



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

**Gli effetti dell'ospedalizzazione sulle funzioni
esecutive in bambini con leucemia
linfoblastica acuta**

The effects of hospitalization on the executive functions in children
affected by acute lymphoblastic leukaemia

Relatrice: Prof.ssa Sabrina Bonichini

Laureanda: Chiara Battocletti

Matricola: 1223453

Anno Accademico 2021/2022

Indice

1	Introduzione	1
1.1	La leucemia linfoblastica acuta	1
1.2	Le funzioni esecutive	4
1.3	L'ospedalizzazione pediatrica	8
2	Effetti sulle funzioni esecutive	10
2.1	Effetti prima del trattamento	10
2.2	Effetti dopo il trattamento	12
2.3	Osservazioni anatomiche	14
2.4	Fattori di rischio	16
2.5	Impatto sulla vita quotidiana	17
2.6	Relazione tra FE e capacità genitoriali	18
3	Programmi di <i>training</i> e prospettive future	19
3.1	Programmi di <i>training</i>	19
3.2	L'intervento dello psiconcologo	22
3.3	Prospettive future	23
3.4	Conclusioni	25
	Riferimenti Bibliografici	27

1. Introduzione

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è il tumore più frequente in età pediatrica. Sulla base dei dati AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori), ogni anno si ammalano in Italia 350/400 bambini, soprattutto di età compresa tra i 2 e i 5 anni. Grazie ai recenti progressi nelle terapie, la probabilità di guarigione per un bambino affetto da LLA supera oggi il 90% (AIRC, 2022). Tuttavia, le difficoltà nel far fronte allo stress durante il trattamento, i cambiamenti nella struttura e nella dinamica del cervello risultanti dalla malattia stessa (Godoy, Simionato, de Mello, & Suchecki, 2020) e alcune delle terapie usate, quali la chemioterapia (CT) e la radioterapia craniale (RTC), sembrano causare alterazioni cognitive e nelle funzioni esecutive (FE) a lungo termine (Aloj et al., 2016). Nei sopravvissuti al cancro infantile queste compromissioni nelle FE sembrano essere causa di una peggiore qualità della vita (Godoy et al., 2020).

Per questo motivo l'obiettivo delle attuali ricerche è quello di individuare programmi di *training* per attenuare i deterioramenti neurocognitivi e per garantire una qualità della vita migliore agli individui sopravvissuti alla LLA diagnosticata in età pediatrica.

1.1 La leucemia linfoblastica acuta

La LLA è un tumore delle cellule del sangue che progredisce molto rapidamente e che prende origine dai linfociti, un tipo particolare di globuli bianchi. La LLA si forma quando una cellula (linfoblasto) destinata a dare origine alle cellule del sistema immunitario (linfociti), si trasforma da sana in tumorale e inizia a moltiplicarsi in modo incontrollato. In condizioni normali un linfoblasto si moltiplica generando nuovi linfociti che sostituiscono quelli invecchiati ed eliminati. Quando invece il

suo DNA è alterato, il linfoblasto può acquisire nuove proprietà e trasformarsi in una cellula tumorale, in grado di moltiplicarsi senza sosta. Una volta formatesi, le cellule leucemiche si accumulano nel midollo osseo, per poi entrare nel sangue e infine raggiungere i linfonodi, la milza, il fegato e in alcuni casi anche il sistema nervoso e i testicoli. Dai linfoblasti derivano due tipi di linfociti: i linfociti B e i linfociti T; a seconda delle cellule coinvolte si distinguono la LLA a cellule B (circa l'80% delle leucemie linfoblastiche del bambino) e la LLA a cellule T (colpisce più frequentemente i maschi ed è più comune tra gli adolescenti) (AIRC, 2022).

1.1.1 I fattori eziopatogenetici

Attualmente i fattori causali che spiegano l'insorgenza della LLA sono largamente sconosciuti e solo una piccola parte può essere associata a fattori fisici, chimici, genetici o ad infezioni virali. Tra i fattori ambientali ci sono l'esposizione a radiazioni ionizzanti e ad alcune sostanze chimiche quali il benzene¹. Tra i fattori non modificabili ci sono l'età pediatrica e il sesso maschile, i quali sembrerebbero aumentare il rischio di LLA. Relativamente ai fattori genetici non ci sono prove che la LLA sia trasmissibile per via ereditaria, anche se in alcune famiglie il rischio sembrerebbe maggiore. Infine, alcune sindromi ereditarie legate ad anomalie genetiche, quali la sindrome di Down e la sindrome di Klinefelter, sembrerebbero essere associate ad una predisposizione per lo sviluppo di LLA. Ad oggi, non essendo stati identificati fattori di rischio modificabili, non è possibile definire strategie di prevenzione efficaci (AIRC, 2022).

1.1.2 I sintomi

Di fondamentale importanza è la tempestività con cui i genitori si accorgono della comparsa di sintomi nel proprio figlio e quindi provvedono ad una visita medica completa. I sintomi della LLA, proprio per il suo carattere "acuto", si manifestano molto rapidamente e di solito la diagnosi segue a breve. I sintomi dipendono

¹ Il benzene è un componente naturale del petrolio ed è contenuto anche nel fumo di sigaretta e in alcuni pesticidi.

soprattutto dal fatto che le cellule leucemiche iniziano a moltiplicarsi in modo incontrollato, prendendo il sopravvento sulle cellule sane del sangue. La diminuzione dei globuli rossi rende il bambino pallido, stanco e debole, mentre la diminuzione dei globuli bianchi sani comporta un aumento del rischio di infezioni accompagnate da febbre. Contemporaneamente la proliferazione delle cellule leucemiche può portare ad un ingrossamento dei linfonodi, del fegato e della milza. Infine, la diminuzione delle piastrine porta il bambino ad essere più soggetto a sanguinamenti ed ematomi. Altri possibili sintomi sono dolori alle ossa e alle articolazioni, perdita di appetito e di peso, mal di testa e nausea (AIRC, 2022).

1.1.3 La diagnosi

Molti di questi sintomi, tuttavia, sono comuni ad altre malattie ed infezioni, motivo per cui la diagnosi di LLA potrebbe non essere fatta tempestivamente. Per giungere alla diagnosi il punto di partenza è una visita medica completa, a cui segue il prelievo di sangue per valutare il numero e l'aspetto delle cellule del sangue e avere un'indicazione della possibile presenza della malattia. Per la conferma della diagnosi è necessario effettuare l'aspirato midollare, cioè l'esame del midollo osseo. Successivamente, per determinare quali organi siano stati colpiti dal tumore ed in quale misura, vengono eseguite radiografie, ecografie, risonanze magnetiche (RM) e Tomografie assiali computerizzate (TAC). Per verificare se la malattia ha raggiunto anche il Sistema Nervoso Centrale (SNC) viene eseguita la puntura lombare, prelevando un fluido, il liquor, che si trova nel canale spinale. Infine, è molto importante eseguire l'analisi dei cromosomi per poter pianificare il trattamento più appropriato (AIRC, 2022).

1.1.4 Il trattamento

La scelta del trattamento della LLA dipende dalle caratteristiche del bambino e della malattia, ma in linea generale la cura va iniziata immediatamente dopo la diagnosi, dato il suo carattere "acuto". La CT rappresenta uno dei principali trattamenti per la LLA e consiste in una terapia a base di farmaci per fermare la crescita delle cellule

tumorali. Di solito vengono utilizzati più farmaci in combinazione e il trattamento viene effettuato a cicli, protrandosi per circa 2-3 anni, di cui i primi 9-10 mesi rappresentano la fase più impegnativa. In associazione alla CT, la RTC, una terapia che usa radiazioni ad alta energia per ridurre la massa tumorale, può essere utilizzata per colpire le cellule tumorali nel SNC. Infine negli ultimi decenni, in associazione alla CT e alla RTC, si sta sperimentando l'uso dell'immunoterapia, un trattamento di cura che utilizza il sistema immunitario del paziente stesso, o certe sue componenti, per combattere la malattia. I successi raggiunti con questa terapia negli ultimi anni su pazienti pediatrici con LLA fanno sperare in un suo utilizzo più frequente in futuro (AIRC, 2022).

1.2 Le funzioni esecutive

L'espressione "funzioni esecutive" ha fatto la sua comparsa nel 1983, quando Muriel Lezak (1983) la utilizzò per primo per riferirsi a "quelle abilità cognitive che rendono un individuo in grado di svolgere un comportamento indipendente, finalizzato ed adattivo" (Vicari & DiVara, 2017) (p.10). Trovare una definizione esaustiva ed univoca del costrutto di FE non è semplice. Shallice e Burgess (1991), ad esempio, le hanno definite "processi cognitivi alla base di risposte flessibili, finalizzate al raggiungimento di uno scopo in situazioni nuove o difficili" (Crisci, 2019) (p.2). Zelazo e Muller (2002) le hanno definite "insieme di processi psicologici coinvolti nel controllo volontario di pensieri e azioni" (Crisci, 2019) (p.2). Diamond, nel 2013, ha individuato tre FE di base: la memoria di lavoro (*working memory* - WM), il controllo inibitorio e la flessibilità cognitiva, che insieme permettono la messa in atto di abilità secondarie e più complesse quali il ragionamento, la pianificazione e il *problem solving*.

