

IL CIBO E LA PROGNOSI DEI TUMORI

FOOD AND CANCER PROGNOSIS



LA GRANDE VIA

Franco Berrino

Presidente Associazione "La Grande Via"

Il *Su-Wen* (*Huang-Di Nei-Jing Su-Wen*, il classico di medicina interna dell'imperatore giallo) spiega che la malattia viene generata quando le condizioni esterne (scatenanti) e quelle interne (agevolatrici) coincidono. Le condizioni esterne (vento, freddo, aridità, umidità, caldo, fuoco, a cui l'oncologia moderna aggiungerebbe virus, radiazioni e sostanze cancerogene) non sono sufficienti a far ammalare chiunque: non tutti prendono un raffreddore quando fuori fa freddo, non tutti i fumatori si ammalano di cancro polmonare. E' più probabile che la malattia insorga se l'omeostasi del corpo è compromessa. Nel *Su-Wen* questa maggiore suscettibilità e vulnerabilità è espressa come vuoto di *Zeng-Qi*, che si riferisce a un difetto delle funzioni necessarie affinché il corpo mantenga l'omeostasi, le sue normali condizioni di equilibrio, che nella visione moderna sono garantite dal sistema immunitario, dal sistema nervoso autonomo e dal sistema ormonale. Secondo il *Su-Wen*, le cause fondamentali del vuoto di *Zeng-Qi* sono una dieta squilibrata, l'esaurimento, la curvatura della spina dorsale e le sette emozioni (variamente descritte come paura, ira, gioia-amore, pensosità-rimuginazione, tristezza-lutto, odio, desiderio) e la medicina tradizionale cinese comprende un ampio sistema di cure per queste condizioni.

Perché un tumore si manifesti occorre che una cellula sia stata iniziata con mutazioni del DNA, generalmente da cause esterne, e che trovi condizioni interne opportune, un ambiente favorevole alla sua sopravvivenza e proliferazione: difese immunitarie ridotte, elevata disponibilità di glucosio, stato infiammatorio cronico, concentrazione elevata di fattori di crescita. E' ragionevole ipotizzare che le condizioni interne influenzino anche il successo delle terapie (esterne) e la probabilità di guarigione.

Sulle condizioni interne possiamo agire con il cibo, l'esercizio fisico, le pratiche energetiche della cultura orientale, quali il *Qigong*, il *Tai-Chi* e la meditazione. Sugli effetti delle

pratiche energetiche ci sono relativamente pochi studi, sufficienti tuttavia a mostrarne la capacità di ridurre l'espressione di NFkB e di altri geni legati all'infiammazione e alla proliferazione cellulare.¹⁻³ Sugli effetti del cibo e sugli aspetti dell'ambiente interno pertinenti allo sviluppo del cancro ci sono pochi studi sperimentali e numerosi studi osservazionali, che non hanno però ancora avuto che un modestissimo impatto sulla pratica clinica.

Da oltre 100 anni sappiamo che se agli animali diamo poco da mangiare – il 20-30% in meno di quanto mangerebbero se avessero disponibilità illimitata di cibo – vivono più a lungo e si ammalano meno di cancro e altre malattie croniche (per una revisione degli effetti della restrizione calorica, si veda Fontana e Partridge).⁴ Recentemente queste osservazioni sono state confermate nei primati.⁵ E' possibile che gli effetti della restrizione calorica siano in parte dovuti al digiuno intermittente spesso incorporato nel disegno sperimentale: quando, infatti, gli animali affamati ricevono il cibo quotidiano, mangiano rapidamente tutto e poi stanno quasi 24 ore a digiuno prima del pasto successivo. Per una revisione sugli effetti del digiuno, si veda Longo.⁶

Da novant'anni si sa che le cellule tumorali consumano almeno 20 volte più glucosio delle cellule normali, spesso centinaia di volte in più, e molto meno ossigeno. Non bruciano, infatti, la molecola del glucosio ossidandola in anidride carbonica e acqua, ma la scindono in due molecole di acido lattico, come fanno i muscoli quando non hanno abbastanza ossigeno, con la differenza che le cellule tumorali si comportano così anche in presenza di ossigeno. Nel 1931 ad Otto Warburg venne assegnato il premio Nobel per questa osservazione sulla glicolisi aerobia. La ragione di questo comportamento è che le cellule tumorali utilizzano l'acido lattico e altri prodotti della glicolisi per costruire nuove proteine, nuovi grassi, nuove cellule. Il problema è che, così facendo, producono poca energia (solo due ATP per ogni molecola di glucosio invece

che 36), mentre hanno bisogno di molta energia per moltiplicarsi. Devono, quindi, disporre di più glucosio. Dopo il 1953, anno della pubblicazione della struttura a doppia elica del DNA, la linea di ricerca sul metabolismo delle cellule tumorali si inaridì. Dopo il 1970, con la morte di Warburg e la scoperta dei primi oncogeni, fu del tutto abbandonata. Tutti i laboratori si dedicarono alla ricerca dei geni del cancro, nella prospettiva di giungere a produrre farmaci capaci di bloccare gli effetti. L'interesse per il metabolismo della cellula tumorale risorse negli anni Ottanta con l'invenzione della PET, che utilizza glucosio radioattivo per studiare la diffusione del tumore nel corpo. Fu una rivoluzione nelle tecniche diagnostiche, ma non risvegliò l'interesse del mondo oncologico per la peculiarità metabolica delle cellule tumorali, che le rende dipendenti da una disponibilità illimitata di glucosio.

Nel 2002 pubblicammo la prima osservazione che il rischio di ammalarsi di cancro al seno aumenta significativamente, fino a raddoppiare, con l'aumentare della glicemia (anche all'interno dell'intervallo di normalità).⁷ Erano gli anni del grande entusiasmo per la mappatura del genoma umano e il nostro articolo non risvegliò alcun interesse. Confermammo l'osservazione con una casistica più ampia⁸ e dimostrammo anche che il rischio di cancro al seno è tanto più alto quanto più la dieta è ricca di cibi che fanno aumentare la glicemia.⁹ Calma piatta, nessun interesse del mondo clinico. Successivamente pubblicammo che le donne con sindrome metabolica (definita dalla presenza di adiposità addominale, dislipidemia, ipertensione e iperglicemia, e caratterizzata da uno stato infiammatorio cronico e da elevata resistenza insulinica) hanno un rischio più che doppio di sviluppare un cancro al seno rispetto alle donne senza alcun tratto di sindrome metabolica,¹⁰ successivamente che nelle donne affette da cancro al seno la glicemia alta^{11,12} e la sindrome metabolica¹³ sono associate a un maggior rischio di sviluppare metastasi. Già si sapeva che la dieta macrobiotica¹⁴ e la dieta mediterranea tradizionale,¹⁵ cioè un'alimentazione basata prevalentemente su cereali integrali, legumi e verdure, riduce i parametri della sindrome metabolica, e recentemente abbiamo mostrato che la sindrome metabolica è molto rara in chi rispetta le raccomandazioni alimentari del Codice europeo per la prevenzione del cancro (fare quotidianamente attività fisica, basare la dieta quotidiana su cereali integrali, legumi, verdure e frutta, evitare i salumi, evitare le bevande zuccherate, limitare le carni rosse e i cibi industriali ricchi di grassi e zuccheri).¹⁶ La relazione della glicemia e della sindrome metabolica

con l'incidenza dei tumori è stata poi riscontrata per molte forme neoplastiche.^{17,18}

