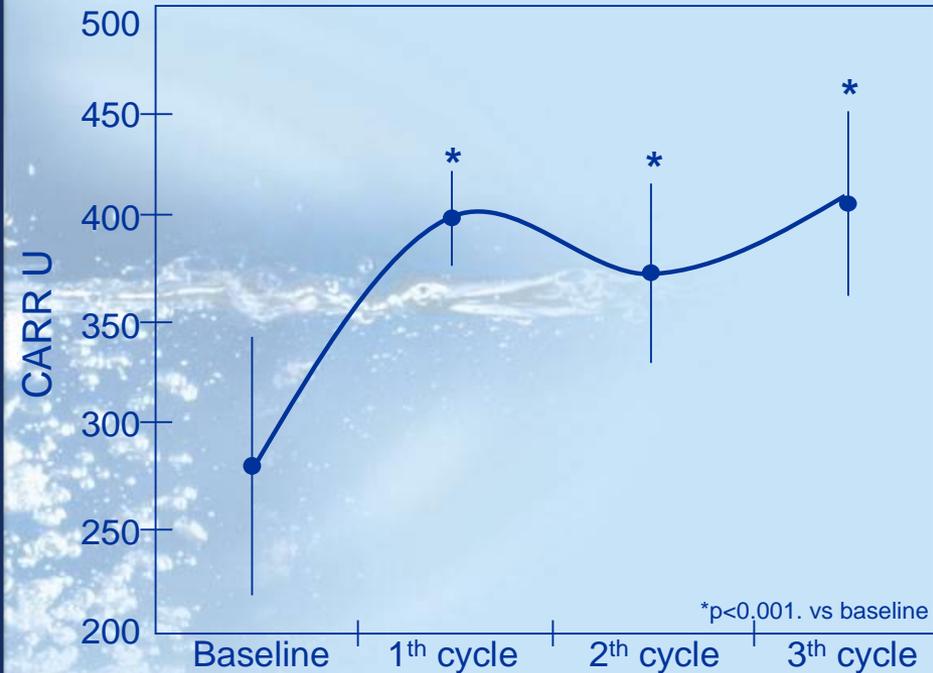
- **Proteggono il DNA delle cellule sane dal danno della chemio-radioterapia (riduzione degli effetti avversi)**
- **Favoriscono l'apoptosi, la differenziazione e inibiscono la crescita neoplastica (potenziamento dell'effetto antineoplastico della chemio-radioterapia)**
- **Il meccanismo d'azione è correlato alle modificazioni dell'espressione genica**

La radio e la chemioterapia si associano a livelli significativamente elevati di d-ROMs test

Radioterapia



Chemioterapia



La Torre F, Orlando A, Silipigni A, Giacobello T, Pergolizzi S, Aragona M. Minerva Medica. 1996. 86: 1-4.

44 Ricercatori - Più di 2.000 soggetti monitorati per 5 anni - 11 differenti Paesi Europei coinvolti

Elevati valori di d-ROMs test sono predittivi di cancri focali del colon-retto ad un follow-up di 3 anni

Table 4. Multivariate-adjusted Continuous Incidence Rate Ratios^a for Colorectal, Colon, and Rectal Cancer According to a 1-SD Increase^b in Reactive Oxygen Metabolites, by Tertile of Follow-up Time, European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition, 1992–2003

Tertile of Follow-up Time ^c	No. of Cases ^d	No. of Controls ^d	Serum ROM Level				Colorectum (1,053 Cases, 1,053 Controls)		Colon (665 Cases, 665 Controls)		Rectum (388 Cases, 388 Controls)	
			Cases		Controls		IRR	95% CI	IRR	95% CI	IRR	95% CI
			Mean	Range	Mean	Range						
1	348	348	412	133–639	374	90–633	2.28	1.78, 2.94	2.35	1.69, 3.27	3.07	1.50, 6.03
2	368	368	390	191–581	384	91–735	1.14	0.95, 1.38	1.14	0.89, 1.47	0.93	0.58, 1.50
3	337	337	386	134–643	380	177–639	1.11	0.89, 1.38	1.08	0.82, 1.43	1.60	0.93, 2.74
<i>P</i> for heterogeneity ^e							<0.01		<0.01		0.02	

Abbreviations: CI, confidence interval; IRR, incidence rate ratio; ROM, reactive oxygen metabolites.

^a Conditioned on matching factors and adjusted for smoking status/dose/duration, physical activity, educational level, month of blood collection, weight, height, waist circumference, intake of red meat, processed meats, alcohol, fruit, vegetables and fish.

^b A 1-unit increase in SD was the same for all cancer sites: 74.4 U/mL.

^c Cutoff points for follow-up time were the same for all cancer sites: <2.63 years and <4.81 years.

^d In the total data set.

^e *P* for heterogeneity across tertiles, calculated using the heterogeneity statistic derived from the inverse variance method.

Leufkens AM, van Duijnhoven FJ, et Al.
Am J Epidemiol. 2012. 175 (7): 653–663.

Alicamenti

termine coniato in Giappone negli anni 80

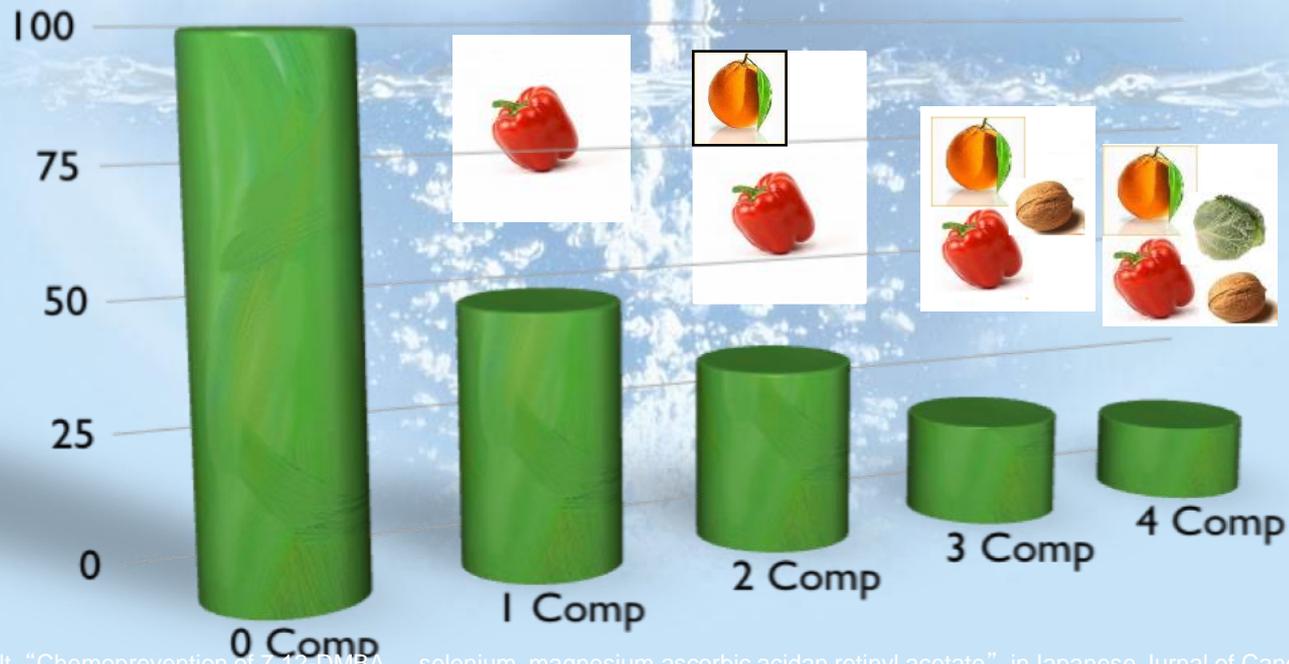
Alimenti freschi o trasformati, normalmente ricchi di molecole con proprietà benefiche e protettive per l'organismo.