Attualmente il modello teorico più accreditato delle FE è quello di Miyake e collaboratori (2000) (Vicari & DiVara, 2017). Questi autori, così come Diamond, hanno individuato tre componenti principali come possibile *core* delle FE: la WM, l'inibizione e la flessibilità cognitiva, dalle quali deriverebbero i processi cognitivi superiori. La WM coinvolge il mantenimento di informazioni in memoria e la capacità

di processare, lavorare e manipolare le stesse. La WM sembra essere strettamente connessa all'inibizione, cioè alla capacità di controllare l'interferenza di stimoli irrilevanti rispetto al compito che si sta svolgendo e di diminuire questa interferenza per raggiungere l'obiettivo prefissato. L'ultima componente, la flessibilità cognitiva, è la capacità di cambiare prospettiva, di essere flessibili e di sapersi adattare in base ai cambiamenti che si verificano nell'ambiente circostante (Crisci, 2019). Negli ultimi anni, autori come Monette et al. (2015) e Im-Bolter et al. (2016), hanno ipotizzato invece che il *core* delle FE possa essere costituito solo da due componenti: la WM e l'inibizione (Vicari & DiVara, 2017).

Indipendentemente da quale sia il *core* delle FE, si tratta di funzioni di fondamentale importanza e per questo utilizzate quotidianamente da ciascuno, ad esempio nell'apprendimento di nuove azioni, nello svolgimento di azioni difficili o di quelle che implicano una pianificazione, negli apprendimenti scolastici, nell'automonitoraggio e nella correzione di errori. Un deterioramento nelle FE può avere quindi ricadute negative su abilità necessarie nel raggiungimento di obiettivi e nello svolgimento di compiti e azioni intenzionali (Vicari & DiVara, 2017).

1.2.1 Lo sviluppo delle FE

A seguito di numerose osservazioni, dal caso di Phineas Gage² a evidenze sperimentali tramite strumenti diagnostici sofisticati come la PET (*Positron Emission Tomography*) e la MEG (*Magnetoencephalography*), si ritiene che il substrato anatomico delle FE sia la corteccia cerebrale prefrontale (CPF). Nonostante la maturazione di quest'area corticale abbia inizio già durante i primi mesi di vita, solo in età adolescenziale essa giunge a completa maturazione (Santrock, 2008). Il cervello segue infatti uno sviluppo ordinato, "caudo-rostrale", procedendo cioè dalla maturazione delle regioni posteriori a quella delle regioni anteriori. Sono proprio i primi anni di vita però, il periodo in cui il cervello subisce le modificazioni più importanti e che ne

² I primi studi sulle funzioni esecutive risalgono al 1848, quando Phineas Gage, un operaio statunitense, riuscì a sopravvivere ad una lesione con asta di metallo ai lobi frontali, diventando però disorganizzato, disinibito e impulsivo (Crisci, 2019).

migliorano considerevolmente il funzionamento. Durante questi primi anni esistono infatti finestre temporali molto ristrette chiamate “periodi critici”, nelle quali deve essere vissuta una specifica esperienza affinché una particolare funzione si sviluppi in modo normale (Santrock, 2008).

Di seguito sono elencate le fasi principali dello sviluppo tipico delle FE (Crisci, 2019):

- a 7/8 mesi compaiono i primi segni di WM;
- dai 12 mesi ai 3 anni aumenta la capacità di inibizione (Diamond, 2001 citato in (Crisci, 2019));
- a 4/5 anni aumenta la flessibilità cognitiva e compare il controllo attentivo;
- a 5 anni si acquisiscono le capacità di pianificazione, di formulare strategie e di *decision making* basato sulla motivazione;
- dopo i 7 anni aumentano ulteriormente la flessibilità cognitiva e la velocità di esecuzione;
- tra i 9 e i 12 anni aumenta l'efficienza della WM e migliora la capacità di resistere alle interferenze esterne ed interne.

In riferimento alle tre componenti principali del modello di Miyake e collaboratori (2000), altri autori hanno individuato l'età di sviluppo tipico in cui un bambino dovrebbe sviluppare le diverse FE (Vicari & DiVara, 2017) (vedi tab. 1).

Funzione esecutiva	Età di sviluppo	Riferimento
Memoria di lavoro	3-4 anni	Monette et al., 2015
Inibizione	3-4 anni	Monette et al., 2015
Flessibilità cognitiva	3-4 anni	Dajani e Uddin, 2015; Buss e Spencer, 2014

Tabella 1: Età di sviluppo delle funzioni esecutive

1.2.2 Gli strumenti di misurazione

Per la valutazione delle FE in un individuo sono stati ideati diversi strumenti di misurazione, distinguibili in 2 categorie: i *performance-based task*, cioè i test basati sulla prestazione del soggetto in una o più prove e i *parent/teacher report*, basati su quanto riportato in un questionario dai genitori e/o dagli insegnanti del bambino.

Gli strumenti più usati per l'*assessment* delle FE sono:

- *Behavior Rating Inventory of Executive Function 2nd Edition* (BRIEF2) (Gioia, Isquith, Guy, & Kenworthy, 2016). Si tratta di un questionario standardizzato, compilato dai genitori o dagli insegnanti e composto da otto scale che risultano in un “Indice di Regolazione Comportamentale” (BRI) e in un “Indice di Metacognizione” (MI). E’ caratterizzato da forti proprietà psicometriche ed è adatto alla valutazione delle FE in bambini con disturbi dello sviluppo o acquisiti, inclusa la LLA (Walsh et al., 2015);
- *Wechsler Intelligence Scale for Children 4th Edition* (WISC-IV) (Wechsler & Wechsler, 2003). Si tratta di un utile strumento nella valutazione neuropsicologica e permette di misurare specifici domini cognitivi, attraverso ad esempio “l’indice di Memoria di Lavoro” (IML) e “l’indice di Velocità di Elaborazione” (IVE);
- *Stroop Color Word Interference Test* (Marzocchi, Re, & Cornoldi, 2010), un test molto comune che misura l’attenzione selettiva e la capacità di inibizione;
- *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) (Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtiss, 1993), un test che misura la flessibilità cognitiva;
- d2-R - Test di Attenzione concentrata (Brickenkamp, Schmidt-Atzert, & Liepmann, 2013), uno degli strumenti attuali più rapidi per l'*assessment* dell’attenzione e della concentrazione.

1.3 L'ospedalizzazione pediatrica

Nel caso di malattie gravi, come la LLA, la malattia si accompagna all'ospedalizzazione, più o meno lunga, o ad una frequentazione prolungata dell'ospedale da parte del piccolo paziente e della sua famiglia. Come ha affermato Ripamonti (2015), il ricovero in ospedale rappresenta un evento potenzialmente traumatico, soprattutto per un bambino, poiché conduce a sensazioni negative quali stress, paura e minaccia e costringe ad un drastico cambiamento delle abitudini quotidiane, a partire dagli amici, dai compagni di scuola, dagli insegnanti, dai giochi e da tutto ciò che riguarda il proprio ambiente che, in quanto noto e familiare, non solo è rassicurante, ma contribuisce a strutturare l'identità in via di sviluppo. La condizione di ricovero comporta per il bambino disagio e sofferenza di entità variabile, che dipendono dalla gravità della sua malattia, dalla separazione dal nucleo familiare, dalla necessità di adeguarsi a nuovi ritmi, dalla rinuncia parziale o totale della propria intimità e dallo stato di dipendenza dagli altri. Il bisogno maggiormente espresso dai bambini oncologici è quello di ottenere una "normalità di vita": per andare incontro a questa necessità nella maggior parte degli ospedali pediatrici è presente una sezione dedicata all'istruzione. La scuola in ospedale impegna il bambino per circa un'ora al giorno e si avvale di un approccio diverso rispetto a quello tradizionale poiché la LLA e le sue terapie comportano stanchezza e minori capacità attentive. I classici compiti scolastici vengono quindi sostituiti da schede da compilare e dalla visione di videoregistrazioni che motivino maggiormente l'attenzione del bambino (Hodges, 2010 citato in (Cutrupi, 2021)).

Nel 2019, l'AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica) in collaborazione con Amgen³ ha introdotto il progetto "Scuola e giochi in corsia"⁴. Si tratta di un progetto finalizzato alla creazione di un ecosistema di supporto per

³ Amgen è un'azienda leader nel settore delle biotecnologie.