Scorrendo la letteratura scientifica degli ultimi anni si scopre che, per quasi tutti i tipi di tumore, sono stati pubblicati studi che mostrano che fattori legati alla dieta – come il sovrappeso, alti livelli plasmatici di glucosio e di fattori di crescita – e lo stato infiammatorio cronico (alti livelli di proteina C reattiva, anche se all'interno dei limiti di normalità) sono associati a prognosi peggiore.¹⁹ Si veda la bibliografia relativa al capitolo sulla dieta adiuvante le terapie oncologiche nel volume *Il cibo dell'uomo* o i suoi aggiornamenti sul sito www.lagrandevia.it.¹⁹

DIETA, OBESITÀ E PROGNOSI DEI TUMORI

Una delle conoscenze più solide, ripetutamente confermate, è che chi è in sovrappeso si ammala di più di vari tipi di tumore e chi si è ammalato, se in sovrappeso, spesso ha più difficoltà a guarire. Il ruolo prognostico dell'obesità è ben documentato per i tumori della mammella (sia prima sia dopo la menopausa), dell'intestino, del pancreas, dello stomaco, della prostata, della vescica, della cervice uterina, dell'endometrio e dell'encefalo. Paradossalmente non sono ancora stati effettuati studi per valutare se aiutare i pazienti in sovrappeso a dimagrire migliora la prognosi. Una sperimentazione clinica controllata per valutare se la riduzione del consumo di grassi in pazienti con cancro mammario avrebbe ridotto le recidive ha mostrato effettivamente una riduzione significativa delle riprese di malattia nelle donne del gruppo di intervento, che complessivamente avevano perso in media due chilogrammi.²⁰

Essere magri, al contrario, comporta una prognosi peggiore nei pazienti con tumori del polmone (ma solo a breve termine, mentre a lungo termine sono gli obesi che vanno peggio), delle prime vie aerodigestive, dell'esofago (ma solo nei fumatori), del rene. Anche l'incidenza del cancro del polmone, a parità di sigarette fumate, è maggiore nei magri che nei grassi; il meccanismo non è noto, ma è possibile che dipenda da alcuni polimorfismi del gene FTO, associati sia all'obesità sia a un minor rischio di cancro del polmone; è ipotizzabile che gli stessi polimorfismi spieghino anche, almeno in parte, l'associazione negativa del sovrappeso con la prognosi.

Ci sono sempre più indicazioni che sia il grasso depositato all'interno dell'addome il più pericoloso, piuttosto che l'obesità complessiva. Ci sono indicazioni che la circonferenza vita è as-



sociata a peggior prognosi soprattutto per il cancro mammario,^{21,22} ma anche per il cancro polmonare.²³ Pochi studi hanno esaminato la relazione della sindrome metabolica con la prognosi del cancro, con risultati simili a quelli dell'obesità: peggiore prognosi per il cancro intestinale,²⁴ mammario,²⁵ endometriale²⁶ e prostatico,²⁷⁻³⁰ ma non per il cancro del polmone e delle prime vie aerodigestive.³¹⁻³³

Naturalmente, se il malato è denutrito, occorre nutrirlo, cosa talvolta difficile, poiché i tumori in stadio avanzato causano spesso anoressia e gli interventi chirurgici maggiori per tumori dell'apparato digerente possono causare difficoltà di digestione e di assorbimento. Meglio, però, essere prudenti con la supplementazione di aminoacidi ramificati che attivano mTOR, di soluzioni glucosate che potrebbero essere molto apprezzate dalla glicolisi aerobia delle cellule tumorali, e di vitamine antiossidanti che potrebbero inibirne l'apoptosi. Potrebbe, invece, essere utile una dieta con un alto rapporto omega3/omega6 per ridurre lo stato infiammatorio, aumentare la suscettibilità

delle cellule tumorali a chemioterapia e radioterapia, ridurre i grassi saturi e aumentare la sensibilità insulinica. Un'altra conoscenza ripetutamente confermata, almeno per i tumori del colon e della mammella, è che chi pratica esercizio fisico si ammala di meno, e chi si è ammalo di cancro dell'intestino o della mammella, a parità di stadio della malattia, se fa esercizio fisico ha una prognosi migliore. A volte il malato di tumore è molto affaticato, ma, se riesce, qualche breve passeggiata lo aiuterà, fisicamente e psicologicamente. Ci sono indizi che un'attività fisica moderata durante la chemioterapia ne migliori l'efficacia. L'attività fisica all'aperto, inoltre, consente di avere più alti livelli plasmatici di vitamina D, che più studi hanno riscontrato associati a migliore prognosi.

I meccanismi con cui sovrappeso e sedentarietà aumentano il rischio di cancro, oltre che di malattie di cuore e di diabete, sono abbastanza ben conosciuti. Una modesta attività fisica migliora la sensibilità insulinica e riduce l'infiammazione. Un eccesso di grasso depositato nell'addome determina, con meccanismi complessi, livelli più alti, nel sangue, di insulina, di glucosio, di fattori di crescita, di fattori dell'infiammazione e, nelle donne, di ormoni sessuali, tutti fattori che con diversi meccanismi stimolano la proliferazione cellulare. Chi ha questi fattori alti, anche se ha una corporatura snella, si ammala e si riammala di più.

