



Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Medicina

**Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche dell'Attività
Motoria Preventiva e Adattata**

Tesi di laurea:

**Programmazione di esercizio in pazienti con tumore alla
mammella e ovarico in terapia ormonale: un trial randomizzato
controllato**

Relatore: *Dott.ssa Federica Duregon*

Correlatore: *Dott. Fabio Urru*

Laureando: Davide Arpioni

N° di Matricola: 2027422

ANNO ACCADEMICO

2022/2023

INDICE

RIASSUNTO.....	2
ABSTRACT	3
1. CARCINOMA MAMMARIO E GINECOLOGICO.....	4
1.1 Il tumore mammario e ginecologico.....	4
1.2 Terapie di intervento e possibili conseguenze	6
1.3 Sindrome muscoloscheletrica associata agli inibitori dell'aromatasi	8
2.ESERCIZIO FISICO, CANCRO AL SENO E TUMORI GINECOLOGICI.....	10
2.1 Esercizio fisico e cancro	10
2.1.1 Training di forza	12
2.1.2 Weight bearing.....	13
2.2 Scopo dello studio	15
3. MATERIALI E METODI.....	16
3.1 Tipo di studio.....	16
3.2 Partecipanti	16
3.3 Criteri di inclusione ed esclusione.....	16
3.4 Procedure	17
3.4.1 Valutazioni	17
3.4.2 Durata e frequenza delle sedute in palestra.....	22
3.4.3 Attività in ambiente domestico	23
4. PROGRAMMAZIONE DI ALLENAMENTO	24
4.1 Warm Up.....	24
4.2 Training di Forza	26
4.3 Weight Bearing	30
4.4 Weight Bearing in ambiente domestico	33
4.5 Cool Down.....	34
5. IPOTESI E CONCLUSIONI.....	35
6. BIBLIOGRAFIA.....	36
6.1 Articoli scientifici	36
6.2 Sitografia	45
6.3 Altro materiale	46

RIASSUNTO

Il carcinoma mammario e i tumori ginecologici sono tra le neoplasie più diagnosticate nella popolazione mondiale femminile, con approssimativamente 2 milioni di nuovi casi ogni anno. Molteplici sono i fattori di rischio responsabili di circa la metà dei decessi per queste patologie; tra i più rilevanti sono gli stili di vita non salutari e modificabili, come fumo, alcool e sedentarietà. Le terapie adiuvanti per la cura delle neoplasie sono spesso associate a complicanze, come osteopenia, artralgie, cardiotossicità, linfedema e fatigue, che vanno a ridurre la qualità di vita e l'indipendenza delle pazienti.

Negli ultimi anni l'esercizio fisico ha riscontrato un ruolo principale nella prevenzione e nella cura delle patologie croniche, tanto da essere equiparato ad un farmaco o ad una terapia da somministrare a tutte le persone. La prevenzione, che può essere primaria, secondaria e terziaria, ha come obiettivo il raggiungimento dello stato di salute e del benessere psicofisico. Attraverso l'esercizio fisico, prescritto e programmato da specialisti, si vuole ridurre le possibili complicanze e le comorbidità, derivanti da stili di vita non salutari o malattie, promuovendo uno stile di vita attivo.

Lo studio che segue vuole andare ad indagare gli effetti che un programma di esercizio fisico strutturato ha sulla densità minerale ossea e sulle artralgie in pazienti in terapia adiuvante dopo la diagnosi di tumore mammario e/o ginecologico.

Il campione di ricerca verrà diviso in due gruppi, ad entrambi sarà somministrato un programma di quattro sedute settimanali, di cui due in palestra e due a domicilio, con intensità di lavoro differenti. L'allenamento che eseguiranno in palestra sarà suddiviso in diverse fasi, la principale è caratterizzata dal training di forza e di weight bearing. Il programma a domicilio consisterà invece in soli esercizi di weight bearing.

Lo studio in questione ha lo scopo di essere da trampolino di lancio per ricerche future in ambito oncologico associate all'esercizio, infatti si sono individuati degli esercizi utili per contrastare e/o limitare gli effetti avversi delle terapie. I risultati che si attendono sono la maggiore efficacia di un protocollo di allenamento ad intensità vigorosa, rispetto ad uno ad intensità moderata, nel miglioramento della densità ossea e delle artralgie. Inoltre l'esercizio fisico strutturato avrà dei benefici sulla qualità di vita e sull'indipendenza, e l'obiettivo di istruire le pazienti ad avere uno stile di vita attivo.

ABSTRACT

Breast cancer and gynecological cancers are among the most diagnosed neoplasms in the global female population, about 2 million new cases each year. There are several risk factors responsible for about half of the deaths from these diseases; among the most prominent are unhealthy and modifiable lifestyles, such as smoking, alcohol, and sedentariness. Adjuvant therapies for the treatment of neoplasms are often associated with complications, such as osteopenia, arthralgias, cardiotoxicity, lymphedema, and fatigue, which reduce patients' quality of life and independence.

In the last few years, exercise has been given a major role in the prevention and treatment of chronic diseases, to the point of being equated with a drug or therapy to be administered to everyone. Prevention can be primary, secondary or tertiary and aims to achieve a state of mental and physical health and well-being. Through exercise, prescribed and planned by specialists, the goal is to reduce possible complications and comorbidities, resulting from unhealthy lifestyles or diseases, by promoting an active lifestyle.

The following study is intended to investigate the effects a structured exercise program has on bone mineral density and arthralgias in patients undergoing adjuvant therapy after diagnosis of breast and/or gynecological cancer.

The sample of people taking part in the study will be divided into two groups, both of which will be administered a program of four weekly sessions, two in the gym and two at home, with different work intensities. The training they will perform in the gym will be divided into several phases, the main one being strength and weight bearing training. The home program, on the other hand, will consist of weight bearing exercises only.

This study is intended to be a springboard for future research in oncology associated with exercise; in fact, exercises have been identified that are useful in counteracting and/or limiting the adverse effects of therapies. The expected results are that a vigorous intensity training protocol is more effective than a moderate intensity one in improving bone density and arthralgias. In addition, structured exercise will have benefits on quality of life and independence, and the goal of educating patients to have an active lifestyle.

1. CARCINOMA MAMMARIO E GINECOLOGICO

1.1 Il tumore mammario e ginecologico

La neoplasia, più comunemente chiamata tumore o cancro (per definire un tumore maligno), è una crescita anormale del tessuto con una proliferazione cellulare non controllata, identificabile per una parziale o completa disorganizzazione strutturale, che può essere di carattere benigna o maligna. Le neoplasie maligne hanno la caratteristica di proliferare molto velocemente ed invadere il tessuto ospitante, nelle patologie più gravi possono provocare metastasi, e portare diverse aree in stato di necrosi a causa del ridotto afflusso di sangue. A seconda del luogo d'origine della patologia si hanno denominazioni diverse:

- “Carcinoma” tumore maligno di origine epiteliale e rappresentano il 90% di tutti i tumori. I più diffusi sono il tumore al seno, ovarico, colon, prostata, polmoni, ecc.;
- “Sarcoma” tumore maligno di origine connettivale, come ad esempio il tumore uterino, osseo, ecc.;
- “Leucemia” tumore maligno delle cellule staminali da cui originano le cellule del sangue;
- “Linfoma” tumore maligno del sistema linfatico.

Le neoplasie rappresentano la seconda causa di morte in tutto il mondo, sono stati registrati infatti nel 2020 quasi 10 milioni di decessi (AIOM, “I numeri del cancro in Italia - 2020”).

Il carcinoma mammario è il tumore più spesso diagnosticato nella popolazione mondiale e si stima che ogni anno vengano riscontrati 1.67 milioni di nuovi casi di cancro al seno (Tosello, et al. 2018). Questo incremento è dovuto a molteplici fattori come il maggior quantitativo di screening effettuati anche in età più avanzata, una maggior consapevolezza del controllo di formazioni sospette a livello del seno, abitudini e stili di vita non salutari (fumo, alcool, sedentarietà, ecc.) e l'allungamento della vita media che porta ad un invecchiamento progressivo della popolazione con maggior presenza di malattie croniche e degenerative (Tumori, A. I. R. 2022).

Nella popolazione femminile anche i tumori ginecologici hanno un'incidenza rilevante. Con il termine neoplasie ginecologiche si intendono quei tumori a livello dell'apparato riproduttivo femminile: il tumore all'utero, diviso a sua volta in tumore alla cervice uterina e tumore dell'endometrio (denominato come tumore al corpo dell'utero); il tumore ovarico; il tumore alle tube di Falloppio e il tumore vaginale. Come si può notare dalla figura 1, pubblicata nel sito del Global Cancer Observatory, le neoplasie al seno e ginecologiche

(principalmente utero e ovaio) rappresentano la maggior parte dei tumori femminili. Molteplici sono i fattori di rischio per queste neoplasie, alcuni di essi sono potenzialmente modificabili e rappresentano circa il 44,4% di tutti i decessi per patologia oncologica (Tumori, A. I. R. 2022).

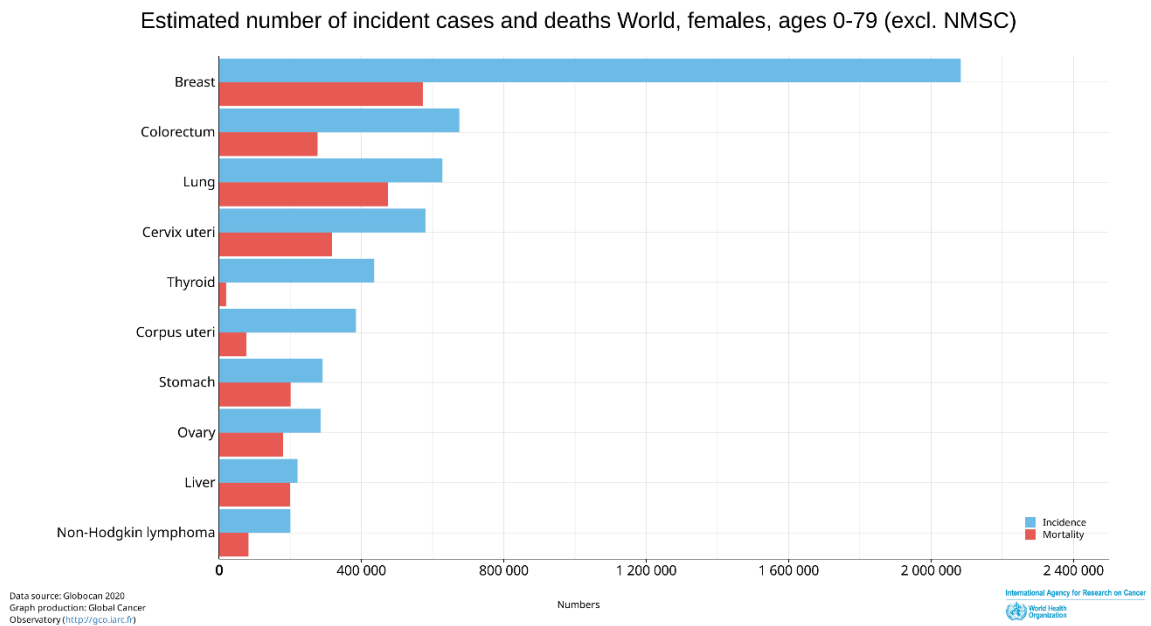


Figura 1: Tassi di incidenza e mortalità stimati per età nel 2020, nella popolazione femminile di tutto il mondo. Global Cancer Observatory “gco.iarc.fr”

Tra i fattori di rischio evitabili riportati dall’Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) e descritti anche dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sono stati riscontrati stili di vita non salutari della popolazione, come l’eccesso di bevande alcoliche, il sovrappeso associato ad un’inattività fisica e sedentarietà ed un’alimentazione non adeguata all’organismo (Picon-Ruiz, et al. 2017); il fumo di tabacco è considerato uno dei principali fattori di rischio, perché correlato all’insorgenza di circa un tumore su tre e responsabile di 17 diverse neoplasie, oltre al tumore polmonare (Danaei, et al 2005). Questi fattori, oltre a portare ad una possibile patologia oncologica, possono essere associati a possibili comorbidità come ad esempio patologie croniche del sistema cardiocircolatorio o patologie metaboliche, che fanno ridurre notevolmente la qualità e l’aspettativa di vita nei pazienti (McTiernan, et al. 2019).