⁴ "Scuola e giochi in corsia" è un progetto partito dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e attualmente coinvolge 10 centri AIEOP sul territorio nazionale (Roma, Monza, Padova, Torino, Trieste, Bologna, Firenze, Napoli, Bari e Palermo).

i pazienti pediatrici, grazie alla presenza di psiconcologi e insegnanti in ospedale anche durante i periodi di vacanze scolastiche e grazie alla disponibilità di strumenti innovativi didattici e ludico-ricreativi quali *iPad*, *Kindle*, giochi di realtà virtuale e palestre virtuali mediante l'uso di *WII Balance* nei percorsi riabilitativi. L'obiettivo prioritario dell'AIEOP è favorire le iniziative che valorizzano l'umanizzazione dell'assistenza al bambino oncologico e alla sua famiglia, alleviando il senso di isolamento in ospedale e facilitandone il rientro nella vita quotidiana al termine delle cure. Come ha spiegato Marco Zecca, presidente AIEOP e direttore UOC (Unità Operativa Complessa) "Oncoematologia Pediatrica" del Policlinico San Matteo di Pavia

è fondamentale considerare chi è ammalato di LLA e viene sottoposto a CT non come un paziente bensì come un bambino che ha bisogno oltre che di cure mediche all'avanguardia anche di un'assistenza a 360 gradi che presti attenzione agli aspetti psicologici, ludico-ricreativi e didattici, considerandolo dunque nella sua interezza (AMGEN, 2019) (p.1).

Infine, il paziente che si ammala gravemente di LLA in età pediatrica è un soggetto in crescita che si ritrova costretto a sopportare carichi emotivi eccessivi per la sua età. Questo da un lato lo costringe ad un adeguamento precoce al mondo adulto e dall'altro gli impone situazioni di dipendenza che rallentano il suo sviluppo, portandolo ad esempio alla messa in atto di comportamenti regressivi (Cannella, Margarito, Sebastianutto, & Vano, 2010).

L'esperienza di ospedalizzazione segna per un bambino malato di LLA una frattura del vivere quotidiano, interrompendo lo scorrere del tempo e le sue abitudini e per questo Fois (2013) ha sottolineato l'importanza di garantire "la possibilità di un bambino di essere un bambino, la possibilità di poter cogliere la leggerezza dell'esistenza anche all'interno della malattia" (p.91).

2. Effetti sulle funzioni esecutive

Grazie alla disponibilità di strategie terapeutiche multidisciplinari nella gestione della LLA pediatrica, il tasso di bambini che sopravvivono a questa malattia è aumentato considerevolmente rispetto al passato. Questo aumento si è tradotto in un incremento della popolazione dei pazienti lungo sopravvissuti (*Long Term Survivors - LTS*), cioè vivi oltre due anni dalla sospensione delle terapie antineoplastiche (Riccio et al., 2016). Tuttavia, questa crescita dell'aspettativa di vita comporta un maggior rischio cumulativo di avere conseguenze tardive negative dovute alla malattia stessa e ai trattamenti antitumorali (I tumori in Italia - Rapporto 2012 citato in (Riccio et al., 2016)).

2.1 Effetti prima del trattamento

Nello studio dei deterioramenti cognitivi che possono essere presenti nei LTS alla LLA pediatrica, è importante analizzare separatamente se questi cambiamenti nel funzionamento del cervello sono dovuti solo alla malattia e allo stress che essa comporta o solo ai trattamenti utilizzati quali la CT e la RTC o ad entrambi i fattori.

Per indagare gli effetti provocati esclusivamente dalla malattia, Hu et al. (2017), hanno svolto uno studio, applicando il metodo dell'omogeneità regionale (*Regional Homogeneity - ReHo*) ai dati RS-fMRI (*Resting State-functional Magnetic Resonance Imaging*) e indagando i cambiamenti di ReHo nei pazienti in stato di riposo. La ReHo è una tecnica che misura la somiglianza delle serie temporali in un dato *voxel*¹

¹ Il *voxel* è un'unità di misura del volume e corrisponde alla controparte tridimensionale del *pixel* bidimensionale.

con quelle dei suoi vicini e che si rivela utile per valutare le attività cerebrali a riposo. Laddove i valori di ReHo siano superiori a quelli normalmente attesi si deduce ci sia un aumento dell'attività cerebrale locale; al contrario dove si riscontrino valori diminuiti di ReHo, l'attività cerebrale locale risulta ridotta. In questo studio sono stati coinvolti 14 pazienti con nuova diagnosi di LLA e non ancora sottoposti a CT e un gruppo di controllo (*Healthy Control* - HC). Per poter testare la loro funzione cerebrale, tutti i partecipanti sono stati osservati con la fMRI in condizione di riposo. Attraverso la fMRI gli autori hanno riscontrato una ReHo significativamente ridotta nei pazienti con diagnosi di LLA rispetto al gruppo di controllo nel *Default Mode Network* (DMN)², nel lobo temporale bilaterale (adibito all'elaborazione dell'affettività, delle reazioni e dei comportamenti istintivi, della memoria e della percezione uditiva), nel lobo occipitale bilaterale (adibito all'elaborazione e all'interpretazione degli stimoli visivi), nel lobo frontale sinistro (coinvolto nei processi di apprendimento, di memoria a lungo termine e di produzione del linguaggio parlato e scritto), nel giro precentrale e nel cervelletto bilaterale. Al contrario è stato osservato nei pazienti con LLA rispetto a HC, un aumento di ReHo nel lobo frontale destro (nell'area del linguaggio), nel giro frontale superiore e medio destro e nel lobulo parietale inferiore destro (vedi fig. 2.1, 2.2 e 2.3). Alla luce di queste osservazioni Hu et al. (2017) hanno concluso che la diminuzione di ReHO nel DMN e nell'area linguistica sinistra potrebbe essere associata rispettivamente ad ampi deficit cognitivi e ad un potenziale deterioramento del linguaggio. L'aumento di ReHo nell'area linguistica destra potrebbe invece essere dovuto ad un meccanismo di compensazione. In conclusione, Hu et al. hanno affermato che le funzioni cerebrali alterate sono associate ad un cambiamento cognitivo e linguistico, suggerendo che ci possa essere un deterioramento cognitivo prima della CT. Inoltre, gli autori hanno affiancato alla fMRI un test d'intelligenza, la WISC (Wechsler & Wechsler, 2003), il quale al

² Il DMN è una rete neurale estremamente ampia, formata da varie regioni cerebrali distinte tra loro che sincronizzano la loro attività quando il soggetto si trova vigile, con gli occhi chiusi e non coinvolto attivamente in compiti specifici. Il DMN svolge un ruolo cruciale nei processi cognitivi di ordine superiore; dunque le sue alterazioni strutturali e funzionali sono associate ad un'ampia gamma di disturbi neuropsicologici.

contrario della fMRI non ha rilevato differenze significative nel Quoziente Intellettivo (QI) totale, verbale e di *performance* tra i pazienti LLA e HC. Questo fa pensare che la fMRI potrebbe essere in grado di rilevare alterazioni della funzione cerebrale prima di quanto non riesca a fare la WISC. Se così fosse la ReHo applicata ai dati della fMRI potrebbe avere una preziosa applicazione clinica nel rilevamento precoce e tempestivo di danni cerebrali in bambini con LLA. Per poterlo affermare con certezza sono però necessarie ulteriori indagini sui disturbi cognitivi nella LLA e studi di *follow-up* per misurare e confrontare la funzione cerebrale nei bambini con LLA prima e dopo la CT. Inoltre sarebbe necessario ripetere lo stesso studio con un campione più ampio, poichè questo studio si è basato sui risultati di pochi soggetti, tutti provenienti dalla stessa città, Shenzhen (Cina) (Hu et al., 2017).

Campbell e collaboratori (2009) si sono focalizzati invece sullo stress provocato dalla malattia oncologica e hanno dimostrato che lo stress sperimentato dal piccolo paziente durante il trattamento e le sue difficoltà di coping sono associati a problemi esecutivi nei sopravvissuti (Godoy et al., 2020). “In situazioni di stress psicologici e fisici prolungati e ripetitivi, come la diagnosi e il trattamento di cancro, i meccanismi allostatici dello stress potrebbero non rispondere efficacemente, determinando un “carico allostatico”” (Andreotti et al., 2015, p. 402, tda citato in (Godoy et al., 2020)), cioè un prezzo che l’organismo di questi bambini deve pagare per adattarsi alle condizioni mutevoli che affronta.

2.2 Effetti dopo il trattamento

Oltre ai danni neurocognitivi che sembrerebbero essere provocati solo dall’insorgenza della LLA e dallo stress da essa causato, è stato documentato da numerosi studi che anche i trattamenti utilizzati nella terapia di questa malattia possono indurre danni simili, acuti o a distanza, con un forte impatto sulla qualità della vita quotidiana.