Negli ultimi anni, i risultati degli studi prospettici hanno chiarito che una causa fondamentale del sovrappeso e dell'obesità nel mondo occidentale è l'eccesso di proteine nella

dieta,³⁴ soprattutto di proteine animali;³⁵ hanno chiarito, inoltre, che i cibi più associati allo sviluppo di obesità sono le patate, le carni conservate, le carni rosse, le bevande zuccherate, le farine raffinate, i dolci, i succhi di frutta. Al contrario, cereali integrali, legumi, verdure, frutta e frutta secca aiutano a non ingrassare.³⁶

DIETA, GLICEMIA E PROGNOSI DEI TUMORI

Abbiamo visto che le cellule tumorali necessitano di molto più glucosio delle cellule normali. Sempre più studi evidenziano che chi ha la glicemia alta (pur nell'intervallo di normalità) si ammala di più (per esempio di tumori dell'intestino, del fegato, del pancreas, della mammella, della cervice uterina, della prostata, della vescica, della tiroide, del cervello, e, ma non tutti gli studi sono coerenti, di linfomi e di leucemie)

e, nel caso di malattia, ha una prognosi peggiore. La relazione della glicemia con la prognosi è documentata per i tumori delle prime vie aerodigestive, dello stomaco, dell'intestino,

del fegato, del polmone, della mammella, del collo dell'utero, dell'ovaio, della prostata, per i glioblastomi cerebrali, per i linfomi di Hodgkin, i linfomi non Hodgkin e i mielomi, e per le leucemie infantili.

La prognosi dei carcinomi del pancreas è influenzata dai livelli di emoglobina glicata. Cinquant'anni fa si erano osservate regressioni clamorose di tumori avanzati in pazienti psicotici in cui era stato indotto un prolungato coma ipoglicemico con un trattamento insulinico; inoltre, negli stessi anni

si era osservato che, togliendo lo zucchero, la radioterapia per carcinomi della cervice uterina risultava più efficace.

Glicemia alta implica alti livelli plasmatici di insulina la quale, essa stessa un fattore di crescita, aumenta sia la sintesi sia la biodisponibilità di altri fattori di crescita, in particolare di IGF-1 e di ormoni sessuali. Il ruolo prognostico dell'insulinemia (o dei livelli plasmatici di C-peptide) è ben documentato per i tumori della mammella, del colon e della prostata. L'insulina, in aggiunta, stimola la sintesi di ormoni androgeni, anch'essi associati a una prognosi peggiore del cancro mammario.

Quindi, è meglio evitare i cibi che aumentano molto il carico glicemico, come le farine raffinate (00 e 0), il pane bianco, i dolci commerciali, le patate, il riso bianco, i fiocchi di mais, la frutta molto zuccherina. Evitare, inoltre, lo zucchero, ancor più lo sciroppo di glucosio e fruttosio, e abituarsi progressivamente a gusti meno dolci. Studi cli-



nici prospettici hanno riscontrato che una dieta con elevato carico glicemico e il consumo di bevande zuccherate peggiorano gravemente la prognosi del cancro del colon, in particolare nei pazienti sovrappeso.^{37,38} Evitare i cibi ricchi di grassi saturi (carni rosse, salumi e formaggi), che aumentano la glicemia, poiché ostacolano il funzionamento dell'insulina. Alcuni studi hanno suggerito che il consumo di grassi saturi sia associato alla progressione del cancro della prostata^{39,40} e della mammella.⁴¹ Uno studio sull'influenza prognostica dello stile alimentare dei pazienti operati per cancro del colon mostra che l'incidenza di metastasi cresce con il crescere dell'aderenza a uno stile occidentale caratterizzato da carni fresche e conservate, dolci e farine raffinate, formaggi.⁴² E' consigliabile, invece, mangiare regolarmente cereali integrali, meglio se associati a legumi e moderate quantità di semi e frutti oleaginosi, che hanno basso indice glicemico e riducono la velocità di assorbimento intestinale del glucosio. Se c'è infiammazione intestinale, come spesso durante la chemioterapia e la radioterapia, questi cibi possono essere passati al setaccio e ridotti in crema per toglierne la componente più fibrosa.

Per mantenere livelli bassi di insulina, oltre ai cibi ad alto indice glicemico di cui sopra, è meglio evitare lo zucchero (saccarosio), che ha un effetto diretto sull'insulina indipendente dalla glicemia, il latte (anche scremato), che fa aumentare l'insulina anche se non fa salire la glicemia, e integratori a base di siero di latte, che possono far aumentare l'IGF-1.

DIETA, FATTORI DI CRESCITA E PROGNOSI DEI TUMORI

I fattori di crescita sono indispensabili per la crescita dei bambini e per la riparazione di tessuti danneggiati da ferite o malattie, ma se sono in eccesso possono favorire la crescita dei tumori. E il livello di questi fattori dipende anche dalle nostre abitudini alimentari. Chi mangia regolarmente latte, per esempio, e chi ha una dieta ricca di proteine, ha più alti livelli nel sangue di IGF-1, uno dei più importanti fattori di crescita, e più bassi livelli di IGFBP-2, una delle proteine che riducono la biodisponibilità di IGF-1. Il latte, infatti, è un alimento per far crescere, e si sa che se mancano proteine nella dieta i bambini non crescono. Praticamente tutti i tumori sono sensibili agli effetti proliferativi e antiapoptotici dell'IGF-I; in molti casi è stato dimostrato che la presenza di recettori per l'IGF-I nelle cellule tumorali e la concentrazione intratumorale di IGF-I sono fattori di cattiva prognosi. Solo pochi studi hanno esaminato il ruolo prognostico della concentrazione plasmatica di IGF-I e la prognosi. C'è un'indicazione che nei tumori della mammella la prognosi sia peggiore se sono alti sia l'IGF-I sia il PDGF. Un'associazione con peggior prognosi è stata segnalata nei tumori della prostata e nei tumori del polmone non a piccole cellule con metastasi. A volte non è chiaro se

l'IGF-I alto sia solo un *marker* di produzione autocrina da parte di un tumore più voluminoso o aggressivo oppure sia un fattore prognostico indipendente, ma gli studi prospettici su IGF-1 e incidenza dei tumori hanno confermato il rischio anche dopo esclusione dei casi insorti nei primi anni di follow-up. Nei tumori delle prime vie aerodigestive è stata segnalata l'associazione di alti livelli di IGF-I con l'incidenza di nuovi tumori dello stesso distretto anatomico, uno dei fattori prognostici più rilevanti. La concentrazione plasmatica elevata di IGFBP-1, una delle proteine che riducono la biodisponibilità di IGF-I, la cui sintesi è inibita dall'insulina, è associata a migliore prognosi in pazienti con cancro del colon. In alcuni studi su pazienti con carcinoma epatocellulare e nei pazienti con epatite virale si è osservato, invece, che bassi livelli di IGF-I sono associati a prognosi peggiore, ma bisogna tener conto che il fegato è la principale fonte di IGF-I plasmatico e che bassi livelli dipendono dalla distruzione del parenchima epatico. Per i tumori dell'ovaio i dati sono contrastanti: l'IGF-I libero (non legato alle sue proteine leganti IGFBP) è stato riscontrato associato a cattiva prognosi, ma l'IGF-I totale e il rapporto IGF-I/IGFBP2 sono risultati associati a prognosi migliore.