I fattori di rischio non modificabili, come ad esempio l’età e la familiarità, sono molto importanti per la probabilità di sviluppare una certa malattia. Con l’avanzare dell’età i

soggetti sono più fragili e il loro organismo, compreso anche il sistema immunitario, è meno efficiente. Nella popolazione femminile il maggior numero di diagnosi del carcinoma mammario si riscontra in donne con età maggiore a 55 anni e con una storia familiare e/o personale di tumore mammario (Runowicz, et al. 2015). Le mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 sono responsabili di circa il 50% di tutti i casi di cancro al seno. Questi fattori genetici alterati possono essere indicatori anche di un possibile tumore ginecologico, in particolare il tumore ovarico. Inoltre, come viene descritto nell'articolo pubblicato da Kuchenbaecker e colleghi, la storia familiare è un fattore di rischio molto rilevante specialmente in pazienti portatori di mutazioni dei geni precedentemente scritti (Kuchenbaecker, et al. 2017).

1.2 Terapie di intervento e possibili conseguenze

Le terapie d'intervento più efficaci per il cancro si basano sulla prevenzione, principalmente primaria e secondaria, ed in alcuni casi anche la terziaria. Come riportato nel paragrafo precedente e scritto nell'articolo pubblicato della Dottoressa Ovadia sul sito AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro): “La prevenzione è la migliore arma per vincere il cancro ed è a nostra portata ogni giorno: basta non iniziare a fumare, o smettere al più presto, seguire un'alimentazione equilibrata e salutare, praticare sport e sottoporsi periodicamente a controlli medici”. Questo estratto parla principalmente di una prevenzione primaria, cioè una prevenzione allo sviluppo della patologia, che consiste nel cambiamento di stili di vita poco salutari (alcol, fumo, sedentarietà, inattività, alimentazione). La “lotta” contro gli stili di vita, riportata in molti articoli scientifici e supportata anche dall'OMS, porta ad una riduzione del rischio di incorrere in patologie croniche e a diverse comorbidità. Un esempio di prevenzione primaria per il tumore alla cervice uterina è il vaccino anti-HPV (papilloma virus umano), responsabile di circa 20% dei 31 mila casi di tumore causati da virus che si verificano ogni anno (AIRC). Un altro esempio è l'utilizzo di farmaci per la chemio-prevenzione. L'uso di tamoxifene come prevenzione primaria riduce il rischio di carcinoma mammario di circa il 30% e l'effetto benefico perdura per almeno 20 anni (Cuzick, et al. 2015).

La prevenzione secondaria in patologie, come in questo caso tumori, viene individuata precocemente attraverso screening, spesso effettuati prima dello sviluppo di sintomi. Tra i vari screening, consigliati da OMS e AIRC, troviamo ad esempio la mammografia, per la

possibile diagnosi del carcinoma mammario, il Pap-test per il tumore alla cervice uterina ed il sangue occulto nelle feci per la possibile diagnosi di tumore del colon retto. Un altro tipo di prevenzione secondaria consiste nell'inizio tempestivo della terapia curativa, come ad esempio l'asportazione della massa tumorale, così da aumentare le probabilità di guarigione e ridurre il rischio di metastasi, diminuendo così la sua gravità.

Infine, con il termine prevenzione terziaria nel cancro, si intendono quelle terapie per ridurre la possibilità di sviluppo di eventuali recidive, metastasi o ulteriori complicanze, dopo le cure effettuate attraverso chirurgia, chemioterapia, radioterapia e trattamenti ormonali.

Le terapie attualmente utilizzate per il cancro hanno un ruolo fondamentale per la corretta guarigione, tuttavia sono associate anche a possibili complicanze, come ad esempio episodi di linfedema dopo i trattamenti di radioterapia e di mastectomia, utilizzati per la prevenzione e la cura del tumore al seno o dei tumori ginecologici. Dopo il trattamento del carcinoma mammario c'è un rischio di linfedema che varia dal 5 al 40% (Rockson S., 2018). Un'altra complicanza, che con il progresso scientifico si sta riducendo, è la cardiotoxicità indotta da chemioterapia a causa dell'utilizzo di alcuni farmaci come le antracicline, e dalla radioterapia responsabile dell'accumulo di placca lungo le pareti arteriose e dello sviluppo di fattori di crescita di fibroblasti (Yeboa e Evans, 2016). Le terapie mediche utilizzate e le fasi di ospedalizzazione sono associate anche a periodi di inattività fisica ed in alcuni casi anche di immobilità, a causa ad esempio di operazioni chirurgiche o radioterapia. Tali atteggiamenti non salutari comportano una possibile atrofia muscolare, un aumento di rigidità articolare ed eventuali artralgie. Tutti questi fattori negativi recano un incremento di fragilità, in particolar modo nelle pazienti di sesso femminile, le quali nel periodo della menopausa possono andare incontro a possibili diagnosi di osteopenia o osteoporosi (Soriano-Maldonado, et al. 2019).

Le complicanze da terapia o da patologia non si limitano unicamente ad alterazioni fisiche, ma anche agli aspetti psicologici come per esempio la depressione, presente spesso in diverse patologie croniche, e la "fatigue". Quest'ultimo aspetto, presente tra il 60-96% dei pazienti, è stato definito da un gruppo di esperti del National Comprehensive Cancer Network come "un comune, persistente e soggettivo senso di stanchezza correlato al cancro o al trattamento per il cancro che interferisce con il normale funzionamento", che si differisce dalla sensazione di stanchezza provata dopo uno sforzo fisico o mentale, e che non si allevia con un periodo di riposo (Stasi, et al. 2003).

1.3 Sindrome muscoloscheletrica associata agli inibitori dell'aromatasi

La terapia ormonale è uno dei principali trattamenti utilizzati per la prevenzione contro le patologie oncologiche, in particolar modo i tumori ginecologici e il carcinoma mammario. Tra i farmaci maggiormente utilizzati si trova il tamoxifene che, come descritto precedentemente, permette una riduzione dell'incidenza di cancro al seno ed ha anche un effetto protettivo sulla densità minerale ossea. Nonostante gli effetti benefici, diversi pazienti sviluppano dei gravi effetti collaterali come eventi trombotici, cerebrovascolari ed una maggior possibilità di sviluppare cancro all'endometrio (Lancet Oncology, 2006). Di recente il tamoxifene è stato associato, o in alcuni casi sostituito, dagli inibitori dell'aromatasi di terza generazione: Anastrozolo, Letrozolo e Exemestano. L'aromatasi è spesso sovraespressa nelle cellule endoteliali del tessuto mammario, portando ad una sovrapproduzione di estrogeni che stimola la crescita di tessuto neoplastico. Questi farmaci inibiscono competitivamente o irreversibilmente l'aromatasi, portando ad una riduzione fino al 65% dell'incidenza di carcinoma mammario (Hyder, et al. 2021). Tuttavia, anch'essi hanno effetti collaterali molto comuni che vanno a compromettere la qualità di vita e possono predisporre il paziente all'interruzione della terapia. Tali complicanze hanno preso la denominazione di "sindrome muscoloscheletrica associata agli inibitori dell'aromatasi", che comprendono lo sviluppo di artralgie e mialgie, determinando una rigidità articolare, e il declino della densità minerale ossea che, associato all'aumento dell'età dei pazienti, porta ad un incremento di fragilità.

Diversi studi, tra cui quello di Gaillard e Stearns del 2011, riportano che la sintomatologia a livello del tessuto osseo sia dovuta alla riduzione della quantità di estrogeni, causata dagli inibitori dell'aromatasi, e nel caso del sesso femminile, amplificata anche dall'invecchiamento e dalla menopausa. Gli estrogeni hanno dei ruoli principali sulla riduzione dell'assorbimento osseo, causato dalle citochine generate dagli osteoclasti, e sull'aumento di produzione di osteoprotegerina, un fattore di inibizione dell'osteoclastogenesi (Gaillard e Stearns, 2011).

Ad oggi l'eziologia delle artralgie non è del tutto conosciuta, nonostante sia uno dei principali motivi della sospensione del trattamento farmacologico con inibitori aromatasi, con un tasso di interruzione, individuato in diversi studi, che varia tra il 31 e il 73% (Bell, et

al. 2020). Come possibile causa di questi dolori è stata ipotizzata la privazione degli estrogeni, comunemente responsabili di effetti condroprotettivi. Una terapia a base di estrogeni ha portato ad una ridotta incidenza di fenomeni dolorosi ai giunti articolari.

La terapia ormonale con gli inibitori dell'aromatasi è fondamentale per contrastare le recidive o la progressione del carcinoma mammario e dei tumori ginecologici (Laroche, et al. 2014). Tuttavia, uno dei modi per diminuire il più possibile le complicità indotte dal trattamento, è l'interruzione della terapia stessa o la sostituzione con il tamoxifene, che comporta però anch'esso possibili effetti avversi rilevanti. Per la riduzione dei dolori dovuti al trattamento si sono visti efficaci gli interventi farmacologici con antidolorifici o antinfiammatori, l'agopuntura ed esercizi di rilassamento. Ad oggi il cambiamento dello stile di vita attraverso una modificazione del comportamento alimentare e l'attività fisica non hanno ottenuto dei risultati significativi sulle artralgie (Beckwèe, et al. 2017). Differenti invece i risultati ottenuti per il mantenimento della densità minerale ossea, dove un ruolo fondamentale è determinato dall'esercizio fisico e dall'integrazione alimentare (Gaillard e Stearns, 2011).

2.ESERCIZIO FISICO, CANCRO AL SENO E TUMORI GINECOLOGICI

2.1 Esercizio fisico e cancro

Negli ultimi decenni il progresso scientifico e tecnologico ha apportato alcuni miglioramenti sugli stili di vita delle persone, ma ha anche causato un aumento dell'inattività e della sedentarietà, portando ad uno sviluppo maggiore di quelle che vengono definite come patologie croniche. Quest'ultime sono un gruppo molto ampio di malattie che caratterizzano diversi apparati e sistemi, come ad esempio le malattie cardiovascolari, i disturbi mentali, le patologie metaboliche e muscoloscheletriche, il cancro ecc. Per ridurre il rischio di incorrere in queste patologie o riacutizzazioni, come descritto nel capitolo precedente, i pazienti possono adottare delle strategie per modificare il loro stile di vita, come ad esempio: una diminuzione dei comportamenti sedentari, l'astensione dal fumo e seguire una dieta equilibrata (Capodaglio, 2018).

L'attività fisica da diversi anni è in prima linea per il conseguimento del benessere psicofisico e per la salute delle persone, fino ad essere paragonata ad un vero e proprio farmaco. Il presidente dell'American Medical Association, Ronald Mark Davis, descrive con questa frase l'importanza dell'attività fisica strutturata: "Se avessimo una pillola che potesse contenere tutti i benefici dell'esercizio fisico, sarebbe il farmaco più prescritto al mondo". La qualità di vita nei soggetti che praticano attività fisica abitualmente è spesso migliore rispetto ai loro coetanei che seguono stili di vita non salutari. Anche nei soggetti più fragili, come anziani o pazienti con diverse patologie, il regolare esercizio è correlato a benefici dell'intero organismo, come ad esempio uno sviluppo della forza muscolare e dell'equilibrio, una riduzione fino al 30% di sviluppare patologie croniche, un incremento dell'attività immunitaria, un miglioramento dell'aspetto sociale e psicologico (Jiménez-Zazo, et al 2020).