Con l’obiettivo di valutare l’insorgenza di deficit cognitivi e nelle FE in pazienti trattati con CT e RTC rispetto ad uno standard di riferimento e anche per valutare eventuali differenze tra pazienti sottoposti solo a CT e quelli trattati sia con CT che RTC, Riccio et al. (2016), hanno condotto uno studio trasversale della durata

di 10 mesi. Presso il dipartimento di oncologia del Presidio Ospedaliero Pausilipon di Napoli, gli autori hanno reclutato 26 LTS, di cui 13 avevano ricevuto solo CT sistemica e intratecale (gruppo B) e 13 sia CT che RTC (gruppo A). Le prestazioni neurocognitive di tutti i partecipanti sono state esplorate attraverso le scale WAIS-R (Wechsler & Wechsler, 1997) e WISC-IV (Wechsler & Wechsler, 2003), il Test d2-R (Brickenkamp et al., 2013) e il WCST (Heaton et al., 1993), utilizzati per valutare il profilo cognitivo globale, l'attenzione, la concentrazione, la WM e altre FE. Successivamente è stato applicato il *test t-Student* per confrontare i gruppi. Dall'analisi delle prestazioni dei 26 partecipanti, sono emerse alterazioni cognitive e nelle FE rispetto allo standard atteso, in particolare nella WM, nella concentrazione e nell'attenzione. Queste alterazioni sono risultate più evidenti nel gruppo A, trattato sia con CT che con RTC, suggerendo un'incidenza maggiore di questi due trattamenti combinati sul SNC. Tuttavia, le differenze tra i gruppi A e B sono risultate statisticamente significative solo per alcuni *subtest*: ad esempio "Memoria di cifre" e "Associazioni di simboli a numeri". Con la consapevolezza di una scarsa numerosità campionaria e dell'assenza di una popolazione sana di controllo, è importante evidenziare che questo studio ha rilevato conseguenze avverse dei regimi chemio e radioterapici sulle FE. Così come questo studio, altre evidenze scientifiche suggeriscono che i pazienti trattati con RTC sono a maggior rischio di deterioramento cognitivo rispetto a quelli trattati solo con CT e che gli effetti della RTC sulle FE sono ritardati e potrebbero essere evidenti solo dopo tanti anni dalla conclusione del trattamento (Riccio et al., 2016). Infine, Riccio et al. (2016) hanno voluto ricordare ai reparti di oncologia pediatrica l'importanza di una stratificazione iniziale del rischio nei bambini affetti da LLA, per ridurre il carico terapeutico nei soggetti con minor rischio di ricaduta della malattia e quindi prevenire l'insorgenza di effetti avversi sulle FE in un'ampia percentuale di pazienti.

Con lo stesso obiettivo di investigare gli effetti dei trattamenti della LLA sulle FE e con quello di individuare gli strumenti migliori per valutare le FE nei LTS, nel 2020 Godoy et al. hanno condotto una revisione sistematica. Gli autori hanno raccolto 84 studi da cinque *database* elettronici: MEDLINE (PubMed), PsycINFO, WebOfScience, LILACS e IBECs. Gli studi selezionati per l'analisi erano eterogenei

relativamente agli strumenti di misura delle FE, alla funzione esecutiva valutata e ai metodi di confronto usati. Nonostante l'eterogeneità dei metodi di valutazione e degli strumenti usati, la maggior parte di questi studi ha concordato nel riportare prestazioni più scarse nei LTS in termini di WM, controllo inibitorio e flessibilità cognitiva rispetto ai controlli tipici, ma non sempre rispetto ai campioni normativi. Ciò significa che, in contesti clinici, in molti pazienti con LLA non verrebbe riconosciuta una compromissione clinica delle FE secondo le norme del test, sebbene le loro prestazioni potrebbero essere inferiori a quelle dei loro coetanei a sviluppo tipico. Analizzando più attentamente i risultati, sono state riscontrate discrepanze nel confronto delle prestazioni dei LTS con i controlli tipici e con i campioni normativi, suggerendo che alcuni compiti basati sulle prestazioni, quali il "Test di interferenza tra parole e colori", potrebbero avere norme più rigide o costrutti diversi da altri. Inoltre sono emerse alcune incongruenze tra i *performance-based task* e i *parent report*, facendo ipotizzare che queste misure valutino costrutti sottostanti diversi (Eycke e Dewey, 2016; Toplak et al., 2013 citati in (Godoy et al., 2020)). Alla luce di queste discrepanze, Godoy e collaboratori (2020) hanno tentato di proporre metodi e misure standardizzati per valutare le FE nei pazienti con LLA pediatrica, sia durante che dopo il trattamento. Tra le loro proposte si trovano:

- una valutazione longitudinale prima, durante e dopo il trattamento;
- l'uso di strumenti di misura complementari, combinando compiti basati sulle prestazioni e scale di valutazione come il BRIEF2 (Gioia et al., 2016);
- l'uso di protocolli con la stessa combinazione di compiti e scale in diversi momenti del trattamento, facendo attenzione all'effetto "pratica".

2.3 Osservazioni anatomiche

Oltre alle differenze riscontrate nella gravità e nel tipo di alterazioni cognitive che seguono la CT rispetto alla CT insieme alla RTC, nel 2016 Aloj et al. hanno indagato le alterazioni volumetriche cerebrali in 26 LTS dopo LLA, di cui 13 trattati solo con CT (gruppo B) e 13 sia con CT che con RTC (gruppo A). Servendosi

della RM cerebrale strutturale con analisi morfometrica automatizzata (VBM), gli autori hanno misurato i volumi di materia bianca, di materia grigia, di liquor e quelli di singole regioni cerebrali nei 26 partecipanti. Come avevano ipotizzato inizialmente, le differenze più significative sono state osservate nei soggetti sottoposti sia a CT che a RTC. Nello specifico nel gruppo A è stato rilevato un volume minore nelle seguenti aree cerebrali: cervelletto destro, giro occipitale superiore sinistro, giro temporale medio sinistro, lobulo parietale inferiore bilaterale (vedi tab. 2). Attraverso un'analisi psicométrica mediante WAIS-R (Wechsler & Wechsler, 1997), i soggetti con più di 16 anni del gruppo A hanno ottenuto risultati significativamente peggiori per intelligenza, memoria e attenzione, mentre nessuna differenza è stata riscontrata per WISC-IV (Wechsler & Wechsler, 2003), d2-R (Brickenkamp et al., 2013) e WCST (Heaton et al., 1993). Le alterazioni neuroanatomiche identificate nel gruppo A potrebbero quindi essere correlate con i deficit neurocognitivi a distanza ma per poter confermare tali risultati sono necessari studi su popolazioni più ampie (Aloj et al., 2016). Altri studi di neuroimmagine hanno riportato risultati simili, osservando in individui sopravvissuti a LLA pediatrica rispetto ad un gruppo di controllo una superficie più piccola della corteccia cerebrale prefrontale (Tamnes et al., 2015 citato in (Godoy et al., 2020)), un volume ridotto di materia bianca nei lobi frontali (Carey et al., 2008; Edelman et al., 2014 citati in (Godoy et al., 2020)) e una connettività neurale alterata nelle regioni parietale, frontale, ippocampale, amigdalar, talamica e occipitale (Kesler et al., 2016 citato in (Godoy et al., 2020)). Con la consapevolezza che la CPF costituisca il livello più elevato della gerarchia corticale e svolga un ruolo fondamentale nelle FE (Fuster, 2001 citato in (Godoy et al., 2020)), segue che uno scarso volume di materia bianca e grigia nei lobi frontali dopo il trattamento sia associato ad una compromissione nelle FE (Carey et al., 2008; Tamnes et al., 2015; van der Plas et al., 2016 citati in (Godoy et al., 2020)).

In aggiunta è importante ricordare che i trattamenti contro la LLA eseguiti durante l'infanzia vanno ad agire su lobi frontali immaturi e quindi molto sensibili a danni dovuti alla CT, in quanto la mielinizzazione è un processo "caudo-rostrale" e la CPF impiega più tempo per evolvere e maturare rispetto ad altre regioni cerebrali (Van der Plas et al., 2015 citato in (Godoy et al., 2020)).

2.4 Fattori di rischio

I fattori di rischio associati all'insorgenza di deterioramenti neurocognitivi e a ripercussioni sulla vita quotidiana in seguito alla LLA pediatrica sono molteplici. Da una parte ci sono quelli legati al tipo di trattamento utilizzato: irradiazione cranica (RTC) e chemioterapia intratecale (in particolare l'alta dose di Metotrexato intratecale (MTX)); dall'altra ci sono il sesso femminile (Jain et al., 2009; Krappmann et al., 2007; Precourt et al., 2002 citati in (Walsh et al., 2015)), l'età al momento della diagnosi (< 5 anni; Buizer et al., 2009 citato in (Walsh et al., 2015)) e il tempo trascorso dalla fine del trattamento (Espy et al., 2001 citato in (Walsh et al., 2015)).

Per indagare l'incidenza di questi fattori, nel 2015 Walsh et al. hanno condotto uno studio su un campione di 256 bambini sopravvissuti alla LLA e hanno analizzato le risposte al BRIEF2 (Gioia et al., 2016) date dai loro genitori. Dall'analisi di queste risposte non è stata riscontrata nessuna associazione tra l'età al momento della diagnosi e gli effetti sulle FE né tra il tipo di trattamento e gli effetti sulle FE, suggerendo in generale la presenza di deficit esecutivi ridotti e poco severi. Altri autori, tra cui Jacola et al. (2016) e Krappmann et al. (2007), concordano invece nell'identificare il sesso femminile e la giovane età al momento della diagnosi come i principali fattori di rischio di conseguenze negative alla LLA. Questi due fattori sembrerebbero essere associati ad una maggiore frequenza di problemi in seguito alla malattia (Jacola et al., 2016; Krappmann et al., 2007 citati in (Koerner et al., 2019)) e ad un peggiore stato socioeconomico futuro (Harila-Saari et al., 2007 citato in (Kızılocak & Okcu, 2019)). Sempre per indagare i rischi comportati dall'essere femmina, nel 2010 è stato condotto uno studio in Svezia, al termine del quale i LTS alla LLA di sesso femminile riportarono un rischio maggiore di ottenere livelli più bassi di educazione rispetto ai sopravvissuti di sesso maschile e al gruppo di controllo (Holmqvist et al., 2010 citato in (Kızılocak & Okcu, 2019)). Anche il fatto di essere più giovani al momento della diagnosi risultò essere associato ad un livello più basso di educazione e ad un reddito più basso, insieme ad una minore probabilità di sposarsi e di avere figli. Tuttavia, i principali responsabili di queste associazioni sembrerebbero essere l'utilizzo di irradiazione cranica e la somministrazione di steroidi e di MTX

durante il trattamento (Kızılocak & Okcu, 2019).