TIPO A: migliorano una specifica funzione fisiologica al di là del loro specifico ruolo nella carica corporea e nello sviluppo. Non hanno funzioni relative a molecole o stati patologici.

TIPO B: riducono il rischio di una malattia. Ad esempio il the verde per contenuto di catechine (aumenta le difese antiossidanti)

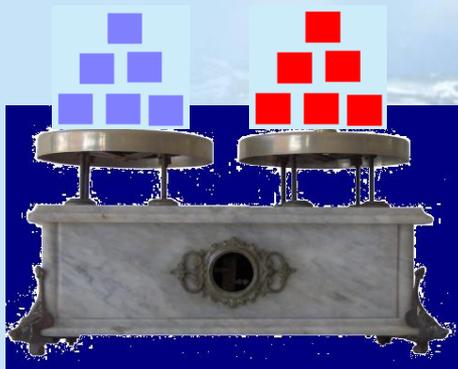
Sinergia Diretta tra Alicamenti

■ % Cavie malate di tumore del seno esposte a DMBA

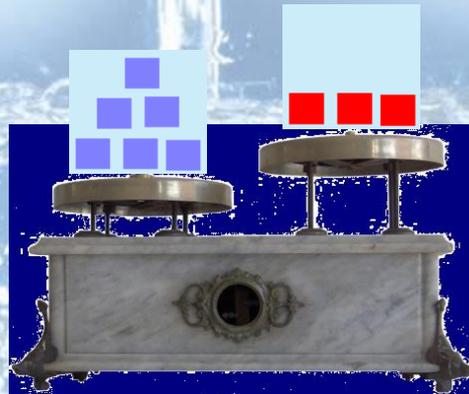


Ramesha A. e alt. "Chemoprevention of 7,12-DMBA.....selenium, magnesium,ascorbic acidan retinyl acetate", in Iapanese Jurnal of Cancer Research 1990,81(12)

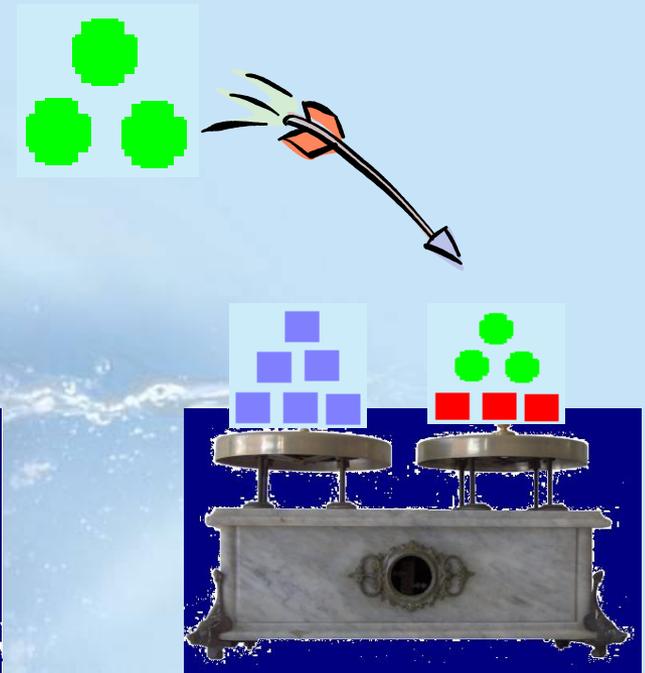
Ipotesi di equilibrio tra salute e malattia



Salute



Malattia



Nutritherapia

 Attivatori endogeni

 Inibitori endogeni

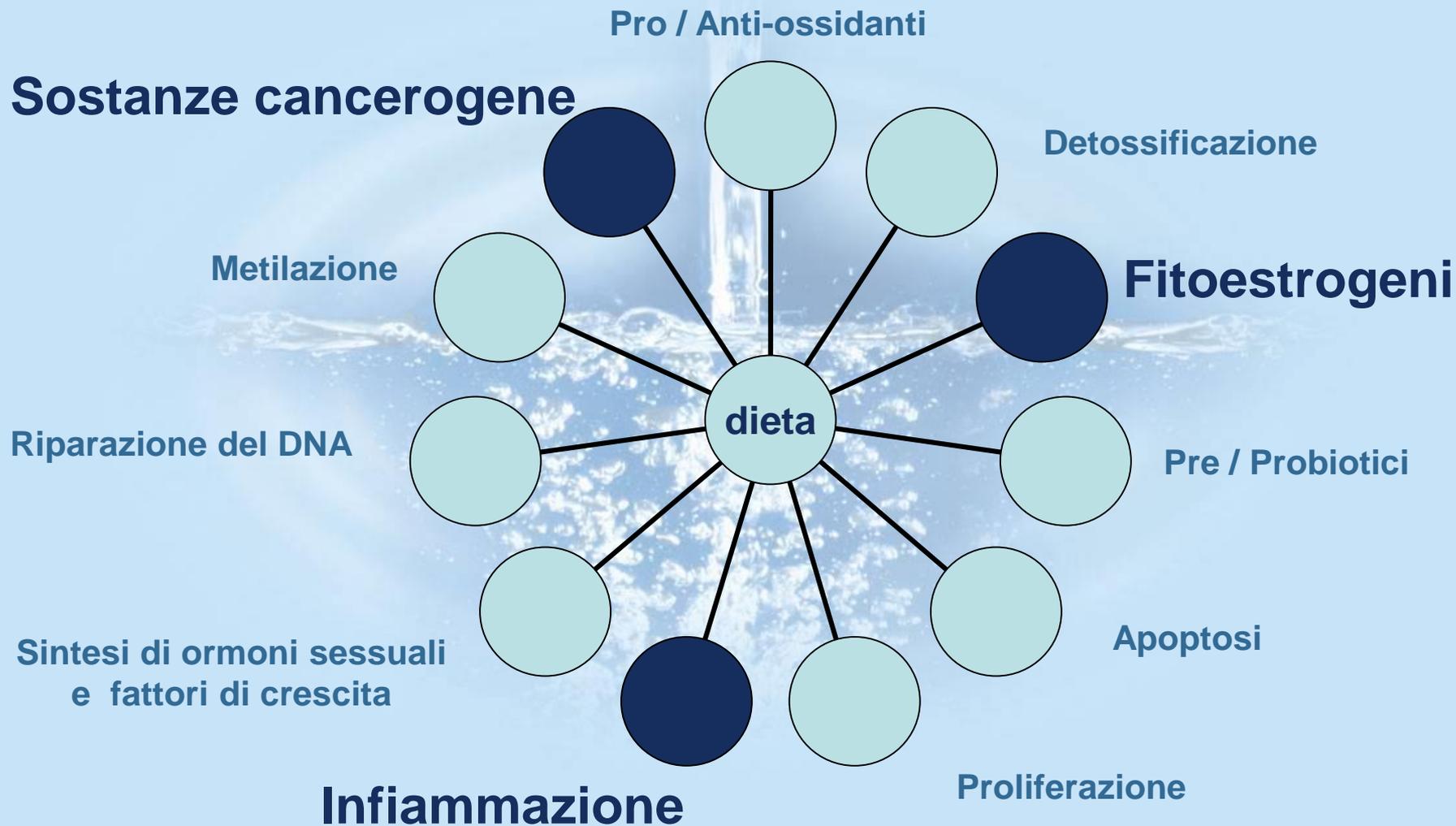
 Inibitori alimentari

Fattori di rischio e protettivi degli alimenti

L'alimentazione può giocare un ruolo importante in tutte le fasi del processo di cancerogenesi:

- **Esposizione a cancerogeni ambientali**
- **Riparazione dei danni al DNA**
- **Attivazione di meccanismi di morte cellulare programmata (apoptosi)**
- **Protezione del DNA e della membrana cellulare**

Meccanismi con cui l'alimentazione influenza l'incidenza e la prognosi dei tumori



Sostanze ad azione cancerogena

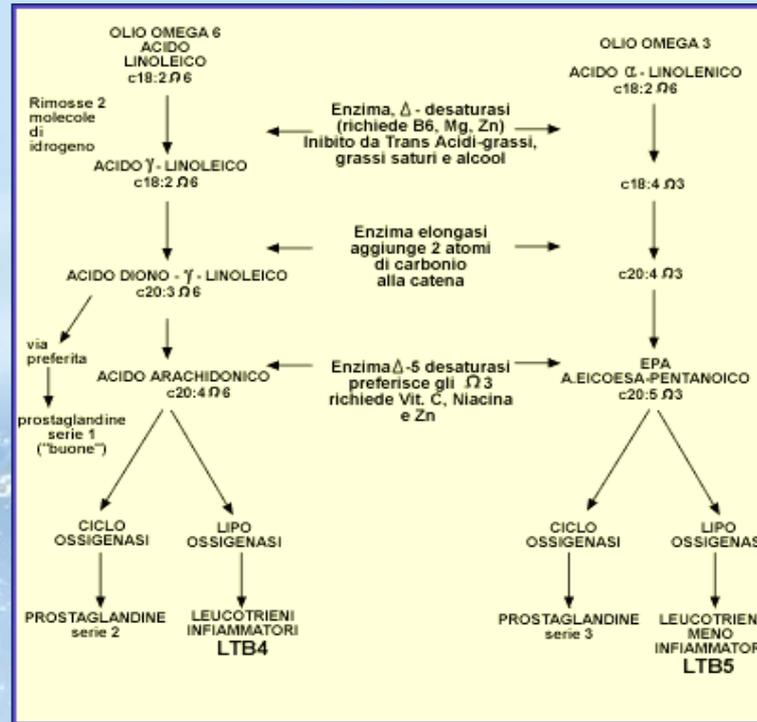
Aflatossine: si formano nella conservazione dei cereali ed altri alimenti conservati in ambienti caldo-umidi (carcinoma epatico)

Nitrosamine: si formano nella conservazione di cibi proteici in presenza di nitriti o sono presenti come residui di pesticidi (tumori dello stomaco e dell' esofago)

Amine eterocicliche e gli idrocarburi aromatici: si formano per cottura delle carni (intestino, stomaco, mammella)

Acrilamide: si forma nella cottura degli amidi (patate fritte)

Pro-infiammatori



Acido arachidonico
(ω -6) presente
soprattutto nelle carni

Antinfiammatori, antiproliferativi e modulatori delle difese immunitarie

- Acidi grassi ω -3 dei vegetali, della frutta secca e del pesce.
- Vari antiossidanti vegetali
- Probiotici (miso, yogurt)

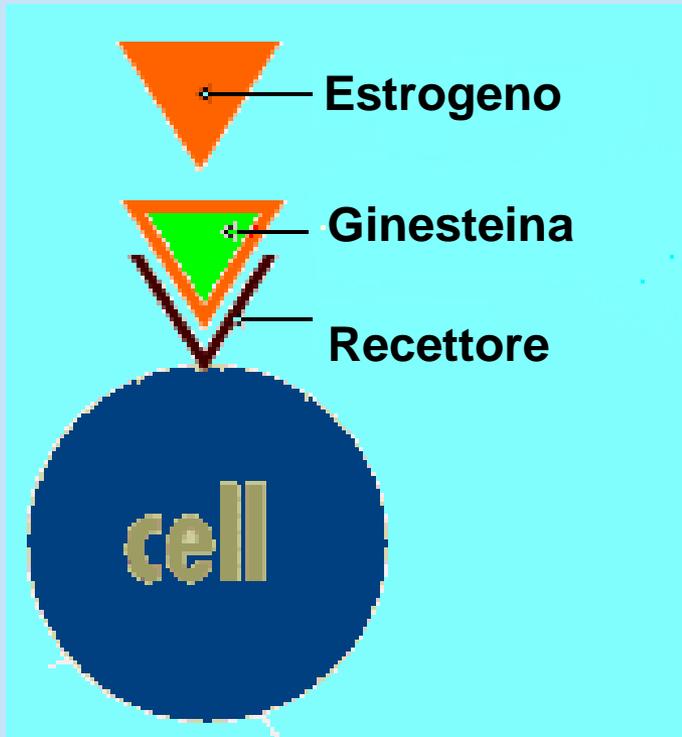
Attivatori della proliferazione cellulare

Le poliammine: putrescina, spermidina, spermina e cadaverina.

Vengono prodotte, principalmente, dalla decarbossilazione (da parte dei batteri intestinali) di alcuni AA (lisina → cadaverina; ornitina → putrescina) presenti principalmente nelle proteine della carne.

L' ornitina decarbossilasi è inibita da sostanze che si trovano nelle zingiberacee, quali la curcuma e lo zenzero

Nutrizione come prevenzione



I fitoestrogeni (*ginesteina, daidzeina*)
“schermano” i recettori della mammilla
dall'azione carcinogenica degli estrogeni
endogeni

Nelle donne vegetariane la maggior perdita di estrogeni endogeni con le feci con riduzione del loro livello ematico, fa ipotizzare che l'effetto carcinogenetico degli stessi a livello degli organi bersaglio es. mammella ne sia contestualmente ridotto.