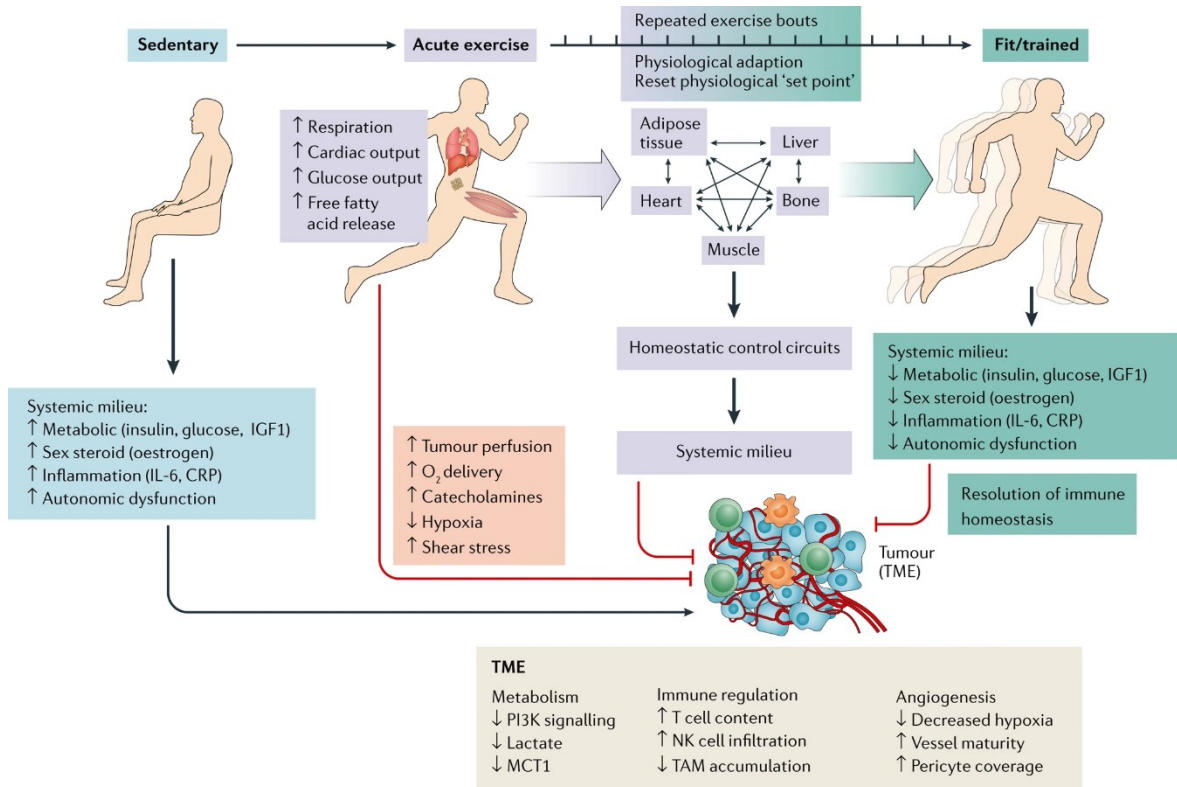
I notevoli benefici, descritti da diversi studi scientifici, fanno dell'attività fisica un vero e proprio trattamento di prevenzione sia per ridurre l'incidenza delle patologie (prevenzione primaria) sia per una guarigione più efficace e/o per una diminuzione del rischio di recidive o comorbidità (prevenzione secondaria e terziaria). Le linee guida per le diverse patologie pubblicate dall'American College of Sport Medicine o dall'OMS, trovano nell'attività fisica una terapia che può essere integrata a quella farmacologica. Le indicazioni sono spesso

generali, tuttavia vengono descritte le intensità e le frequenze da seguire nei diversi tipi di lavoro, come esercizi aerobici, di forza, di mobilità articolare e di equilibrio.

Con l'avanzare dell'età si è visto nella popolazione un aumento del peso corporeo, che a sua volta è correlato anche ad un incremento dell'inattività e ad artralgie. Viene a crearsi un circolo vizioso dove il soggetto, spesso anziano, riduce di più l'attività fisica a causa del dolore e della fatica, preferendo il riposo. Quest'ultimo tuttavia porta ad un aumento della sedentarietà e quindi un rischio maggiore di incorrere in altre comorbidità sistemiche e di avere un ulteriore aumento ponderale peggiorando la situazione a livello muscoloscheletrico. La combinazione di terapie di intervento, come l'esercizio fisico e le indicazioni nutrizionali, possono apportare a benefici sul calo ponderale e una riduzione delle artralgie, con effetti più duraturi rispetto al trattamento chirurgico (Alrushud, et al. 2017). La terapia fisica può consistere in attività aerobica, come ad esempio la camminata, o in esercizi di forza per lo sviluppo di massa muscolare (Roddy, et al. 2005). L'esercizio in ambiente acquatico ha avuto effetti significativi sulla riduzione del peso corporeo, per una maggior attivazione muscolare, e sui dolori articolari, specialmente nei pazienti con artralgie all'anca o al ginocchio (Kim, et al. 2012). Tuttavia, l'attività motoria in acqua non è indicata per i pazienti che hanno una bassa densità ossea. Ai pazienti osteopenici, dopo un accurato e graduale avviamento, vengono consigliati lavori d'impatto o di forza con carichi fino all'80-85% dell'1RM (Beck, et al.2017). Come descritto nel capitolo precedente i trattamenti delle neoplasie, come la terapia ormonale per i tumori ginecologici e il mammario, portano infatti a diverse complicanze tra cui osteopenia ed artralgie.

Nell'articolo scritto da Koelwyn e dai suoi colleghi, pubblicato sul Nature Reviews Cancer, i comportamenti genotossici, sempre più presenti nel mondo moderno, aumentano il rischio di incorrere in patologie non trasmissibili come il cancro. La sedentarietà è associata ad un aumento della disponibilità di fattori di crescita e nutrienti nel microambiente tumorale. L'esercizio fisico, in acuto o in cronico, porta ad una mobilitazione dei nutrienti all'intero organismo, utilizzando ATP e fattori di crescita, come insulina e IGF, per lo sviluppo e rigenerazione tissutale (Figura 2). I comportamenti attivi portano ad una riduzione dello stato infiammatorio dell'intero organismo, responsabile di diverse patologie, ad una diminuzione degli ormoni sessuali (estrogeni), della disfunzione autonoma e ad un aumento della risposta immunitaria (Koelwyn, et al. 2017).

Il ruolo dell'esercizio fisico non dovrebbe essere considerato solo come un trattamento, ma uno strumento di fondamentale importanza per la prevenzione di patologie, di lesioni da caduta, di comorbidità e del malessere psicofisico indotto dal circolo vizioso imposto dall'inattività (Rodrigues, et al 2022).



Nature Reviews | Cancer

Figura 2: “Regolazione dipendente dall’esercizio del microambiente tumorale” Koelwyn, et al. 2017

2.1.1 Training di forza

Nei pazienti oncologici la cachessia peggiora notevolmente la qualità di vita e l’indipendenza, portando anche a fenomeni di depressione. Questa comorbidità è una sindrome multifattoriale causata da un ridotto apporto calorico e da un metabolismo alterato indotto dai fattori tumorali. La complicità è associata ad una perdita di massa muscolare e di forza non sempre correlata al calo di massa grassa. La cachessia associata alla sarcopenia in pazienti over 50, indotta dall’invecchiamento, comporta un quadro clinico grave con un aumento del rischio di mortalità per cancro due volte superiore, con la sola perdita del 5% di tessuto muscolare (Lee, 2022). L’esercizio di forza porta ad un miglioramento della

composizione corporea, con un aumento della massa magra e una riduzione della massa grassa, influenzando l'indipendenza e la qualità di vita (Ruiz, et al. 2007). Inoltre, il training di forza riduce l'attività delle citochine proinfiammatorie che sono alla base del sistema ubiquitina-proteasoma dell'ATP, responsabili della degradazione del tessuto muscolare nel cancro (Al-Majid et Waters, 2008). L'esercizio associato ad un'integrazione alimentare corretta o alla terapia farmacologica può avere dei risultati migliori sull'organismo, rispetto all'utilizzo di un solo tipo di trattamento. Come si evince dallo studio di Hadij e dei suoi colleghi, l'esercizio fisico con l'integrazione alimentare di calcio e vitamina D, apporta a dei miglioramenti a livello della densità minerale ossea delle donne in menopausa, riducendo la fragilità (Hadiji, et al. 2008). In diversi studi scientifici l'esercizio di forza è prescritto in soggetti con osteopenia o osteoporosi, in quanto le contrazioni muscolari portano a delle tensioni meccaniche, specialmente di trazione, che vanno a stimolare il turnover osseo e la deposizione da parte di osteoblasti. I protocolli di allenamento di forza ben strutturati, progressivi e appropriati alle capacità dei soggetti, possono portare a benefici rilevanti per la salute muscoloscheletrica, siano essi anziani e non. In alcuni studi viene descritta l'efficacia di protocolli di allenamento di resistenza ad alto carico sulla densità minerale ossea nei pazienti osteoporotici o osteopenici (Kitsuda, et al. 2021). Come descritto in questa meta-analisi, gli esercizi di forza con intensità elevate, vicino all'1RM, sono sicuri specialmente quando supervisionati da un chinesiologo. Oltre ad avere effetti positivi sulla densità minerale ossea, sono associati ad un miglioramento maggiore della forza muscolare degli arti inferiori, rispetto all'allenamento contro resistenza ad intensità moderata. Negli ultimi anni il training di forza, parallelamente all'esercizio aerobico, ha iniziato ad avere un ruolo importante per il miglioramento della qualità di vita specialmente nei pazienti patologici (Domínguez, et al. 2016).

2.1.2 Weight bearing

Da diversi anni l'esercizio fisico è correlato ad un miglioramento della densità minerale ossea, tuttavia non si ha ancora piena conoscenza della tipologia di lavoro più efficace. Gli esercizi dinamici, rispetto a quelli statici, creano maggiori sollecitazioni meccaniche al tessuto osseo (Turner et Robling, 2005). Tra le metodiche maggiormente studiate negli ultimi anni, vi sono gli esercizi di forza, descritti nel paragrafo precedente, e gli esercizi di weight bearing. Quest'ultimo termine descrive delle attività, principalmente a corpo libero,

che creano degli impatti sul terreno generando delle forze di reazione, utili per la stimolazione di diversi distretti ossei come femore, anca e vertebre. Queste forze di reazione del suolo, indotte dagli esercizi di weight bearing, hanno diverse intensità. Ad esempio la *camminata* o un *affondo laterale* registrano delle basse forze d'impatto, circa di 1.2 volte il peso corporeo (BW); invece, il *Drop Jump* da 30 cm ha un grande impatto, registrando un picco di forza di reazione di 5.5 BW (Weeks et Beck, 2008). Il meccanismo di stimolazione a livello osseo generato dall'esercizio d'impatto si differenzia rispetto all'esercizio di forza. Mentre quest'ultimo, come descritto precedentemente, porta ad una stimolazione a causa della trazione, l'esercizio d'impatto porta all'attivazione dei meccanismi ossei tramite forze di compressione. Come si evince dallo studio di Weeks e Beck, più l'osso è sottoposto a forze di grande entità e a carichi rapidi, maggiore sarà il beneficio a livello della densità ossea.