2.5 Impatto sulla vita quotidiana

Come dimostrato dagli studi descritti sopra, molti bambini sopravvissuti alla LLA portano con sé compromissioni neurocognitive, prima fra tutte una compromissione nelle FE, che a cascata ha un impatto negativo sulla vita quotidiana. Le FE svolgono infatti un ruolo fondamentale nella capacità di autocontrollo, nei comportamenti sequenziali, nel controllo emotivo e nella flessibilità attentiva (Diamond, 2013; Hofmann et al., 2012 citati in (Godoy et al., 2020)). Di conseguenza effetti negativi sulle FE causati dalla LLA stessa, dai trattamenti (CT e RTC) e dall'ospedalizzazione possono influenzare la quotidianità degli individui sopravvissuti al tumore pediatrico. Ad esempio sono state riscontrate associazioni tra un controllo inibitorio deficitario e un maggior rischio di obesità (Borella et al., 2010; Riggs et al., 2010 citati in (Godoy et al., 2020)); tra un deficit nel controllo inibitorio e scarse capacità di comprensione della lettura (Nes et al., 2009 citato in (Godoy et al., 2020)); tra un deficit nella WM e scarse abilità matematiche (Davis et al., 2010 citato in (Godoy et al., 2020)); tra un deficit globale nelle FE e dolore cronico (Nes et al., 2009 citato in (Godoy et al., 2020)); tra un deficit globale nelle FE e una scarsa percezione della qualità della propria vita in adulti sopravvissuti a LLA rispetto ad un controllo tipico (Hackman et al., 2015 citato in (Godoy et al., 2020)). Anche Riccio et al. (2016) hanno evidenziato che i regimi chemio e radioterapici hanno conseguenze estremamente disabilitanti sulle FE, in quanto incidono sulla salute mentale, sul rendimento scolastico, sul successo in ambito lavorativo e, pertanto, sono associate ad una riduzione generale della qualità della vita. Anche altri autori hanno considerato critico il funzionamento esecutivo per il successo nella scuola, nel lavoro, nello sport e nella vita in generale (Bailey, 2007; Moffitt et al., 2011; Vestberg et al., 2017 citati in (Godoy et al., 2020)). Questo perchè una compromissione delle FE rende difficile assumere comportamenti indipendenti e intenzionali orientati a formulare e raggiungere obiettivi, poichè impedisce una corretta inibizione delle risposte automatiche, una pianificazione, un monitoraggio e una memorizzazione dell'obiettivo finale durante lo svolgimento

dell'attività (Crescioni et al., 2011 citato in (Godoy et al., 2020)).

2.6 Relazione tra FE e capacità genitoriali

Di fronte ad una malattia come la LLA diagnosticata in età pediatrica, rimane insostituibile il ruolo dei genitori, i quali nella maggior parte dei casi rappresentano il punto di riferimento principale per il bambino. I genitori devono quindi sostenere il loro bambino nell'affrontare l'esperienza di malattia e a loro volta devono essere sostenuti e aiutati, sia per riprendersi dalla comunicazione della diagnosi che per mettere in atto le risposte più adatte per lo sviluppo del figlio malato (Cannella et al., 2010). Alcune ricerche svolte tra bambini afflitti da malattie pediatriche hanno rivelato che spesso i genitori rispondono alla malattia del proprio figlio con un comportamento di iperprotezione e che questo atteggiamento potrebbe essere legato ad una maggiore vulnerabilità percepita nel bambino (Sharkey et al., 2019).

Nel 2019 Sharkey e collaboratori si sono posti l'obiettivo di indagare la relazione tra le FE e le capacità genitoriali in 188 bambini sopravvissuti a LLA trattati solo con CT. I genitori hanno risposto alle domande di 3 questionari: il *Decision Making Questionnaire* (DMQ), la *Parental Overprotection Scale* (POS) e la *Child Vulnerability Scale* (CVS); i bambini hanno risposto a test per la valutazione delle FE e di abilità cognitive generali. I risultati ottenuti hanno confermato che i genitori tendono a rispondere alle difficoltà nelle FE del piccolo paziente oncologico con una maggiore iperprotezione, che potrebbe essere adattiva ma allo stesso tempo potrebbe non favorire uno sviluppo dell'indipendenza. In particolare, i livelli di flessibilità cognitiva e di pianificazione sembrerebbero essere più elevati in quei bambini cresciuti da genitori poco iperprotettivi rispetto a quelli cresciuti da genitori che manifestano un comportamento di iperprotezione. Alla luce di questi risultati, diventa importante monitorare costantemente i pazienti sopravvissuti alla LLA, focalizzandosi non solo sugli effetti tardivi del trattamento del cancro ma anche sui possibili cambiamenti nelle risposte del figlio ai suoi genitori (Sharkey et al., 2019).

3. Programmi di *training* e prospettive future

3.1 Programmi di *training*

Come dimostrato dagli studi citati nel capitolo precedente, è ormai chiaro che i bambini sopravvissuti alla LLA siano esposti ad un elevato rischio di sviluppare deficit neurocognitivi e nelle FE (WM, attenzione, velocità di elaborazione e flessibilità cognitiva), causati da complesse interazioni tra variabili genetiche, farmacologiche, fattori ambientali e modalità di trattamento (Riccio et al., 2016).

Alla luce di questa osservazione, numerosi ricercatori nell'ambito delle neuroscienze e delle scienze cognitive, stanno cercando di individuare strumenti e programmi di *training* per ridurre queste compromissioni cognitive. Nel corso dell'ultimo decennio sono stati sperimentati diversi approcci, dalla somministrazione di medicinali psicostimolanti¹ a programmi di *training* impiegati in ambito clinico/ospedaliero o a casa (Hardy, Willard, Allen, & Bonner, 2013). Alcuni studiosi hanno somministrato a bambini sopravvissuti a LLA gli stessi medicinali che normalmente vengono dati ad individui con ADHD (*Attention-deficit/hyperactivity disorder*) per curare i loro deficit attentivi (Conklin et al., 2010; Thompson et al., 2001; Netson et al., 2011 citati in (Hardy et al., 2013)). Gli autori hanno dimostrato che questi medicinali riuscirebbero a ridurre i deficit attentivi anche nei soggetti con LLA. Nonostante i risultati positivi, questi psicostimolanti potrebbero causare effetti a lungo termine ancora sconosciuti (Jasper et al., 2009 citato in (Hardy et al., 2013)) e bambini

¹ Uno dei medicinali psicostimolanti più utilizzati è il metilfenidato (MPH), come il "Ritalin".

già medicalmente fragili e i loro genitori potrebbero mostrarsi riluttanti nel dover utilizzare medicinali psicoattivi (Charach et al., 2006 citato in (Hardy et al., 2013)). Un altro trattamento sperimentato è quello cognitivo nell'ambiente ospedaliero, dove i piccoli pazienti e le loro famiglie sarebbero costretti a recarsi di frequente. Il limite di questo approccio è proprio la necessità di recarsi fisicamente in ospedale, che spinge molti soggetti a non aderire al *training* cognitivo. Nonostante ciò, anche questo approccio sembrerebbe portare buoni risultati, sfruttando l'utilizzo di compiti finalizzati al miglioramento di abilità cognitive e all'acquisizione di nuove strategie per compensare i deficit (Hardy et al., 2013). Recentemente, infine, è emerso un nuovo tipo di *training* cognitivo computerizzato che può essere svolto in piena autonomia, nella propria casa e in qualsiasi momento della giornata. Si tratta di un insieme di programmi *software* che si focalizzano su una specifica abilità cognitiva e sfruttano la ripetizione di esercizi di difficoltà variabile. I vantaggi di questi programmi sono la possibilità di essere usati da remoto, la flessibilità temporale, l'arrivo di un *feedback* immediato e un facile monitoraggio dei progressi (Conklin et al., 2016). Nel 2012 Hardy e collaboratori, dopo aver testato il programma di *training* cognitivo "Captain's Log", hanno deciso di testare "CogmedRM", un programma di *training* computerizzato per il potenziamento della WM. Attraverso questo potenziamento, Reddick et al. (2003) e Schatz et al. (2000) hanno ipotizzato che *CogmedRM* potesse compensare i cambiamenti nell'intelligenza e nelle prestazioni accademiche dovuti a deficit nella WM e visibili nei LTS (Hardy et al., 2013). Gli autori hanno selezionato 20 partecipanti di età compresa tra 8 e 16 anni, sopravvissuti alla LLA o a tumore cerebrale² con deficit attentivi e/o nella WM. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale ad una condizione adattiva (in cui ad ogni risposta corretta gli esercizi diventavano più difficili) o ad una condizione non adattiva (in cui la difficoltà degli esercizi non aumentava mai). Tutti i partecipanti hanno completato 25 sessioni a casa, ricevendo settimanalmente un supporto telefonico. Al termine dello studio sono stati raccolti dati da *performance-based task* e da *parent-report* e oltre ad una