Per tenere bassi i fattori di crescita, quindi, evitare il latte e limitare i cibi molto ricchi di proteine, soprattutto le proteine animali. Parrebbe prudente, tuttavia, mangiare con moderazione anche le proteine vegetali: la porzione di legumi, pur presente in ogni pasto, è bene sia piccola. Ma i legumi è bene che ci siano: negli animali di laboratorio riducono la glicemia, l'insulina e anche l'IGF-1; inoltre riducono la proteina C reattiva, attivano AMPK, il gene attivato dalla restrizione calorica, e riducono l'attività di AKT, e quindi quella di mTOR, e, di conseguenza, la sintesi di grassi e proteine indispensabili per la crescita tumorale; in sistemi sperimentali riducono l'incidenza e la dimensione di carcinomi mammari. Nella coorte delle infermiere americane seguite dagli epidemiologi di Harvard, il consumo di legumi è associato a una minor incidenza di cancro mammario: un quarto in meno per chi ne consuma almeno due volte alla settimana.⁴³ Le proteine vegetali sono più povere di metionina, un aminoacido essenziale da cui i tumori sono dipendenti, che stimolerebbe particolarmente la sintesi di IGF-I. Studi clinici suggeriscono che una dieta parenterale povera di metionina associata a chemioterapia rallenti la crescita tumorale.^{44,45} Anche alcuni vegetali, tuttavia, sono piuttosto ricchi di metionina, come le noci del Brasile e, in grado minore, il sesamo, i semi di girasole (che si mangiano comunque in piccola quantità), la soia (va bene, quindi, la zuppa di miso, che comporta minime dosi di soia, ma è prudente limitare le porzioni degli altri prodotti di soia e evitare le proteine isolate di soia, utilizzate per produrre hamburger e wurstel vegani). La soia è ricca di fitoestrogeni, sostanze vegetali con una struttura chimica che mima gli ormoni sessuali e

che hanno effettivamente una debole azione ormonale. Per questo gli oncologi raccomandavano alle donne con cancro al seno di non mangiare soia, temendo che i fitoestrogeni stimolassero la proliferazione di eventuali cellule tumorali residue od ostacolassero l'azione del tamoxifene. In realtà, studi su migliaia di pazienti hanno mostrato che le donne operate di cancro al seno che mangiano cibi contenenti soia hanno meno recidive rispetto a chi non ne mangia.⁴⁶ Non ci sono controindicazioni a un consumo moderato di prodotti tradizionali di soia (miso, tofu, tempeh).

DIETA, INFIAMMAZIONE E PROGNOSI DEI TUMORI

Livelli plasmatici alti di proteina reattiva C (PCR), pur all'interno dell'intervallo di normalità, sono espressione di stato infiammatorio cronico e sono associati a maggior incidenza e cattiva prognosi dei tumori. Alti livelli di PCR indicano cattiva prognosi dei tumori delle prime vie aerodigestive, del rinofaringe, dell'esofago, dello stomaco, dell'intestino, del pancreas, del polmone, degli osteosarcomi, dei sarcomi dei tessuti molli, inclusi i liposarcomi e i carcinosarcomi uterini, del melanoma, della mammella, dell'ovaio, della prostata, delle vie urinarie, del rene, dei gliomi cerebrali, dei linfomi non Hodgkin. Poiché citochine infiammatorie sono immesse nel sangue dal tumore stesso e dai macrofagi associati al tumore, la loro presenza nel sangue e la presenza di alti livelli di PCR potrebbero indicare semplicemente che il tumore è più aggressivo. Ci sono indizi, tuttavia, che anche altri fattori che inducono un aumento di PCR influenzano la prognosi: infezioni nel corso delle terapie o dopo la fine delle terapie per il cancro del colon peggiorano la prognosi; complicazioni della ferita chirurgica peggiorano la prognosi del carcinoma mammario; la letalità per cancro del colon (ma non la mortalità complessiva) è significativamente più bassa se i pazienti sono trattati con aspirina o inibitori di COX-2. Un altro indicatore di stato infiammatorio, un elevato rapporto fra granulociti neutrofilici e linfociti, dell'ordine di 3 o più (e, anche se meno studiato, il rapporto piastrine/linfociti), è associato a cattiva prognosi di praticamente tutti i tumori in ogni stadio evolutivo: delle prime vie aerodigestive, esofagei, gastrici, intestinali, inclusi i carcinomi del colon con metastasi epatiche, epatici, inclusi i colangiocarcinomi, pancreatici, polmonari, pleurici, mammari, dei tessuti molli, della cervice uterina, endometriali, ovarici, delle tube uterine, prostatici, vescicali, renali.

E' noto che l'obesità, in particolare quella addominale, è caratterizzata da uno stato infiammatorio cronico che si esprime in livelli alti nel sangue di numerose citochine (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, leptina, TGF- β e altre) prodotte sia dalle cellule adipose sia dai macrofagi che infiltrano il tessuto adiposo. Gli studi sulle persone sovrappeso che dimagriscono mostrano chiaramente una riduzione della PCR e di altri indici di infiammazione. Oltre al so-