Alcune metanalisi prese in esame descrivono l'allenamento di weight bearing e l'esercizio di forza per il miglioramento della salute ossea, tuttavia con esiti alcune volte non concordi. Una spiegazione a riguardo è stata la scelta degli esercizi nei vari studi, i quali avevano come caratteristiche delle reazioni al suolo ridotte e quindi tensioni meccaniche che non andavano a stimolare adeguatamente l'adattamento osseo (Kemmler, et al. 2020). Altre metanalisi invece si trovano concordi nell'affermare che il weight bearing e l'esercizio di forza apportano dei miglioramenti sulla densità minerale ossea in diversi distretti corporei, come sul collo del femore e sulla colonna lombare, riducendo il rischio di fratture nei soggetti osteoporotici ed osteopenici (Kelley, et al. 2012).

La salute dell'osso diventa un fattore rilevante nelle donne nel periodo successivo della menopausa a causa delle modificazioni ormonali, le quali possono portare a una compromissione della resistenza ossea (Reid, et al.2008). L'età avanzata delle pazienti oncologiche è un fattore maggiormente sfavorevole per l'osso, a causa delle terapie lesive per esso, come la terapia ormonale e la chemioterapia. Da come viene descritto in diverse linee guida sulla salute dell'osso, è di fondamentale importanza l'attività fisica nel periodo dello sviluppo e dovrebbe essere eseguita durante tutto l'arco della vita, anche nei periodi di maggior fragilità. Uno degli approcci efficaci per il miglioramento della densità ossea nelle pazienti osteopeniche in presenza anche di altre comorbidità è l'applicazione di tensioni meccaniche, attraverso esercizi di forza e di impatti progressivi (Daly, et al.2019), e di esercizi aerobici per il miglioramento della fitness cardiorespiratoria e della qualità di vita

(Zeng, et al. 2019). Gli effetti che l'esercizio fisico ha sull'osso sono leggermente inferiori rispetto alle terapie farmacologiche, nonostante ciò i benefici dell'allenamento influenzano l'intero organismo (Cheng, et al. 2002). Tuttavia, da quest'ultimo articolo si può dedurre che un programma di esercizio fisico personalizzato, associato ad una terapia farmacologica ed un giusto apporto alimentare, può avere effetti maggiori rispetto all'utilizzo di una sola tipologia di trattamento.

2.2 Scopo dello studio

Il presente studio ha come scopo principale la relazione tra gli effetti collaterali degli inibitori dell'aromatasi e l'esercizio fisico strutturato. In particolare il quesito di ricerca è: "può il training di forza e di weight bearing avere degli effetti positivi sulla densità minerale ossea e sulle artralgie causate dalla terapia ormonale per il trattamento del cancro al seno e ginecologico?".

Gli obiettivi secondari della ricerca sono di andare a valutare l'impatto che un esercizio fisico strutturato può avere nella qualità di vita e nella funzione fisica di queste pazienti, dopo un periodo di 12 mesi supervisionato e sorvegliato da un'equipe medica e da chinesologi dell'attività motoria preventiva ed adattata (AMPA).

Sebbene ci siano poche evidenze scientifiche in merito al training di forza e d'impatto in pazienti con carcinomi, si può ipotizzarne la fattibilità e i relativi miglioramenti sulla salute psicofisica dei soggetti. La possibile efficacia di questi trattamenti potrebbe essere rilevante per le ricerche future e per lo sviluppo di approcci integrati tra esercizio fisico e terapia farmacologiche.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Tipo di studio

Il seguente studio è un RCT, cioè uno studio clinico controllato randomizzato. Questa tipologia di ricerca consiste in una suddivisione casuale del campione in due o più gruppi, i quali ricevono terapie d'intervento differenti. Inoltre, lo studio sarà eseguito in doppio cieco, per cui né le pazienti né lo sperimentatore conoscono il gruppo di assegnazione.

Il progetto dello studio è stato presentato al Comitato Etico per l'approvazione secondo la dichiarazione di Helsinki e le normative internazionali.

3.2 Partecipanti

Le partecipanti a questo RCT sono pazienti sopravvissute al tumore della mammella e/o ginecologico in terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi reclutati dallo IOV (Unità Tumori Ereditari ed Endocrinologia Oncologica) e della Chirurgia Generale – Azienda Ospedaliera di Padova. Viene stimato un reclutamento di circa 50 pazienti che, in seguito, verrà suddiviso in due gruppi di egual numero.

3.3 Criteri di inclusione ed esclusione

Criteri di inclusione:

- Età maggiore dei 18 anni
- Pazienti che nel momento dell'arruolamento abbiano artralgie indotte da inibitori dell'aromatasi
- Terapia endocrinologica somministrata da almeno sei mesi

Criteri di esclusione:

- Partecipazione a meno del 75% delle sessioni di formazione
- Esecuzione, già durante il reclutamento, di attività aerobica e di esercizi forza strutturati per più di 150 minuti a settimana
- Malattia metastatica
- Procedure chirurgiche nel periodo di follow-up
- Presenza di anomalie ECG o altre patologie cardiache

- Fratture vertebrali o fratture multiple da trauma lieve
- Pazienti con osteoporosi (punteggio T superiore a -2,5)

3.4 Procedure

Il reclutamento dei soggetti avviene dopo una visita medica e un'anamnesi iniziale, prendendo poi alcune misure antropometriche. In seguito, ad ogni paziente verrà prescritto un ecocardiogramma, un elettrocardiogramma a riposo e delle analisi ematochimiche. Questi esami serviranno per individuare eventuali controindicazioni all'esercizio fisico. L'ECG a riposo ha lo scopo di analizzare il segnale elettrico del cuore, per diagnosticare aritmie potenzialmente pericolose. Invece, l'ecocardiogramma, attraverso lo studio delle immagini morfologiche del cuore e dei vasi limitrofi, può evidenziare eventuali problematiche strutturali, come ad esempio malfunzionamento delle valvole, stenosi, danneggiamento del miocardio per pregresso infarto.

Gli esami ematochimici, che verranno effettuati dopo la visita medica e al termine dello studio, servono invece per analizzare le molecole responsabili del metabolismo osseo, come vitamina D e calcio, e per valutare l'emocromo correlato allo stato di salute del paziente.

Ogni soggetto che vi parteciperà avrà una prescrizione di esercizio fisico della durata di 12 mesi e sarà assegnato casualmente ad uno dei due gruppi presenti nella ricerca. I due gruppi avranno la stessa prescrizione di esercizio, fatta eccezione per le intensità: infatti alcuni soggetti lavoreranno ad intensità vigorose, 80-85% di 1RM, ed altri lavoreranno con ripetizioni maggiori ma con carichi intorno al 60-70% di 1RM. Il raggiungimento delle intensità citate sarà progressivo, per esempio il primo mesociclo è considerato di avviamento, dove i due gruppi avranno carichi simili così da apprendere correttamente i movimenti dei vari esercizi.

Le sedute di allenamento saranno composte da due parti principali: gli esercizi di forza e di weight bearing.

3.4.1 Valutazioni

Il seguente studio andrà ad indagare diversi aspetti tramite test fisici, questionari ed esami strumentali. Le valutazioni verranno effettuate tutte al tempo zero e a 12 mesi, mentre a 3 e

a 6 mesi verranno somministrati solo alcuni test e questionari. La maggior parte dei test avverranno presso la palestra didattica dell'Azienda Ospedale – Università di Padova.

Questionari:

- Brief Pain Inventory (BPI-sf)

L'artralgia indotta da inibitori dell'aromatasi si valuterà attraverso l'utilizzo del Brief Pain Inventory (forma abbreviata), un questionario autosomministrato che misura l'intensità del dolore e l'interferenza dello stesso sulle funzioni quotidiane. È uno dei questionari validati più utilizzati in letteratura per misurare l'artralgia, associata agli inibitori dell'aromatasi, presente spesso nelle patologie oncologiche. Inoltre, è anche convalidato in studi che valutano l'impatto dell'osteoartrite.

Il BPI-sf è formato da quattro voci sull'intensità del dolore e sette voci di interferenza del dolore, che si valutano con una scala da 0 a 10. Inoltre, si chiede alle pazienti di valutare la qualità di sollievo ottenuto da farmaci o trattamenti antidolorifici. Il dolore è classificato come lieve (punteggio da 3 a 4), moderato (da 5 a 7) o grave (da 8 a 10).

Questo questionario sarà somministrato ad ogni periodo di valutazione, cioè a tempo 0, a 3-6 mesi ed al termine del progetto (Williams, et al. 2006).

- SF-36

Lo stato di salute e la qualità della vita saranno valutati attraverso la Short Form Health Survey 36 (SF-36).

Il questionario è composto da 36 quesiti ed è autosomministrato. Valuta otto variabili multi-item della salute, e permette di cogliere l'impatto di una malattia su vari aspetti della qualità di vita. I principali temi indagati attraverso gli item sono:

- Funzionamento fisico
- Limitazioni dovute alla salute fisica
- Limitazioni dovute a problemi emotivi
- Energia e fatica
- Benessere emotivo
- Attività sociali
- Dolore

- Percezione salute generale

I punteggi degli elementi sono codificati, sommati e tradotti in una scala da 0 (salute minima) a 100 per ogni dimensione (salute migliore).

Il questionario Short Form 36 è una valutazione dello stato di salute generica e viene utilizzato di frequente in diverse popolazioni patologiche. È un indicatore affidabile e pertinente per le sopravvissute al carcinoma mammario e ginecologico.

Come per il BPI-sf, anche il SF-36 sarà somministrato ad ogni periodo di valutazione (Brazier, et al. 1992).

- IPAQ

Il tipo e la quantità di attività fisica saranno valutati attraverso l'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).

Il seguente questionario vuole andare a definire per quanto tempo si è svolta dell'attività fisica negli ultimi 7 giorni e a che intensità. Nel rispondere alle domande il soggetto deve considerare solo le attività che hanno una durata superiore ai 10 minuti, distinguendo le attività intense (che costringono a respirare con un ritmo molto più elevato del normale), le moderate e le camminate. Successivamente, la quantità di attività viene moltiplicata per vari coefficienti in base all'intensità, riuscendo così a stabilire se il soggetto è sufficientemente attivo.

Il questionario è somministrato dall'operatore che aiuta a definire i parametri di ricerca e sarà compilato all'inizio, a 6 mesi e al termine dello studio (Craig, et al 2003).

Esami strumentali:

- DEXA

La composizione corporea delle pazienti si valuterà attraverso la Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA).

Attraverso questo esame strumentale si riesce a valutare oltre alla percentuale di massa magra e grassa, anche lo stato di salute del tessuto osseo, utilizzando una dose bassa di raggi X. La DEXA, grazie all'analisi della densità minerale ossea, ha un'importanza rilevante per la diagnosi di condizioni patologiche come osteoporosi o di semplice osteopenia.

L'analisi della composizione corporea sarà effettuata al tempo zero ed al termine del progetto, poiché, come riportato in diversi studi, l'esercizio fisico ha effetti positivi significativi sulla densità minerale ossea dopo diversi mesi di attività costante (Brooke-Wavell, et al 2022) (Singh et Toohey, 2022).

Test fisici:

- Handgrip test

La forza di presa è uno dei test fisici che sarà effettuato alle pazienti.

La forza muscolare influenza la qualità di vita, l'indipendenza ed anche la mortalità nei soggetti patologici (Cruz-Jentoft, et al 2019). I valori che si ottengono attraverso l'handgrip test sono correlati con la forza generale e sono predittori della sarcopenia (Spruit, et al. 2013).

L'handgrip test si effettuerà attraverso l'utilizzo di un dinamometro.

La paziente si posizionerà seduta su una sedia con i piedi appoggiati sul pavimento, la spalla sarà addotta e ruotata in modo neutro, il gomito flesso a 90°, l'avambraccio neutro e con il polso tra 0° e 30° di estensione. In questa posizione il soggetto effettuerà 3 prove per ogni arto nelle quali dovrà stringere il più forte possibile il dinamometro per almeno 5 secondi.

Il test si eseguirà a tempo zero, a 6 e a 12 mesi.

- Isocinetica

La forza degli arti inferiori sarà valutata tramite la macchina isocinetica.