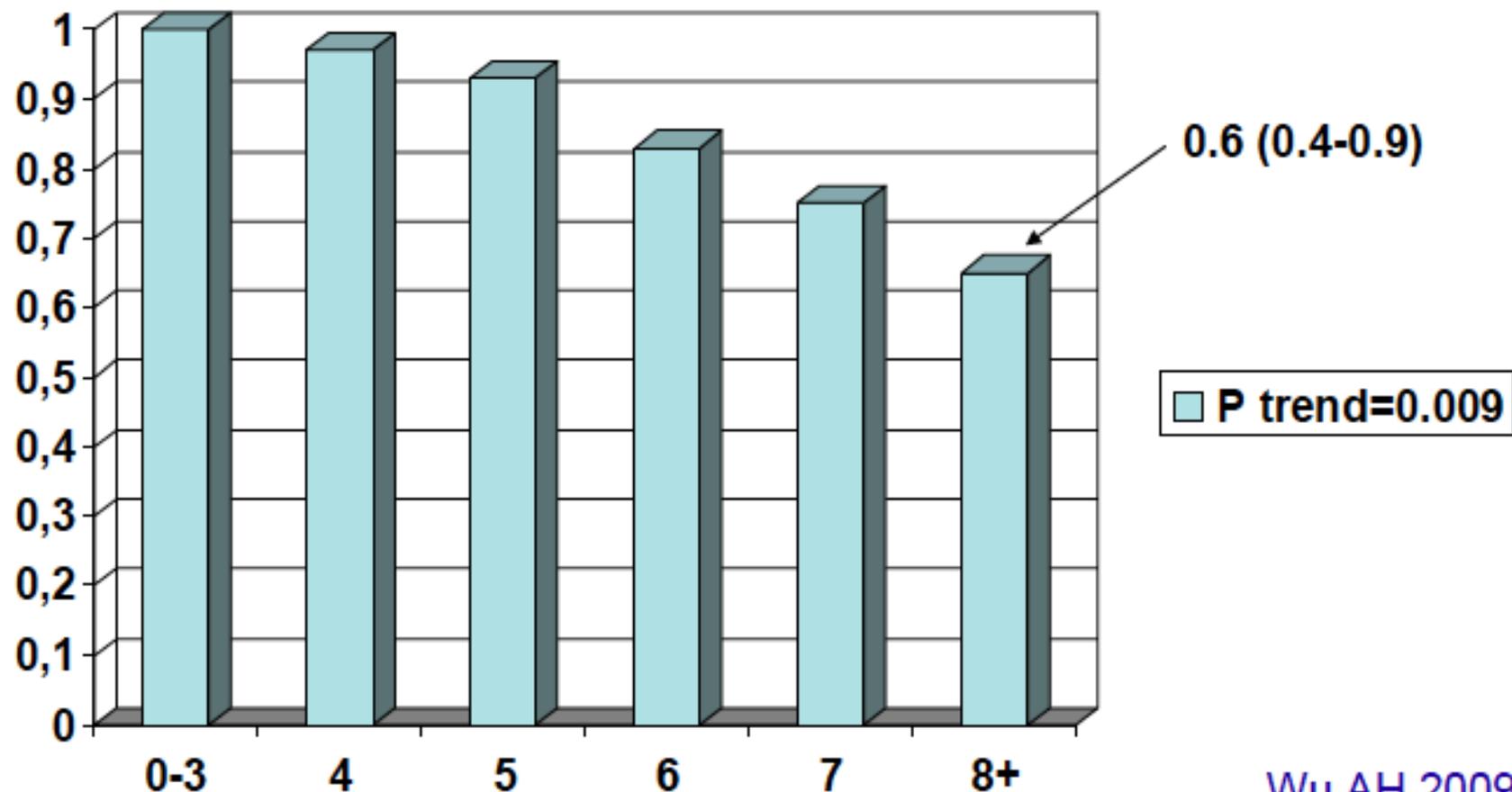
Fitoestrogeni

Competitori degli estrogeni endogeni per i recettori ormonali, sembrano, a piccole dosi, inibire la proliferazione cellulare:

- **Isoflavoni, della soia**
- **Lignani, presenti in molti tipi di semi**
- **Indolo-3-carbinolo, presente principalmente nelle crucifere (BRCA)**

Dieta mediterranea e cancro mammario

Cereali + legumi + verdure + frutta + pesce + M/P
– carni – latte e formaggi – zuccheri – alcol =



Indice mediterraneo

Obiettivi della correzione alimentare nel paziente oncologico

Tamponare l'acidità metabolica indotta dalla malattia e dai chemioterapici

Bilanciare il carico di ROS

Ridurre i picchi glicidici ed insulinici

Migliorare l'assorbimento dei macro e micronutrienti

Fattori di rischio endocrino-metabolici modulabili attraverso la nutrizione

- Insulina**
- Fattori di crescita**
- Biodisponibilità di ormoni sessuali**
- Sindrome metabolica**

Iperinsulinemia e insulino-resistenza

Il sovrappeso e l'obesità, in particolare quella addominale, e **l'eccessivo consumo di carboidrati raffinati e grassi saturi**, inducono uno stato di **insulino-resistenza** aumentando la disponibilità di molti fattori (tumor necrosis factor- α , TNF- α , e leptina) che a loro volta possono influenzare la secrezione ed il metabolismo dell'insulina e la sua azione periferica.

L' insulina e l' alimentazione

Una accurata alimentazione può modificare i livelli di insulina che dipendono:

Dai **carboidrati rapidamente assimilati**, e quindi **dall' alto indice glicemico**.

Dall' **indice insulinemico e soprattutto dal carico glicemico** di alcuni cibi che stimolano direttamente la produzione di insulina (latte, saccarosio, fruttosio e alcuni dolcificanti di sintesi)

Dai grassi di tipo animale (**grassi saturi**), che rendono meno efficiente l'insulina nel ridurre la glicemia producendo “**resistenza insulinica**” (iperinsulinemia e iperglicemia).

Dalle **calorie ingerite**. In caso di dieta ipercalorica determina una condizione di sovrappeso o di obesità che porta ad un accumulo di grassi principalmente nella parte addominale.

Iperinsulinemia e insulino-resistenza

Regolazione della secrezione e del metabolismo degli androgeni

Stimolazione diretta della secrezione degli androgeni
(fattore di rischio per il tumore della mammella e dell'ovaio)

Aumento dell' IGF-I (fattore di rischio per il tumore della mammella, del colon, della prostata, dell'ovaio e probabilmente altri), **latte e dieta iperproteica**

Promozione della crescita ovarica e della formazione di cisti (fattore di rischio per il tumore dell'ovaio)

Altri fattori di rischio

Consumo di alcool (metabolizza in agenti mutageni, esofago, fegato, mammella)

Fumo

Sovrappeso

Obesità

Sedentarietà



Sindrome metabolica

La Sindrome Metabolica

La Sindrome Metabolica (SM), definita anche **Sindrome da Insulino-Resistenza**, è caratterizzata da aggregazione di 3 o più disordini metabolici (National Institute of Health)

Distribuzione viscerale del tessuto adiposo	Circonferenza vita ≥ 88 cm ♀ ≥ 102 cm ♂
Iperlipemia	Colesterolo totale ≥ 200 mg/dl
	HDL < 50 mg/dl ♀ < 40 mg/dl ♂
	Trigliceridi ≥ 170 mg/dl
Intolleranza al glucosio e/o ridotta sensibilità insulinica	Glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl
Ipertensione arteriosa	Sistolica ≥ 130 Distolica ≥ 85

La Sindrome Metabolica

A background image showing a vertical stream of water falling into a pool, creating a large splash and ripples. The water is clear and bright, set against a light blue background.

Si stima che in Italia la sindrome metabolica interessi circa il 25% degli uomini e il 27% delle donne (14 milioni di individui)

Studi epidemiologici confermano che le persone con SM che non cambiano il proprio stile di vita presentano:

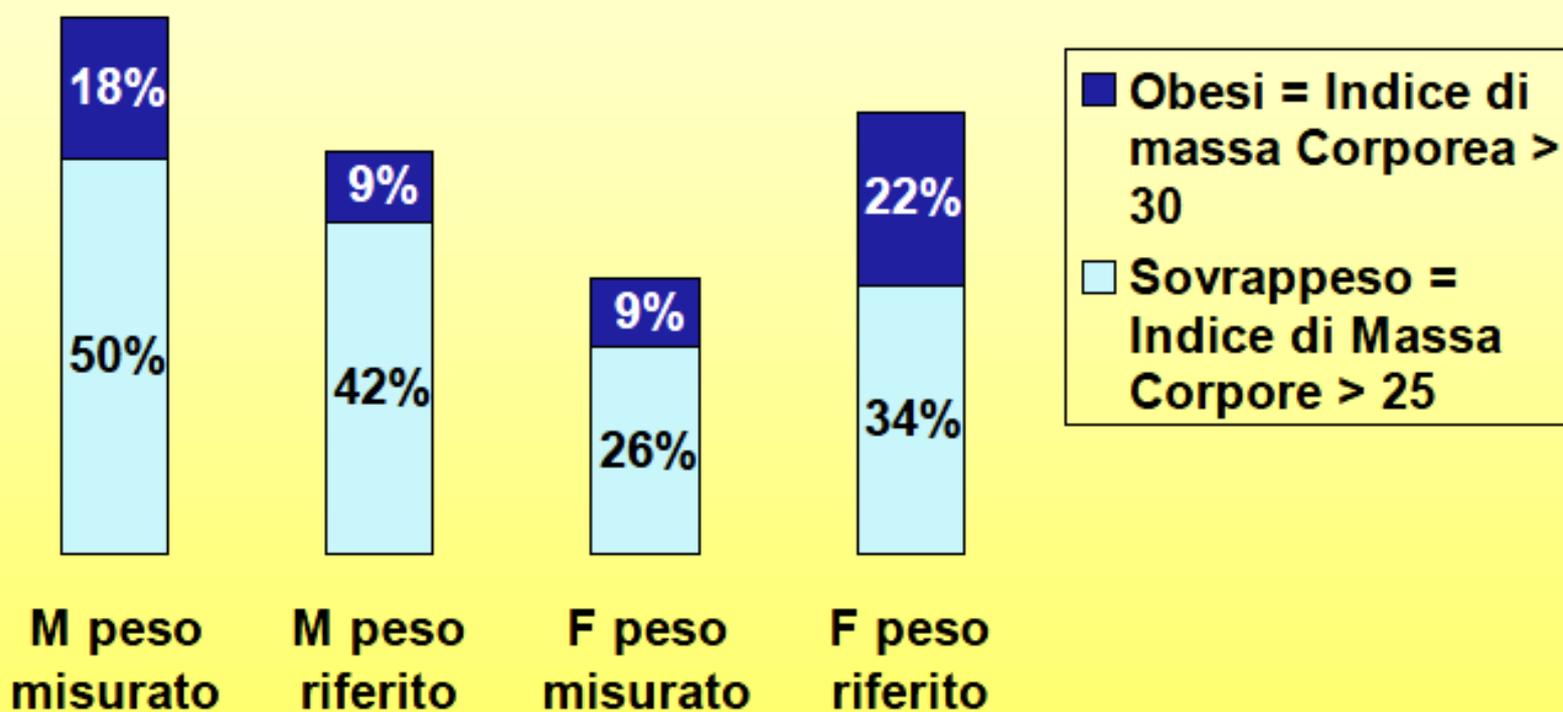
aumentato rischio di mortalità per patologie cardiovascolari

aumentato rischio di sviluppare patologie cronic-degenerative tra cui diabete, alcuni tipi di tumore e alcune forme di demenze senili