vrappeso, una condizione importante che favorisce l'infiammazione è il diabete. A parte la responsabilità della dieta nell'indurre obesità e diabete, numerosi studi hanno evidenziato un ruolo diretto della dieta sui livelli plasmatici di citochine infiammatorie e di PCR, che risulta significativamente aumentata con il consumo di carne, un eccesso di sale, cibi ad alto indice glicemico, grassi idrogenati, grassi saturi, diminuita nella dieta mediterranea, con il consumo di olio di oliva, noci, frutta e verdura, cereali integrali, legumi, fibre vegetali, pesce e grassi omega-3, vitamina K (verdure verdi), e con la capacità antiossidante totale della dieta. Più studi hanno evidenziato l'associazione di alti livelli ematici di mediatori dell'infiammazione (PCR, sI-CAM, IL-6, E-selectina, sTNFR2, omocisteina) con *pattern* alimentari caratterizzati da carni, carni conservate, uova, patatine fritte, snack salati, grassi idrogenati, formaggi grassi, dolciumi, bevande zuccherate, bevande "zero", pizza, farine raffinate, mentre *pattern* con cereali integrali, frutta secca, verdure verdi, verdure gialle, frutta, tè, caffè e anche vino sono associati a livelli bassi. In un grande studio sullo stile alimentare della popolazione molisana la concentrazione di PCR è risultata significativamente maggiore in chi aveva uno stile alimentare caratterizzato da un elevato consumo di (in ordine di importanza) carne, grassi animali, alcol, pomodoro, e in chi consumava prevalentemente uova, salumi, margarine, burro, zucchero e dolciumi, mentre chi aveva uno stile ricco di olio di oliva, verdure, legumi, pesce, zuppe e frutta mostrava bassi livelli di PCR e di altri fattori di rischio cardiovascolari. L'olio d'oliva è risultato protettivo solo se non privato dei suoi polifenoli, in altre parole extravergine di qualità. Più studi hanno confermato che la dieta mediterranea è associata a minore infiammazione. Uno studio su 160 pazienti a cui era stato appena diagnosticato un tumore delle prime vie aerodigestive ha mostrato che chi aveva una dieta prevalentemente vegetale e integrale aveva più bassi livelli plasmatici di IL-6, TNF- α e IFN- γ , tutti attivatori del fattore di trascrizione NF-kB. Una sperimentazione clinica controllata in cui si sostituiva il pane bianco con il pane integrale in persone obese, senza cambiare altro nella dieta, ha mostrato in 8 settimane una significativa diminuzione delle citochine infiammatorie (TNF- α e IL-6) e un aumento dell'IL-10, antinfiammatoria. Per la bibliografia relativa agli studi che hanno documentato il rapporto fra dieta e stato infiammatorio, si veda il capitolo sulla dieta antinfiammatoria nel volume *Il cibo dell'uomo*.¹⁹

Per ridurre lo stato infiammatorio cronico è utile ridurre l'introito di calorie totali. Un breve periodo di digiuno era prescritto comunemente dai medici delle generazioni pretecnologiche per contrastare l'infiammazione. La restrizione calorica agisce integrando numerosi meccanismi: la riduzione di peso, sistematicamente riscontrata associata a una riduzione dello stato infiammatorio; l'aumentata produ-

zione di glucocorticoidi, che hanno effetti inibenti pleiotropici sul sistema immunitario e sull'espressione dei geni dell'infiammazione; la riduzione della glicemia e dei prodotti avanzati della glicazione (AGE), con conseguente ridotta attivazione di NF-kB; l'aumento del tono parasimpatico, che riduce l'infiammazione mediata da citochine; l'aumento della grelina, che inibisce l'attivazione di NF-kB indotta da TNF- α .

I principali cibi pro-infiammatori sono quelli di provenienza animale (eccetto il pesce), in particolare carni e insaccati. La ragione è che le carni (bianche e rosse) e i formaggi sono ricchi di acido arachidonico, da cui l'organismo sintetizza le prostaglandine infiammatorie. Le carni conservate, inoltre, possono favorire l'infiammazione perché addizionate di nitriti. Alcuni studi che hanno sperimentato gli effetti di una dieta ricca di formaggi per alcune settimane hanno suggerito un'azione antinfiammatoria dei formaggi fermentati, ma pare che siano solo i formaggi ricchi di acido linoleico coniugato (CLA, una sostanza presente nei formaggi solo se le vacche da latte hanno pascolato, in particolare in montagna) a esercitare un'azione protettiva.

Conviene, quindi, ridurre i cibi con alta densità calorica, in particolare eliminare lo zucchero (saccarosio), il glucosio, lo sciroppo di glucosio e fruttosio, i cibi che li contengono, soprattutto le bevande zuccherate, i dolci commerciali, i cereali zuccherati per la colazione e, in generale, ridurre i cibi ad alto indice glicemico e insulinemico e ridurre le fonti di grassi saturi (carni rosse, salumi e latticini) che ostacolano il buon funzionamento dell'insulina, e di grassi idrogenati (margarine, pasticceria da banco, patatine, snack salati). L'indice insulinemico è alto per i cibi ad alto indice glicemico (pane bianco, patate, pasticceria industriale e altri cibi preparati con farine raffinate, riso bianco, fiocchi di mais), ma anche per latte, yogurt, gelati; mentre è generalmente basso per noci, nocciole, pasta, cereali integrali. La glicosilazione delle proteine è causa di infiammazione: queste molecole attivano i recettori RAGE (*receptors of advanced glycation endproducts*) che, a loro volta, attivano NF-kB. L'ingestione di glucosio nei test di intolleranza al glucosio ha dimostrato di aumentare gli indicatori plasmatici di infiammazione. Anche il fruttosio si lega alle proteine plasmatiche: dolcificare con fruttosio, anzi, stimolerebbe ancora di più i RAGE. Mentre una dieta ricca di verdura, in particolare verdura verde, è associata a una ridotta concentrazione di PCR, gli studi sperimentali con l'assunzione di pomodori o succo di pomodoro

hanno dato risultati contrastanti: riduzione di PCR o nessun cambiamento significativo della PCR e altri mediatori dell'infiammazione. Qualunque sia l'effetto del pomodoro, è interessante notare che la supplementazione di licopene isolato non ha effetto antinfiammatorio.

È utile, inoltre, assumere cibi con proprietà antinfiammatorie. Il cereale più indicato è il riso integrale, perché contiene sostanze specifiche (assenti nel riso bianco), in particolare il polifenolo tricina, che contrastano la sintesi di prostaglandine infiammatorie e di leucotrieni. La tricina inibisce l'attività di COX-1 e COX-2 in preparati enzimatici, la sintesi di PGE2 in culture cellulari e l'incidenza di adenomi in topi ApcMin. Il riso integrale fermentato con il fungo koji (*aspergillus oryzae*, lo stesso usato per la produzione del miso) – l'amasake – è in grado di ridurre significativamente le ulcere nella colite sperimentale indotta nel topo. Anche l'orzo fermentato ha un potente effetto protettivo nei confronti della colite sperimentale dei ratti, più efficace della sulfasalazina. Estratti di riso nero somministrati a pazienti coronaropatici hanno ridotto la concentrazione di s-VCAM-1 e di PCR. Utili per ridurre l'infiammazione sono anche gli alimenti ricchi di grassi di tipo omega-3, in particolare i pesci grassi (come il pesce azzurro o i pesci dei mari freddi), ricchi di acido eicosapentaenoico, da cui l'organismo sintetizza le prostaglandine antinfiammatorie. Anche molti vegetali di consumo non comune contengono omega-3, l'acido