La paziente verrà fatta sedere sul macchinario e sarà legata ad esso tramite imbracatura al sedile. Successivamente, si fisserà il "braccio" del macchinario alle estremità distali delle tibie per valutare i flessori ed estensori del ginocchio. Il soggetto, che avrà il ginocchio appoggiato al bordo del sellino, dovrà effettuare un'estensione ed una flessione della gamba. Il macchinario manterrà una velocità angolare costante ed il soggetto dovrà sprigionare la maggior forza possibile sia nel movimento di estensione che di flessione (per un numero di ripetizioni prestabilito). Oltre alla valutazione dei muscoli della coscia verranno valutati anche i flessori e gli estensori della caviglia. In questo caso la valutazione sarà effettuata in maniera monolaterale. Il soggetto verrà legato ugualmente al sedile, ma questa volta

bloccando prima un piede e poi l'altro ad un "pedale" collegato al macchinario. Il soggetto dovrà effettuare una flessione plantare e dorsale della caviglia, con più forza possibile, ad una velocità angolare costante impostata sul macchinario.

Attraverso questo test si valuterà la forza degli arti inferiori, sia sui muscoli flessori che su quelli estensori del ginocchio e della caviglia, osservando in particolar modo il picco di coppia espresso in Nm e la proporzione tra muscoli agonisti e antagonisti. Il test isocinetico si eseguirà all'inizio del progetto, a 6 e a 12 mesi (Sole, et al. 2007).

- **Back scratch**

La mobilità di spalla può influenzare la vita di tutti i giorni, in attività come vestirsi, pettinarsi o mettersi la cintura di sicurezza. Nelle pazienti con carcinoma mammario il ROM di movimento dell'arto superiore può essere alterato, specialmente nel lato operato. La flessibilità della spalla si analizzerà attraverso il Back-Scratch test.

Il test sarà eseguito in posizione eretta. Al soggetto verrà chiesto di portare una mano dietro la testa e la spalla, spingendo più possibile verso il centro della schiena. L'altra mano verrà fatta portare dietro la schiena con il palmo rivolto verso l'esterno e le dita verso l'alto. L'operatore attraverso un metro dovrà misurare la distanza o la sovrapposizione delle dita medie. Il test si ripeterà 2 volte per ciascun lato e sarà effettuato al tempo zero, a 6 e a 12 mesi (Rikli et Jones 1999).

- **Chair Sit and Reach**

La flessibilità della catena posteriore normalmente è misurata attraverso il sit and reach. Il test, che verrà effettuato, è una variante che fa parte del "Senior Fitness Test Protocol", dove il soggetto sarà seduto sul bordo di una sedia anziché per terra. Al soggetto verrà chiesto di posizionarsi sul bordo di una sedia, posta contro il muro. La gamba presa in esame sarà tesa in avanti con il ginocchio esteso, il tallone a terra e la caviglia piegata a 90°. Il piede opposto dovrà rimanere appoggiato sul pavimento. Le mani verranno poste una sopra l'altra con le dita medie che si troveranno adiacenti. Il soggetto eseguirà una flessione in avanti, portando le mani verso le dita dei piedi, durante un'espirazione. La schiena deve rimanere dritta e il ginocchio esteso. La posizione dovrà essere mantenuta per almeno 2 secondi e in quel momento l'operatore misurerà la distanza tra le dita dei piedi e delle mani.

Il test si ripeterà due volte per ciascun arto e sarà effettuato al tempo zero, a 6 e a 12 mesi (Rikli et Jones 1999).

- **Stabilometria statica**

I possibili deficit di equilibrio e il rischio di cadute saranno valutati tramite la pedana stabilometrica in posizione statica.

La stabilometria statica si basa sullo studio quantitativo delle oscillazioni posturali del Centro di Pressione (CoP) su una pedana, che valuta la distribuzione di forze verticali sul piano di appoggio. L'esame rileva tutte le oscillazioni, sia antero-posteriori che medio-laterali, compiute dal soggetto che rimane in posizione eretta per 30 secondi, in assenza di perturbazioni.

La pedana fornisce diversi parametri da poter analizzare:

- Stabilogramma: rappresenta le coordinate del CoP in funzione del tempo (sec)
- Sway Area (mm^2/sec): ampiezza media dell'area spazzata dal moto del CoP
- Sway Path (mm/sec): velocità di oscillazione del CoP
- Oscillazioni antero-posteriori del CoP (mm)
- Oscillazioni medio laterali del CoP (mm)

Il test sarà effettuato ad occhi aperti e ad occhi chiusi; quest'ultima analisi servirà a valutare il funzionamento dell'apparato vestibolare e quello propriocettivo.

Le valutazioni verranno eseguite a tempo zero, a 6 e a 12 mesi (Scoppa, et al. 2013).

3.4.2 Durata e frequenza delle sedute in palestra

Le pazienti dopo la visita medica iniziale, con un medico specializzato, avranno una prescrizione di esercizio fisico strutturato della durata di 12 mesi. Come accennato precedentemente, il campione verrà diviso in due gruppi casualmente, in base all'intensità di lavoro che dovranno effettuare nelle sedute di allenamento. Successivamente verranno divise in sottogruppi di circa dieci persone e svolgeranno l'esercizio fisico due volte a settimana per un'ora ciascuna, nella palestra afferente all'UOC di Medicina dello Sport e dell'Esercizio di Padova, supervisionate da professionisti dell'esercizio fisico. Il training

sarà composto da diverse fasi: quella iniziale composta dal warm up, la fase centrale di forza e di weight bearing, e quella conclusiva per il cool down.

La supervisione sarà effettuata da chinesiologi specializzati in attività motoria preventiva ed adattata che avranno il compito di correggere le esecuzioni dei vari esercizi e di far rispettare le intensità prestabilite, usufruendo anche della Scala di Borg.

3.4.3 Attività in ambiente domestico

Alle pazienti verrà richiesto di eseguire delle attività anche nel proprio ambiente domestico o in luoghi a loro più confortevoli. Sarà prescritto di eseguire almeno 2 sedute a settimana di allenamento di weight bearing, possibilmente non nei giorni in cui si è svolto il training in palestra. Si consiglierà di eseguire, all'inizio della seduta, un breve riscaldamento ed una fase di mobilità articolare, così da preparare gli arti inferiori ed il corpo allo stimolo.

Gli esercizi d'impatto saranno la ripetizione di quelli svolti nell'ambiente controllato, supervisionati e corretti dai chinesiologi, così da ridurre il più possibile le esecuzioni scorrette e i possibili infortuni.

Le sedute di weight bearing, che siano svolte in ambiente domestico o in palestra, saranno composte da 3 - 5 serie da 10 - 20 ripetizioni con il recupero di 1-2 minuti tra serie. Alcune sedute potranno consistere anche in 5 esercizi differenti e quindi si effettueranno 10 ripetizioni per esercizio, seguite da fasi di recupero, in modo da avere stimoli di natura diversa.

4. PROGRAMMAZIONE DI ALLENAMENTO

La programmazione di allenamento è suddivisa in 4 mesocicli della durata di 3 mesi ciascuno.

Gli obiettivi prestabiliti dallo studio sono molteplici. Nel primo mesociclo, per entrambi i gruppi di lavoro, si andrà a sviluppare lo schema motorio del salto e dell'atterraggio, così da ridurre il rischio di infortuni. Inoltre, visto la probabilità elevata di avere soggetti con uno stile di vita sedentario ed inattivi, si utilizzeranno questi primi mesi per avviare il soggetto all'esercizio in palestra e ottenere un condizionamento anatomico. I mesocicli successivi andranno a differenziarsi per le intensità di lavoro stabilite dalla prescrizione e con l'obiettivo di portare i due gruppi progressivamente ad intensità più elevate in sicurezza, così da valutare gli adattamenti che si ipotizzano sulle artralgie e sulla densità minerale ossea. Gli esercizi che verranno prescritti ai due gruppi di lavoro saranno i medesimi, vi sarà solamente una variazione dell'intensità di lavoro.

4.1 *Warm Up*

Le sedute di allenamento in palestra iniziano con un "Warm Up" della durata di 5-10 minuti. Questa fase iniziale è medesima per entrambi i gruppi, nonostante la differenza di intensità. Lo scopo del riscaldamento è di preparare l'organismo ad affrontare nel migliore dei modi l'allenamento, innalzando la temperatura corporea, preparando i muscoli, i tendini e le articolazioni ad eseguire il training o i test fisici.

La fase iniziale di ogni seduta comprende la mobilità articolare, stretching statico e dinamico dei vari distretti corporei. Tali attività sono essenziali per ridurre gli infortuni e la rigidità dei tessuti connettivi, quest'ultima dovuta a fattori differenti come posture scorrette, cicatrici chirurgiche, immobilizzazione, comportamento sedentario, e molto altro. Verrà consigliata l'esecuzione della mobilità articolare anche in ambiente domestico prima delle sedute di weight bearing.

Nel primo mesociclo, come si può visionare nella Tabella 1a, si avranno delle progressioni mensili del riscaldamento. Come detto precedentemente, alcuni soggetti saranno novizi all'esercizio fisico, di conseguenza all'interno delle sedute di allenamento verranno inserite delle propedeutiche. Nel primo mese i movimenti principali da apprendere saranno la *dinamica scapolo-omerale*, la *lombo-sacrale* e l'*hip hinge*. La comprensione e

l'assimilazione di questi gesti tecnici avverrà tramite l'osservazione, l'ascolto del chinesologo e tramite l'esecuzione supervisionata. Per facilitare l'apprendimento, oltre a far eseguire alcuni esercizi a corpo libero, verrà consigliato di effettuarli con attrezzi, come bande elastiche e bastoni.

Nel secondo e terzo mese il "Warm Up" sarà caratterizzato dall'esecuzione di gesti tecnici propedeutici all'allenamento di forza dei mesocicli successivi. Questi sono utili sia per preparare l'organismo all'allenamento che segue, sia per apprendere in maniera corretta l'esecuzione di esercizi più complessi, come: *squat*, *piegamenti*, *stacchi da terra*. In particolare se questi venissero fatti con una tecnica scorretta, potrebbero portare ad infortuni o incrementare i dolori articolari. Dal secondo mese sono programmati anche lavori sulla percezione e sull'attivazione del core, di importanza fondamentale per ridurre il rischio di lesioni durante le fasi centrali dell'allenamento.

WARM UP	Mesociclo I I mese	Mesociclo I II mese	Mesociclo I III mese
Volume	5-10'	5-10'	5-10'
Metodica:	Mobilità articolare, Stretching, Dinamica scapolo- omeroale e lombo- sacrale, Hip hinge.	Mobilità articolare, Stretching, Propedeutica esercizi base, Core stability	Mobilità articolare, Stretching, Propedeutica esercizi base, Core stability
Esempi esercizi	Circonduzione arti superiori, Stretching pettorale e catena posteriore, Pulley con elastico, Cat camel exercise	Squadra di Mézières dinamica, Contraffondo, Box squat, Australian pull up su TRX, Stacco con bastone, Dead bug, Bird dog	Propedeutica piegamenti (in quadrupedia), Affondi, Rematore, Plank, Stacco rumeno con manubrio

Tabella 1a: I mesociclo del Warm Up

Il riscaldamento dei mesocicli successivi (Tabella 1b) sarà composto, oltre che dalla mobilità articolare e dal lavoro sul core, dagli esercizi che verranno svolti nel training di forza ad un'intensità inferiore, con anche l'utilizzo di piccole attrezzature. Quest'attivazione è fondamentale per preparare la paziente ad eseguire l'esercizio ad un'intensità più elevata, riducendo il rischio di infortuni e la paura del carico.