² Gli individui sopravvissuti a tumore cerebrale riportano solitamente compromissioni cognitive e fisiche maggiori rispetto ai sopravvissuti a LLA.

soddisfazione e ad un'aderenza generale, i genitori hanno riportato una riduzione nella disattenzione e minori difficoltà di apprendimento nei loro figli. I partecipanti assegnati alla condizione adattiva hanno mostrato miglioramenti significativi nella loro WM visiva, i quali sono stati riscontrati anche a distanza di 3 mesi senza ulteriore *training*. Non sono stati invece notati miglioramenti relativi alla WM verbale nè all'attenzione, ma questo potrebbe essere dovuto al fatto che la maggior parte degli esercizi del *CogmedRM* allenano la WM visiva e spaziale. Relativamente alla fondatezza di questi risultati, in futuro sarebbe necessario ripetere lo studio con un campione più ampio, fare attenzione ad un possibile "effetto pratica" e determinare come il programma di *training* influenzi la vita quotidiana dei sopravvissuti, la loro prestazione accademica e il loro funzionamento sociale. Infine, alla luce di ricerche che riportano cambiamenti nell'attività della CPF in seguito a *training* cognitivo computerizzato, studi futuri potrebbero integrare anche l'utilizzo di fMRI (Kesler et al., 2011 citato in (Hardy et al., 2013)).

Dimostrati i benefici a breve termine del programma *CogmedRM* negli individui con deficit nella WM (Bennett et al., 2013; Westerberg et al., 2007 citati in (Conklin et al., 2016)), nel 2016 Conklin e collaboratori hanno testato l'efficacia a lungo termine di questo programma. Gli autori hanno condotto uno studio su 68 pazienti trattati con terapie dirette sul SNC sopravvissuti alla LLA o a tumore cerebrale, assegnandoli in modo casuale all'intervento cognitivo computerizzato o ad un gruppo di controllo. Confrontando la prestazione immediatamente al termine del programma di *training* con quella dopo 10 settimane e quella dopo 6 mesi, la *performance* sembrerebbe rimanere stabile nel tempo. In particolare, i risultati hanno rivelato una persistenza maggiore dei miglioramenti nella WM e nella velocità di elaborazione rispetto a quelli nella capacità attentiva, che sembrerebbero non persistere nel tempo. "La prestazione nelle misure attentive ha dimostrato di variare molto a seconda di fattori situazionali quali l'ambiente, sonno adeguato, il livello di arousal, e l'assunzione di caffeina" (Helps et al., 2014; Louca e Short, 2014 citati in (Conklin et al., 2016), p. 226, tda). Ulteriori prove dell'efficacia degli interventi neurocognitivi al termine del trattamento stanno ancora emergendo ma gli interventi cognitivi computerizzati e domiciliari, quali *CogmedRM*, sembrano essere efficaci nel migliorare le capacità

cognitive, come la WM (Butler et al., 2008; Hardy et al., 2011; Moore et al., 2012 citati in (Godoy et al., 2020)) e le FE in generale (Kesler et al., 2011 citato in (Godoy et al., 2020)). Pfeiffer e Hutchinson (2018) ritengono che il tempo trascorso dalla fine del trattamento sia un fattore di rischio importante e per questo i programmi di *training* dovrebbero iniziare il prima possibile (durante o subito dopo la fine del trattamento) per portare a miglioramenti cognitivi efficaci (Godoy et al., 2020).

In aggiunta, Otero e collaboratori (2014) affermano che “un *training* mirato al potenziamento delle FE raggiunge migliori risultati quando è associato ad altre attività, come praticare un’arte marziale (karate, taekwondo) o qualsiasi altra disciplina sportiva e attività di rilassamento (yoga, *mindfulness*)” (Vicari & DiVara, 2017) (p.17).

3.2 L’intervento dello psiconcologo

Dimostrato da Campbell et al. (2009) che lo stress sperimentato dal bambino durante la malattia e il trattamento può essere associato a deficit nelle FE, le attuali ricerche non si focalizzano solo sul potenziamento cognitivo bensì anche su interventi più psicologici. A questo proposito svolge un ruolo cruciale la figura dello psiconcologo. Nella maggior parte dei casi si tratta di uno psicologo che ha ottenuto il “Diploma di specializzazione in psicoterapia” e ha conseguito un “Master universitario di II livello in Psiconcologia”; egli affianca i pazienti oncologici durante il percorso di cure, supportandoli nel ritrovare e scoprire le loro risorse e nell’utilizzarle nei momenti di maggiore fragilità. Il supporto psicologico fornito nei reparti ospedalieri di oncologia diventa uno spazio di espressione e contenimento dei vissuti emotivi dei pazienti, nonché un ponte di collegamento dentro-fuori dall’ospedale. Colloqui psicologici di sostegno rivolti al bambino e alla sua famiglia possono facilitare la comprensione degli aspetti medici della malattia e dei trattamenti necessari, possono aiutare nella gestione di emozioni e sentimenti quali rabbia, solitudine, paura e stress e possono favorire la comparsa di risposte adattive. Al termine del trattamento colloqui psicologici di *follow-up* possono garantire un monitoraggio dello stato cognitivo dei giovani pazienti, nonché del loro stato psico-emotivo, conseguenza di possibili effetti

collaterali a lungo termine legati al trattamento o al persistente vissuto di incertezza (Boni, 2010).

3.3 Prospettive future

Con il continuo aumento delle percentuali di sopravvivenza alla LLA, l'interesse psicologico si è spostato sempre più verso il tentativo di migliorare la qualità della vita di questi pazienti sopravvissuti. Alla luce di quanto scoperto fino ad ora, alcuni degli aspetti che le ricerche future dovrebbero considerare sono (Olson & Sands, 2016):

- la combinazione di più interventi: sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire con certezza se sia meglio l'impiego di un intervento cognitivo da solo o l'impiego di un intervento cognitivo in combinazione con un intervento farmacologico e/o con un'attività fisica;
- la funzione esecutiva *target* dell'intervento: ulteriori studi sono necessari per determinare se sono più efficaci i programmi di *training* che cercano di riparare e proteggere un singolo dominio cognitivo o quelli che pretendono di migliorare il funzionamento in più domini cognitivi;
- il *timing* dell'intervento: studi futuri dovrebbero analizzare i risultati di iniziare l'intervento in momenti diversi del trattamento o a diverse distanze temporali dal termine del trattamento. Essere consapevoli del momento preciso in cui i pazienti beneficiano maggiormente di un *training* cognitivo, potrebbe aumentare i loro miglioramenti cognitivi;
- le persone coinvolte nell'intervento: ricerche future dovrebbero confrontare i miglioramenti cognitivi di interventi che coinvolgono solo il bambino con quelli che coinvolgono il bambino e almeno un *caregiver*, solo i *caregiver* o il bambino e altre figure professionali;
- gli strumenti di valutazione: come dimostrato da Hu et al. (2017), la ReHo applicata ai dati della fMRI sembrerebbe permettere di rilevare alterazioni

della funzione cerebrale prima di quanto non riesca a fare un test cognitivo, la WISC (Wechsler & Wechsler, 2003). Alla luce di ciò, le ricerche future dovrebbero affiancare a test neuropsicologici *performance-based* altre misure quali *marker* biologici, RM o TAC per comprendere con maggior precisione i miglioramenti cognitivi e per individuare precocemente eventuali modificazioni cerebrali. Al contempo future linee di ricerca potrebbero mirare a sviluppare un test cognitivo che riesca ad individuare molto precocemente deficit cognitivi in soggetti con LLA rispetto ad un campione a sviluppo tipico, per poter così intervenire in modo immediato e più efficace;

- la necessità di un approccio multidisciplinare: accanto alle risorse della chirurgia, della CT e della RTC è importante in futuro dare uno spazio maggiore al sostegno psicologico dei piccoli malati e delle loro famiglie. Questo per riuscire ad affrontare non solo la malattia e il suo trattamento, ma anche il rientro nella vita “normale” una volta conseguita la guarigione (Cannella et al., 2010).