alfa-linolenico, che nel nostro organismo può essere allungato e desaturato in eicosapentaenoico. Ne sono ricchissimi i semi di lino, l'erba porcellana (*portulaca oleracea*) e, in grado minore, varie erbe selvatiche, le alghe, le noci, la soia, i semi di zucca. Si può assumere anche olio di lino, ma solo se è fresco, appena spremuto, perché si altera all'aria e alla luce. Gli oli di semi, invece, ricchi di acido linoleico – il precursore -6 dell'acido arachidonico – non sono raccomandati come uso quotidiano. Va bene, in moderate quantità, l'olio extravergine di oliva (EVO) che, ricco in polifenoli, reprime l'espressione di geni pro-infiammatori, mentre l'olio di oliva, che contiene 5-6 volte meno polifenoli, può anche attivarli. L'olio EVO ha ridotto IL-6 e PCR in un esperimento con pazienti cardiopatici. Ci sono, poi, specifiche sostanze vegetali con attività antinfiammatoria, che conviene assumere in quantità moderata, poiché gli eccessi potrebbero avere effetti paradossali. La curcumina del curry, l'epigallocatechina-3-gallata del tè, la genisteina della soia, il resveratrolo dell'uva nera, la vitamina



- through a comprehensive change in diet: the diet and androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(1):25-33.
15. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20(1):42-51.
 16. Bruno E, Gargano G, Villarini A et al. Adherence to WCRF/AICR cancer prevention recommendations and metabolic syndrome in breast cancer patients. *Int J Cancer* 2015. [Epub ahead of print]
 17. Crawley DJ, Holmberg L, Melvin JC et al. Serum glucose and risk of cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2014;14:985.
 18. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2012;35(11):2402-11.
 19. Berrino F. I 4 pilastri della dieta adiuvante e le terapie oncologiche. In: Berrino F. *Il cibo dell'uomo*. Milano, Franco Angeli, 2015.
 20. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(24):1767-76.
 21. Muti P, Stanulla M, Micheli A et al. Markers of insulin resistance and sex steroid hormone activity in relation to breast cancer risk: a prospective analysis of abdominal adiposity, sebum production, and hirsutism (Italy). *Cancer Causes Control* 2000;11(8):721-30.
 22. George SM, Bernstein L, Smith AW et al. Central adiposity after breast cancer diagnosis is related to mortality in the Health, Eating, Activity, and Lifestyle study. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146(3):647-55.
 23. Kabat GC, Kim M, Hunt JR, Chlebowski RT, Rohan TE. Body mass index and waist circumference in relation to lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2008;168(2):158-69.
 24. You J, Liu WY, Zhu GQ et al. Metabolic syndrome contributes to an increased recurrence risk of non-metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2015;6(23):19880-90.
 25. Calip GS, Malone KE, Gralow JR, Stergachis A, Hubbard RA, Boudreau DM. Metabolic syndrome and outcomes following early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(2):363-77.
 26. Ni J, Lou H, Zhu T, Zhao L, Shou H. Association between metabolic syndrome and prognosis of endometrioid carcinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2014;49(10):768-71.
 27. Sanchis-Bonet A, Ortiz-Vico F, Morales-Palacios N, Sanchez-Chapado M. The association between metabolic syndrome and prostate cancer: Effect on its aggressiveness and progression. *Actas Urol Esp* 2015;39(3):154-60.
 28. Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A et al. The feature of metabolic syndrome is a risk factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Surg Oncol* 2014;110(4):476-81.
 29. Castillejos-Molina R, Rodriguez-Covarrubias F, Sotomayor M et al. Impact of metabolic syndrome on biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Urol Int* 2011;87(3):270-5.
 30. Xiang YZ, Xiong H, Cui ZL et al. The association between metabolic syndrome and the risk of prostate cancer, high-grade prostate cancer, advanced prostate cancer, prostate cancer-specific mortality and biochemical recurrence. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32:9.
 31. Wen YS, Zhang XW, Qin RQ, Zhang LJ. Effect of metabolic syndrome and its components on recurrence and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2015;32(1):423.
 32. Wen YS, Huang C, Zhang X et al. Impact of metabolic syndrome on the survival of Chinese patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2015. [Epub ahead of print]
 33. Zou L, Liu TR, Yang AK. Metabolic syndrome is associated with better prognosis in patients with tongue squamous cell carcinoma. *Chin J Cancer* 2015;34(4):184-8.
 34. Vergnaud AC, Norat T, Mouw T et al. Macronutrient composition of the diet and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA study. *PLoS One* 2013;8(3):e57300.
 35. Bujnowski D, Xun P, Daviglius ML, Van HL, He K, Stamler J. Longitudinal association between animal and vegetable protein intake and obesity among men in the United States: the Chicago Western Electric Study. *J Am Diet Assoc* 2011;111(8):1150-5.
 36. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011;364(25):2392-404.
 37. Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(22):1702-11.
 38. Fuchs MA, Sato K, Niedzwiecki D et al. Sugar-sweetened beverage intake and cancer recurrence and survival in CALGB 89803 (Alliance). *PLoS One* 2014;9(6):e99816.
 39. Fradet Y, Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Moore L. Dietary fat and prostate cancer progression and survival. *Eur Urol* 1999;35(5-6):388-91.
 40. Epstein MM, Kasperzyk JL, Mucci LA et al. Dietary fatty acid intake and prostate cancer survival in Orebro County, Sweden. *Am J Epidemiol* 2012;176(3):240-52.
 41. Jain M, Miller AB, To T. Premorbid diet and the prognosis of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(18):1390-7.
 42. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298(7):754-64.
 43. Adebamowo CA, Cho E, Sampson L et al. Dietary flavonols and flavonol-rich foods intake and the risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2005;114(4):628-33.
 44. Goseki N, Yamazaki S, Shimoju K et al. Synergistic effect of methionine-depleting total parenteral nutrition with 5-fluorouracil on human gastric cancer: a randomized, prospective clinical trial. *Jpn J Cancer Res* 1995;86(5):484-9.
 45. Durando X, Farges MC, Buc E et al. Dietary methionine restriction with FOLFOX regimen as first line therapy of metastatic colorectal cancer: a feasibility study. *Oncology* 2010;78(3-4):205-9.
 46. Fritz H, Seely D, Flower G et al. Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PLoS One* 2013;8(11):e81968.
 47. Lesperance ML, Olivetto IA, Forde N et al. Mega-dose vitamins and minerals in the treatment of non-metastatic breast cancer: an historical cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(2):137-43.
 48. Bounoux P, Giraudeau B, Couet C. Diet, cancer, and the lipidome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(3):416-21.
 49. Bairati I, Meyer F, Jobin E et al. Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients. *Int J Cancer* 2006;119(9):2221-4.
 50. Bairati I, Meyer F, Gélinas M et al. A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(7):481-8.
 51. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC, AICR, 2007.
 52. Longo VD, Fontana L. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31(2):89-98.
 53. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S, Holloszy JO. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell* 2008;7(5):681-7.
 54. Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene* 2011;30(30):3305-16.
 55. Safdie FM, Dorff T, Quinn D et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY)* 2009;1(12):988-1007.
 56. Safdie F, Brandhorst S, Wei M et al. Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy. *PLoS One* 2012;7(9):e44603.
 57. Klement RJ, Champ CE. Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(1):217-29.
 58. Raffaghello L, Safdie F, Bianchi G, Dorff T, Fontana L, Longo VD. Fasting and differential chemotherapy protection in patients. *Cell Cycle* 2010;9(22):4474-6.
 59. Beck SA, Tisdale MJ. Nitrogen excretion in cancer cachexia and its modification by a high fat diet in mice. *Cancer Res* 1989;49(14):3800-4.
 60. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KC. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci (Lond)* 2000;98(4):389-99.
 61. Breitkreutz R, Tesdal K, Jentschura D, Haas O, Leweling H, Holm E. Effects of a high-fat diet on body composition in cancer patients receiving chemotherapy: a randomized controlled study. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117(19-20):685-92.