WARM UP	Mesociclo II	Mesociclo III	Mesociclo IV
Volume	5-10'	5-10'	5-10'
Metodica	Mobilità articolare, Stretching, Attività a bassa intensità	Mobilità articolare, Stretching, Attività a bassa intensità	Mobilità articolare, Stretching, Attività a bassa intensità
Esempio esercizi	Squat, Pull down con loop band, Spinta panca piana	Stacco, Pulley con loop band, Rematore	Stacco, Squat, Lat machine, Panca piana

Tabella 1b: II, III, IV mesociclo del Warm Up

4.2 Training di Forza

La fase centrale dell'allenamento, in ambiente supervisionato, sarà caratterizzata dal "Training di Forza" e dagli esercizi di "Weight Bearing", di cui si parlerà nel prossimo paragrafo.

La forza, come scritto nei capitoli precedenti, è utile per l'indipendenza e lo stato di salute di qualsiasi soggetto, dall'anziano al giovane, dal patologico al "sano". Ad oggi, nonostante i numerosi benefici evidenziati anche in letteratura, non vi sono spesso prescrizioni mediche dettagliate ed esaustive.

In questo paragrafo si andrà a presentare la progressione di forza pensata per le pazienti che hanno aderito al progetto, differenziando il lavoro del gruppo moderato da quello intenso. Come esposto precedentemente, gli esercizi e le metodiche che si andranno a svolgere saranno le medesime, varieranno solo i parametri correlati all'intensità, come le ripetizioni, il carico e i tempi di recupero.

Il primo mesociclo è molto simile per entrambi i gruppi di lavoro e, come si può notare nella Tabella 2A e nella Tabella 2B, ha lo scopo di avvicinare i soggetti all'esercizio fisico acquisendo nuovi gesti tecnici. Per i primi tre mesi è stata scelta la metodica "PHA" (Peripheral Heart Action), un allenamento a circuito che ha come caratteristica la successione di stimoli muscolari distanti tra loro, come ad esempio un esercizio per gli arti inferiori dopo un esercizio per il petto. Questa metodica ha diversi benefici, come la riduzione dei tempi di recupero, la ridotta fatica percepita ed un lavoro cardiaco maggiore.

Nel periodo di avviamento sono stati selezionati principalmente esercizi con i macchinari in modo tale da comprendere meglio l'attivazione muscolare e sviluppare forza, con dei movimenti guidati.

Training di Forza Gruppo Vigoroso	Mesociclo I I mese	Mesociclo I II mese	Mesociclo I III mese
Volume	15'	18'	20'
Metodica	Circuit Training (PHA) 45" work - 30" rest x2 set	Circuit Training (PHA) 35" work - 35" rest x3 set	Circuit Training (PHA) 40" work - 40" rest x3 set
Intensità	Moderata bassa 55-60% 1RM (18-15 reps)	Moderata 65-70% 1RM (14-12 reps)	Moderata alta 75% 1RM (11-10 reps)
Esercizi	Lat machine Leg press Spinte multipower Leg extension Alzate laterali	Lat machine Leg press Spinte multipower Leg extension Alzate laterali	Lat machine Leg press Spinte multipower Leg extension Alzate laterali

Tabella 2A: I mesociclo del Training di Forza, gruppo attività vigorosa

Training di Forza Gruppo Moderato	Mesociclo I I mese	Mesociclo I II mese	Mesociclo I III mese
Volume	15'	20'	20'
Metodica	Circuit Training (PHA) 45" work - 30" rest x2 set	Circuit Training (PHA) 45" work - 30" rest x3 set	Circuit Training (PHA) 45" work - 30" rest x3 set
Intensità	Moderata bassa 55% 1RM (18 reps)	Moderata bassa 55% 1RM (14-12 reps)	Moderata bassa 60% 1RM (11-10 reps)
Esercizi	Lat machine Leg press Spinte multipower Leg extension Alzate laterali	Lat machine Leg press Spinte multipower Leg extension Alzate laterali	Lat machine Leg press Spinte multipower Leg extension Alzate laterali

Tabella 2B: I mesociclo del Training di Forza, gruppo attività moderata

Nel gruppo delle pazienti che farà esercizio fisico ad intensità vigorosa, la progressione sarà più ripida, come si può notare dalla Tabella 2A, così da arrivare all'intensità richiesta dallo studio già nel secondo mesociclo.

I mesocicli successivi saranno caratterizzati da una differenziazione delle intensità tra i due gruppi, mantenendo però le stesse metodiche: superset, piramidali e split routine. Gli esercizi selezionati per questi 9 mesi di programmazione saranno multiarticolari e coinvolgeranno grandi gruppi muscolari. I soggetti li eseguiranno sia con l'utilizzo di macchinari sia a corpo libero con manubri e bilancieri. Per mantenere un carico adeguato all'intensità richiesta i chinesioologi valuteranno le esecuzioni e somministreranno la scala di Borg.

Nel secondo mesociclo il gruppo che utilizzerà il protocollo con l'attività vigorosa, come si può evincere dalla Tabella 3A, lavorerà al 75% di 1RM un'intensità molto vicina a quella prestabilita dallo studio. In questi mesi il campione userà una metodica a "Superset", che consiste nell'eseguire due esercizi di seguito, con una fase di recupero tra una serie e l'altra.

Training di Forza Gruppo Vigoroso	Mesociclo II	Mesociclo III	Mesociclo IV
Volume	24'	43'	30'
Metodica	Superset 30" + 30" work - 60" rest x4 set	Piramidale crescente 40" work – 2' rest x4 set	Split Routine 45" work – 3' rest x4 set
Intensità	Moderata alta 75% 1RM (10 reps)	Vigorosa 75 – 80 – 80 - 85% 1RM (10 – 8 – 6 – 6 reps)	Vigorosa 85% 1RM (6 reps)
Esercizi	-Squat + Leg extension -Lat Machine/ Rematore + Panca Piana / Push ups -Stacco + Spinta in alto con manubri	-Squat/stacco -Lat machine /rematore -Panca piana/Push ups -Leg extension	Split A: -Panca Piana -Pressa Split B: -Lat machine/ rematore - Stacco

Tabella 3A: II, III, IV mesociclo del Training di Forza gruppo vigoroso

Nel terzo mesociclo si utilizzerà una metodica a piramidale crescente. Questa consiste nell'aumento del carico tra una serie e l'altra, con una conseguente riduzione del numero di ripetizioni. L'intensità scritta nella Tabella 3A è quella del primo periodo, successivamente si ricercherà un incremento fino ad ottenere due serie con un carico dell'80% e due con l'85% di 1RM.

Per rendere gli allenamenti meno monotoni, si faranno eseguire esercizi differenti ma con un'attivazione muscolare simile, come ad esempio *Squat* con manubri e la *Leg press*.

Nell'ultimo mesociclo gli allenamenti di forza saranno composti da due esercizi, come si può vedere nella tabella sopra, suddivisi in Split A e Split B. I soggetti effettueranno 4 serie da 6 ripetizioni ciascuna, per entrambi gli esercizi. L'intensità elevata, 85% di 1RM, richiederà un tempo di recupero adeguato di 3 minuti. Sono stati selezionati esercizi base che permettano l'utilizzo di carichi appropriati all'intensità, come ad esempio la *leg press*, la *panca piana*, il *rematore*, la *lat machine*, lo *stacco*.

Nella Tabella 3B vengono indicati i tre mesocicli del gruppo con il protocollo di esercizio fisico moderato.

Training di Forza Gruppo Moderato	Mesociclo II	Mesociclo III	Mesociclo IV
Volume	25'	40'	20'
Metodica	Superset 45" + 45" work - 45" rest x4 set	Piramidale crescente 60" work – 1' rest x4 set	Split Routine 60" work – 2' rest x4 set
Intensità	Moderata bassa 60% 1RM (16-15 reps)	Moderata 60 – 65 – 65 - 70% 1RM (16 – 14 – 14 – 12 reps)	Moderata alta 75% 1RM (10 reps)
Esercizi	-Squat + Leg extension -Lat Machine/ Rematore + Panca Piana / Push ups -Stacco + Spinta in alto con manubri	-Squat -Lat machine /rematore -Panca piana/Push ups -Leg extension -Stacco	Split A: -Panca Piana -Pressa Split B: -Lat machine/ rematore - Stacco

Tabella 3B: II, III, IV mesociclo del Training di Forza gruppo moderato

Il terzo mesociclo si differenzia rispetto al campione con intensità vigorosa. La metodica rimane la medesima, tuttavia si è pensato di aumentare il volume dell'allenamento effettuando 5 esercizi. Questa variazione è stata così programmata per apportare una progressione maggiore vista l'intensità molto simile tra i vari mesocicli. Come descritto per il gruppo vigoroso, anche nella tabella 3B viene evidenziata l'intensità del primo mese, con l'obiettivo di portare le pazienti ad effettuare due serie con il 65% e le restanti con il 70% di 1RM.

Le metodiche di allenamento rimangono simili varia il parametro dell'intensità e il volume del terzo mesociclo. Questa decisione è stata presa per standardizzare il più possibile il protocollo, così da ridurre le possibili alterazioni e/o adattamenti.

4.3 Weight Bearing

La fase centrale dell'allenamento in palestra è caratterizzata, oltre che dal "training di forza", dagli esercizi d'impatto o "Weight Bearing exercise". Nello studio di Weeks e Beck del 2008, si può osservare una classificazione di differenti esercizi con le relative forze di reazione al suolo correlate al Body Weight (BW). Questa catalogazione ci è utile per stabilire cosa far eseguire alle pazienti, suddividendo impatti vigorosi e moderati, rispettivamente superiori e inferiori a 4 BW. Un esempio di esercizio vigoroso è il *Drop Jump da 10cm*, che consiste in un atterraggio con due piedi da un box alto 10cm, ed ha un impatto di 4,3 BW; invece, uno moderato potrebbe essere lo *Skip*, che ha una reazione al suolo stimata del 3,8 BW.

Per queste attività, come per la forza, si è stabilito un periodo propedeutico al salto e all'atterraggio. Quest'ultimo in particolare deve essere effettuato con la tecnica corretta, così da portare un adeguato stimolo, per ridurre al minimo infortuni e artralgie. L'errore più comune che si potrà riscontrare nell'atterraggio, sarà il valgismo dinamico a livello dell'articolazione del ginocchio. Questa complicazione potrebbe essere dovuta a diverse conseguenze come: una postura scorretta, una scarsa mobilità della caviglia, una carenza di forza o un'attivazione neuromuscolare scorretta del medio gluteo e dei muscoli extrarotatori dell'anca (Dix, et al. 2019).

I chinesiologi specializzati dovranno supervisionare i soggetti, correggere le esecuzioni ed incoraggiarli negli esercizi che possono intimorire maggiormente come ad esempio il *Drop Jump da 30cm*.

Weight Bearing Gruppo Vigoroso	Mesociclo I I mese	Mesociclo I II mese	Mesociclo I III mese
Volume	15-20'	15-20'	15-20'
Metodica	Weight Bearing 10 reps – 2' rest x5 set	Weight Bearing 10 reps – 2' rest x5 set	Weight Bearing 10 reps – 2' rest x5 set
Intensità	Moderata 2,6-3,4 BW	Moderata 2,7-3,5 BW	Moderata 3,5-3,8 BW
Esercizi	- Run (2,6) - Dance step (2,9) - Side-Step (2,9) - Hop (3,4)	- Take Off Long (3,5) - Take Off High (3,5)	- Heel drop (3,6) - Jump Squat (3,8)

Tabella 4A: I mesociclo Weight Bearing, gruppo attività vigorosa

Weight Bearing Gruppo Moderato	Mesociclo I I mese	Mesociclo I II mese	Mesociclo I III mese
Volume	15-20'	15-20'	15-20'
Metodica	Weight Bearing 10 reps – 2' rest x5 set	Weight Bearing 10 reps – 2' rest x5 set	Weight Bearing 10 reps – 2' rest x5 set
Intensità	Lieve 1,1-2,1 BW	Lieve-Moderata 1,2-2,9 BW	Moderata 2,6-3,4 BW
Esercizi	- Lunge (1,1) - Walk (1,2) - Side Lunge (1,2) - Stride Jump (2,1)	- Run (2,6) - Dance Step (2,7)	- Side-Step (2,9) - Hop (3,4)

Tabella 4B: I mesociclo Weight Bearing, gruppo attività moderata

Nella tabella 4A, sopra riportata, viene evidenziata la programmazione degli esercizi d'impatto del primo mesociclo del gruppo vigoroso. Come descritto precedentemente, i soggetti per i primi mesi faranno degli esercizi di avvicinamento all'intensità ricercata. In questo caso le reazioni al suolo saranno dal 2,6 al 3,8 BW, considerato moderato.