Principali fattori di rischio in Italia

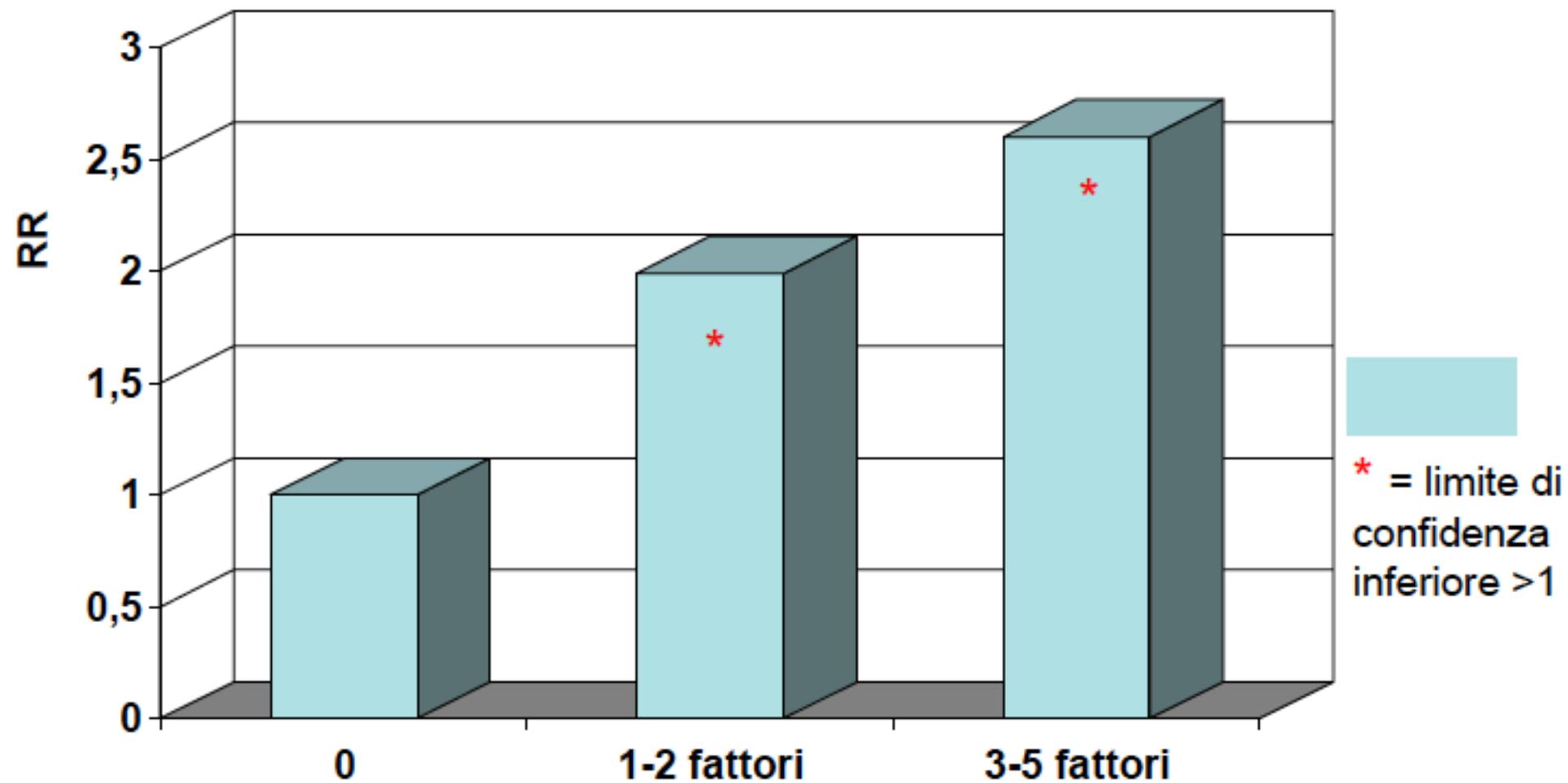
Sovrappeso/obesità

ADULTI



dal 1994 a 2000 la prevalenza obesità è aumentata del 25%

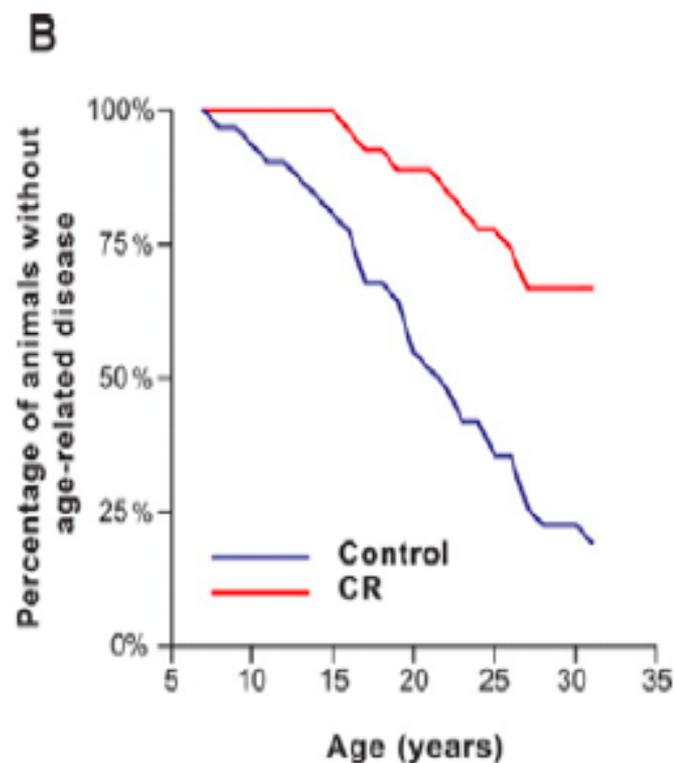
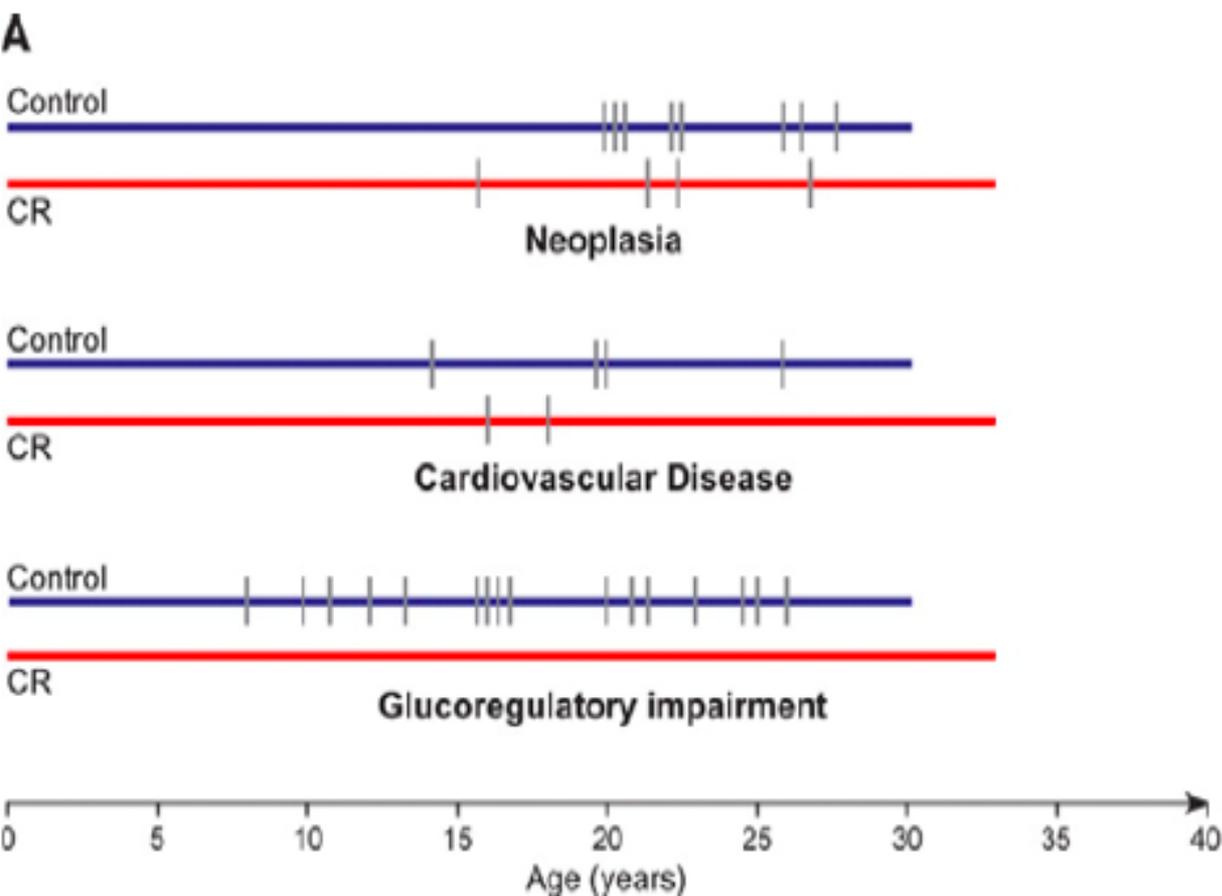
RISCHIO DI CANCRO MAMMARIO IN FUNZIONE DEL NUMERO DI FATTORI DI SIDROME METABOLICA



Fonte: Progetto ORDET (postmenopausa). Agnoli et al. 2009

Caloric Restriction Delays Disease Onset and Mortality in Rhesus Monkeys

Ricki J. Colman et al. Science July 2009



Fattori di rischio e protettivi degli alimenti

Un tumore progredirà soltanto se:

- troverà nel nostro terreno i fattori di crescita
- sarà in grado di indurre la formazione di vasi sanguigni
- le nostre difese saranno ridotte

Poiché l' ambiente interno dell' uomo può essere modificato dal cibo e dallo stile di vita, è ragionevole pensare che possiamo fare molto per ridurre il rischio di ammalarci e se ci siamo già ammalati per aiutare le terapie ad avere successo.

Quali allora le proposte alimentari?

Nel paziente oncologico

Nei familiari

RECOMMENDATIONS

BODY FATNESS

Be as lean as possible within the normal range of body weight

PHYSICAL ACTIVITY

Be physically active as part of everyday life

FOODS AND DRINKS THAT PROMOTE WEIGHT GAIN

Limit consumption of energy-dense foods
Avoid sugary drinks

PLANT FOODS

Eat mostly foods of plant origin

ANIMAL FOODS

Limit intake of red meat and avoid processed meat

ALCOHOLIC DRINKS

Limit alcoholic drinks

PRESERVATION, PROCESSING, PREPARATION

Limit consumption of salt
Avoid mouldy cereals (grains) or pulses (legumes)

DIETARY SUPPLEMENTS

Aim to meet nutritional needs through diet alone

BREASTFEEDING

Mothers to breastfeed; children to be breastfed

CANCER SURVIVORS

Follow the recommendations for cancer prevention



World
Cancer
Research Fund



American
Institute for
Cancer Research

**Food, Nutrition,
Physical Activity,
and the Prevention
of Cancer:
a Global Perspective**



Dietary Guidelines for Americans 2010

U.S. Department of Agriculture
U.S. Department of Health and Human Services
www.dietaryguidelines.gov



Raccomandazioni WCRF 2007

Stile di vita per la prevenzione dei tumori



Mantenersi snelli per tutta la vita. Il BMI (Kg/m^2) che dovrebbe rimanere fra 21 e 23.

Mantenersi fisicamente attivi tutti i giorni. È sufficiente un impegno fisico pari a una camminata veloce per almeno 30 min al giorno. L'uso dell'auto per gli spostamenti e il tempo passato a guardare la televisione sono i principali fattori che favoriscono la sedentarietà nelle popolazioni urbane.

Limitare il consumo di **alimenti ad alta densità calorica** ed **evitare** il consumo di **bevande zuccherate**. Sono generalmente ad alta densità calorica i cibi industrialmente raffinati, precotti e preconfezionati, che contengono elevate quantità di zucchero e grassi, quali i cibi comunemente serviti nei fast food.