D, l'acido linoleico coniugato dei latticini prodotti con il latte delle vacche che hanno pascolato in montagna e il butirrato prodotto dalla fermentazione batterica delle fibre nell'intestino sopprimono l'espressione di COX-2. Curcumina, quercetina, genisteina, inibiscono la generazione di ROS inibendo lipoossigenasi, cicloossigenasi, xantina deidrogenasi e NO sintasi inducibile, nonché la produzione di NO indotta da IFN- γ nei macrofagi. L'iperico riduce la produzione di IL-12. Lo zenzero previene l'attivazione di NF-kB e di geni che promuovono la proliferazione cellulare. I mirtilli e, in grado minore, altri frutti di bosco e le prugne sono ricchi di antocianine, che sono antinfiammatorie. La borragine contiene l'acido dihomogammalinolenico, un omega-6 precursore delle prostaglandine antinfiammatorie della serie 1, e inibisce la sintesi delle prostaglandine infiammatorie della serie 2 e dei leucotrieni che derivano dall'acido arachidonico. Le verdure e la frutta ricche di quercetina, come le cipolle, specie rosse, e le mele, inibiscono NFkB e varie citochine infiammatorie. Più studi hanno suggerito che i fitoestrogeni della soia abbiano azione antinfiammatoria. La zuppa di miso, in cui le proteine della soia sono già digerite dalla fermentazione, ha azione antinfiammatoria, in quanto si tratta praticamente di un brodo di aminoacidi. Estratti di uvetta sultanina sopprimono la proliferazione cellulare e diminuiscono la produzione di ICAM-1 in cellule stimulate da TNF- α . Il solforafano e il fenetil-isotiocianato delle crocifere inibiscono l'attività trascrizionale di NF-kB. Il tè verde, con le sue catechine, contrasta l'iperespressione di TNF- α indotta da una dieta arricchita di fruttosio. L'epigallocatechinagallata (EGCG) del tè verde riduce l'attivazione di NF-kB indotta da TNF- α . Il consumo moderato di cioccolato nero (100%), fino a 20 g tre volte alla settimana, è associato a livelli significativamente più bassi di PCR, verosimilmente a causa del suo contenuto in polifenoli. La capacità antiossidante dei polifenoli del cioccolato, tuttavia, è marcatamente ridotta dall'aggiunta di latte, che interferirebbe con l'assorbimento intestinale dei polifenoli. Molte osservazioni precedenti sono basate su studi *in vitro* o sperimentazioni animali, talvolta con dosi non fisiologiche e comunque sempre difficili da estrapolare alla vita dell'uomo. È importante considerare che il quadro che ne deriva è coerente con i risultati delle sperimentazioni cliniche controllate che hanno dimostrato la possibilità di far regredire la sindrome metabolica, di ridurre il grasso viscerale, la resistenza insulinica e la concentrazione plasmatica di mediatori dell'infiammazione con la dieta mediterranea e con una restrizione calorica moderata senza malnutrizione. La questione della dose delle sostanze attive contenute nei cibi antinfiammatori è problematica. Dosi troppo alte potrebbero avere effetti indesiderati, per cui è meglio non assumere queste sostanze sotto forma di integratori. Molte sostanze antinfiammatorie sono anche antiossidanti e dosi

alte di antiossidanti sono controindicate nei malati di cancro. Difficilmente ne mangeremmo troppe mangiando i cibi che le contengono: se un cibo fa bene è utile mangiarlo spesso, quando è la sua stagione, ma non è prudente mangiarne tanto. Le sostanze antiossidanti (vitamine e polifenoli) sono utili per prevenire i tumori, ma potenzialmente pericolose quando un tumore c'è già, perché potrebbero impedire ai radicali liberi di uccidere le cellule tumorali. Sia la radioterapia sia molte chemioterapie uccidono le cellule tumorali aumentando i radicali liberi. In alcuni ambienti si consiglia ai malati di cancro di consumare in abbondanza centrifugati o estratti di frutta e verdura; togliendo le fibre e la necessità di masticare i centrifugati si consentirebbe di assumere grandi quantità di frutta e aumentare l'assorbimento delle sostanze potenzialmente protettive che contiene. Potrebbero essere utili per un breve periodo di disintossicazione, ma è meglio fare attenzione, perché si rischia di aumentare troppo l'assunzione di sostanze antiossidanti e proteggere le cellule tumorali. È prudente che i malati di tumore non assumano integratori con alte dosi di vitamine o minerali antiossidanti: uno studio su 90 pazienti operate per cancro della mammella e trattate con cocktail di beta-carotene, vitamina C, selenio, zinco, coenzima Q e vitamina B3 ha mostrato una maggiore frequenza di recidive rispetto a pazienti identiche non trattate.⁴⁷ In sistemi sperimentali in cui si induce il cancro mammario con sostanze cancerogene, la somministrazione di antiossidanti (vitamina E) promuove la crescita del cancro mammario.⁴⁸ Una sperimentazione clinica che somministrava vitamina E e beta-carotene a pazienti con tumori delle prime vie aerodigestive trattati con radioterapia ha mostrato un aumento significativo delle recidive nel gruppo che riceveva queste vitamine.^{49,50}

CONCLUSIONE

In sintesi, le raccomandazioni per i malati di cancro coincidono con quelle per la prevenzione del cancro formulate dai ricercatori del Fondo mondiale per la ricerca sul cancro (WCRF)⁵¹, che hanno valutato tutti gli studi scientifici sul rapporto fra dieta e tumori e che oggi sono state riprese dal Codice europeo contro il cancro: «**Basate la dieta quotidiana prevalentemente su cibi di provenienza vegetale non industrialmente raffinati, con un'ampia varietà di cereali integrali, legumi, verdure e frutta**». Le raccomandazioni del WCRF, inoltre, recitano: «**Limitate i cibi ad alta densità calorica e evitate le bevande zuccherate. Limitate il consumo di carni rosse ed evitate il consumo di carni conservate, limitate alcol e sale e assicuratevi un apporto sufficiente di tutti i nutrienti essenziali attraverso il cibo: l'uso di integratori per la prevenzione del cancro è sconsigliato**».