Per ottenere un maggior adattamento osseo, come descritto in letteratura, bisogna differenziare gli stimoli. La progressione pensata, sarà quella di insegnare nella prima settimana due esercizi, che verranno svolti separatamente nelle sedute, e in quella successiva svolgerli in maniera alternata nei due allenamenti. Dopo l'acquisizione di 4 differenti esercizi, questi verranno effettuati alternativamente nella stessa seduta.

Nella Tabella 4B viene riportato il primo mesociclo del gruppo moderato. Il metodo di progressione sarà lo stesso, varieranno gli esercizi e le intensità svolte.

Si può notare dalle Tabelle 4A e 4B, che il gruppo di intensità vigorosa, già nel primo mese, partirà con gesti tecnici che sprigioneranno maggiori forze di reazione al suolo, così da raggiungere gli esercizi da 4 BW nel secondo mesociclo.

Nei mesocicli successivi il metodo di progressione rimarrà invariato fino all'apprendimento di tutti i gesti tecnici. A quel punto, le sedute settimanali di Weight Bearing in palestra, saranno composte da una sequenza di 5 esercizi che andranno a rispettare l'intensità ricercata. Le varie attività d'impatto verranno selezionate in base alle difficoltà e alle preferenze delle pazienti, così da aumentare l'aderenza al progetto e il piacere all'esercizio fisico. In questo modo gli allenamenti saranno diversi e più sicuri.

Weight Bearing Gruppo Vigoroso	Mesociclo II	Mesociclo III	Mesociclo IV
Volume	15-20'	15-20'	15-20'
Metodica	Weight Bearing 10 reps – 2' rest x5 set	Weight Bearing 10 reps – 2' rest x5 set	Weight Bearing 10 reps – 2' rest x5 set
Intensità	Vigorosa 3,8-5,2 BW	Vigorosa 4,3-5,5 BW	Vigorosa 4,3-5,5 BW
Esercizi	- Skip (3,8) - Star Jump (4,3) - Drop Jump 10cm (4,3)	- Foot Stomp (4,6) - Jump (4,7) - Jump Rope (4,7) - Tuck Jump (4,8)	- Depht Jump (5,2) - Drop Jump 20cm (5,2) - Drop Jump 30cm (5,5)

Tabella 5A: II, III, IV mesociclo Weight Bearing gruppo attività vigorosa

Weight Bearing Gruppo Moderato	Mesociclo II	Mesociclo III	Mesociclo IV
Volume	15-20'	15-20'	15-20'
Metodica	Weight Bearing 10 reps – 2' rest x5 set	Weight Bearing 10 reps – 2' rest x5 set	Weight Bearing 10 reps – 2' rest x5 set
Intensità	Moderata 2,1-3,8 BW	Moderata 2,1-3,8 BW	Moderata 2,1-3,8 BW
Esercizi	- Stride Jump (2,1) - Run (2,6) - Dance Step (2,7) - Side-Step (2,9)	- Hop (3,4) - Take Off I (3,5) - Take Off II (3,5) - Heel Drop (3,6)	- Jump Squat (3,8) - Skip (3,8)

Tabella 5B: II, III, IV mesociclo Weight Bearing gruppo attività moderata

4.4 Weight Bearing in ambiente domestico

All'interno delle prescrizioni di esercizio fisico, data alle pazienti al termine della visita medica, verranno assegnate delle sedute di training da svolgere nel proprio ambiente domestico. Le attività dovranno essere eseguite almeno due volte a settimana, possibilmente non lo stesso giorno della palestra e consisteranno in esercizi di Weight Bearing.

Alle pazienti verrà consigliato di iniziare la seduta con un breve riscaldamento, simile a quello che viene svolto con i chinesiologi, composto da mobilità articolare globale, esercizi a corpo libero per l'attivazione muscolare e del core. In seguito, il training è composto da un totale di 50 impatti, divisi in 5 serie con un tempo di recupero di 2' tra esse.

Gli esercizi che dovranno svolgere saranno i medesimi effettuati in palestra, ad esempio se viene insegnato lo *Skip* e il *Jump*, in ambiente domestico verranno eseguiti questi due, rispettando ripetizioni e pause. Quest'idea di replicare i gesti tecnici risulta essere utile per il miglioramento dell'apprendimento e per la prevenzione degli infortuni.

La scelta degli esercizi, come detto in precedenza, può essere influenzata anche dalle difficoltà delle pazienti, come ad esempio l'impossibilità di ripeterli a casa per la mancanza di attrezzature adeguate o le insicurezze nello svolgimento dell'attività da sole. Il chinesiologo avrà il compito di incoraggiarle e sostituire gli esercizi.

4.5 Cool Down

La fase di Cool Down, della durata di circa 5 minuti, conclude le sedute di allenamento in palestra. In questo periodo di tempo i chinesiologi aiuteranno le pazienti a ritornare alle condizioni basali, essendo state iperattivate durante lo sforzo, facendo eseguire esercizi come stretching, mobilità articolare e respirazioni diaframmatiche.

Come detto in precedenza per il warm up, verrà consigliato lo svolgimento del cool down al termine di tutte le sedute di allenamento anche quelle in ambiente domestico.

5. IPOTESI E CONCLUSIONI

Questo studio si è posto l'obiettivo di rispondere alle seguenti domande: Può un programma di esercizio fisico strutturato, basato su attività di forza e di weight bearing, avere effetti sulla densità minerale ossea e sui dolori articolari, spesso causati dal trattamento delle neoplasie? A quali volumi e intensità prescritti?

Grazie alla programmazione e periodizzazione dell'esercizio creata in questa proposta di progetto si potrà strutturare un trial scientifico dove si ipotizzano diversi risultati, tra cui l'aumento della densità minerale ossea, la riduzione dei dolori articolari, il miglioramento delle attività di vita quotidiana e della composizione corporea. Tramite l'allenamento della forza e ad impatto, ulteriori risultati positivi sono attesi anche sul miglioramento dell'equilibrio. Questo studio, inoltre, porterebbe ad un'indagine specifica circa l'intensità maggiormente idonea all'ottenimento di risultati più efficaci rispetto alle artralgie e alla densità ossea.

Ad oggi non ci sono studi esaustivi che attestino l'efficacia di un lavoro ad intensità moderata verso lo sviluppo di densità ossea in pazienti con neoplasie. Questo può essere causato dagli inibitori dell'aromatasi che riducono i possibili effetti dell'esercizio. Dunque, si è ipotizzato che un'intensità vigorosa di allenamento della forza e di impatto, somministrata a questo tipo di pazienti, porti ad ottenere dei risultati significativi.

Lo studio in questione, che partirà a settembre 2023, ha anche lo scopo di essere da trampolino di lancio per studi futuri in ambito oncologico e un'opportunità per strutturare dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali dedicati alle pazienti in cura per carcinoma mammario o ginecologico, al fine di ridurre le complicanze terapeutiche.

In conclusione, come si evince da questo elaborato e dalla letteratura, l'esercizio fisico è una terapia che viene sempre più prescritta e consigliata nel miglioramento delle artralgie e della demineralizzazione ossea. Tuttavia, sia gli esercizi di Weight Bearing che quelli di forza, non sono ancora prescritti e somministrati adeguatamente. Questa ricerca potrebbe fornire nuovi elementi sulle potenzialità e sull'efficacia di queste metodiche da inserire in un programma strutturato di esercizio fisico nei tumori ginecologici e nel carcinoma mammario.

6. BIBLIOGRAFIA

6.1 Articoli scientifici

- Al-Majid, S., & Waters, H. (2008). The Biological Mechanisms of Cancer-Related Skeletal Muscle Wasting: The Role of Progressive Resistance Exercise. *Biological Research for Nursing, 10*(1), 7–20. <https://doi.org/10.1177/1099800408317345>
- Alrushud, A., Rushton, A., Kanavaki, A. M., & Greig, C. A. (2017). Effect of physical activity and dietary restriction interventions on weight loss and the musculoskeletal function of overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: a systematic review and mixed method data synthesis. *BMJ Open, 7*(6), e014537. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014537>
- Beck, B. R., Daly, R. M., Singh, M. a. F., & Taaffe, D. R. (2017). Exercise and Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise prescription for the prevention and management of osteoporosis. *Journal of Science and Medicine in Sport, 20*(5), 438–445. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2016.10.001>
- Beckwée, D., Leysen, L., Meuwis, K., & Adriaenssens, N. (2017). Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer, 25*(5), 1673–1686. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3613-z>
- Bell, S., Dalton, L., McNeish, B. L., Fang, F., Henry, N. L., Kidwell, K. M., & McLean, K. (2020). Aromatase inhibitor use, side effects and discontinuation rates in gynecologic oncology patients. *Gynecologic Oncology, 159*(2), 509–514. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.08.015>

- Brazier, J., Harper, R. M., Jones, N., O’Cathain, A., Thomas, K. G., Usherwood, T., & Westlake, L. (1992b). Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*, *305*(6846), 160–164.
<https://doi.org/10.1136/bmj.305.6846.160>
- Brooke-Wavell, K., Skelton, D. A., Barker, K., Clark, E., De Biase, S., Arnold, S. M., Paskins, Z., Robinson, K., Lewis, R., Tobias, J. H., Ward, K. A., Whitney, J., & Leyland, S. (2022). Strong, steady and straight: UK consensus statement on physical activity and exercise for osteoporosis. *British Journal of Sports Medicine*, *56*(15), 837–846. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104634>
- Capodaglio, E. M. (2018). Attività fisica, strumento di prevenzione e gestione delle malattie croniche. *G Ital Med Lav Erg*, *40*(2), 106-119.
- Cheng, S., Sipilä, S., Taaffe, D. R., Puolakka, J., & Suominen, H. (2002). Change in bone mass distribution induced by hormone replacement therapy and high-impact physical exercise in post-menopausal women. *Bone*, *31*(1), 126–135.
[https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00794-9](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00794-9)
- Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. (2006b). *Lancet Oncology*, *7*(8), 633–643. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70767-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70767-7)
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., & Oja, P. (2003). International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *35*(8), 1381–1395.
<https://doi.org/10.1249/01.mss.0000078924.61453.fb>

- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Bautmans, I., Baeyens, J., Cesari, M., . . . Schols, J. (2018). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age And Ageing*, *48*(1), 16–31.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Cuzick, J., Sestak, I., Cawthorn, S., Hamed, H., Holli, K., Howell, A., & Forbes, J. F. (2015). Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncology*, *16*(1), 67–75.
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71171-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71171-4)
- Daly, R. M., Via, J. D., Duckham, R. L., Fraser, S. F., & Helge, E. W. (2019). Exercise for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women: an evidence-based guide to the optimal prescription. *Revista Brasileira De Fisioterapia*, *23*(2), 170–180.
<https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2018.11.011>
- Danaei, G., Hoorn, S. V., Lopez, A. D., Murray, C. J. L., & Ezzati, M. (2005). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet*, *366*(9499), 1784–1793.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67725-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67725-2)
- Dix, J., Marsh, S., Dingenen, B., & Malliaras, P. (2019). The relationship between hip muscle strength and dynamic knee valgus in asymptomatic females: A systematic review. *Physical Therapy in Sport*, *37*, 197–209.
<https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2018.05.015>