Oltre ad impiegare risorse nella ricerca di strumenti per ridurre e compensare i deficit cognitivi, è fondamentale impiegarle anche nello sviluppo di strategie di prevenzione. Una prima tecnica di prevenzione potrebbe essere la stratificazione iniziale del livello di rischio di ricadute della LLA nei diversi bambini, per riuscire a distinguere in maniera precisa i pazienti che necessitano di carichi di terapia più o meno elevati (Riccio et al., 2016). In secondo luogo, potrebbe rivelarsi molto utile indirizzare il medico verso il *follow-up* e verso l'individuazione precoce e la riabilitazione tempestiva dei pazienti che manifestano difficoltà in ambito neurocognitivo (Nathan et al., 2007 citato in (Riccio et al., 2016)). Regolari e complete valutazioni neuropsicologiche sono fortemente raccomandate, poichè le alterazioni neurocognitive potrebbero essere poco evidenti all'esame clinico del paziente, ma in realtà già sufficienti a compromettere la qualità della sua vita, le sue *performance* accademiche e il suo funzionamento sociale (Riccio et al., 2016). In combinazione alle valutazioni neuropsicologiche del figlio malato è importante che venga svolta una consultazione neuropsicologica con la famiglia, per educare i *caregiver* circa gli effetti cognitivi tipici dopo il trattamento, per anticipare loro a quali difficoltà potrebbero

andare incontro e quali comportamenti e deficit potrebbero insorgere nel loro figlio (difficoltà di apprendimento e scarsa attenzione) (Riccio et al., 2016). In questo modo verrebbero fornite ai *caregiver* le conoscenze e gli strumenti per affiancare e sostenere il figlio durante e dopo il trattamento, favorendo uno sviluppo adattivo e prevenendo la messa in atto di comportamenti di iperprotezione.

Infine, la valutazione delle funzioni neurocognitive e dei risultati accademici potrebbe costituire la base per la programmazione di interventi educativi speciali (Riccio et al., 2016). A tal proposito anche la scuola in ospedale può contribuire alla formazione cognitiva, alla crescita accademica (Askins e Moore, 2008; Butler et al. 2008 citati in (Godoy et al., 2020)), oltre che permettere di costruire ponti tra dentro e fuori il reparto e diminuire il senso di estraneità dal mondo “normale”. Al termine del trattamento, con il ritorno a scuola del bambino, è importante che medici e psicologi incoraggino una comunicazione continua tra genitori e insegnanti. Inizialmente, infatti, le difficoltà di questi bambini potrebbero non manifestarsi e quindi non essere affrontate tempestivamente, perchè fino alla scuola media e superiore l'apprendimento è molto meccanico e non richiede capacità di ragionamento nè il *problem solving*, impedendo la manifestazione di eventuali deficit nelle FE (Nathan et al., 2007). Con una comunicazione sincera dei genitori e maggior ascolto da parte degli insegnanti, si potrebbero aiutare questi bambini con semplici attenzioni quali collocare il bambino in prima fila dove ci sono meno distrazioni, ridurre il numero di *item* in test a risposta multipla, concedere più tempo per lo svolgimento di prove e suddividere il carico di studi in carichi più piccoli (Nathan et al., 2007).

3.4 Conclusioni

La sempre maggiore consapevolezza di medici, psicologi e ricercatori rispetto agli effetti che la LLA e il suo trattamento hanno sulle FE, può dare nuova spinta per le future ricerche di strumenti per prevenire e intervenire sugli effetti neurocognitivi ed esecutivi. Alla luce di molteplici studi, nello sviluppo di questi nuovi strumenti è importante prendere in considerazione la tempestività dell'intervento e soprattutto le esigenze di un bambino e quelle della sua famiglia, come il bisogno di non doversi

recare ulteriormente in ospedale o la preferenza di non dover assumere medicinali psicostimolanti. Tutte le ricerche, infine, dovranno avere come obiettivo non solo quello di “guarire il bambino, ma anche di offrirgli la migliore qualità di vita” (Boni, 2010) (p.6).

Riferimenti Bibliografici

- AIRC. (2022). *Leucemia linfoblastica acuta del bambino*. Retrieved from <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori-pediatrici/leucemia-linfoblastica-acuta-bambino>
- Aloj, G., Pastorino, G., Mazio, F., Riccio, M., D'Amico, A., Bravaccio, C., ... Poggi, V. (2016, 8). Uso della risonanza magnetica cerebrale con analisi morfometrica automatizzata per lo studio delle alterazioni volumetriche cerebrali di soggetti lungo sopravvivenuti dopo leucemia linfoblastica acuta diagnosticata in età pediatrica. *Hematology Reports*, 33-34. doi: <https://doi.org/10.4081/hr.2016.6611>
- AMGEN. (2019, 11). *Scuola e giochi in corsia: al via l'iniziativa per i piccoli pazienti con leucemie e patologie ematologiche*. Retrieved from <https://www.amgen.it/en/sala-stampa/featured-news/2019/11/scuola-e-giochi-in-corsia>
- Boni, E. (2010, 3). Percorsi di cura in oncoematologia pediatrica: l'importanza degli aspetti comunicativo-relazionali tra l'equipe curante ed i piccoli pazienti. *Fondazione IRCCS policlinico "San Matteo"*, 1-7. Retrieved from http://www.fondazioneofialucerebuffatonlus.org/Fondazione/Attivita2010_files/Progetto_Boni.pdf
- Brickenkamp, R., Schmidt-Atzert, L., & Liepmann, D. (2013). *d2-r test di attenzione concentrata*.
- Cannella, E., Margarito, A., Sebastianutto, M., & Vano, V. (2010). Oncologia pediatrica: Davide non è solo contro golia, programma "scienziati in azienda". *Fondazione Istud*. Retrieved from <https://docplayer.it/2020488-Oncologia-pediatria-davide-non-e-solo-contro-golia-project-work.html>
- Conklin, H. M., Ashford, J. M., Clark, K. N., Martin-Elbahesh, K., Hardy, K. K.,

- Merchant, T. E., ... Zhang, H. (2016, 6). Long-term efficacy of computerized cognitive training among survivors of childhood cancer: A single-blind randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Psychology*, 220-231. doi: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsw057>
- Crisci, G. (2019). *Adhd e funzioni esecutive [powerpoint]*. Retrieved from <https://psico.elearning.unipd.it/mod/folder/view.php?id=59068>
- Cutrupi, P. (2021, 10). *La malattia oncologica in età pediatrica: qualità di vita del bambino e della sua famiglia*. Retrieved from <https://www.stateofmind.it/2021/10/malattia-oncologica-bambino/>
- Gioia, A. G., Isquith, K. P., Guy, C. S., & Kenworthy, L. (2016). *Brief2: Test di valutazione delle funzioni esecutive in età scolare*.
- Godoy, P. B. G., Simionato, N. M., de Mello, C. B., & Suchecki, D. (2020, 9). Assessment of executive functions after treatment of childhood acute lymphoid leukemia: a systematic review. *Neuropsychology Review*, 30, 386-406. doi: <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09446-4>
- Hardy, K. K., Willard, V. W., Allen, T. M., & Bonner, M. J. (2013, 8). Working memory training in survivors of pediatric cancer: a randomized pilot study. *Psycho-Oncology*, 22, 1856-1865. doi: <https://doi.org/10.1002/pon.3222>
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc.
- Hu, Z., Zou, D., Mai, H., Yuan, X., Wang, L., Li, Y., ... Wen, F. (2017, 10). Altered brain function in new onset childhood acute lymphoblastic leukemia before chemotherapy: A resting-state fmri study. *Brain and Development*, 39, 743-750. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.04.014>
- Koerner, K. M., Insel, K. C., Hockenberry, M. J., Harris, L. L., Taylor, O. A., & Moore, I. M. (2019). Impact of childhood leukemia treatment on attention measured by the continuous performance test factor structure. *Oncology nursing forum*, 46, E98-E106. doi: <https://doi.org/10.1188/19.ONF.E98-E106>
- Kızılocak, H., & Okcu, F. (2019, 2). Late effects of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Turkish Journal of Hematology*, 36, 1-11.

doi: <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0150>

- Marzocchi, G. M., Re, A. M., & Cornoldi, C. (2010). *Stroop color word interference test, versione italiana*.
- Nathan, P. C., Patel, S. K., Dilley, K., Goldsby, R., Harvey, J., Jacobsen, C., . . . Armstrong, F. D. (2007, 8). Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 798–806. doi: <https://doi.org/0.1001/archpedi.161.8.798>
- Olson, K., & Sands, S. A. (2016). Cognitive training programs for childhood cancer patients and survivors: a critical review and future directions. *Child Neuropsychology*, 509—536. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/09297049.2015.1049941>
- Riccio, M. P., Pastorino, G., Poggi, V., Mazio, F., Paolo, N. D., D’Amico, A., . . . Bravaccio, C. (2016, 4). Effetti della radioterapia craniale e della chemioterapia sistemica e intratecale sulle funzioni cognitive ed esecutive in bambini, adolescenti e giovani adulti lungo sopravvivenuti dopo leucemia linfoblastica acuta diagnosticata in età pediatrica. *Giornale di Neuropsichiatria dell’Età Evolutiva*, 36(1), 1-13. Retrieved from <https://www.sinpia.eu/rivista/2016001/RICCIO.pdf>
- Santrock, J. (2008). *Psicologia dello sviluppo* (3rd ed.; M. H. Education, Ed.).
- Sharkey, C. M., Clawson, A. H., Mullins, L. L., Brinkman, T. M., Pui, C., Hudson, M. M., & Krull, K. R. (2019, 8). The relationship of child executive functions to parenting capacities in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric Blood & Cancer*, 66. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.27761>
- Vicari, S., & DiVara, S. (2017). *Funzioni esecutive e disturbi dello sviluppo* (Erickson, Ed.).
- Walsh, K. S., Paltin, I., Gioia, G. A., Isquith, P., Kadan-Lottick, N. S., Neglia, J. P., & Brouwers, P. (2015). Everyday executive function in standard-risk acute lymphoblastic leukemia survivors. *Child Neuropsychology*, 21, 78-89. doi: <https://doi.org/10.1080/09297049.2013.876491>
- Wechsler, D., & Wechsler, D. (1997). *Wechsler adult intelligence scale - revised*.
- Wechsler, D., & Wechsler, D. (2003). *Wisc-4: Wechsler intelligence scale for children 4° edition*.