Raccomandazioni WCRF 2007

Stile di vita per la prevenzione dei tumori



Basare la propria alimentazione prevalentemente su **cibi di provenienza vegetale, con cereali non industrialmente raffinati e legumi in ogni pasto e un'ampia varietà di verdure non amidacee e di frutta**. Sono raccomandate cinque porzioni al giorno di frutta e verdura (per circa 600g); si noti fra le verdure non rientrano le patate.

Limitare il consumo di carni rosse ed evitare il consumo di carni conservate. Le carni rosse comprendono le carni ovine, suine e bovine, compreso il vitello. Non sono raccomandate, ma per chi è abituato a mangiarne si raccomanda di non superare i 500 grammi alla settimana.

Limitare il consumo di bevande alcoliche. Non sono raccomandate, ma per chi ne consuma si raccomanda di limitarsi ad una quantità pari ad un bicchiere di vino (da 120 ml) al giorno per le donne e due per gli uomini, solamente durante i pasti. La quantità di alcol contenuta in un bicchiere di vino è circa pari a quella contenuta in una lattina di birra e in un bicchierino di un distillato o di un liquore.

Raccomandazioni WCRF 2007

Stile di vita per la prevenzione dei tumori



Limitare il consumo di sale (non più di 5 g al giorno) e di cibi conservati sotto sale. Evitare cibi contaminati da muffe (in particolare cereali e legumi). Assicurarsi quindi del buon stato di conservazione dei cereali e dei legumi che si acquistano, ed evitare di conservarli in ambienti caldi ed umidi.

Assicurarsi un apporto sufficiente di tutti i nutrienti essenziali attraverso il cibo. Di qui l'importanza della varietà. L'assunzione di supplementi alimentari (vitamine o minerali) per la prevenzione del cancro è invece sconsigliata.

Allattare i bambini al seno per almeno sei mesi.

Nei limiti dei pochi studi disponibili sulla prevenzione delle recidive, **le raccomandazioni per la prevenzione alimentare del cancro valgono anche per chi si è già ammalato.**

Comunque non fumare.

Attività fisica

Praticare esercizio fisico in modo regolare e moderato:

Aiuta a perdere **peso**

Migliora la **pressione arteriosa**

Riduce l' **incidenza di tumori e di recidive** di circa il 30%

Brucia i grassi e migliora il tasso di **colesterolo** nel sangue

Aiuta a prevenire e controllare il **diabete**

E' un ottimo **antistress**

Fa diminuire la voglia di **fumare**

E' un buon modo per **socializzare**

E' il miglior **cosmetico**

Obiettivi della correzione alimentare nel paziente oncologico

Tamponare l'acidità metabolica indotta dalla malattia e dai chemioterapici

Bilanciare il carico di ROS

Ridurre i picchi glicidici ed insulinici

Migliorare l'assorbimento dei macro e micronutrienti

Alimentazione e Chemioterapia

La dieta prima della chemioterapia prevede la scelta di alimenti in funzione della loro azione protettiva contro i possibili disturbi intestinali, squilibri metabolici e ormonali indotti dalla terapia stessa.

Colazione: Latte vaccino delattosato e yogurt da consumare occasionalmente, da preferire latte di soia, di mandorle, di riso o di avena, oppure infusi. Pane tostato, marmellate senza zucchero, frutta fresca e secca.

Pranzo: pasta o riso integrale con verdure da variare ogni giorno.

Cena: un piatto di cereali grano integrale, farro, orzo) e legumi integrali (fagioli, piselli, lenticchie, ceci, tofu, azuki) oppure pesce. Più raramente mangiare uova o carne (meglio bianca). Prediligere la ricotta rispetto ad altri formaggi. Il tutto accompagnato da verdure o zuppa di verdure.

Alimentazione e Chemioterapia

La dieta durante la chemioterapia dovrà seguire alcune regole fondamentali atte a prevenire, contenere o combattere gli effetti collaterali.

Da preferire:

- Il pesce per l'azione anti – infiammatoria
- Proteine vegetali sotto forma raffinata ad esempio creme di cereali e creme di legumi, evitando l'azione meccanica della fibra;

Spesso l'infiammazione della mucosa enterica causa intolleranza transitoria al glutine (colla) e al lattosio, pertanto è consigliabile evitare grano, orzo, segale, avena, farro.

- Alimenti proteici vegetali, già in parte digeriti, ricchi di amminoacidi liberi.

Da evitare:

- Le irritazioni meccaniche (fibre di cereali indurite dalla cotta del forno, ad esempio pane integrale e pizza)
- Le proteine animali (in particolare carne rossa e conservata
- Il latte perché il danno all'intestino tenue può compromettere la capacità di digerire il lattosio, con conseguenti diarree.
- Evitare lo zucchero e le farine molto raffinate o altri amidi ad alto indice glicemico.

Alimentazione e Chemioterapia

La dieta dopo ogni ciclo di chemioterapia

- Assicurare un sufficiente apporto nutritivo,
- Prediligere gli alicamenti
- Seguire i consigli della distribuzione bilanciata dei nutrienti divisa in cinque pasti quotidiani
- Limitare l'assunzione di alimenti ad alto indice glicemico e grassi animali
- Associare attività fisica adeguata

Quindi recuperare stili di vita generalmente atti alla prevenzione delle patologie cronico - degenerative

I sintomi principali durante la chemioterapia

I sintomi che incorrono frequentemente in corso di trattamento chemioterapico sono:

- Calo dell'appetito e alterazione del gusto
- Infiammazione delle mucose della bocca (mucomastiti) e dell'intestino (enteriti)
- Nausea e / o vomito
- Diarrea o stitichezza (stipsi)

Calo dell'appetito e alterazione del gusto

Questi sintomi possono essere attenuati ricorrendo ad alcuni semplici principi alimentari ed accorgimenti:

- Masticare bene e lentamente il cibo per favorire la digestione;
- Consumare acqua lontano dai pasti, limitandone il consumo durante quest'ultimi, sostituendola anche con tisane
- Utilizzare posate di plastica e contenitori di vetro al posto delle normali pentole per ridurre il gusto metallico dei cibi.

Infiammazione delle mucose

Frequentemente la chemioterapia induce un'infiammazione del cavo orale e dell'intestino compromettendo una corretta alimentazione.

Preferire un'alimentazione ricca di cereali integrali sotto forma di crema, verdura verde , frutta e tè, creme di legumi, pesce (pesce azzurro o pesce dei mari freddi come il salmone), olio extravergine d'oliva e olio di riso.

Evitare di mangiare carni (in particolare rossa e conservate), uova, patatine fritte, snack salati, grassi, formaggi, pane integrale, cibi speziati, bevande zuccherate, frizzanti contenenti caffeina, agrumi, pomodori e succhi da essi derivati, alcolici e fumo.

Diarrea

Tale sintomo può rappresentare l'espressione di uno stato infiammatorio della mucosa intestinale causato dalla terapia oncologica.

Cosa fare?

- Frazionare in 5 o 6 piccoli pasti o spuntini al giorno;
- Bere da 8 a 12 bicchieri di liquidi al giorno. Potete scegliere tra acqua e integratori salini
- E' consigliabile bere lentamente e scegliere bevande a temperatura ambiente.

Pertanto nell'alimentazione è **da preferire**:

- Alimenti ricchi di sodio e potassio (banane , arance, succo di pesca e albicocca, patate bollite e purè di patate;
- Alimenti poveri di fibre
- Pesce, perché il grasso del pesce riduce l'infiammazione.