- Domínguez, R., Garnacho-Castaño, M. V., & Maté-Muñoz, J. L. (2016). Efectos del entrenamiento contra resistencias o resistance training en diversas patologías. *Nutricion Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.284>
- Gaillard, S., & Stearns, V. (2011). Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Research*, *13*(2). <https://doi.org/10.1186/bcr2818>
- Hadji, P., Body, J., Aapro, M., Brufsky, A., Coleman, R. E., Guise, T. A., Lipton, A., & Tubiana-Hulin, M. (2008). Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Annals of Oncology*, *19*(8), 1407–1416. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn164>
- Hyder, T., Marino, C. R., Ahmad, S., Nasrazadani, A., & Brufsky, A. (2021). Aromatase Inhibitor-Associated Musculoskeletal Syndrome: Understanding Mechanisms and Management. *Frontiers in Endocrinology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.713700>
- Jiménez-Zazo, F., Blanco, C. R., Lemus, N. C., Dorado-Suárez, A., & Aznar, S. (2020). Transtheoretical Model for Physical Activity in Older Adults: Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(24), 9262. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249262>
- Kelley, G. A., Kelley, K. S., & Kohrt, W. M. (2012). Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-177>

- Kemmler, W., Shojaa, M., Kohl, M., & Von Stengel, S. (2020). Effects of Different Types of Exercise on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcified Tissue International*, 107(5), 409–439. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00744-w>
- Kim, I., Chung, S. A., Park, Y., & Kang, H. G. (2012). The effectiveness of an aquarobic exercise program for patients with osteoarthritis. *Applied Nursing Research*, 25(3), 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2010.10.001>
- Kitsuda, Y., Wada, T., Noma, H., Osaki, M., & Hagino, H. (2021). Impact of high-load resistance training on bone mineral density in osteoporosis and osteopenia: a meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39(5), 787–803. <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01218-1>
- Koelwyn, G. J., Quail, D. F., Zhang, X., White, R. H., & Jones, L. W. (2017). Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, 17(10), 620–632. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.78>
- Kuchenbaecker, K., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K., Mooij, T., Roos-Blom, M., Jervis, S., Van Leeuwen, F. E., Milne, R. L., Andrieu, N., Goldgar, D. E., Terry, M. B., Rookus, M. A., Easton, D. F., Antoniou, A. C., McGuffog, L., Evans, D. G., Barrowdale, D., Frost, D., . . . Olsson, H. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*, 317(23), 2402. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>

- Laroche, F., Coste, J., Medkour, T., Cottu, P., Pierga, J., Lotz, J., Beerblock, K., Tournigand, C., Declèves, X., De Cremoux, P., Bouhassira, D., & Perrot, S. (2014). Classification of and Risk Factors for Estrogen Deprivation Pain Syndromes Related to Aromatase Inhibitor Treatments in Women With Breast Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study. *The Journal of Pain, 15*(3), 293–303. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.11.004>
- Lee, J. (2022). The effects of resistance training on muscular strength and hypertrophy in elderly cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science, 11*(2), 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.02.002>
- McTiernan, A., Friedenreich, C. M., Katzmarzyk, P. T., Powell, K. E., Macko, R. F., Buchner, D. M., Pescatello, L. S., Bloodgood, B., Tennant, B., Vaux-Bjerke, A., George, S. M., Troiano, R. P., & Piercy, K. L. (2019b). Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 51*(6), 1252–1261. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000001937>
- Picon-Ruiz, M., Morata-Tarifa, C., Valle-Goffin, J. J., Friedman, E., & Slingerland, J. M. (2017). Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians, 67*(5), 378–397. <https://doi.org/10.3322/caac.21405>
- Reid, D. M., Doughty, J., Eastell, R., Heys, S. D., Howell, A., McCloskey, E. V., Powles, T. J., Selby, P., & Coleman, R. L. (2008). Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: A consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treatment Reviews, 34*, S3–S18. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.03.007>

- Rikli, R. E., & Jones, C. R. (1999). Functional Fitness Normative Scores for Community-Residing Older Adults, Ages 60-94. *Journal of Aging and Physical Activity*, 7(2), 162–181. <https://doi.org/10.1123/japa.7.2.162>
- Rockson, S. G. (2018). Lymphedema after Breast Cancer Treatment. *The New England Journal of Medicine*, 379(20), 1937–1944. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1803290>
- Roddy, E. (2005). Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(4), 544–548. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.028746>
- Rodrigues, F. F., Domingos, C., Monteiro, D., & Morouço, P. (2022). A Review on Aging, Sarcopenia, Falls, and Resistance Training in Community-Dwelling Older Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(2), 874. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020874>
- Ruiz, J. R., Sui, X., Lobelo, F., Lee, D., Morrow, J. R., Jackson, A. W., Hébert, J. R., Matthews, C. E., Sjöström, M., & Blair, S. N. (2009). Muscular Strength and Adiposity as Predictors of Adulthood Cancer Mortality in Men. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18(5), 1468–1476. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-08-1075>
- Runowicz, C. D., Leach, C. R., Henry, N. J., Henry, K. S., Mackey, H. E., Cowens-Alvarado, R., Cannady, R., Pratt-Chapman, M., Edge, S. B., Jacobs, L. A., Hurria, A., Marks, L. B., LaMonte, S. J., Warner, E., Lyman, G. H., & Ganz, P. A. (2016). American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 34(6), 611–635. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.64.3809>

- Scoppa, F., Capra, R., Gallamini, M., & Shiffer, R. (2013). Clinical stabilometry standardization. *Gait & Posture*, *37*(2), 290–292.
<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.07.009>
- Singh, B., & Toohey, K. (2022). The effect of exercise for improving bone health in cancer survivors — A systematic review and meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*, *25*(1), 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2021.08.008>
- Sole, G., Hamrén, J. N., Milosavljevic, S., Nicholson, H. J., & Sullivan, S. (2007). Test-Retest Reliability of Isokinetic Knee Extension and Flexion. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *88*(5), 626–631.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.02.006>
- Soriano-Maldonado, A., Carrera-Ruiz, Á., Díez-Fernández, D. M., Esteban-Simón, A., Maldonado-Quesada, M., Moreno-Poza, N., Del Mar García-Martínez, M., Alcaraz-García, C., Vazquez-Sousa, R., Moreno-Martos, H., Toro-De-Federico, A., Hachem-Salas, N., Artés-Rodríguez, E., Rodríguez-Pérez, M. A., & Casimiro-Andújar, A. J. (2019). Effects of a 12-week resistance and aerobic exercise program on muscular strength and quality of life in breast cancer survivors. *Medicine*, *98*(44), e17625. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000017625>
- Spruit, M. A., Sillen, M. J., Groenen, M. T., Wouters, E. F., & Franssen, F. M. (2013). New Normative Values for Handgrip Strength: Results From the UK Biobank. *Journal of the American Medical Directors Association*, *14*(10), 775.e5-775.e11.
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.06.013>
- Stasi, R., Abriani, L., Beccaglia, P., Terzoli, E., & Amadori, S. (2003). Cancer-related fatigue. *Cancer*, *98*(9), 1786–1801. <https://doi.org/10.1002/cncr.11742>

- Tosello, G., Torloni, M. R., Mota, B., Neeman, T., & Riera, R. (2014). Breast surgery for metastatic breast cancer. *The Cochrane Library*, 2018(3).
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd011276.pub2>
- Turner, C. W., & Robling, A. G. (2005). Exercises for improving bone strength. *British Journal of Sports Medicine*, 39(4), 188–189.
<https://doi.org/10.1136/bjism.2004.016923>
- Weeks, B. K., & Beck, B. R. (2008). The BPAQ: a bone-specific physical activity assessment instrument. *Osteoporosis International*, 19(11), 1567–1577.
<https://doi.org/10.1007/s00198-008-0606-2>
- Williams, V., Smith, M., & Fehnel, S. (2006). The Validity and Utility of the BPI Interference Measures for Evaluating the Impact of Osteoarthritic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 31(1), 48–57.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.06.008>
- Yeboa, D. N., & Evans, S. B. (2016). Contemporary Breast Radiotherapy and Cardiac Toxicity. *Seminars in Radiation Oncology*, 26(1), 71–78.
<https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2015.09.003>
- Zeng, J., Wu, J., Tang, C., Xu, N., & Lu, L. (2019). Effects of Exercise During or Postchemotherapy in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Worldviews on Evidence-based Nursing*, 16(2), 92–101.
<https://doi.org/10.1111/wvn.12341>

6.2 Sitografia

Breast Cancer | *Breast Cancer Information & Overview*. (n.d.).

<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>

Cancro: la prevenzione. (n.d.). [https://www.airc.it/cancro/prevenzione-](https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/prevenzione-per-tutti/cancro-la-prevenzione)

[tumore/prevenzione-per-tutti/cancro-la-prevenzione](https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/prevenzione-per-tutti/cancro-la-prevenzione)

Exercise is Medicine. (2023, May 30). *Moving Through Cancer - Exercise is Medicine*.

Exercise Is Medicine - Exercise Is Medicine.

<https://www.exerciseismedicine.org/eim-in-action/moving-through-cancer-2/>

OncoInfo. (2023, June 7). *OncoInfo - Istantanee di Oncologia Medica*. <https://oncoinfo.it/>

Perna, D. F. (2018, July 11). *Test di Valutazione in Chinesiologia Clinica-ChinesioGroup*.

ChinesioGroup. <http://chinesiogroup.it/test-valutazione-chinesiologia-clinica/>

Redazione. (2021). Cardiotossicità delle antracicline e rischio cardiovascolare nei pazienti

oncoematologici. *OncoInfo*. [https://oncoinfo.it/a-colloquio-con/cardiotossicita-](https://oncoinfo.it/a-colloquio-con/cardiotossicita-delle-antracicline-e-rischio-cardiovascolare-nei-pazienti-oncoematologici/?highlight=%22cardiotossicit%C3%A0%20%22)

[delle-antracicline-e-rischio-cardiovascolare-nei-pazienti-](https://oncoinfo.it/a-colloquio-con/cardiotossicita-delle-antracicline-e-rischio-cardiovascolare-nei-pazienti-oncoematologici/?highlight=%22cardiotossicit%C3%A0%20%22)

[oncoematologici/?highlight=%22cardiotossicit%C3%A0%20%22](https://oncoinfo.it/a-colloquio-con/cardiotossicita-delle-antracicline-e-rischio-cardiovascolare-nei-pazienti-oncoematologici/?highlight=%22cardiotossicit%C3%A0%20%22)

The International Agency for Research on Cancer (IARC). (n.d.). *Global Cancer*

Observatory. <https://gco.iarc.fr/>

Victoria, C. C. (1899, December 31). *Exercise overview*.

<https://www.cancervic.org.au/living-with-cancer/exercise/exercise-overview>

World Health Organization: WHO. (2019). Cancer. *www.who.int*.

https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1

6.3 Altro materiale

Volumi:

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) “Linee guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA”, Edizione 2021

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) et Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) “I Numeri del Cancro in Italia 2020”

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) et Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) “I Numeri del Cancro in Italia 2022”

Slide Lezioni:

DUREGON F. “Adapted Physical Activity Programs in Chronic Diseases” Facoltà di Scienze e Tecniche dell’Attività Motoria Preventiva e Adattata, Università degli studi di Padova (2021-2022)

ERMOLAO A. et NEUNHAEUSERER D. “Aspetti Clinici e Funzionali nelle Patologie Croniche” Facoltà di Scienze e Tecniche dell’Attività Motoria Preventiva e Adattata, Università degli studi di Padova (2020-2021)

MORO T. “Tecniche, Valutazione e Programmazione delle Attività Motorie” Facoltà di Scienze e Tecniche dell’Attività Motoria Preventiva e Adattata, Università degli studi di Padova (2021-2022)