Numerosi studi hanno dimostrato che la restrizione calorica senza malnutrizione (25-30% di calorie in meno rispetto a una dieta *ad libitum*, ma con una dieta varia per garantire la

SEDE TUMORALE	OBESITÀ	GLICEMIA	INSULINA	IGF-I	PCR
Testa e collo	-	+		+	+
Esofago (csc)	-				+
Stomaco	+	+			+
Colon	+	+	+	+	+
Fegato		+		-	+
Pancreas	+	+			+
Polmone	-	+		+	+
Sarcoma					+
Melanoma					+
Mammella	+	+	+	+	+
Ovaio		+		?	+
Endometrio	+				+
Cervice uterina	+			+	+
Prostata	+	+	+	+	+
Vescica	+				+
Rene	-				+
Encefalo	+			+	+
Linfoma		+			+

Tabella 1. Fattori metabolici influenzati dal cibo che condizionano la prognosi del cancro nell'uomo.

Table 1. Food related metabolic factor influencing cancer prognosis in humans.

presenza di tutti i nutrienti essenziali) prolunga la vita e riduce l'incidenza del cancro negli animali. Gli esperimenti sull'uomo mostrano che effettivamente la restrizione calorica migliora vari parametri metabolici di rischio cardiovascolare e neoplastico: riduzione dell'insulina, della glicemia, degli ormoni sessuali, dello stato infiammatorio, dello stress ossidativo, della proliferazione cellulare, aumento del cortisolo, dell'adiponectina, della sorveglianza immunitaria, del riparo del DNA, degli enzimi detossificanti, dell'autofagia e dell'apoptosi.⁵² La restrizione calorica, tuttavia, non è sufficiente a ridurre i livelli plasmatici di IGF-I se non è associata anche a restrizione proteica.⁵³ Questi esperimenti suggeriscono che la restrizione calorica e/o proteica possa essere un ausilio alla terapia. Molto spesso, però, i tumori, specie in stadio avanzato, causano perdita di peso, per cui la restrizione calorica sembra controindicata. Ci sono sempre più indicazioni, invece, che brevi periodi di digiuno (un paio di giorni alla settimana), che riducono marcatamente il glucosio, l'insulina e l'IGF-I nel sangue senza compromettere lo stato nutrizionale, possano aumentare l'efficacia delle terapie oncologiche.⁵⁴ Si tratta di studi su cellule coltivate *in vitro* e su animali di laboratorio, ma sono in corso studi sull'uomo e dati preliminari suggeriscono che alcuni giorni di digiuno prima e dopo i cicli di chemioterapia, o un digiuno a giorni alterni durante la radioterapia, proteggano le cellule sane e mettano in difficoltà le cellule tumorali, aumentando l'efficacia dei farmaci e riducendone gli effetti collaterali.⁵⁵⁻⁵⁸ Il digiuno agirebbe sulle stesse vie molecolari su cui si cerca di agire con i nuovi farmaci a bersaglio molecolare. Non è praticabile con pazienti denutriti, ma ci sono indicazioni che lo stesso effetto possa essere ottenuto con una dieta chetogenica (cioè diminuendo i carboidrati e

aumentando i grassi), anche se ipercalorica. La sostituzione dei carboidrati con i grassi riduce la cachessia neoplastica in sistemi sperimentali⁵⁹ e ottiene un aumento del peso corporeo e della massa magra in pazienti denutriti con tumori pancreatici⁶⁰ e gastrointestinali.⁶¹

La tabella 1 elenca i tumori per cui è stato pubblicato almeno uno studio che riscontra un'associazione significativa della prognosi con l'obesità/sovrappeso, la glicemia, la concentrazione plasmatica di IGF-1, di insulina e di PCR. Con l'eccezione dei tumori legati al tabacco, che hanno peggiore prognosi nelle persone sovrappeso, tutti questi fattori influenzano negativamente la prognosi. Tutti sono modificabili con la dieta. Mi auguro che questa abbondanza di dati rassicuri i colleghi che si occupano di curare il cancro circa l'opportunità di dare ai loro pazienti indicazioni per una dieta adiuvante le terapie oncologiche e li incoraggi ad avviare sperimentazioni cliniche per valutare l'efficacia del digiuno, nonché di una dieta che tenga bassi glicemia, fattori di crescita e infiammazione.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Bower JE, Irwin MR. Mind-body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain Behav Immun* 2015. [Epub ahead of print]
- Morgan N, Irwin MR, Chung M, Wang C. The effects of mind-body therapies on the immune system: meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(7): e100903.
- Yan X, Shen H, Jiang H, Hu D, Wang J, Wu X. External Qi of Yan Xin Qigong inhibits activation of Akt, Erk1/2 and NF-kB and induces cell cycle arrest and apoptosis in colorectal cancer cells. *Cell Physiol Biochem* 2013;31(1):113-22.
- Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell* 2015;161(1):106-18.
- Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009;325(5937): 201-4.
- Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab* 2014;19(2):181-92.
- Muti P, Quattrin T, Grant BJ et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(11):1361-8.
- Sieri S, Muti P, Claudia A et al. Prospective study on the role of glucose metabolism in breast cancer occurrence. *Int J Cancer* 2012;130(4): 921-9.
- Sieri S, Pala V, Brighenti F et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of breast cancer in an Italian prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):1160-6.
- Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(1):41-8.
- Contiero P, Berrino F, Tagliabue G et al. Fasting blood glucose and long-term prognosis of non-metastatic breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(3):951-9.
- Minicozzi P, Berrino F, Sebastiani F et al. High fasting blood glucose and obesity significantly and independently increase risk of breast cancer death in hormone receptor-positive disease. *Eur J Cancer* 2013;49 (18):3881-8.
- Berrino F, Villarini A, Traina A et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(1):159-65.
- Berrino F, Bellati C, Secreto G et al. Reducing bioavailable sex hormones