Appendice

Figura 2.1

Risultati della mappa ReHo nel gruppo di controllo (t-test su un campione; $p < 0,001$, voxel > 10 , con poche correzioni). La scala dei colori indica un valore ReHo aumentato.

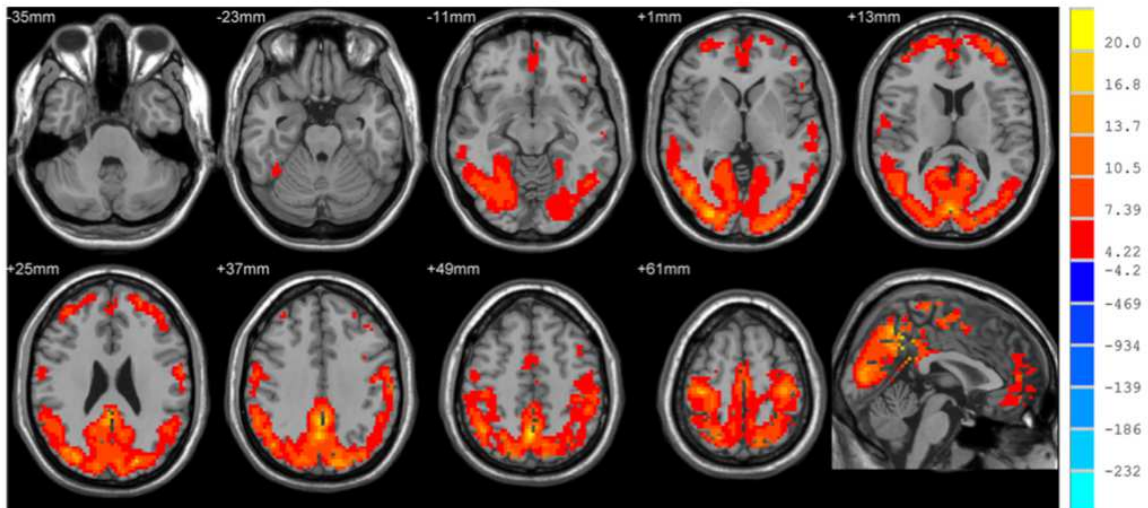


Figura 2.2

Risultati della mappa ReHo nei 14 pazienti con LLA diagnosticata in età pediatrica e non ancora sottoposti a CT (t-test su un campione; $p < 0,001$, voxel > 10 , con poche correzioni). La scala dei colori indica un valore ReHo aumentato.

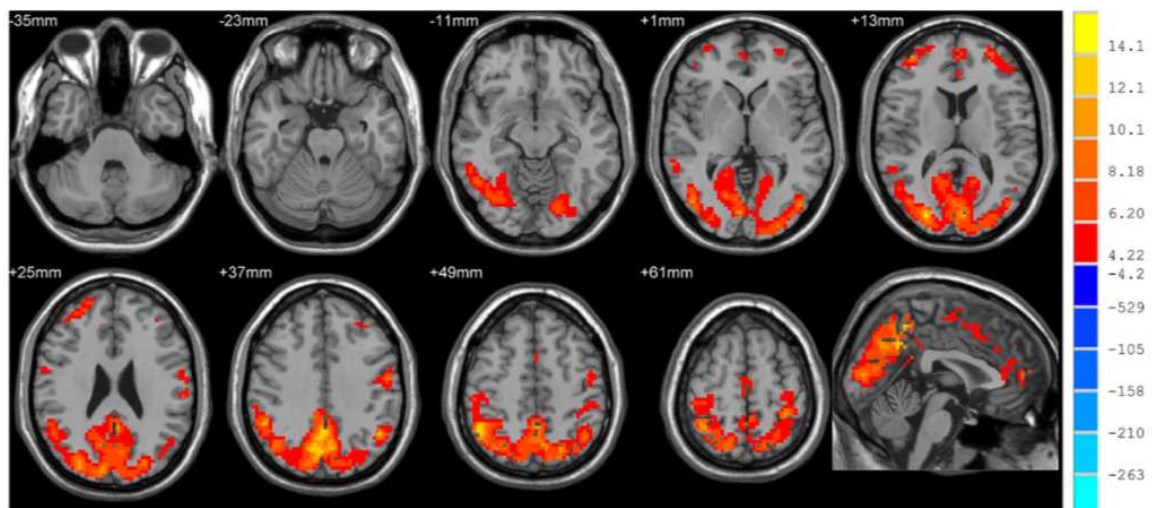


Figura 2.3

T-map statistica che mostra la differenza tra i pazienti con LLA diagnosticata in età pediatrica e il gruppo di controllo (t-test su campioni appaiati; $p < 0,001$, voxel > 10). I colori caldi indicano che $LLA > HC$, mentre i colori freddi indicano che $HC > LLA$.

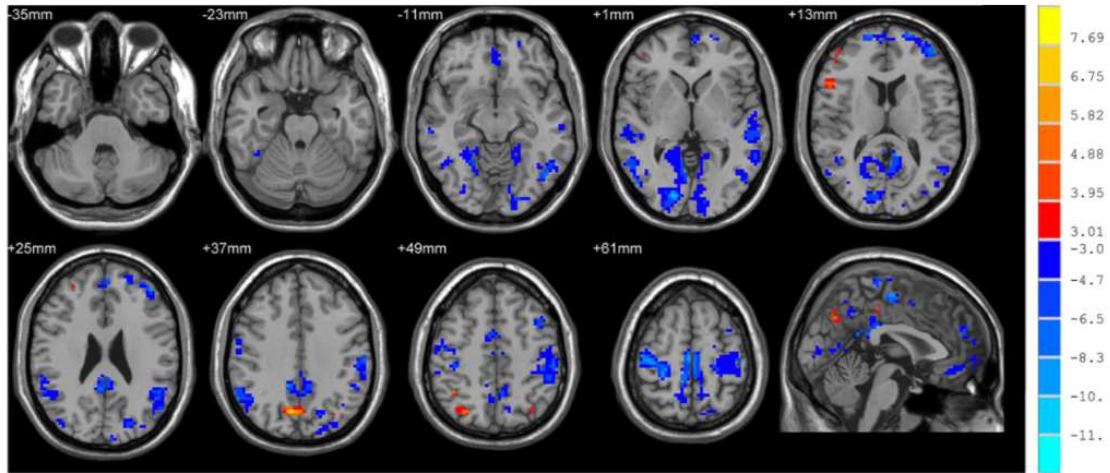


Tabella 2

Specifiche aree cerebrali che hanno mostrato una riduzione di volume di sostanza grigia statisticamente significativa nel gruppo A rispetto al gruppo B con analisi VBM.

Area cerebrale	Emilato	x	y	z	p value
FRONTALE					
Giro frontale superiore	SX	- 21	- 4	66	<0,01
Giro frontale superiore	DX	20	- 16	72	<0,01
Giro frontale inferiore	DX	47	41	0	<0,01
Frontale postero mediale	SX	- 7	- 20	52	<0,01
Frontale postero mediale	DX	15	10	64	<0,01
Giro precentrale	DX	19	- 17	73	<0,01
PARIETALE					
Lobulo paracentrale	SX	- 10	- 35	77	<0,01
Giro postcentrale	SX	- 16	- 35	71	<0,01
Lobulo parietale inferiore	SX	- 40	- 54	40	<0,01
Lobulo parietale inferiore	DX	46	- 40	46	<0,01
Precuneo	DX	7	- 48	15	<0,01
TEMPORALE					
Giro temporale medio	SX	- 57	- 32	- 7	<0,01
Polo temporale mediale	DX	36	5	- 32	<0,01
Giro paraippocampale	DX	37	- 24	- 18	<0,01
SISTEMA LIMBICO					
Cor. del cingolo mediale	SX	- 13	- 20	46	<0,01
Cor. del cingolo mediale	DX	8	- 17	45	<0,01
Cor. del cingolo posteriore	DX	7	- 45	26	<0,01
OCCIPITALE					
Giro occipitale superiore	SX	- 19	- 67	29	<0,01
CERVELLETTO					
	DX	46	- 69	- 20	<0,01