Diarrea

Tale sintomo può rappresentare l'espressione di uno stato infiammatorio della mucosa intestinale causato dalla terapia oncologica.

Da evitare:

- Cibi ricchi di fibre indurite dalla cottura
- Carni e formaggi, perché nella putrefazione intestinale delle proteine animali si libera idrogeno solforato
- Bevande molto calde o molto fredde, alcolici, zuccherate, addizionate in anidride carbonica, agrumi, pomodori e succhi da essi derivati;
- Latte vaccino e derivati
- Alimenti molto lievitati e farine raffinate

Nausea e vomito

- Frazionare in 5 o 6 pasti o spuntini al giorno, in modo che lo stomaco non resti mai completamente vuoto.
- Masticare lentamente il cibo per facilitare la digestione;
- Assumere i cibi a temperatura ambiente
- Non assumere grandi quantità di liquidi durante i pasti

PREFERIRE:

- Cibi salati ed asciutti
- Frullati di frutta fresca con qualche cucchiaino di yogurt vegetale
- Verdure stufate senza acqua insaporite con erbe aromatiche di gradimento

EVITARE:

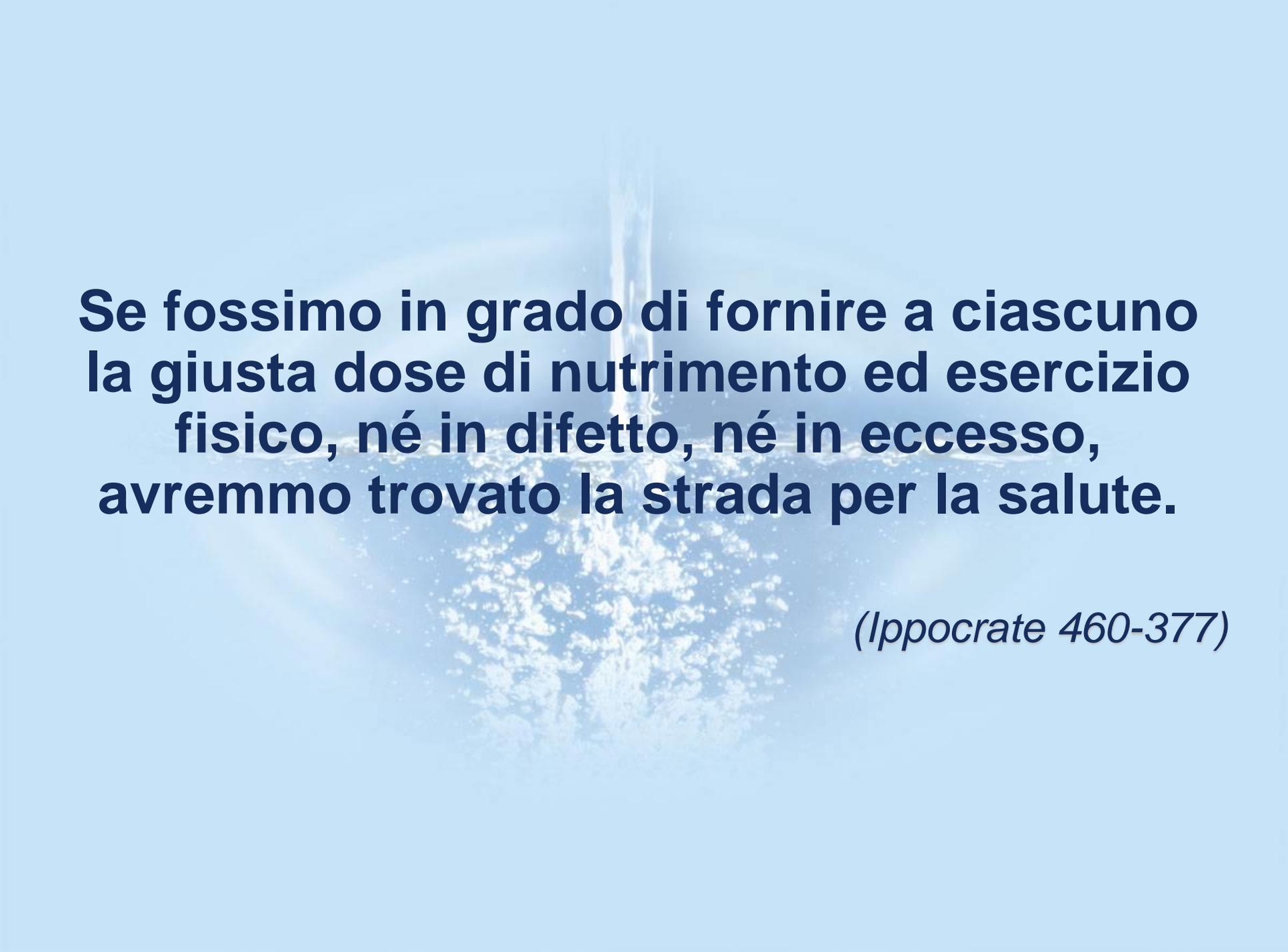
- Cibi fritti o con forti odori;
- Cereali cotti al forno e proteine animali:

Considerazioni conclusive

Tissue homeostasis is maintained within a delicate balance between cell proliferation and apoptosis. If genetic damage arises and results in aberrant cell proliferation, cancer may develop in an organism. On the other hand, if similar degenerative processes cause uncontrolled apoptosis, diseases like Alzheimer's or acquired immunodeficiency syndrome can result. Cell proliferation and apoptosis appear to be regulated, at least in part, by the redox tone of the cell. Hence, ROS and oxidative stress can be considered pivotal determinants in all aspects of human life, aging, and disease.

The identification of Nrf2 as an important regulator of genes encoding phase II enzymes provides a novel target to prevent cancer in humans, since these enzymes, including certain selenoproteins, are responsible for the modulation of the redox tone in normal human

cells. Thus, it would seem to be a rational approach in cancer chemoprevention to try to stimulate both the expression and the activity of these ROS defense mechanisms to potentially block the transformation of normal cells. Various chemopreventive agents have been shown to activate Nrf2 and enhance ARE-driven gene transcription, which may prevent the transformation of normal cells [19]. Likewise, many of these same agents can encourage apoptosis in transformed cells. This may prevent the promotion and progression of the malignant phenotype. The alteration of the redox tone in normal and transformed cells appears to be a common theme associated with the responses achieved by various chemopreventive agents including curcumin, sulforaphane, and selenium addressed in this review [1,2]. Therefore, by taking a *radical* approach to cancer chemoprevention, we contend that ROS and cellular redox tone can be exploited to stimulate cytoprotection in normal cells and/or the induction of apoptosis in transformed cells. Together, these processes are envisioned to reduce the incidence of cancer in humans. The premise expressed here is in its infancy, and its substantiation will require additional research efforts. Nevertheless, the data from recent in vitro and in vivo studies summarized in this review would appear to support our hypothesis.



**Se fossimo in grado di fornire a ciascuno
la giusta dose di nutrimento ed esercizio
fisico, né in difetto, né in eccesso,
avremmo trovato la strada per la salute.**

(Ippocrate 460-377)

A background image of a water splash, with a vertical stream of water falling from the top and creating a large, symmetrical splash that spreads out horizontally. The water is clear and bright, set against a light blue background.

**CORSO DI FORMAZIONE
«L'INFERMIERE IN ONCOLOGIA:
NUOVI APPROCCI E NUOVI ORIZZONTI»**

GRAZIE

**Salerno 8-9-10 maggio 2014
Azienda Ospedaliera Universitaria OO.RR.
" San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona"**